

Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları



Editörler

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Doç. Dr. Ali Ayyıldız

Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu



TÜRK
ANDROLOJİ
DERNEĞİ

Ekim 2002

Türk Androloji Derneği Süreli Yayını

Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları

Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları

Editörler

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Doç. Dr. Ali Ayyıldız

Prof. Dr. Önder Yaman

Prof. Dr. İrfan Orhan

Prof. Dr. Ramazan Aşcı

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Prof. Dr. Mustafa F. Usta

Doç. Dr. Muammer Kendirci

Prof. Dr. Bülent Semerci

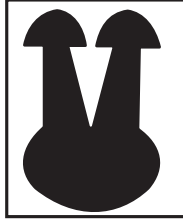
Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

ÇEVRENİN ERKEK CİNSEL VE ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ VE KORUNMA YOLLARI

Copyright © 2010

ISBN: 978-975-277-336-3

Bu kitabın her türlü yayın hakkı **yazarlarına** aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.



TÜRK
ANDROLOJİ
DERNEĞİ

İstanbul 1992

Kitabın Adı: Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları

Dizgi Düzenleme: Güneş Tıp Kitabevleri

Kapak Tasarım: Güneş Tıp Kitabevleri

Baskı: Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi

28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Türk Androloji Derneği

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu (Onursal Başkan)

Prof. Dr. Önder Yaman (Başkan)

Prof. Dr. Selahittin Çayan (Genel Yazman)

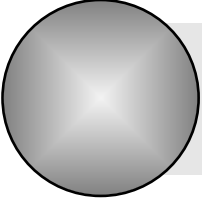
Prof. Dr. İrfan Orhan (Sayman)

Prof. Dr. Ramazan Aşcı (Üye)

Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu (Üye)

Prof. Dr. Mustafa F. Usta (Üye)

Doç. Dr. Muammer Kendirci (Üye)



Önsöz

Değerli okuyucular ve meslektaşlarımız,

Günümüzde değişen çevresel koşulların erkeklerin üreme ve cinsel sağlığını etkilediği bir gerçektir. İnsanoğlu günümüzde ürün elde etme, yaşam standartları, yerleşim gibi konularda akıl almaz olanaklara kavuşurken, çevre üzerindeki olumsuz etkisi artmış, kendi varlığını tehlikeye düşürür duruma gelmiştir. Özellikle batı ülkelerinde inmemiş testis, hipospadias gibi doğumsal, testis tümörleri ve üreme ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi kazanılmış hastalıkların artış göstermesi çevresel faktörlerin araştırılması yönünde önemli bir tetikleyici güç olmuştur.

Türk Androloji Derneği, eğitim, bilim ve teknoloji politikası kapsamında, bu konudaki kaynak yetersizliğini gidermek için “**ÇEVRENİN ERKEK CİNSEL VE ÜREME SAĞLIĞINA ETKİSİ VE KORUNMA YOLLARI**” adlı kitabı sizlere sunmaktadır.

Kitabın proje aşaması ve bilimsel içeriği Türk Androloji Yönetim kurulu ve bilimsel kurul tarafından şekillendirilerek yazarların özverili çalışmalarıyla son halini almıştır. Kitap, ülkemizde konusunun uzmanları tarafından hazırlanan 41 bölümden oluşmaktadır. Kitapta bütün maddeleri ve alkol tüketimi, iklim, coğrafya, teknolojik gereçler, besin maddeleri ve beslenme alışkanlıkları, giyinme ve uyku alışkanlıkları, mesleklerin ve yaşam biçimi gibi objelerin ve yaşlanmanın erkek üreme ve cinsel sağlığına etkileri gibi konular irdelenecek korunma yolları önerilmektedir.

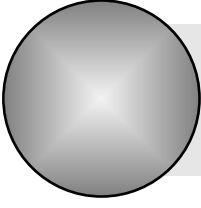
Kitabın hazırlanmasına katkı sağlayan tüm yazarlara ve basım sponsorluğunu üstlenen GlaxoSmithKline firmasına özellikle teşekkürlerimizi sunarız.

Kitabın üroloji ve androloji ile ilgili uzmanlık alanlarında çalışan tüm hekimler, öğrenciler ve sağlık elemanları yanında bu konularla ilgilenen tüm okuyuculara yararlı olacağına inanıyoruz.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu adına

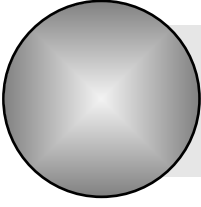


Yazarlar (Soyadı Sırasıyla)

Turgay Akgül	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Tevfik Aktoz	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Abdullah Armağan	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Burak Arslan	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı
Ramazan Aşçı	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Ali Atan	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği
Doğan Atılgan	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
R. Gökhan Atış	Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Kaan Aydos	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üreme Sağlığı Araştırma ve Tedavi Merkezi
Sena Aydos	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Tolga Reşat Aydos	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
Ali Ayyıldız	Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Sema Nur Ayyıldız	Ordu Devlet Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü
Murat Bağcıoğlu	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
M. Derya Balbay	Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Can Balcı	Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
M. Murad Başar	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Selahittin Çayan	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Orçun Çelik	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Tarık Haluk Çelik	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü

Abdullah Demirtaş	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Serkan Deveci	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Akif Diri	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Erkan Efe	Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Oğuz Ekmekçioğlu	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Fikret Erdemir	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Haluk Erol	Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Fatih Fırdolaş	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Cankon Germiyanoglu	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Ahmet Gökçe	Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Reşit Gören	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Sadık Görür	Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Mehmet Gülüm	Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
Mesut Gürdal	Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Sezgin Güvel	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Ahmet Hacıslamoğlu	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
İsmet Hazar	Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Kaya Horasanlı	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Mustafa Burak Hoşcan	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi
Emre Huri	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Güzin İplikçioğlu	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü
Ateş Kadioğlu	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı
Engin Kandıralı	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Ayhan Karabulut	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği
Muammer Kendirci	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Mete Kilciler	Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı
Fehmi Narter	Üsküdar Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği
Bariş Nuhoglu	Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Taylan Oksay	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
İrfan Orhan	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Emin Özbek	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Klinik Şefi
İsa Özbey	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Serkan Özcan	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
A. Tunç Özdemir	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği
Yaşar Özgök	Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı
Levent Peşkirioğlu	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Sefa Resim	Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Belgin Sarımehtetoğlu	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü
Barış Saylam	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Selçuk Sılay	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Evren Süer	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
M. Murat Şamlı	Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Nevin Şanlier	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Hakan Şirin	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Orhan Tanrıverdi	Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Emre Ulukaradağ	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Mustafa Faruk Usta	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Önder Yaman	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Ercan Yeni	Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
Ünal Zorba	Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı

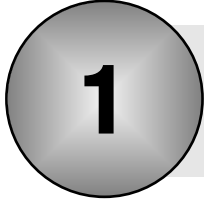


İçindekiler

Önsöz	vi
Yazarlar	vii
1. Sigara ve Benzeri Tütün Ürünlerinin Üreme Sağlığına Etkisi	1
<i>M. Murad Başar, Ahmet Hacıislamoğlu</i>	
2. Sigara ve Benzeri Tütün Ürünleri Erkek Cinsel Sağlığını Bozar mı?	13
<i>Hakan Şirin, Orhan Tanrıverdi, Muammer Kendirci</i>	
3. Alışkanlık Yapan İlaçların ve Uyuşturucu Maddelerin Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi	25
<i>Emre Ulukaradağ, Engin Kandıralı</i>	
4. Alkol Tüketiminin Üreme Sağlığına Etkisi	31
<i>Serkan Özcan, Emre Huri</i>	
5. Alkol Tüketiminin Cinsel Sağlığa Etkisi	35
<i>Haluk Erol</i>	
6. Hava, Toprak ve Su Kirliliğinin Üreme Sağlığına Etkisi	43
<i>A. Tunç Özdemir, Mesut Gürdal</i>	
7. Ağır Metallerin ve Endüstriyel Maddelerin Üreme Sağlığına Etkisi	53
<i>Ayhan Karabulut</i>	
8. Uzayın Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi	59
<i>Fehmi Narter</i>	
9. Teknolojik Gereçlerin Üreme Sağlığına Etkisi	69
<i>R. Gökhan Atış</i>	
10. Teknolojik Gereçlerin Erkek Cinsel Sağlığı Üzerine Etkisi	77
<i>Turgay Akgül, Murat Bağcıoğlu</i>	
11. Beslenme Alışkanlıklarının Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri	83
<i>Nevin Şanlıer</i>	
12. Mesleklerin Üreme ve Cinsel Sağlığa Olan Etkileri	93
<i>Fikret Erdemir, Doğan Atılğan</i>	
13. Maden Çalışanlarının Üreme ve Cinsel Sağlığı	113
<i>M. Murat Şamlı</i>	

14.	İklim ve Coğrafyanın Üreme Sağlığına Etkisi	137
	<i>Sadık Görür</i>	
15.	İklim ve Coğrafyanın Cinsel Fonksiyonlara Etkisi	143
	<i>Mete Kilciler, Ünal Zorba</i>	
16.	Giyinme Alışkanlıkları ve Üreme Sağlığı	153
	<i>Barış Saylam, Selahittin Çayan</i>	
17.	Uyku Alışkanlıklarının Cinsel Fonksiyonlarla İlişkisi	157
	<i>Orçun Çelik, Mustafa Faruk Usta</i>	
18.	Sportif Aktiviteler ve Egzersizin Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi	161
	<i>Emin Özbek</i>	
19.	Epidemi, Pandemi ve Salgın Hastalıkların Üreme Sağlığına Etkisi	167
	<i>Fatih Fırdolaş, İrfan Orhan</i>	
20.	Kemoterapinin Erkek Fertilitesi ve Cinsel Fonksiyonlara Etkisi	173
	<i>İsa Özbey</i>	
21.	Radyoterapinin Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi	183
	<i>Akif Diri, Cankon Germiyoğlu</i>	
22.	Tamamlayıcı/Alternatif Tıbbın Üreme Sağlığına Etkisi	191
	<i>Tevfik Aktoz</i>	
23.	Tamamlayıcı/Alternatif Tıbbın Erkek Cinsel Sağlığına Etkisi	203
	<i>Erkan Efe, Sefa Resim</i>	
24.	Obezite ve Üreme Sağlığı	221
	<i>Burak Arslan, Ateş Kadioğlu</i>	
25.	Obezitenin Cinsel Sağlığa Etkisi	229
	<i>Ramazan Aşçı</i>	
26.	Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS): Çevresel Faktörlere Bağlı Yaygınlaşan Bir Gelişimsel Bozukluk	239
	<i>Kaan Aydos, Sena Aydos</i>	
27.	Çevresel Faktörlerin Üreme Organlarına Kanserojen Etkisi	247
	<i>Ahmet Gökçe, M. Derya Balbay</i>	
28.	Yenidoğanın Çevresel Androjen/Östrojenlere Maruz Kalmasının Erkek Üreme Sağlığına Etkisi	259
	<i>Abdullah Demirtaş, Oğuz Ekmekçioğlu</i>	
29.	Dioksinlerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri: Kanser, Üreme Sistemi ve Endokrinolojik Durum İlişkisi	263
	<i>Tolga Reşat Aydos</i>	
30.	Tarımsal İlaçların Üreme Sağlığına Etkisi	273
	<i>Ercan Yeni, Mehmet Gülüm</i>	
31.	Çevresel Östrojen/ Antiandrojenlerin Üreme Sistemine Etkisi	281
	<i>Evren Süer, Önder Yaman</i>	
32.	Zenobiyotikler ve Üreme Sağlığı	287
	<i>Sema Nur Ayyıldız, Ali Ayyıldız</i>	

33.	İçme Suyunun Üreme Sağlığına Etkisi	295
	<i>Reşit Gören, Sezgin Güvel</i>	
34.	Hayvansal Gıdalardaki Hormon Kalıntılarının Üreme ve Cinsel Sağlığı Üzerine Etkileri	299
	<i>Belgin Sarımeahmetoğlu, Tarık Haluk Çelik, Güzin İplikçioğlu</i>	
35.	Çocuklarda Endokrin Bozucuların Cinsel Gelişim Bozuklukları Üzerine Etkisi	305
	<i>Selçuk Sılay, Kaya Horasanlı</i>	
36.	Fitoöstrojenler ve Ürogenital Kanseri Gelişimi	311
	<i>Can Balcı, İsmet Hazar, Barış Nuhoglu</i>	
37.	Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Üreme ve Cinsel Sağlığına Etkisi	319
	<i>Mustafa Burak Hoşcan, Yaşar Özgök</i>	
38.	Kazaların Üreme Sağlığına Etkisi	323
	<i>Mete Kilciler, Ünal Zorba</i>	
39.	Yaşlanmaya Bağlı Üreme Fonksiyonlarında Değişiklikler	331
	<i>Abdullah Armağan, Taylan Oksay</i>	
40.	Yaşlanmaya Bağlı Cinsel Fonksiyonlarda Değişiklikler	337
	<i>Ali Atan</i>	
41.	Sedanter Yaşam Biçimi Erkek Üreme ve Cinsel Sağlığı İçin Bir Risk mi?	345
	<i>Serkan Deveci, Levent Peşkirçioğlu</i>	
	İndeks	349



Sigara ve Benzeri Tütün Ürünlerinin Üreme Sağlığına Etkisi

M. Murad Başar, Ahmet Hacıslamoğlu

Testiste seminifer tubül epitelinde germ hücrelerinin farklılaşması ile bazal membrandan lümeneye doğru uzanan spermatozoa gelişimi “spermatogenezis” olarak adlandırılır. Yaklaşık 64 gün devam eden ve 13 farklı gelişim evresinden geçerek günlük ortalama 123 milyon (21-374 milyon) spermatozoa seminifer tubül epitelinden üretilmektedir (1). Uzun zamandan beri erkek reproduktif yeteneğinin ve spermatozoa üretiminin azaldığı hakkında görüşler ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, McLeod ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1951-1977 yılları arasında ABD’deki erkeklerde seminal parametrelerde değişiklik olmadığı belirtilmiştir (2). Buna karşın, Avrupa kaynaklı çalışmalarda durum farklıdır. Bostofte ve arkadaşları Danimarkalı erkeklerin sperm sayılarında 1952 yılından 1972 yılına kadar olan süreçte belirgin azalma olduğunu ifade etmişlerdir (3). Benzer sonuçlar Fransa’da yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuştur (4). Diğer taraftan, Jensen ve arkadaşları Finlandiyalı erkeklerin sperm sayılarının Avrupa’daki en yüksek değerler olduğunu belirtmişlerdir (5).

Erkek reproduktif sistemi birçok kimyasal ve fiziksel ajana karşı yüksek düzeyde duyarlılık göstermektedir. Bu ajanlar genellikle endüstriyel ve tarımsal aktiviteler sonucunda ortaya çıkmakta; mesleki yaşam ve günlük çevrede yaygın olarak bulunmaktadır (6-8). Erkek reproduktif kapasitesi et-

kileyen çevresel faktörler genel olarak şunlardır:

- Radyasyon,
- Yaşam tarzı,
- Kullanılan ilaçlar,
- Çalışma koşulları,
- Cinsel davranışlar,
- Sigara ve alkol tüketimi,
- Endokrin maddeler ve ürünler,
- Gebelik planlaması ve aile bireyi sayısı,
- Testiküler ısı değişimleri (banyo alışkanlığı, sauna vb),
- Kurşun, arsenik, hidrokarbonlar, kadmiyum gibi toksinler

Çevresel faktörlerin erkek reproduktif sistemi üzerine olan zararlı etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Pestisid fabrikasında çalışan ve bazı çiftliklerde 1,2-dibromo-3-kloropropan ile temas edenlerde ciddi şekilde etkilenme ve infertilite ile sonuçlanan spermatogenez bozuklukları saptanmıştır (9, 10). Daha sonra yapılan hayvan çalışmaları ile de bazı pestisid ve çözücülerin erkek reproduktif sistemi üzerine zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (11). Ancak, reproduktif sisteme zararlı olduğu çalışmalarla ispatlanmış ajan sayısı oldukça azdır ve bu ajanların etki mekanizmaları halen daha net değildir.

Dünyada üreme çağındaki erkeklerin yaklaşık %42-52’sinin sigara kullandığı bilinmektedir. Mesleki, kültürel ve ekonomik

faktörlere bağlı olarak farklılık gösteren bu oran ABD'de %30-40 iken, Türkiye ve Yunanistan gibi Avrupa'nın doğusundaki ülkelerde %55-60'a ulaşmaktadır. Diğer taraftan, 15 yaşın üzerindeki Avrupalı erkeklerin %35'den fazlası sigara içmekte; 20-39 yaş arasında ise bu oran yaklaşık %46 olarak bildirilmektedir (12-14). Sigara tüketimi ile ortaya çıkan komplikasyonlar pek çok toplum için önemli bir sağlık sorunudur. Sigara içimi ile başta akciğer/kalp hastalıkları ve kanser riski olmak üzere pek çok sağlık sorunu arasındaki yakın ilişki bilinmektedir (15). Bununla birlikte sigaranın reproduktif sistem üzerine olan etki/etkileri konusunda farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalarda semen parametrelerinin olumsuz etkilendiği bildirilirken, aksi görüş ortaya koyan araştırmalar da bulunmaktadır (16-22). Yapılan bir meta-analizde sigara içen erkeklerde spermatozoa sayısının %13-17 azaldığı bildirilmiştir (23). Benzer şekilde üreme çağındaki gençlerin %19'unun sigara kullandığı İsveç'te 18-21 yaşları arasındaki 302 erkekte yapılan bir çalışmada da spermatozoa sayısı sigara içmeyen erkeklerden daha az saptanmıştır (24).

Sigaranın Seminal Parametrelere Etkisi

Bu konuda yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça farklıdır. Vogt ve arkadaşları seminal parametrelerde hiçbir değişiklik saptamazken, Vine ve arkadaşları sigara içimi ile tüm seminal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğunu belirtmişlerdir (16, 23). Sigara ile seminal parametrelerdeki değişimi inceleyen geniş bir seride sigara içimi ile semen volümü, total sperm sayısı ve motil sperm oranlarının içilen sigara sayısı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (25). Benzer sonuçlar daha önceki araştırmalarda da gösterilmiştir. Künzle ve arkadaşları, 1.266 erkek üzerinde yaptıkları bir çalışmada semi-

nal parametrelerdeki azalmanın yanı sıra sigara içen erkeklerde seminal plazma sitrat düzeyinin de azaldığını belirtmişlerdir (26).

Seminal parametreler dikkate alındığında, Gaur ve arkadaşları motilitenin sigara tüketiminden ilk ve en çok etkilenen parametre olduğunu ifade etmişlerdir (27). Araştırmacılar yaptıkları çalışmada, değerlendirilen 100 erkeğin 82'sinde astenozoospermi izlenirken, teratozoospermi 52 olguda, oligozoospermi ise 42 olguda tespit edilmiş ve bu durum sigara içme yoğunluğu ve sigara içme süresi ile de ilişkili olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, sadece astenozoospermi 27 olgu ile sigara içen erkeklerde en sık saptanan izole bozukluk olarak belirtilmiştir.

Teratozoospermi üzerine olan etkileri de tartışmalıdır. Sigara içen idiyopatik infertil erkeklerde temel seminal parametrelerin etkilenmediği; ancak, morfolojik değerlendirmede sitoplazmik atık içeren spermatozoalarda anlamlı artış olduğu belirtilmektedir (28). Bu sitoplazmik atıkların içerisinde bulunan bazı enzimlerin seminal plazmada Serbest Oksijen Radikallerinin (SOR) artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (29). Ancak, spermatozoanın morfolojik değerlendirmesi genellikle ışık mikroskopisi incelemelerine dayanmaktadır. Zavos ve arkadaşları Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM) kullanarak yaptıkları bir çalışmada sigara içen erkeklerin spermatozoa kuyruklarında yapısal değişiklikler olduğunu ortaya koymuşlardır (30). Benzer şekilde Collodel ve arkadaşları da sigara içen erkeklerde TEM ile morfolojik incelemede apoptozis, inmatürite ve nekroz varlığının değerlendirmesi ile elde ettikleri fertilité indeksini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir (31).

Bu çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlara rağmen, sigaranın olgun spermatozoanın tüm aktivite ve faaliyetlerini değişik derecelerde etkilediği kabul edilmektedir. Yapılan ileri sperm fonksiyon testlerinde si-

garanın sperm akrozin aktivitesi, hipo-ozmotik şişme testi, tek/çift sarmal DNA oranı ve *zona-free hamster* oosit penetrasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, sigaranın fertilizasyonun son evresi olan zona pellusidaya bağlanma ve zona pellusidayı penetre etme aşamaları üzerine olan etkileri henüz net değildir. Yine son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, sigara içindeki maddelerin spermde DNA hasarı oluşturduğu da ileri sürülmektedir (32,33).

Sigaranın Etki Mekanizmaları

Sigara dumanı karbonmonoksit (CO), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (AH), Kadmium (Cd), nitrozamin ve nikotin başta olmak üzere 4000 civarında farklı kimyasal bileşik içermektedir. Sigara içinde bulunan bu toksik maddelerin bir kısmı sanayi sektöründe de bulunan ve çevre kirliliğine neden olan toksik maddelerdendir. Dolayısı ile bu maddeler farklı ortamlarda da reproduktif mekanizma üzerine etki gösterdiği için sigara içinde yer almaları direkt olarak sigaranın toksik etkisi ile ilişkilendirmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Sigara içiminin hormonal mekanizmaları etkilediği ve prolaktin, luteinize edici hormon (LH) ve testosteron gibi hormon düzeylerinde değişikliğe neden olduğu; seminal plazmada yuvarlak hücre ve lökosit sayılarında değişime yol açtığı şeklinde görüşler vardır (13,34,35). Deneysel çalışmalarda ise farklı türlerdeki sigara tüketimlerinin ve sürelerinin testiste öncü hücrelerde apoptozis, germ hücre epitelyal ağırlığı ve dağılımda azalma, germ hücresi mitokondrisinde fonksiyonel bozukluk ve seminifer tubülerde artmış SOR oranına neden olduğu şeklinde pek çok mekanizma ileri sürülmüştür (36,37).

Sigara içinde de bulunan ve psikoaktif bir madde olan nikotin otonom gangliyon ve santral sinir sistemi uyarımı yapan toksik bir alkaloiddir. Diğer taraftan nikotin ve ana metaboliti olan kotinin seminal para-

metreleri üzerine önemli etki göstermektedir (19,38,39). Sigara içen erkeklerin semenlerinde kotinin oranı artmış olarak tespit edilmiştir ve bu bileşiğin spermatozoa gelişimini etkilediği düşünülmektedir (40). Ayrıca, seminal plazma kotinin düzeyi sigara içen infertil erkeklerde sigara içen fertil erkeklerden daha yüksek saptanmıştır. Sigaranın otokrin faktörler üzerine olan etkisi de incelenmiştir. Yapılan çalışmada, Sertoli hücresi kaynaklı olan ve germ hücresi ile spermatozoa gelişiminde parakrin/otokrin etki gösteren İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in (IGF-1) seminal plazma düzeyinin sigara içenlerde azaldığı saptanmış ve bu durum spermatozoa motilitesindeki değişim ile ilişkili bulunmuştur (40). Sonuç olarak, sigaranın spermatozoa gelişimine etkili parakrin ve otokrin maddeler üzerine de etki gösterdiği düşünülmektedir.

Deneysel çalışmalarda, sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların (AH) farelerde fertilitiyi azalttığı ve Sertoli hücreleri üzerine olumsuz etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (41,42). Bu maddeler kendi reseptörlerine (Polisiklik Aromatik Hidrokarbon Reseptörü=AH-R) bağlanarak etki gösterirler (43). Transkripsiyonel faktörler ailesinin bir üyesi olan AH-R fizyolojik olarak birçok organ sisteminin gelişiminde etki göstermekle birlikte toksik metabolizmada da rol oynamaktadırlar (44). Fötal dönemde germ hücrelerinde bulunan AH-R düzeyi gebelik ilerledikçe değişiklik gösterir. İlk trimesterda tüm germ hücrelerinde AH-R görülürken; 2. trimesterda sadece bir kısım germ hücrelerinde tespit edilmiştir (45). AH-R normal vasküler biyolojide de rol alır ve AH-R aktivasyonu hücre siklusu, apoptoz ve oksidatif sistemi kontrol eden genlerin transkripsiyonunu düzenler (46). Erkeklerde AH-R yokluğunda yetişkin dönemde spermatoza sayısı normal olmasına rağmen, testis ve diğer genital organ boyutlarında azalma olmaktadır (47). Diğer taraftan, AH-R'lerinin metabolizmasında rol oynadığı toksinler arasın-

da sigarada bulunan dioksin ve AH da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, insan fetal testisi AH'nin aktif metaboliti olan ve sigara dumanında da bulunan DMBA-DHD ortamında kültüre edilmiş ve DMBA'nın AH-R'yi aktive ederek apoptozu artırdığı gözlenmiştir (45,48).

Ayrıca, in utero dönemde benzopiren bağlı AH-R olan farelerin yetişkin dönemlerinde hem erkek hem de dişilerde fertilitede azalma izlenmiştir (41). Bir AH-R ligandı olan dioksin (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin) ile maternal dönemde temasta bulunmanın da reproduktif sistem gelişiminde bozukluklara sebep olduğu ve sperm üretimini azalttığı yine farelerde yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (49-52). Ayrıca, bu deneklerin reproduktif organların boyutlarında da azalma olduğu belirtilmiştir (53,54).

Sigara içinde bulunan bir diğer toksik madde ise kadmiyumdur (1-2 mg/adet) ve bulunan miktarın %70'i inhale edilmektedir (55). Kandaki kadmiyum oranı ile sigara içilen yıl arasında bir ilişki olduğu ve kandaki kadmiyum oranı artışı ile sperm densesinin azaldığı bilinmektedir (56). Bu bulgu sigara içenlerdeki azalmış spermatozoa sayısının yüksek kadmiyum düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan artmış Cd düzeyinin, seminal plazmada azalmış çinko düzeyi ve Ca^{+2} -ATPase aktivitesine neden olduğu da ileri sürülmektedir (57). Bu değişimler ise sperm motilitesinde azalmaya yol açmaktadır.

Sigaranın spermatogenez üzerine olan bir diğer etki mekanizması nikotinin adrenajik aktivite artışı yapması ve bunun sonucunda artan periferik vazokonstriksiyona bağlı olarak subkutanöz doku oksijenizasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (58). Hipoksi anjiyogenez ve vaskülojenizde sorumlu olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) uyarımını artırır. Ancak, VEGF'nin apoptotik hücreler üzerine etkisi belli değildir. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde germ hü-

relerinde caspase-3 aktivitesi artmış olarak saptanmış; Sertoli hücrelerinde ise fark izlenmemiştir (59). Bununla birlikte, VEGF düzeyi Leydig hücrelerinde artış gösterirken, germ hücrelerinde fark saptanmamıştır. Bu bulgu artmış apoptozisin bozulmuş spermatogenez ile ilişkili olduğunu ve hipoksik mikro çevre ile artmış toksikanların ise apoptozisi indüklediğini ortaya koymaktadır.

Diğer taraftan sigaranın gonadotoksik etkilerinin oksidatif hasar yoluyla da ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Sigara içenlerde seminal plazmada yuvarlak hücre ve lökositlerde anlamlı artış izlenmektedir. Literatürde pek çok çalışmada saptanan bu bulgunun nedeni sigara tüketimine bağlı ortaya çıkan akciğer enflamasyonu sonucu gelişen kandaki lökosit artışı veya sigaranın doğrudan kemik iliği aktivasyonu ile açıklanmaya çalışılmış; ancak, net bir ilişki ortaya konulamamıştır (60). Sigara içindeki AH'lar başta olmak üzere pek çok madde nin kemotaktik uyarıya neden olduğu ve inflamatuvar yanıtı uyardığı belirtilmektedir. Aktive lökositlere bağlı olarak seminal plazmada SOR düzeyindeki artışın sperm membran bozukluğu ve DNA hasarı ile fertilité yeteneğinin azalmasına neden olmaktadır (20,29). Bu görüşü destekler şekilde sigara içenlerde DNA hasarının göstergesi olan 8-deoksiguanosin düzeyi artmış olarak saptanmıştır (61). Saleh ve arkadaşları ise sigara tüketimi ile SOR oranında artış ve SOR/Total Antioksidan Kapasite (TAK) oranında azalma olduğunu belirtmişlerdir (62). Yeni yapılan bir çalışmada da sigara içen erkeklerde anti-oksidan enzim aktivitelerinde azalma olduğu; bunun da sperm hareketlerinde azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür (63). Sigara ile oksidatif hasar ve sperm DNA hasarı arası ilişkiyi gösteren bir başka çalışmada ise sigara içen erkeklerde artmış sperm kromatin hasarının göstergesi olan DNA-fragmentasyon indeksinde artış ile birlikte yuvarlak başlı spermatozoa oranının arttığı belirtilmiştir (33). Bu de-ği-

şime TAK ve anti-oksidan enzim aktivitesindeki azalmanın neden olduğu ileri sürülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sigaranın spermelerde anöploidi riskini artırdığı belirtilmektedir (32,33). Ancak, bu konudaki bulgular son derece kısıtlıdır. Fazla sigara tüketenlerde spermatozoada kromozom 13 anöploidi riskinin daha az içen ve içmeyenlere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Sergerie ve arkadaşları sigaranın DNA üzerine olan etkisini TUNEL ile değerlendirmişler; ancak yaptıkları çalışmada sigara aleyhine bir bulguya rastlamamışlardır (65). Buna karşın, sigara dumanında bulunan benzprendiolopoksitin prezigotik DNA hasarına neden olabileceği belirtilmiştir (66). Yeni yapılmış bazı çalışmalarda ise, sigaranın temel toksik metabolitlerinden olan nikotin ve metaboliti koitin sperm DNA'sı üzerine olan etkileri incelendiğinde doza bağımlı olarak DNA yapısında kırılmalar meydana geldiği ve apoptotik hücre popülasyonunda anlamlı artış olduğu belirtilmiştir (67,68).

Sigara tüketiminin testis histopatolojisine etkisi değerlendirildiğinde ortalama seminifer tubül çapı ve Sertoli hücre sayısında azalma saptanmıştır (69). Daha detaylı olarak yapılan bir incelemede ise farklı sürelerde sigara etkisine maruz kalanlarda testiküler dokuda germ hücre sayısı, germinal epitel kalınlığı ve tubül çapında azalmanın olduğu ve genital hücrelerde apoptozisin arttığı belirtilmiştir (36).

Spermatogenezin son evreleri testostereona bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Sigara içinde yer alan AH'ların Leyding hücrelerinde testosteron üretimini etkilediği ileri sürülmektedir (70). Bunun sonucu olarak sigara içenlerdeki düşük intratestiküler testosteron düzeyinin spermatogenezi baskıladığı düşünülmektedir. Literatürde sigara içen erkeklerde spermatogenezin hormonal değişimlere bağlı olarak etkilendiğine ait çeşitli görüşler vardır (71,72). Ya-

mamato ve arkadaşları sigara tüketimi ile Leydig hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve hormonal sekresyonların etkilendiğini ileri sürmüşlerdir (35). Buna karşın, yapılan başka çalışmalarda ise sigaranın serum inhibin B ve testosteron düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (24,73). Diğer taraftan hormonal sistemin hiçbir şekilde etkilendiğini ileri süren çalışmalar da vardır (16). Hiç sigara kullanmamış 571 erkek ile halen sigara kullanan veya daha önce kullanarak sigarayı bırakmış toplam 1104 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada, sigara içenlerde testosteron düzeyleri sigara içiminin doz ve süresinden bağımsız olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (74). Aynı çalışmada, sigarayı azaltan ya da bırakan erkeklerin serum testosteron düzeyleri, sigara içenlerinki ile karşılaştırıldıklarında ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bununla birlikte sigara içiminin LH, total testosteron ve serbest testosteron düzeylerini mi artırdığı, yoksa hormonları yüksek olanların sigara tiryakiliğine eğilimli mi olduğu sorusunun yanıtı açık değildir. Yüksek testosteron düzeyli erkeklerin, testosteron düzeyi düşük olanlardan daha fazla sağlığı riske edecek davranışlarla eğilimli oldukları ve sigara içiminin de bunlardan birisi olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, hormonal mekanizmalar üzerine vazokonstriktör aktivite ve artan norepinefrinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü, artan norepinefrin Sertoli hücrelerinde testosteronun östradiole dönüşümüne yol açmaktadır (71,74).

Sigara içenlerde prolaktin düzeyleri ise düşük olarak saptanmıştır. Bu durumun nikotin prolaktin gen ekspresyonunu düşürmesi ve LH inhibisyonu ile testiküler fonksiyonun etkileneğine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (72).

Maternal Sigara Tüketiminin Erkek Reprodüktif Fonksiyonuna Etkisi

Sadece erkeğin sigara tüketiminin değil; gebelik süresince anne tarafından tüketilen si-

garanın da erkek fötüs gonadal gelişimi ve fonksiyonları üzerine önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Gebeliği süresince sigara içen annelerin erkek çocuklarında yetişkin dönemde fekundabilitenin azaldığı belirtilmiştir (75). Bu görüş Avrupa kaynaklı çalışmalar ile desteklenmektedir. Erkeklerdeki sperm sayısının düşük olduğu Danimarka'da gebe kadınlardaki sigara tüketim oranı %30-40 arasında iken; erkeklerin sperm sayısının daha yüksek olduğu Finlandiya'da bu oran %5 civarındadır (76). Gebelikte sigara tüketiminin fötüsta aksesuar seks bezleri fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir (24). Sigara içen gebelerin erkek çocuklarında seminal plazmada alfa glikozidaz ve fruktoz seviyeleri düşük saptanmıştır. Bu bulgu annenin sigara kullanımının epididim ve seminal vezikül fonksiyonlarını daha sonraki dönemlerde baskıladığını düşündürmektedir. Aksesuar bezlerin fonksiyonları spermatozoanın motilitesini de etkilemektedir (77). Buna bağlı olarak gebeliğinde sigara içen kadınların çocuklarında spermatozoa motilitesi düşük olarak saptanmıştır (78). Bu durumun, sigaranın epididim, veziküloseminalis ve prostat gibi post-testiküler organlar üzerindeki negatif etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sigaranın olumsuz etkileri sperm konsantrasyonundan çok total sperm sayısı üzerine olduğu; bunun da düşük seminal volüm nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Seminal volümün azalması prostat fonksiyonlarında azalmanın da bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (79).

Farklı Tütün Maddelerinin Reprodüktif Fonksiyona Etkileri

Sadece sigaranın değil, farklı tütün maddelerinin de erkek reprodüktif kapasitesi üzerine etkileri pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Kronik marihuana içicilerinde de spermatogenezin etkilendiği bilinmektedir

(80, 81). Ancak etki mekanizması konusunda farklı görüşler vardır. Bazı araştırmacılar hormonal mekanizmalara aracılığı ile serum testosteron düzeyindeki azalmaya bağlı olarak spermatogenezin bozulduğunu ileri sürerken, bazı çalışmalarda spermatozoa sayı ve motilitesinin ya da spermatozoa canlılığının etkilendiğini ileri sürülmektedir (82-85).

Kannabinoidler Sertoli hücrelerinde bulunan reseptörleri (CB2) aracılığı ile etki gösterirler. Sertoli hücrelerindeki etkileşimi ise FSH'ya bağımlı olarak gelişmektedir (86). Endokannabinoid aktivitesindeki artış spermatozoa motilitesinde azalma, azalmış kapasitasyon ve bozulmuş zona pellusida etkileşimine neden olmaktadır (87). Sonuç olarak sadece sigara ve içeriğindeki tütün değil, tütün benzeri maddeler de spermatogenez üzerine etki göstermektedir.

Sigara ve Diğer Risk Faktörleri

Diğer taraftan sigara diğer infertilite risk faktörleri birlikte dikkate alındığında bu faktörlerin etkisini artırdığı gözlenmektedir. Bu konuda çevresel faktörlerin etkileri ile birlikte değerlendirildiği pek çok çalışma bulunmaktadır. Diğer taraftan en sık tedavi edilebilir infertilite nedeni olan varikosele bağlı spermatogenez bozukluklarının sigara tüketimi ile ilişkisi incelenmiş ve varikoselli bireylerde sigara tüketim yoğunluğu ile artan oranda seminal parametrelerde bozulma ve fertilite indeksinde azalma olduğu gösterilmiştir (88).

Sigaranın Yardımcı Üreme Tekniklerine (YÜT) Etkisi

Sigaranın YÜT ile elde edilen gebelikler üzerine de önemli etkiler bulunmaktadır (13). Başarı oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada sigara içmeyen erkek spermatozoaları ile yapılan IVF ve ICSI başarı oranları sırası ile %32 ve %38 olarak belirti-

lirken; bu oran sigara içen erkeklerde sırası ile %18 ve %22 olarak saptanmıştır (89). Ayrıca, sigara içenlerde tekrarlayan IVF siklusu oranlarının sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu da belirtilmiştir (90). Ancak, bu sonuçlar üzerindeki etkinin partnerlerden hangisinin sigara tüketimine bağlı olarak geliştiği net olarak belli değildir. Literatürde yapılmış pek çok incelemede erkeğin sigara tüketimi dikkate alınmamıştır. Yapılan sadece beş çalışmada bu konu değerlendirilmiştir (78,89,91-93). Bunların sadece 2'sinde erkeğin sigara tüketiminin gebelik oranı üzerine etkili olduğu belirtilmiştir (89,93). Joesbury ve arkadaşları ise hem erkek hem de kadının sigara tüketiminin YÜT üzerine olumsuz etkileri olduğunu; bunun da erkeklerde prezigotik evredeki sperm DNA'sı üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (89).

Sonuç

Sigaranın erkek reproduktif sistemi üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar vardır. Sigara içinde bulunan pek çok madde aslında spermatogenez ve diğer testiküler fonksiyonlar üzerine zararlı etki gösterdiği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ancak, bu maddelerin pek çoğunun çevremizde başka ortamlarda da bulunduğundan dolayı toksik etkilerinin sadece sigara tüketimi ile direkt olarak ilişkilendirilmemektedir. Diğer taraftan sigara içme süresi, günlük içilen sigara sayısı, sigara dumanı inhalasyon düzeyi de sigaranın etkisi üzerinde rol oynamaktadır. Sigara tüketimi ile sperm motilitesi başta olmak üzere, morfolojik bozuklukların artış gösterdiği ve kromozom yapısında değişiklik olduğu belirtilmektedir. Ayrıca sigara tüketimi YÜT'lerindeki başarıları da etkilemektedir. Ancak, burada sadece erkek tarafından tüketilen sigaranın değil, kadın tarafından tüketilen sigaraya bağlı olarak oosit bozuklukları, endometrial kanlanmanın etkilenmesi gibi faktörler de rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Schlegel P, Hardy M. Male reproductive physiology. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds). Campbell's Urology. Philadelphia, Saunders, 2002.
2. MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. Fertil Steril 1979;31:103-116.
3. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. Int J Fertil 1983;28:91-95.
4. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med 1995;332:281-285.
5. Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, Saaranen M, Scheike T, Saarikoski S, Suominen J, Keiski A, Toppari J, Skakkebaek NE. Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. Eur J Endocrinol 2000; 142:47-52.
6. Spira A, Multigner L. The effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. Hum Reprod 1998;13:2041-2042.
7. Bonde JP, Hjollund NH, Kolstad HA, Abell A, Larsen SB. Environmental semen studies—is infertility increased by a decline in sperm count? Scand J Work Environ Health 1999; 25 (Suppl 1):12-16.
8. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Hum Reprod 2001;16:1768-1776.
9. Whorton MD, Stubbs HA, Obrinsky A, Milby TH. Testicular function of men occupationally exposed to para-tertiary butyl benzoic acid. Scand J Work Environ Health 1981;7:204-213.
10. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. Int J Occup Environ Health 1999;5:116-122.
11. Linder RE, Hess RA, Perreault SD, Strader LF, Barbee RR. Acute effects and long-term sequelae of 1,3-dinitrobenzene on male reproduction in the rat. I. Sperm quality, quantity, and fertilizing ability. J Androl 1988;9:317-326.
12. McCurdy SA, Sunyer J, Zock JP, Antó JM, Kogevinas M, European Community Respiratory Health Survey Study Group. Smoking and occupation from the European Community Res-

- piratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2003;60:643-648.
13. Turgut M. Sigara, spermatogenez ve infertilite. *Androloji Bülteni* 2005;20:49-51.
 14. Kiter G, Başer S, Akdağ B, Ekinci A, Unal N, Öztürk E. The characteristics of smoking habit among patients evaluated at our outpatient clinic. *Tuberk Toraks*. 2008;56:30-36.
 15. Czekaj P, Pałłasz A, Lebda-Wyborny T, Nowaczyk-Dura G, Karczevska W, Florek E, Kamiński M. Morphological changes in lungs, placenta, liver and kidneys of pregnant rats exposed to cigarette smoke. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:27-35.
 16. Vogt HJ, Heller WD, Borelli S. Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Fertil Steril* 1986;45:106-110.
 17. Saaranen M, Suonio S, Kauhanen O, Saarikoski S. Cigarette smoking and semen quality in men of reproductive age. *Andrologia* 1987;19:670-676.
 18. Lewin A, Gonen O, Orvieto R, Schenker JG. Effect of smoking on concentration, motility and zona-free hamster test on human sperm. *Arch Androl* 1991;27:51-54.
 19. Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M, Zuccaro P, Dondero F. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Therapeutic Drug Monitor* 1993;15:358-363.
 20. Shen HM, Chia SE, Ni ZY, New AL, Lee BL, Ong CN. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and the association with cigarette smoking. *Reprod Toxicol* 1997;11:675-680.
 21. Stutz G, Zamudio J, Santillan ME, Vincenti L, de Cuneo MF, Ruiz RD. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men. *Arch Environ Health* 2004;59:548-552.
 22. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006;97:324-326.
 23. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
 24. Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 2007;31:31-39.
 25. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-196.
 26. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003;79:287-291.
 27. Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J* 2007;48:119-123.
 28. Mak V, Jarvi K, Buckspan M, Freeman M, Hechter S, Zini A. Smoking is associated with the retention of cytoplasm by human spermatozoa. *Urology* 2000;56:463-466.
 29. Gomez E, Buckingham DW, Brindle J, Lanza-fame F, Irvine DS, Aitken RJ. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. *J Androl* 1996;17:276-287.
 30. Zavos PM, Correa JR, Karagounis CS, Ahparaki A, Phoroglou C, Hicks CL, Zarmakoupis-Zavos PN. An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1998;69:430-434.
 31. Collodel G, Capitani S, Pammolli A, Giannerini V, Geminiani M, Moretti E. Semen quality of male idiopathic infertile smokers and nonsmokers: An ultrastructural study. *J Androl* 2010;31:108-113.
 32. Elshal MF, El-Sayed IH, Elsaied MA, El-Masry SA, Kumosani TA. Sperm head defects and disturbances in spermatozoal chromatin and DNA integrities in idiopathic infertile subjects: association with cigarette smoking. *Clin Biochem* 2009;42:589-594.
 33. Rybar R, Markova P, Veznik Z, Faldikova L, Kunetkova M, Zajicova A, Kopecka V, Rubes J. Sperm chromatin integrity in young men with no experiences of infertility and men from idiopathic infertility couples. *Andrologia* 2009;41:141-149.
 34. Andersen AN, Semczuk M, Tabor A. Prolactin and pituitary-gonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia* 1984;16:391-396.
 35. Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res* 1998;26:45-48.

36. Rajpurkar A, Jiang Y, Dhabuwala CB, Dunbar JC, Li H. Cigarette smoking induces apoptosis in rat testis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002;21:243-248.
37. Ahmadnia H, Ghanbari M, Moradi MR, Khaje-Dalouee M. Effect of cigarette smoke on spermatogenesis in rats. *Urol J* 2007;4:159-163.
38. Gandini L, Lombardo F, Lenzi A, Culasso F, Pacifici R, Zuccaro P, Dondero F. The in-vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility. *Hum Reprod* 1997;12:727-733.
39. Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 2000;74:930-935.
40. Hassan A, Abo-Azma SM, Fayed SM, Mostafa T. Seminal plasma cotinine and insulin-like growth factor-I in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic smokers. *BJU Int* 2009;103:108-111.
41. Mackenzie KM, Angevine M. Infertility in mice exposed to in utero benzo(a)pyrene. *Biol Reprod* 1981;24:183-191.
42. Raychoudhury SS, Kubinski D. Polycyclic aromatic hydrocarbon-induced cytotoxicity in cultured rat Sertoli cells involves differential apoptotic response. *Environ Health Perspect* 2003;111:33-38.
43. Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:307-340.
44. Pocar P, Fischer B, Klonisch T, Hombach-Klonisch S. Molecular interactions of the aryl hydrocarbon receptor and its biological and toxicological relevance for reproduction. *Reproduction* 2005;129:379-389.
45. Coutts SM, Fulton N, Anderson RA. Environmental toxicant-induced germ cell apoptosis in the human fetal testis. *Hum Reprod* 2007; 22:2912-2918.
46. Denison MS, Heath-Pagliuso S. The AH receptor: a regulator of the biochemical and toxicological actions of structurally diverse chemicals. *Bull Environ Contam Toxicol* 1998; 61: 557-568.
47. Lin TM, Rasmussen NT, Moore RW, Albrecht RM, Peterson RE. Region-specific inhibition of prostatic epithelial bud formation in the urogenital sinus of c57bl/6 mice exposed in utero to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci* 2003;76:171-181.
48. Merchant M, Arellano L, Safe S. The mechanism of action of alpha-naphthoflavone as an inhibitor of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced CYP1A1 gene expression. *Arch Biochem Biophys* 1990;281:84-89.
49. Mably TA, Moore RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;114:97-107.
50. Sommer RJ, Ippolito DL, Peterson RE. In utero and lactational exposure of the male Holtzman rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: decreased epididymal and ejaculated sperm numbers without alterations in sperm transit rate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 140:146-153.
51. Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans Hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;146: 11-20.
52. Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150:383-392.
53. Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS, Birnbaum LS. Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;131:108-118.
54. Roman BL, Peterson RE. In utero and lactational exposure of the male rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs prostate development. 1. Effects on gene expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;150:240-253.
55. Kalcher K, Kern W, Pietsch R. Cadmium and lead in the smoke of a filter cigarette. *Sci Total Environ* 1993;128:21-35.
56. Laskey JW, Rehnberg GL, Laws SC, Hein JF. Reproductive effects of low acute doses of cadmium chloride in adult male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:250-255.
57. Kumosani TA, Elshal MF, Al-Jonaid AA, Abduljabar HS. The influence of smoking on semen quality, seminal microelements and Ca²⁺-ATPase activity among infertile and fertile men. *Clin Biochem* 2008;41:1199-1203.
58. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126:1131-1134.

59. Kilic S, Lortlar N, Bardakci Y, Ozdemir E, Yuksel B, Ozturk U, Budak G, Dogan M. Caspase-3 and VEGF immunopositivity in seminiferous tubule germ cells in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia in smokers versus non-smokers. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 57-63.
60. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15:915-21.
61. Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, Notarianni LJ, Jefferies TM. Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutat Res* 1999; 423:103-111.
62. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarettesmoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78: 491-499.
63. Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E Jr, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2008;90:278-83.
64. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril* 1989;52:162-165.
65. Sergerie M, Ouhilal S, Bissonette F, Brodeur J, Bleau G. Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. *Hum Reprod* 2000;5:1314-1321.
66. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos form smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999;5:125-131.
67. Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia* 2004;36:305-310.
68. Belcheva A, Ivanova-Kicheva M, Tzvetkova P, Marinov M. Effects of cigarette smoking on sperm plasma membrane integrity and DNA fragmentation. *Int J Androl* 2004;27:296-300.
69. Guven MC, Can B, Ergün A, Saran Y, Aydos K. Ultrastructural effects of cigarette smoke on rat testis. *Eur Urol* 1999;36:645-649.
70. Inyang F, Ramesh A, Kopsombut P, Niaz MS, Hood DB, Nyanda AM, Archibong AE. Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol* 2003;17:527-537.
71. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995;43:25-28.
72. Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002;17:1554-1559.
73. Dunphy BC, Barratt CL, von Tongelen BP, Cooke ID. Male cigarette smoking and fecundity in couples attending an infertility clinic. *Andrologia* 1991;23:223-225.
74. Hughes EG, Yeo J, Claman P, Young Lai EV, Sagle MA, Daya S, Collins JA. Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. *Fertil Steril* 1994;62:807-814.
75. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 danish couples. *Am J Epidemiol* 1998;148:992-997.
76. Bonde JP, Storgaard L. How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 2002;25:262-268.
77. ELzanaty S, Richthoff J, Malm J, Giwercman A. The impact of the epididymal and accessory sex glands function on sperm motility. *Hum Reprod* 2002;17:2904-2911.
78. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, Andersen AG, Carlsen E, Magnus Ø, Matulevicius V, Nermoen I, Vierula M, Keiding N, Toppari J, Skakkebaek NE. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 2004;159:49-58.
79. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhrling M, Gassner P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79:1550-1554.
80. Murphy LL, Gher J, Steger RW, Bartke A. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses of male rats to female conspecifics. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;48:1011-7.
81. Taylor AH, Ang C, Bell SC, Konje JC. The role of the endocannabinoid system in gametogenesis, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 2007;13:501-513.

82. Wenger T, Ledent C, Csernus V, Gerendai I. The central cannabinoid receptor inactivation suppresses endocrine reproductive functions. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284: 363-368.
83. Nahas GG, Frick HC, Lattimer JK, Latour C, Harvey D. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:103-113.
84. Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, Crickard K, Mahony MC, Giuffrida A, Picone RP, Makriyannis A. Evidence that anandamide-signaling regulates human sperm functions required for fertilization. *Mol Reprod Dev* 2002;63:376-387.
85. Ambrosini A, Zolese G, Ambrosi S, Bertoli E, Mantero F, Boscaro M, Balercia G. Idiopathic infertility: effect of palmitoylethanolamide (a homologue of anandamide) on hyperactivated sperm cell motility and Ca²⁺ influx. *J Androl* 2005;26:429-436.
86. Maccarrone M, Cecconi S, Rossi G, Battista N, Pauselli R, Finazzi-Agrò A. Anandamide activity and degradation are regulated by early postnatal aging and follicle-stimulating hormone in mouse Sertoli cells. *Endocrinol* 2003; 144:20-28.
87. Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 984-991.
88. Collodel G, Capitani S, Iacoponi F, Federico MG, Pascarelli NA, Moretti E. Retrospective assessment of potential negative synergistic effects of varicocele and tobacco use on ultrastructural sperm morphology. *Urology* 2009; 74:794-799.
89. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 1998;13: 1506-1513.
90. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:596-599.
91. Pattinson HA, Taylor PJ, Pattinson MH. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1991;55:780-783.
92. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16:1382-1390.
93. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005;20:2531-2535.

2

Sigara ve Benzeri Tütün Ürünleri Erkek Cinsel Sağlığını Bozar mı?

Hakan Şirin, Orhan Tanrıverdi, Muammer Kendirci

Sigara ve benzeri tütün ürünlerinin kullanımının erkek cinsel sağlığı üzerine etkileri son yıllarda daha çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu derlemede tütün ve tütün ürünleri kullanımının dünyada ve ülkemizdeki durumu, sigaranın erektile disfonksiyon (ED) etiyolojisindeki rolü, genç erişkin ve orta-ileri yaş olgularında oluşturduğu ED insidansı ile ilgili önemli çalışmalar gözden geçirilmiştir. Sigara ve ED ilişkisi, olası patofizyolojik mekanizmalar ve eşlik eden faktörler açısından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sigaranın bırakılmasının ardından erektile fonksiyonlarda düzelmeyi belirleyen faktörler tüm yönleriyle ele alınmış, konuyla ilgili güncel literatür kapsamı olarak değerlendirilmiştir.

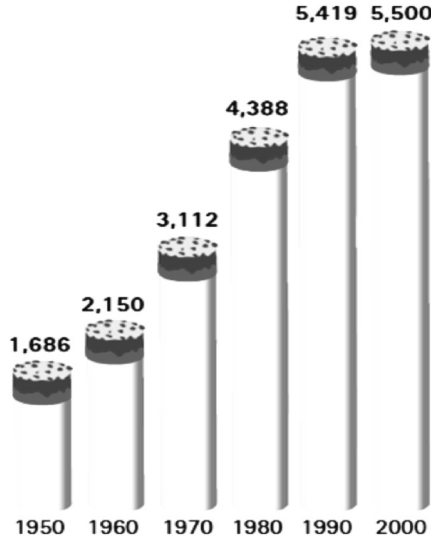
Ülkemizde ve Dünyada Sigara Tüketiminin Durumu

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı tüm dünyayı tehdit eden bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre dünya çapında sigara tüketimi günlük 15 milyar adettir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sigara kullanım oranı azalırken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran her geçen gün artmaktadır. ABD erişkin erkek popülasyonunda sigara kullananların oranı 1965'te %52 iken 2000'de %26'ya gerilemiş; İngiltere'de aynı oran 1960'ta %61, 2000'de %28 olarak bildirilmiştir. Ancak son 50 yıl-

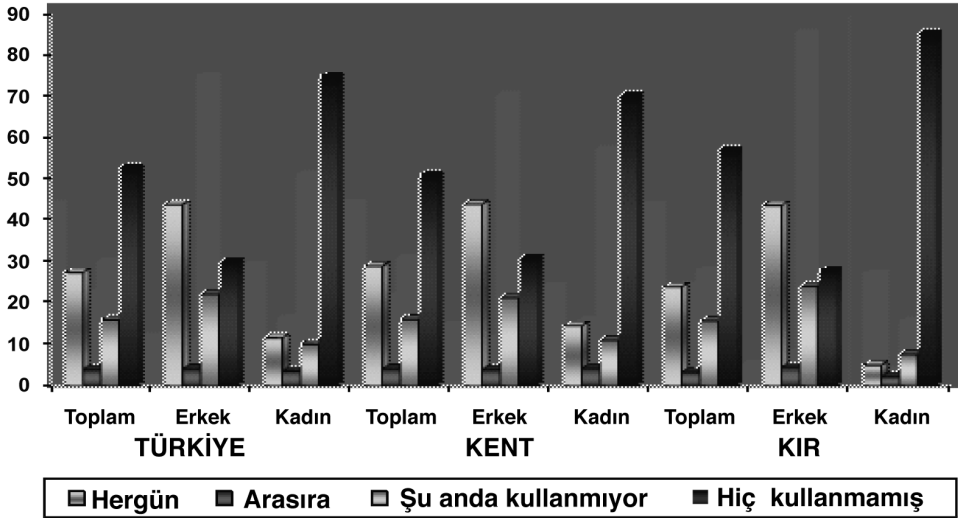
da sigara tüketimi küresel olarak azalmamış, tam tersine artış göstermiştir (Şekil 1). Bugün sadece Çin'de 300 milyon erkek sigara kullanmaktadır (1). Dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanın tütün ve tütün ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir.

Ülkemizde tütün ve tütün ürünlerinin kullanımına ait istatistiksel verilere bakıldığında, sigara tüketiminin gelişmiş ülkelerdeki oranların çok üzerinde ve diğer gelişmekte olan ülkelerdeki oranlara yakın olduğu görülmektedir. Her yıl yaklaşık 100.000 vatandaşımızın sigarayla ilişkili hastalıklar nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye genelinde 15 yaş ve üzerindeki bireylerin %31,3'ü her gün veya ara sıra tütün ve tütün ürünlerini kullanmaktadır. Bu oran erkeklerde %47,9 iken, kadınlarda %15,2 olarak gözlenmiştir. Hayatları boyunca hiç tütün ve tütün ürünü kullanmadıklarını ifade edenlerin oranı ise %52,8'dir. Hiç tütün ve tütün ürünü kullanmayanların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkekler %30, kadınlar ise %74,8 olarak tahmin edilmektedir. Kentsel bölgelerde, her gün veya ara sıra tütün ve tütün ürünü kullananların oranı %33 iken, kırsal bölgelerde %27,2'dir. Hiç tütün ve tütün ürünü kullanmayanların oranı ise, kentte %51 iken, kırdaki %57,1 olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).

Tüm dünyada her yıl yaklaşık 4 milyon insan sigara ve sigarayla ilişkili hastalıklar



Şekil 1 • Dünya çapında yıllık tüketilen sigara miktarı (milyar adet/yıl) (Dünya Sağlık Örgütü Tütün Atlası 3. Baskı 2009'dan alıntılanmıştır) (2).



Şekil 2 • Türkiye'de sigara kullanımının cinsiyete ve yaşam alanına (kent/kır) göre dağılımı. (Devlet İstatistik Enstitüsü'nün Dünya Sağlık Örgütü ile eşgüdümlü olarak yürüttüğü Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2008'den alıntılanmıştır) (3).

nedeniyle kaybedilmektedir. ABD'de sigara kullanımının yol açtığı hastalıklar nedeniyle her yıl 17 milyar doların üzerinde sağlık harcaması ve yıllık 440.000 ölüm oranı bildirilmiştir (4). Bugün ABD'de erişkin popü-

lasyonun %20,6'sı sigara kullanmakta (5), Çinli erişkin erkeklerde bu oran %60,2'lere varmaktadır (6). Günümüzde birçok majör hastalık için sigara en önemli önlenabilir risk faktörüdür. Akciğer kanseri, kronik

obstrüktif akciğer hastalığı, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi sigara tüketimiyle doğrudan ilişkili klinik durumlar literatürde iyi tanımlanmıştır.

Sigara ve ED için Epidemiyolojik İlişki

ED'nin sigara kullanımıyla ilişkisi son 20 yılda birçok araştırmaya konu olmuştur. ED; özellikle orta-ileri yaş erkeklerin ve partnerlerinin yaşam kalitesini bozan, etiyolojisinde vasküler, hormonal ve psikolojik faktörler gibi birden çok etkenin bir arada bulunduğu önemli bir sağlık sorunudur. ED prevalansı yaş, ırk, coğrafi dağılım ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Feldman ve ark. ABD'li 40-70 yaş arası erkeklerde ED prevalansını %52 olarak bildirmiş, Fransa'da daha genç erkeklerin de dahil edildiği popülasyonda (18-70 yaş) bu oran %39 olarak bildirilmiştir (7). Ülkemizde Türk Androloji Derneği tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada 40 yaş üstü erkeklerde ED prevalansı %69,2 (%33,2 hafif, %27,5 orta, %8,5 şiddetli ED) olarak bildirilmektedir (8).

Son 20 yılda araştırmacılar sigara kullanımının hem doğrudan (penisin vasküler hasarı), hem de yol açtığı sistemik hastalıklara bağlı olarak dolaylı yoldan ED'ye neden olabileceğine dair güçlü kanıtlar ortaya koymuşlardır. ED, vasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği organik bir patolojidir. Diyabet, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon ve dislipideminin yanı sıra, sigara da ED için bilinen en önemli vasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır (9).

40-70 yaş arası erkeklerde ED'nin değerlendirildiği Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS), sigara-ED ilişkisini ortaya koyan en önemli çalışmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Feldman ve ark.'nın yayımladığı çalışma, 8,8 yıllık izlem sürecinde sigara tüketiminin orta veya şiddetli ED'yi 2 kat artırdığını, sigara kullanmayan bireylerde sigara dumanına pasif olarak maruziyetin de ED riskini 1,5 kat ar-

tırdığını ortaya koymuştur (10). Başka bir güncel çalışmada, sigara kullanan veya bırakmış 834 olgu arasında aynı yaş grubunda daha uzun süreli sigara tüketim öyküsü olan erkeklerin daha fazla ED riski taşıdıkları gösterilmiştir (12).

Sigara kullanan olgularda günlük tüketilen sigara adedinin ED riskiyle doğru orantılı olduğu ileri sürülmektedir. Austoni ve ark.'nın çalışmasında, günde 10 adet veya daha fazla sigara tüketen veya sigara tüketim öyküsü olan erkeklerin normal popülasyona göre ED açısından daha yüksek risk taşıdıkları ortaya konulmuştur (OR sırasıyla 1,4 ve 1,3 her iki durum için de $p<0,0001$) (12).

Her ne kadar sigara tüketimi ve ED ilişkisini inceleyen çalışmalarda elde edilen veriler ilişkiyi kanıta dayalı olarak ortaya koysa da, literatüre bakıldığında konunun kısmen tartışmalı olduğu görülmektedir. Polski ve ark.'nın çalışmasında daha önce sigara kullanmış erkeklerde ED'nin 2 kat daha fazla izlendiği (OR 2,2; %95 CI, 1,2 - 3,9), ancak halihazırda sigara içen erkeklerde sigaranın bu oranı anlamlı düzeyde artırmadığı bildirilmiştir (13). 2004'te İngiltere Tıp Birliği, sigara tüketiminin erkek seksüel disfonksiyonuna neden olduğuna dair anlamlı kanıtlar olduğunu öne sürerken (14), aynı yıl bildirilen ABD Cerrahlar Genel Raporu'nda, bu kanıtların ED'yle sigara tüketimi arasında kesin bir bağlantı göstermeye yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (15). Literatürde sigara tüketimiyle ED arasında anlamlı ilişki olmadığına dair yayınlar da mevcuttur (8,16,17). Ancak mevcut veriler değerlendirildiğinde, uzun dönem takipleri, olgu sayısının yeterliliği ve çalışmaların prospektif özellikleri göz önüne alınarak sigara ve ED arasında güçlü bir ilişkinin varlığı kabul edilebilir.

Sigara ve ED Arasında Patofizyolojik İlişki

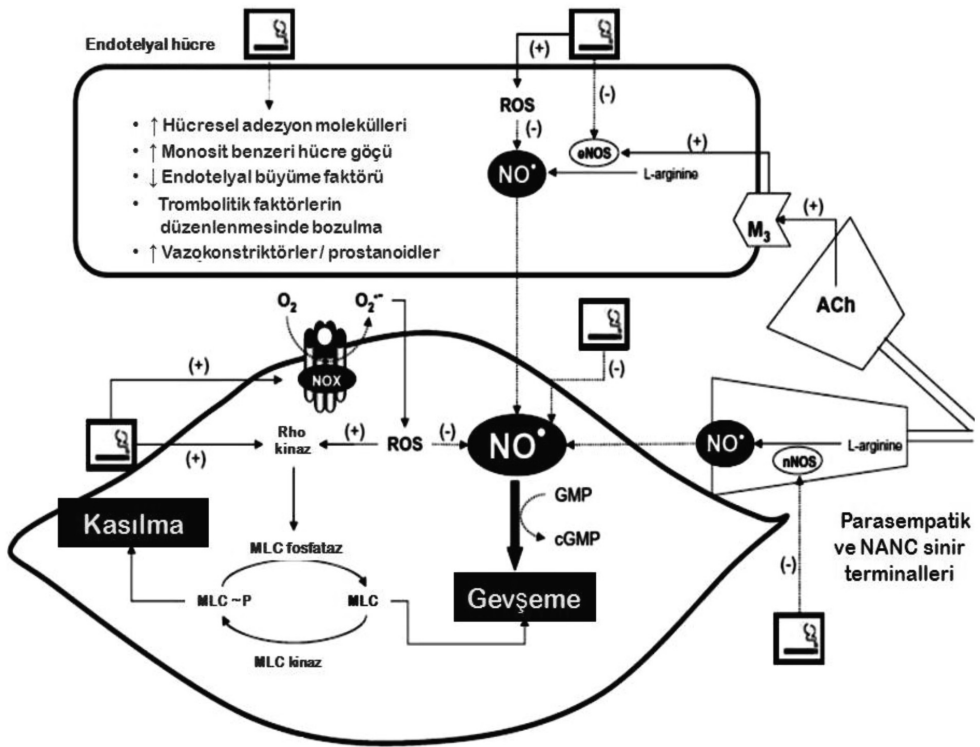
Nitrik oksit (NO) kavernoza dokunun gevşemesinde ve penis ereksiyonunda önemli bir rol oynadığı, penisteki vasküler

mu için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (21). Bu aterosklerozun oluşumunda en temel rolü oynayan faktörün endotelial fonksiyondaki bozulma olduğu, ayrıca fibrinojen düzeyleri ve trombosit kümelenmesinde izlenen artışın yine sigara tüketimiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (24,25,26). Sigaraya bağlı lipid metabolizmasındaki değişimin de ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sigara içenlerde trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri, içmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuştur (27,28). LDL'deki bu yükselmenin NO salınımını engellediği ve damarların vazokonstriktif ajanlara yanıtını artırdığı öne sürülmektedir (18).

Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi diğer risk faktörleriyle birlikte sigaranın pe-

nis vaskülarizasyonu üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, vasküler risk faktörleri olan olguların renkli Doppler USG'de tepe sistolik hızı (PSV) ve diyastol sonu hızı (EDV) değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 1.216 ED'li olgunun %27'sinde sigaranın ED için tek risk faktörü olduğu, bu olgulardan %29'unda veno-oklüzif disfonksiyonun, %23'ünde ise arteriyel yetmezliğin ED'ye yol açtığı bildirilmiştir (OR: 1,14) (29).

Sigara sadece bahsedilen mekanizmalarla erektil fonksiyonu bozmakla kalmaz, aynı zamanda Rho-kinaz yolu üzerinden anti-erektil mekanizmayı da tetikler (Şekil 4). Rho-kinaz yoluyla myozin hafif zincir fosfataz (MLCP) aracılığıyla oluşturulan kaver-



Şekil 4 • Penis düz kasında sigaranın erektil ve anti-erektil mekanizmalar üzerine etkileri. Tostes ve ark.'nın çalışmasından uyarlanmıştır (19). NO; Nitrik Oksit, MLC; Myozin hafif zincir, MLC-P; Myozin hafif zincir fosfataz, ACh; Asetil Kolin, NANC; Non-adrenerjik non-kolinerjik, GMP; Guanozin mono fosfat, cGMP; siklik guanozin monofosfat, eNOS; endotelial nitrik oksit sentetaz, M3;muskarinik reseptör, ROS; reaktif oksijen radikalleri.

noz kas gevşemesini inhibe eder. Sigara Rho-kinaz yolağını aktive ederek MLCP'yi inhibe eder, böylelikle yeterli düzeyde düz kas gevşemesi oluşturulamaz. Ayrıca sigaranın, endotelin-1 üzerinden düz kas kontraksiyonuna yol açtığı bilinmekle birlikte, bu mekanizma henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (19). Anti-erektil mekanizmalarla ilgili yapılacak ileri araştırmalarla sigaranın bu yolak üzerine olan etkileri daha iyi anlaşılacak gibi görünmektedir.

Sigaraya Maruz Kalınan Doz ve ED İlişkisi

Sigaraya aktif ya da pasif maruziyet, sigara kullanım süresi ve miktarı, sigarayı bıraktıktan sonraki dönem ve eşlik eden diğer hastalıklarla birlikte, sigara tüketiminin ED üzerine etkilerine dair pek çok kapsamlı araştırma yapılmıştır. 19 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde Tengs ve ark., 3.819 olguyu değerlendirmiş, aynı yaş grubundaki genel popülasyonla karşılaştırıldığında, aktif sigara kullanıcılarında ED'nin anlamlı düzeyde daha yüksek oranda izlendiğini bildirmişlerdir (30).

Genç erişkin olgularda sigara tek başına ED oluşumuna yol açabilmektedir. Natali ve ark. ED'li genç erişkin olguları (ort. yaş 32,4; 18–44) değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların büyük çoğunluğunda sigaranın tek başına ya da diğer risk faktörleriyle birlikte ED oluşumunda rol oynadığını bildirmişlerdir. Çalışmada 860 ED'li olgu, etiyolojik faktörler açısından sorgulanmış, bu olgulardan 460'ının (%53,5) aktif sigara kullanıcısı olduğu ve 360'ında ise (%41,9) sigaranın, ED oluşumundaki tek risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, günde 20 adetten fazla sigara kullanan olgular ağır sigara kullanıcısı olarak tanımlanmış ve bu olgularda şiddetli ED prevalansının %43 oranında izlendiğini, 20 adetten daha az sigara kullanan olgulardaysa aynı oranın %17 olarak hesaplandığını belirtmişlerdir (31).

Klinik olarak vasküler hastalığı olmayan 35–74 yaşları arasında 7.684 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada, sigara tüketimiyle birlikte ED riskinin arttığı (OD: 1,4; %95 CI: 1,09 – 1,81; p=0,01) ve izlenen artışın tüm yaş grupları için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (32). Aynı çalışmada, tüketilen sigara miktarının da ED'yle korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Olgular günde 1–10 adet, 11–20 adet ve 20 adetten fazla sigara içenler olmak üzere gruplandırıldığında, ED riskinin sırasıyla 1,27, 1,45 ve 1,65 kat arttığı bildirilmiştir. Mirone ve ark. 20 yıldan daha az süreyle aktif sigara tüketiminin ED riskini 1,2 kat artırdığını, bununla birlikte 20 yılın üzerinde sigara tüketiminin riski 1,6 kat artırdığını tespit etmişlerdir (p=0,0001) (33).

Avustralyalı araştırmacılar, sigara tüketimindeki kümülatif artışın ED oranını da doğrudan artırdığını ortaya koymuşlar, günlük 20 ya da daha az sigara tüketen olgularda normal popülasyona göre ED riskinin 1,24 kat (1,01–1,52; %95 CI), 20'den fazla sigara tüketenlerde ise 1,39 kat (1,05 – 1,83; %95 CI) arttığını bildirmişlerdir (sırasıyla p=0,04 ve p=0,02) (34). Austoni ve ark.; yaptıkları çalışmada ED riskinin, 10 yıldan daha az süreyle sigara kullanan ve halen kullanmakta olan olgularda, hiç sigara kullanmayan gruba kıyasla 1,1 kat, 10 – 20 yıl arası sigara kullanan olgularda 1,7 kat, 20 yılın üzerinde sigara kullanan ve halen kullanmakta olan olgularda 1,6 kat arttığını bildirmişlerdir (12). Tablo 1'de sigara içilen süreyle ED riski arasındaki ilişki, yayımlanan önemli çalışmalara dayanarak özetlenmiştir.

Sigarayı Bırakmak ED'yi Düzeltebilir Mi?

Yapılan araştırmalarda, aktif sigara kullanıcılarının yanı sıra sigarayı bırakmış olguların da kullanılan doz ve süreye bağımlı olarak ED açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Sigarayı bırakanlarda erken dö-

Tablo 1 • Aktif Sigara Kullanan Olgularda Sigaranın Doza veya Süreye Bağımlı Olarak ED'yle İlişkisini Konu Alan Çalışmalar.

Çalışma	Olgu Sayısı	Süre/Doz	ED için (OR)	% 95 CI	p
Gades ve ark. (11)	836 sigara kullanan ya da bırakmış olgu; 141'inde (%16,9) ED	1–12,5 paket-yıl 12,6–29 paket-yıl > 29 paket-yıl	0,96 1,44 1,60	0,58–1,58 0,90–2,30 1,04–2,46	
Austoni ve ark. (12)	40 82 241	< 10 yıl 10–20 yıl > 20 yıl	1,1 1,7 1,6	0,7–1,6 1,2–2,3 1,3–2,0	0,69 0,001 0,0001
Polsky ve ark. (13)	13 23 24 15	< 10 paket-yıl 10–20 paket-yıl 20–50 paket-yıl ≥50 paket-yıl	1,79 1,91 2,11 1,95	0,77–4,16 0,92–3,98 1,02–4,36 0,83–4,60	0,05
He ve ark. (32)	532	1–10 sigara/gün 11–20 sigara/gün > 20 sigara/gün	1,27 1,45 1,65	0,91–1,77 1,08–1,95 1,08–2,50	0,005
Mirone ve ark. (33)	42 109	≤20 yıl >20 yıl	1,2 1,6	0,8–1,9 1,1–2,4	
Millet ve ark. (34)	761	≤ 20 sigara/gün > 20 sigara/gün	1,24 1,39	1,01–1,52 1,05–1,83	0,04 0,02
Kupelian ve ark. (35)	1.539	10 paket-yıl 10–19 paket-yıl > 20 paket-yıl	1,10 1,25 1,68	0,68–1,78 0,68–2,30 1,03–2,76	*
Chew ve ark. (36)	255 142 104	Tüm yaşlar <50 yaş ≥50 yaş	1,57 0,82 1,47	1,02–2,42 0,40–1,69 0,99–2,18	

OR: Odds ratio. CI: Confidence interval. Paket yıl: günlük tüketilen sigara paketi adedi x kullanım yılı.

*Multivariyete analiz.

nemde, özellikle akciğer kapasitesi ve hemodinamik parametrelerde gözle görülür düzelme izlenmekte, ancak yapılan çalışmalarda sigaraya bağlı ED riskinin uzun süre devam ettiği bildirilmektedir. Sigarayı bırakan olgularda sigaranın kullanıldığı süre, miktar, sigarayı bırakma yaşı ve bıraktıktan sonra geçen sürenin sigaraya bağlı ED riskini doğrudan etkileyen faktörler olduğu bildirilmektedir.

Literatürde sigara-ED ilişkisine dair en geniş olgu sayılı çalışmalardan biri olan Bacon ve ark.'nın çalışmasında 1986–2000 yılları arasında orta-ileri yaş grubunda (53–90 yaş) 22.086 olgu retrospektif olarak taran-

mış ve bu olguların 3.905'inde ED saptanmıştır. Çalışmada değerlendirilen ED'li olgularda, sigara kullanımının ED riskini 1,5 kat artırdığını (OR: 1,3–1,7; p= 0,05), sigarayı bırakanlardaysa riskin 1,1'e gerilediğini (OR: 1,1–1,3; p= 0,05) ileri sürmüşlerdir (37).

Pourmand ve ark. sigara kullanan 346 olguya sigarayı bıraktıran 1–2 aylık nikotin replasman tedavisi önermişler, tedavi sonrasında sigarayı bırakan ve 1 yıl boyunca içmeyen olgularla bırakamayan olgular, ED açısından karşılaştırmışlardır (38). 281 olgunun 1 yıllık takip sonuçları ele alındığında, sigarayı bırakan 118 olguda erektil

fonksiyonlarda düzelme izlenmiş, bırakmayan 163 olgudaysa kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır (38).

Sigaranın bırakılmasının hemen ardından erektil fonksiyonlar üzerine ilk olumlu etki, nikotinin vazokonstriktif etkisinin ortadan kalkmasıyla artan penis kan akımıdır. Sighinofi ve ark., bu etkiyi penil Doppler ultrasonografiyle değerlendirmiş ve kanıta dayalı olarak ortaya koymuşlardır. Günde 20–40 adet sigara kullanan 20 olgu (ort. 40 yaş) çalışmaya dahil edilmiş sigaranın bırakılmasıyla penis renkli Doppler USG’de PSV ve EDV değişiklikleri incelenmiştir. Başlangıçta %50 olguda normal PSV, %25 olguda normal EDV değerleri saptanmış, sigaranın bırakılmasından 24–36 saat sonra yapılan ölçümlerde olguların tamamında PSV’nin normal değerine ulaştığı, 17’sinde (%85) EDV’nin normale döndüğü bildirilmiştir (39).

Sigarayı bırakmanın ED üzerine olumlu etkileri bıraktıktan sonraki 10 yıl içinde gerçekleşmekte, 10 yıldan sonra ek klinik yararlılığın olmadığı düşünülmektedir. Ancak Mirone ve ark.’nın çalışmalarında, bu olumlu etkilerin 10 yıldan sonra da devam ettiğine dair bulgular ortaya konulmuştur. Sigarayı bırakmış 531 olgunun değerlendirildiği bu çalışmada, 103 olguda ED saptanmış, bu olgular sigarayı bıraktıktan sonra geçen süreye göre 3 gruba ayrılmıştır. Sigarayı 9 yıl ya da daha kısa süre önce bırakmış olgularda ED riski 1 olarak kabul edilmiş (referans kategori); 10–15 yıl önce bırakmış olgularda ED riskinin 0,9’a (OR: 0,5–1,8), 15 yıldan daha uzun süre önce sigarayı bırakanlarda riskin 0,7’ye (OR: 0,2–1,6) gerilediği kaydedilmiştir (33).

Sigaranın Bırakılması Sonrasında Erektile Fonksiyonlardaki Düzelmeyi Belirleyen Faktörler

i. ED’nin Şiddeti

Yapılan çalışmalarda erektil fonksiyonlardaki geri dönüşü belirleyen en önemli belirteçlerden birinin ED’nin şiddeti olduğu bil-

dirilmektedir. İyileşme, ED şiddetiyle negatif korelasyon göstermektedir.

ii. Sigara Maruziyeti

Tüketilen sigara miktarı ve süresi erektil fonksiyonlardaki iyileşmeyle doğrudan ilişkilidir. Erektile fonksiyonlarda bozulmada olduğu gibi iyileşmede de sigarayla doz-yanıt ilişkisi söz konusudur.

iii. Sigara Kullanımıyla Birlikte Diğer Vasküler Risk Faktörlerinin Varlığı

Sigara kullanımıyla birlikte hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da diğer vasküler risk faktörlerinin varlığı mevcut ED’yi şiddetlendirmektedir. Bu faktörlerin varlığında sigara bırakıldıktan sonra da düzelme gecikmekte ve sigarayı bırakmanın erektil fonksiyonlar üzerine yararlılığı azalmaktadır.

iv. Sigarayı Bırakma Zamanı

Yayınlanan çalışmalar sigaranın 50 yaşından önce bırakılmasının erektil fonksiyonların geri dönüşü açısından daha iyi sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir. Daha ileri yaşlarda bırakılan sigaranın, uzun süreli vasküler hasara bağlı ED’yi düzeltmeye bileceği bildirilmektedir.

v. Sigarayı Bıraktıktan Sonra Geçen Süre

Sigaranın bırakılmasının hemen ardından ilk olumlu etkilerin kavernoz vazokonstriksiyonun ortadan kalkmasıyla birlikte 24–36 saat sonra başladığı, subakut etkilerin 1–2 yıl içerisinde izlendiği, kronik yararlılığın ise 6–10 yıl içerisinde gözlemlendiği ileri sürülmektedir. 10 yıl ve sonrasında sigarayı bırakmanın ilave yararlılığının olmadığı ve ED’de olduğu gibi sigarayla ilişkili diğer hastalıkların riskinde de büyük oranda azalma izlendiği bildirilmektedir.

Sonuç

Sigara tüm dünyayı etkileyen bir sağlık sorunudur. En önemli erken ölüm nedenlerinden biri olan sigara, birçok önemli hastalığın önlenabilir risk faktörleri arasında en

başta gelmektedir. Sigaranın yol açtığı hastalıklarda, kullanılan doz ve maruz kalınan süreyle hastalığın insidansı arasında doğru orantı söz konusudur. Son yıllarda sigaranın ilişkili olduğu hastalıklar üzerine yapılan araştırmalar daha da genişletilmiş, sigaranın ED ve benzeri hastalıkların etiyolojisiindeki rolü sorgulanmıştır. Sigara kullanıcılarında orta ya da şiddetli ED'nin 2 kat veya daha fazla gözlemlendiği kaydedilmiştir. Sigara maruziyetiyle ED arasında doz-yanıt ilişkisi söz konusudur.

Sigaranın bırakılmasının hemen ardından gözle görülür klinik düzelme izlenmekte, ayrıca özellikle uzun dönemde erektil fonksiyonların da -özellikle genç ve orta yaşlarda sigarayı bırakan olgularda- normale döndüğü bildirilmektedir. Sigaranın erken yaşta, geri dönüşümsüz vasküler hasar oluşmadan önce bırakılmasıyla, genel vücut sağlığındaki iyileşmenin de erektil fonksiyonlardaki düzelmeye katkıda bulunacağı öne sürülebilir.

Beklentiler

Sigaranın insan sağlığı üzerine zararlı etkileri daha iyi anlaşıldıkça sigara bağımlılığının önüne geçilmesi gerektiği her geçen gün daha yüksek sesle ifade edilmektedir. Sigara kullanmak bireysel bir tercihtir, ancak bu tercihin sosyo-ekonomik, çevresel ve halk sağlığı boyutları ele alındığında bütün toplumu etkilediği ortadadır. Özellikle sigaraya başlama yaşının her geçen gün daha da düştüğü gelişmekte olan ülkelerde, toplumsal düzeyde çok daha etkin olabilecek sigara karşıtı politikaların ve çözümlerin bir an önce hayata geçirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde resmi kurum ve kuruluşlarda sigara kullanımının sınırlandırılmasının ardından 2009'da kapalı alanlarda da sigara kullanımının engellenmesi, sigara fiyatlarının artırılması, sigara paketlerinin üzerinde insan sağlığına olan olumsuz etkilerinin

açıkça belirtilmesi gibi uygulamalar, bu yönde atılmış önemli adımlardır. Sigara karşıtı eylemlerin daha geniş çaplı organizasyonlarla desteklenmesi, sigara bağımlılığının tedavi maliyetlerinin azaltılması, rehabilitasyon programlarının daha etkin bir şekilde uygulanması bu konuda kısa vadede yapılması gerekenler olup, orta ve uzun vadede sigara bağımlılığının tamamen ortadan kaldırılmasına yönelik çözümler ve uluslararası politikalar üretilmelidir.

Kaynaklar

1. WHO tobacco atlas 2009. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas5.pdf>
2. WHO tobacco atlas 2009. <http://www.who.int/tobacco/en/atlas8.pdf>
3. Türkiye İstatistik Kurumu Erişkin Tütün Araştırması 2008 <http://www.tuik.gov.tr>
4. Annual smoking-attributed mortality, years of potential life lost, and economic costs – United States, 1995 – 1999, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:300–3.
5. Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2008, table 25.
6. Gu D, Wu X, Reynolds K et al. Interasia collaborative group. Cigarette smoking and exposure to environmental tobacco smoke in China. Am J Public Health 2004;94:1972–6.
7. Virag R, Beck-Ardilly L. Nosology, epidemiology, clinical quantification of erectile dysfunctions. Rev Med 1997;18(Suppl. 1): 10s–13s.
8. Akkus E, Kadioglu A, Esen A et al; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002 Mar;41(3):298–304.
9. Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJG. The impact of vascular risk factors on erectile function. Drugs Today 2005;41(1):65
10. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Prev Med 2000;30:328–38.
11. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. Am. J Epidemiol. 2005;161:346–51
12. Austoni E, Mirone V, Parazzini F et al. Smoking as a risk factor for erectile dysfunction:

- data from the Andrology Prevention Weeks 2001-2002. A study of the Italian Society of Andrology (S.I.A). *Eur Urol*. 2005;48:810-8 .
13. Polsky JY, Aronson KJ, HEaton JP et al. Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. *BJU Int*. 2005;96:1355-9.
 14. British Medical Association. Smoking and Repruductive Life: The impact of Smoking on Sexual, Reproductive and Child Health. London: British Medical Association, Available at: www.bma.org.uk. February 2004.
 15. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Health for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health: Atlanta, GA, 2004;20-23pp. (ISBN 0-16-0515762).
 16. Moreira Jr ED et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brasil. *Urology* 2003;61:431-36.
 17. Jeremy JY, Mikailidis DP. Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J R Soc Health* 1998;118:151-155.
 18. McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol* 2001;166:1624-1632.
 19. Tostes RC, Carneiro FS, Lee AJ et al. Cigarette smoking and erectyle dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. *J Sex Med* 2008;5:1284-95.
 20. Shabsigh R, Fishman IJ, Schum C, et al: Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 1991;38: 227-31.
 21. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991;145:759-63.
 22. Mc Mahon CG, Touma K. Predictive value of patient history and correlation of nocturnal penile tumescence, colour duplex Doppler ultrasonography and dynamic cavernosometry and cavernosography in the evaluation of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1999;11:47
 23. Aoki M, Kumamoto Y. Analyses of factors contributing to the erectyle dysfunction with aging by nocturnal penile tumescence, penile blood pressure index and papaverine test. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*,1990;81:1633.
 24. FitzGerald GA, Oates JA Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *MA Heart J*, 1988;115:267.
 25. Pittilo RM, MAckie IJ, Rowles PM et al. Effects of cigarette smoking on the ultrastructure of rat thoracic aorta and its ability to produce prostacyclin. *Thromb Haemost*,1982;48:173.
 26. Sugishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation*, 1993;87:76.
 27. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*, 1989;298:784.
 28. Craig WY, Palomaki GE, Johnson AM et al. Cigarette smoking associated changes in blood lipids and lipoprotein levels in the 8- to 19-year-old age group: a meta-analysis. *Pediatrics*, 1990;85:155.
 29. Kendirci M, Trost L, Sikka SC. The effect of vascular risk factors on penile vascular status in men with erectile dysfunction. *J Urol*. 2007;178:2516-20.
 30. Tengs TO, Osgood ND. The link between smoking and Impotence: Two decades of evidence. *Prev Med* 2001;32:447-52.
 31. Natali A, Mondaini N, Lombardi G et al. Heavy smoking is an important risk factor for erectile dysfunction in young men. *Int J Impot Res* 2005;17:227-30.
 32. He J, Reynolds K, Chen J, et al. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese men without clinical vascular disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:803-09.
 33. Mirone V, Imbimbo C, Bortolotti A et al. Cigarette smoking as a risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian Epidemiological Study. *Eur Urol* 2002;41:294-97.
 34. Millett C, Wen LM, Rissel C et al. Smoking and erectile dysfunction: findings from a representative sample of Australian men. *Tobacco Control* 2006;15:136-39.
 35. Kupelian V, Link CL, McKinlay JB. Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Eur Urol* 2007;52:416-22.
 36. Chew KK, Bremner A, Earle C et al. Is the relationship between cigarette smoking and male erectile dysfunction independent of cardiovascular disease? Findings from a populati-

- on-based cross-sectional study. *J Sex Med* 2009;6:222–31.
37. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 2006;176:217–21.
38. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU Int* 2004;94:1310–13.
39. Sighinofi MC, Mofferdin A, De Stefani S et al. Immediate improvement in penile hemodynamics after cessation of smoking: previous results. *Urology* 2007;69:163–65.

3

Alışkanlık Yapan İlaçların ve Uyuşturucu Maddelerin Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi

Emre Ulukaradağ, Engin Kandıralı

İnfertilite seksüel aktif popülasyonun %15'inden fazlasını etkilemektedir ve vakaların yarısında neden kadın faktörüne ek olarak ya da tek başına erkek faktörü kaynaklıdır (1). Erkek üreme sağlığı üzerine pek çok ilaç ve tedavinin kötü etkileri nedeniyle hikaye; alışkanlık yapan ve kötü amaçla kullanılan ilaç, tedavi ve kişi tarafından üremeyi olumsuz yönde etkileyecek diğer etkenlerin sorgulamasını da içermelidir (Tablo 1) (2,3). Kullanılan ilaç ve tedavilerin üreme üzerine olan zararlı etkilerinin bilinmesi, tedavi rejimlerinin modifiye edilmesine, hastanın alışkanlıklarının üreme üzerine olan etkilerinin azaltılabilmesi için düzeltilmesine ve başarılı hamilelik şansının yükseltilmesine olanak verir.

Erkek infertilitesi ilaç ve tedavilere bağlı olarak; testislere gonadotoksik etkilerin geçmesi, hipotalamik-pituiter-gonadal (HPG) aksın etkilenmesi, ejakülasyonun ve erektile fonksiyonun bozulması, libidonun azalması mekanizmaları ile oluşur (4). Gonadotoksinler doğrudan testiküler sperm üretimini etkilerler. Sonuç olarak sperm sayısı, matürasyonu, hareketi veya morfolojisi etkilenir (4-7). Bazı maddeler hassas dengedeki HPG aksını değiştirerek ya hipofizden salgılanan gonadotropinlerde azalmaya ya da intratestiküler testosteron düzeylerinde değişime neden olurlar (8). Ejakülasyon; retrograd ejakülasyona, spinal reflekslerin bloke olmasına veya kuru ejakülat ile sonuçlanan çıkışın baskılanmasına neden olan ilaçlara

Tablo 1 • İlaçların Erkek Seksüel Sistemi Üzerine Etkileri (34)

İlaç	Gonadotoksik	HPG Aks Değişikliği	Azalmış Libido	Erektile Disfonksiyon	Fertilizasyon Potansiyeli
Marijuana	+	-	-	-	-
Opiatlar	-	+	+	-	-
Kokain	-	-	-	+	-
Antipsikotikler	-	+	+	+	-
MAOi	-	-	-	+	-
Fenotiyazinler	-	+	-	-	-
Lityum	-	-	+	+	-
Anabolik steroidler	+	+	-	+	-
Testosteron	+	-	-	+	-

MAOi: Mono amin oksidaz inhibitörleri.

bağlı bozulur. Erektile disfonksiyon; ilaçların, normal ereksiyonun oluşmasında önemli olan nörolojik veya vasküler olaylar ile çatışması sonucu oluşur. Son olarak bazı ilaçlar santral sinir sistemi (SSS) üzerine etki ederek erkek libidosunda değişikliğe neden olurlar (2,3,8).

Kötü Amaçlı Kullanımı Olan İlaçlar, Uyuşturucular

Pek çok bağımlılık yapan ilaç erkek üreme fonksiyonu üzerinde zararlıdır ve özellikle gebeliği hedefleyenlerde kullanımından kaçınılmalıdır. Marijuana sperm dansite ve hareketini azaltırken morfolojik anomalili sperm sayısında artışa neden olmaktadır (9). Seksüel geçişli hastalıkların araştırılması sırasında düzenli marijuana kullananlarda seminal lökosit düzeyi yüksek bulunmuştur (10). Yüksek dozda opiatlar libidoda ve erektile fonksiyonda kayba neden olur. Opiatlar, lüteinize edici hormon (LH) ve lüteinize edici hormon salgılatıcı faktörü (LH-RH) baskılayarak testosteron üretiminde azalmaya yol açarlar (11). Hipofiz bezi de opiatlar tarafından süprese edilebilmektedir. Bracken ve arkadaşları 1990 yılında kokain kullanımı ile sperm sayısı, motilite ve morfolojisini karşılaştırmıştır (12). Beş yıl ya da daha fazla süredir kokain kullananlarda sperm motilitesi ve sayısı düşük, anormal morfolojili sperm oranlarında yükseklik belirlenmiştir. İki yıl içinde kokain kullananlarda oligozoospermi oranları iki kat daha sık saptanmıştır. Bu yazarlar kendi toplumlarında kokain kullanım sıklığının yüksek olmasından ötürü hikayelerde kokain kullanımının da sorgulanması gerektiği üzerine görüş birliğine varmışlardır. Yüksek doz kokain erektile fonksiyonu bozarken yüksek doz amfetamin libidoda kayba neden olmaktadır (3). Whan ve arkadaşları delta-9-tetrahydrocannabinol'un (Delta (9)-THC) invitro olarak sperm fonksiyonu üzerine etkisini araştırmışlar, akrozom reaksiyonunda ve sperm ileri hareketliliğinde

azalma saptamışlardır (13). Badawy ve arkadaşları Delta (9)-THC ve Delta (8)-THC'nin insan sperm mitokondial O₂ tüketiminin potent inhibitörleri olduğunu göstermişlerdir (14). Son 10 yıldır 3,4-metilen-dioksimetamfetamin (MDMA veya 'Ecstasy') kullanımı popüler hale gelmiştir. İngiltere'de yaklaşık yarım milyon insan MDMA kullanmıştır. 3,4-metilen-dioksimetamfetamin yapısal olarak amfetamin ve halusinojen meskalin ile ilişkilidir. Hayvan modellerinde akut etkisinin beyin monoaminleri ve kısmen serotonin ve dopamin salınım ve geri alınımı ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (15-17). Bu biyogenik aminler; cinsel istek, uyarılma ve orgazm üzerine fasilitatör (dopamin) ve inhibitör (serotonin) etki gösterir (18,19). Zemishlany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MDMA kullanan sağlıklı bireylerde MDMA'nın seksüel fonksiyon üzerine etkisi araştırılmıştır (20). Tüm MDMA kullanıcılarında cinsel istekte artış saptanmış. Çoğu kullanıcı tarafından cinsel deneyim alışılmasının dışında daha duyarlı olarak tanımlanmıştır. Erkek kullanıcıların %40'ı MDMA'nın ereksiyon üzerine etkisini negatif olarak tanımlarken %40'ı pozitif olarak tanımlamış. Bayan kullanıcıların %80'i lubrikasyonda artış gözlemlemiştir. Erkeklerin %80'i ve bayanların %40'ı orgazma daha geç ulaştıklarını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar MDMA'nın cinsel istek, başarı, kadınlarda uyarılma ve orgazm yoğunluğunda artış neden olurken orgazma ulaşma süresinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir (20). Tüm bu çalışmalar uyuşturucu maddelerin erkek fertilitesi ve cinsel işlev üzerine potansiyel etkilerini gösterirken daha fazla araştırmaya da ihtiyaç duyulmaktadır.

Antipsikotikler

Çoğu antipsikotik santral sinir sisteminde dopamin blokajı ile HPG aks baskılanması ve libido azalmasına yol açar. Dopaminin santral baskılanması sonucu indirekt olarak

prolaktin düzeyinde artış olur (21). Bazı antipsikotik ajanlar aynı zamanda alfa adrenajik blokajla iç genital organların inner-vasyonunda azalmaya yol açarlar. Bazıları ise vazodilatör etkileri nedeniyle kanı penisten uzaklaştırarak erektil disfonksiyona sebep olurlar (22). Ketiyapın, aripirazol gibi antipsikotiklerin geleneksel ajanlardan, risperidona göre daha az cinsel bozukluğa yol açtığı savunulmuştur (23). Arizona Seksüel deneyim skalasının (ASEX) kullanıldığı ketiyapın, risperidon ve olanzapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ketiyapın ile elde edilen ASEX skorlarının risperidon ve olanzapine göre daha düşük olduğu bulunmuştur (24). Bu skalaya göre daha yüksek ASEX skoru daha ciddi cinsel disfonksiyonu yansıtmaktadır. Aynı skalanın kullanıldığı bir başka çalışmada da risperidon kullanan şizofren ya da şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda prolaktin düzeyi arttıkça cinsel fonksiyon bozukluğunda da artış saptanmıştır (25).

Trisiklik Antidepresanlar

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), antikolinajik ve sedatif yan etkilerinden ötürü erektil disfonksiyona ve libido kaybına yol açabilirler (3,26,27). Bu ilaçlar ejakülasyon bozukluklarına da neden olabilirler. Uzmanış ejakülasyona neden olmalarından ötürü prematür ejakülasyonu olan erkeklerin tedavisinde kullanılabilirler. Bu ajanlar; seksüel disfonksiyona yol açma sıklıkları sırasıyla paroksetin, fluoksetin ve sertralindir (28).

Belki de antidepresanların en anlamlı yan etkileri serum prolaktin düzeylerinde ciddi artışlara yol açabilmeleridir. Hiperprolaktinemi, hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunu ve testislerde Leydig hücrelerine LH bağlanmasını baskılar. Bunlar da spermatogenezde anlamlı fakat geri dönüşlü baskılanmaya neden olur. Eğer fertilitte isteniyorsa antidepresan kullanımına bağlı oluşmuş hiperprolaktineminin tedavisi, ilacın diğer

bir sınıf ilaçla değiştirilmesidir. Eğer bu mümkün olmazsa kabergolin ya da bromokriptin kullanılabilir.

Bir aydan fazla süredir antidepresan kullanan evli ve depresyon tanısı almış olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada antidepresan ilaçların seksüel disfonksiyona yol açma prevalansları karşılaştırılmıştır. Seksüel disfonksiyon prevalansları; sitalopramda %60, venlafaksinde %54.5, paroksetinde %54.2, fluoksetinde %46.2, mirtazapinde %18.2 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak antidepresan tedavisi sırasında seksüel disfonksiyon insidansı bir hayli yüksektir (29).

Diğer Psikoterapötik Ajanlar

Fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar ile benzer yolla hiperprolaktinemiye ve fertilitte üzerine negatif etkide bulunur ve tedavisi de benzerdir (3,4,30,31). Monoamin oksidaz inhibitörleri erektil disfonksiyona ve ejakülatuar problemlere neden olmaktadır. Son olarak lityum karbonatın, SSS'deki dopamin etkinliğini azaltarak libido ve potans kaybına neden olduğu gösterilmiştir (32).

Anabolik Steroidler

Anabolik steroidler tüm yaş grubundan atletler ve vücut geliştiriciler tarafından kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların fertilitte üzerine zararlı etkileri bulunmaktadır. Anabolik steroidler HPG aksımı feedback inhibisyon ile baskılamaktadırlar (4). Bu da FSH ve LH düzeylerinde ciddi azalmalara yol açarak hipogonadotropik hipogonadizm ile sonuçlanır (30). Steroid kullanımı endojen testosteron üretimini azaltarak da erektil disfonksiyona yol açar. Yüksek dozda anabolik steroid kullanımının sperm dansite ve motilitesinde azalmalara ve morfolojik anomalilerde artışa yol açtığı gösterilmiştir.

Steroid kullanımı durdurulduktan yaklaşık 4 ay sonrasında sperm parametreleri

bazal seviyeye dönerken azosperminin anabolik steroid kullanımının bırakılmasından 1 yıl sonrasında devam ettiği de rapor edilmiştir (3,4). Bu sürede bazı hastalar sperm üretimi stimülasyonu ve endojen testosteron üretiminin devamı için human koryonik gonadotropin (hCG) gibi enjektabl gonadotropinlerden fayda görebilir.

Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Olanlarda Alışkanlık Yapıcı Madde Kullanımı

Tam tersi olarak cinsel bozukluklar, alışkanlık yapan ilaç kullanımına da yol açabilmektedir. 2003 yılında İtalya'da yapılan bir araştırmada sonradan bağımlı hale gelen genç erkeklerde bağımlılık öncesi seksüel bozukluk sıklığı incelenmiştir. Bağımlılara neden cinsel bozukluklarına çözüm olarak uyuşturucuyu gördükleri sorulduğunda, ejakülatuar refleks kontrolünü, cinsel birleşme sırasındaki anksiyeteyi azaltmayı, cinsel birleşme sırasındaki rijiditeyi artırmayı amaçladıkları öğrenilmiştir. Çalışmada erektil disfonksiyon, prematür ejakülasyon ve cinsel isteksizlik, Uluslar arası Erektil Fonksiyon sorgulama İndeksi'ne (IIEF) göre tanımlanmıştır. İncelenen yaş grubunda genel popülasyonda erektil disfonksiyon prevalansı %2.1 iken, bağımlılık yapan ilaç kullanan erkeklerde bu oran %20.3 saptanmıştır. İlaç kullanımı öncesi prematür ejakülasyon oranı %37.5 bulunmuştur. Araştırmaya alınan hastalarda cinsel istek hemen hemen normal düzeyde saptanmıştır. Sonuç olarak cinsel bozukluklar genç erkeklerde alışkanlık yapıcı ilaç kullanımı için olası bir risk faktörüdür (33).

Kaynaklar

1. World Health Organization WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, Cambridge, Cambridge University Press, 1999.
2. Cozzolino DJ, Lamb DJ. Are endocrine disruptors a cause of male reproductive defects? *Contemporary Urology* 2000;19:69-74.
3. Monoski M, Nudell DM, Lipshultz LI. Effects of medical therapy, alcohol, and smoking on male fertility. *Contemporary Urology* 2002;June:57-63.
4. Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Phenothiazines* 1994;21: 365-376.
5. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorder of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-1395.
6. Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview. *J Endocrinol* 1997;152: 159-166.
7. Ginsburg J. Tackling environmental endocrine disruptors. *Lancet* 1996;347:1501-1502.
8. Weber RFA, Pierik FH, Dohle GR, Burdorf A. Environmental influences on male reproduction. *BJU International* 2002;89:143-148.
9. Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am* 1994;21: 365-376.
10. Close CE, Roberts PL, Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol* 1990;144:900-903.
11. Ragni G, De Lauretis L, Gambaro V, et al. Semen evaluation in heroin and methadone addicts. *Acta Eur Fertil* 1985;16:245-249.
12. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990; 53: 315-322.
13. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006; 85: 653-660.
14. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, Penefsky HS, Brown OM, Souid AK. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. *Fertil Steril* 2008;91:2471-2476.
15. Koch S, Galloway MP. MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *J Neural Transm* 1997;104:135-146.
16. Shankaran M, Gudelsky GA. Effect of 3,4 -methylene-dioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61:361-366.
17. Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4 methylene-dioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994;89:539-551.

18. Kaplan HS. The sexual desire disorder: dysfunctional regulation of sexual motivation. New York, Brunner/Mazel, 1995;pp 15-24.
19. Schiavi RC, Segraves RT. The biology of sexual function. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18:7-23.
20. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Subjective effects of MDMA ('Ecstasy') on human sexual function. *Eur Psychiatry* 2001;16:127-130.
21. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994;55:406-413.
22. Buffum J. Pharmacosexology: the effects of drugs on sexual function—a review. *J Psychoactive Drugs* 1982;14:5-44.
23. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics, Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 2005;7:268-274.
24. Matthew J. Byerly, Paul A. Nakonezny, Brianne Magouirk Bettcher, Thomas Carmody, Robert Fisher and A. John Rush. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: An empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res.* 2006;86:244-250.
25. Nakonezny PA., Byerly MJ., Rush A.J. The Relationship between Serum Prolactin Level and Sexual Functioning among Male Outpatients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Randomized Double-Blind Trial of Risperidone vs. Quetiapine. *Journal of Sex & Marital Therapy.* 2007;33:203 – 216.
26. Saaranen M, Suonio S, Kauhanen O, et al. Cigarette smoking and semen quality in men of reproductive age. *Andrologia* 1987;19: 670-676.
27. Chia SE, Xu B, Ong CN, et al. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39: 292-298.
28. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-21.
29. Lee KU, Lee YM, Nam JM, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Jun TY. Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction among Newer Antidepressants in a Naturalistic Setting *Psychiatry Investig.* 2010;7:55-59.
30. Buffum J. Pharmacosexology: the effects of drugs on sexual function a review. *J Psychoactive Drugs* 1983;14:5-44.
31. Buffum J. Pharmacosexology update: prescription drugs and sexual function. *J Psychoactive Drugs* 1986;18:97-106.
32. Wilson B. The effect of drugs on male sexual function and fertility. *Nurse Pract* 1991;16: 12-17.
33. La Pera G, Franco Giannotti C, Taggi F, Maccchia T. Prevalence of sexual disorders in those young males who later become drug abusers. *J Sex Marital Ther.* 2003;29:149-156.
34. Nudell D. M. et al. Common Medications and Drugs: How they affect male infertility. *Urol Clin North Am* 2002;29:965-973.

4

Alkol Tüketiminin Üreme Sağlığına Etkisi

Serkan Özcan, Emre Huri

Alkol, yapıldığı ürünlerin yetiştirildiği bölgeler başta olmak üzere binlerce yıldır üretilmekte ve tüketilmektedir. Alkollü içecekler aynı zamanda ilaç olarak kullanılmış ve bu uygulama 20. yüzyılın başlarında modern tıbbın gelişmesine kadar devam etmiştir (1). Alkol, diğer bazı zehirleyici maddeler gibi, keyif verici, alışkanlık ve iptila yaratan bir madde olarak kabul edilmiştir. İçki olarak kullanılan alkol etil alkoldür (C_2H_5OH). Alkol ve alkol kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Taş devrinde yaşayan insanların bile alkol kullandığı sanılmaktadır. Anadolu, Mezopotomya, Mısır ve diğer Akdeniz ülkelerinde yaşamış eski insanların M.Ö. 5-6 bin yıl önce biraya benzer bir içki yaptıkları biliniyor. Atinalıların Dionssas ve Romalıların Bacehus adında içki ve şarap tanrıları olduğu bilinmektedir. İlk Babil krallık ailesinden gelen altıncı hükümdar olarak bilinen Hammurabi (M.Ö. 1728-1686) yasalarında şarabın elde edilmesini ve alışverişini belirleyen hükümler olduğu görülmüştür. 16. Luis döneminde mayalanmış içkiler tıpta yer almıştır. 18. y.y. şarapla eşdeğer tutulmuş olan alkol terimi günümüzde etil alkol içeren (C_2H_5OH) maddeler için kullanılmaya başlamıştır (2).

Alkol kullanımı her ne kadar keyif verici olsa da, genellikle doza bağlı olarak çok çeşitli toplumsal zararların riskini artırdığı gibi, insan vücuduna da bir o kadar zarar vermektedir. Kalp ve cilt damarlarına verdi-

ği zararlar, felç ve ani ölümlere neden olması, geçici hafıza kaybı, reflekslerde azalma, sinir sistemine etkileri, beynin düşünme ve karar verme düzenini zayıflatması, siroza, hepatoselüler kansere neden olması ve daha birçok zararlı etkisinin olmasının yanı sıra erkek üreme sağlığına da etkileri vardır (1).

Üreme Sağlığı Nedir?

Üreme Sağlığı terimi, üreme sistemi, işlevleri ve süreci ile ilgili sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, tüm bunlara ilişkin fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik halinin olmasını tanımlamaktadır. Üreme sağlığı aynı zamanda, insanların tatmin edici ve güvenli bir cinsel yaşamlarının olması, üreme yeteneğine sahip olmaları, üreme yeteneklerini kullanmada karar verme özgürlüğüne sahip olmaları demektir. Ayrıca çocuk sahibi olup olmama ya da ne zaman ve kaç çocuk sahibi olacağına karar verebilme, bu kararı istediği gibi uygulayarak planlanmış gebelikler sonucu sağlıklı çocuklara sahip olabilme, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkenlerinden korunabilme ve gerektiğinde tedavi olabilme üreme sağlığı çerçevesi içerisinde yer almaktadır. Cinsel sağlığın devamlılığı için üreme organlarının normal işlev görmesi gerekmektedir. Bu noktada üreme organlarını yapısal ve fonksiyonel etkileyen her koşul, şart veya etkenler doğru ir-

delenmelidir. Engeller bu doğrultuda düzeltilmelidir. Üreme sağlığına etkisi olan alkolün değerlendirilmesi, etkilerinin irdelenmesi gerekmektedir (3).

Alkol Tüketiminin Erkek Üreme Hormonlarına ve Semen Kalitesine Etkisi

Alkolizm bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, sosyal ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alma ve alkol alma isteğini durduramama şeklinde görülen bir bozukluktur (2).

Erkeklerde alkolizm ile impotans, testiküler atrofi, jinekomasti ve cinsel istek kaybı izlenmektedir (4). Kısa dönemli yada aralıklı alkol alımında bu etkiler izlenmemektedir. Uzun dönemli alkol kullanıcılarında cinsel hastalıklar kaydedilmiş olup, bu oran 8% den 58% oranına kadar değişmektedir (5). Lemere ve Smith (6) 17000 alkolik hastanın %8'nin impotans olduğunu tespit etmişlerdir. Bu kayıtlarda 31% ile %58 arasında uzun dönemli alkol kullananlarda cinsel isteksizlik belirlenmiştir (7-9). Hospitalize edilmiş alkolik erkek hastaların %54'ü erektil disfonksiyona sahip iken, sağlıklı kontrol grubunun sadece %24'ünde erektil disfonksiyon kaydedilmiştir (7). 1984'de, Jensen (8) alkolik evli erkeklerin %63'ünde cinsel disfonksiyon özellikle isteksizlik tespit ederken, kontrol grubunda bu oran %10'lardadır.

Etanol kullanımı gonadal hastalıklara neden olmaktadır. Testiküler yapısal değişiklikler izlenmekte, testiküler ve serum testosteron seviyesinde düşmeler ve sonucunda hipogonadizm ve fenotip olarak feminizasyona neden olmaktadır. Etanol ve metaboliti olan asetaldehid LH'nın Leydig hücrelerine bağlanmasını düşürür, enzimlerin inhibe olmasına neden olarak seks hormonlarının oluşumuna engel olur (10,11).

Van Thiel ve arkadaşları (12) etanolun Leydig hücre toksini olarak rol oynadığını göstermişlerdir. Ayrıca etanol testostero-

nun metabolik temizlenmesini karaciğerde 5 alfa-redüktaz enzim aktivitesini ve androjenlerin östrojene dönüşümünü artırarak hızlandırmaktadır. Sperm hücreleri spermatogenezisten spermiyogenezise kadar birçok maddeden etkilenmektedir (13).

Akut veya kronik alkol intoksikasyonu sağlıklı bireylerde doza bağlı olarak plazma testosteronunu baskılamaktadır (14,15). Erkeklerdeki bu baskılanma direk olarak alkolün testislere etkisinden kaynaklanmaktadır (16-19). Alkolün baskısında testosteronun düşmesi sonrası artan LH negatif feedback mekanizması ile açıklanabilir (14,15,20).

Alkolün hipotalamik-hipofiz eksenine dual etkisi vardır. Alkolün bu etkileri direk olarak testiküler steroidogenezisi inhibe etmesi ve LHRH/LH hipotalamik-hipofiz ekseninden serbest bırakılmasını engellemesidir (21).

İnsan semeninde etanol spermin hareketliliğini, ileri hareketliliğini azaltmakta, sperm kalitesini bozmakta, spermatozoaya engel olmakta ve defektli sperm sayını artırmaktadır (22). Yapılan hayvan deneylerinde de morfolojisi bozulmuş, dölleme yeteneği azalmış spermier tespit edilmiştir (23,24) (Tablo 1).

Alkoliklerde FSH düzeyi artmaktadır. FSH testisler üzerine direk toksik etki yaparak seminifer tübüllerin fonksiyonunu düşürmektedir (Tablo 2). FSH düzeyi hipofiz üzerinde testiküler feedback kaybindan kaynaklanır (6,24). Alkol direk olarak testise girer, spermatogenezis ve testosteron sentezini azaltır. Bunun bir sonucu olarak LH seviyesi artar.

Alkol kullanımıyla libido kaybı ve erektil impotans görülmektedir (9,25,26). Yüksek doz alkol alımı seksüel stimülasyonu düşürmekte, orgazmdan zevk alamama ve ejakülasyonda gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir (26).

Sirozlu alkoliklerde hipotalamo-hipofizer aksta değişiklikler olur ve vitamin, eser

Tablo 1

Seminal Parametreler	Kontrol (n=30)	Alkolikler (n=66)	T Değeri
Semen hacmi (mL)	2.17 ± 0.712	1.56 ± 0.79	3.761a
Sperm sayısı (x106/mL)	132.97 ± 89.02	51.99 ± 44.71	4.719a
Hızlı progresif hareket (%)	56.10 ± 8.72	30.38 ± 15.82	10.229a
Yavaş progresif hareket (%)	21.48 ± 2.76	29.02 ± 8.37	6.571a
Progresif olmayan hareket (%)	2.50 ± 1.07	4.10 ± 2.21	4.782a
Hareketsiz sperm (%)	20.17 ± 8.25	35.91 ± 13.01	7.161a
Yaşayan sperm (%)	80.80 ± 6.29	60.20 ± 16.61	8.783a
Ölü sperm (%)	19.20 ± 6.29	39.77 ± 16.62	8.767a
Morfolojikli normal sperm (%)	82.00 ± 9.76	67.17 ± 16.73	5.447a
Baş defektli sperm (%)	11.30 ± 7.81	18.27 ± 9.43	3.791a
Kuyruk defektli sperm (%)	2.43 ± 1.68	5.56 ± 5.02	2.347b

a = P<.001. b= P<.01. Muthusami. Male fertility profile in alcoholism. Fertil Steril 2005.

Tablo 2 • Kontrol ve Alkolik Gruplardaki Fertilite Hormon Seviyeleri

Hormon	Kontrol (n=30)	Alkolik (n=66)	T Değeri
FSH (mIU/mL)	4.60 ± 1.94	7.41 ± 4.16	4.512a
LH (mIU/mL)	4.69 ± 2.43	7.22 ± 3.07	4.329a
PRL (ng/mL)	19.33 ± 5.03	18.37 ± 12.40	0.536 (NS)
T (ng/mL)	5.88 ± 2.07	4.41 ± 1.03	3.714a
E2 (pg/mL)	34.28 ± 12.39	52.35 ± 2871	4.306a
P (ng/mL)	0.71 ± 0.25	0.52 ± 0.20	3.737a

NS = Önemsiz fark. a = P<.001. Muthusami. Male fertility profile in alcoholism. Fertil Steril 2005.

element yetersizliği testis fonksiyon bozukluğuna, bu da impotans ve infertiliteye yol açar. Fazla alkol kullanımı serum testosteron ve normal serum gonadotropinlerinin yanı sıra, sperm hacmi ve dansitesinde de azalma ile birliktedir (27).

Alkolün erkek üreme sağlığındaki bir başka etkisi de anejakülasyondur. Avrupa Üroloji Birliği (EAU)'nın 2009 Erkek Infertilite Kılavuzunda anejakülasyon nedenleri arasında ilaç ilişkili nedenler içinde alkol gösterilmektedir (28). Ayrıca EAU 2009 kılavuzlarında erektil disfonksiyon nedenleri arasında da alkol kullanımı yer almaktadır (29).

Sonuç

Üreme sağlığının temel kavramlarından olan fiziksel ve zihinsel tam bir iyilik hallerini alkol etkilemektedir. İmpotans, testiküler atrofi, jinekomasti, cinsel istek kaybı, ejakülasyonda gecikmeye neden olan alkol aynı zamanda sinir sistemini de etkileyerek seksüel ve stimülasyonda düşme, orgazmdan zevk alamamaya neden olmaktadır. Morfolojisi bozulmuş, dölleme yeteneği azalmış spermler, testiküler ve serum testosteron seviyesinde düşmeler ve sonucunda hipogonadizm ve fenotip olarak feminizasyona neden olan alkol akut yüksek dozda alınması ve kronik kullanımı açısından üreme sağlığına zararlıdır.

Kaynaklar

1. Anderson P, Baumberg B. Avrupada alkol kullanımı halk sağlığı bakış açısıyla Avrupa Komisyonu için Rapor, Alkol Araştırmaları Enstitüsü, http://ec.europa.eu/health-eu/doc/alcoholineu_sum_tr_en.pdf, İngiltere Haziran 2006.
2. Alkol Tarihi, <http://www.alkol.net/> Aralık 29th, 2006.
3. Cinsel Sağlık / Üreme Sağlığı, Üreme Sağlığına Giriş, Katılımcı Kitabı T.C.Sağlık Bakanlığı; Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara, 2005, ISBN 975-590-132-9, pp 4.
4. Boyden TW, Pamentor RW. Effect of ethanol on the male hypothalamicpituitary-gonadal axis. *Endocr Rev* 1983;4:389-95.
5. Schiavi RC. Chronic alcoholism and male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1990; 16:23.
6. Lemere F, Smith JW. Alcohol induced sexual impotence. *Am J Psychiatry* 1973;130:212-3.
7. Whalley LJ. Sexual adjustment of male alcoholics. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:281-98.
8. Jensen SB. Sexual function and dysfunction in younger married alcoholics. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:543-9.
9. Gumus B, Yigitoglu MR, Lekili M, Uyanik BS, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Effect of long-term alcohol abuse on male sexual function and serum gonadal hormone levels. *Int Urol Nephrol* 1998;30:755-9.
10. Bannister P, Losowsky MS. Ethanol and hypogonadism. *Alcohol Alcohol* 1987;22:213-7.
11. Adler RA. Clinically important effects of alcohol on endocrine function. Clinical review 33. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:957-60.
12. Van Thiel DH, Galaver PK, Cobb CF, Santucci L, Graham TO. Ethanol, a Leydig cell toxin: evidence obtained in vivo and in vitro. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;18:317-23.
13. Insler V, Lunenfeld B. Infertility: the dimension of the problem. In: Insler V, Lunenfeld B, eds. *Infertility: male and female*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1993.
14. Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J. Effects of acute alcohol intake on pituitary-gonadal hormones in normal human males. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;202:676-82.
15. Valimaki MJ, Pelkonen R, Harkonen M, Ylikahri R. Hormonal changes in noncirrhotic male alcoholics during ethanol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 1984;19:235-42.
16. Anderson RA, Willis BR, Oswald C, Reddy JM, Beyler SA, Zaneveld LJD. Hormonal imbalance and alterations in testicular morphology induced by chronic ingestion of ethanol. *Biochem Pharmacol* 1980;29:1409-19.
17. Eriksson CJP, Widenius TV, Leinonen P, Harkonen M, Ylikahri RH. Inhibition of testosterone biosynthesis by ethanol. *Biochem J* 1983;210:29-36.
18. Willis BR, Anderson RA Jr, Oswald C, Zaneveld LJD. Ethanol-induced male reproductive tract pathology as a function of ethanol dose and duration of exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;225:470-8.
19. Mello NK, Mendelson JH, Bree MP, Ellingboe J, Skupny AST. Alcohol effects on luteinizing hormone and testosterone in male macaque monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:588-96.
20. McCann SM. Regulation of secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. In: Greep RO, Astwood EB, Knobil E, Sawyer WH, Geiger SR, eds. *Handbook of physiology*. Washington, DC: American Physiological Society, 1974:489-517.
21. Little PJ, Adams ML, Cicero TJ. Effects of alcohol on the hypothalamicpituitary-gonadal axis in the developing male rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:1056-61.
22. Donnelly GP, McClure N, Kennedy MS, Lewis SE. Direct effect of alcohol on the motility and morphology of human spermatozoa. *Andrologia* 1999;31:43-7.
23. Anderson RA, Willis BR, Oswald C, Zaneveld JL. Ethanol-induced male infertility: impairment of spermatozoa. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;225:479-86.
24. K. R. Muthusami, M.Phil., and P. Chinnaswamy, Ph.D. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality Vol. 84, No. 4, October 2005.
25. Mulligan T, Retchin SM, Chinchilli V, Bettinger CB. The role of aging and chronic disease in sexual dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:520-4.
26. Rosen RC. Alcohol and drug effects on sexual response. Human experimental and clinical studies. *Ann Rev Sex Res* 1991;2:119-80.
27. Kadri Anafarta, Yaşar Bedük, Nihat Arkan. *Temel Üroloji*, Ankara, pp 976.
28. G.R. Dohle, A. Jungwirth, Z. Kopa, A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave Guidelines on Male Infertility, European Association of Urology 2009.
29. E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou, K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, Y. Vardi Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation, European Association of Urology 2009.

Alkol kullanımının tanım ve ölçütü nedir veya ne olmalıdır? “Kullanılan” bardak sayısı mı, tüketilen alkollü içki mililitresi mi, bu miktarın içerdiği alkol miligramı mı veya kullanılan içkinin türü mü belirleyicidir? Kullanım miktarı ve sıklığı kadar maruz kalış süresi de etkili değil midir? Aslında bu konunun değerlendirmesi için uygun olan ‘standartlar’ saptanmış olsa bile, bu standartları kullanmış olan çalışmaları bulmak veya bu standartlara göre bir çalışma düzenlemek pratik veya mümkün müdür? Belki bu standartlar kadar önemli bir diğer sorun da alkolün etkilerinin izole edilmesindeki güçlülüdür. İnsanlarda alkolün etkisini, diğer yandaşlarından ve kafa karıştırıcılardan arındırmak için istatistik bilimi yeterli midir?

Alkol kullanımının cinsel sağlık üzerine bir etkisi olduğunu kabul edersek, bu etki hangi yöndedir? Bu etki nasıl ortaya çıkmaktadır? Mekanizması hormonal midir, metabolik midir, nöropatik midir ya da yoksa bir hücre grubunun işlevi üzerinden midir?

Genel Kanı, İçerdiği Çelişkiler ve Güncel Çalışmalardan Derlenenler

Alkolün rahatlatıcı etkisinin, sosyalleşme ve iletişim yönünde ‘cesaretlendirici ve kolaylaştırıcı etkisi’ üzerinden, cinsel ilişki sürecine olumlu yönde yansıdığı genel bir ka-

nıdır. Diğer yönden kronik ve aşırı alkol tüketiminin, cinselliği de tükettiği bir diğer genel kanıdır. Bu kanıların bilimsel dayanaklardan çok söylentilere ve dar deneyimlere dayandığı ileri sürülse de aslında bugün çoğu üroloji uzmanının, erektil işlev bozukluğu (ED) risk faktörlerini sayarken atlama-yacağı bir ikilidir, sigara ve alkol. Bilimsel çalışmalar bu konuda ne söylemektedir?

Alkol kullanımı ile ED arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar, daha çok ED’nin sıklığını ve bunu etkileyen faktörleri irdeleyen araştırmalardır. Ancak elde edilen çalışmalar arasında net bir fikir birliği söz konusu değildir. Nicolosi ve arkadaşlarının uluslararası çalışmasında, orta düzeyde bir alkol tüketiminin, yoğun tüketim veya hiç kullanmama ile kıyaslandığında, daha düşük bir ED prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (1). Ülkemizde, Türk Eretil Disfonksiyon Prevalans Çalışma Grubu’nun gerçekleştirdiği çalışmada, alkol tüketimi ED sıklığında azalma ile ilişkili bulunmuştur (2). Uluslararası bir meta-analizde de alkol ve ED arasında genelde koruyucu bir ilişki olduğu bildirilmektedir (3). Bunlara karşılık, ED prevalansının değerlendirildiği öncü çalışmalardan olan Massachusetts Male Aging Study (MMAS)’de, Feldman ve arkadaşları, aşırı alkol tüketiminin (haftada 300 ml üzeri), ED için orta düzeyde bir risk faktörü oluşturduğunu bildirmişlerdir (4). Ancak bu araştırmanın takip sonuçlarını

bildiren çalışmada, alkolün ED ile ilişkili olduğu prospektif olarak gösterilememiştir (5). Aslında, büyük ölçekli bazı çalışmalarda da ED ve alkol kullanımı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (6,7). Afrika ülkelerinde tamamlanmış bir çalışmada, alkol tüketimi, ED sıklığında yarı yarıya bir azalmaya sebep olduğu gözükmekteyse de, çoklu analiz uygulandığında bu etki istatistiksel anlamını yitirmektedir (8).

Alkol ve ED arasındaki ilişkiye referans oluşturacak bir diğer bakış açısı ise, ED'nin risk faktörlerini ve bunların düzeltilebilirliğini araştıran çalışmalardır. Bunlardan güncel olan Kupelian ve arkadaşlarının makalesinde, orta düzey (günde 1-3 içki) alkol tüketiminin, orta-ciddi ED riskinde belirgin azalma ile birlikte olduğu bildirilmektedir (9). Bazı çalışmalarda alkol tüketimi, artmış ED riski ile ilişkili bulunmazken (10), başka araştırmalarda orta düzey alkol kullanımı, ED ile ters ilişkili bulunmuştur (diğer bir ifade ile ED sıklığı azalmaktadır) (11). Derby ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ağır alkol tüketiminde orta yaştan sonraki bir değişikliğin, ED riski ile ilişkili olmadığı ve bunun açıklaması olarak da, kronik ağır alkol kullanımının, olasılıkla nörolojik hasar dolayısı ile erektile işlev üzerine geri dönüşümsüz bir etkisi olduğu bildirilmektedir (12).

Kesitsel çalışmalarda saptanan risk faktörü – klinik tablo ilişkisi, nedensellik ifade etmemekte ancak konunun araştırılması için bir sebep oluşturmaktadır. Bu tür çalışmalardaki önemli bir sorun topluluğu oluşturan bireylerin farklı özelliklerinin, gözlenen risk faktörünü farklı şekilde etkileyebilmesi ve kafa karıştırmasıdır. Dolayısı ile bu etkileşimin etkisini azaltmak üzere yapılan istatistik analizler sonrasında, var olan ilişkilerin anlamlılığı azalabilmekte hatta ortadan kalkmaktadır. Bu çalışmalar müdahalesiz olduğundan, risk faktörünün niceliği araştırmacı tarafından belirlenmemekte, aksine geniş bir yelpaze içinde değişmektedir. Dolayısı ile varsayılan kesme noktalarından

ayrıştırılan grupların sonuçları açısından, çalışmalar arasında örtüşmeler oluşmaktadır. Benzer bir diğer sorun da, bu niceliğin ölçüldüğü yöntemdeki farklılıklar nedeniyle benzer çalışmaların sonuçlarını birlikte değerlendirmenin her zaman uygun olamamasıdır.

Alkol tüketimi ile ED arasındaki ilişkinin irdelendiği güncel bir makalede alkol kullanıcılığı şu şekilde kategorize edilmektedir (13): hiç içmeyenler, eski içiciler ve şimdiki içiciler. Eski içiciler, geçen 1 yıl boyunca içki kullanmamış olanlardır. Şimdiki içicilerin bir alt grubu, sadece hafta sonu içenlerdir. Avustralya'da, Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi, alkol kullanımı sonucu 'düşük risk altında olmak' için bir tanımlama yapmıştır: Haftanın en fazla 5 gününde, en fazla 4 standart içki. Standart içki, 10 gr alkol içermektedir. Bu %3-4 alkol içeren 375 ml'lik bira veya %10-14 alkol içeren 100 ml'lik şarap veya %37-43 alkol içeren 30 ml'lik bir içki olabilir. Şimdiki içiciler, haftalık tükettikleri içki sayısı açısından <1; 1-20 ve >20 olarak üçe ayrılmıştır. Ayrıca haftanın kaç gününde içki kullandıkları açısından da <1; 1-5 ve >5 olarak kategorize edilmişlerdir. "Alemci içiciler", haftanın bir veya daha fazla gününde, 5 veya daha üzeri içki tüketen içicilerken, "yüksek riskli içiciler" ise haftada bir günden fazla, günde >4 ya da haftada >20 standart içki tüketen içicilerdir. Bu son gruba hafta sonu >12 standart içki tüketen hafta sonu içicileri de dahildir.

Chew ve arkadaşlarının, toplum tabanlı bu kesitsel çalışmasında, ED, IIEF-5 ile belirlenmiş; ED prevalansı ve riski ise yukarıda tarif edilen içme özelliklerine göre değerlendirilmiştir. Olguların sigara alışkanlıkları ve kardio-vasküler hastalık durumları da kafa karıştırıcı faktörler olarak dikkate alınmıştır. Çalışmada, alkol kullanımının artan yaşla birlikte hafif bir azalma gösterdiği saptanmıştır. Hiç içmeyen grubun yaş ortalaması daha yüksektir, eski içiciler ise daha da yaşlıdır. İçki kullananların

%56.6'sı haftada 1-20 standart içki tüketmektedirler. Hiç içki içmeyenlerin çoğu (%71.8) aynı zamanda hiç sigara da içmemiştir, %15'i ise sigarayı bırakmıştır. Yüksek riskli içicilik, hiç sigara içmeyenler arasında en az görülürken, şimdiki içiciler arasında en yüksek oranda rastlanmaktadır ve aradaki fark anlamlıdır.

Ancak aynı çalışmadaki, ED – alkol ilişkisi karmaşıktır. Kaba ED prevalansı, şimdiki içiciler ile hiç içmeyenler arasında benzerlik göstermektedir. Hatta, hafta sonu içicileri, alemci içiciler ve yüksek riskli içiciler arasında, ED kaba prevalansı düşük, eski içiciler arasında ise daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sigara kullanımı ve kardio-vasküler hastalık varlığına göre düzeltildiğinde, yaşa göre düzeltilmiş ED riski, tüm alkol içme kategorilerinde %25-30 oranında azalmaktadır. Bu çalışmada, şimdiki içiciler arasında, haftada 1-5 gün içki kullanan ve haftalık olarak 1-20 standart içki tüketenlerin yaşa göre düzeltilmiş ED riskeri, daha seyrek veya daha ağır içicilerden daha düşük bulunmuştur.

Özetle bu bulgular, erektil fonksiyon ile düşük riskli alkol tüketimi arasında olumlu bir ilişki olduğunu işaret etmektedir. Bu durum, sigara kullanmayan ve kardio-vasküler hastalığı olmayan kişilerde daha da belirgindir.

Alkol ve cinsel işlev arasındaki ilişkinin irdelenmesinde yararlanılabilecek önemli bir diğer literatür birikimi de, 'Alkol ve Kalp Hastalıkları' arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardır. Cinsel işlev ve kalp-damar hastalıkları arasındaki "köklü ortaklık", nedenellik aşamasında, bu çalışmaların bu derlemede yer almasına olanak sağlamaktadır.

Kalp Hastalıkları Riski ve Alkol

Kronik alkol kullanımının hipertansiyona sebep olduğu ve bu kullanımın kısıtlanması durumunda tabloda gerileme olduğu, kli-

nik çalışmalarla gösterilmiştir (14,15). Ancak gene klinik çalışmalarla gösterilmiştir ki, düşük dozda düzenli alkol kullanımı koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu etkiye sahiptir (16). Hatta bu konudaki bir derlemede, orta düzeyde alkol kullanımının da KAH açısından koruyucu etkiye sahip olduğu ve bu etkinin kullanılan alkolü içeceğin türünden çok alkolün kendisinden kaynaklandığı sonucuna varılmaktadır (17). Bir diğer meta-analizde ise bu orta düzeydeki alkol kullanımının koruyucu etkisinin lipidler ve hemostatik faktörler üzerinden olduğu bildirilmiştir (18). Bu meta-analizde, günlük 40.9 gr alkol tüketimi sonucu, 4,1 hafta sonra HDL kolesterol konsantrasyonunun, ortalama 5.1 mg/dl yükseldiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçta, cinsiyetin, yaşın ve tüketilen içkinin türünün anlamlı bir farka sebep olmadığı da gösterilmiştir. Buna karşılık, 30 g/gün alkol kullanımının, trigliserid seviyesinde bazal seviyenin %5.9'u kadar bir artışa yol açtığı da bildirilmektedir (18).

Alkol kullanımının, trombolitik profilde de olumlu bir etkisi olduğu, çeşitli deneysel ve kesitsel çalışma ile bildirilmektedir. Rimm ve arkadaşlarının analizinde, 30gr günlük alkol tüketiminin, fibrinojen konsantrasyonunda 7,5 mg/dl'lik bir düşüş ile, doku tipi plasminojen aktivatör antijen seviyesinde 1,25 ng/ml'lik bir artış ile ve plasminojen konsantrasyonunda %1,47'lik bir artış ile birlikte olduğu saptanmıştır (18). Düşük düzey alkol tüketiminin trombosit agregasyonunu azalttığı da bildirilmektedir (19).

Tüm bu veriler, günlük 30 gr alkol tüketimine göre düzenlendiğinde, HDL kolesterol seviyesindeki artışın KAH riskini %13.5 azalttığı (hatta kişiler arası değişkenlik dikkate alındığında %15.9); trigliserid seviyesindeki artışın ise bu riski %1.99 oranında (kişiler arası değişkenlik ile birlikte %4.6) artırdığı ve fibrinojen seviyesindeki artışın ise KAH riskini %4.3 oranında azalttığı (kişiler arası değişkenlik ile %12.5) sonucuna

varılmıştır (18). Tüm faktörlerin birbirleriyle etkileşmediği varsayılırsa, günlük 30 gr alkol kullanımının (orta düzey alkol tüketimi) genel olumlu etkisinin %24.7'ye vardığı hesaplanabilmektedir. Bu sonucu yorumlarken, meta-analiz çalışmalarının, sadece yayınlanmış çalışmaların verilerine dayandığı ve dolayısıyla genetik, metabolik, diyet ve diğer yaşam stili faktörlerinin fark yaratabilecek etkilerinden muaf olamadıkları dikkate alınmalıdır.

Koruyucu etki için alkol alımındaki eşik değerler için literatür incelendiğinde, pik koruyucu etkinin günlük 20 gr ile 72 gr arasında olduğu, ancak 89 gr üzerindeki tüketimlerinin riski artırdığı görülmektedir [19]. Yüksek dozlarda alkol kullanımının hem hipertansiyona yol açtığı, hem serum trigliserid, homosistein seviyelerini yükselttiği hem de insulin direncine yol açtığı bildirilmiştir (19).

KAH risk faktörleri üzerinden yapılan bu değerlendirmenin, cinsel işlevi ele alan bu yazı için önemi KAH-ED arasındaki yakın ilişkidir. ED konusunu irdelerken, bu ilişkinin temelindeki süreç olan endotel işlevini de ele almakta yarar olacaktır. Bunu yaparken de yine literatürde yaygın araştırma alanı bulunduğundan, kardiovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalardan yararlanılacaktır.

Alkol ve Endotel İşlevi

Düzenli şekilde alınan hafif-orta düzey alkolün, KAH riskine karşı koruyucu etkisi olduğu; yoğun alkol tüketiminin ise bu riskte artışa yol açtığı yorumu ile biten çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Aslında benzer bir bifazik ilişki, iskemik ve hemorajik inme riski için de geçerlidir (19). Bununla ilişkili olarak, invitro hayvan çalışmalarında, düşük doz alkolün, nitrik oksid salınımını ve endotel aracılı vazodilatasyonu artırdığı; yüksek dozların ise endotel bağımlı gevşeme cevabını azalttığı gösterilmiştir (19).

Alkolün endotel üzerine etkisine odaklanan insan çalışmaları sınırlıdır ve saptananlar, deneysel çalışmalara göre daha karmaşıktır. Olgu-kontrol tipindeki çalışmalardan birinde, en az 8 yıldır günde 75 gr ve üzeri alkol tüketen kişilerde, 3 aylık kullanıma sonucunda, endotel bağımlı dilatasyonda değişiklik olmamıştır. Akım aracılı dilatasyon (FMD: flow mediated dilation) üzerine kırmızı şarabın akut etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, olumlu bir etki gözlenmezken başka bir çalışmada, 250 ml alkolsüz ve alkol içeren kırmızı şaraptan, sadece alkolsüz olanın FMD'yi artırdığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, KAH olan hastalarda, 14 gün süreyle kırmızı greyfurt suyunun, bozuk olan FMD'yi artırdığını gösteren bir çalışma ile de desteklenmektedir. Bu etkinin açıklaması olarak, in vitro olarak LDL'lerin oksidasyonunun azalması gösterilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucunda ise, FMD düzelmesine yol açan asıl mekanizmanın, kırmızı şarapta ve greyfurt suyundaki anti-oksidan flavonoidler üzerinden olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Alkolün endotel üzerine olan etkisi düşük dozlarda nitrik oksit (NO) salınımının artması, yüksek dozlarda ise endotelin hasarı ile açıklanabilir. NO salınımının artışı, bazal ve akımın aracılı NO sentaz (NOS) seviyelerinin artması ileri sürülmüştür. Olumlu etkinin bir diğer mekanizması da, damar duvarında HDL kolesterol seviyelerinin artması ile olabilir. Ayrıca, endotelde saptanan alkol dehidrogenaz (ADH) aktivitesi, düzenli alkol kullanımı sonucunda artarak, lipoprotein oksidasyonunu antagonize eden bir ortam yaratmakta, böylece endotel işlevini olumlu etkilemektedir (19).

Ancak yüksek doz tüketimde gözlenen endotel toksisitesi ve hasarı olumlu etkiyi olumsuzla dönüştürmektedir. Bu olumsuz etkinin patogenezinde, alkolün sebep olduğu hipertansiyonun, NO sentezini azaltması, yıkımını artırması ve rezistans arteriollerde yapısal değişikliklere yol açarak, dila-

tasyon kapasitesini bozması etkili olmaktadır. Bir diğer açıklama, alkolün pro-oksidan özellikte olması 60g/gün düzeyinde alkol tüketiminin LDL oksidasyonunda artışı yol açmasıdır. Alkole bağlı lipid peroksidasyonu, erken ateroskleroz için de predispozisyon yaratmaktadır. Artan oksidatif etkinin bir diğer sonucu da, oluşan oksisteroller ve oksidize LDL'nin toksik komponentlerin etkisi ile endotel hücrelerinde apoptozisin artmasıdır (19).

Homosistein metabolizması da alkol kullanımından etkilenmektedir. Orta düzeyde alkol kullanımı, düşük homosistein düzeyleri ile; yüksek doz kullanım ise artmış düzeylerle ilişki göstermektedir. Artmış NO sentez ve salınımı ile birlikte homosisteinin S-nitrozasyonu artmakta ve oluşan S-NO-homosisteinin güçlü antitrombosit etkisi ve vasodilatör etkileri de, alkolün koruyucu etkisine açıklama sağlamaktadır. Aksi-ne artmış homosistein düzeyleri hem aterogenez hem de trombozis üzerinden, damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır. İn vitro olarak homosistein endotel üzerine direkt toksik etki göstermekte ve düz kas proliferasyonunu artırmaktadır (19).

Alkolün NO metabolizması üzerine etkisinin detaylı irdelendiği güncel bir deneysel çalışmada, Aydınoglu ve arkadaşları da kronik uygulanan etanolün, endotel işlevini bozduğunu, bunun sonucunda azalan NO salınımı ile de ED'nin ortaya çıktığını bildirmektedirler (18). Sıçan korpus kaverno-sumu şeritlerinde gerçekleştirilen ve elektrik alan, asetilkolin ve eksojen NO verilmesi ile işlevsel açıdan değerlendirme yapılan bu çalışmada, ayrıca kavernoza dokunun histolojisi elektron mikroskopik olarak incelenmiştir. 7 ve 14 gün süre ile sürekli olarak etanol buharı solutulan farelerden 14 günlük grupta, asetilkolin ile sağlanan endotel bağımlı gevşeme belirgin olarak azalırken, elektrik alan stimülasyonu ve eksojen NO ile alınan cevap değişmemiştir. Bu da nöral etkilenme olmaksızın, endotel

işlevinin bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca elektronmikroskopik olarak, endotel nukleusunda heterokromatin belirginliği, derin nükleer indentasyonlar, pinositotik vesiküllerin sayıca azalması ve sitoplazmik vakuolizasyonlar saptanmıştır. Sadece 14 günlük etanol inhalasyonu sonrasında gözlenen bu değişiklikler, artmış metabolik aktivite lehine yorumlanmıştır. Bu artışın açıklaması olarak da etanole bağlı endotel hasarının iyileşme süreci gösterilmiştir.

Bu çalışmada dikkat çekici olan etanol den etkilenmenin sadece kronik kullanım modelinde gözlenmesi ve düz kas ve sinirlerin işlevsel olarak etkilenmediklerinin gösterilmesidir.

Endotelial NO üretimi ve/veya NO salınımı olumsuz etkilenmektedir. Bu azalma, superoksid anyonu ile reaksiyon sonucu peroxinitrit radikallerinin oluşmasına veya endoteldeki NOS'un etanol etkisi ile oluşan serbest radikaller tarafından inaktive edilmesine bağlanmıştır. Asetilkoline cevapta bozulmanın, superoksit dismutaz ile düzelmesi, süreçte serbest oksijen radikallerinin rolüne delil oluşturmaktadır. Kronik alkolik kişilerde gözlenen artmış ksantinoksidaz aktivitesi ve azalmış glutatyon seviyeleri, serbest radikal üretimindeki artışın ve oksidatif strese karşı olan korunmanın azalmasının göstergeleridir (20).

Tüketilen İçkinin Tipi

Güçlü anti-oksidan etkisi nedeniyle, kırmızı şaraptaki polifenoller, alkolün endotel işlevi üzerindeki etkisinde öne çıkarılmışlardır (19). Belli kırmızı şarap türlerinin ve greyfurt suyunun, önceden kasılması sağlanmış aort düz kasında gevşemeye yol açması ve bu etkinin endotelin soyulması ile veya NOS inhibitörü ile ortadan kalkması, bu içeceklerin NO aracılı vazodilatasyona yol açabildiğini düşündürmüştür. Diğer yandan, resveratrol, quercetin ve tannic asid gibi fenolik bileşenlerin endotel aracılı olduğu düşünülen düz kas gevşetici etkile-

rinin, endotelden bağımsız olarak da gözle-
nebildiği gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda kırmızı veya beyaz şarap ve biranın anti-
oksidan etkilerinin, içerdikleri fenoller ay-
rıştırıldığında ortadan kalktığı da gösteril-
miştir. Hatta bazı çalışmalarda anti-oksidan
etkinin sadece alkolden arındırılmış kırmızı
şarap ile gözlemlendiği bildirilmiştir (19). Buna
karşılık, alkolün koruyucu etkisinin içkinin
türüne göre farklı olup olmadığını araştıran
bir diğer derlemenin sonucunda, olumlu et-
kinin içkinin türüne göre değişen diğer
komponentlere değil bizzat alkolün kendi-
sine bağlı olduğu ifade edilmektedir (17).

Ancak daha önce belirtildiği gibi,
FMD'deki düzelmede kırmızı şarap ve grey-
furt suyundaki antioksidan flavonoidlerin
etkili olduğu da ileri sürülmektedir (19).

Cinsel işlev ya da dar anlamıyla ereksi-
yon fizyolojisi sadece vasküler bir süreç
içermemektedir. Erektile cevapta, hızla dev-
reye giren nöro-vasküler komponentlerin
arka planında uygun ortamın oluşmasını
sağlayan bir hormonal komponenttin öne-
mi göz ardı edilmemelidir.

Alkol ve Hormonal Etkisi

Alkol tüketiminin seks steroidleri ile ilişki-
si konusundaki bilgiler de tek sesli değildir.
Bazı çalışmalar artan alkol kullanımı ile an-
drostanediol, estradiol seviyelerinde artış ve
SHBG seviyesinde azalma olduğunu bildir-
mektedir. Bazı çalışmalarda ise bir ilişki bil-
dirilmemektedir. Shiels ve arkadaşlarının
çalışmasında, alkol tüketimi ile total ve ser-
best testosteron konsantrasyonları arasında
pozitif bir ilişki saptanmıştır, ancak bu iliş-
ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış-
tır (21). Literatürde bu bulguyu destekle-
yen çalışmalar bulunmakla birlikte, alkol
alışkanlığının, Leydig hücre hasarına yol
açtığı veya hipotalo-hipofizer-testiküler ek-
seni bozduğunu ve testosteron seviyelerin-
de azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar
da mevcuttur (22). Alkol kullanımı ile
SHBG seviyeleri arasındaki ilişki konusun-

da da çelişkili çalışmalar vardır. Bazı çalış-
malarda ilişki saptanmazken, bazı çalışma-
larda SHBG seviyeleri düşük bulunmuştur
(21).

Alkol kullanımı ile hormonlar arasında-
ki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışmada,
Vencant ve arkadaşları, total, serbest ve bi-
oyararlanılabilir testosteron seviyelerinin,
alkol kullananlarda daha yüksek olduğunu
ancak kullanım yoğunluğu arttıkça bu seviye-
lerde bir düşüş gözlemlendiğini bildirmektedir-
ler (23). Buna karşılık estradiol ve derivele-
rinde gözlenen yüksekliğin, kullanım yo-
ğunluğu ile birlikte artış gösterdiği saptan-
mıştır. Bu etkilenmede, aromataz aktivite-
sindeki artışın rolü olduğu ileri sürülmek-
tedir. Ayrıca alkolün hepatik NADH/NAD
oranını artırarak estradiolün katabolik hızı-
nı etkilemesi de bir açıklama olabilecektir.

Deneyssel bazı çalışmalarda da konik al-
kol kullanımının serum testosteron seviye-
sini anlamlı düşürdüğü bildirilmektedir
(24).

Giannessi ve arkadaşlarının çalışmasın-
da kronik uygulanan alkolün, Leydig hü-
creleri üzerine zararlı etkisi ve curcumin
(hint safranı) isimli antioksidan maddenin
buna karşı koruyucu etkisi araştırılmakta-
dır (25). Alkol verilen sıçanlarda testoste-
ron seviyesi anlamlı olarak düşük bulun-
makta, curcumin ile bu düzeyler kontrol
grubuna yaklaşmaktadır. Bunun açıklaması
olarak, testosteron sentezinde esas organel
olan mitokondrilerin, serbest oksijen radi-
kallerine (ROS) karşı özellikle duyarlı ol-
dukları ve iyon transportu, respirasyon ve
oksidatif forforilasyon gibi kritik işlevlerini
kaybettikleri ifade edilmektedir. ROS etkisi
ile Steroidogenic Acute Regulatory Protein
(StAR) ekspresyonunda azalma olduğunu
ve 3-β-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivi-
tesinin deprese olduğunu bildiren çalışma-
lara atıfla, bu etkilenme açıklanmaktadır.
Bu çalışmada artmış oldukları gösterilen
megamitokondrilerin de artmış intrasellü-
ler ROS seviyelerinin bir göstergesi olduğu
bildirilmektedir. Başka çalışmalarda, hepa-

tositlerdeki megamitokondrilerin, ROS azaltıcıların (örneğin curcumin) etkisi ile normale döndükleri gösterilmiştir. Curcumin, alkolün asetaldehide dönüşümünü, böylece ROS oluşumunu baskılamaktadır. Curcumin ayrıca ksantin oksidazı da inhibe etmekte ve superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin hücre içi durumlarının idamesini de sağlamakta, böylece proteinlerin oksidatif hasarı ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu önlemektedir.

Alkol ve Kavernoza Düz Kas

Lizarte ve arkadaşlarının deneysel çalışması, kronik alkol tüketiminin, kavernoza düz kas (KDK) işlev bozukluğuna yol açtığı yönündedir (24). Çalışmada elektrik alan stimülasyonu sonucu oluşan KDK kontraksiyonunun arttığı, asetilkolin ile oluşan gevşemenin ise azaldığı bildirilmektedir. Ancak sodyum nitroprusid (SNP) ile gözlenen gevşemede bir değişiklik olmamıştır. Guanetidin ve atropin varlığında, elektrik alan stimülasyonu ile ortaya çıkarılan nörojenik gevşeme de, konik alkol kullanımından etkilenmemiştir. Aynı çalışmada immunohistokimyasal olarak KDK'ta eNOS ve iNOS aktivitelerinde artış saptanmıştır. Bu bulgular, kronik alkol etkisiyle, elektrik alan uyarısıyla noradrenerjik sinir aracılı olarak KDK kontraksiyonu ortaya çıkmaktadır. Bu bulgu, daha önceki çalışmalarda alkol kullanımının artmış sempatik aktivite ile ilişkili olduğu sonucu ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca SNP ile gözlenen gevşemenin etkilenmemesi, guanilat siklaz enzimi ve cGMP oluşumunun etkilenmediğini göstermektedir. Diğer bir ifade ile NO-cGMP sinyal ileti sistemi, alkolden etkilenmemektedir. Elektrik alan stimülasyonu ile ortaya çıkan nörojenik relaksasyon, nonadrenerjik-nonkolinerjik ileti ile NO oluşumu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmada da bir etkilenme olmaması, sinir uçlarında NO sentezi ve salınımın-

da bir etkilenme olmadığına bir işaret olarak yorumlanmaktadır. Nihayet immunohistokimyasal olarak, etanol verilen sıçanlarda eNOS ve iNOS protein seviyelerinin artmış olması, pretranskripsiyon düzeyinde bir upregülasyona işaret etmektedir. Ancak bu artış ile beklenen NO artışı saptanmamıştır. Tüm bu bulgular ışığında, KDK işlevinde bozulmaya yol açan biyolararlanılabilir NO miktarındaki azalmanın açıklamasının sentez eksikliği olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışma NO tüketiminin etkili olabileceğini ima etmektedir.

Sonuç

Tüm bu bilgiler ışığında, alkolün cinsel işlev üzerine olumsuz etkisi, ancak aşırı ve kronik tüketime bağlı gelişen nöropati ve endokrinopatiye hatta yapısal değişikliklere ve alkol ile birlikte tüketilen sigaraya bağlı olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bunun dışında, hafif-orta düzey alkol kullanımının, cinsel işlev üzerine koruyucu bir etkisi olduğu yönündeki çalışmalar öne çıkmaktaysa da, iki süreç arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmaların da var olması, bu alanda daha uygun kurgulanmış araştırmaların yapılmasının gereğine işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Nicolosi, A, Moreira Jr, ED, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003; 61:201-206.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol.* 2002;41(3):298-304.
3. Cheng JY, Ng EM, Chen RY, Ko JS. Alcohol consumption and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int. J. Impot. Res.* 2007;19:343-352.

4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol* 1994; 151:54–61.
5. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med* 2000;30: 328–338.
6. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann. Intern. Med.* 2003;139:161–168.
7. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001;49:436–442.
8. Kupelian V, Araujo AB, Chiu GR, Rosen RC, McKinlay JB. Relative contributions of modifiable risk factors to erectile dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Preventive Medicine* 2010; 50:19–25.
9. Cho BL, Kim YS, Choi YS, Hong MH, Seo HG, Lee SY, Shin HC, Kim CH, Moon YS, Cha HS, Kim BS. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):323-8.
10. Kaminetsky J. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2008; 20 Suppl 1:S3-10.
11. Chew KK, Bremner A, Stuckey B, Earle C, Jamrozik K. Alcohol consumption and male erectile dysfunction: an unfounded reputation for risk? *J Sex Med.* 2009;6(5):1386-94.
12. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985;7:707–13.
13. Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992;20: 533–41.
14. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338:464–8.
15. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ.* 1996; 312(7033):731-6.
16. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-8.
17. Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2001;28:1020-24.
18. Aydinoglu F, Yilmaz SN, Coskun B, Daglioglu N, Ogulener N. Effects of ethanol treatment on the neurogenic and endothelium-dependent relaxation of corpus cavernosum smooth muscle in the mouse. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5):725-34.
19. Shiels MS, Rohrmann S, Menke A, Selvin E, Crespo CJ, Rifai N, Dobs A, Feinleib M, Guallar E, Platz EA. Association of cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity with sex steroid hormone levels in US men. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6): 877-86.
20. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006;50:291–296
21. Venkat KK, Arora MM, Singh P, Desai M, Khatkhatay I. Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone.* 2009;45(3):449-54.
22. Lizarte FS, Claudino MA, Tirapelli CR, Morgueti M, Tirapelli DP, Batalhão ME, Carnio EC, Queiroz RH, Evora PR, Tucci S Jr, Cologna A, Antunes E, Martins AC, Tirapelli LF. Chronic ethanol consumption induces cavernosal smooth muscle dysfunction in rats. *Urology* 2009;74(6):1250-6.
23. Giannessi F, Giambelluca MA, Grasso L, Scavuzzo MC, Ruffoli R. Curcumin protects Leydig cells of mice from damage induced by chronic alcohol administration. *Med Sci Monit.* 2008;14(11):BR237-42.

Yirminci yüzyılın son çeyreği, çevre kirliliği ve nüfus artışı gibi dünyamızın geleceğini ilgilendiren sorunların tartışıldığı, çözüm yollarının araştırıldığı bir dönem olmuştur (1). İnsanlar yüzyıllarca çevreyi denetim altına alma çabası içerisinde olmuşlardır. Ancak insanoglu günümüzde ürün elde etme, yaşam standartları, yerleşim gibi konularda akıl almaz olanaklara kavuşurken, çevre üzerindeki olumsuz etkisi artmış, kendi varlığını tehlikeye düşürür duruma gelmiştir (2). Son 50 yıl içerisinde genel populas-yonda testiküler kanser, kriptorşidizm ve hipospadias sıklığındaki artışlarla beraber, erkek üreme fonksiyonlarındaki bozulma raporlarının artması dikkat çekicidir (3,4). Bazı bölgelerde sperm sayılarında düşmeler olduğunun rapor edilmesi (5,6) çevresel kirliliğin erkek fertilitatesini olumsuz etkilediğine dair hipotezleri beraberinde getirmiştir (7).

İnfertilite, kontraseptif kullanımı olmadan bir yıl ilişkide bulunulmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Erkeğe bağlı etkenler infertilite faktörlerinin yaklaşık olarak yarısını oluşturmaktadır (10), fakat düşük sperm kalitesi ve erkek üreme sistemi fonksiyonlarındaki bozuklukların çoğu sebebi halen bilinmemektedir (11).

1977 yılında bir kimyasal fabrikada çalışan işçiler arasında nematocide dibromochloropropane (DBCP)'nin ağır spermatotok-

sik etkisinin fark edilmesi erkek üreme sağlığında mesleksi ve çevresel faktörlerin önemine dikkat çekmiş ve bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar başlatılmıştır (8). Sheiner ve ark ile (2003) (12) Jensen ve ark. (2006) (13) yaptıkları araştırmalarda çevresel ve mesleki birçok etkenin erkek üreme sağlığını etkilediğini göstermişlerdir. Hava kirliliği ve içme suyu kirliliği, biopersistent organoklorlar, trihalometanlar, fitalatlar ve yüksek frekanslı elektromanyetik radyasyon cep telefonu kullanımı son yıllarda en dikkat çekici etkenler olmuşlardır.

Çevrenin hava, su ve toprak gibi unsurları üzerinde ortaya çıkan ve canlı öğelerin hayati aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen sorunlar çevre kirliliği adıyla değerlendirilmektedir. Çevre sorunları arasında başlıca hava kirliliği, gübre ve zirai mücadele ilaçları, endüstriyel atıklar, çöp, doğal bitki örtüsünün ve ormanların tahribi bulunmaktadır. Toprak kirliliğinin çevre sağlığı açısından en önemli etkisi, topraktaki kirlenmelerin bitki bünyesine geçerek bunu ya doğrudan ya da bu bitkilerle beslenen hayvanların besin olarak tüketilmesi sonucu insan bünyesine geçmesidir (14).

Solunduğunda, ağız yoluyla alındığında, deriye nüfuz ettiğinde erkek ve dişilerin üreme fonksiyon ve kapasitelerini azaltan ve/veya doğacak çocuğu etkileyecek kalıtsal olmayan olumsuz etkileri meydana getiren veya olumsuz etkilerin oluşumunu

hızlandıran kimyasal maddelere ise “üreme için toksik kimyasal madde” denir (15). Endüstriyel ve çevresel birçok kirlenici (östrojenler, ısı, çeşitli kimyasallar, elektromanyetik enerji ve radyasyon) üreme sistemine olumsuz etkileri nedeniyle suçlanmaya başlanmıştır. Bununla birlikte toksik olduğu belirlenen 104.000’in üzerindeki kimyasal maddenin yaklaşık olarak % 95’inin üreme sistemine olan etkileri incelenmemiştir, oysa NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health), en sık 10 mesleki hastalık ve yaralanmaların arasında infertiliteyi de almaktadır (16).

Maruz kalınan maddenin cinsi yanında, maruz kalma süresi ve şekli bu faktörlerin üreme sağlığına olan etkilerini belirlemektedir. Söz konusu kimyasalların cinsi, etkilendirme süresi ve şiddetine göre değişmekle birlikte erkek ve/veya kadın üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturabilirler. Kişinin toksik maddelere maruziyetinin açık bir sonucu infertilitedir. Erkek üreme sistemindeki bozuklukları değerlendirmede hastalığa göre değişen önceliklerde olmak üzere en yaygın etkenler şunlardır:

Hava Kirliliği

Avrupa ve Kuzey Amerika’da en önemli hava kirlenitçileri kükürtdioksit (SO₂), azot oksitler (NO_x), partiküllü maddeler (PM) ve ozondur (O₃). Hava kirlenitçiler katı partiküller, sıvı damlacıkları veya gaz şeklinde olabilir. Buna ek olarak, doğal ya da insan yapımı olabilir. Hava kirliliği kaynakları ise çeşitli yerlerde, çeşitli faaliyetler sonucu kirlenitçilerin atmosfere serbest bırakılması ile oluşur.

Hava kirliliği ve sperm kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar son birkaç yıl içerisinde Çek Cumhuriyeti (17,18) ve ABD’de, Los Angeles’ta (19) yayınlanmıştır. Çek cumhuriyetinde hava kirliliğinin daha yoğun olduğu Teplice bölgesinde bulunan 272 genç erkekte daha az hava kirliliği bulunan Prachatice şehrinde yaşayan-

lara göre daha anormal sperm morfoloji ve sperm kromatin yapısı gözlenmiştir (17). Yazarlar Teplice bölgesindekilerde normal morfolojili sperm oranında azalma ve anormal kromatin oranında artma izlenmiştir. Çek Cumhuriyeti’nin aynı bölgesinde yürütülen diğer bir çalışmada Teplice bölgesindeki hava kirliliğinin bu bölgede yaşayan erkeklerde sperm morfolojisi araştırılmıştır (14). 1992 ve 1994 yılları arasında Teplice bölgesi ve Prachatice bölgesindeki 300’den fazla erkek, kış sonu ve sonbaharda değerlendirilmiş ve hava kirliliğinin yüksek olduğu bölgede belirgin olarak anormal morfoloji ve düşük motilite izlenmiştir. Daha dikkat çeken ise X, XY ve Y kromozomlarında disomi anlamlı olacak şekilde daha yaygındır (14). Aynı popülasyonun semen kalitesi 2 yıl içerisinde çeşitli hava kirliliği maruziyetlerinde 7 kez daha değerlendirilmiş ve tekrarlayan analizlerde sperm kromatin yapısının değerlendirilmesinde, hava kirliliği ile (ABD hava kalitesi standartlarının üst sınırının üzerinde) DNA fragmentasyonu bulunan sperm yüzdesi arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Diğer semen parametreleri hava kirliliği ile ilişkili bulunmamıştır (18).

Hava kirliliği seviyesi ve semen kalitesi arasındaki ilişki Los Angeles’ta 2 yıllık dönemde sperm donörlerinin sperm örneklerinin tekrarlayan analizleri ile incelendi. Sperm donörlerinin 48 semen örneğinden elde edilen veriler ile hava kirliliği seviyesi (ozon, nitrojen dioksit, karbon monoksit, partikül maddeler) değerlendirildiğinde örnekler verilmeden 0-9, 10-14 ve 70-90 günlerde ozon seviyeleri ile ortalama sperm konsantrasyonları (donör doğum tarihi, donörlük yaşı, ısı ve mevsimsel düzeltme yapılarak) arasında belirgin bir negatif korelasyon izlenmiştir (19). Ancak yüksek seviyede ozona maruz kalan TIG (tungsten soy gaz) kaynakçıları ile yapılmış çeşitli mesleki çalışmalarda sperm sayılarında azalma izlenmemiştir (20).

Özetle, bazı çalışmalarda hava kirlenitçileri ve sperm morfolojisinde azalma, anor-

mal kromatin miktarında artma ve motilite azalması gibi çeşitli sperm özellikleri arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmekteyse de bu ilişkiyi doğrulamak için ve şüpheli ajanları ortaya çıkarmak için ek araştırmalara gereksinim vardır.

Su

İçme Suyunda Bulunan Trihalometanlar

Trihalometanlar (THM) su arıtma sürecinin yan ürünleridir. Suyun rehabilitasyonu için kullanılan klorinin doğal organik maddeler ile reaksiyonu ile ortaya çıkarlar. Kloroform, bromoform, kolorodibromometan, bromoklorometan, içme suyu en sık bulunan ve ölçülen trihalometanlardır (21). El yıkama ve banyo sırasında dermal emilim, duş sırasında inhalasyon, içme suyu alımı trihalometanlara maruz kalma yollarıdır (22).

Hayvan çalışmalarında haloasetikasit ve trihalometan gibi su arıtmada kullanılan ürünlerin oral maruziyetinde akut spermatoksisite, bozulmuş üreme yeteneği, sperm kalitesi, motilite ve morfolojide bozulma (23,24) ve testis ve epididimde histopatolojik değişiklikler (25), geçici subfertilite (26) ve bozulmuş sperm üretimi ve epididim tübülünde değişiklikler izlenmiştir (27).

Bu kimyasalların hayvan modellerinde erkek üreme sağlığına yaptıkları negatif etkileri gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, insanlar üzerinde sonuçlanmış iki çalışma bu sonuçları desteklememektedir (28,29). ABD’de yapılmış bir kohort çalışmada; değişik şekillerde (su tüketimi, içme suyu, banyo ve duş) ile bu kimyasallara maruz kalmış 228 fertil erkeğin semen kalitesi değerlendirildiğinde, sperm konsantrasyonları ve sperm sayıları bozulduğuna dair bir veri izlenmemiştir (28). Diğer bir çalışmada trihalometanlar ve sperm kalitesi arasında ilişki fertilite açısından herhangi bir sağlık sorunu olmayan 157 sağlıklı erkeğin 90 günlük semen ölçümlerinde değerlendirildi. Trihalometan düzeyleri ve semen kalitesi ile ilişkili bulunmadı ve sadece motilitede

açığa çıkan bromodiklorometan seviyesi ile zayıf bir azalma izlendi (29). Sunulan sonuçlara dayanarak, trihalometanlara maruz kalma ile kötü semen kalitesi arasında (sperm konsantrasyonu ve sayısı) bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmaların sayısındaki yetersizlik nedeniyle trihalometanların etkilerini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pestisitler

İnsanlar yüzyıllarca çevreyi denetim altına alma çabası içerisinde olmuşlardır. Pestisit böcek, ot, mantar ve kemirgenler öldürmek için kullanılan heterojen kimyasallardır ve çevremize amaçsız, sınırsız, nerede ise kontrolsüz olarak atılan bir kaç toksik kimyasal grubundan birisidir. Diğer yünden ise bu maddelerin gıda sektöründe verimliliğin artırılması ve hastalıkların sıklığının azaltılmasında halk sağlığı açısından önemli yararları da gözden kaçırılmamalıdır. Bunlar toksik ve biyosidal maddelerdir. Yani canlıları öldürmek üzere kullanılan maddelerdir. Her türlü pestisit bu özelliğinin göz önüne alınması doğal yaşamla ilgili değerlendirmelerde bunun anımsanması gerekir. Pestisitler hemen hemen her türlü çevresel ögede bulunmaktadır. Havada, suda, toprakta, yağmurda, karda, buzda, yer alır ve yüzeyel sularda, siste bulunabilmektedir. Dünyadaki bütün canlılar bitkiler, hayvanlar pestisitlerden etkilenir. ABD deki bir yasa pestisitler “ekonomik zehirler” olarak tanımlanmaktadır (30).

Pestisitlerin başlıca kullanım alanları şunlardır:

1. Tarımsal üretim
2. Bahçecilik
3. Balık yetiştiriciliği
4. Ormancılık
5. Süs amaçlı bölgelerde (parklar, bahçeler, oyun alanları)
6. Tütsüleme ve kereste korumacılığı
7. Endüstriyel böcek kontrolü
8. İnşaat (Duvar kağıdı yapıştırıcıları, boya, sıvacılık vb)

9. Ev ve bahçeler
10. Deniz böcek kontrolü
11. Sucul böcek kontrolü
12. Gıda saklanması
13. Hayvancılık
14. Toplum hijyeni, böcek kontrolü
15. Beşeri ilaç olarak

Pestisitlerin Yayılımı

Hava Yoluyla Yayılımı

Pestisitler havaya; sis, duman makineleri ve basınçlı kutulardan bireylerin püskürtmesi yoluyla karışmaktadır. Parçacıkların büyüklüğüne, dağılan hacime, hava akımının hızına, havanın sıcaklığına, diğer bazı faktörlere bağlı olarak belirli bir alanda kalabilir veya istenmeyen bölgelere kayabilir. Pestisitlerin hava yoluyla uygulanmalarında çok dikkatli olunması gerekmektedir. Hava koşullarına bağlı olarak bölgeden kaymalar dikkatle değerlendirilmelidir. İnsanlar solunum, deriden emilim, pestisitlerin yiyecek ve suyla alımıyla etkili olabilir. Hava yolu bütün bu etkilenim yollarının devreye girmesini sağlayabilir. Pestisitler havadaki toz partiküllerine bağlanarak kilometrelerce uzaklara gidebilmektedir. Havadaki diğer kimyasallarla birleşerek ikincil kirleticiler oluşturabilir. Bu bilinmeyen çok tehlikeli kimyasalların canlıları ve insanları etkilemesine neden olabilir.

Su Yoluyla Yayılımı

Pestisitler topraktan yayılımla su kütlelerine girebilir. Bu doğrudan toprak yüzeyinden akıntılarla veya evlerden, bitkilerden ve tarımsal bölgelerden olabilir. Bazı pestisitler su akımı, toprağa enjekte edilmeleriyle, yağmur ve karla yıkanarak yeraltı sularına sızabilir. Pestisitlerin kullanılması bu nedenle mutlaka denetim altında olmalı, su kütlelerinin denetimi düzenli olarak yapılmalıdır. Pestisit ve su yosunlarının kontrolünden önce yüzeysel su kütleleri, göller dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer bu değerlendirme yapılmayacak olursa pestisitler

verdikleri yararın çok üzerinde zarar meydana getirebilmektedir. Evlerde ve tarımsal amaçlı olarak gereğinden fazla gübre kullanılabildiği bunların yağmur suyu olukları aracılığı ile yer altı suyu kaynaklarına ulaşmalarının çok kolay olabileceği unutulmamalıdır. Arazi çalışmalarında pestisitlerin sulandırılmalarının ve kaba doldurulmalarının kuyuların yanında yapılması, kuyu çevresini adeta pestisit yoğunlaşma alanı haline getirebilmektedir. Kuyu sularından yararlanılarak pestisitlerle kirlenmiş kapların yıkanması da bu durumu artırabilir.

Yiyecekler Aracılığıyla Yayılımı

Pestisit kaplarının yiyeceklerle birlikte taşınması ve depolanması çok tehlikelidir. Bu nedenle meydana gelen bir çok kirlilik ve kitlesel etkilenim örnekleri bulunmaktadır. Dünyanın bir çok ülkesinde pestisitlerin yiyeceklerle birlikte depolanmasını ve taşınmasını engelleyen sıkı yasalar bulunmaktadır. Küçük işletmelerde ve evlerde pestisitler hiç bir zaman yiyecek kaplarında veya yiyecek ve içecek kaplarına benzeyen kapların içerisinde saklanmamalıdır. Yiyeceklerde kullanılan pestisitler genellikle böceklerle etkili olabilecek minimal miktardadır. Teorik olarak insana zarar vermeyecek boyuttadır. Ancak kitlesel mal saklanması ve “daha çok etken maddenin, saklanan maddeden daha iyi koruyacağı” düşüncesi kişisel müdahalelere neden olabilmektedir. Ayrıca yiyeceklerin işlenmesiyle ilgili uygulamalarda yeterli bilgi sahibi olunmaması, sulandırmayla ilgili hatalar, düzenli pestisit denetiminin yapılmaması çok büyük risklere yol açabilir. Tohumluk ilaçlaması yapılmış tanelerin yanlışlıkla yiyeceklerde kullanılması diğer bir riski oluşturabilir. Ayrıca pestisit uygulanmasından sonra beklenmesi gereken minimal sürenin beklenmeden toplanmaları ve piyasaya sürülmeleri önemli risk nedenlerinden birisini olabilir. Bazı pestisitler bitkilerde ve hayvanlarda yoğunlaşabilirler. Son zamanlarda bazı tohumlarda, kakaoda, pestisit birikiminin söz konu-

su olduğunu göstermektedir. Ayrıca hayvanlar vücutlarında pestisitleri biriktirerek söz konusu dolaşım döngüsüne yol açabilmektedir. DDT insanda yağ dokusunda birikir.

Toprak

Toprak kirliliği sadece toprağın kirliliği olarak kalmaz. Söz konusu pestisitler topraktan havaya buharlaşabilecekleri gibi yer altı sularına sızarak veya akararak da tehlike yaratabilir. Toprak kirliliğine bağlı olarak canlılar ve insanlar pestisitleri doğrudan alabilirler. Ayrıca pestisitler toprak aracılığıyla bitkilere geçebilir ve kimi kültür bitkilerinde söz konusu kimyasallar toksik düzeyde birikebilmektedir. Toprakta kullanılan kimyasalların kalıcı olmaması, kolayca parçalanarak zararsız hale dönüşmesi gerekmektedir. Ayrıca bitkiler ve hayvanlar dikkatle izlenerek söz konusu kimyasalları vücutlarında ve dokularında biriktiren canlılar ayırt edilmeli bunların insan ve hayvan yemi olarak kullanılmaları engellenmelidir. Pestisit topraktaki varlığını sürdürmesi toprağa nasıl taşındığına bağlı bir durumdur. Sızma, evaporasyon, erozyon, bitkilerce alınma vb. yollarla yayılabilmektedir. Kalıcılık aynı zamanda pestisit toprağı nasıl parçalandığıyla da ilgilidir. Erozyon bir diğer faktördür. Su yosunu, mantar, bakteriler bazı organik materyali enerji kaynağı olarak kullandıklarından topraktaki pestisit azalmasına yardımcı olabilir. Kimyasal aktiviteye bağlı olarak bazı pestisitler parçalanırken diğerlerinin dayanıklılıklarının ve kalıcılıklarının artması mümkündür.

Evde Kullanım

Evde kullanılan pestisitler önemli bir yakın çevre kirliliği, kapalı ortam kirliliği yarattırken kazalara bağlı zehirlenmelerde de önemli bir faktör olma özelliğini sürdürmektedir. Birçok kişi pestisit saklanması, kullanılması ve kalıntılarının ortadan kaldırılmasıyla ilgili yeterli bilgiye sahip bulunmamaktadır. Çocukların oyun alanlarının

pestisitlerle kirlenmesi, evde yetersiz koşullarda çocukların ulaşabileceği yerlerde saklanması, özellikle evlerde çiçeklerin bakımıyla ilgili olarak kullanılırken gerekli önlemlerin alınmaması önemli risklerin nedeni olabilmektedir.

En büyük oranda etkilenim pestisit formülasyonu hazırlamakla görevli kişilerde olmaktadır. Çiftçiler, tarım ve diğer işçiler, yapısal böcek kontrol teknisyenleri (eksterminatörler), çim ve bahçe bakım görevlileridir.

Pestisit imalatında çalışan işçilerde etkilenim en azdır çünkü pestisit imalatıyla ilgili süreçte radikal önlemler alınması zorunludur. Hemen hemen uygulamada doğrudan temas olmayacak biçimde kapalı sistem üretim süreçleri geliştirilmiştir. Eğer bu sistem etkin değilse oldukça geniş akut ve kronik hastalık spektrumu ile hekim karşısına gelebilirler. İritan deri ve solunum sistemi etkilenimlerinden üreme sağlığı ile ilgili önemli sorunlara karşı değişen oldukça geniş bir etkilenim süreci bulunmaktadır (31). Hasat işlerinde ve bakım işlerinde çalışanlarda yapraklarda ve yüzeyde kalan pestisitlerden etkilenebilmektedir. Ağaç ve asmaların altındaki çürümüş yaprak vb. de bulaşma nedenleri arasındadır. Bu işçilerin havadan püskürtme, yerden püskürtme uygulamaları nedeniyle de büyük miktarda etki altında kalmaları mümkündür.

Pestisitler deriden, solunum sisteminde ve gastrointestinal traktustan alınabilmektedir. Ayrıca sıçrama ve saçılma nedeniyle de etkilenme olabilmektedir. Mesleki etkilenim sanıldığı kadar aksine büyük oranda solunum yoluyla değil deri yoluyla olmaktadır (32). Genel olarak pestisitler doğrudan spermatozoa, Sertoli hücreleri veya Leydig hücre fonksiyonlarına zarar vererek veya endokrin sistemde hormon regülasyonunun çeşitli basamaklarında bozukluklarla etkilerler (Hormon sentezi, serbestlenmesi, depolanması, taşınması ve reseptör tanıma ve bağlanma) (33). Erkek üreme fonksiyonları üzerinde net etkileri gösteril-

miş bazı pestisitler; Dibromochloropropene, etilen dibromide (34), organik fosforlar (35), alochlor, metochlor 2,4-D, atrazine (36), fenvalerate (37) Carbaryl, chlorpyrifos (38).

1977 yılında Kaliforniya'da kimyasal bir endüstri tesisinde çalışan işçilerin çocuk babası olamamalarıyla ilgili olarak yapılan bir değerlendirmede sperm testi sonucunda bütünüyle spermin olmadığı (azospermi ve sperm sayısının 20 milyonun altında olduğu (oligospermi) belirlendi. 1, 2 dibromo 3 kloropropan (DBCP) nematosit olarak tarımda kullanılan maddelerdendir ve bundan sorumlu tutulmaktadır. 9 ve 13 yıl süre ile söz konusu pestisit ile hiç karşılaşmamış olan iki işçinin daha önceden çocuklarının olduğu belirlendi. Daha sonraki sekiz yıllık sürede bunlardan bir bölümünün yeniden eski özelliklerini kazandıklarını ancak bir bölümünün ise söz konusu durumlarının devam ettiğini gösterdi (39). Etilen dibromürün de (EDB) aynı etkiye yol açtığı belirlendi.

Kaliforniya'da yeraltı sularının en yüksek olarak kirlilik nedeninin DBCP olduğu belirlendi. Binlerce içme suyu kuyusunda toprak enjeksiyonuna bağlı olarak ileri derecede kirlilik belirlendiğinden artık kul ağaçlarında kullanılmasına izin verildi. Ancak Mau akiferinin ağır biçimde kirliliğinin belirlenmesi üzerinde 1989 yılında bütünüyle yasaklanması yoluna gidildi. DBCP yasaklanmasından ve kullanımının kesilmesinden on yıl sonrasında bile hala yer altı sularına sızmaktadır. Bunun nedeni topraktaki yan ömrünün çok yüksek olmasıdır. DBCP nin yerine kullanılmaya başlanan EDB de 1984 yılında yasaklanmıştır. Bu madde de yer altı sularının yaygın kirleticilerindendir. Gerek DBCP ve gerekse EDB hayvansal karsinojenlerdir.

Tieleman ve arkadaşları pestisid kirliliğinin invitro sperm fertilite yeteneğini azalttıklarını iddia etmişlerdir ve yaptıkları çalışmada mesleki olarak pestiside maruz kalmış çiftlerde invitro fertilizasyon tedavi-

sinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (40).

Son yıllarda Danimarka, Çin ve Meksika'da yapılan çalışmalarda pestisitlere maruziyette spermelerde spesifik morfolojik anormallikler, ejekülatta sperm sayısında ve canlı sperm oranında azalma gösterilmiştir. Cinsel hormonlar üzerinde ise herhangi bir etki izlenmemiştir (35, 41, 42).

Danimarka'da pestisitlere maruz kalan sera işçileri arasında yüksek seviyede ve düşük seviyede maruziyette, medyan değerlerde sperm konsantrasyonu % 60 ve normal sperm oranının % 14 fark izlenmiştir. Ortalama sperm konsantrasyonu 10 yıllık iş tecrübesi olanlarda, 5 yıldan daha az çalışanlara göre % 40 daha düşüktür (41). Yine Çin'de fenvalerate maruz kalan tarım işçilerinde belirgin daha düşük sperm sayısı izlendi (37).

Bazı çalışmalar üreme hormonlarının düzeyleri değerlendirildi. Arjantin'de pestisitlere daha yüksek maruz kalan çiftçilerde, maruz kalmayanlara göre; daha yüksek serum estradiol ve daha düşük luteinizan hormon (LH) konsantrasyonları saptandı (43). Japonya'da, pestisit püskürtme işi yapanlarda kışın, luteinizan hormon ve follikul stimule eden hormon düzeylerinde artış olmasına rağmen, serum testosteron konsantrasyonları belirgin olarak daha yüksekti. Sperm sayısı ve canlılığı gruplar arasında karşılaştırılmış ve yaz aylarında spermelerde motilite bozukluğu ve hareketsiz sperm oranı iki kat fazla izlenmiştir, bu fark kışın izlenmemiştir (44). Danimarkalı pestisit kullanan ve kullanmayan çiftçiler ve kontrol grubu arasında (çiftçi olmayan bir grup) bir püskürtme sezonu boyunca semen kalitesi ve üreme hormonları incelendi ve kontrol (çiftçi olmayan) iki sperm örneği vermeleri istendi (43). Her iki grupta da ortalama sperm konsantrasyonu iki örnek arasında belirgin olarak azaldı, ancak iki grup arasında fark izlenmedi. Sonuç olarak bir spreysel sezonunda pestiside maruz kalma ile semen kalitesi arasında ilişki tespit edile-

medi. Her iki grupta da iki semen kalitesi arasında eşit bir gerileme vardı (43).

Çin ve Meksika'da, etil paratyonun, methamidophos veya endosulfan gibi organophosphor pestisitlere maruz kalan tarım işçilerinde spermelerde anöploidi sıklığı çalışmalarını yapılmıştır (35). Çin'deki çalışmada pestisit-üretim tesisinde çalışan erkek işçilerde artmış anöploidi riski ve spesifik kromozomlarda anormallik riski: kromozom 18 de disomi ve cinsiyet kromozomlarında üç tip disomi (XX, XY, YY) izlendi (35). Meksika'daki çalışmada, toplam sperm nükleuslarının % 0,67'sinde anöploidi bulundu. Yazarlar organofosfatlara maruziyetin sperm kromozomunda ayrışmaya neden olabileceğini ve Turner sendromu riskini artırabileceğini belirttiler (35). Meksika'da yapılan bir sonraki çalışma en yüksek organofosfat maruziyeti ve ürin organofosfat düzeyi ile düşük semen kalitesi arasındaki ilişkiyi göstermiştir ve sperm konsantrasyonunda mevsimsel değişimler kaydedildi (45).

İnsanlarda pestisitlere maruz kalmanın spesifik bio-markırı ile erkek üreme sağlığının bio-markırlarını ilişkilendiren ilk çalışma ABD'den gelmiştir (36). Alachlor yüksek düzeyde maruz kalmış erkeklerde ($>0,15$ mg / kreatinin g) düşük semen parametreleri (konsantrasyonu, normal morfoloji yüzdesi, hareketli sperm yüzde) herbisit 2,4-D, metolachlor ve atrazine kötü sperm kalitesi ile ilişkiliydi (36). Carbaryl ve chlorpyrifos idrar metabolitlerinde çalışılarak analiz edilmiş ve düşük sperm konsantrasyonu ve motilitesi gösterilmiştir (38).

Yucra ve ark. idrarda organofosfat metabolitleri ile semen hacminde belirgin bir azalma ve semen pH'sında artma bildirdi (46). En düşük sperm parametreleri, çiftçiler arasında en yüksek oranda organofosfatlar maruz kalan ve idrarda yüksek organofosfat düzeyleri tespit edilen çiftçilerde bulundu.

Kaynaklar

1. Aydın S. Erkek Üreme Sağlığı, Van Tıp Dergisi, Cilt: 7, Sayı:3, Temmuz, 2000.
2. Koren, H. Bisesi, M. Handbook of Environmental Health and Safety, Lewis Publishers, Florida, 1996.
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170:5-11.
4. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. Pediatrics 1997;100(5):831-4.
5. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years. New Eng J 1995;332:281-5.
6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992;305:609-13.
7. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of male reproductive tract? Lancet 1993;341:1392-5.
8. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. Lancet 1977;2(8051):1259-61.
9. Bonde JP, Giwercman A, Ernst E. Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational sperm studies: logistics and design options. Occup Environ Med 1996;53:511-9.
10. Irvine D. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum Repro 1998;13(Suppl 1):33-44.
11. Skakkebaek NE, Giwercman A, de Kretser D. Pathogenesis and management of male infertility. Lancet 1994;343:147-9.
12. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R. Effects of occupational exposures on male fertility: literature review. Ind Med 2003;41:55-62.
13. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. Occup Med 2006;56:544-53.
14. Karagül H, Altuntaş A, Fidancı UR, Sel T. (2000). Klinik Biyokimya, Medisan Yayın Serisi, 45: Ankara.
15. Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. 26 Aralık 2003 Tarihli Resmi Gazete, Sayı: 25328.
16. Steinberger E. Disorder of the Male Reproductive System. In: Environmental Medicine Ed:

- Tarcher A.B. Plenum Medical Book Company. Newyork 1992.
17. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudova Z, Rubes J, Everson DP, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect* 2000;108:887-94.
 18. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005;20(10):2776-83.
 19. Sokol R, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT. Exposure to Environmental Ozone Alters Semen Quality. *Environ Health Perspect* 2006;114(3):360-5.
 20. Bonde JP. Ozone and semen quality. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):A185.
 21. Richthoff J, Rylander L, Jönsson BAG, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, et al. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003;111(4):409-13.
 22. Graves CG, Matanoski GM, Tardiff RG. Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: A critical review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;34:103-24.
 23. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Natotsky MG, Suarez JD, Roberts NL, et al. Dibromoacetic acid affects reproductive competence and sperm quality in male-rat. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28(1):9-17.
 24. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod Toxicol* 1997a;11(5):681-8.
 25. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Veeramachaneni DNR, Roberts NL, Suarez JD. Histopathologic changes in the testes of rats exposed to dibromoacetic acid. *Reprod Toxicol* 1997b;11(1):47-56.
 26. Luft JC, Garges JB, Rockett JR, Dix DJ. Male reproductive toxicity of bromochloroacetic acid in mice. *Biol Reprod* 2000;62(1):246-47.
 27. Christian MS, York RG, Hoberman AM, Frazee J, Fisher LC, Brown WR, et al. Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats. *Int J Toxicol* 2002;21(4):237-76.
 28. Luben T, Olshan AF, Herring AH, Jeffay S, Strader L, Buus RM, et al. The healthy men study: an evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality. *Environ Health Persp* 2007;115(8):1169-76.
 29. Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, et al. Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. *Epidemiology* 2003;14(6):650-8.
 30. Moses, Marine, Pesticides, in: Last, J. M. and Robert, B. Wallace, Maxcy Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. 13. th ed. Prentice Hall mt Co. New York, 1992.
 31. Whorton, D. Et al. Infertility in Male Pesticide Workers, *Lancet*, ii, 1259-61, 1977.
 32. Kazeti, C, Bloomer, A., Welch, R. Et al, Persistence of Pesticides on the Hand of Some Occupationally Exposed People. *Arc Environ Health*, 29, 315-318, 1974.
 33. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health* 2007;33(1):13-28.
 34. Ratcliffe JM, Schrader SM, Steenland K, Clapp DE, Turner T, Hornung RW. Semen quality in papaya workers with longterm exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 1987;44:317-26.
 35. Recio R, Robbins WA, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto V, Morán-Martínez J, Froines JR, et. al. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Persp* 2001;109(12):1237-40.
 36. Swan S, Kruse R, Liu F, Barr DB, Drobnis E, Redmon J, Wang C, Brazil C, Overstreet J. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111(12):1478-84.
 37. Lifeng T, Wang S, Ji J, Sun X, Li Y, Wang Q, Chen L. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception* 2006;73:92-6.
 38. Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Persp* 2004;112(14):1665-70.
 39. Eaton M. Et al, Seven Year Follow Up of Workers Exposed to 1, 2 dibromo3 chloropropane, *JOccupMed* 28, 1145-1150, 1986.
 40. Tielemans E, van Kooij R, te Velde ER, Burdorf A, Heederik D (1999) Pesticide exposure

- and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 354:484–485.
41. Abell A, Ernst E, Bonde JPE. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(6): 492–500.
 42. Larsen SB, Giwercman A, Span M, Bonde JPE. Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 1:74–5.
 43. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16(8): 1768–76.
 44. Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, et al. A Survey of Semen Indices in Insecticide Sprayers. *J Occup Health* 2004; 46(2):109–18.
 45. Recio-Vega R, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto VH, Moran-Martínez J, Cebrian-Garcia ME. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol* 2008;28(5):674–80.
 46. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzales GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health* 2008;7(59):1–10.

7

Ağır Metallerin ve Endüstriyel Maddelerin Üreme Sağlığına Etkisi

Ayhan Karabulut

Günlük yaşantımızda çok sayıda kimyasal madde ile karşılaşmaktayız. Bunlardan so-
lunduğunda, ağız yolu ile alındığında, deri-
ye nüfuz ettiğinde erkek ve kadınların üre-
me fonksiyon ve kapasitelerini azaltan
ve/veya doğacak çocuğu etkileyecek kalı-
tımsal olmayan olumsuz etkileri meydana
getiren veya olumsuz etkilerin oluşumunu
hızlandıran kimyasal maddelere “üreme
için toksik madde” denilmektedir (1). Ağır
metal tanımında özgül ağırlığı suyun özgül
ağırlığından en az 5 kat ya da daha fazla olan
kimyasal elementler anlaşılır (2). Suyun öz-
gül ağırlığı 4°C’de 1 dir. Örnek olarak sudan
5 veya daha fazla kat özgül ağırlığa sahip
ağır metallerden bazıları kadmiyum 8.65,
demir 7.9, kurşun 11.34, civa 13.56 sayılabi-
lir. Küçük miktarlarda bazı ağır metaller
sağlık için gereklidir ve bunlar doğal besin-
ler yolu ile olduğu gibi ticari olarak satılan
vitamin ürünleriyle de vücuda alınırlar. Ağır
metaller zirai ilaçlarda, pillerde, metal ala-
şımlarda, elektronikte, boyalarda, çelik üre-
timinde, vb. ürünlerde kullanılmaktadır.
Bunların çoğu, evlerde uygun olarak kulla-
nıldığında insanların hayat kalitesini artıran
ürünlerdir. Ağır metaller vücutta metabolize
olmaz ve yumuşak dokularda birikmeye
başlarsa toksik hale gelir. Toksik ağır metal-
ler de yiyecek, su, solunan hava ve cilt tema-
sı yolu ile vücuda girerler.

Son elli yılda erkek sperm sayısı ve kali-
tesinde fark edilebilir ve süreklilik gösteren

bir düşüş olduğu bilinmektedir. Bu düşüşte
endüstriyel ülkelerdeki çevre kirlenmesine
bağlı ortaya çıkan çevresel ve endüstriyel
faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir
(3,4). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal İş-
yeri Güvenliği ve Sağlığı Kayıt Enstitüsü ve-
rilerine göre işyerlerinde yaklaşık 104.000
kimyasal ve fiziksel ajanla karşılaşmakta-
dır. Bu materyallerin büyük bir kısmının
toksisitesi bilinmemektedir veya toksisitele-
ri konusunda yapılmış çalışmalar sınırlı sa-
yıda ve dar kapsamlıdır (5). Çevresel zarar-
lı kimyasallar erkek üreme sisteminde
sperm sayısında azalma, morfolojisinde bo-
zulma, hareketlerinde ve dölleme yetene-
ğinde azalma, testis hasarı, kromozom ha-
sarı, cinsel isteksizlik ve empotans yapabi-
lirken, kadınlarda menstruel düzensizlikler,
fertilizasyon problemleri, implantasyon
problemleri, ovulasyon bozuklukları, post-
partum hemoraji, toksemi ve cinsel istek-
sizlik yapabilmektedir.

Metallerin üreme sağlığına olan etkileri
özellikle kurşun, civa, kadmiyum, krom ve
manganez gibi ağır metallerle yakın temas
halinde olan işçilerde, bu metallerin kombi-
ne olarak birarada bulunduğu kaynak du-
manına maruz kalan kaynak işçilerinde ça-
lışılmıştır. Metal maruziyeti sonucu üreme
sisteminde meydana gelebilecek olumsuz
etkiler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1 • Metal Maruziyeti Sonucu Meydana Gelebilecek Üreme Bozuklukları (6)

Metalin Adı	Gözlenen Etkisi
Erkek üreme sistemi	
1. Kurşun	Sperm sayı ve hareketliliğinde azalma Fertilitede azalma Spermatogenezde bozulma Semen kalitesinde azalma
2. Civa	Sperm sayısında azalma, terato ve astenozoospermi Fertilite indeksinde bozulma
3. Krom	Semen kalitesinde ve reproduktif hormonlarda değişiklikler Sperm morfolojisi değişiklikleri
4. Kurşun kadmiyum ve alüminyum	Motilite bozuklukları
Kadın üreme sistemi	
1. Civa	Hipofiz bezinde depolanır, gonadotropinlerin salınımını etkiler
2. Kurşun	Nöral tüp defekti ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artış
3. Vücutta ağır metal yükünün artması	Yüksek oranlı düşük, prematür doğum ve fetal malformasyon riski

Kurşun

Uzun yıllardan beri su ve drenaj borularında, lehim işlerinde, boyalarda, su tesisatlarında, mühimmatlarda, yakıtlarda, pillerde, PVC plastiklerde, X-ışını kalkanlarında, kristal cam üretiminde, kurşun kalem ve böcek öldürücü ilaçlarda kullanılmaktadır.

Yüksek konsantrasyonda kurşuna maruz kalmanın erkek ve kadın üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi iyi dokümanite edilmiştir. İş sağlığı standartlarına göre güvenli kabul edilen seviyelerde (kan kurşun konsantrasyonu 40-60 µg/dl) erkek işçilerde sperm kalitesinde ve fertilitede azalma olduğu saptanmıştır (7,8). Sallmen ve arkadaşları kurşuna maruz kalma seviyeleri rutin olarak kayıt altına alınan işçilerden oluşan geniş bir seride yaptıkları çalışmada kan kurşun seviyesi 20 µg/dl'yi geçen işçilerde çocuksuz olma riskinde artış saptadılar. Kurşuna maruz kalmış çocuklu çiftlerde gebe kalma oranlarını da düşük buldular. Kan kurşun konsantrasyonu arttıkça gebe kalabilme süresi de artıyordu. Lin ve arkadaşları anne ve babası mesleki kurşun maruziyetine kalmış çocuklarda düşük doğum ağırlı-

ğı/prematürite varlığını araştırdılar ancak, kontrol grubu ile bir fark olmadığını saptadılar. Bununla birlikte 5 yıldan daha uzun süredir yüksek kan kurşun seviyesi olan işçilerde kontrol grubuna göre düşük doğum ağırlıklı/prematüre bebek babası olma riskini daha yüksek olarak bildirdiler (9).

Kandaki artmış kurşun seviyesinin hangi mekanizma ile sperm üretimini bozduğu pek açık değildir. Kurşun kan-testis bariyerini geçerek sperme ulaşamamaktadır ancak ejakülatta kurşun bulunması vezikula seminalis ve/veya prostat sıvısı ile karışım oluktan sonra temasın olduğunu düşündürmektedir. Kurşun nedeni ile hipotalamo-hipofizer-testiküler aksta herhangi bir bozukluğu açıkça gösteren çalışma yoktur. Kurşunun erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkisini ne zaman gösterdiğini ortaya koymak oldukça zordur. Bu olumsuz etki eğer sperm, prostat ve vezikula seminalis sıvıları birbirlerine karıştıktan sonra meydana geliyor ise sonucu sadece birkaç gün içerisinde, spermatogenez sırasında oluyor ise en az 12 hafta sonra ortaya çıkmalıdır.

Kadmiyum

Kadmiyum temel olarak yer kabuğunda bulunur. Hemen her zaman çinko ile birlikte dir. Çinko, kurşun ve bakır endüstrisinin yan ürünü olarak da elde edilir. Üretilen kadmiyumun dörtte üçü nikel- kadmiyum pillerin üretiminde, geri kalan kısmı pigmentlerde, metal kaplama işlerinde ve plastik stabilizasyonunda kullanılır. İnsan vücuduna kadmiyum girişi temel olarak yiyecekler yolu ile olmaktadır. Tütün içimi ile de önemli miktarda kadmiyum akciğerler yolu ile alınmış olmaktadır. Metal işleme endüstrisinde çalışan işçiler soludukları hava yolu ile kadmiyuma maruz kalmaktadırlar. Kadmiyumun deney hayvanları üreme sistemine toksik olduğu gösterilmiştir (10). Ancak insanlarda da böyle bir etkisinin olduğuna dair epidemiyolojik delil oldukça azdır. Sigara içen erkeklerin kan ve seminal sıvılarındaki kadmiyum konsantrasyonları sigara içmeyenlere oranla anlamlı olarak daha yüksektir (11). Kadmiyumun sperm kalitesi ve fertilite üzerinde kesin olarak gösterilmiş olumsuz bir etkisi olmasa da sigara içenlerde oluşan azalmış sperm kalitesi tütün içerisinde bulunan kadmiyum ve diğer toksik maddelere bağlı olabilir (12).

Civa

İnsanların civaya maruz kalmaları hava, yiyecek, su, farmasötikler, kozmetikler vb. yollarla olmaktadır. Besin zinciri yolu ile civanın alınma miktarının artıyor olması problemi daha karışık hale getirmektedir. Balık tüketen popülasyonlar artan bir risk altındadırlar. Maden işçileri, kloralkali işçileri ve diş sağlığı ile uğraşan personel mesleki civa toksisitesi riski ile karşı karşıyadırlar. Civanın insanlar üzerindeki zararlı etkiler civa intoksikasyonu olgularında elde edilen gözlemlere dayanır. Kan metil civa konsantrasyonu çok yüksek olan kadınların hamile kalamadıkları, eğer hamilelik olursa fötüsün düşmesi ve erken doğması ih-

timalinin yüksek olduğu, düşük dozlarda gebeliğin ve canlı doğumun mümkün olması durumunda çocukta ciddi nörolojik semptomların olduğu belirtilmiştir (13). Kloralkali tesislerinde çalışan işçiler arasında (bu işçiler inorganik civaya maruz kalırlar) civa maruziyeti ve serum total testosteronu arasında korelasyon saptanmış ancak bunun fertilite üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (14). Havada bulunan $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ konsantrasyondaki civa buharına maruz kalan kadınlarda menstrual bozukluk, düşük gebe kalma oranı, gebelik sürecinde olumsuzluk insidansı ve prevalansında artma saptanmıştır (15). Ernst ve Lauritsen, $20\text{ }\mu\text{mol}$ metil civa klorid ile 30 dakika inkübe ettiği insan spermatozoalarının süre sonunda %5'inden daha azının hareketli kalabildiklerini bildirmektedirler (16).

Krom

Krom diğer metallerle birlikte kaynak sırasında çıkan buhara maruz kalan kaynak işçilerinde çalışılmıştır. Bu işçiler kaynak yaparken sadece kaynak dumanına değil ek olarak yüksek ısı ve çeşitli çözücülere de maruz kalmaktadırlar. Krom ratların epididimlerindeki sperm sayı ve hareketliliğini azaltmaktadır. Özellikle kroma maruz kalan kaynak işçilerinde bildirilen artmış infertilite ve sperm kalite değişiklikleri en azından kısmen rat çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (17). Bonde ve arkadaşları fertilite azalmasının yumuşak çelik kaynağı yapan işçilerde görüldüğünü paslanmaz çelik kaynağı yapan işçilerde görülmediğini belirttiler. Bu çalışmada kaynak işçilerinde sperm kalitesinde ve fertilitede olumsuzluklar olduğu bildirilmiştir. Bu etki ayıca sigara içenlerde daha belirgin olmaktadır (18). Diğer yandan Bonde ve Ernst, hekzavalan kroma maruz kalan kaynak işçilerinde seks hormon seviyelerini ve semen kalitesini araştırdılar, yumuşak ve paslanmaz çelik kaynak işçilerinde spermatogeneze zarar veren bir bulgu ol-

madığını bildirdiler (19). Quansah ve Jakola yaptıkları çalışma ile hamileliği esnasında kaynak dumanı ve metal tozu/dumanına maruz kalan annelerde erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskinin artabileceğini belirttiler (20). Elimizde mevcut olan bilgilerle kaynak işçiliğinin üreme sağlığı üzerine olumsuz etkisi olduğu konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Manganez

İntoksikasyon belirtileri oluşturacak ölçüde manganeeze maruz kalan işçilerde libido azalması ve endokrin dengesizlik görülmektedir (21). Lauwerys ve arkadaşlarının manganeezin fertilitiyi azalttığı yönündeki epidemiyolojik çalışmalarını Gennart ve arkadaşlarının çalışması desteklemedi (22,23). Son çalışmada, idrar manganeez değerlerindeki düşüklük bu çalışmada yer alan işçilerin daha az manganeeze maruz kaldıklarını göstermektedir.

Darphane İşçiliğinin Üreme Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkisi

Darphane işçileri çalışırken kadmiyum, kurşun, nikel, krom ve manganeez içeren metal dumanı ve çözücülere maruz kalırlar. Bu işçilerde fecondasyon oranında azalma olduğu bildirilmiştir (24).

Ağır metaller dışında işçilerin maruz kaldıkları endüstriyel maddeler de vardır. Bunlardan plastik endüstrisinde kullanılan stiren işçilerde sperm sayısında azalma (25), eşik değeri üzerindeki (30 mg/m^3) *karbon* disülfid sperm kalitesinde bozulma meydana getirmektedir (26). Koreli işçiler arasında 2-bromopropanın kadınlarda amenore, yüksek gonadotropin seviyelerine neden olduğu, erkeklerde azospermi, oligospermi ve sperm hareketlerinde azalma ile karakterli spermatojenik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (27).

Sonuç

Çevre sağlığı açısından, hava, su ve yiyeceğimizdeki ağır metal ve endüstriyel atıkların kontrolü için, bu maddelerin kullanımına getirilecek kanuni kısıtlamaları Dünya hükümetlerinin kabul etmesi, uygulamalar hususunda medya ve sivil toplum kuruluşlarının aktif izlem yapması, ihmali olan hükümet/devletlere karşı seslerini yükseltmeleri, genel popülasyonda bu maddelere karşı bilinçlendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır.

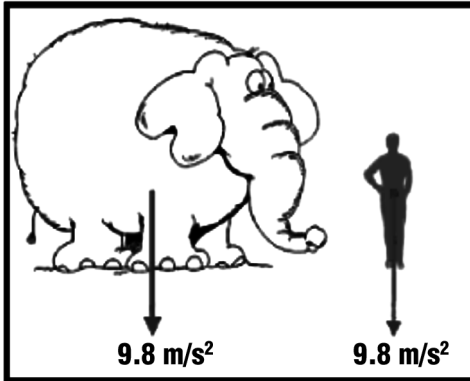
Kaynaklar

1. Tekbaş ÖF. Kimyasallar ve üreme sağlığı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006;5:50-59.
2. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and physics: CRC Pres, Boca Raton FL, USA1990-1991, 2324.
3. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 1992;305: 609-613.
4. Osse S, Ledholm OP, Ranstam J. Depressed semen quality: a study over two decades. Arch Androl 1984;12:113-116.
5. Gold EB, Lasley BL, Schenker MB. Reproductive hazards-State of the art reviews- Introduction: Rational for an update. Occup Med 1994; 9:363-372.
6. Kumar S. Occupational exposure Associated with reproductive dysfunction. J Occup Health 2004;46:1-19.
7. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, et al. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. Am J Epidemiol 1992;135:1208-1219.
8. Talamanca IF, Traina ME, Urbani E. Occupational exposures to metals solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. Occup Med 2001;51:174-186.
9. Lin S, Hwang SA, Marshall EG, Marion D. Does parental occupational lead exposure increase the risks of low birth weight or prematurity? Am J Epidemiol 1998;148:173-181.
10. Tas S, Lauwerys R, Lyson D. Occupational hazards for the male reproductive system. Crit Rev Toxicol 1996; 26:261-307.
11. Telisman S, Jurasovic J, Pizent A, et al. Cadmium in the blood and seminal fluid of non oc-

- cupationally exposed adult male subjects with regard to smoking habits. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:243-248.
12. Mattison DR. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation. *Environ Res* 1982;28:410-433.
 13. Harada M. Minimata Disease, Study Group of Minimata. Kumamōto University, Japan. 1968; pp.93-124.
 14. Barregard L, Lindstedt G, Schultz A, et al. Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup Environ Med* 1994; 51:536-540.
 15. De Rosi F, Anastasio SP, Selvaggi L, Beltrame A, Moriani G. Female reproductive health in two lamp factories: effect of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. *Br J Ind Med* 1985;42:488-494.
 16. Ernst E, Lauritsen JG. Effect of organic and inorganic mercury on human sperm motility. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:440-444.
 17. Bonde JP, Christensen JM. Chromium in biological samples from low-level exposed stainless steel and mild steel welders. *Arch Environ Health* 1991;46:225-229.
 18. Hjollund NHI, Bonde JPE, Jensen TK, et al. A follow up study of male exposure to welding and time to pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12:29-37.
 19. Bonde JP, Ernst E. Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:259-263.
 20. Quansah R, Jaakkola JJK. Paternal and maternal exposure to welding fumes and metal dusts or fumes and adverse pregnancy outcomes. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:529-537.
 21. Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI, El-Samra GH. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 1971;28:78-82.
 22. Lauwerys R, Roels H, Genet P, Toussaint G, Bouckaert A, De Cooman S. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust: a questionnaire study. *Am J Ind Med* 1985;7:171-176.
 23. 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;135:1208-1219.
 24. Talamanca I, Petrelli G, Tropeana R, Papa G, Boccia G. Fertility of male workers of Italian mint. *Regrod Toxicol* 2000;14:325-30.
 25. Kolstad HA, Bonde JP, Spano M, Giwercman A, Zschiesche W, Kaae D, Larsen SB, Roeleveld N. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *ASCLEPIOS. Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:135-141.
 26. Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D. Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health* 1994; 49:273-278.
 27. Kim Y, Jung K, Hwang T. Haematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:387-91.

Yerçekiminden ilk kez 1687'de I.Newton 'Principia' adlı eserinde tanımladığı üç temel fizik kaidesi içinde bahsetmiştir. Bu eserde yazar 1. kuralda değişime direnci, 2. kuralda güç ve akselerasyon arasındaki ilişkiyi ($9.81 \text{ ms}^{-2} \text{ m (kg)}$ gravite sabiti) ve 3. kural olarak da güçlerin daima çift olarak etki ettiğini belirtmiştir. Doğada ki güçler gravite (yerçekimi) gücü, zayıf nükleer güç, kuvvetli nükleer güç ve elektro statik güçler olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1).

1961 yılında ilk insanlı uçuş Y.Gagarin ile S.S.C.B. tarafınca gerçekleştirilmiştir. Ay'da gravite Dünya'daki değerin $1/6$ 'sına, Mars'ta ise $1/3$ 'üne düşmektedir. Planlanan insanlı Mars seyahatinin yaklaşık 972 gün olması öngörülmektedir.

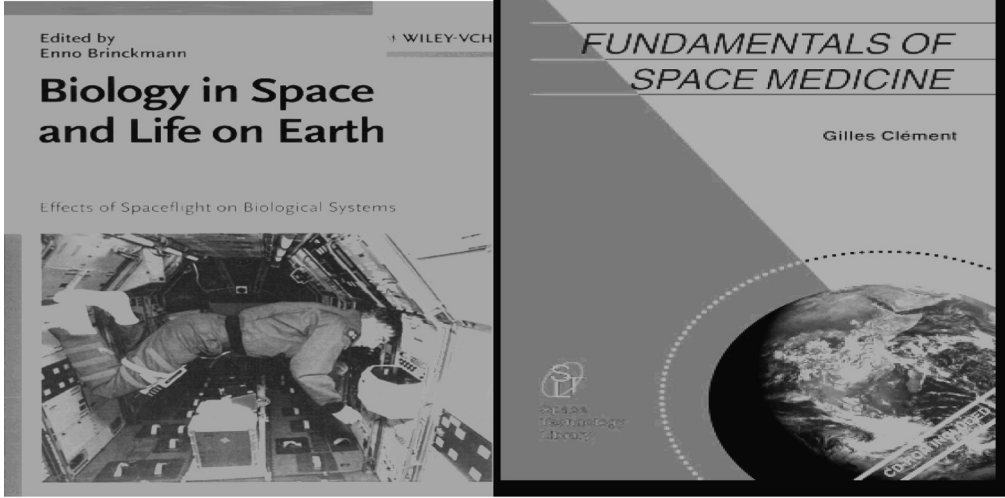


Şekil 1 • Yerçekimi kuvvetinin etkisi.

Araştırmacılar bu konudaki çalışmaları sayesinde hücre biyolojisini ve insan fizyolojisini daha iyi anlamakta, astronot sağlığını geliştirmekte, ileri teknolojiyi geliştirme ve uygulama olanağına sahip olmaktadır. Bu konuda NASA/ISC (International Space Center) en önemli merkezdir.

Hipogravitenin insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yaklaşık yarım asır öncesine dayanmaktadır (1). Uzay tıbbi konusunda düzenli olarak yayınlanan periyodik yayınlara ve kitaplara son zamanlarda sık olarak rastlanılmaktadır (2,3,4,5) (Şekil 2). Bu araştırmalarda; yüksek radyasyondan dolayı artmış kanser riskinden, oryantasyon bozukluğu yapabilen algı değişikliklerinin sebep olduğu konfüzyon durumundan, plazma kaybının sebep olduğu geçici anemiden, sıvı dağılımındaki değişiklikler ve ödemden, iç kulaktaki otolitlerden, kemik yoğunluğundaki azalmadan, böbreklerdeki filtrasyon oranının artışı ve üreter taş gelişme riskinden, dokunma ve basınç reseptörlerindeki değişikliklerden, kaslarda ki erimelerden yaygın olarak bahsedilmektedir.

Astronotlar üzerinde yapılan çalışmalarda sıvı mekanizmasının değiştiği, bunun da KVS sistem de değişikliklere, kemikte mineral kaybına, anemiye sebep olduğu bildirilmiştir. Tüm insanların sağlığını geliştirecek bu çalışmalar da; ufak yüzey ve hacimde ki besinlerin geliştirilmesi ve üretilmesi çabalarına, hücre davranışlarının anlaşılma-



NASA/SP—97-7011/SUPPL452
November 17, 1997

AEROSPACE MEDICINE AND BIOLOGY

Şekil 2 • Uzay tıbbi konusunda yayınlanan kitap ve yayın örnekleri.

sı çalışmalarına, hastalığa spesifik hedefe özgün proteinlerin ve ilaçların geliştirilme çabalarına, kanser ve bazı sinir hasarlarında kullanılacak doku kültürlerinin üretilmesine, multipl skleroz gibi bazı sinir sistemi hastalıklarının daha iyi anlaşılması önlenmesi ve tedavisi çabalarına, uzun süreli düşük yerçekimli ortamda insan sağlığının nasıl etkilendiğinin anlaşılmasına, kemikler üzerinde gücün etkisi ile oluşan değişikliklerin anlaşılmasına, yeryüzünde uzaydaki durumun modellenmesi ve eğitime yönelik çalışmalara rastlıyoruz. İnsanoğlunun olası durumlarda ihtiyacı olabileceği gerçekliğini kavraması ile uzaya insanlı uçuş çalışmaları başlamış, artık uzayda koloni kurma ihtiyacı tartışılmaya başlanmıştır. Mesafelerin büyüklüğü göz önünde bulundurularak insan ömrünün en yakın gök cismine ulaşması bile son derece güçtür. Bu yüzden özellikle üreme sağlığı üzerindeki uzayın etkileri önem arz etmekte ve çalış-

malar memelilerin üreme fizyolojisi konusunda odaklanmaktadır.

Uzay uçuşları 1981-1998 yılları arasında 89 görev şeklinde yapılmıştır ve 508 personel bu uçuşlarda görev almıştır. Bu kişilerin yaklaşık %10'un da genitouriner problemler oluşmuştur. Bir olguda uçuş esnasında, 14'ünde ise uçuş sonrasında, üriner enfeksiyon, üreme sağlığına olumsuz etkileri, kilo kaybı, Ca^{++} immobilizasyonu saptanmıştır. Bu vakalarda seksüel isteksizlik yaygın olarak saptanmıştır. Yerçekimsiz ortamda miksiyonda zorlanma olmasından dolayı dört vakada idrar retansiyonu görülmüştür. Bunun sebebi hem ortamdaki gravitenin azlığı, hem de bulantı için verilen antikolinerjik ilaçların etkisidir. Alendronate/Zolendronic acid, Urocit-K, nitrofurantoin, antibiyotik profilaksisi astronotlara uygulanmaktadır (6).

Yeryüzünde modelleme çalışmaları için yerçekimsiz ortam yaratabilmek çok zordur.

Bu amaçla hipogravite ortamı yeryüzünde;

1. Parabolik uçuşlar (Zero G- Airbus 300 ile 0,5 saatlik uçuşta 30 parabol çizer, her parabol 20 sn'dir, sonra hipergravite 1,8g olur)
2. Roketleme esnasında (5-15 dk)
3. İnsanlı uçuşlar (yörünge de 7-16 gün)
4. Drop Towers 'lar ile sağlanılmaya çalışılmaktadır (2,3,7) (Şekil 3).

Gravite Dünya'dan uzaklaşınca azalır ve ancak teorik olarak Dünya'dan 6.37 milyon kilometre uzaklıkta etkisiz olur. "0" gravite sadece teoriktir, pratikte mümkün değildir. "0" akselerasyon düzeyi ağırsızlık olarak bilinir. Uzay aracına sürtünme gücü, solar radyasyonun basıncı, kitlesine bağlı kendi yer çekimi, gravite gradyenti etki eder. Mekik görevlerinde araç Dünya'dan 350 km uzaklıkta 28000 km h⁻¹ hızında ve 9.04 ms⁻² gravite kuvvetinin etkisi altındadır. Bu Dünya değerinden %8 daha azdır. 7,8 km/sec hızında ki bir cisim yörüngede sabit kalabilir.

Laboratuvar ortamında değişik hipogravite modellemeleri yapılmaktadır. Bunlar;

1. Texus programı-Semen motility Analyzer (SM-CMA)
2. Simülatif modeller: 6° başaşağı yatırma, HLS (Morey Holton hindlimb suspension) 60-120 gün. Yeryüzü modellemeleri çalışma esnasında çevre şartlarını kontrol etme avantajı sağlar (2,3,8,9) (Şekil 4).

Hipergravite ise santrifüj etkisi ile daha kolay modellenenebilir. Yörüngedeki hipograviteden daha çok inişten sonraki hipergravitenin sağlık üzerine etkilerini konu alan araştırmalar vardır (Şekil 5).

Etki Mekanizmaları

Uzayın insan sağlığına etkileri;

1. İmmobilizasyon; strese sebep olur ve kortizol düzeyi artar. Adrenal glandın ağırlığı artar; gonadal disfonksiyona se-

bep olur, bu da testosteron (T) seviyesinde düşmeye sebep olur (Spermatogenetik arrest). Bu faktör cinsel fonksiyona da olumsuz etki yapar.

2. Radyasyon (X, gamma, İonize High Energy-Kozmik Ray) (0,1 rad bile üreme sağlığı için önemlidir, testisler *biyolojik dozimetre olarak adlanır*). Ciltte reaksiyona, katarakta, immün yetmezliğe, DNA kırıklarına sebep olur)
3. Azalmış gravite (weightlessness)
4. Sirkadian ritmin değişmesi (Hormonal) şeklindedir (2,3,4).

Hücresel düzeyde etki olarak; Antiapoptotik faktörlerin üretiminin azalması, hücre hasar göstergelerinin artması, iNOS ekspresyonunun artması (NO sentezi), hücre şekli proliferasyonunun yaşamının ve farklılaşmasının etkilenmesi, parakrin ve otokrin düzenlemeler ile hücreler arası sinyal mekanizmalarının etkilenmesi, sitokinlerin ve gen ekspresyonlarının etkilenmesi, sarkomerin (kontraktil güçleri 60 hücrenin ağırlığına eşittir, yani yüzey gerilim ve polimerizasyon güçleri o cismin ağırlığından daha etkindir) etkilenmesi örnek olarak verilebilir (2,3,4) (Şekil 6).

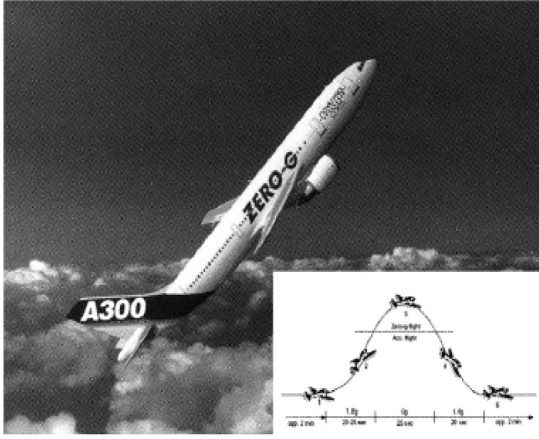
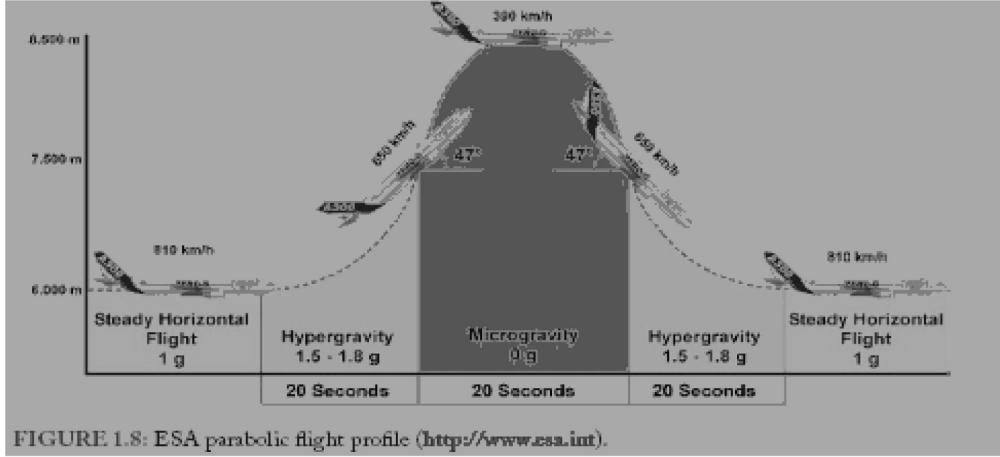
Hücresel ve moleküler düzeyde çok sayıda araştırma bu konuda yoğunlaşmış vaziyettedir (2). Hipogravitenin süre bağımlı etki mekanizmaları Şekil 7'de özetlenmiştir.

Üreme Sağlığına Etkileri

Hipogravite iki yolla üreme fizyolojisine etkili eder;

1. Spermatogenez
2. Steroidogenez

Bu ortam hücre farklılaşmasına ve gelişimine de etki eder. Hücre büyüme oranına uyarıcı etki yapar. Sitoplazmik hidrasyonda artış, protein içeriğinde düşme, elektrolitlerde değişme (intraseküler Ca⁺⁺ düşer), sitoskeleton proteinlerinde değişim, silier mekanizmada etkilenme olur. Enerji tüketimi düşer. Glukoz tüketimi %20 azalır.

FIGURE 1.7: The drop tower in Bremen, Germany (<http://www.spaceflight.esa.int>).FIGURE 1.8: ESA parabolic flight profile (<http://www.esa.int>).

Şekil 3 • Zero-G parabolik uçuş modelleri ve Zero-G'de S.Hawking tecrübesi, drop towers (Almanya).

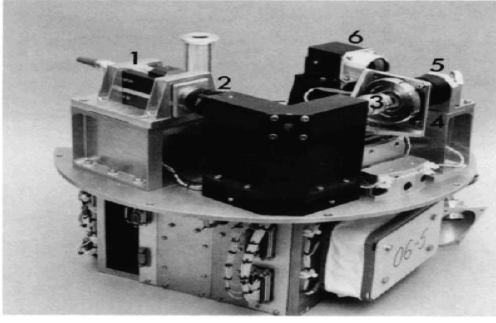


FIG. 1. The TEXUS experiment module. The module shown in the figure was developed by MBB-ERNO (Bremen, Germany). It was



Şekil 4 • Texus ve HLS (Morey Holton hindlimb suspension) laboratuvar modelleri.

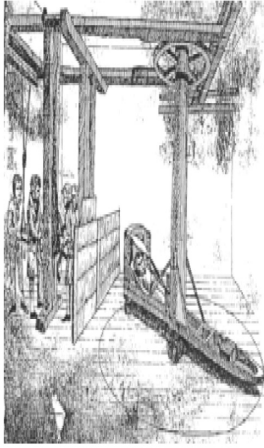
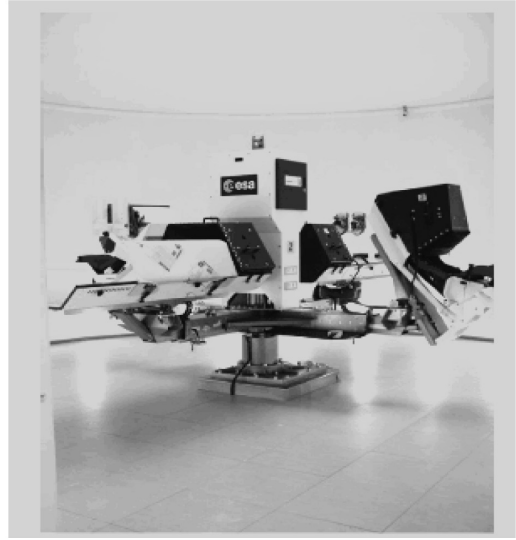


FIGURE 2.7: Centrifuge used to treat mental diseases in the 1800s. Note that the patient is submitted to -Gz (White, 1964).



Şekil 5 • Geçmişte (psikiyatrik vakalarda kötü ruhları çıkarmak için kullanılmıştır) ve günümüzde farklı santrifüj (hipergravite) modelleri.

Hipograviter etki ile testiste ağırlık kaybı olur. Seminifer tubuluslarda spermatogonia azalır. Gravite şiddetinin ve etkilenme süresinin neticesi literatürde tartışmalıdır. Sperm motilitesinin arttığı bildirilmiştir (ileri hareketlilikte %12) (10,11) (Şekil 8), spermin kuyruğunun dalgalanma hareketinde artış gösterilmiştir. Membran geçirgenliği – timidin kinaz mekanizması üzerinden, enerji balansı, sinyal iletimi, fosforilasyon, Dynein-kuyruk hareketliliği etkilenir, axonem bağımlı fosfoprotein FP130

üzerinden etki eder. Testosteron düzeyi azalır, HPG (hipotalamo hipofizer gonadal aks) etkilenir, LH düzeyi artar. Fedorova, atipik spermatozoa (kuyruk anomalisi) oranının %30–%70 kadar olabileceğini, uçuş sonrası 75. günde %30'a indiğini belirtmiştir (1). Sperm velositesi artmıştır. Bu artış özgün flagellar proteinlerin fosforilasyonda ki değişikliğe bağlanmıştır (12). Altı haftalık etki ile mikrogravitenin sperm üretimini duraksattığı ileri sürülmüştür (13). Testosteronun sekonder seks bezleri üzeri-

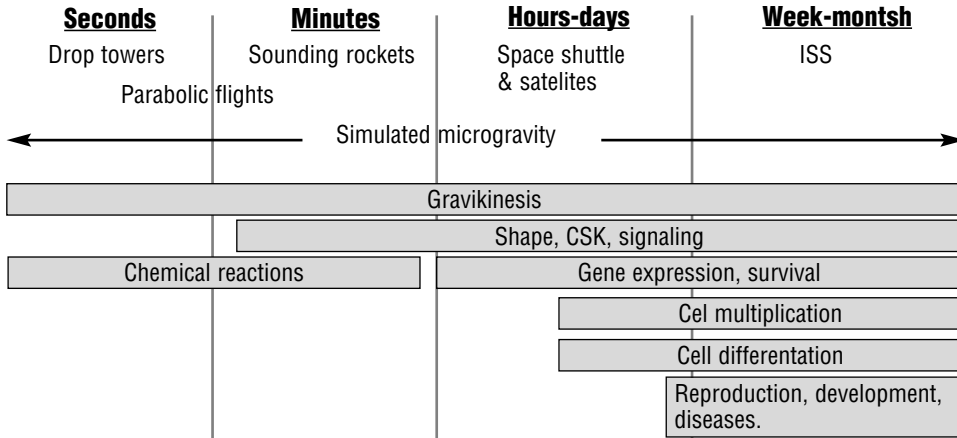
Table 5.1 Effect of microgravity on various cell types and cell-free systems during different flight opportunities. Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; BSP: bone sialoprotein; Col I: collagen type I; Col III: collagen type III; COX: cyclooxygenase; GH: growth hormone; iNOS: inducible nitric oxide synthase; MMP: matrix metalloproteinase; OC: osteocalcin; PKC: protein kinase C; PRL: prolactin; TPA: tetradecanoyl phorbol acetate; vit.: vitamin.

Cell type	Flight/duration	Effect of microgravity	Ref.
ROS	Parabolic flight	Altered shape and size. FA reorganization. Increased PGE2 synthesis	87, 88
ROS	Bion-10 Foton 11 Foton 12 <6 days	CSK remodelling. FA disassembly. Proliferation unaltered OC, Col I and ALP unaltered	70
MC3T3-E1 mouse osteoblasts	STS-76 STS-81 STS-84 <4 days	CSK remodelling. FA disassembly. Altered cell and nuclear shape. Altered nuclear architecture Decreased proliferation and PCNA expression PGE2 unaltered or increased Decreased OC expression Decreased serum-induced Bax and Bcl-2, c-myc, COX-2 TGF- β , FGF-2	89–92
MC3T3-E1 mouse osteoblasts	Sounding rocket TR-1A6	Decreased EGF-induced c-fos expression. MAPK activation unaltered	93
Rat osteoblasts	STS-45 4–5 days	Decreased proliferation Decreased Vit. D-induced expression of OC Increased Vit. D-induced expression of BSP Reduced expression of HSP70, HSP47, HSC73, IGF-I, IRS-1, IGF1R-5, PDGF-receptor, shc and c-fos Reduced secretion of TGF- β 1 Induced expression of c-jun, JNK, IL-6, PGHS-2, iNOS, GTPCH, IGF1R-3, PAF receptor, PKC- α , ζ and - θ , G α q and glucocorticoid receptor Increased PGE2 synthesis Decreased Col I and OC expression	94–102
Chicken calvariae osteoblasts	STS-59 8 days	Reduced cell number, not related to launch conditions	103
Chicken calvariae osteoblasts	STS-77 <3 days	Decreased Col I, OC and ALP expression	104
MC-63	Foton 10 <9 days	Altered cell shape Reduced GH and PRL production	105, 106
Pituitary cells	STS-46 8 days		107

Table 5.2 Effects of modelled microgravity in ground laboratories on various cell types and cell-free systems. Abbreviations: ALP: alkaline phosphatase; BMP: bone morphogenetic protein; BSP: bone sialoprotein; Col I: collagen type I; Col III: collagen type III; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; FN: fibronectin; iNOS: inducible nitric oxide synthase; LM: laminin; nNOS: neuronal nitric oxide synthase; OC: osteocalcin; OPN: osteopontin; PLA2: phospholipase A2; PLC: phospholipase C; PLD: phospholipase D; rec: receptor; SM: sphingomyelinase; TPA: tetradecanoyl phorbol acetate.

Cell type	Effects of modelled microgravity	Ref.
HU09 osteoblast-like	Reduced ALP and osteocalcin expression Increased expression of ALP by 1,25-dihydroxyvitamin D	151
MC3T3-E1	Reduced proliferation and EGF-induced c-Fos expression CSK remodelling and altered distribution of β 1 integrin	93
ROS	Increased apoptosis (DNA fragmentation, annexin V staining)	135
ROS	Reduced proliferation. Increased ALP expression and activity, and OPN, OC, BMP-4, IL-6 expression. Osteonectin, BSP and BMP-2 unaltered. Increased apoptosis, but p53, Bax/Bcl-2 and caspase-8 unaltered	156
ROS	Proliferation unaltered. Reduced focal contacts number and clustering	147, 148
ROS	Increased collagen expression, at the transcriptional level	157
MG-63	Reduced ALP, OC, Col IAI expression. Reduced responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. The analogue EB1089 partly compensates these effects	152
MC3T3-E1	Reduced ALP, OC and runt2 expression and AP-1 transactivation. Reduction in runt2 is likely due to hypoxia	150, 155
MC3T3-E1	Increased helical lysyl hydroxylase expression and activity	158
MC3T3-E1	Loss of mitochondrial membrane potential, low level of Akt and Bcl-2, and increased sensitivity to apoptogens	159
2T3 preosteoblasts	Reduced osteoblast phenotype Unaltered proliferation and shape. Decreased ALP expression and activity, and expression of runt-related TF2, osteomodulin, PTH-Receptor 1 Increased cathepsin K	160
Human osteoblasts cell line	Increased cell size. Delayed ALP detection, decreased CBFA1 and OC expression, p38 activity and bone nodule formation and calcification	136
Primary rat osteoblasts	Proliferation unaltered	
Normal human osteoblasts	Cell proliferation unaffected. Apoptosis unaffected. Increased Bax/Bcl-2 (proapoptotic) and XIAP (anti-apoptotic). No DNA fragmentation. No alteration in caspase-3 level	161
Human mesenchymal stem cells	Reduced ALP. Collagen type I, osteonectin and runt-related TF-2 expression Reduced ERK activation and induced p38 activation Increased markers of adipocyte differentiation	153

Şekil 6 • Hipogravitenin etkisi konusunda çok sayıda moleküler ve hücresel çalışma yapılmaktadır.

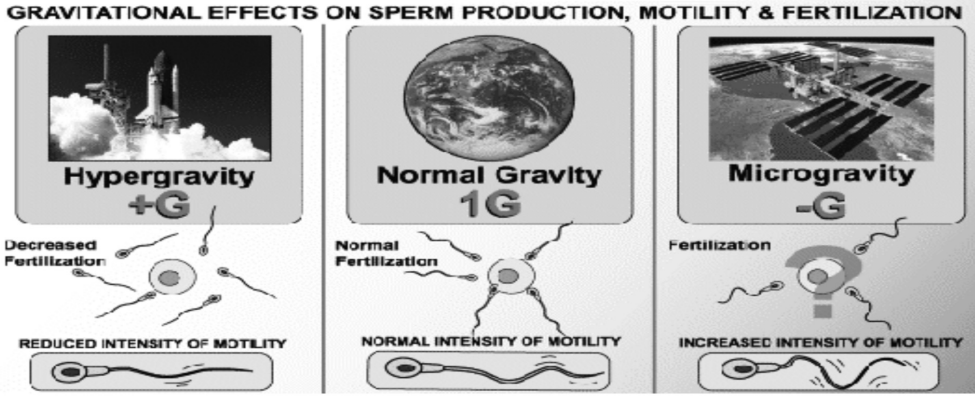


Şekil 7 • Süre bağımlı hipogravitenin etki mekanizmaları (Brinckmann E. Biology in space and life on earth. Effects of spaceflight on biological systems. Wiley-2007) (2).

ne etkileri olur, moleküler sisteme ve yapılar da etkileri de vardır. Sitoskeleton yapı, mikrovilli elangasyonu (aktin organizasyon), tubulin etkilenir. Bir canlının gelişimsel süreçlerinin net olarak irdelenebilmesi

için yer çekimsiz ortamda iki jenerasyonu incelemeye ihtiyaç vardır (14,15) (Şekil 9).

Döllenme üzerine etkileri incelendiğinde; Denisova ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ratlarda çiftleşme sonrası uzayda ge-



Şekil 8 • Gravite etkisi ile spermin davranışı (Dr. J. Tash, University of Kansas Medical Center) (16).

belik oluşmadığını, yeryüzüne döndükten kısa süre sonrasında incelenmesinde ise ovulasyon ve fertilizasyonun olduğu halde embriyogenezisin başlamadığını saptamışlardır (18). Tou çalışmasında anomalili ratların oranının artmış (en az 2 nesil izlenmeli) olduğunu, 3 ay sonra ise normal soyun elde edilebileceğini, 2g'de gebelik şansının azaldığını, 4,7g'de ise gebelik şansı kalmadığını bildirmiştir (17). Gebelik, günümüzde uzay uçuşlarında insanlar için mutlak kontrendikasyondur.

Hipergravite ile fosforilasyon ve döllenme oranının azaldığı gösterilmiştir. Üreme hormonları bu süreçte etkilenir. GH ve prolaktin üretimi azalır. Retrograd menstürasyon ve endometriozis riski artar. 3,5 g'de gebelik oluşmadığı, 1,41-1,47 g'de ise gebeliğin olduğu ancak abortus riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Abortus (%40) ve genetik anomali riskinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle günümüzde personelin uçuş sonrası gerektiğinde kullanabilmek için gamet depolaması önerilmektedir. Laktasyon üzerine de olumsuz etkileri gösterilmiştir. 4,1 g'de 15 dk'da testosteron normal iken, 4,1 g'de 52 günde testosteron seviyesi düşer, 2,3 g'de ise testosteron düşüklüğü ilk 3 gün boyunca olur. Stres ile menstüriyel siklus baskılanır, ovarian faktör düşer, HPG aks etkilenir, LH, FSH, Prolaktin, E/P den-

gesi değişir. SGA (düşük doğum tartılı), perinatal mortalite ihtimali artar, connexin 43 major gap junction protein üzerinden uterin kasılmalar artar, kasılmalarda senkronizasyon bozulur. Morfogenez de olumsuz etkilenir (19,20,21,22).

Sonuç

Etik, sosyal ve politik sorunlar aşılabilsen uzay istasyonunda insanoğlunun üremesi ile ilgili çalışmalar yapılabilecektir (23). Literatür incelendiğinde dünya dışında hipogravite şartlarında sperm sayısı ve sağlıklı gebelik oranı düşer, anomalili gamet oranı ve hormonların dengesizlik ihtimali artar. Belki de kompensatuvar olarak motilitenin artışı döllenmeye olumlu bir etki yapabilecektir. Sonuçta şu andaki bilgi seviyemizle insan nesli yerküremizde yaşamaya ve üremeye adapte olmuş durumdadır. Ancak insan neslinin günün birinde soyunun devamı için evrenimizin farklı noktalarına açılması gerekmektedir. Ancak çok büyük evren ölçütlerinin yanında çok kısa olan insan ömrü ile bu imkansız görünmektedir. Bu yüzden insanoğlu evrende farklı ortam ve çevre şartlarında üreme yeteneğini devam ettirebilmesi gerekliliktir. Bu da, konu üzerinde çalışan ve bu konuyu araştıran ekiplerin yapacağı çok sayıdaki çalışma sonucu mümkün olacaktır.

TABLE 1. Summary of the effects of spaceflight, suspension models of simulated hypogravity, and centrifugation models of hypergravity on male reproductive physiology.

Reference no.	Organ weights		Hormones*			Sperm [†]	Stress response	
	Testes	Sex glands	T	LH	FSH		Adrenals	Corticosterone
Spaceflight								
2	↓		↓			↓	↑	NS
3	↓		↓			↓		
4	↓		↓			NS	NS	↑
17	↓					↓		
18	NS [‡]		NS					
19			↑U	↑U				NS
20 [§]			↓S	↑S				NS
Bed rest ^{‡§}								
33			NS	NS	↓	↓		
Suspension								
Caudal elevation								
4	↓		↓			↓		
HLS								
16	↓		↓U					↑
35	↓	NS	↓	↑	↑	↓	NS	
36	↓		↓				NS	NS
37	↓		↓					
38	↓		↓			↓		
Whole body harness								
38	NS		↓			NS		
Centrifugation								
2 g (41)	NS		NS			NS		
2 g (19)			↑U	↓U				
2.3 g (40)			↓					
4 g (40)			↓					

* Serum, plasma, or tissue. U, Urinary; S, salivary.

† Sperm altered in maturation, number, activity, or morphology.

‡ NS, Not significant ($P > 0.05$).

§ Human study.

TABLE 2. Summary of the effects of spaceflight, HLS models of simulated hypogravity, and centrifugation models of hypergravity on female reproductive physiology.

Reference no.	Cycles	Hormones*		Abortion	Gestation		Pregnancy outcomes [†]			Stress (corticosterone)
		LH	FSH		Weight	Length	Parturition	Birth weight	Survival	
Spaceflight										
43		↓P	↑							
46	NS [‡]	NS		↑						
47				↑	↓	NS	↑	↓	↓	
48					NS	NS	NS	NS	NS	
8			↑		↓	NS	NS	NS	NS	
Bed rest [§]										
54	NS									
55	↓	↓								
Suspension by HLS										
59				↑						NS
60				↑						
Centrifugation										
1.41–1.47 g (64)				↑						
1.46–2.28 g (61,62)	↑									
1.5 g (70)				NS	↓	NS	NS	↓	↓	
2 g (65)				↑				↓	↓	
2.03 g (66)								↓	↓	
2.16–3.14 g (68)				↑				↓	↓	
3.5 g (63)				↑				↓	↓	

* Serum, plasma. P, Pituitary.

† Births upon return to Earth. No animals have given birth in space.

‡ NS, Not significant ($P > 0.05$).

§ Human study.

Şekil 9 • Uzay uçuşlarının erkek ve kadın üreme fizyolojisine etkileri (Tou J; Models to study gravitational biology of mammalian reproduction. A mini review. Biol. Reproduction) (17)

Kaynaklar

1. Fedorova NL. Spermatogenesis of the dogs Ugolyok and Vektorok after their flight on board the satellite Kosmos 110. *Kosm.Biol.Med.* 1967; 1,28; *space biol.med.* 1,28.
2. Brinckmann E. *Biology in space and life on earth. Effects of spaceflight on biological systems.* Wiley Publisher. 2007.
3. Clement G. *Fundamentals of space medicine.* Springer Publisher 2005.
4. Clement G, Slenzka K. *Fundamentals of space biology. Research on cells, animals and plants in space.* Springer Ed. 2006.
5. NASA/SP. *Aerospace Medicine and Biology.* 1998.
6. Jones JA, Jennigs R, Pietryzk R. Genitourinary issues during spaceflight; a review. *Int.Jo-ur.Impotence Research*, 2005(17), s64-s67.
7. Committee on Space Biology and Medicine. *Review of NASA's biomedical research program.* National Academy Press Ed.2000.
8. Tash, J. S., Johnson, D. C., Enders, G. C. Long-term (6-week) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats. *J Applied Physiology*, 2002;92(3):1191-1198.
9. Russamano T, Dalmarco G, Falcao FP. The effects of hypergravity on microgravity on biomedical experiments. Morgan and Claypool publishers, 2008.
10. Sapp JW, Philpott DE, Williams CS. Effects of spaceflight on the spermatogonial population of rat seminiferous epithelium. *The FASEB Jour.* 1990;4;101-104.
11. Engelman U, Krassnigg F, Schill WB. Sperm motility under conditions of weightlessness. *J. Andro* 1992;13:5, 433-436.
12. Tash JS, Bracho GE. Microgravity alters protein phosphorylation changes during initiation of sea urchin sperm motility. *The FASEB Journal*, 1999;13, S43-S54.
13. Kamiya H, Sasaki S, Ikeuchi T. Effect of simulated microgravity on testosterone and sperm motility in mice. *J. Androl.* 2003;24(6):885-890.
14. Tash J; http://science.nasa.gov/Will_Space_Travel_Affect_Reproduction?
15. Tash J., et al. Fertilization of sea urchin eggs and sperm motility are negatively impacted under low hypergravitational forces significant to space flight. *Biology of Reproduction*, 2001;65:1224-1231.
16. Tash J; http://science.nasa.gov/Floating_Fertility_things_are_different_in_space.
17. Tou J, Ronca A, Grideland R. Models to study gravitational biology of mammalian reproduction. A mini review. *Biol. Reproduction.* 2002 (67), 1681-1687.
18. Serova LV, Denisova LA, Pyrtynnikova AM. Comparative analysis of hypo and hypergravity effects on prenatal development of mammals. *Physiologist* 1985;28(6):s5-8.
19. Jennings RT, Santy PA. Reproduction in the space environment: a review. *Aviat Space Environ Med.* 1989 (5); 60: 510.
20. Agostino SD, Botti F, Di Carlo A. Meiotic progression of isolated Mouse spermatocytes under simulated microgravity. *Reproduction* 2004; 128:25-32.
21. Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y. Effects of simulated microgravity on mammalian fertilization and preimplantation embryonic development in vitro. *Fertil Steril*, 2000;74:1142-1147.
22. Sasaki S, Kohri K; The effect of microgravity environment for sperm motility, fertilizing capacity and early development *Space Urology.* 2000;49:2297-2298.
23. Levin R.J. Effects of space travel on sexuality and the human reproductive system. *Journal of the British Interplanetary Society* 1989;42: 378-382.

Fertilite, erkek ve kadın üreme sistemlerinin anatomik ve fonksiyonel açıdan normal olarak çalışmalarına bağlıdır. Infertilite prevalansı günümüzde yaklaşık %15 civarında görülürken, olguların yaklaşık %50'sinde erkek faktörüne bağlı bir bozukluk olduğu göze çarpmaktadır (1,2). Organik, genetik, endokrin problemler gibi birçok faktör infertiliteye yol açarken vakaların bir kısmında da herhangi bir sebep bulunamayıp, 'idiyopatik infertilite' olarak değerlendirilmektedir.

Teknolojide her geçen gün artan hızla gelişmeler kaydedilmekte ve bu teknolojik gelişmeler bir yandan yaşamımızı kolaylaştırırken diğer yandan vazgeçemediğimiz bu teknolojik gereçlerin sağlığımız üzerine ne gibi etkileri olacağını henüz kesin olarak bilememekteyiz ancak süregelen birçok çalışmada bizleri şüpheye düşürecek sonuçlar yayınlanmaktadır.

Teknolojik gereçlerin birçoğu aslında birer elektromanyetik radyasyon kaynağıdır. Elektromanyetik radyasyon, iyonizan ve non-iyonizan radyasyon olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (3). İyonizan radyasyon, vücuda penetre olup DNA üzerine direkt zararlı etkiler yapmaktadır. Bunlar arasında X-ray ışınları, gama ışınları ve ultraviyole ışınlar sayılabilir (3). Non-iyonizan radyasyon ise yeterince enerjisi olmadığı için ortamdaki atomları iyonlaştıramayan radyasyon türüdür ve genellikle termal etki

ile insan vücudu üzerine zararlı etkiler yaptığı kabul edilmektedir. Günlük yaşamımızda sıkça kullandığımız cep telefonları, bilgisayar, televizyon, radyo gibi gereçler non-iyonizan elektromanyetik radyasyon yaymaktadırlar (3). Elektromanyetik enerjiler biyolojik, ısısal, ısısal olmayan, genetik ve karsinogenik etki göstermektedirler (4).

Biyolojik Etkiler: Bu tür enerjiler iyonize moleküllerin yapısını değiştirmezler ve hücrelerde direkt kimyasal değişikliklere neden olmazlar. Hücrelerdeki elektriksel akımları etkileyebilirler, ancak bu akımlar normal hücresel akımlar kadar geniş modda değildirler. Biyofiziksel açıdan bakıldığında, bu enerjilerin zararlı etkilerinin keşfedilemesinin nedeninin hücrelerin başlangıçtaki uyumu olduğu düşünülmektedir (5).

Isısal Etkiler: Biyolojik dokuların ısınması mikrodalga enerjinin canlı dokuların suyu tarafından ard arda soğurulması şeklindedir. Canlı organizmada ısınmanın miktarı; sistemi penetre eden enerjinin yoğunluğuna, biyolojik maddenin elektriksel özelliklerine, vücudun termoregülasyon mekanizmasının etkinliğine bağlıdır. Mikrodalga yoğunluğu belirli gücün üzerinde ise ısı homeostazisi sürdürülemez ve zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar (4,6).

Isısal Olmayan Etkiler: Elektromanyetik dalgaların beyin, kalp, endokrin sistem ve

DNA üzerinde yan etkiler yarattığına dair bir çok çalışma yayımlanmıştır. Beyin elektroensefalografisinde değişiklikler, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, bulanık görme, işitme kaybı, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kan basıncında yükselme ve melatonin üretiminde azalma bu yan etkilerden bazılarıdır (4, 7-10).

Genetik ve Karsinojenik Etkiler: Akut veya kronik radyofrekansa maruz kalma ile DNA hasarı arasında direkt olarak bir ilişki gösterilememiş olsa da bu konuda henüz kesin bir netliğe kavuşulamamıştır (11).

Cep Telefonları ve Üreme Fonksiyonları

Cep telefonları günlük yaşamımızın bir parçası haline gelmiştir ve dünyada şu an için 700 milyon kişiden fazla cep telefonu kullanıcısı olduğu bilinmektedir (12). Bu telefonlar, 400 MHz ile 2000 MHz frekansları arasında çalışmakta ve elektromanyetik dalga yaymaktadırlar (12). Cep telefonları; farklı ülke ve yerleşim bölgelerinde farklı frekanslarda çalışırken, maruz kalınan radyodalga enerjisi cep telefonlarının çalıştığı frekansa göre değişmektedir (12). Analog telefonlar 450-900 MHz, dijital telefonlar (Global System for Mobile Communications[GSM]) 850-1900 MHz, 3.kuşak telefonlar ise 2000 MHz frekanslarında çalışmaktadırlar.

Cep telefonları genellikle bel bölgesinde, testislere yakın olarak taşınmaktadır. Cep telefonlarının testislere etkisi çeşitli faktörlere göre değişmektedir. Bunlardan biri olan spesifik absorpsiyon rate (SAR) değeri; telefondan salınan ve dokular tarafından absorbe edilen enerji miktarını ifade etmektedir (12). Cep telefonlarının modeline göre; SAR değeri

0.12 W/kg ile 1.6 W/kg arasında değişmektedir. ABD'de SAR üst limiti 1.6 W/kg değerine kadar izin verilmektedir. SAR değeri 4.0 W/kg üzerine çıktığında elektro-

manyetik radyasyonun vücutta yan etkileri başlamaktadır (13). Bu doza maruz kalma durumunda vücut ısı 1 °C artmaktadır (11). Yapılan araştırmalar insan vücudunun, kan dolaşımını hızlandırarak ancak 0.1°C'lik bir ısı artışını dengeleyebildiğini, 1°C'lik ısı artışını ise düzenleyemediğini ve sorunlar yarattığını göstermektedir (14). Günümüzde sıkça kullanılan bazı cep telefonlarının SAR değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Cep telefonlarının testis üzerine etkisini etkileyebilecek bir diğer faktör ise baz istasyonlarının durumudur. Mobil telefonlar, haberleşmelerini baz istasyonları aracılığıyla yaparlar. Baz istasyonları, birbirlerine bir ağ yapısı şeklinde bağlıdır. Herhangi bir mobil telefondan gelen çağrı isteğinin ilgili kullanıcıya ulaştırılması bu ağ yapısı yoluyla gerçekleştirilir. Mobil telefonlarla baz istasyonları arasındaki iletişim, elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Baz istasyonları, cep telefonlarına göre daha düşük ancak sürekli elektromanyetik dalga yaymaktadırlar (15).

Diğer faktörler ise frekans yoğunluğu, birden fazla telefon taşınması, hücresel iletişim sisteminin yoğunluğu, telefonun açık

Tablo 1 • Cep Telefonu SAR Değerleri

Cep Telefonu Markası ve Modeli	SAR Değeri (W/kg)
Nokia 5800	0.97
Nokia E 63	1.10
Nokia E 72	1.31
Nokia C 5	1.34
Samsung S 5620	1.02
Samsung C 6112	0.447
Samsung C 3212	1.19
Samsung C 5212	0.621
Apple iphone 3G	1.388
Apple iphone	0.974
Apple iphone 3G S	1.19
Blackberry Bold 9700	1.55
Blackberry Pearl 8120	1.22

veya kapalı durumda olması ve maruziyet süresidir (11). Bu faktörlerin durumuna göre cep telefonlarının testisler üzerine olan etki derecesi değişmektedir.

Literatürdeki en geniş çalışmalardan biri olan Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılmış olan 361 hastalık çalışmada hastalar günlük cep telefonu kullanımına göre; - hiç kullanmayanlar, <2 saat kullananlar, 2-4 saat arası kullananlar ve >4 saat kullananlar olmak üzere dört gruba ayrılmış ve cep telefonu kullanım süresinin artışıyla sperm sayısı, morfoloji ve hareket oranlarında anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir (12). Yine Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada cep telefonları tarafından yayılan elektromanyetik dalgaların DNA hasarı yapmadığı ancak oksidatif strese yol açtığı belirlenerek bu yolla sperm parametrelerini etkilediğini bildirmişlerdir (16). Diğer yandan literatürdeki bir diğer geniş çalışma olan Fejes ve arkadaşları tarafından bildirilen 371 hastalık çalışmada; cep telefonu kullanımı ile ileri hızlı hareketli sperm oranında azalma ve ileri yavaş hareketli sperm oranında artma olduğu ancak total hareketli sperm oranında ise değişme olmadığı gösterilmiştir (17). Davoudi ve arkadaşları ise normal sperm analizi olan 13 kişide; 5 gün boyunca, 6 saat/günlük GSM telefonuna maruziyetin hızlı hareketli sperm oranını azalttığını göstermişlerdir (18).

Cep telefonlarının üreme fonksiyonlarına olan etkisini saptamak amacıyla çeşitli deneysel modeller kullanılan çalışmalar da yapılmıştır. Her ne kadar literatürde rat testislerinin küçük boyutu, abdomen ve skrotum arasındaki serbest migrasyonu gibi faktörlerden dolayı bu araştırma için ideal bir model olmadığı eleştirileri yapılsa da Ribeiro ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada testiküler histolojinin etkilenmediği, seminifer tübüllerde ve epididimal sperm miktarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (19,20). Benzer şekilde; Daşdağ ve arkadaşları da cep telefonu kullanımı ile sperm sayısı, morfoloji

ve testisin histolojik yapısında herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (5). Bu çalışmalara zıt olarak; Aitken ve arkadaşları ise elektromanyetik dalgaların epididimal spermatozoa üzerinde genotoksik etkisi olabileceğini saptamışlardır (21).

Her ne kadar birçok çalışmada cep telefonlarının üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş olsa da, bu etki halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların birçoğu çeşitli limitasyonlar içermektedir. Kişilerin daha önceden maruz kalmış oldukları elektromanyetik radyasyon miktarı, yaşam stili, çevresel etkenler ve diğer elektromanyetik radyasyon kaynaklarının (bilgisayar, bluetooth v.b.) etkisi gibi faktörlerin değişkenliği nedeniyle çalışmalarda standardizasyonu sağlamak oldukça güçtür. Bununla birlikte; cep telefonlarının üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda, etki mekanizması da halen net olarak ortaya konulamamıştır. Elektromanyetik dalgaların reproduktif sistem üzerine 3 mekanizma ile etki edebileceği düşünülmektedir (22):

1. Elektromanyetik dalgaya spesifik etki
2. Termal moleküler etki
3. Kombine etki

Wang ve arkadaşları, Leydig hücrelerinin elektromanyetik dalgaya en hassas hücreler olduğunu ve bu yolla spermatogenezin etkilendiğini iddia etmişlerdir (23). Elektromanyetik dalgaya maruziyet ile vücut ve doku ısı artışının olduğu, bu mekanizma ile de spermatogenezde geri-dönüşümlü hasar olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24-26). Burch ve ark.'ı; elektromanyetik dalgaların, bir anti-oksidan olan melatonin miktarında azalmaya yol açması ile spermilerin oksidatif strese maruz kalabileceğini öne sürmüşlerdir (10). Diğer yandan sperm motilitesi ile sperm kromatin hasarı arasında negatif ilişki olduğunun bildirilmiş olması, elektromanyetik dalgaların sperm motilitesi üzerine olan negatif etkisinin DNA hasarı yaratması yoluyla da olabi-

leceği şüphesini yaratmaktadır (12,27). Sonuç olarak; cep telefonlarından salınan elektromanyetik dalgalarla; Leydig hücre hasarı, skrotal ve vücut ısı artışı, oksidatif stres ve sperm kromatin hasarı oluşabildiği ve bu yolla infertiliteye yol açtığına dair tartışmalar halen sürmektedir. Etki mekanizmasının belirlenmesi için halen çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bilgisayar ve Üreme Fonksiyonları

Dizüstü bilgisayarlar, günümüzde modern yaşantının önemli bir parçası haline gelmiştir. 2005 yılında ABD’de yaklaşık 60 milyon, tüm dünyada ise 150 milyon kişinin dizüstü bilgisayar kullanıcısı olduğu belirlenmiştir (28). Gelişen teknoloji ve düşen maliyetlerle birlikte bu bilgisayarların kullanımı, özellikle genç popülasyon ve çocukluk çağında olmak üzere tüm popülasyonda önemli ölçüde yaygınlaşmıştır.

Dizüstü bilgisayarlar çalıştıkları zaman ısı yayarlar ve yaklaşık 70 °C’ ye kadar iç ısıya ulaşırlar (28). Bu bilgisayarların dizüstü pozisyonunda kullanıldıklarında, skrotal ısı artışına yol açtıklarına dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Sheynkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dizüstü bilgisayar ile bir saat süre oturanlarda skrotal ısı artışı yaklaşık 3 °C saptanırken dizüstü bilgisayar olmadan oturanlarda bu artış yaklaşık 2°C olarak belirlenmiştir (28). Eibert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise dizüstü bilgisayar ile oturan kişilerde, dizüstü bilgisayar olmadan oturan kişilere göre daha fazla skrotal artışı olduğu görülmüş; dizüstü bilgisayar ile bacaklar arasına koruyucu yastık konulduğunda ise bu ısı artışının daha düşük olduğu, yüksek enerjili dizüstü bilgisayar kullanıldığında ise skrotal ısı artışının çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (29).

Testiküler fonksiyon ısıya bağımlı olarak değişmektedir. Testis dokusu, normal fonksiyonunu göstermesi için vücut sıcaklığının 2-4°C altında ısıya sahip olmalıdır

(30). Artmış testiküler sıcaklığın anormal spermatogenezle sonuçlandığı ve erkek infertilitesine yol açtığı, varikosel ve inmemiş testis gibi bazı hastalıklarda net olarak tanımlanmıştır (31,32). Literatürde birçok çalışmada, skrotal ısı artışı ile sperm parametrelerinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. Skrotal ısının, baz skrotal ısıdan 1°C’ den fazla artması halinde spermatogenezin inhibe olmaya başladığına dair genel görüş birliği mevcuttur (33,34). Bununla birlikte yüksek skrotal ısı ile spermatogenezin biokimyasal bir göstergesi olan İnhibin-B miktarında azalma olduğu da iddaa edilmektedir (35). Skrotal ısıdaki akut artışın yanında kronik ve yüksek ısı maruziyetinin sperm parametreleri üzerine olan etkisi de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Dada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 5-7 yıl yüksek ısıya maruz kalan erkeklerde oligoastenoteratospermi geliştiği, bu sürenin 12-15 yıla ulaşması halinde ise azospermi geliştiği bildirilmiştir (36). Jung ve arkadaşları ise idiyopatik oligoastenoteratospermisi olan 449 infertil erkek hastanın değerlendirilmesinde normospermik erkeklere göre daha fazla genital ısı stresine maruz kaldıklarını saptamışlardır (37). Tüm bu çalışmalar, dizüstü bilgisayarların uzun dönem kullanımı ile oluşabilecek kronik skrotal hipertermisinin infertilite ile ilişkili olabileceği yönünde şüphe uyandırmaktadır.

Masaüstü bilgisayarların sperm parametreleri üzerine olan etkileri araştırıldığına ise; bilgisayarların yaydığı elektromanyetik radyasyon miktarının düşük olduğu ve sperm parametreleri üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (38). Uzun yıllar süren maruziyetin testis dokusu üzerine kronik etkisi olup olmadığı ise henüz kesin olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak bilgisayarların üreme fonksiyonları üzerine olan etkisi şu an için termal etki ile skrotal hipertermiye yol açarak olumsuz yönde etkilediği lehinedir.

Diğer Teknolojik Gereçlerin Üreme Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Bilgisayar ve cep telefonlarının yanı sıra diğer birçok teknolojik gereç de elektromanyetik radyasyon yaymaktadır. İnsanların özellikle çalışma şartları nedeniyle daha fazla elektromanyetik radyasyona maruz kaldığı iş alanları mevcuttur. Bu iş alanlarında çalışan kişilerin genel sağlık ve üreme fonksiyonlarını incelemek amacıyla da çeşitli çalışmalar yapılmış olduğu literatürde göze çarpmaktadır.

Ahlbom ve arkadaşları tarafından radara maruz kalan askerlerde yapılan çalışmada semen parametrelerinde bozulma olduğu saptanmıştır (3). Weyant ve arkadaşları da benzer hasta grubunda semen parametrelerinde bozulma olduğunu tespit ederken, bu çalışmalara karşıt olarak ise Schrader ve arkadaşları askerlik görevleri sırasında radara maruz kalan 33 erkeğin semen parametrelerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir (39,40).

Mollerlokken ve arkadaşları da askeri personelleri çalışma alanlarına göre; elektronik, radar ve telekomunikasyon ile uğraşanlar olmak üzere üç gruba ayırarak üreme fonksiyonlarını incelemişlerdir (41). Bu çalışmada; telekomunikasyon ve radar işleriyle uğraşan gruplarda infertilite oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, elektronik işleriyle uğraşan grupta kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte; çocuk sayısı, ilk çocuğun doğumundaki baba yaşı, çocuklarında görülen konjenital anomali, erken doğum, ölü doğum, <1 yaş çocuk ölümleri oranının her üç grupta da kontrol grubuna göre farklılık göstermediği belirtilmiştir.

Teknolojik Gereçlerin Üreme Fonksiyonları Üzerine Diğer Etkileri

Elektromanyetik radyasyonun erkek üreme fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen

çeşitli çalışmalara karşın, kadın üreme fonksiyonları ve gebelik üzerine olan etkilerini irdeleyen çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Larsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, elektromanyetik radyasyona maruz kalma ile gecikmiş kontrasepsiyon, spontan abortus, perinatal ölüm, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, doğumsal defekt ve erkek cinsiyet oranında artış arasında ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır (42,43). Benzer şekilde, Taskinen ve arkadaşları da elektromanyetik radyasyona maruziyetin doğumsal defekt ve spontan abortus oranında artışa yol açabileceğini bildirmişlerdir (44). Bu çalışmalardaki hasta popülasyonunun az olması ve başka çalışmalarla desteklenmemiş olması, kesin kanıya varılmasını zorlaştırır da elektromanyetik radyasyonun gebelik ve kadın üreme fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri olabileceği yönünde şüphe uyandırmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak; cep telefonu ve bilgisayardan elektrikli ev aletlerine kadar birçok teknolojik gereç elektromanyetik radyasyon kaynağıdır. Kısa dönem maruziyetin etkilerini inceleyen çalışmalar standardizasyon zorluğu nedeniyle tartışmalıdır. Bunun yanı sıra elektromanyetik radyasyona maruziyetin uzun dönem etkileri, özellikle çocukluk çağından başlayan maruziyetin sonucu henüz net olarak bilinmemektedir ve bu konuyla ilgili birçok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Teknolojinin Üreme Fonksiyonları Üzerine Olumlu Etkileri

Üreme tıbbı, 1990' lı yıllar içerisinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. İdiopatik erkek infertilitesinde, izah edilemeyen infertilite olgularında, medikal ve cerrahi yöntemlerle başarılı olunamamış durumlarda üremeye yardımcı teknikler kullanılmaktadır. Günümüzde üç çeşit üremeye yardımcı teknik

uygulanmaktadır. Fertilizasyon; intrauterin inseminasyonda (IUI) olduğu gibi kadın vücudu içerisinde (in vivo) ya da in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonunda (ICSI) olduğu gibi laboratuvar ortamında (in vitro) gerçekleştirilebilir (45). Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile spermatozoa elde edilmesi azospermik olguların da fertilité sağlayabilmesi olanağını beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte günümüzde sperm hücreleri dondurularak uzun yıllar saklanabilir (kriyoprezervasyon) ve istenildiğinde çözülerek yardımcı üreme tekniklerinde kullanılabilir. Bu yöntemlerin hepsi ileri teknoloji gerektirmektedir. Gelecekte, gelişen teknoloji ile birlikte üreme tekniklerinde daha büyük gelişmeler kaydedilebilir ve çok daha yüksek başarılar elde edilebilir.

Kaynaklar

- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873-82.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
- Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A, ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposures. *Environ Health Perspect* 2004;112:1741-54.
- Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. *Lancet* 2000; 356:1833-6.
- Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 2003; 24:182-8.
- Saunders RD, Kowalczyk CI. Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on mouse spermatogenic epithelium. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1981;40:623-32.
- Huber R, Graf T, Cote KA, Wittmann L, Gallmann E, Matter D, Shuderer J, Kuster N, Barbely AA, Achermann P. Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *Neuroreport* 2000;11:3321-5.
- Oftedal G, Wilen J, Sandstrom M, Mild KH. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med* 2000;50:237-45.
- Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lucking CH. Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field. *Lancet* 1998;351:1857-8.
- Burch JB, Reif JS, Yost MG, Keefe TJ, Pitrat CA. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:183-9.
- Ayyıldız A, Akgül T. Cep telefonu ve testisler. *Androloji Bülteni* 2007; 31: 309-311.
- Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril* 2008;89:124-8.
- Ono T, Saito Y, Komura J, Ikehata H, Tarusawa Y, Nojima T, Goukon K, Ohba Y, Wang J, Fujiwara O, Sato R. Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz radiofrequency exposure in spleen, liver, brain, and testis of lacZ-transgenic mouse exposed in utero. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 202:93-103.
- Özen Ş, Onural AŞ, Çömlekçi S, Çerezci O. 900 MHz em ışınının insan beyinde oluşturduğu sıcaklık artışının ve ÖSÖ'nün beyin eşdeğer modeli kullanarak deneysel olarak belirlenmesi. *GÜ Fen Bilimleri Dergisi* 2004;17:127-132.
- Valberg PA, van Deventer TE, Repacholi MH. Workgroup Report: Base Stations and Wireless Networks-Radiofrequency (RF) Exposures and Health Consequences. *Environmental Health Perspectives* 2007;115:416-24.
- Agarwal A, Desai N, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 2009;92:1318-25.
- Fejes I, Závaczki Z, Szöllsi J, Koloszar S, Daru J, Kovács L, Pál A. Is there a relationship between cell phone use and semen quality?. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2005; 51:385-93.

18. Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Urol Urogynaecol* 2002;19:18–22.
19. Cairnie AB, Harding RK. Cytological studies in mouse testis irradiated with 2.45-GHz continuous-wave microwaves. *Radiat Res* 1981;87: 100–8.
20. Ribeiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urol* 2007;177:395–9.
21. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radiofrequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl* 2005;28:171–9.
22. Blackwell RP. Standards for microwave radiation. *Nature* 1979;282:360.
23. Wang SM, Wang DW, Peng RY, Gao YB, Yang Y, Hu WH, Chen HY, Zhang YR, Gao Y. Effect of electromagnetic pulse irradiation on structure and function of Leydig cells in mice. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9:327–30.
24. Saunders R, Sienkiewicz Z, Kowalczyk C. Biological effects of electromagnetic fields and radiation. *J Radiol Prot* 1991;11:27–42.
25. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril* 1988;49:1–23.
26. Jung A, Schill WB. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. *MMW Fortschr Med* 2000;142:31–3.
27. Giwercman A, Richthoff J, Hjollund H, Bonde JP, Jepsen K, Frohm B, Spano M. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters. *Fertil Steril* 2003;80:1404–12.
28. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Human Reproduction* 2005;20: 452–455.
29. Eibert E, Ramirez M, Salim S, Snider S. Testicular Thermal Damage and Infertility from Laptop Use. BEE 453: Computer-Aided Engineering: Applications to Biomedical Processes Final Project. May 4, 2007
30. Thonneau P, Bujan L, Multingner L, Miesusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod* 1998;13:2122–5.
31. Goldstein M and Eid JF. Elevation of Intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989;142:743–5.
32. Wright EJ, Young GPH, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997;2:257–9.
33. Wang C, McDonald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril* 1997;68: 334–9.
34. Partsch C-J, Aukamp M, Sippell WG. Scrotal temperature is increased in disposable plastic lined nappies. *Arch Dis Child* 2000;83:364–8.
35. Hjollund NHI, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. *Hum Reprod* 2002;16: 215–21.
36. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen* 2003; Suppl 1,235–43.
37. Jung A, Schill WB, Schuppe HC. Genital heat stress in men of barren couples: a prospective evaluation by means of a questionnaire. *Andrologia* 2002;34:349–55.
38. Sun YL, Zhou WJ, Wu JQ, Gao ES. Does exposure to computers affect the routine parameters of semen quality?. *Asian J Androl* 2005;7: 263–6.
39. Weyandt TB, Schrader SM, Turner TW, Simon SD. Semen analysis of military personnel associated with military duty assignments. *Reprod Toxicol* 1996;10:521–8.
40. Schrader SM, Langford RE, Turner TW, Breitenstein MJ, Clark JC, Jenkins BL, Lundy DO, Simon SD, Weyandt TB. Reproductive function in relation to duty assignments among military personnel. *Reprod Toxicol* 1998;12: 465–8.
41. Mollerlokken OJ, Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy?. *Bioelectromagnetics* 2008;29:345–52.
42. Larsen AI. Congenital malformations and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among Danish physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:318–23.
43. Larsen AI, Olsen J, Svane O. Gender-specific reproductive outcome and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:324–9.
44. Taskinen H, Kyronen P, Hemminki K. Effects of ultrasound, shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *J Epidemiol Community Health* 1990;44: 196–201.
45. Aydos K. Erkek infertilitesi. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Öncü Basımevi, Ankara, 2007, s: 967-1011.

Teknoloji, ünlü bir eğitim teknoloğu olan James Finn tarafından şöyle tanımlanmıştır; makine kullanımının yanı sıra sistemler, işlemler, yönetim ve kontrol mekanizmalarıyla hem insandan hem de eşyadan kaynaklanan sorunlara, bu sorunların zorluk derecesine, teknik çözüm olasılıklarına ve ekonomik değerlerine uygun çözüm üretilebilmek için bir bakış açıdır. Bir bakıma, bilimsel alanlardaki yenilik ve gelişimlerin insan hayatını kolaylaştıracak biçimde uygulanması anlamını içerir.

Teknoloji ürünlerinin neredeyse tamamı elektrik enerjisiyle çalışmaktadır ve elektrikle çalışan her alet bir elektromanyetik alan oluşturur. Literatürde, birçok çalışmada elektromanyetik dalgaların beyin, kalp, endokrin sistem, insan ve hayvan DNA'sı üzerine potansiyel yan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalara dayanılarak, elektromanyetik dalgaların beyin ensefalografik aktivitesini değiştirdiği ve uyku bozukluklarına yol açtığı, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk ve baş ağrısına neden olduğu, istirahat kan basıncı düzeyini arttırdığı ve melatonin üretimini azalttığı sonuçları çıkarılmaktadır (1-4). Ayrıca elektromanyetik dalgaların DNA sarmal yapısındaki kırılmalardan sorumlu oldukları belirlenmiştir (5). Yüksek dozlarda radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz kalma ile genetik defektler, epididimal mitokondrial DNA içeriğindeki değişiklikler, protoonkogen c-

fos ve protein kinaz C ekspresyonundaki değişiklikler, mikronükleus formasyonlarında ve kromozal insitabilitede artış, morfoloji değişiklikleri, gen ekspresyonları, fibroblast proliferasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (6). Bu etkilerin oluşmasında elektromanyetik dalgalara maruz kalmanın doz, maruziyet süresi ve dalga boyu gibi özellikleri önem kazanmaktadır.

Elektromanyetik alan konusunda en önemli teknolojik gereçler olan cep telefonları, günlük yaşamımızda kullandığımız bluetooth cihazlar, kablosuz ürünler (modemler, fareler, klavyeler, oyun kumandaları), mikrodalga fırınlar, televizyonlar, LCD monitörler gibi birçok alet oluşturdukları manyetik alan miktarlarına göre insan vücudunu olumsuz etkileyebilmektedir. İletişim endüstrisi, plastik sanayi gibi alanlarda çalışan işçiler, radar sistemlerine yakın bölgelerde görev yapan askeri personel, hastane ve özel merkezlerde radyolojik görüntüleme sektöründe çalışan teknisyen ve uzmanlarda mesleki olarak elektromanyetik dalgalara maruz kalırlar. Baz istasyonlarına ya da büyük çanak antenlere yakın yerler de elektromanyetik kirlenmenin fazla olduğu bölgelerdir. 1 MW'a ulaşan elektromanyetik alanlar oluşturmalarına rağmen çoğunlukla yerleşim merkezlerinden uzak olarak konumlandırıldıkları için insan vücudu üzerine etkileri azalmaktadır. Elektromanyetik

enerjiler temel olarak; biyolojik, ısısal, ısısal olmayan, genetik ve karsinojenik etkiler göstermektedirler (7).

Biyolojik Etkiler

Bu tür enerjiler iyonize moleküllerin yapısını değiştirmezler ve hücrelerde direkt kimyasal değişikliklere neden olmazlar. Hücrelerdeki elektriksel akımları etkileyebilirler, ancak bu akımlar normal hücresel akımlar kadar geniş modda değildirler. Biyofiziksel açıdan bakıldığında, bu enerjilerin zararlı etkilerinin keşfedilememesinin nedeninin hücrelerin başlangıçtaki uyumu olduğu düşünülmektedir (8).

Isısal Etkiler

Biyolojik dokuların ısınması mikrodalga enerjinin canlı dokuların sıvısı tarafından ard arda soğurulması şeklindedir. Canlı organizmada ısınmanın miktarı; sistemi penetre eden enerjinin yoğunluğuna, biyolojik maddenin özelliklerine, vücudun termoregülasyon mekanizmasının etkinliğine bağlıdır. Mikrodalga yoğunluğu belirli gücün üzerinde ise ısı homeostazisi sürdürülemez ve zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar (9).

Isısal Olmayan Etkiler

Beyin aktivitesinde değişiklikler, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, baş ağrısı, bulanık görme, işitme kaybı, baş dönmesi gibi etkiler tanımlanmıştır.

Genetik ve Karsinojenik Etkiler

Çoğu çalışmada akut veya kronik radyofrekans dalgasına maruz kalmada direkt olarak DNA hasarı gösterilememiş ise de bu konuda henüz kesin bir netlik oluşturulamamıştır.

Üroloji literatürü tarandığında elektromanyetik alan oluşturan araçlar, genitoüriner sistem üzerine etkileri ve sonuçları ko-

nusunda yapılmış birçok çalışmaya ulaşılmaktadır. Bunlar içinde en belirgin ilişkinin cep telefonlarının, testis ve spermiyogram üzerine olan etkileri ile infertilite konusunda olduğu gözlenmektedir.

İnfertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin %15'ini etkileyen ve olguların yaklaşık yarısında erkek kaynaklı olduğu bilinen ve hem klinisyenlerin hem de araştırmacı bilim adamlarının üzerinde çalışmalar yaptığı önemli bir sorundur (10,11). Erkek infertilitesi tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu problemin nedenini ve çözümünü bulma aşamasında gelişmekte olan teknolojinin, günlük hayata yansımalarının araştırılması ve etüt edilmesi önemlidir. Tıpkı erkek infertilitesi gibi sayısı giderek artan, tüm dünya üzerinde 2 milyar kullanıcı sayısına kadar ulaşan cep telefonları dikkat çekicidir (12). Bu telefonlar, farklı ülkelerde ve kıtalarda farklı frekanslar üzerinden çalışmaktadır.

Radyofrekans enerjiye maruziyet miktarı cep telefonunun frekansına bağlıdır. Analog telefonlar 450-900 MHz, dijital telefonlar 850-1900 MHz ve üçüncü jenerasyon telefonlarda yaklaşık 2000 MHz frekanslarında çalışmaktadır. Telefonda salınan ve dokular tarafından absorbe edilen radyofrekans miktarı, maruz kalan enerjinin ölçümü için kullanılmaktadır ve spesifik absorpsiyon oranı (SAR) olarak bilinmektedir. SAR değeri için üst limit 1.6 W/kg'dır. Bu değer 4.0 W/kg üzerine çıktığında elektromanyetik enerjinin vücuttaki etkileri başlamaktadır (13). Bu doza maruz kalma durumunda vücut ısı 1°C artmaktadır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar insan vücudunun ancak 0.1 °C'lik bir ısı artışını, kan dolaşımının hızlandırılması suretiyle dengelediğini, 1 °C'lik ısı artışını ise düzenleyemediğini ve sorunlar yarattığını göstermektedir (14). Birçok araştırmacı, çalışmalarında cep telefonlarının vücut üzerindeki olumsuz etkileri hem elektromanyetik maruziyet hem de ısı etkisi ile oluşturduklarını göstermekteyken bazı araştırmacılar da asıl etkinin ısı nedeniyle oluştuğunu, bu et-

ken elimine edildiğinde cep telefonu etkisinin minimal düzeyde olduğunu savunmaktadır (15-17).

Cep telefonları erkeklerde çoğunlukla pantolon ceplerinde, kemer hizasında yani reproduktif organlarına yakın bölgelerde taşınmaktadır. Bu nedenle, frekansın yoğunluğu, SAR değerleri, birden fazla telefon taşınması, baz istasyonlarının durumu, hücresel iletişim sisteminin yoğunluğu, telefonların açık, kapalı veya konuşma durumu, kaynağın güç yoğunluğu, maruziyet süresi testisler üzerindeki etkiyi, semen ve sperm özelliklerini değiştirebilmektedir. Bazı araştırmacılar, yüksek dozda akut etkisinin testis dejenerasyonuna ve üretim kapasitesinde azalmaya neden olduğunu ve termoregülasyonun bozulmasına bağlı olduğunu açıklamalarına rağmen Saunders ve arkadaşları 100 W/M² düzeyindeki bir miktarın testislere akut etkisi olmadığını ifade ettiler (7). Akdağ ve arkadaşları ise, kronik sürede ve düşük yoğunlukta maruziyet durumlarında 13. günde testis ve epididim dokularında etki gözlemezlerken 26. 39. ve 52. günlerde interstisyel ödem, tübüllerde nekroz ve atrofi, metaplazi, mononükleer hücre infiltrasyonu, perforasyon, fibroblastik aktivitede artış gözlediklerini bildirmişlerdir (18). Akgül ve arkadaşları görüşme modunda 1.53 W/kg, aktif durumda 0.49 W/kg SAR değeri olan cep telefonu 2 ay boyunca günde 30 dakika görüşme modunda kullandılar ve testis dokularında histopatolojik farklılık bulamadılar (19). Riberio ve arkadaşları da testiküler histolojinin etkilendiğini, lipid bileşimi ve peroksidasyonun değişmediğini bildirmiştir (20).

Fejes ve arkadaşları tarafından yapılan in vivo çalışmada, infertilite nedeniyle hastaneye başvuran 371 erkek incelenmiş, cep telefonu taşıma, günlük konuşma zamanı belirlenmiş ve bu alışkanlıkların total sperm motilitesini değiştirmedeği halde, hızlı ileri hareketli sperm sayısı ile negatif, yavaş ileri hareketli sperm sayısı ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (16). Nor-

mal semen analizine sahip 13 erkek ile yapılan prospektif bir çalışmada 5 gün boyunca günlük 6 saat cep telefonu konuşması ile ileri hızlı hareketli sperm sayısının azaldığı gösterilmiştir (21). Benzer bir başka çalışmada ise, motilite dışında sperm sayısı, viabilite ve morfolojinin de günlük cep telefonu kullanımı ile arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (22). Aitken yaptığı çalışmada epididimal sperm hücresindeki mitokondrial DNA ve nükleer beta-globulin lokuslarında hasar göstermiştir (23).

Sperm motilitesindeki azalmanın nede-nini bulmak amacıyla yapılan sıçan çalış-masında, epididimdeki spermlere yapılan PCR analizinde, yüzey adezyon proteinle-rinden CAD-1 ve ICAM-1'in salımını arttı-racak m-RNA düzeylerinde up-regülasyon gözlenmiştir (6). Normalde spermlerin baş kısmında yer alan ve yumurta-sperm birle-şimi için gerekli olan bu hücre yüzey ad-hezyon proteinlerinin artmış olması, sperm hücrelerinin birbirleriyle anormal bir şekil-de adheze olmasına ve kümeler oluşmasına neden olmakta, bu sonuçta total sperm mo-tilitesi ve canlı sperm hücre sayısındaki azalmayı açıklamaktadır.

Friedman ve arkadaşları yaptıkları çalış-mada, cep telefonları ve diğer elektroman-yetik alan üreten teknolojik aletlerin plaz-ma membran NADH oksidaz enzimini sti-müle ettiğini ve ekstraselüler superoksid artı-sına neden olduğunu, bunun da oksidatif strese ve dolayısıyla karsinogeneze neden olduğunu iddia etmişlerdir (24). Yapılan çalışmaların çoğunluğunda beyin tümörleri ve lösemi ile olan ilişki araştırılmıştır. Cep telefonlarının testis kanserini arttırdığı gö-rüşü üzerine ise Hardell ve arkadaşları se-minomatöz ve non-seminomatöz testis tümörlü hastaların analog, dijital veya kablo-suz telefon kullanımlarındaki oranlarını in-celemiş ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bula-mamışlardır (25). Amerikan donanma as-kerleri üzerinde geniş seride yapılan bir ko-hort çalışmasında da radar maruziyeti nede-

niyle testis kanseri görülme ilişkisi araştırılmış, ancak yüksek maruziyete rağmen testis kanseri mortalitesi normal popülasyondan daha düşük bulunmuştur (26). Sonuç olarak, literatürde teknolojik gereçlerin, yaratıkları elektromanyetik alanlar aracılığı ile genitoüriner sistem malignitelerine neden olduğuna dair anlamlı bir veri bulunmamaktadır. Ancak, bu çalışmaların sınırlı sayıda olguda, kısa dönem etkilerin incelendiği kısıtlı çalışmalar olduğu unutulmamalıdır.

Teknolojik gereçlerin testisler ve sperm parametreleri üzerine olan etkileri üroloji bilim dalıyla klinik anlamda ilgilenen hekimler ve konu ile ilgilenen araştırmacılar tarafından yakından takip edilmektedir. Teknolojik aletlerin her geçen gün yenilenildiği ve değişim içinde olduğu unutulmaması gerektiğini ve uzun dönem sonuçlara sahip, geniş denek sayılarına ulaşmış randomize kontrollü çalışmaların devam etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Huber R, Graf T, Cote KA, Wittmann L, Gallmann E, Matter D, et al. Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *Neuroreport* 2000; 11:3321-5.
2. Oftedal G, Wilen J, Sandstrom M, Mild KH. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med (Lond)* 2000;50:237-45.
3. Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lucking CH. Resting blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field. *Lancet* 1998; 351:1857-8.
4. Burch JB, Reif JS, Yost MG, Keefe TJ, Pitrat CA. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:183-9.
5. Lai H, Sing NP. Single and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol* 1996;69:513-21.
6. Ji-Geng Yan, M.D., Ph.D., Michael Agresti, M.S., Tim Bruce, B.S., Yu Hui Yan, M.D., Amy Grandlund, B.S., and Hani S. Matloub, M.D. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *American Society for Reproductive Medicine, Fertility and Sterility* Vol.88, No.4, October 2007
7. Saunders RD, Kowalczyk Cl. Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on mouse spermatogenic epithelium. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1981;Dec;40(6): 623-32.
8. Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Asken F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 2003; Apr;24(3): 182-8.
9. Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. *The Lancet* 2000; 356:1833-36.
10. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873-82.
11. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions(1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
12. Wearden G. Nokia: 2 billion cell phone users by 2006. Dec. 9, 2004. accessed February 2, 2006.
13. Ono T, Saito Y, Komura J, Ikehata H, Tarusawa Y, Nojima T, Goukon K, Ohba Y, Wang J, Fujiwara O, Sato R. Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz radiofrequency exposure in spleen, liver, brain and testis of lacZ-transgenic mouse exposed in utero. *Tohoku J exp Med.* 2004;202:93-103.
14. Özen Ş, Onural AŞ, Çömlekçi S, Çerezci O. 900 MHz em ışımının insan beyinde oluşturduğu sıcaklık artışının ve ÖSÖ'nün beyin eşdeğer modeli kullanarak deneysel olarak belirlenmesi. *GÜ Fen Bilimleri Dergisi* 2004;17(3): 127-132.
15. Sheiner EK, Sheiner E, Hamel RD, Potashnik G, Carel R. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health* 2003;41:55-62.
16. Fejes I, Zavaczki Z, Szöllösi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L, et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl* 2005;51:385-93.
17. Meltz ML. Radiofrequency exposure and mammalian cell toxicity, genotoxicity and transformation. *Bioelectromagnetics* 2003;24 (Suppl 6): S196-213.

18. Akdağ ZM, Çelik MS, Ketani A, Nergiz Y, Deniz M, Daşdağ S. Effect of chronic low-intensity microwave radiation on sperm count, sperm morphology and testicular and epididymal tissues of rats. *Electromagnetobiology*. 1999;18(2):133-145.
19. Akgül T, Nuhoglu B, Ayyıldız A, Fidan V, Üstün H, Germiyanoglu C. Cep telefonu kullanımının testis histopatolojisi üzerine erken dönemde etkisi var mıdır? Deneyisel bir çalışma, *Türk Üroloji Dergisi* 2006;32:327-331.
20. Riberio EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urology*. 2007;177:395-399.
21. Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Urol Urogynaecol* 2002;19:18-22.
22. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic : an observational study. *American Society for Reproductive Medicine, Fertility and Sterility* Vol.89, No.1, January 2008
23. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl*. 2005; Jun; 28(3):171-9.
24. Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seeger Y: Mechanism of short term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J* 2007, 405(3):559-568.
25. Hardell L, Carlberg M, Ohlson CG, Westberg H, Eriksson M, Hansson Mild K. Use of cellular and cordless telephones and risk of testicular cancer. *Int J Androl*. 2007; Apr;30(2):115-22. Epub 2006 Dec 20.
26. Groves FD, Page WF, Gridley G, Lisimaque L, Stewart PA, Tarone RE, et al. Cancer in Korean war navy technicians: mortality survey after 40 years. *Am J Epidemiol* 2002 155:810-818.

Günümüzde beslenme üzerinde durulan önemli konulardan biridir (1). Hangi sağlık sorunu olursa olsun veya yaşam kalitesini yüksek tutmak için yeterli ve dengeli beslenmeyi bilmek, öğrenmek gerekir. Bireylerin büyüme ve gelişme potansiyellerine ulaşabilmeleri, hastalıklardan korunmaları ve kaliteli bir yaşam sürmeleri için temel bir gereksinimdir. Yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, genetik, fizyolojik özellikler, hastalık durumu vb. çeşitli etmenlere göre enerji ve besin öğelerinin her birini yeterli miktarda alabilmek, bunların kaynağı olan besinleri besleyici değerlerini kaybetmeden ve sağlıklı bozucu duruma getirmeden işleyip tüketebilmekte beslenmenin sağlığın korunması ve yeniden kazandırılmasındaki rolü giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle beslenme bireye özgü olarak planlanmalı ve uygulanmalıdır (3).

Yanlış beslenme alışkanlıkları yerine doğru beslenme alışkanlıklarının kazanılması, kronik hastalık riskinin azaltılmasında temel parametrelerden biridir. Diyetteki değişiklikler yaşam boyunca sağlık üzerine olumlu ve olumsuz etkilere yol açmaktadır. Yapılan olumlu değişiklikler bireylerin sağlık durumunun korunmasını sağlarken, oluşabilecek kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz vb. hastalıkların oluşum riskini de azaltmaktadır (4). İnsan sağlıklı ve üretken olduğu sürece yaşamın kalitesi yükselir. Ye-

terli ve dengeli beslenme, yaşamın her döneminde uygun çevre koşulları ile birlikte insan sağlığının temelini oluşturmakta, sağlık hizmetlerinde koruyucu ve tedavi edici yeri daha çok fark edilmektedir.

Yeterli beslenme genellikle vücudun yaşamı ve çalışmasını sürdürebilmesi için gerekli enerjinin sağlanması anlamına gelir. Karbonhidratlar, proteinler ve yağlar enerji sağlayan makro besin öğeleridir. Dengeli beslenme ise enerji yanında bütün besin öğelerinin gereksinim kadar alınmasıdır (3). Mikro besin öğeleri yaşam için gerekli olan vitaminler ve minerallerdir (5). Diyetin makro ve mikro besin öğesi kompozisyonları insan vücudunun da kompozisyonunu etkilemektedir. Özellikle yağ tüketim oranının karbonhidrat ve protein ile karşılaştırıldığında vücut yağ oranını daha fazla etkilediği belirlenmiştir. Yüksek yağlı bir diyet mutlaka yüksek enerji alımı ile sonuçlanmaktadır. Gereğinden fazla besin alınarak vücut yağ kütlesinin istenenin çok üzerine çıkarılması da sağlık bozukluklarına neden olduğundan dengesiz beslenmedir (3). Yetersiz ve dengesiz beslenme doğrudan ya da dolaylı olarak sağlık sorunlarına yol açmakta ve diyetle bazı hastalıkların tedavisi mümkün olabilmekte, bazı hastalıklarda ise oluşabilecek komplikasyonlar önlenabilmektedir.

Proteinler

Yetişkin insan vücudunun ortalama %16'sı proteinden oluşmaktadır. Proteinler çok sayıda ve çeşitli aminoasitlerin birleşiminden oluşurlar. Yiyeceklerde 20 farklı amino asit bulunmaktadır. Bu amino asitlerden 8 tanesi elzem amino asittir (6). Yapılarında elzem amino asitleri gereksinim kadar bulunduran besinlere “iyi kaliteli protein kaynakları” denilmektedir. Hayvansal ve bitkisel kaynaklı proteinler uygun oranda karıştırılarak tüketilirse diyetin protein kalitesi artırılmış olur (7). Proteinler vücudun enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamakta ve vücutta yağ deposu olan adipoz dokulardan sonra en önemli enerji kaynağıdır. Uzun süreli açlık durumlarında glikojen depoları kullanıldıktan sonra amino asitler glikoneogenesis yoluyla glikoza dönüştürülerek enerji ihtiyacı karşılanmaktadır. Protein depolarında %30'dan fazla kayıp oluşması, kas kütesinde, immün fonksiyonlarda ve organ fonksiyonlarında azalmaya ve kaybın ilerlemesi halinde ölüme neden olabilmektedir (8). Dengeli bir diyetle enerjinin %10-15'inin proteinlerden sağlanmalıdır. Günde vücut ağırlığının kilogramı başına 0.8-1 gram protein tüketimi yeterlidir (7).

Yağlar

Yağ insanın yaşamı için gerekli temel besin öğelerinden biridir. Bireyin yağ tüketimi, yenen besinlerle alınan ve besinlerin hazırlanması, pişirilmesi ve tüketimi sırasında eklenen görünür yağın toplamıdır (9). En çok enerji veren besin öğesi yağlardır. Eşit miktarlardaki karbonhidrat ve proteinlerin iki katından daha çok enerji verir. Böylece vücut en ekonomik enerji gereksinimini yağlardan karşılayabilir. Ayrıca elzem yağ asitleri ve yağda çözünen vitaminler vücutta yağ ile alınır (3). Diyetle gereksinimden fazla yağ alımı ise obezite, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi kronik hastalıkların oluşum riskini arttırmaktadır. Bu risk faktörle-

rinin ortaya çıkması tüketilen yağın türü ile de ilişkilidir (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre total yağ alımı; günlük enerjinin %15-30'unu karşılayacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Diyetle yağ alımı çeşitli kanser türleri arasında doğrudan ilişkili olduğunun gösterilmesi total yağ alımı için üst sınırın %20-25'e çekilebileceği sonucunu doğurmuştur (10).

Yağların yağ asit örüntüsü, bileşimlerindeki karbon sayısına ve karbonlar arasındaki hidrojen miktarı ile çift bağ bulunup bulunmaması ve bunların sayılarına göre sınıflandırılmaktadır (9).

Doymuş Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitleri en çok hayvansal besinler ve hayvansal yağlarda bulunmaktadır. Doymuş yağ asitleri kan kolesterol düzeylerindeki artışlarla dolayısıyla da pek çok hastalık oluşumuyla doğrudan ilişkilidir. Doymuş yağ asitlerinin elzem besin öğeleri olmamaları nedeniyle diyetle özellikle eklenmelerine gerek yoktur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre günlük doymuş yağ asidi tüketim önerisi toplam enerjinin %0-10'unu karşılayacak düzeydedir (11). Türkiye'ye özgü beslenme rehberine göre diyet enerjisinin %7-8'lik kısmının doymuş yağ kaynaklarından karşılandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar doymuş yağ, trans yağ asitleri ve kolesterol alımının önerilenden fazla olmasının metabolik sendrom ve obezite oluşum riskini arttırdığını belirtmektedir (12). Doymuş yağ alımının azaltılmasının düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyiyle pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyiyle negatif ilişkisi saptanmıştır (13).

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) dokuların normal gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan elzem yağ asitleridir. Bu yağ asitleri için önerilen günlük alım düzeyi günlük enerjinin %3-7'sini karşılayacak düzey-

dedir (11). Plazma total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonunu düşürücü etkisi olan n-6 çoklu doymamış yağ asidinin en önemlisi özellikle soya fasülyesi ve ayçiçek yağında bulunan linoleik asitken, en önemli n-3 çoklu doymamış yağ asitleri yağlı balıklarda bulunan eikosapentenoik asit ve dokosaheksaenoik asit ve bitkisel kaynaklı yağlarda (keten tohumu, kanola ve soya fasülyesi yağı) bulunan α -linoleik asittir (14).

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri, esansiyel yağ asitleri olmamasına rağmen bazı kronik hastalıklara karşı koruyucu birçok etkileri bulunan yağ asitleridir. Tekli doymamış yağ asitlerinin total kolesterol konsantrasyonlarını düşürerek hastalık riskini azalttığı ve oleik asidin göğüs, kolon ve prostat kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (15). Diyetle tekli doymamış yağ asit tüketiminin artırılması kolesterolü yükselten yağ asitlerinin (doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri) azalmasını sağlamaktadır (16).

Karbonhidratlar

Organizma için gerekli enerjiyi sağlarlar. Vücutta kullanılacak enerjinin depo formudur. Bir hücredeki organik maddelerin yaklaşık %10'u karbonhidratlardır (17). Beslenme ile ilişkili sağlık problemlerinin birçoğu ile yetersiz veya uygun olmayan oranlarda alınan karbonhidrat miktarı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirtilmektedir (18). Normal diyetle beslenen bireylerde günlük enerjinin %55-70'i karbonhidratlardan sağlanmalıdır (3).

Kompleks karbonhidratlardan zengin besinlerin, bağırsakların fonksiyonu, kimyasal yapısı ve bağırsak duvarının fizyolojisi üzerine yararlı etkileri vardır. Ayrıca, bitkisel kaynaklı nişasta özellikle elzem yağ asitleri, kalsiyum, çinko, demir ve bazı suda eriyen vitaminler gibi çoğu minerallerden

ve vitaminlerden zengindir (19). Sağlıklı beslenme önerileri doğrultusunda, çeşitli kaynaklardan sağlanan kompleks karbonhidratlardan gelen enerjinin günlük toplam enerjiye katkısının %55-70 aralığında olması gerektiği belirtilmektedir (18).

Belirli besin ögesi içermeden enerjiye önemli derecede katkıda bulunan basit şekerlerden yüksek miktarlarda tüketmek, diyetin besin ögesi kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle basit şekerler diyetle elzem olarak kabul edilmezler. Basit şekerlerden gelen enerji oranı için önerilen miktar, dış çürükleri gelişimi ile şekerler arasındaki ilişki temel alınarak belirlenmiş ve %0-10 arasında gerektiği belirtilmiştir (19).

Posa, ince bağırsakta hacim oluşturarak sindirim enzimlerinin ve bunların etkilediği öğelerin seyremlerine yardımcı olan besin ögesidir. Enerji yoğunluğu düşük ve su çekici özelliği yüksektir. Mide içeriğinin vizkozitesini artırarak midenin boşalmasını geciktirir ve bireyin yeme isteğini azaltır (3). Diyet posası için değişik yaş ve özel durumlara yönelik tüketim standardı henüz belirlenmemekle birlikte 20 yaş ve üstü yetişkinler için günlük 25-30 g (diyetin her 1000 kkalorisine için 10-13 g) diyet posası alımı önerilmektedir. Diyet posasının sağlıklı yaşamın sürdürülmesinde, bazı hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tıbbi beslenme tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (20).

Su

Su, vücudun en önemli bileşenlerinden biridir. Vücut ağırlığının %60-70'i, kas dokusunun ise %70-75'i su içermektedir. Buna karşın yağ dokusunun sadece %10-15'i sudan oluşmaktadır. Bebeklerin yetişkinlere, erkeklerin kadınlara göre vücudunda daha fazla su bulunmaktadır. Vücuttaki pek çok kimyasal olay; besinlerin sindirimi, emilimi, hücrelere taşınması, besin öğelerinin metabolize olmaları sonucu oluşan artık öğelerin atılmak üzere karaciğer ve böbreklere taşın-

ması, vücut ısısının denetimi su sayesinde olmaktadır. Kanın %90'ı, idrarın %97'si sudan oluşmaktadır. Vücudumuzdan günde yaklaşık 2500 mL su atılmakta ve aynı miktar su çeşitli yollarla vücuda geri alınmaktadır. Su gereksiniminin karşılanması için günde en az 6–8 bardak su içilmelidir (7).

Vitaminler ve Mineraller

Vitamin ve mineraller, yaşam için gerekli vücut işlevlerinin aksamadan sürdürülmesine yardımcı olan besin öğeleridir. Vitamin ve mineraller enerji sağlamazlar ancak karbonhidrat, protein ve yağların yıkım reaksiyonlarında yer alarak enerji oluşumuna yardımcı olurlar. Vitaminlerin çoğu vücutta yapılamadığı için yiyeceklerle alınması zorunludur (7). Vitamin ve minerallerin vücut çalışmasındaki etkileri biyokimyasal tepkimelerin düzenlenmesi ile ilgilidir. Bazıları koenzim şeklinde, bazıları da hormon benzeri şekilde etkinlik gösterir. Vitaminler sinir ve sindirim sistemlerinin normal çalışması, besin öğelerinin elverişli olarak kullanılması ve vücut direncinin artırılması için gereklidir. Vitaminlerin herhangi biri vücutta alınamazsa o vitaminin yardımcı olduğu kimyasal tepkime yürümeyeceğinden büyüme ve vücut çalışmasında aksamalar olmaktadır. Vitamin ve minerallerin yiyeceklerdeki dağılımı değişiktir. Bazı yiyeceklerde bir veya birkaç vitamin-mineral yüksek yoğunlukta bulunurken diğer bazı vitamin-minerallerin çok az bulunduğu görülmektedir. Yiyecekler saflaştırıldığı zaman vitamin-mineral değerleri azalmaktadır. Aynı şekilde yiyecekler hazırlama, pişirme ve saklama amacı ile uygulanan işlemler de vitamin-mineral değerini etkilemektedir (3).

Besin Grupları

Sağlıklı beslenmek için tüm besin öğelerini içeren çeşitli yiyecek ve içeceklerin yeterli miktarlarda ve öğün içinde dengeli bir şekilde alınması gerekmektedir. Besinler içerdikleri besin öğeleri ile şekil ve lezzet yö-

nünden birbirinden farklıdır. Bu özellikler göz önüne alınarak besinler 4 ana grupta toplanmışlardır (7). Bunlar;

- Et, yumurta, kurubaklagil ve yağlı tohumlar
- Süt ve süt ürünleri grubu
- Sebze ve meyve grubu
- Ekmek ve tahıl grubu

Sağlıklı beslenmek için tüm besin öğelerini içeren çeşitli yiyecek ve içeceklerin yeterli miktarlarda ve öğün içinde dengeli bir şekilde alınması gerekmektedir. Günlük yaşam koşulları göz önüne alınarak metabolizmanın düzenli çalışması, yiyeceklerin günde en az üç öğünde tüketilmesi ve öğünler arasında geçen sürenin 3–4 saat olması önerilmektedir.

Her besin içinde bulunan besin öğeleri açısından farklılık gösterirken, birçok besin öğesini birlikte içermektedir. Bazı besinler içerik açısından birbirine benzediğinden birbirlerinin yerine geçebilirler. Genellikle bir besin öğesinin alımı diğer besin öğelerinin alımıyla ilişkilidir. Tek besin öğesi yaklaşımı, besin etkileşimini ve sağlık üzerine beraber etkilerini incelemeyi engeller (21, 22). Dengesiz beslenmenin önlenmesinde besin öğelerinin her birinin önerilen düzeylerde gün içerisinde tüketilmesi gerekmektedir. Besinler, bu özellikleri göz önüne alınarak 4 ana grupta toplanmışlardır (7, 23).

Et, Yumurta, Kurubaklagil ve Yağlı Tohumlar

Bu grupta yer alan besinler iyi kalite protein, demir, çinko, fosfor, magnezyum, B₆, B₁₂, B₁ ve A vitaminleri, posa (kurubaklagiller) yönünden zengindir. Yetişkin bir birey günde 2–3 porsiyon tüketmelidir. Omega–3 (n–3) içeriği yüksek olduğu için sağlıklı beslenme için haftada en az 2 kez balık, 3–4 kez kurubaklagil yenilmelidir.

Porsiyon ölçüleri aşağıdaki gibidir;

- Et, tavuk, balık vb: 50–60 g (2 ızgara köfte kadar)
- Kurubaklagiller: 90 g (bir çay bardağı)



Şekil 1 • Besin grupları.

- Yağlı tohumlar: 30 g
- Yumurta: Haftada 3–4 adet tüketilmelidir. 2 yumurta 2–3 köfeye eşdeğerdir.

Süt ve Süt Ürünleri

Bu grupta yer alan besinler protein, kalsiyum, fosfor, doymuş yağ ve kolesterol ile yağda eriyen A vitamini, B₂ vitamini (riboflavin) ve B₁ vitamin yönünden zengindir. Yetişkin bir birey günde 2–3 porsiyon tüketmelidir.

Bir orta boy su bardağı (200 cc) süt veya yoğurt veya iki kibrit kutusu büyüklüğünde peynir bir porsiyondur. Yağsız veya yağı azaltılmış süt, yoğurt ve tuzu az peynir tercih edilmeli, kaynağı bilinmeyen sokakta satılan sütler tüketilmemelidir.

Sebze ve Meyve

Bileşimlerinin önemli kısmı sudur. Bu nedenle günlük enerji, yağ ve protein gereksinmesine çok az katkıda bulunurlar. Folik asit, A vitaminin ön ögesi olan beta-karoten, E, C, B2 vitamini, kalsiyum, potasyum, demir, magnezyum, posa ve diğer antioksidan özelliğe sahip bileşiklerden zengindirler.

Günde en az 5 porsiyon sebze ya da meyve yenmelidir. Günlük alınan sebze ve meyvenin en az iki porsiyonu yeşil yapraklı sebzeler veya portakal, limon gibi turuncgiller veya domates olmalıdır.

Ekmek ve Tahıl

Tahıllar başta B₁ vitamini olmak üzere B₁₂ vitamini hariç tüm vitaminleri içerdiği için günlük beslenmede önemli bir yere sahiptir. Tam tahıl ürünlerini tüketilmeli, tüketilecek miktar bireyin ağırlık ve bedensel çalışma durumuna göre değişmelidir. Örneğin az hareketli, şişman bireyler için günde 3 ince dilim ekmek (75 g) yeterli iken zayıf bireyler, ağır işte çalışanlar bunun 3–5 katını yiyebilirler. Tam tahıl ürünleri günde 6 porsiyon (6 dilim ekmek veya 3 dilim ekmek, 1 kepçe unlu çorba, 4 yemek kaşığı pilav gibi) tüketilebilir. Ağır işte çalışanlar ve enerji gereksinimi fazla olanlar bu gruptan daha fazla tüketebilirler. Protein ve vitamin içeriğini artırmak için diğer besinlerle (kuru baklagiller, süt ve ürünleri) birlikte tüketilmeli ve tam tahıl ürünleri her öğün yenmelidir.

Yağ ve Şekerler

Diğer gruplarda yer alan besinlerde görünür ve görünmez şekilde yer aldığı için ayrı bir grup olarak belirtilmektedir. Şeker, saf karbonhidrat kaynağıdır. Sadece enerji sağlamakta, bu nedenle boş enerji kaynağı olarak bilinmektedir. Fazla tüketilmesi enerji dengesizliği, obezite, isteksizlik ve diş çürüklerine neden olmaktadır. Yağ, vücutta çeşitli görevler almakta, bu nedenle yağsız bir beslenme düşünülmemektedir. Ancak, günlük alımı sınırlandırılmalıdır (7, 23) .

Besin Çeşitliliği

Besin ögesi eksikliğinin giderilmesi ve besin öğelerinin yeterli alımının sağlanması için besin grubu çeşitliliğinin artırılmasının önemi büyüktür. Özellikle ekonomik düzeyi düşük olan toplumlar arasında besin çeşitliliğinin az olması birçok problemi de beraberinde getirmektedir. Çünkü sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerin diyetlerini başta karbonhidrat içeriği yüksek yiyecekler, çok az veya hiç olmamak üzere hayvansal kaynaklı ürünler, az miktarda taze sebze ve meyveler oluşturmaktadır. Gün-

müzde kentleşme ve gelir düzeyinin artması sonucu gelişmekte olan ülkelerde diyet kalitesinde artma olmasına rağmen katı yağ, tuz ve basit şeker tüketimi de yükselmektedir (23–25).

Besin çeşitliliği; belirli bir dönemde tüketilen farklı besin veya besin gruplarının sayısı olarak tanımlanmaktadır. Bu belirli dönem bir gün veya üç gün aralığındadır. Ancak yedi gün de sık olarak kullanılmaktadır (26). “Farklı çeşitlerdeki besinlerden tüketilmeli” önerisi besin rehberinde diyet çeşitliliğini ve diyet kalitesini etkileyen önemli bir faktör olup, mikrobeyin ögesi yetersizliğinin de engellemektedir (27). Besin çeşitliliğinin belirlenmesi, bireylerin beslenmeyle ilişkili risk faktörlerinin tespiti ve izlenmesinde önemli bir yöntemdir (28). Besin çeşitliliğinin hesaplanması oldukça basit bir yöntemdir. Hesaplama tek tek besin ve besin gruplarının sayımı ile yapılabilirdiği gibi beslenme rehberine uygun olan farklı besin gruplarının porsiyon sayıları dikkate alınarak ta yapılabilir.

Beslenme Durumunun Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

Diyette yapılan değişikliklerin yaşam boyunca sağlık üzerine olumlu ve olumsuz etkilerinin olduğu düşüncesi, bilimsel veriler ile daha da fazla desteklenmektedir. Diyetteki değişiklikler, sadece bireylerin sahip oldukları sağlık durumunun korunumu açısından değil, aynı zamanda yaşamlarının bir sonraki dönemlerinde oluşabilecek hastalık riskinin azaltılması açısından da oldukça önemlidir.

Dengeli ve sağlıklı beslenme sağlıklı çocuk sahibi olabilmek için çok önemlidir. Üreme sistemi, beslenme durumuna oldukça duyarlı bir sistemdir. Yetersiz beslenme, cinsel olgunlaşmanın başlangıcını geciktirir ve cinsel davranışları (eğilimleri) negatif yönde etkiler. Yetersiz beslenme, hem insanlarda hem de deney hayvanlarında hipotalmik-pitüitary (hipofiz)-adrenal ve somatotropik sinirleri aktive ederek ve üreme

sistemi sinirlerini baskılayarak nöro-endokrin fonksiyonları değiştirir. Ağırlık kaybı ve egzersiz varlığında görülen üreme fonksiyonlarındaki azalmada besin alımının rolü ile ilgili bilgiler yetersizdir (29). Bireylerin sağlıklı beslenmesi yumurta, sperm kalitesini ve döllemeyi olumlu etkilediği bilinmektedir.

Vücut ağırlığı üreme sağlığı açısından önemli bir faktördür. Beden Kütle İndeksi- nin 18.5 ile 24.9 kg/m² arasında olmak koruyucu iken 18.5 kg/m²'nin altında olması çocuk sahibi olmayı engelleyen bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Erkeklerde Beden Kütle İndeksi arttıkça testosteron düzeyinde azalma olduğu bildirilmektedir (30,31). Obezite, üreme sisteminde çeşitli değişikliklere yol açar. Erkeklerde obezitenin en önemli etkisi testosteron miktarında azalmadır. Birçok erkek deneysel hayvanda üreme sistemi fonksiyonlarında önemli hasara yol açtığı belirtilmektedir. Erkek obezlerde testiküler büyüklük normal olmasına karşın testosteronun plazma düzeyi azalmaktadır. Bu azalma cinsiyet hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) azalmasına yol açmaktadır. SHBG hormonun azalması da insülin seviyesini artırır ve insülin direnci görülür. Normal kilolu ve hafif şişman bireylerde total testostereona göre serbest testostereon seviyesinde her hangi bir değişiklik yoktur. Fakat morbid obezlerde serbest testostereon seviyesi de düşebilmektedir. Yine erkeklerde ağırlıktaki artışla ilişkili olarak estradiol ve estrone konsantrasyonlarında artış görülmektedir. Testostereon ve SHBG'deki değişikliklere rağmen hipofiz gonadotropinleri aynı kalmaktadır (32).

Testis ve Obezite İlişkisi

Testis büyüklüğü	N
Serum testostereon (total)	↓
(serbest)	N
SHBG	↓
Testostereon üretimi	N
FSH-LH (bazal)	N
LHRH yanıtı	N
HCG uyarımı	N
Oestrone ve oestradiol üretimi	↑

Obezite kadar yetersiz enerji alımı ve vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin altına inmesi de üreme sağlığını olumsuz etkilemektedir. Özellikle erkeklerin düşük kalorili beslendiklerinde seks yapma yeteneklerinde azalma, sperm hareketliliğinde ise düşüklük olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Popüler diyetlerde birçok besin grubunun diyetten çıkarılması, ağırlık kaybı nedeniyle ya da yaşam tarzı olarak düşük kalorili beslenmeyi seçen erkekleri bekleyen en önemli sorunlardan biri kısırlıktır. Kısa sürede hızlı kilo kaybına neden olan düşük enerjili diyetler, tek tip besine dayalı diyetler ve karbonhidrat ile proteini ayıran diyetler de üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyerek kısırlığa yol açabilmektedir. Beslenme programından günlük ihtiyaç duyulan besin öğelerinden biri diyetten çıkarıldığında ve vücudunuzun gereksinimi olan enerji miktarından daha düşük enerji aldığında oluşan beslenme şekli kısırlığa yol açabilmektedir. Denetimsiz ağırlık kaybı ile erkeklerde testosteron, kadınlarda östrojen hormonu düzeyinde düşüklük olurken, erkeklerde %25 oranında kilo vermeye bağlı sperm sayısında ve kalitesinde düşüklük görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde %3-5 oranında görülen yemek yeme davranış bozuklukları üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Özellikle anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza kısırlık için en önemli risk faktörüdür (31).

Düzenli alkol alımı erkeklerde testislerde toksik etki yaratmaktadır. Buna ek olarak ereksiyon kaybı, sperm sayısında ve kalitesinde azalma gözlenecek en önemli sorundur. Sigara kullanımı ile erkeklerde sperm üretiminde azalma, kadınlarda yumurtanın kalitesinde ciddi hasarlar meydana gelmektedir. Aşırı egzersiz erkeklerde testosteron düzeyinde baskılayarak sperm üretimini azaltmaktadır. Bunlara ek olarak diyetle alınan düşük miktarda demir, çinko, B₁₂ vitamini ve düşük kaliteli protein kaynakları kısırlık için zemin hazırlamaktadır.

Selenyum, erkek fertilitesinde testosteron hormonunun biyosentezi ve spermatozoanın oluşumu ve normal gelişimi için gerekli bir mineraldir. Norveçli subfertil erkeklerde, seminal plazma selenyum konsantrasyonları ile spermatozoa konsantrasyonu pozitif ilişkili bulunmuştur. Yetersiz selenyumlu diyetle beslenen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda sperm yapısında anormallikler görülmüştür. Kuyruk kısmında kopmalara neden olarak fertilizasyon olasılığının azaldığı, bunun nedenin glutatyon peroksidaz (GPx4) enziminin sperm hücrelerinin gelişimini oksidatif strese koruması olduğu ifade edilmektedir. GPx4 spermin stabilitesi ve hareketi için gerekli olan yapısal değişikliklerden sorumlu olduğu ifade edilmektedir (33). Subfertil erkeklere 3 ay boyunca günde 100 µg selenyum takviyesinin sperm hareketini önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (34). E vitamini sayesinde sperm miktarını ve cinsel organlara giden kan dolaşımını hızlandırarak seks dürtüsünün arttığı, temel yağ asitleri ve antioksidanlarla seks hormonlarının üretimini hızlandığı ifade edilmektedir (31).

Ayrıca çok düşük yağlı ve kolesterolsüz diyetler de kısırlığa yol açabilmektedir. Zira yağ asitleri ve kolesterol östrojen ve testosteron hormonlarının yapımı için gereklidir. Düşük kalorili diyetlerde enerjinin yağdan gelen miktarının %20'nin altında olması üreme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle yağı çok kısıtlı veya yağsız diyetler önerilmemektedir.

Hem enerji depolarının sağlanması hem de enerji dengesi açısından leptin beyin fonksiyonları üzerinde potansiyel bir uyarandır. Enerji dengesinin sağlanmasında, açlığı ve tokluğu düzenlemede rol oynamaktadır. Normal vücut ağırlığının korunmasını da sağlar. Son veriler, leptinin santral sinir sistemi için gerekli enerji depoları üzerindeki etki mekanizmasının yanında, yağ depolarının büyüklüğü hakkındaki bilgiyi sağlamak için endokrin sistemle ilişki

içine giren yağ dokularından sentezlenen bir hormon olduğunu göstermektedir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar leptinin pubertenin başlangıcında önemli bir rolü olduğunu ve üreme fonksiyonlarını geliştirdiğini göstermektedir. Leptin, gonadotropin-gonadal aksislerini regüle etmektedir. Hipotalamus, leptinin aktivitesinde önemlidir. Leptin seviyesi kadınlarda, erkeklerden fazladır. Bu nedenle leptinin üreme sistemi üzerindeki etkisi erkek ve kadınlarda farklıdır. Erkek fareler üzerinde yapılan çalışmalar, leptinle tedavi edilen erkek farelerin kontrol grubuna göre testiküler ağırlıklarında artış olduğunu göstermektedir. Leptinin seminifer (tohum) tübüllerde hücresel aktiviteyi uyardığı düşünülmektedir. Seminal keselerin ağırlığının artması, epitelyum boyun artmasına eşlik etmekte ve testosteronun dolaşımdaki seviyesinin artmasını sağlamaktadır (35). Hareketsiz yaşam kadar aşırı fiziksel aktivite de sakıncalıdır. Erkeklerde aşırı fiziksel aktivite testosteron düzeyini baskılayarak sperm üretimini baskılayabilmektedir (31).

Öneriler

WHO, Amerika ve Türkiye Beslenme Rehberlerinin yeterli ve dengeli beslenmeye ilişkin önerileri aşağıda özetlenmiştir;

- Enerji alımı dengelenmeli ve kilo alımı kontrol altına alınmalıdır.
- Yiyecek çeşitliliği sağlanmalı; sağlığı geliştirmek için gerekli olan besin öğelerinin her birinden alınmalıdır.
- Total yağlardan gelen enerji alımı azaltılarak %15–30 arasında, doymuş yağlar ise %10'un altında tutulmalı, yerine doymamış yağların tüketimi tercih edilmelidir.
- Sebze, meyve, tam tahıl, fındık, ceviz, kuru baklagiller gibi ürünlerin tüketimi artırılmalıdır.
- Karbonhidrat alımı sınırlanmalı (%55–75), basit şeker tüketimi azaltılmalı (%10'u geçmemeli) ve kompleks karbonhidrat-

ların tüketimi artırılmalıdır. Daha az rafine edilmiş tahıl ürünleri tüketilerek posa alımı artırılmalıdır.

- Günlük kolesterol alımı 300 mg' ın altında tutulmalıdır.
- Yağı azaltılmış veya yağsız süt ve süt ürünleri kullanılmalıdır.
- Alkol alımı sınırlandırılmalıdır. Alkol alımı günlük 2 kutu bira veya 1 su bardağı şarap veya 1 kadeh sert içkiyi (rakı, viski vb.) geçmemelidir.
- İçme sularının florid içeriği 0.7–1.2 mg/litre düzeyinde olmalıdır.
- Fiziksel aktivite artırılmalıdır. Günde 40–50 dakika tempolu yürüyüşle bu öneri yerine getirilebilir.
- Tuz tüketimi azaltılmalı ve günde 5–6 g civarında alınmalıdır (11,36).

Sonuç olarak; yeterli ve dengeli beslenme doğumdan ölüme kadar insan yaşamı boyunca yalnız fizyolojik gereksinimin giderilmesi için değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyolojik gereksinimlerin giderilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Her gün yeterli ve dengeli beslenerek yenmesi gereken besin ve besin öğelerini dengeleme öğrenilirse her besinden ölçülü miktarlarda yenilebilir. Bu nedenle bireye özgü, yaşam tarzı ve koşullarına uygun bir beslenme düzeni benimsenmelidir. Hiçbir besin tek başına suçlu değil ve hiçbir besin de tek başına mucize yaratmaz. Yasaklar hiçbir zaman gerçekçi ve uzun süreli başarıya götürmezler. Dolayısıyla yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri doğrultusunda sağlıklı besin seçimi alışkanlıklarının kazandırılması, fiziksel aktivitenin mutlaka artırılması ve davranış değişikliği uygulamalarıyla hastalıklara yakalanma riski azalacak, yaşam kalitesi ve süresi artacaktır.

Kaynaklar

1. Yücecan S. Fonksiyonel Besinler. Uluslararası Katılımlı VI. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, Ankara 2001.
2. Köksal O. Beslenmede yağ ve lipitler. Gıda ve Beslenme. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Matbaası 2001.

3. Baysal A. Beslenme (9 bs.). Ankara: Hatiboğlu 2002.
4. Uyar B. Yetişkin bireylerin sağlıklı yeme indekslerinin belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2007.
5. Whitney NE, Rolfes S. Understanding Nutrition. Minneapolis/St. Paul: West Publishing Company 1996.
6. Saxelby C. Nutrition for life. Australia: Hardie Grant Books 2002.
7. Ersoy G. Okul Çağı ve Spor Yapan Çocukların Beslenmesi (1bs.). Ankara 2001.
8. Maurice, E., Shike, M., Ross, A.C., Caballero, B., Cousins, R. Modern Nutrition in Health and Disease (10 bs.): Lippincott Williams & Wilkins.
9. Annon. Diyet Yağları ve Sağlığımız: Son Görüşler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 1992;21:5-16.
10. WHO. World Cancer Report. Geneva: WHO 2003.
11. WHO. Diet, nutrient and prevention of chronic diseases World Health Organization (Rapor No: 797). Geneva: WHO 1999.
12. German, J.B., Dillard, C.J. Saturated fats: what dietary intake? American Journal of Clinical Nutrition, 2004;80:550-559.
13. Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood, JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. American Journal of Clinical Nutrition, 2005;82: 957-963.
14. Arthur A, Spector, MD. Lipid metabolism: Essential fatty acids."Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition". Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000.
15. Trumbo P, Schlicher S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Journal of American Dietetic Association, 2002;102(11):1621-1630.
16. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake. The American Journal of Medicine, 2002;113(9B):25-29.
17. Champe PC, Harvey RA. Biochemistry. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1994.
18. Pamuk F. Biyokimya. Ankara: Gazi Kitabevi 2000.
19. WHO. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. (Report No: 797). Geneva: World Health Organization 1991.
20. Anon. Carbohydrates in human nutrition. (Rapor No): Report of a joint FAO/WHO consultation 1998.
21. Mahan LK, Arlin M. Krause's food, nutrition and diet therapy. (9. bs.). Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996.
22. Coulston AM. The search continues for a tool to evaluate dietary quality. American Journal of Clinical Nutrition, 2001;74:417.
23. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi 2004.
24. Pekcan G. Hastanın Beslenme Durumunun Saptanması. Diyet El Kitabı. (Ed: Baysal A.) 3.Baskı Hatiboğlu Yayınları: 116, Ankara, 1999.
25. Yolsal N, Kaya A, Özden Y. Beslenme durumu değerlendirmede beden kütle indeksinin kullanımı. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1998;272: 43-48.
26. Ruel, M.T. Is dietary diversity an indicator of food security or dietary quality? A review of measurement issues and research needs. (Rapor No: 140). Washington, D.C: International Food Policy Research Institute 2002.
27. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR, Basiotis PP. Dietary Variety Increases the Probability of Nutrient Adequacy among Adults. Journal of Nutrition, 2004;134(7);1779-1785.
28. Ponce X, Ramirez E, Delisle H. A More Diversified Diet among Mexican Men May Also Be More Atherogenic. Journal of Nutrition 2006; 136 (11);2921-2927.
29. Popovic V, Casanueva FF. "Leptin, nutrition and reproduction: new insights". Hormones, 2002;1(4):204-217.
30. Susie Langley. Dublin'deki 27. Uluslararası Beslenme Konferansı 2006.
31. Dönmez S. Fark etmeden Diyet'le Yeni Bir Hayat 2007.
32. Bray G.A. Obesity and reproduction. Human Reproduction, 1997; 12 (suppl1)
33. Rayman PG. "The importance of selenium to human health", Lancet, 2000;356:233-41.
34. Iwanier K, Zachara B. "Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. J Androl 1995;16:441-47.
35. Hoggard N, Hunter L, Trayhurn P, Williams LM, Mercer JG. Leptin and reproduction. Proceedings of the Nutrition Society, 1998;57: 421-427.
36. WHO. Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases (Rapor No: 916). Geneva: WHO/FAO 2003.

Eretil işlev bozukluğu (ED), “bir erkeğin en az 6 ay süre ile seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürmesindeki yetersizlik” olarak tanımlanmakta olup sıklığının yaşlanma ile arttığı ve bu bozukluğun kişilerin ve partnerlerinin sosyal yaşamlarını ve ruh sağlığını olumsuz olarak etkilediği bildirilmektedir (1). Ülkemizde, Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, ED prevelansı ve bağlamlarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada ED’nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş olup bunun %33.2’si hafif, %27.5’i orta derecede, %8.5’i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (2). Uluslararası epidemiyolojik verilere baktığımızda ise önemli bir referans niteliğindeki Massachusetts yaşlanan erkek çalışması (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED’de %10 olarak bulunmuştur (3). Bu bulgular ışığında tüm dünyada 2025 yılında 322 milyon ED’li olgu olacağı öngörülmektedir.

Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Buna göre sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerindeki intermediolateral kolumnada bulunan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar ile kavernozaal sinir uçlarındaki uyarı netice-

sinde nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkmasını takiben L-arjininden tetrahidrobiopterinin (BH4)’de yer aldığı bir reaksiyonla lipofilik nitrik oksit (NO) oluşur. Oluşan bu NO kavernozaal düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltır ve kavernozaal düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısı ile kanın korpus kavernozaum içinde tutulmasına neden olur. Ereksiyon mekanizmasında çok sayıda nörotransmitterin görev aldığı ve yukarıda belirtilen mekanizmaların herhangi bir aşamasındaki aksaklığın erektile işlev bozukluğu ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (4). Yukarıdaki bilgilere göre ereksiyonun hormonal faktörler, vasküler yapılar, periferik ve santral mediatörler ile sinir sisteminin görev yaptığı kompleks bir bütünlüğün normal olarak işleyişini gerektirdiği açıkça görülmektedir. Bu sonuçlara göre Avrupa Üroloji Kılavuzlarında da (EAU) belirtildiği gibi ED etiolojisinde nörojenik, organik, vasküler, endokrinolojik ve psikolojik olarak sıralanabilen bozuklukların olduğu bildirilmektedir (5). Eretil fizyoloji ve patofizyoloji üzerine yapılan temel bilimsel ça-

lışmalar, ED'nin çoğunlukla koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid bozuklukları, sigara içme ve diyabetes mellitus gibi risk faktörleri ile ilişkili vasküler bir patoloji olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bilinen risk faktörlerinin yanısıra günümüzde teknolojik aletler, iklim ve coğrafi

koşullar ile mesleklerinde cinsel işlev bozuklukları etiyojisinde yer alabileceği ve bu faktörlerin de farklı mekanizmalarla ED'ye neden olabileceği bildirilmektedir.

Çeşitli mesleklerde farklı kimyasal ajanlara maruz kalılabilmektedir (Tablo 1) (6-10). Literatürü gözden geçirdiğimizde ilk

Tablo 1 • Meslekler ve Meslekler ile İlgili Maruz Kalınan Ajanlar

Kimyasal Ajanlar	Gözlenen Özel Etkiler (İ: İnsan, H: Hayvanlar)	Meslekler
Alkol	İ	Sosyal zararlı
Alkalizan ajanlar	H, İ	Kimya ve ilaç üretim işi
Anestezik ajanlar, nitroz oksit	H, İ	Tıp, diş hekimliği ve veteriner çalışanları
Kadmiyum	İ, H	Akü ve döküm sanayinde çalışanlar
Karbon disülfid	H, İ	İpek üretim işçileri
Karbon tetraklorid	H	Kimyasal laboratuvar ve kuru temizleme işi
Dietilstilbesterol (DES)	H, İ	DES üreticileri
Kloropren	İ, H	Lastik işçileri
Etilen oksit	H, İ	Dezenfektan işinde çalışanlar
Saç boyaları	H	Kozmetik işinde çalışanlar, kuaför ve berberler
Kurşun	İ, H	Akü işi, polis ve döküm sanayiinde çalışanlar
Manganez	İ	Kaynakçı, döküm işi ve fırın işçileri
Nikel	H	Döküm ve kaynak işçileri
Organic civa bileşikleri	H	Pestisid çalışanları
Flame retardant	H, İ	Giyim ve tekstil çalışanları
Pestisidler	H, İ	Çiftçiler, pestisid üretim işinde çalışanlar
Dibromokloropropan	İ	Atık yok etme işinde çalışanlar
Vinil klorid	İ	Polivinil klorür üretimi ve işlemi
Artmış karbondioksit	H	Bira fabrikası çalışanları, kimyasal madde üreticileri
Artmış ısı	İ, H	Fırın işçileri, cam fabrikasında çalışanlar
Microalgalar	İ, H	Radar operatörleri, hava mürettebatı, iletişim operatörleri
X-radyasyon	İ, H	Sağlık çalışanları, radyasyon işinde çalışanlara
Arsenik	İ, H	Tarım işçileri
Benzen	İ	Kimyasal işlerde çalışanlar, laboratuvar teknisyenleri
Organofosfat	İ, H	Tarım işçileri

olarak 1970'li yıllarda araştırmacıların ED etiyojijisinde yer alan ve klasik faktörler olarak kabul edilen diabetes mellitus, ateroskleroz, psikojenik faktörler ve travma gibi nedenlere ilave olarak çevresel kimyasal ve fiziksel ajanlardan kaynaklanan ve çalışan işlerle ilişkili faktörlerin ED etiyojijisinde yer alabileceğini bildirdikleri görülmektedir. Bununla ilişkili olarak İngiltere'de Espir isimli araştırmacı tarafından 1970 yılında pestisitlere maruz kalan 4 çiftçide impotans geliştiği bildirilmektedir (11). Burada, çiftçilerin organofosfatlara maruz kalmasının testosteron metabolizmasını bozarak ED'ye neden olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, ED'ye pestisitlerin sebep olması ile ilgili kanıt olarak bu ajanlardan uzak kalınması ile ereksiyonun normale dönmesi gösterilmektedir. Sonraki dönemlerde Peck'in yaptığı benzer çalışma ile bu durum bir kez daha ortaya konulmuştur (12). Aytaç ve arkadaşlarının 1987-1989 yılları arasında 797 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında ise yaş, eğitim, gelir düzeyi ve mesleki faktörlerin cinsel işlev bozuklukları ile olan ilişkisi değerlendirilmiş olup mesleğin ED ile ilişkili olduğu ve mavi yaka olarak bilinen ağır endüstri ve yapı işinde çalışanlarda beyaz yaka olarak bilinen daha hafif işlerde çalışanlara göre ED görülme oranının daha fazla olduğu bildirilmektedir (13). Buna karşın, benzer hasta grubunda Chew ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada beyaz yakalı olarak kabul edilen meslekler ile mavi yakalı mesleklerde çalışanlar arasında ED açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmektedir (14). Sonraki yıllarda Pinnock ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 612 erkek olgu değerlendirilmiş olup pek çok faktör için yapılan lojistik regresyon analizinde en önemli risk faktörünün yaş olduğu düşük gelir, düşük eğitim ve mesleğinde ED'ye katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (15).

Mesleklerin ED ile olan ilişkilerinin araştırılmasının 1990'lı yıllarda giderek yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. Takip eden dö-

nemlerde 1996 yılında Oliva ve arkadaşlarının androloji polikliniğine gelen ve ortalama yaşları 48.7 yıl olan 199 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında 7-14 yıl boyunca meslekleri gereği pestisit, solvent ve ısıya maruz kalanların ED açısından incelendiği ve bu çalışmanın ayrıntılı değerlendirmesinde pestisitlerde daha belirgin olmak bu maddelerin tümüne maruz kalanlarda bu maddelerle hiç karşılaşmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere ED saptandığı bildirilmektedir (7). Yine bu çalışmada bu ajanlara maruz kalmanın derecesi ile ED'nin arttığı da gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada unutulmaması gereken 12-14 yıllık takipleri yapılan olgularda %11 ile %34 arasında değişen sigara içimi, alkol kullanımı, hipertansiyon, ilaç kullanımı ve diabetes mellitus gibi patolojilerin olduğu ve bu durumlarında ED etiyojijisinde mesleklerle ilave olarak yer alması gereğidir. Yukarıda da belirtildiği üzere meslekler ya da çevresel ajanların ED ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda solventler ve ED ilişkilerinin yoğun olarak araştırıldığı görülmektedir. Mısır'dan Amr ve arkadaşlarının pestiside maruz kalan 173 olguyu kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında pestiside maruz kalan grup ile kontrol grubunda sırası ile %26.9 ve %4.2 oranlarında ED saptandığı bildirilmiştir (16). Bu çalışmada, pestisidlere 5 yıldan az 10 yıldan az, 15 yıldan fazla ve 20 yıldan fazla maruz kalanlarda ED oranları sırası ile %12.2, %17.8, %35 ve %35.8 olarak verilmektedir. Buna göre pestisit ve solvent benzeri ajanlara maruz kalmanın süresi ile ED oranının artacağı speküle edilse de bununla ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmadığı anlaşılmaktadır. Benzer tarzda yapılan bir başka çalışmada ise karbondisülfid gibi solventlere maruz kalanlarda ED gelişebileceği belirtilmiştir (17). Belçika'dan Vonhoorne ve arkadaşlarının yapmış olduğu yukarıda belirtilen çalışmada karbondisülfid ile ilgili yapay ipek fabrikasındaki 116 olgu içinde %15.7, kontrol kolunda ise %3.8 oranında

anlamli olacak şekilde ED saptandığı bildirilmektedir. Sonraki yıllarda yapılan benzer tarzda çalışmalarda da çalışılan yer ile ilgili olarak çeşitli ajanların ED gelişmesinde önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir (18). Görüldüğü üzere ED ile meslek ilişkisinin daha çok kimya sanayinde çalışanlarda ortaya konulduğu anlaşılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada Park ve arkadaşları gıda sanayinin bir kolunda 12 yıl ve üzeri çalışanlarda metil bromide maruz kalmanın ED ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, hastalara yapılan nörolojik incelemede periferik nöropati saptanmış olup sözkonusu maddenin nörotoksik etkisi nedeniyle buna neden olabileceği belirtilirken bu sanayiden uzaklaşmanın ED oranlarını düzeltmediği gösterilmiştir (19). Sabroe ve Olsen 1979 yılında organik solventlerin ED üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında marangoz işinde çalışanları incelemişler ve sonuçta bu meslek grubunda çalışanlarda %7.4, kontrol grubunda ise %1.4 oranında ED görüldüğünü bildirmişlerdir (20). Mesleklerin ED ile olan ilişkileri Tablo 1'de görülmektedir (20).

Mesleklerin ED'ye yol açması ile ilgili olarak pek çok teori ileri sürülmektedir. Erkek cinselliğindeki temel komponentin vasküler yapı olduğu ve pek çok faktörün doğrudan ya da dolaylı olarak bu yapıyı etkilediği bildirilmektedir. Buna göre endüstriyel ajanlarla ED ilişkisi çoğu zaman bu ajanların östrojenik ya da antiandrojenik özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. Geçmiş yıllarda erkek giyim faktöründe çalışıp sentetik östrojen, distilstilbesterol ve diğer endüstriyel ajanlara maruz kalanlarda erektil fonksiyonların olumsuz olarak etkilendiği belirtilmektedir (21). Literatürde pek çok çalışmada organik ajanların östrojenik ve antiandrojenik özellikleri nedeniyle ED'ye yol açabilecekleri bildirilmiştir (22-24). Brien ve arkadaşları 2000 yılında diklorodifenildikloroetilen (p,p'-DDE), olarak bilinen diklorodifeniltrikloroetan (yaygın ismi

DDT) metabolitinin ratlarda ED üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir ve bu çalışmada apomorfin ile indüklenen ereksiyonların bu maddelerin verilmesiyle kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (25). Bununla birlikte bu ratlarda ereksiyonların testosteron verilmesi ile düzeldiğinin gözlenmesinden dolayı araştırmacılar p,p'-DDE'nin androjen metabolizması üzerinden ereksiyon fonksiyonlarını bozduğunu belirtmektedirler. Yine karbondisülfid yapısındaki maddelerin serum gonadotropin seviyelerini değiştirdiği ve bununla ilişkili olarak hipotalamo-hipofizer bölgedeki testis ile ilişkili aksın çalışmasını bozduğu bildirilmektedir (26). Literatürde artifisiyel fiber üretim işinde çalışıp karbondisülfide maruz kalanlarda erektil işlev bozukluğu ve ejakülasyon bozukluklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada cinsel işlev bozukluğu saptanan erkek olguların yaklaşık üçte ikisinde sözkonusu çevresel ortama ait toksik maddelerden uzaklaşılmasıyla cinsel işlev bozukluklarının düzeldiği bildirilmektedir (26). Ancak erektil fonksiyonlardaki bu düzelmenin mesleki ortamdan uzaklaşmasının meydana getirdiği ruhsal düzelme mi ikincil olduğu ya da organik maddelere maruz kalınan toksisitenin azalmasıyla mı ilişkili olup olmadığı tam olarak anlaşılamamaktadır. Yinede toksinlere maruz kalma süresi ile 17 ketosteroidlerin ve azalan gonadotropinlerin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu olguların alınan testis biyopsilerinde spermatogenetik arreste ilave olarak leydig hücre yetersizliği gösterilmiştir. Buna göre yazarlar tarafından psikolojik faktörlerin etkili olabileceği ancak hipotalamik ya da testiküler fonksiyonların toksik ajanların etkisi ile çalışmalarının bozulmasının cinsel işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. İlginç olan bir başka çalışmada, oral kontraseptif işinde çalışan 25 erkeğin 5'inde jinekomasti ve bunların üçünde de libido kaybı ya da ED ortaya çıktığı belirtilmektedir (27). Böylece

bu sanayi işinde çalışanlarda steroid hormonların absorbe edilmesinin yukarıda ifade edilen bozukluklara yol açabileceği belirtilmektedir. Takip eden yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nden Landrigan isimli araştırmacı Alabama'da 39 olguyu prospektif olarak incelemiştir (28). Burada, kimyasal maddelerle ilgili işlerde çalışanlarda 4,4'-diaminostilben-2,2'-disülfonik asit (DAS) gibi bir ajana doğrudan maruz kalanlarda %36 oranında ED bildirilmiş olup yapılan hormonal incelemelerde %29 oranında testosteron seviyelerin 300 ng/dl altında olduğu belirtilmiştir. Benzer tarzda Quinn ve arkadaşları tarafından aynı mesleğe sahip farklı işçilerin incelenmesi sonrası ED oranı %25 olarak verilirken hastaların %37'sinde serum testosteron seviyelerinin normalden daha düşük olduğu gösterilmiştir (29). Burada ilginç olarak en az 4.7 yıl kimyasal ajanlara maruz kalmanın bir sınır değeri olarak ele alındığı görülmektedir. Uzun yıllardan beri skrotal hipertermisinin erkeklerde üreme fonksiyonlarını bozduğu bilinse de yüksek ısının ED üzerine olan etkilerinin tam olarak açık olmadığı görülmektedir. Bununla ilgili olarak John Bancroft isimli araştırmacının 1993 yılında yapmış olduğu oldukça ayrıntılı bir derlemede çalışılan yer ile ilgili yüksek ısının ED ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (30). Uzun süreli yüksek ısıya maruz kalan 31 erkekte yapılan uzun dönemli bir çalışmada erkeklerin %70'inin çeşitli derecelerde cinsel işlev bozukluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak bu olgularda testosteron seviyelerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir (30).

Yapılarında hipotalamo-hipofizer hormonal mekanizmayı bozacak maddeler içeren pestisidlerin ve organokarbonların bu yolla ereksiyonu bozmalarından başka çevresel ajanların nörotoksik etkileri nedeniyle de erektil fonksiyonu bozarak ED'ye neden olabileceği bildirilmektedir. DDT, bifeniller ve dioksinler gibi maddeler ED'ye olan olumsuz etkilerini düz kas fonksiyonları ve

nörotransmitterler üzerinden yapabilmektedirler (31-33). Di-izopropil florofosfatlar ve organofosfor insektisitler gibi çeşitli ajanlar kolinesteraz ve asetilkolinesteraz aktivitelerini inhibe edip asetilkolin birikimini artırarak sinir uçlarında kalıcı depolarizasyona yol açabilmekte ve böylece nörotoksik etki ile ED gelişebilmektedir (34,35). Yukarıda sayılan ve mesleklerin ED'ye yol açması ile ilgili daha çok organik bağları içeren çalışmaların yanı sıra 1997 yılında White ve Proctor isimli iki araştırmacının mesleklerle ilgili kimyasal ajanların davranış değişikliklerine yol açarak ED'la ilişkili olabileceğini belirttikleri gibi bu işlerde çalışmanın getirdiği ruhsal bozukluklarında ED ile ilişkili olabileceği anlaşılmaktadır (36). Burada, mesleğin yol açtığı depresyon ya da anksiyete gibi psikolojik faktörlerin cinsel istekte azalma, libido kaybı ve cinsel arzuyu azaltabileceği belirtilmektedir. Mesleklerin içinde bulunduğu koşullar nedeniyle öz saygının zamanla ortadan kalkmasına bağlı olarak kişilerde depresyon ve ED'ye yol açabileceği belirtilmektedir. Yine stresli işlerde çalışanlarda psikolojik faktörlere ilave olarak stresin hipotalamik gonadal aks döngüsünü bozacağı ve buna bağlı olarak cinsel işlev bozukluklarının olabileceği belirtilmektedir. Çalışmalarda psikolojik strese ilave olarak yorgunluğunda ED ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (30). Derpesif moda sahip olanlarda NPT'nin normal popülasyona göre anormal olduğu görülmüştür (37). Seyle ve arkadaşları stresin adrenal korteks yapısını ya da gonadal fonksiyonları bozarak hormonal mekanizma aracılığı ile ED'ye yol açabileceğini belirtmektedir (38). Bugün için yapılan çalışmaların sonuçlarına göre stresin serum testosteron seviyelerini azalttığına ilişkin çalışmalar olduğunu biliyoruz (30,38). Buna göre azalan testosteron seviyesinin ED ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Egzersizin ED'yi önlemede önemli olduğu bilindiğinden bazı mesleklerin sedanter yaşamdan dolayı ED ile ilişkili olabileceği belirtilebilir. İsrail'de

26 diabet kliniğindeki 1040 olgunun incelendiği bir araştırmada ED üzerine klinik, sosyoekonomik ve yaşam tarzlarının etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 57 yıl ve ortalama diabet süresi 8 yıl olarak belirtilmektedir (39). Şiddetli ED'un %30.1 olarak saptandığı bu araştırmada çalışma koşulları ile ilgili fiziksel aktivitenin erektil fonksiyonları sürdürmede koruyucu olduğu bildirilmektedir.

Meslekler ve çevresel ajanların ED ile olan ilişkilerini inceleyen çalışmalar içinde solventlerle birlikte üzerinde en çok çalışılan maddelerden biride kurşun olarak bilinmektedir. Yakın zamanda Anis ve arkadaşları kronik kurşuna maruz kalan işçilerde ED oranlarını araştırmış olup Mısır'da yapılan bu çalışmada kurşuna maruz kalan 34 olgu, sağlıklı olduğu belirtilen 15 olgu ile karşılaştırılmıştır (29). Bu çalışmanın diğerlerinden farklı olan yanı olguların penil protez takılan gruptan olması ve operasyon sırasında kavernoza dokü örneklerinin alınarak kurşun yoğunluğunun derecesine bakılmasıdır. Burada 34 hastanın 16'sında serum kurşun seviyesinin yüksek olduğu kontrol grubu serum kurşun seviyesi değerlendirmesinde ise hiçbir olguda kurşun yüksekliği tespit edilmediği belirtilmektedir. Kavernoza dokuların histolojik incelenmesinde ya da serum kurşun seviyelerinin ölçülmesinde kurşun yüksekliği oranlarının ED yakınması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiş ve sonuçta kurşun içinde çalışanların ED olasılıklarının bu mesleklerle ilişkisi olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Lacranjan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kronik kurşun toksisitesine maruz alanlarda %48 kontrol grubunda ise %14 oranında ED saptandığı bildirilmektedir (40). Bu sonuçların sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla da ortaya konulduğu gösterilmiştir (41).

Alkol ve sigaranın ED ile ilişkili olduğu oldukça iyi bilinen bir durum iken örneğin

alkol ya da sigara ile doğrudan ilişkili barman, tütün işletmeciliği gibi mesleklerde çalışanlarda ED'nin oranlarını içeren çalışmaların yeterli olmadığı görülmektedir (42). Bu konuda tütün işletmelerinde çalışanlarda ED oranının daha yüksek olduğu belirtilmekle beraber tek faktörün sigara içimi olup olmadığı açık değildir (42). Yine beslenmenin cinsel işlev bozukluğundaki önemi ateroskleroza bağlı olarak meydana gelse de örneğin yemek işinde çalışanlarda ED oranını gösteren izole bozukluklar ile ilgili bir çalışma bizim bilgilerimize göre bilinmemektedir. Yinede bazı mesleklerin örneğin restaurant işinde çalışanların yeme alışkanlıklarının fazlalığına bağlı olarak ED olabileceği speküle edilebilir.

Radyasyonun insan vücudunda pek çok sistemi olumsuz olarak etkilediği oldukça iyi bilinmektedir. Bununla ilişkili olarak Bulgaristan'da radyasyon ile ilgili bir işte çalışan ve radyasyona maruziyetin 3 ile 8 yıl arasında değiştiği 100 olgunun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonunda radyasyona maruz kalanlar içinde 29 olguda kontrol grubunda ise yalnızca bir olguda cinsel işlev bozukluğu saptanmış olup radyasyona maruz kalan grupta leydig hücre fonksiyonlarının bozulmasının cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği belirtilse de bu durumun tam olarak biyokimyasal incelemelerde ortaya konulmadığı ve cinsel işlevin nasıl değerlendirildiği anlaşılamamaktadır (43).

Tam olarak belki meslek şeklinde kabul etmesek bile profesyonel olarak bisiklet kullananlarda bisiklet kullanım süresi ile de ilişkili olmak üzere perineal bölgede, penis ve testis ile skrotumda hissizlik oluşmasına bağlı olarak ED gelişebileceği belirtilmiştir (44,45). Bir çalışmada bisiklet yarışları sonrası %21 oranında genital duyarsızlık olduğu ve bunların %13'ünde ED geliştiği bildirilmiştir (46). Bir başka çalışmada ise profesyonel bisiklet sürücülerinde %61 oranında genital duyarsızlık saptanırken bunlar içinde ED oranı %19 olarak verilmektedir

(47). Erektile disfonksiyon oranlarının özellikle haftada 400 km üzerinde bisiklet kullananlarda daha fazla olduğu da belirtilmektedir (47). Bisiklet kullanıcıları içinde özellikle bu işi profesyonel olarak yapanlar ile dağ bisikleti kullananlarda ED oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (48). Schwarzer ve arkadaşlarının “bisiklet sürücüler ve penil oksijenizasyon: Sele tipi” isimli araştırmalarında seleda oturma penil kan akımını azalttığı ve bunun da uzun dönemde ED ile ilişkili olabileceği ortalama yaşları 26.8 olan 20 sağlıklı atletik erişkinde gösterilmiştir (49). Bisiklet kullanıcılarında sele tiplerinin ED ile ilişkili olabileceği ve uzun olmayan seleda daha az ED yaptığı belirtilmiştir. Bununla ilgili olarak burunlu sele kullananlarda %73 burunsuz sele kullananlarda ise %18 oranlarında ED saptandığı belirtilmiştir (50). Yukarıdaki çalışmalara karşın Taylor isimli araştırmacı 688 bisiklet kullanıcısında %17 oranında ED saptandığını ve bu oranın kontrol kolundan farklı olmadığını dolayısı ile ED etiolojisinde diğer faktörlerin bisiklet kullanımından ziyade göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmektedir (51).

Dünyada sosyoekonomik yönden iyi olanların seksten daha fazla aldıkları ya da istekli oldukları bilinen bir gerçektir. Bununla ilişkili olarak gelir düzeyi yüksek bir işte çalışanların gelir düzeyi düşük olanlara göre daha iyi bir cinsel yaşantılarının olacağı düşünülebilir. Massachusetts yaşlanan erkek çalışmasında da gelir düzeyi 40.000 doların altında olanlarda ED oranı %26 olarak verilirken 40.000 doların üzerinde olanlarda bu oran %21 olarak belirtilmektedir (3). Mesleklerin ED ile olan ilişkileri daha sık olarak incelenirken meslek ejakülasyon ilişkisinin yok denecek kadar az olduğu anlaşılmaktadır. Bununla ilişkili olarak 2005 yılında 569 olgunun incelendiği bir çalışmada aktif olarak çalışan personelde pasif olanlara göre erken ejakülasyon görülme olasılığının anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52).

Mesleklerin erkek cinsel işlev bozuklukları ile olan ilişkisi yakın zamanlarda araştırılmaya başlanmışken mesleklerin ve çevresel ajanların üreme sağlığı üzerine olan etkisinin daha sık araştırıldığı anlaşılmaktadır (53-64). Erkek infertilitesi, bir erkeğin normal bir kadın partner varlığında korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda konsepsiyon meydana gelmemesi veya çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite çiftlerin ruh sağlığı ile sosyal yaşamlarını etkileyen önemli bir sorun olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında 6.5 milyon çiftin çocuk sahibi olamama nedeniyle infertilite kliniklerine başvurduğu bilinmektedir (65). İnfertilite sebepleri incelenirken olguların %50'sinde sadece kadın faktörünün, %30'unda sadece erkek faktörünün ve geri kalan %20'lik grupta da hem erkek hem de kadın faktörünün sorumlu olduğunu biliyoruz (66). Erkeklerde infertilite nedenleri araştırılmasında, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzlarında 7057 hastanın değerlendirilmesi sonrası infertilitede en büyük nedenin idiyopatik olduğu bunu %12.3'lük oranla varikoselin ve %6.3 oranla da üriner infeksiyonların izlediği anlaşılmaktadır (67). Erkek infertilitesi değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla ilişkili olarak genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, inmemiş testis gibi patolojiler, beslenme, çevre kirliliğinin artması, radyasyon, kimyasal maddelere maruz kalma, sigara tüketiminin artması, ürogenital sistem infeksiyonları, alkol ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gibi çevresel sebepler sıralanabilir. Yukarıdaki faktörlere ilave olarak yapılan çalışmalara göre son bir iki dekadat erkeklerde sperm sayısının giderek azalmasının çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilişkili olabileceği ve bu durumun erkeklerdeki infertilite sebepleri içerisinde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Gerçekten de infertilite tarihi binlerce yıl öncesine uzanmasına rağmen

men çevresel faktörler ile mesleklerin erkek fertilitesi ile olan ilişkisinin incelenmesinin son birkaç dekat hariç olmak üzere ortaya konulmadığı anlaşılmaktadır. Semen üzerine etki eden faktörlerin araştırıldığı 2 yıllık takip süreli bir çalışmada 93 infertil erkek incelenmiş olup yaş ve mesleki durumların infertilite ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (68). Yukarıdaki çalışmaya benzer birkaç çalışma olsa da yakın zamanda yapılan çalışmalarda çevresel faktörler ve bununla ilişkili olarak mesleklerin üreme sağlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bununla ilgili olarak meslek ya da kimyasal maddelerin erkek üreme sağlığını etkileyebileceği konusundaki ilk düşünceler 1970'li yıllarda ortaya çıkmaya başlamış ve 1975 yılında kurşun çalışanlarında üreme sağlığının bozulacağı bildirilmiştir (69). Bundan iki yıl sonra bir pestisit olan dibromokloropropan'ın (DBCP) sperm sayısını belirgin olarak azaltarak infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir. Toppari ve Cheek gibi araştırmacılar organoklorid gibi pestisit ve solventlerin östrojenik ve antiandrojenik etkilere bağlı olarak üreme sistemini etkileyebileceğini belirtmektedirler (70). Bazı çalışmalarda DDT benzeri maddelere maruz kalmanın sperm sayısını azaltarak, sperm motilitesini bozarak, semen volümünü değiştirerek ya da anormal sperm üretimine neden olarak çocuk doğumlarına olumsuz etki ettiği gösterilmiştir (71-74). Bundan başka pestisidlere maruz kalanlarda fertilitenin azalması ve doğum defeklerinin artması DDT'ye maruz kalan işlerde çalışanlarda bu maddenin olumsuz etki edeceğini düşündürmektedir (75). DDT'nin üreme ile ilgili endokrin metabolizmayı bozduğu da gösterilmiştir (76). Yine çalışmalarda testiküler ağırlığın azaldığı implante fetüslerin azaldığı fertilitate ve sperm sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (77,78). Mesleklerle ilişkili solventlerin üreme sağlığına etki edebileceği yukarıdakilere benzer pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Cherry ve arkadaşları tarafından 1992-2002 tarihleri

arasında İngiltere'de 14 fertilitate kliniğinde yapılan bir çalışmada 874 olgu değerlendirilmiş olup bu olguların özellikle glikol eter olmak üzere bir solvante maruz kalan bir işte görevli oldukları belirtilmektedir (79). Bu çalışmada sperm sayılarının bu grupta anlamlı olarak düşük olduğu ve bu durumun infertilite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kanada'da yapılan bir başka çalışmada ise meslekleri gereği organik solventlere maruz kalmanın erkek fertilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir antinematodal ajan olan dibromokloropropana (DBCP) maruz kalmanın sperm sayısını belirgin olarak düşürdüğünün saptanmasından sonra çevresel faktörlerin spermatogenezi farklı seviyelerde bozacağı bildirilmiştir (80). DeneySEL çalışmalarda örneğin heksan'ın Sertoli hücrelerini olumsuz olarak etkileyerek testis volümü ve spermatogenezi bozduğu gösterilmiştir (81). Ancak bununla ilgili insan çalışmalarının tam olarak açık olmadığı anlaşılmaktadır. Yine perkloretilen, trikloretilen, sitren ve etilen glikol eter gibi organik solventlerin ki bu solventler boya madelelerinde, mürekkeplerde ve yazıcılarda bulunmaktadır sperm fonksiyonlarını etkilediği hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Yukarıdakilere benzer pek çok çalışmada gerek çiftçiler ve boya sanayinde çalışanlar gerekse de diğer mesleklerde solventlere maruz kalınması ile sperm sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (82-85).

Çevresel faktörler ve infertilite ilişkisi ile ilgili olarak üzerinde en çok durulan konulardan biri ısı ile erkek fertilitesi arasındaki ilişkidir. Uzun yıllardan beri skrotal hipertermisinin infertilite ile ilişkili olabileceği çeşitli araştırmalarda belirtilmiştir (86-88). Normal sperm üretimi için skrotal ısının normal vücut ısısından 2-3 derece daha az olması gerekmektedir. Bu durum testisteki ısının arttığı varikosel, inmemiş testis ve paralitık hastalar ile uzun süre sandalyede oturarak testis ısısının arttığı durumlar da sperm sayısının azalmasıyla gösterilmiştir (39, 40). İlk olarak 1977 yılında bir fırın

işçisi ile bir mekanik işçisinde yüksek ısıya bağlı olarak infertilite geliştiği bildirilmiştir (89). Yine 1979 ve 1980 yıllarında özellikle ağır tarım makinelerini kullanan şoförlerde oligoastenozoospermi ve azoosperminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (90). Talamanca ve arkadaşları 1996 yılında Roma'da benzer sigara içim alışkanlıkları ve yaşa sahip 72 taksi sürücüsünü 59 kontrol grubu ile karşılaştırmış olup bu çalışmada normal sperm formları %45.8 olarak verilirken kontrol grubunda bu oran %64 olarak bulunmuştur (91). Bu çalışmada, taksi sürücülerinin bu mesleği yapma zamanlarının uzunluğu ile sperm morfolojisindeki bozulma korele olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda sürücüler gibi mesleklerde çalışanlarda gaz, benzin, koku, emosyonel stres, vibrasyon ve uzun süre oturmaya bağlı skrotal ısının artması gibi faktörlere bağlı olarak spermatogenezin bozulacağı bildirilmiştir (92). Fransa'dan 402 fertil grup gebelik oranları ve gebeliğe ulaşma zamanları açısından incelenmiş ve sonuçta özellikle fırın işçileri ve kaynak işinde çalışanlarda gebeliğe ulaşma zamanlarının daha uzun olduğu görülmüştür (93). Buna göre fırın işçilerinde ilk 3 ayda gebeliğe ulaşma oranları %14 olarak verilirken bu oran kontrol grubunda %55 olarak saptanmış olup aynı oranlar 6 aylık periyodlar için fırın işçileri ve kontrol grubu için %29 ve %74 olarak belirtilmektedir. Figa Talamanca ve arkadaşlarının 1992 yılında yapılan çalışmasında ise seramik fırınında çalışanlarda kontrol grubuna göre çocuk sahibi olamama oranlarının daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir (94). Yine daha yakın zamanlarda Velez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada fırın işçileri, kaynak ve metalurji sanayiinde çalışanların gebelik için ısı açısından yüksek risk teşkil ettikleri belirtilmektedir (95). Isının spermatogenez üzerine olan olumsuz etkileri demir-çelik endüstrisi ile seramik işçileri gibi yüksek ısıya maruz kalanlarda da gösterilmiştir (96).

1992 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada kaynak işinde çalışanlarda 6 haftalık inceleme dönemi sonunda sperm sayısı ve morfolojisinde bozulma olduğu ve ısının etkisinin ortadan kalkmasıyla olumsuz etkilerin geri döndüğü gösterilmiştir (97). Bu çalışmalarda eleştirilecek ya da yapılması önerilen konular ortam ısısının nasıl ölçüldüğü ve nasıl olduğu ile skrotum ısılarının tayinidir. Yine 1977 ve 1980 yılında Rochotin ve arkadaşlarının 1069 infertil ve 4305 fertil olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında infertilitenin yüksek ısıya maruz alanlarda daha fazla olduğu yine yüksek ısıya maruz kalanlarda konsepsiyonun daha geç sağlandığı belirtilmektedir (98). Wong ve arkadaşları ise geçmiş yıllarda yapılan çalışmaların tersine ısı ve boyaların sperm sayısı ve semen parametreleri üzerine olumsuz olarak etki etmediğini belirtmektedir (99). Benzer şekilde İtalya'dan Buiatti ve arkadaşlarının çalışmasında da sürekli oturur pozisyonda çalışanlar ile sıkı elbise giyenlerde semen parametrelerinin normal popülasyondan farklı olmadığı ve bu iki parametrenin sperm sayıları olumsuz olarak etkilemediği belirtilmektedir (100).

Teknolojinin ve teknolojik aletlerin hızla geliştiği ve güncel yaşamımızda giderek daha fazla yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda Çin'de yapılan bir çalışma oldukça göze çarpmaktadır. Buna göre profesyonel olarak bilgisayar işiyle uğraşan ve infertilite yakınması olan 118 olgu, bilgisayar işiyle ilgili olmayan infertil 106 kontrol olgusu ve 125 fertil grup ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sperm sayısı, dansite, volüm ve motilitesinin bilgisayar kullanan grupta diğer gruplara kıyasla belirgin olmak üzere daha düşük olduğu saptanmıştır (101). Buna göre bilgisayar işinde çalışanların semen parametrelerinin bozulma olasılıklarının yüksek olabileceği belirtilmektedir. Ancak bu çalışmalarda patogenetik mekanizmanın tam olarak nasıl olduğu konusunda yeterli bilgi bulunmadığı anlaşılmaktadır. Yine çalışmalarda cep telefonu kullanımının sperm

parametrelerine olumsuz etki ettiği bildirilmekle beraber telefon işinde devamlı çalışanların semen parametrelerini inceleyen bir çalışma bizim bilgilerinize göre bulunmamaktadır. Chia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 218 infertil erkek fertilitesi olduğu bilinen 227 erkek olgu ile karşılaştırılmış olup çalışmanın sonunda elektromanyetik alanlarda görevli olanların sperm sayılarında ve gebelik oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulunduğu ortaya konulmuştur (102). Uzun süre mikrodalgaların yanında çalışanlarda da sperm sayısının azaldığı gösterilmiştir (103). Bundan başka, 640 infertil olgunun değerlendirildiği ve 218'inde infertilite nedenlerinin bulunduğu bir çalışmada teknisyenler ile profesyonel yöneticilerde servis ve büro işinde çalışanlara göre anlamlı olacak şekilde semen parametrelerinin daha kötü olduğu ve infertilite oranlarının bu grupta daha da yoğunlaştığı bildirilmektedir (104). Aslında bu çalışmada kontrol grubuna göre mesleğin infertilite ile ilişkisi olduğu ancak mesleklerin kendi içindeki değerlendirmelerinde bazı mesleklerin daha riskli olduğu anlaşılmaktadır. Buna göre üretim işinde çalışanlarda infertilite olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Sigara içimi bu çalışmada infertil grupla ilişkili bulunmuştur. Yine alkol tüketiminin özellikle günde 40 gr üzerinde olması ile infertilite ve semen parametrelerinin olumsuz olması arasında anlamlı ilişki saptandığı bilinmesine rağmen alkol ile

ilgili işlerde çalışanların fertilité değerlendirilmesini yapan çalışmaların yetersiz olduğu anlaşılmaktadır (104).

İnfertilite açısından yapılan çalışmalarda strese bağlı depresyonun serum testosteron seviyelerini azaltarak infertiliteye neden olabileceği bildirilmektedir. Ancak yine de bu konuda tam bir görüş birliğinin olmadığı da açıktır. Yine çalışılan mesleki ortamla ilişkili olmak üzere yaşanan stresin üreme sağlığını olumsuz olarak etkilediği bildirilmektedir. Fenster ve arkadaşları ise tersine psikolojik stresin infertilite ya da anormal semen parametreleri ile ilişkisiz olduğunu belirtmektedir (105).

Endüstri ve sanayileşme ile beraber günümüze kadar onlarca yıldır binlerce zararlı kimyasal maddelerin yaygın olarak pek çok işyeri ve bölgelerde kullanıldığı ve insanların doğrudan ya da dolaylı olarak bu maddelere maruz kaldıkları bilinmektedir (Tablo 3-7). Bu ajanların bir kısmının hem erkeklerde hem de kadınlarda üreme sağlığını olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir (106-109). Yine biliyoruz ki binlerce kimyasal ajan içinde çok az kısmının üreme ve cinsel sağlığa olan etkilerinin incelendiği anlaşılmaktadır. Kimyasal toksinlerin ya da maddelerin cilt ve akciğerden absorpsiyonu sonrası sperm DNA hasarı yapması, toksik metabolitlerin semen aracılığı ile gebe kadına transferi ve kadından erkeğe toksik ajanların taşınması yoluyla üreme sağlığını bozdukları düşünülmektedir (110). Bu arada kimyasallara maruz kalma süresi, doz, si-

Tablo 2 • Radyasyonun Semen Parametrelerine Olan Etkisi

Doz (cGy)	Etki	Sperm Fonksiyonlarının Geri Dönüşüm Zamanı
15-20	Minimal etki	-
20-50	Azoospermi (%20-60)	6-8 ay
50-100	Azoospermi (%50-80)	8-14 ay
100-200	Azoospermi (%90-100)	12-24 ay
>200	Azoospermi (%100)	>24 ay

Tablo 3 • Çalışılan Ortamdaki Toksinlerin Erkek Üreme Sağlığı ile Olan İlişkileri (134)

Madde Tipi	Düşük Sperm Parametreleri	Düşük Gebelik Oranları	Perinatal Mortalite Morbidite, Düşük
Aromatik Hidrokarbonlar	+		+
DBCP	+	+	
Etilen Dibromid	+	+	
Etilen glikol eter	+	+	
Etilen oksit			+
Kurşun	+	+	+
Manganez		+	
Metaller	+		+
Organik solventler			+
Boya			
Pestisidler	+		+
Petrokimya	+		+
Radyasyon			+
Lastik sanayi			+
Solvent	+	+	+
TDA ve DNT	+		

Tablo 4 • Meslek Türü ve Erkek Üreme Sağlığı Üzerine Olan Etkileri (134)

Madde Tipi	Düşük Sperm Parametreleri	Düşük Gebelik Oranları	Perinatal Mortalite Morbidite, Düşük
Tarım & herbisidler	+	+	+
Yapı işleri			+
Makinist			+
Asker (Vietnam)	+		
Plastik üretimi (sitren ve aseton)	+		
Matbaa endüstrisi			+
Mekanik servis işi	+		+
Taksi sürücüleri	+		
Tütün üretimi			+
Kaynakçı	+	+	

Tablo 5 • Meslekler ve İnfertilite Arasındaki İlişki

Isı	Sperm üretimi ve motilitede azalma
Kurşun	İnfertilite ve spontan abortus
Organik solventler	Kloropren: Sperm motilitesinde azalma; Morfolojik değişiklikler; Abortus; kromozomal değişiklikler. Libido azalması, impotans. Toluen: Libido azalması ve impotans. Spontan abortus. Etilen glikol: Üreme sistemine toksik
Pestisidler	Dibromokloropropan (DBCP): Azalmış sperm sayısı ve olası testiküler hasar

Tablo 6 • Mesleklerin Semen Parametrelerine Olan Etkileri

Çevresel Ajan	Olası Etkileri
Isı	Düşük sperm sayısı, morfolojisi, motilitesi
İyonize radyasyon	Azoospermi
İyonize olmayan radyasyon	Düşük sperm sayı ve motilitesi
Mikrodalga	
Elektromanyetik alanlar	
Metaller	Sperm morfoloji, sayı, motilite ve volümünde azalma
Kurşun, civa, kadmiyum, brom	
Östrojenler	Hormon seviyelerinde değişiklik
Sentetik (Dietilstilbesterol)	Jinekomasti, libido kaybı, impotans
Diet (lignanlar, mikoöstrojenler, fitoöstrojenler)	Düşük sperm sayısı
Metaller	Sperm morfoloji, sayı, motilite
Kurşun, civa, kadmiyum, brom	Hormonal dengesizlik
Solventler	Sperm morfoloji, sayı, impotans
Karbon disülfid, glükol eter	Hormonal dengesizlik

nerji ve kişisel faktörlerin kimyasal maddelerinin etkilerinin azalıp azalmaması ile ilgili olduğu bildirilmektedir.

Mesleklerin ED ile olan ilişkilerinde sedanter yaşayanlarda ED olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde aynı ilişkiyi üreme sağlığı konusunda da söyleyebiliriz. Buna göre Stoy isimli araştırmacının Danimarka'da yapmış olduğu bir çalışmada yaşları 18 ile 39 yıl arasında değişen 1747 olgunun haftalık ortalama çalışma saati 30 ve üzerinde olup bu çalışmada sedanter işlerde çalışanlarda ortalama sperm sayısı 30.6 milyon olarak belirtilirken aktif işlerde çalışanlarda ortalama sperm sayısı 40.5 milyon olarak belirtilmiştir (111). Bununla birlikte sperm sayısındaki sözkonusu farklılığa rağmen bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve gebelik oranları ile de bu durumun teyit edildiği belirtilmektedir. Aslında sedanter yaşamın sperm sayılarına olumsuz etki edeceği fikri oturur pozisyonda skrotal ısının daha da artarak infertiliteye neden olabilme düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Yazarlar çalışmada gerçekte skrotal ısının oturur pozisyonda çalışanlarda daha yüksek olduğunu ve

modern toplumlarda oturur pozisyonda çalışmanın giderek arttığını belirtmektedirler.

Ağır endüstriyel ortamların semen fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Metal çalışanlarında sperm motilitesinin bu işte çalışmayanlara göre daha fazla olmak üzere etkilendiği gösterilmiştir (112,113). Yukarıda bahsedilen ve üreme sağlığını olumsuz olarak etkilediği düşünülen metaller ile ilgili çok sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir. Üreme sağlığı ile ilgili olan metaller içerisinde üzerinde en çok çalışılan maddelerden birisi kurşundur. Kurşunun sperm parametrelerinde değişim yapması ve abortusa neden olması dışında babanın kurşuna maruz kalmasının çocuklarda doğum defektlerine yol açtığı bildirilmektedir (114,115). Ayrıca Apostoli ve arkadaşları tarafından anlamlı olmasa da kurşun maddesine maruz kalanlarda gebeliğe ulaşma zamanının normal popülasyona göre daha uzun olduğu saptanmıştır (116). Hayvan çalışmalarında da kurşunun sperm kromatin hasarına yol açtığı gösterilmiştir (117). Buna karşın Telisman ve arkadaşları kurşun ve kadmiyumun endokrin bozukluk yapmadan sperm sayısı-

nı etkileyebileceğini belirtmişlerdir (118). Bazı çalışmalarda ise kurşun ve kadmiyumun üreme sağlığına etkisiz olduğu belirtilmektedir (119). Laboratuvar hayvanlarında kromun yüksek seviyelerinin testiküler atrofiye yol açabileceği belirtilmiştir (120). Yine çelik işi gibi krom maddesine yüksek derecelerde maruz kalanlarda sperm sayılarının anormal olduğu farklı çalışmalarda belirtilmiştir (121).

Çevresel ajanlar germ hücrelerini gelişimlerinin farklı aşamalarında etkileyebilmektedirler. Bu konuda hayvan çalışmalarında daha geniş bilgi varken insan çalışmalarının daha sınırlı bilgi olduğu görülmektedir. Toksik ajanlar hücre ölümü, genetik hasar yaparak etkili olmaktadır. Yine bu maddeler nekroz ve apoptoza neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar testiküler toksinlerin etkisini göstermesinde apoptoz mekanizmasının son derece önemli olduğunu göstermektedir. Östrojenler gibi steroidlere maruz kalma FSH sekresyonunu negatif olarak etkilemekte bu da sperm yapımının azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda yine jinekomasti, hipogonadizm, inmemiş testis ya da testis kanseri gelişebilmektedir (122). Prenatal olarak östrojenlere maruz kalma gonadotropinleri inhibe ederek sertoli hücre gelişmesini engelleyecektir. 9,10-Dihidrofenantren, linuron, vinkozolin, DDT/DDE ve flutamidin endokrin fonksiyonları bozduğu bilinmektedir (123). Yukarıdaki gibi mesleki ortam gereği karşılaşılan çeşitli maddeler sperm yapımını bozabilmektedirler (124-125). Östrojenler özellikle oral kontraseptif işinde çalışanlarda, DDT ve soya fasulyesi gibi fitoöstrojenlere maruz kalanlarla ilişkilidir. Bu maddelerin üreme için gerekli hormonların regülasyonunu sağlayan testisteki sertoli hücrelerini etkilediği bilinmektedir. Erişkinlerdeki etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olsa da özellikle oral kontraseptif işinde çalışanlarda hormonal bozukluk olabileceği ve buna bağlı olarak sperm sayısında azalma olabileceği bilinmektedir (126). Yine intra-

uterin dönemde bu maddelerin normal çalışmasının skrotum gelişimi ve üretral devamlılık açısından da önemli olduğu bilinmektedir (6). Sentetik östrojenlerin 1940 ve 1970'li yıllardan beri düşüklere yol açtığı, sperm sayısını azalttığı bilinmektedir. Yukarıdaki çalışmalara karşın ağırlıklı olarak solventlerin infertilite ile ilişkili olarak incelendiği görülmektedir. Hidrokarbona maruz kalmanın bu ajana maruz kalmayanlara göre sperm parametrelerini bozduğu da gösterilmiştir (127). Yine DPP ve DPrP gibi pitalet esterlerine maruz kalmanın epididimal fonksiyonları belirgin olarak bozduğu ve testis ağırlığını etkilediği gösterilmiştir (128).

Uzun süre radyasyon gibi termal bir etkiye maruz kalmanında infertiliteye neden olabileceği belirtilmektedir (129) (Tablo 2). İyonizan radyasyonun spermatogenez üzerine olan etkilerinin hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan çalışmalar ile ortaya onulduğu bilinmektedir. 1970 yılında hapisanede yaşayıp gönüllü olan mahkumların testislerine x-ray verilmiş olup bu çalışmada 0.11 Gy dozundaki radyasyonun sperm sayısında anlamlı azalma yaptığı 3-5 Gy dozun ise kalıcı sterilite oluşturduğu anlaşılmıştır (130). Yine Çernobil nükleer faciasından sonra yapılan araştırmalarda erkeklerde sperm sayılarının anlamlı olarak bozulduğu gösterilmiştir (131). Prolifere olan spermatogonia çevresel toksinlerden en fazla etkilenen hücredir. Radyasyonun kromozomal bozukluk yaptığı da gözlenmiştir.

Her ne kadar ağır endüstri işinde çalışanlarda infertilite oranlarının yüksek olduğu bildirilse de bu çalışmaların prospektif, randomize olmaması ya da olgu sayısının yetersiz olması gibi nedenlerle oldukça eleştirildiği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda çoklu değişkenli analizlerin yapılmaması ya da bir metaanaliz eksikliği göze çarpan yetersizlikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna göre sözkonusu çalışmalarda meslek ile beraber diğer faktörle-

rinde infertilite ile ilişkili olabileceğini göz önünde bulundurmak durumunda olmalıyız. Sheiner ve arkadaşlarının erkek infertilitesi ve çevresel stres arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında 202 erkeğin 106'sında erkek infertilitesi olduğu 66'sında kadın infertilitesinin olduğu 30 olguda erkek ve kadın infertilitesinin olduğu görülmektedir (132). Bu çalışmada endüstri ve yapı işinde çalışanlarda diğer mesleklere göre daha fazla olmak üzere infertilite ile ilişki saptanmıştır (%78.6'ya karşılık %58.3, $p=0.044$). Bu arada endüstri ve yapı işinde çalışanların diğer işçilere nazaran daha düşük eğitim seviyesinde oldukları ve daha fazla sigara içtikleri de belirtilmektedir.

Son çalışmalar tütün endüstrisinde çalışanların daha düşük sperm konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir. 1987 ve 1996 yılları arasında Danimarka'da yapılan incelemede prenatal dönemde annesi sigara kullananlarda içilen paket sayısı ile de ilişkili olmak üzere kişilerin sigaraya maruz kalmayan annelerin çocuklarına göre anlamlı olmak üzere daha düşük sperm konsantrasyonuna sahip oldukları daha çok oligoastenospermilerinin olduğu gösterilmiştir (133).

Sonuç

Erkek üreme ve cinsel sağlığına olumsuz etki ettiğini düşündüğümüz ve klasik kitaplarda sıkça karşılaşılan nörolojik bozukluklar, hormonal faktörler, vasküler faktörler, psikolojik faktörler, varikosel, obstrüktif patolojiler ve genetik faktörlere ilave olarak endüstri ve sanayi kolları ile iletişim teknolojileri ve diğer teknolojik gereçlerle ilgili alanlarda çalışmanın da yeni etiyolojik nedenler olarak gözönünde bulundurulması gerektiği belirtilebilir. Çeşitli fiziksel ortam ve kimyasal maddelerin mesleklerle ilişkili olarak vasküler yapılar, nöronal yapılar, hormonal mekanizma ya da strese bağlı olarak erkek üreme sistemi ve cinsel sağlığını etkileyebileceği bildirilmekle beraber tek

başına mesleklerin mi yoksa pek çok faktörün mü aynı anda infertilite ya da erektil fonksiyonlar üzerine etkili olduğunun anlaşılmasının üreme ve ereksiyon mekanizmasının nispeten kompleks olmasından dolayı oldukça zor olduğu görünmektedir. Bu konuda daha fazla deneysel çalışmalar ile geniş olgu sayısına sahip randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA. 1993;270:83-90.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol. 2002;41: 298-304.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151:54-6.
4. Anafarta K. Erkek cinsel işlev bozuklukları. Temel Üroloji Kitabı. Editörler; Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 3. Baskı. 2007, 1013-6.
5. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D. Guidelines on Male sexual dysfunction. EAU guidelines. 2010, 4-12.
6. Burnett AL. Environmental erectile dysfunction: Can the environment really be hazardous to your erectile health? Journal of Andrology. 2008;29:229-36.
7. Oliva A, Giami A, Multigner L. Environmental Agents and Erectile Dysfunction: A Study in a Consulting Population. J Androl. 2002;23: 546-50.
8. Brien SE, Heaton JP, Raczy WJ, Adams MA. Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. J Urol. 2000;163:1315-21.
9. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. Environ Health Perspect. 1995;103:608-12.
10. Lancranjan I, Popescu HI, Klepsch I. Changes of the gonadic function in chronic carbon disulphide poisoning. Med Lav. 1969;60: 566-71.

11. Espir ML, Hall JW, Shirreffs JG, Stevens DL. Impotence in farm workers using toxic chemicals. *Br Med J*. 1970;693:423-5.
12. Peck AW. Impotence in farm workers. *Br Med J*. 1970;1:690.
13. Aytac I, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: Findings of the longitudinal Massachusetts Male Aging Study. *Social Science & Medicine*. 2000;51: 771-8.
14. Chew KK, Stuckey B, Bremner A, Earle C, Jamrozik K. Male erectile dysfunction: its prevalence in Western Australia and associated sociodemographic factors. *J Sex Med*. 2008;5:60-9.
15. Pinnock CB, Stapleton AMF and Marshall V. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *MJA*. 1999;171:353-7.
16. Amr MM, Halim ZS, Moussa SS. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Env Res*. 1997;73:193-9.
17. Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D. Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health*. 1994;49:273-8.
18. Shmunes E, Burton DJ. Urinary monitoring for diethylstilbestrol in male chemical workers. *J Occup Med*. 1981;23:179-82.
19. Park HJ, Lee KM, Nam JK, Park NC. A case of erectile dysfunction associated with chronic methyl bromide intoxication. *Int J Impot Res*. 2005;17:207-8.
20. Sabroe S, Olsen J. Health complaints and work conditions among lacquerers in the Danish furniture industry. *Scand J Soc Med*. 1979;7: 97-104.
21. Anis TH, El Karaksy A, Mostafa T, Gadalla A, Imam H, Hamdy L, Abu el-Alla O. Chronic lead exposure may be associated with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2007;4:1428-34.
22. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P. Male reproductive health. Environmental chemicals with estrogenic effects. *Env Health Perspect*. 1996;104:741-803.
23. Cheek AO, McLachlan JA. Environmental hormones and the male reproductive system. *J Androl*. 1998;19:5-10.
24. Ginsburg J. Tackling environmental endocrine disrupters. *Lancet*. 1996;347:1501-2
25. Brien SE, Heaton JP, Racz WJ, Adams MA. Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *J Urol*. 2000;163:1315-21.
26. Polsky JY, Aronson KJ, Heaton JP, Adams MA. Pesticides and polychlorinated biphenyls as potential risk factors for erectile dysfunction. *J Androl*. 2007;28:28-37.
27. Harrinton JM, Riviera RO, Lowry LK. Occupational exposure to synthetic estrogens-the need to establish safety standards. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1978;39:139-43.
28. Landrigan PJ, Melius JM, Rosenberg MJ, Coyo MJ, Binkin NJ. Reproductive hazards in the workplace. Development of epidemiologic research. *Scand J Work Environ Health*. 1983;9:83-8.
29. Quinn MM, Wegman DH, Greaves IA, Hammond SK, Ellenbecker MJ, Spark RF, Smith ER. Investigation of reports of sexual dysfunction among male chemical workers manufacturing stilbene derivatives. *AmJ Ind Med*. 1990;18:55-68.
30. Bancroft J. Impact of environment, stress, occupational, and other hazards on sexuality and sexual behaviour. *Environmental health perspectives supplements*. 1993;101:101-7.
31. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgens and penile erection: a review. *J Androl*. 1996;17:633-8.
32. Burnett AL. Neurophysiology of erectile function: androgenic effects. *J Androl*. 2003; 24:2-5.
33. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med*. 2006;3:382-404.
34. Edson EF. Agricultural pesticides. *Br Med J*. 1955;1:841-4.
35. Durham WF, Hayes WJ. Organic phosphorus poisoning and its therapy. With special reference to modes of action and compounds that reactivate inhibited cholinesterase. *Arch Environ Health*. 1962;5:21-47.
36. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet*. 1997;349:1239-43.
37. Nofzinger EA, Schwartz RM, Reynolds CF 3rd, Thase ME, Jennings JR, Frank E, Fasiczka AL, Garamoni GL, Kupfer DJ. Correlation of nocturnal penile tumescence and daytime affect intensity in depressed men. *Psychiatry Res*. 1993;49:139-50.
38. Seyle H. The stress of life. McGraw Hill, New York. 1956.
39. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, Harman-Bohem I, Murad H, Raz I. Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters

- associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care*. 2005;28:1739-44.
40. Lancranjan I, Popescu, HI, Klepsch I. Changes of the gonadic function in chronic carbon disulphide poisoning. *Med Lav*. 1969;60: 566-71.
 41. Youxin L, Yilan W. Studies of lead xposure on reproductive system: a review of work in China. *Biomed Environ Sci*. 1992;5:266-75.
 42. Chapman S. Erectile dysfunction and smoking: subverting tobacco industry images of masculine potency. *Tobacco Control*. 2006;15:73-74;
 43. Vascov L. On some changes in the spermogram of persons professionally exposed to ionizing radiation hazards. *Radiat Biol Ther*. 1975;9:679-82.
 44. Frauscher, F., A. Klauser, A. Hobisch, L. Pallwein, and A. Stenzl. Subclinical Microtraumatization of the Scrotal Contents in Extreme Mountain Biking. *The Lancet*. 2000;356:1414.
 45. Desai KM and Gingell JC. Hazards of long-distance cycling. *Br J Med*. 1989;298:1072-3.
 46. Andersen KV, Bovim G. Impotence and nerve entrapment in long distance amateur cyclists. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:233-40.
 47. Sommer F, Schwarzer U, Graf C, Klotz T, Engelmann U. Changes in penile blood flow during cycling—how does one prevent a decreased perfusion? *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126:939-43.
 48. Asplund C, Barkdull T, Weiss BD. Genitourinary problems in bicyclists. *Curr Sports Med Rep*. 2007;6:333-9.
 49. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, Cremer C and Engelmann U. Cycling and Penile Oxygen Pressure: the Type of Saddle Matters. *European Urology*. 2002;41:139-43.
 50. Frauscher, F., A. Klauser, A. Hobisch, L. Pallwein, and A. Stenzl. Subclinical Microtraumatization of the Scrotal Contents in Extreme Mountain Biking. *The Lancet* 2000;356:1414.
 51. Taylor JA, Kao TC, Albertsen PC and Shabsigh R. Bicycle riding and its relationship to the development of erectile dysfunction. *J Urol*. 2004;3:1028-31.
 52. Fasolo CB, Mirone V, Gentile V, Parazzini FC. Premature Ejaculation: Prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001—A Study of the Italian Society of Andrology (SIA) . The causes of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2005;2:376-82.
 53. Cheek AO, McLachlan A. Environmental hormones and the male reproductive system. *J Androl*. 1998;19:5-10.
 54. Thonneau P, Bujan L, Multigner L and Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Human Reproduction*. 1998;13:2122-5.
 55. Baird DD and Wilcox AJ. Effects of occupational exposures on the fertility of couples. *Occup Med*. 1986;1:361-74.
 56. Baird DD, Wilcox AJ and Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol*. 1986;124:470-80.
 57. Rachootin P and Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J. Occup. Med*. 1983;25:394-402.
 58. Jernes JE. Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod Toxicol*. 1988;2: 209-12.
 59. Kolstad HA, Bonde JP, Spano M. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72:135-41.
 60. Migliore L, Naccarati A, Zanello A. Assessment of sperm DNA integrity on workers exposed to styrene. *Hum Reprod*. 2002;17: 2912-18.
 61. National Toxicology Program, Centre for the Evaluation of Risks on Human Reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Styrene. NIH Publication No. 06-4475 2006. US Department of Health and Human Services.
 62. Bonde JP, Apostoli P. Any need to revisit the male reproductive toxicity of lead ? *Occup Environ Med*. 2005;62:2-3.
 63. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med*. 2006;56:544-53.
 64. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, 4th ed. ECE-TOC technical report No. 95. Brussels, Belgium, 2005.
 65. Chan PT, Sigman M. Male infertility: How to treat, prevent and colloorate with IVF doctors. AUA guidelines. 2009.
 66. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. EAU guidelines on male infertility. 2010, 1-7.
 67. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis

- of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
68. Kalyani R, Basavaraj PB, Kumar ML. Factors influencing quality of semen: a two year prospective study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50:890-5.
 69. Sallmen M. Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14: 219-22.
 70. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P. Male reproductive health. Environmental chemicals with estrogenic effects. *Env Health Perspect.* 1996;104:741-803.
 71. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101:378-87.
 72. Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med.* 1993;50:71-8.
 73. Bush B, Bennett A, Snow J. Polychlorinated biphenyl congeners p,p'-DDE and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1986;15:333-41.
 74. Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overtree J, Schiff I. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Env Health Persp.* 2002;110:229-33.
 75. Makita Y, Omura M. Effects of perinatal combined exposure to 1,1-dichloro-2,2 bis (p-chlorophenyl) ethylene and tributyltin on male reproductive system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;99:128-32.
 76. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, Avila MH, Ayotte P, Dewailly E, Dombrowski C, Rousseau F, Sanchez VD, Bailey JL. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl.* 2006;27:16-27.
 77. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Lindh C, Eleuteri P, Rescia M, Letter G, Cordelli E, Spano M, Hagmar L. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect.* 2005;113:175-9.
 78. Dalvie MA, Myers JE, Thompson ML, Robins TG, Dyer S, Riebow J, Molekwa J, Jeebhay M, Millar R, Kruger P. The long-term effects of DDT exposure on semen, fertility, and sexual function of malaria vector-control workers in Limpopo Province, South Africa. *Environ Res.* 2004;96:1-8.
 79. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, Dippnall M, Baillie H, Povey A; participating centres of Chaps-UK. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med.* 2008;65:708-14.
 80. Cherry NM, Labreche F, Collins J. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med.* 2001;58:635-40.
 81. Spencer PS, Kim MS, Sabri MI. Aromatic as well as aliphatic hydrocarbon solvent axonopathy. *Int J Hyg Environ Health.* 2002;205: 131-6.
 82. Maureen P. Occupational reproductive hazards. *Lancet.* 1997;349:1385-8.
 83. Potashnik G, Ben-Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril.* 1978;30: 444-7.
 84. Petrelli G, Mantovani A. Environmental risk-factors and male fertility and reproduction. *Contraception.* 2002;65:297-300.
 85. Magnúsdóttir EV, Thorsteinnsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Olafsdóttir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20:208-15.
 86. Mieusset R, Quintana-Casares PI, Sanchez-Partida LG. Effects of heating the testes and epididymides of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen. *J Reprod Fertil.* 1992;94:4345-52.
 87. Waites GMH. Ambient temperature. *J Reprod Fertil.* 1973;19:151-4.
 88. Watanabe A. The effect of heat on human spermatogenesis. *Kyushu J Med Sci.* 1959;10: 101-17.
 89. Mieusset R. and Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995;18:169-84.
 90. MacLeod J. and Hotchkiss RS. The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinology.* 1941;28:780-4.
 91. Figa-Talamanca I, Dell'Orco V, Pupi A. Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in the ceramics industry. *Reprod Toxicol.* 1992;6:517-23.
 92. Zorngiotti AW, Reiss H, Toth A. and Sealfon A. Effect of clothing on scrotal temperature in normal men and patients with poor semen. *Urology.* 1982;19:176-8.
 93. Thonneau P, Ducot B, Bujan L. Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int. J. Androl.* 1997;20:274-8.

94. Figa-Talamanca I, Cini C, Varricchio GC. Effects of prolonged automobile driving on male reproductive function: a study among taxi drivers. *Am J Indust Med.* 1996;30: 750-8.
95. Velez de la Calle JF, Rachou E, le Martelot MT, DucotB, Multigner L, Thonneau PF Male infertility risk factors in a French military population. *Hum Reprod.* 2001;16:481-6.
96. Bond JP and Giwercman A. Occupational hazards to male fecundity. *Reprod. Med. Rev.* 1995;4:59-73.
97. Bonde JP. Semen quality in welders exposed to radiant heat. *Br J Indust Med.* 1992;49:5-10.
98. Rachootin P. and Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med.* 1983;25:394-402.
99. Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:49-54.
100. Buiatti E, Barchielli A, Geddes M. Risk factors in male infertility: a case-control study. *Archs Environ Hlth.* 1984;4:266-70.
101. He J, Liu HC, Yu WZ, Zou HY. Semen analysis of sterile patients among occupational computermen. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008;14:914-6.
102. Chia SE, Tay SK. Occupational risk for male infertility: a case-control study of 218 infertile and 227 fertile men. *J Occup Environ Med.* 2001;43:946-51.
103. Ye LL, Suo YS, Cao WL, Chen M. Radar radiation damages sperm quality. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007;13:801-3.
104. Little J, Vainio H. Mutagenic lifestyles? A review of evidence of association between germ-cell mutations in human and smoking, alcohol consumption and use of 'recreational' drugs. *Mut res* 1994;331:131-51.
105. Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, Swan SH. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl.* 1997;18:194-202.
106. Kolstad HA, Bisanti L, Roeleveld N, Baldi R, Bonde JP and Joffe M. Time to pregnancy among male workers of the reinforced plastics industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *ASCLEPIOS, Scand J Work Environ Health.* 2000;26:353-8.
107. Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, orres-Calleja J, Pedron-Nuevo N Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril* 2000;73:221-8.
108. Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *Br Med Bull.* 2000;56:630-42.
109. Osse S, Ledholm OP, Ranstam J. Depressed Semen quality: a study over two decades. *Arch Androl.* 1984;2:113-6.
110. Gold EB, Lasley BL, Schenker MB. Reproductive Hazards-State of the art reviews-Introduction: RationalE for an update. *Occup Med.* 1994;9:363-72.
111. Baird DD. and Wilcox AJ. Effects of occupational exposures on the fertility of couples. *Occup Med.* 1986;1:361-74.
112. Støy J, Hjøllund NH, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP. Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl.* 2004;27:5-11.
113. Kenkel S, Rolf C, Nieschlag E. Occupational risks for male fertility: an analysis of patients attending a tertiary referral centre. *Int J Androl.* 2001;24:318-26.
114. Xuezhij J, Youxin L, Yilan W. Studies of lead exposure on reproductive system: a review of work in China. *Biomed Environ Sci.* 1992;5: 266-75.
115. Sallmen M, Linidbohm ML, Antila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Comm Health.* 1992;46:519-22.
116. Apostoli P, Bellini A, Porru S, Bisanti L. The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. *Am J Ind Med.* 2000;38: 310-5.
117. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl.* 1983;3:387-92.
118. Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 1999;71:690-6.
119. Tas S, Lauwerys R, Lison D. Occupational hazards for the male reproductive system. *Crit Rev Toxicol.* 1996;26:261-307.
120. Sallmen M. Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14: 219-22.
121. Lähdetie J. Occupation- and exposure-related studies on human sperm. *Occup Environ Med.* 1995;37:922-30.
122. Wakui S, Takagi F, Muto T, Yokoo K, Hirono S, Kobayashi Y, Shiota K, Akahori F, Suzuki Y, Hano H, Endou H, Kanai Y Spermatogenesis in aged rats after prenatal 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl exposure. *Toxicology.* 2007;238:186-91.

123. Heindel JJ, Gulati DK, Mounce RC, Russell SR, Lamb JC 4th. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;12: 508–18.
124. Foster PM, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:97–9.
125. Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med.* 1989;46:399–406.
126. Rosenberg MJ, Wyrobek AJ, Ratcliffe J, Gordon LA, Watchmaker G, Fox SH. Sperm as an indicator of reproductive risk among petroleum refinery workers. *Br J Ind Med.* 1985;42:123–7.
127. Korach KS. Surprising places of estrogenic activity. *Endocrinology.* 1993;132: 2277–8.
128. Whelan EA, Grajewski B, Wild DK, Schnorr TM, Alderfer R. Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative: II. Perceived libido and potency. *Am J Ind Med.* 1996;29:59–65.
129. Meistrich ML, Van Beek M. E.A.B. Radiation sensitivity of the Human testis. *Advances in Radiation Biology.* 1990;14:227–68.
130. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl.* 1983;3:387–92.
131. Cheburkov YY, Cheburkova OP. Disorders of spermatogenesis in people working at the clean-up of the Chernobyl nuclear plant accident. *Radiat Biol Radioecol.* 1993;33: 771–4.
132. Sheiner EK, Sheiner E, Carel R, Potashnik G, Shoham-Vardi I. Potential association between male infertility and occupational psychological stress. *J Occup Environ Med.* 2002;44: 1093–9.
133. James WH. Male reproductive hazards and occupation. *Lancet.* 1996;16:347:773.
134. Claman P. Men at risk. Occupation and male infertility. Sexuality, reproduction, menopause. 2004;2:19–26.

Maden Çalışanları Genel Sağlık ve Güvenliği

Madencilik etkinlikleri, madenlerin çıkarılması, taşınması ve fabrikada işlenmesine kadar bir bütün olarak değerlendirildiğinde çevreye ve insan sağlığına verebileceği zararlar nedeniyle üzerinde durulması gereken bir işletme sürecidir. Madenin üretilmesinde çevresel kirlenmeye ve dolayısı ile çalışan kişi, ailesi ve çevresindeki kişilerin de etkilenmesi mümkün olan durumlar söz konusudur. Bu olası durumlar şunlardır:

1. Ekosistemin bozulması: Maden cevherinin çıkarılması amacıyla gerçekleştirilen sıyırma işlemi sırasında tüm bitki örtüsünün tahrip edilmesi söz konusudur. Bu işlem alana özgü ekosistemin yok olmasına neden olmaktadır. Yöreye özgü endemik bitkilerin yok olması da bu sırada gerçekleşen olumsuzluklardan birisidir. Madencilik endüstrisinin çevre açısından yarattığı en büyük tehlike olarak kabul edilen asit maden drenajı, pası adı verilen içinde cevher bulunmayan veya öyle olduğu kabul edilen kayaların içindeki sülfürün, hava ve su ile temas ederek sülfürik aside dönüşmesi sonucu gerçekleşir. Yağmur sularının atık kaya veya liç yığınlarından sızması, uzun yıllar sürekli olarak devam eden asit maden drenajına neden olur.

2. Asit yağmuru: Hava kirleticiler içinde yer alan kükürt ve azot oksitlerin havadaki suyla, yağmurla birlikteliği asit yağmuruna neden olur. Oluşan sülfirik asit ve nitrik asit yağmuru bitkilerde kısa ve uzun süreli etkilere neden olarak, maden işletmesinin yakın ve uzak çevresinde değişik boyutlarda yeşil örtünün yok olmasına yol açar. Bu etki uzun süreçte değişik sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına da neden olur. Ayrıca maden işletmesinde nikel ve kobaltın elde edilmesinde yığın liç işleminde sülfürik asit kullanılmaktadır. Cevher yığınlarına püskürtülen asitin bir bölümünün havaya karışması da kaçınılmazdır. Bu bağlamda liç işleminde kullanılan sülfürik asit, kükürt dioksit nedeniyle oluşacak sülfürik asit ve azot oksitler nedeniyle oluşacak nitrik asit bir arada sinerjik etki gösterecek ve asit yağmuru etkisi katlanarak artmaktadır.

3. Kükürt oksitler, azot oksitleri: Kükürtlü gazların asidik özellikleri nedeniyle gözlerde yanma sulanma ve kaşıntıya, saçlarda yapısal bozukluklara ve ciltte tahrişe neden olması beklenir. Ayrıca solunum fonksiyonlarında bozulmalara, solunum ve dolaşım sistemi hastalıklarında alevlenmelere neden olurlar. Havanın su içeriği kükürt-dioksit ile birleşince sülfirik asit oluşur. Bu da çevresel açıdan asit yağmuruna, solunum

yolları açısından siliyer aktivitenin kaybına yol açar. Havanın su içeriği azot oksitleri ile birleşince nitrik asit oluşur. Bu da benzer biçimde çevresel açıdan asit yağmuruna, solunum yolları açısından siliyer aktivitenin kaybına yol açar. Azot oksitler göz tahrişi, solunum sistemi enfeksiyonları ve kronik solunum sistemi hastalığı olanlarda hastanın krize girmesine neden olurlar.

Hava kirleticilerinin (toz, kükürt ve azot oksitler) insan sağlığına doğrudan zararlı etkileri yanında doğaya da zarar vererek dolaylı etkisi de söz konusudur. Bu zarar toprağın asitlenmesi, bitki ölümü, süreç içinde ekosistemin çökmesi ve uzun süreçte ekosistemin bir ögesi olan insanın bu durumdan zarar görmesi şeklindedir. Ayrıca içme ve sulama suyu kaynaklarının kirlenmesi, mikroklima değişiklikleri nedeniyle de insan sağlığının dolaylı olarak etkilenmesi de beklenir.

- 4. Ağır metal kirliliği:** Cevher çıkarımı sırasında oluşan tozluluk nedeniyle ve cevherin işlenmesi aşamasında (atık baraj gölü ve liç alanındaki sızıntılar) ağır metal kirliliği söz konusudur. Solunum sisteminden, mide-barsak sisteminden ve oluşan çevre kirliliğinden (su, toprak, hava) etkilenerek gelişen gıda kirliliği sonucu vücuda alınırlar. Alınan metal miktarları, süreye bağlı olarak sağlık etkilerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bu ağır metallerden bazıları, ki bunlar cevherin alındığı toprak yapısına göre değişmektedir, şunlar olmaktadır; arsenik, antimon, kadmiyum, kurşun, civa, çinko, demir, krom, nikel, kobalt vb.dir. Vücuda solunum, sindirim sistemi ve cilt yoluyla giren ağır metallerin tamamı hemen atılamaz ve vücutta birikirler (biyoakümülyasyon); bu da etkenin verdiği zararı artıran bir olumsuzluktur.

Ortaya çıkan maddeler ve bu maddelerin etkileri özetlenirse;

- **Arsenik:** Cilt hasarı, saç dökülmesi, turnaklarda kolay kırılma, kemik iliği supresyonu ve buna bağlı anemi, kardiyak aritmiler, ağır bronşit, kornea ve konjunktivada çeşitli hastalıklar, mikrosirküler dolaşım bozukluğu sonucu nekroz gelişimi ve buna bağlı iyileşmeyen yaralar, hepatik fonksiyonlarda bozulma ve buna bağlı sarılık, böbrek işlevlerinde bozulma, farklı organ ve sistem kanserleri (solunum yolları, akciğer, karaciğer, böbrek, prostat, mesane, cilt) görülebilmektedir.
- **Kadmiyum:** Aşırı yorgunluk, solunum yolu problemleri, böbreklerde işlev bozukluğu, sindirim sistemi işlev bozukluğu, hepatik fonksiyonlarda bozulma, kemik kırılmalarında kolaylaşma, farklı organ ve sistemlerde kanser.
- **Civa:** Sinir sistemi etkilenmesine bağlı titreme (el, kol, bacaklar, baş), hafızada bozulma ve his kaybı, davranış değişiklikleri (aşırı hassasiyet, sinirli davranışlar, korku), beyin ve böbreklerde birikim, işitme kaybı, konuşma bozukluğu, görme alanı daralması, kaslarda koordinasyon kaybı, böbreklerde birikim ve işlev bozukluğu.
- **Kurşun:** Öncelikle sinir sisteminin etkilenmesi görülmektedir. Parmaklar, el ve ayak bileklerinde güçsüzlük, kan yapım sürecinin bozulması sonucu anemi, hipertansiyon, hafıza kaybı ve konsantrasyon problemleri, yüksek düzeyde etkilenmede beyin ve böbreklerde işlev bozukluğu, erkeklerde sperm yapımında bozulma, dişetlerinde çizgilenme (Burton çizgisi), deri ve mukozalarda solukluk, genel yorgunluk ve bitkinlik, baş ve eklem ağrıları, iştahsızlık, mide-barsak bozuklukları, konstipasyon, anemi, gebelerde bebeğin beyin gelişiminde bozukluk.

- **Antimon:** Göz, boğaz, nefes yollarında tahriş, idrar yapamama, kardiak aritmi, çeşitli deri hastalıkları, gebelerde düşük, anne sütü ile bebeğe geçiş ile birlikte benzer bulguların bebekte görülmesi, akciğer ve mesane kanserleri.
 - **Çinko:** Çeşitli deri hastalıkları, solunum yolu sorunları, tüm organlarda kanser gelişimi.
 - **Demir:** Karaciğer ve böbrekte doku harabiyeti ve bunlara bağlı organ işlev yetersizliği, metabolik asidoz, mide sorunları, akciğerde birikerek pnomokonyoz (siderosiz), gözde oküler siderosiz, solunum yolu kanserleri.
 - **Krom:** Kronik etkilene sonucunda karaciğer bozuklukları, gastrit, mide ülser, egzema, solunum sistemi alerjik sorunları, akciğer ve solunum yolları kanserleri.
 - **Nikel:** Alerjik reaksiyonlar, akciğer solunum kapasitesinde azalma, bronşit, farklı organ kanserleri (akciğer, burun, sinüsler, larinks, mide).
 - **Kobalt:** Nodüler fibrozis, kilo kaybı, dermatit ve astım benzeri sağlık sorunlarına yol açmaktadır (öksürük, nefes darlığı, akciğer fonksiyonlarındaki azalma). Kobalt Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'na (IARC) göre olası kanserojen maddeler grubunda yer almaktadır.
5. **Hava kirliliği:** Maden işletmesinden kaynaklanacak tozluluk, kükürtdioksit ve azot oksitlerinin hava kirliliği oluşturmaları söz konusudur. Oluşan hava kirliliği genel anlamda aşağıdaki sağlık sonuçlarının ortaya çıkmasına neden olur: 1. Solunum sistemi enfeksiyonlarına yatkınlık, 2. Alerjik solunum sistemi hastalıklarında alevlenmeler, 3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenmeler, 4. Gözde irritasyon, 5. Solunum sistemi kanserleri, 6. Solunum ve dolaşım sistemi hastalıklarının morbidite ve mortalite hızlarında artış.
6. **Tozluluk:** Madencilik etkinliklerinin işletme sürecinde sıyırma, kırma, eleme, stoklama, öğütme ve liç uygulaması (altın madenciliğinde siyanür, nikel madenciliğinde sülfirik asit liçi gibi) için yığınların oluşturulması aşamalarında yoğun toz çıkışı söz konusudur. Havadaki toz çok düşük düzeylerde bile sağlık sorunlarına neden olur, bu nedenle hem kısa süreli hem de uzun süreli ortalama konsantrasyon için önerilen bir eşik değeri yoktur. Tozluluk, kalp-damar sistemi ve solunum sistemi hastalıklarının görülme sıklığında ve bu hastalıklar nedeniyle ölüm hızında artışa ve hastane başvurularında artışa, solunum sistemi hastalıklarında (astım, kronik bronşit, kronik-obstrüktif akciğer hastalığı) alevlenmelere, bronkodilatör (solunum yolları genişletici ilaçlar) kullanımı ve öksürük görülme sıklığında artışa, solunum fonksiyonlarında (soluk alıp verme kapasitesinde) azalmaya neden olur.
7. **Su kirliliği:** Madenlerin işletme sürecinde liç işlemi sonrasında atık baraj gölünde biriktirilen atıklardan, liç işleminin yapıldığı cevher yığınlarının bulunduğu alanlardan ve pasa yığınlarından (asit maden drenajı sonrasında) serbestleşen ağır metallerin yüzeysel ve yeraltı su kaynaklarına ulaşarak kirlenmeye neden olması söz konusudur. Bu suların içilmesi ve tarımsal alanlardaki sulama sonrasında beslenme zinciri aracılığıyla bitkilerin yapısına girmesi ve bu bitkilerin yenmesiyle maruziyet gerçekleşmesi, alınan kirletici maddelerin miktarına ve alım süresinin uzunluğuna bağlı olarak da sağlık sorunları ortaya çıkması beklenir.
8. **Su tüketimi:** Maden işletmelerinde kullanılan su miktarının fazlalığı (örnek vermek gerekirse Çaldağı Nikel Madeni İşletmesi'nde 135 litre/saniye su kullanılmaktadır), yöredeki su kaynaklarının özellikle yeraltı su kaynaklarının tempo-

lu bir biçimde azalmasına neden olur. Bu azalma yeşil örtünün kaybına, ekosistemin bozulmasına bundan da insanların uzun süreçte olumsuz etkilenmesine neden olur. Küresel ısınmanın ve su kaynaklarını giderek daha fazla etkilediği bir ortamda kullanılacak suyun ekosistem açısından ne denli önemli olduğunun üzerinde önemle durmak gereklidir. Ayrıca işletmelerde kullanılacak suyun tarımsal sulamada yaratacağı ek-silmenin getireceği ürün azalmasına bağlı gelir kaybını, bunun yörede yaşayan insanların sosyal yaşamı ve sağlığı üzerine yapacağı olumsuz etkileri unutulmamalıdır. Madencilik etkinliklerinde tüketilen fazla miktardaki suyun yö-re insanların kullandıkları su kaynak-larından alınma olasılığının yüksekliği, su kaynaklarının yetersizliği halinde or-taya çıkabilecek sağlık sorunlarını getir-mektedir. Yeterli suya ulaşamayan top-lumlarda impetigo, konjonktivit, skabi-es, dermatofitler, askariyazis gibi temas-la bulaşan sağlık sorunlarının artması beklenir (1).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar çok sayıda çevresel etkenin erkek üreme fonksiyonunu etkileyebileceğini ortaya koymakla birlikte, insanlardaki farklılıklar bu etkenlerden ancak bir kısmının erkek üreme sistemini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (2). Kişilerin infertilite problemlerinin araştırılmasında aşağıdaki problemler tek başına bir faktörün değerlendirilmesini engellemektedir; (i) Normal şartlar altında bütün erkeklerde semen miktarı ve niteliği büyük ölçüde çeşitlilik gösterir. Buna ek olarak aynı kişiden farklı zamanlarda alınan örneklerde sperm sayısı değişkenlik gösterebilir. (ii) Hastalık, kişisel alışkanlıklar, mevsim değişiklikleri ve diyet semen niteliklerini etkileyebilir. Sperm nitelikleri viral veya bakteriyel enfeksiyonlardan etkilenebilir. Aşırı alkol tüketimi gibi kişisel

alışkanlıklarda ve skrotumdaki ısı artışına bağlantılı olan ateşli hastalıklar sperm üretimini etkiler. (iii) Mevsim değişikliklerinin sperm veriminde etkili olduğu kaydedilmiştir. Sperm sayısı, örnekler alınmadan önceki gün ve haftalarda ejakülasyon sıklığına göre değişir. (iv) Semen örneklerini inceleme, hatalı olanlarını bir araya getirme ve sperm türünü hemen analiz etmekteki başarısızlık, semen analizlerinin sonuçlarında büyük değişikliklere de neden olur. Sperm sayısında ki aşırı artış veya bir aydan daha fazla süre spermin olmaması, normal spermatogenezin etkilendiğini gösterir (3,4,5,6).

Üremede ortaya çıkan riskler araştırılırken, hekimler şu sorulara cevap aramalıdır: (a) Üreme işlevsizliği kesin olarak saptanmış mıdır? (b) Etkilenim, detaylı bir iş ve çevre öyküsü alınarak, mantıklı bir şekilde ortaya konulmuş mudur? (c) Çevrede ve iş yerinde kaydedilen veriler veya laboratuvar sonuçları etkilenimi gösteriyor mu? (d) Aynı şekilde maruz kalmanın, insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar sonucunda, karşılaştırılabilir bir hastalığa neden olduğu gösterilmiş midir? (e) Maruz kalmanın sona ermesi durumu değiştirir mi? Pek çok durumda bu soruların her birini tatmin edici bir şekilde cevaplamak mümkün değildir ve toksine maruz kalmanın rolü kesin olmayabilir. Hastaya, bu tür şeylere maruz kalma riskinin arttığını söyleyerek, bu riski azaltmada ilk adım atılmış olur. Tüm çevre sağlığı çalışmalarında olduğu gibi burada da karşılaşılan sorunların başında sadece tek bir etkene maruz kalan kişilerin bulunmasının neredeyse olanaksız olmasıdır. Kişiler birçok etkene aynı anda maruz kalmakta ve çoğu zaman kişilerin ortamlarını tamamen değiştirmek mümkün olmamaktadır. Ayrıca konuyla ilgili prospektif çalışmalar gerçekleştirmek genelde mümkün olmamakta, elde edilen bilgiler genelde olguların geçmişe doğru incelenmesi ve kohort çalışmalarından elde edilmektedir (7).

Türkiye Madenleri

Anadolu'da Madencilik Tarihçesi

Anadolu'da madencilik binlerce yıl önce başlamış, M.Ö. 7000 yıllarında saf bakır, M.Ö.(3000-1200) yılları arasında tunç yaygın olarak kullanılmıştır. Daha sonra Hititler (M.Ö. 1750-2000), Urartular (M.Ö. 850-585), Frigyalılar (M.Ö. 750-650)ve Lidyalılar (M.Ö. 650-550), dönemlerinde Anadolu'da çeşitli maden yataklarını işletmiş, iza-be tesislerini kurmuş, metal para basıp kullanmışlardır. Roma, Bizans ve Selçuklu dönemlerinde giderek gelişen madencilik, Osmanlı İmparatorluğu'nun ilk dönemlerinde devlet katkısı görmüş, 1815 yılında Bandırma yakınlarında bor, 1829 yılında Zonguldak'ta taşkömürü, 1848 yılında Bursa-Harmancık'ta krom bulunmuştur. Devletin maden sahiplerinden %25 gibi bir hisse almasını öngören 1861 tarihli ilk Maden Nizamnamesi, etkili denetim olmadığı için başarı sağlayamamıştır. Daha sonraları 1869, 1886 ve 1906 yıllarında üç ayrı maden yasası çıkarılmıştır. 1906 yasası ile işletme izni süresi, 99 yıl olarak belirlenmiş ve devlet payı madenin cinsine göre (%1-20) arasında değişmiştir. Osmanlılar döneminde yabancı egemenliğinin altında olan madencilik sektöründe, Cumhuriyet'in ilanından sonra yeni düzenlemeler yapılmıştır. Bu dönemde, öncelikle büyük eksikliği olan madencilik öğrenimi yapmış, teknik elemanların yetiştirilmesi ve yeni ekonomik model saptanmasına çalışılmıştır. Cumhuriyet rejimi ayrıcalıklı yabancı sermayeye karşı çıkmış, ancak anonim ortaklıklar kurularak yabancı sermayenin madencilik sektöründe yoğun girişimlerde bulunmasını da sağlamıştır. İzmir İktisat Kongresinde (1923), bu doğrultuda alınan kararlar ışığında özel kesimin finansmanını karşılamak üzere İş Bankası ve Türkiye Sanayi ve Maadin Bankası kurulmuştur. Ancak, ülkenin savaştan yeni çıkmış olması, özel kesimin sermaye birikiminin yeterli olmayışı ve 1929 dünya ekonomik krizi nedeniyle özel girişime da-

yalı politikada başarılı olunamamış, sektörde kamunun etkinliği arttırılmaya başlanmıştır. Devletin madencilik sektöründe öncülük yapması amacıyla, madenlerimizin daha rasyonel bir şekilde aranması, bulunanların rezerv ve kalitelerinin tespiti, ekonomiye kazandırılması için 1935 yılında MTA Enstitüsü, bulunan madenlerin işletilmesini sağlamak amacıyla aynı yıl Etibank, 1940 yılında da Ereğli Kömür İşletmesi Müessesesi (EKİ) kurulmuştur. 1940 yılında Raman'da MTA tarafından bulunan petrolün arıtılması amacıyla 1942 yılında aynı yörede yine MTA tarafından 10 ton/gün kapasiteli bir rafineri kurulmuş, 1954 yılında MTA'dan alınan eleman, ekipman ve dökümanlarla Türkiye Petrolleri Anonim Ortaklığı (TPAO) kurularak, devlet adına petrol arama, üretim, arıtma görevlerine başlamıştır. 1954 yılında, o güne kadar yalnız kamu kuruluşlarınca işletilen bazı madenleri özel girişimin arama ve işletmesine açan ve özel-kamu girişimine eşit davranılmasını ilke edinen 6309 sayılı maden kanunu yürürlüğe konmuştur. 1957 yılında, Türkiye Kömür İşletmeleri Kurumu oluşturulmuş ve o zamana kadar Etibank tarafından yürütülen taşkömürü ve linyit üretim görevi bu kuruluşumuza devredilmiştir. Planlı kalkınmayı öngören 1961 Anayasası'nın 130. maddesi ile doğal kaynaklarımız, anayasa güvencesine alınmıştır. 1963 yılında, enerji ve madencilik ile ilgili politikaları oluşturmak, uygulamaları denetlemek ve yönlendirmek amacıyla Enerji ve Tabii Kaynaklar Bakanlığı kurulmuştur. Planlı dönemde, maden kaynaklarımızdan en fazla yararı sağlamak, yurt içi talebi karşılamak ve dış satım artışı sağlamak, ana hedefler olarak belirlenmiştir. 1978 yılında çıkarılan 2172 sayılı kanunla, çok sayıda kömür ve demir işletmesi devletleştirilmiş, ancak üretimdeki düşüşler nedeniyle devletleştirilen sahaların bir çoğu 1983 yılında çıkarılan 2804 sayılı kanunla sahiplerine iade edilmiştir. Yine 1983 yılında Türkiye Taşkömürü Kurumu (TTK) kurulmuş ve taşkömürü üretimi TKİ'den alı-

narak bu kuruluşa devredilmiştir. 1985 yılında yayınlanan ve madenlerimizin daha rasyonel bir biçimde aranmasını ve işletilmesini amaçlayan 3213 sayılı maden kanunu, günümüzde de yürürlüktedir.

Maden yatakları bakımından Türkiye şanslı ülkeler arasında yer alır. Dünyada üretilen 50'yi aşkın maden çeşidi için yapılan değerlendirmede Türkiye, 29 çeşit ile dünyada ilk 10 arasında yer almaktadır. Bunun başlıca nedeni ülkemizin dağ oluşumu hareketlerinden fazla etkilenmesi, bu hareketler sonucunda başkalaşım ve volkanizma hareketlerine yaygın olarak uğramasıdır. Söz gelimi demir, krom, çinko, bakır ve kurşun oluşumu bu tür yer hareketleri ile ilgilidir. Maden çeşidi bakımından ilk sıralarda yer alan ülkemiz, dünya maden pazarındaki payı açısından ise gerilerde bulunmaktadır. Bunun bir nedeni, Türkiye'nin yer yüzünün ilk yerleşilen karalarından biri olması ve maden yataklarının bir bölümünün çok eskiden beri işletilmesidir. Ayrıca Türkiye'nin bulunduğu arazi, değişik jeolojik devirlerde oluşmuş ve çok sayıda yer hareketlerine uğramıştır. Bu durum maden yataklarının çeşitliliğini sağlarken; öte yandan maden aranmasında ve bulunan maden yataklarının işletilmesinde çeşitli güçlüklerle neden olmaktadır.

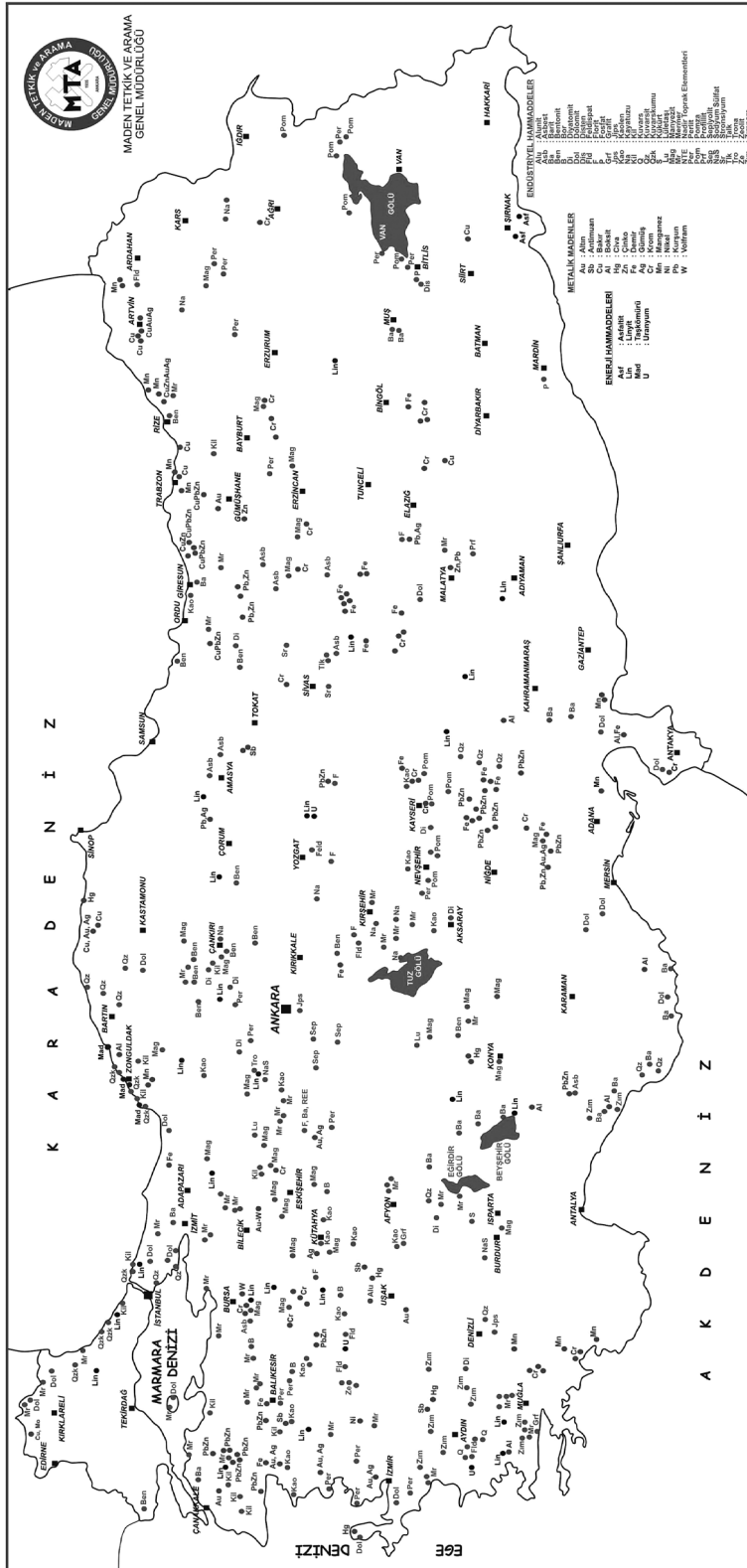
Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde çalışan doktorların kendi bölgelerinde çıkan madenler ve iş kolları hakkında bilgi sahibi olması bir takım rahatsızlıkların, özellikle infertilite durumlarında yorum getirebilmesi için gereklidir. Bu anlamda Türkiye'de bulunan ve işletilen başlıca madenlerin dağılımı haritada belirtildiği gibidir (Şekil 1):

a. Demir: Demirin çok geniş bir alanının olması, ona büyük bir önem kazanmıştır. Yurdumuzun birçok yerinde demir yatakları olmakla birlikte bunların önemli bir bölümü işletilmeye elverişli değildir. Türkiye'de iki ana demir madeni havzası bulunmaktadır. Bunlardan biri Sivas - Malatya arasındadır. Bu bölümün önemli yatakları Divriği, Hekim-

han ve Hasan Çelebi'dedir. İkinci havza, Kayseri'den Adana ve Kahramanmaraş'a uzanmaktadır. Bu bölümün önemli yatakları da Mansurlu ve Karamadazı'dır. Bu iki havzanın dışında; Bitlis, Sakarya, Eskişehir ve Balıkesir yörelerinde de demir cevheri yatakları vardır.

b. Bakır: Ülkemizde bakır yatakları genellikle çinko ve kurşun yatakları ile birlikte bulunur. Bakır, Türkiye'nin birçok yerinde bulunmakla birlikte, işletilen önemli yataklar iki yörededir. Bunlar; Murgul (Artvin) ile Küre'dedir (Kastamonu). Bakır yataklarının en yaygın olduğu bölge Doğu Karadeniz'dir. Murgul dışında; Madenköy (Rize), Körübaşı, Lahanos, Asarcık (Giresun), Kutlular ve Alacadağ'da (Trabzon) da bakır yatakları vardır. Yurdumuzda bunlar dışındaki bakır yatakları, Koyu Hisar (Sivas) ile Maden köyü'dedir (Siirt). Maden'deki (Elazığ) bakır yatakları, çok eskiden beri işletildiği için ekonomik değerini yitirmiş ve kapatılmıştır. Türkiye'de çıkarılan bakır, iç tüketime yetmediğinden her yıl, bir miktar bakır ithal edilmektedir.

c. Krom: Çeliğin sertleştirilmesinde ve paslanmayı önlemek için çelik eşyaların kaplanmasında kullanılır. Türkiye, 19. yüzyılın başlarına kadar dünya krom üretiminin yarısından çoğunu gerçekleştiriyordu. Fakat Rusya federasyonu, Güney Afrika Hindistan ve Küba'da yüksek nitelikli krom yataklarının bulunmasıyla Türkiye eski üstünlüğünü kaybetmiştir. Bununla birlikte yurdumuz, dünyanın sayılı krom üreticileri arasında yer almaya devam etmektedir. Türkiye'de krom yatakları oldukça yaygın ve dağınıktır. Öyle ki yurdumuzda bilinen krom yataklarının sayısı 700'ü geçmektedir. Bu yatakların toplandığı ana yöreler şunlardır; Guleman - Elazığ, Fethiye - Köyceğiz - Denizli, Bursa - Eskişehir, Kop Dağı (Doğu Karadeniz), Iskender - İslahiye - Kahraman Maraş, Kayseri - Adana - İçel. Ülkemizde, ferro



Şekil 1

- krom tesislerinin yetersizliği nedeniyle üretilen kromun önemli bir bölümü ham olarak ihraç edilmektedir.

ç. Boksit: Boksit, alüminyumun ham maddesidir. Çok hafif olduğu için uçak sanayide, otomobil, ev eşyası, elektrik malzemesi yapımında kullanılır. Başlıca boksit yatakları; Seydişehir (Konya), Akseki (Antalya), İslahiye (Gaziantep) ve Milas'tadır. Boksit yatakları içinde en önemli olanı Seydişehir'dedir. Seydişehir alüminyum fabrikasının ihtiyacını karşılayan yataklar, Suğla gölünün batısındaki Gidengelmiz Dağlarının eteklerindedir. Alüminyumun elde edilmesi esnasında, çok yüksek miktarda elektrik enerjisi tüketilir. Bu nedenle elektrik enerjisinin ucuza mal edildiği (su gücünden elektrik elde edilen) ülkelerde, alüminyum sanayi daha çok gelişmiştir. Seydişehir alüminyum fabrikasının elektrik gereksinimini karşılamak amacı ile Oymapınar Barajı ve hidroelektrik santrali yapılmıştır.

d. Bor Mineralleri: Bor minerallerinden elde edilen boraks ve asit borik; özellikle nükleer alanda, jet ve roket yakıtı, sabun, deterjan, lehim, fotoğrafçılık, tekstil boyaları, cam elyafı ve kağıt sanayinde kullanılmaktadır. Bor mineralleri, dünyanın sayılı bir kaç ülkesinde bulunur. Bunlar içinde yedekleriyle en zengin ülke, Türkiye'dir. Başlıca bor yatakları; Kütahya, Eskişehir ve Balıkesir'dedir. Bor minerallerini işletmek için Bandırma ve Kırka'da tesisler kurulmuştur.

e. Kükürt: Kimya, lastik ve boya sanayinde, barut ve gübre yapımında, zirai mücadelede kullanılır. Kükürdün bağcılıkta önemli bir yeri vardır. Asmaların ve sebzelerin yapraklarında üreyen bakteriler, kükürtlü bileşiklerle yok edilir. Türkiye'de önemli kükürt yatakları Keçi- borlu'dadır (Isparta). Son yıllarda, ekonomik olmadığı için buradaki üretim durdurulmuştur.

f. Zımpara Taşı: Zımpara taşı; hassas op-

tik araçların merceklerinin parlatılmasında, zımpara kağıdı ve özel çimento yapımında kullanılır. Başta Tire olmak üzere İzmir'in birçok ilçesinde, Akçaa- lan (Manisa) yöresinde, Söke, Karacasu (Aydın), Yatahan, Milas civarında ve Denizli'nin Tavas ile Buldan ilçelerinde zımpara taşı yatakları vardır.

g. Barit: Boya, deri, kimya, şeker, cam, kauçuk sanayilerinde ve ilaç yapımında kullanılır. Petrol aramalarında da sondaj kuyularını ve duvarlarını sabitleştirmede kullanılır. Türkiye, barit rezervlerinin zenginliği bakımından dünyada ilk sıralarda yer alır. Türkiye'deki üretimin büyük bir bölümü; Alanya, Gazipaşa (Antalya) ile Köprübaşı - Dereli (Giresun) ve Beyşehir (Konya) yörelerindeki yataklardan sağlanmaktadır.

h. Tuz: Türkiye'nin tuz ihtiyacı denizlerden, göllerden, kaya ve kaynak tuzlarından karşılanmaktadır. Son 15 yılda, göl tuzlarındaki tuz üretimi, hızla artarak 3 katına çıkmıştır. Şu anda ülkemizdeki tuz üretiminin yaklaşık 2/3'si göl tuzlarından elde edilmektedir. Ülkemizdeki en büyük göl tuzları Tuz gölünde yer almaktadır. Bunun dışında Konya - Karapınar ve Kayseri'de de göl tuzları bulunmaktadır. Ülkemizdeki deniz tuzlarının en önemlisi İzmir'deki Çamaltı Tuzlası'dır. Türkiye'nin yıllık tuz üretiminin dörtte birinden fazlasını burası sağlamaktadır. Ayrıca; İstanbul (Tuzla), Edirne (Tekke göl) ve Adana (Akdeniz) tuzlarından da tuz elde edilmektedir. Kaya tuzu yataklarının başlıcaları; Çankırı, Kars, (Kağızım) Iğdır (Tuzluca) Nevşehir (Gülşehir ve Tuzköy) Yozgat (Yerköy ve Sekili) ve Erzurum (Oltu) il- lerindendir. Yer altı sularının, tuz alanlarından geçerek kaynak şeklinde ortaya çıkmasıyla oluşan kaynak tuzları da tuz üretiminde önemli yer tutar. Türkiye'de 40 civarında kaynak tuzlasının tuz elde edilmektedir.

1. Altın, gümüş, platin: 1970'li yıllardan

itibaren yükselen bir trend izleyen dünya altın madenciliğinde, epitermal, porfiri ve listvenit tipi yataklardan yapılan üretim çok büyük önem kazanmıştır. Batı Anadolu'nun epitermal cevherleşmeler açısından önem taşıyan jeotermal sistemler bakımından zengin olması, Doğu Karadeniz bölgesindeyse, altın yatakları açısından önemli olan masif sülfidit ve porfiri yataklarının bulunması; Orta ve Doğu Anadolu'da topraklarımızın, altın oluşumlarının yerleşmesi için jeolojik açıdan çok elverişli olduğunu göstermektedir. Türkiye'nin bilinen ve envanteri yapılmış toplam altın rezervi 1175 tondur. Arama çalışmaları süren yataklar ve bilinen bölgeler Ege ve Doğu Karadeniz bölgelerinde belirgin biçimde yoğunlaşmaktadır. Halen işletmeye hazır yatakların toplam altın rezervi 240 tondur. Günümüzde işletilmesi için hazırlıklar sürdürülen Bergama-Ovacık, Havran-Küçükdere, Gümüşhane-Mastra, Sivrihisar-Kaymaz ve Uşak-Eşme epitermal tipte yataklardır. Yine işletilmesi planlanan yataklar arasında Artvin-Cerattepe, İzmir-Efemçukuru altın yataklarıdır. Türkiye altın madenciliğinde tek kurulu kapasite, Eurogold Madencilik A.Ş. ye ait Bergama-Ovacık tesisleridir.

Gümüş madenciliği de antik dönemlerden başlayarak Osmanlı'lar döneminde devam etmiştir. Amasya-Gümüşhacıköy ve Niğde-Bolkardağ gümüş madenciliğinin en yoğun biçimde yapıldığı yöreler olmuştur. Türkiye'deki işletilen tek gümüş yatağı olan, Kütahya-Gümüşköy'dedir.

Türkiye'de bilinen platin cevherleşmesi yoktur.

- j. **Diğer madenler:** Türkiye'de yukarıda açıklanan başlıca madenler dışında çok sayıda maden işletilmektedir. Manganez, antimon, civa, volfram, asbest, nikel, flüorit, fosfat, manyezit, kurşun ve çinko bunların başlıcalarıdır. Kurşun ve

çinko tabiatı tek başına bulunabileceği gibi değişik oranlarda bakır, kurşun ve çinkonun birlikte bulunduğu yataklara da sıklıkla rastlanmaktadır. Kurşunca zengin yataklarda gümüş, çinkoca zengin yataklarda kadmiyum metalleri de yüksek oranlardadır. Başlıcaları; Ak Dağ madeni (Yozgat), Cam ardı (Niğde), Koyulhisar (Sivas), Yenice (Çanakkale) ve Köprübaşı'ındadır (Trabzon). Antimon, Kurşunla karıştırılarak cephane ve batarya yapımında kullanılır. Yüksek verimli antimon yatakları: Niğde, Tokat ve Ödemiş'tedir.

Civa, eczacılıkta ve elektrik araçlarının yapımında kullanılır. Türkiye'nin başlıca civa yatakları; İzmir, Konya, Uşak, Niğde ve Balıkesir yörelerindedir. Ekonomik olmadıkları için üretimleri durdurulmuştur. Volfram, kaliteli çelik ve yüksek sıcaklığa dayanıklı boya yapımında, elektrik ve elektronik sanayilerinde kullanılan çok önemli bir madendir. En önemli volfram (tungsten) yatağı, Uludağ'dadır. Ekonomik değeri olmadığı için, son 10 yıldır üretim yapılmamaktadır.

Amyant olarak da bilinen asbest, lif halindedir. Tıpkı pamuk yada yün gibi eğirilerek iplik haline getirilebilir, kumaş biçiminde dokunabilir, dövülerek keçeleştirilebilir. Asbest bezi; fren baltalarında, debriyaj kaplamalarında, ateşe dayanıklı elbise ve iş eldivenleri ile sıcak malzeme taşıyan bantların yapımında kullanılır. Erzincan ve Hayat'ta zengin asbest yatakları vardır.

Gümüş, Kütahya'daki Gümüş köyde üretilmektedir. Keban ve Gümüşhane'deki yataklar, çok eskiden beri işletildiği için ekonomik değerini yitirmiş ve kapatılmıştır.

Daha çok kaplamacılıkta (Nikelaj) kullanılan nikel cevherinin, en zengin yatakları Manisa'dadır.

Maden, cam, kimya, seramik ve optik sanayinde kullanılan flüorit; daha

çok Karaman (Kırşehir), Şefaati (Yozgat), Ovacık (Kütahya) ve Beylikahırda (Eskişehir) bulunmaktadır. Mardin, Adıyaman, Hatay, Bingöl, Bitlis yörelerinde bulunan fosfat; özellikle suni gübre yapımında çok gerekli bir ham maddedir. Manyezit yatakları; Karacaören (Kütahya), Mihalıcık (Eskişehir), Çayırbağ - Yunak (Konya) ve Çayırılı'da (Erzincan) bulunmaktadır.

Yurdumuzda ayrıca metalik olmayan maden yatakları da vardır. Bunların başlıcaları; mermer, kil, kaolin, kireç taşı, lüle taşı ve oltu taşıdır.

Mermer, çoğunlukla yapı malzemesi olarak kullanılır. Afyon, Bursa, Marmara adası, Bandırma ve Gemlik, kaliteli mermer yataklarıyla ünlüdür. Bunlar dışında, yurdumuzun hemen her yerinde zengin mermer yatakları vardır.

Arı kil olan kaolin; çini, porselen ve seramik yapımında ve elektrik yalıtım malzemesi olarak kullanılır.

Süs eşyası, ağızlık, pipo vb. yapımında kullanılan lületaşı, en çok Eskişehir'de çıkarılır ve işlenir. Erzurum'un Oltu ilçesinde çıkarılan siyah renkli oltu taşından, tespih başta olmak üzere, çeşitli takı ve süs eşyaları yapılır.

Madencilik Sektörüne Göre Riskler

Toksik Maddeler, Ortam Şartları

Arsenik

Arsenik metalloid özelliği gösteren ve yer kabuğunda bol miktarda bulunan bir elementtir. Bölgenin jeolojik yapısına göre değişmekle birlikte yer kabuğunda ortalama olarak 1.5-2ppm kadar bulunur. Volkanik veya jeotermal enerji bölgelerinde oranı 100ppm gibi çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir (8,9). Arsenik metalik parlaklıkta, hava rutubetinde matlaşan, gümüş grisi bir metaldir. Önemli arsenik cevherleri; turuncu rengindeki realgar (As₂S₂) ve limon sarısı rengindeki orpiment (As₂S₃), metal arsenürler ve mispikel (FeAsS) gibi arseno

sülfürlerdir. Arsenik metali ve bunun trioksidi, asidi, kurşun asetat, kalsiyum asetat ve diğer asetat bileşikler tehlikeli madde olarak sınıflandırılır. Arsenik bakır, kurşun, çinko, altın ve gümüş gibi metallerin üretimleri esnasında yan ürün olarak elde edilir.

Maden arama ve çıkartma yapılan bölgelerde, bu işlemlerin süreçlerinde yüksek dozda arsenike maruz kalma ve deri, akciğer, karaciğer, idrar kesesi, böbrek ve kolon kanserlerine, kronik maruziyette periferik kan lenfositlerinde, ağız mukozası ve idrar yolları hücrelerinde kanser görülmesi daha sıktır (10). Akciğer kanseri oluşumunda da arsenik ile sigara sinerji göstermektedir (11).

Sanghamitra ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir araştırmada arsenik ile temas etmiş hayvanların testis hacimlerinde belirgin azalma, doza bağlı olarak seminifer tübül çaplarında azalma ile birlikte gametojenik hücre popülasyonunda (spermatozoid, pakiten spermatozoid ve 7. basamak spermatidlerde) azalma tespit etmişlerdir. Leydig hücre atrofisi de doza bağlı olarak belirgin olarak artmış ve bu da spermatogenezin belgin bozan faktörler arasında rapor edilmiştir (12). Jana ve arkadaşları erişkin farelerde arseniğin hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerindeki etkilerini incelemiş ve onlar da plazma FSH, LH, testosteron düzeyinde azalma, testis hacimlerinde düşüklük ve epididimal sperm konsantrasyonunda azalma bildirmişlerdir. Ayrıca testiküler enzimler olan delta 5, 3 beta-HSD, 17 beta-HSD ve sorbitol dehidrojenazda (SDH) azalma olurken asit fosfataz (ACP), alkalik fosfataz (ALP) ve laktat dehidrojenazda (LDH) belirgin artış görmüşlerdir. Arseniğin östrojenik bir etki ile hormonal ortamı değiştirdiği sonucuna varmışlardır (13).

Çeşitli Ortam Gazları ve Hava Kirliliği

Hava kirliliği maden işçiliğinde önemli faktörlerden birisidir. Her ne kadar havalandırma sistemleri uygulansa da, çalışma şartlarının çoğunlukla yeraltında bulunması

dolayısı ile hava kirliliği kaçınılmaz olmaktadır. Hava kirliliğinin etkilerini değerlendirmek amacı ile 18 yaş genç erkeklerde yapılan Teplice çalışmasında 1993-1994 yılları arasında semen analizleri deneklerden alınmış ve mevsimsel olarak değişiklikler değerlendirilmiştir (14). Çalışmada sperm konsantrasyonu ve total sperm sayımı açısından ciddi farklılıklar gözlenmemekle birlikte, sperm kalite indikatörlerinde (morfoloji, sperm kromatin yapısı ve anöplöidi) bozulmalar tespit edilmiştir (14,15).

Rubens ve ark.ve daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi yüksek oranda kirlilik gösteren hava koşullarında özellikle sperm skromatin bütünlüğü olmak üzere semen kalitesinin etkilenebildiğini rapor ettiler. Yapılan çalışmalarda sperm kromatin yapıları, DNA fragmantasyon indeksi >%30 düzeylerinde klinik infertilite ve yüksek oranda spontan abortus ile ilişkili bulunmuştur (14,16,17,18,19,20,21).

Dizel Motor Gazları

Dizel yakıtı ve ürünleri insanların en sık karşılaştığı toksinlerden biridir. Kitlesel ulaşımında kullanılan araçların güç kaynağı olarak, çiftçilik ve madencilikte kullanılan ağır makinalarda dizel motorlarının kullanımı söz konusudur. Bu makinaları çalıştıran veya yakın çevresinde çalışan kişiler toksik maddelere maruz kalmaktadır. Maden işçileri bu makinaların gazlarına maruz kalan en önemli iş kollarından biridir.

Dizel yakıt artığında şu maddeler bulunmaktadır; 1-karbon monoksit ve karbon dioksit, 2-nitrojen oksitler, 3-sülfür oksitler, 4-hidrokarbonlar, yanmamış karbon partikülleri ve 5-su (22). Dizel motorlarının egzozlarından çıkan gazda ortalama eardinamik çapı 10 µm'den küçük partiküller %50'den fazla bir oranı oluşturmaktadır, bu da genel olarak ciddi hava kirliliği oluşturmaktadır. 2.5 µm'den küçük çaplı ve ultra-küçük <0.1 µm partiküller ile bu daha da artmaktadır (23). Bu karbon partiküller inhalasyon yapılacak kadar küçüktür ve akciğerlerde depolanırlar. Dizel egzoz gazların-

daki, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi, toksik ve karsinogenik özellikteki organik bileşikler karbon partiküllerinin yüzeyine kolayca bağlanarak akciğerlerin derinliklerine kadar taşınabilirler (24). Bu partiküller madenler gibi kapalı ortam şartlarında çalıştırılan araçların etrafında bol miktarda oluşmaktadır (25). Dizel motorlar, benzin motorlardan farklı olarak, nitrojen oksit, kükürt oksit, ozon, formaldehit, benzen gibi diğer toksik bileşikler de daha yüksek oranda dışarı vermektedir (23). Dizel egzoz gazlarının içeriğinin bir özeti Tablo 1'de özetlenmektedir.

Dünya çapında yapılan bir çok çalışma dizel egzoz gazının düşük doğum tutulı bebeklere, prematür doğumlara, konjenital anomalilere ve bebek ölüm hızında artışı ile ilgili bağlantıyı vurgulamıştır (26,27,28, 29). Ayrıca erişkin sperm üretiminde belirgin azalma ve hayvan modellerinde Sertoli hücrelerinde azalmaya neden olmaktadır (30). Kronik bir şekilde bu gazlara maruz kalan dişi farelerde yapılan çalışmalarda seks hormon üretiminde aberasyonlar ve testosteron seviyesinde artış ile birlikte maskulinizasyon gösterilmiştir (31). Gazlara maruz kalan dişi farelerde spontan abortus gözlenmiştir. Öte yandan insanlar üzerinde yapılan sadece birkaç çalışma vardır; bu çalışmalarda egzoz gazlarının sperm motilitesi üzerine etkisi gösterilememiştir (32).

Dizel egzoz gazlarından isole edilen bir diğer bileşik olan 4-nitrofenol, vasodilatör olarak identifiye edilmiştir. Bir grup araştırmacı bu maddenin in vivo östrojenik ve antiandrojenik aktiviteler gösterdiğini ve sonuçta sterilitteye götürdüğünü göstermiştir (33).

Çıkarılan Madene Ait Toksikite

Kömür

Kömür tozu, kokusuz koyu kahverengi-siyah arası bir renkte olup, kömürün parçalanması, öğütülmesi ve püskürtülmesi sırasında oluşmaktadır. Kömür tozu %5 veya daha fazla silika içerebilmektedir. Toksik

Tablo 1 • Dizel Egzos İçeriği, Analizleri, Karsinogenez

Emisyon Komponentlerinin Gaz Fazı	Atmosferik Reaksiyon Ürünleri	Biyolojik Önemi
Karbon dioksit	-	Global ısınma
Karbon monoksit	-	Asfiksi
Nitrojen oksitler	Nitrik asit, ozon	Solunum yolu irritanı, asit yağmuru
Sulfur dioksit	Sulfurik asit	Solunum yolu irritanı, asit yağmuru
Hidrokarbonlar		
Alkanlar	Aldehidler, alkil nitratlar, ketonlar	Solunum yolu irritanı
Alkenler	Aldehidler, ketonlar	Solunum yolu irritanı, mutajenik ve karsinojenik
Aldehidler		
Formaldehidler	Karbon monoksit, hidroperoksil radikalleri	Karsinojenik
Yüksek aldehidler (örn. asetaldehid, akrolein)	Peroksiacil nitratlar	Solunum yolu ve göz irritanı, bitki hasarı
Monosiklik aromatik bileşikler (örn. toluen)	Hidroksile-nitro derivatları	Karsinojenik
Benzen	Nitro-PAH	Mutajenik ve karsinojenik
Partikül-Temelli Salınan Komponentler		
Elemental karbon	-	Nuclei adsorbe eden organik bileşikler
İnorganik sülfat ve nitrat	-	Solunum yolu irritanı
Hidrokarbonlar (C14-C35)	Aldehidler, ketonlar, ve alkil nitratlar	Bilinmiyor
PAH	Nitro-PAH ve nitro-PAH laktonlar	Mutajenik ve karsinojenik

maddelere veya metabolitlerine maruz kalma durumunu değerlendirmek üzere yapılan biyolojik monitorizasyon kömür tozu için bulunmamaktadır ve rutinde kullanılan bir test yoktur. Ancak OSHA (Occupational Safety and Health Administration, ABD) isimli kuruluş “izin verilen maruz kalma limiti”ni (PEL) (≥ 5 silika varlığında) 8 saatlik çalışma süresinde $10\text{mg}/\text{m}^3$ / $\% \text{SiO}_2(2)+2$ olarak belirlemiştir (34).

Kömür tozu, maruz kalan işçilerde pnömokonyoz, bronşit ve amfizeme neden ol-

maktadır. İşçilerde pnömokonyoz ve sonrasında progresif masif fibrozis gelişmektedir (35,36). Basit işçi pnömokonyozu, kömür tozunu fagosite etmiş makrofajların retikülün depositleri ile birlikte kömür makülleri oluşturacak şekilde fokal kolleksiyon yapımları ile oluşur. Sonrasında bu bölgelerde fokal amfizem gelişir (36). Bu lezyonlar akciğer grafilerinde 1cm 'den küçük opasiteler şeklinde görülebilir (35). Komplike lezyonlar göğüs duvarına bitişik iyi çevrelenmiş koyu renkli doku şeklinde tanımlanmıştır.

Bu lezyonlar ventilasyon kapasitesini azaltarak, gaz değişikliği anormalliklerine neden olurlar ve erken yaşta ölüme neden olurlar. Kömür tozuna maruz kalma durumu değişse bile progresyon devam edebilir. Grafilerde 1cm'den büyük lezyonlar şeklinde görülebilir (35). Kömür tozu kronik bronşit nedeni olarak da bilinmektedir. Kömür tozuna maruz kalma, fokal amfizem riskinde artış ile ilişkilidir; bu da pnömokonyozla birlikte veya tek başına sentrilobuler amfizeme neden olur (36). Romatoid artriti olan işçilerde basit pnömokonyoz Caplan sendromu geliştirerek hızlı pulmoner hasara gidebilir (37).

Kömür işçiliği olan topluluklarda artmış oranda kronik kalp, akciğer ve böbrek rahatsızlıkları görülür. Kömür maden tozu artık kronik obstruktif akciğer hastalığı sebebi olarak kabul edilmektedir. Beraberinde sigara içilmesi de hastalığın önleme, tanı ve medikal tedavisini zorlaştırmaktadır. İlk dönemlerinde asemptomatik iken, ilerlemiş hastalıkta günlük işlerini dahi yapamayacak kadar solunum yetersizliği ve erken yaşta ölüme götürmektedir. Bilinen pnömokonyozlar kömür işçisi pnömokonyonu, silikozis, asbestozis, karışık toz pnömokonyozu, grafitozis ve talkozisidir. Sayılan pnömokonyoz tipleri arasında asbestoz yüksek mortalite ile seyreden en major tipdir. İş gereği asbeste maruz kalan işçilerde mortalite 40-45 yaşlarında maksimuma çıkmaktadır (38). Bu hızlı mortalite trendi geçmişte olan asbest fiberlerine olan maruziyet dolayısı ile olmaktadır. Atest kullanımı 2. Dünya savaşı yıllarında giderek artmış, 1975'lerde maksimum düzeye ulaşmıştır. Ancak yarattığı patolojiler anlaşıldıkça 1980'lerde giderek azalmıştır (39). Ancak kullanım neden ile önümüzdeki 10-20 yıllık süreçte daha bu hasta grubunun olacağı tahmin edilebilir. Bazı işyerlerinde ve binalarda zaten var olan asbest potansiyel olarak tehlike oluşturmaktadır.

Kömürde ve yanması ile oluşan kömür külünde sağlık için zararlı maddeler bulun-

maktadır. Sayılan maddeler şunlardır; arsenik (reproduktif anormallikler, doğum defektleri, spontan abortus sıklığında artış, kardiyovasküler bozukluklar, gastrointestinal bozukluklar, böbrek, karaciğer, nörolojik, pulmoner, respiratuar ve hematoloji hasarlar), berilyum (akciğerlerde skarlaşma, persistan öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ateş, gece terlemeleri, balgamda kan, çarpıntı ve akciğer kanseri), kadmiyum (reproduktif anormallikler, doğum defektleri, kanser, ağır akciğer hasarı, böbrek hastalıkları, amfizem ve ölüm), krom (karaciğer fonksiyon hasarı, böbrek fonksiyon, dolaşım bozuklukları ve sinir doku hasarı), kurşun (reproduktif anormallikler, düşük, renal hasar, serebrovasküler hastalıklar, sinir sistemi ve periferik sinir sistem bozuklukları, sinir gelişiminde gecikme), civa (reproduktif anormallikler, doğum defektleri, sinir sistem hasarı, kalıcı beyin hasarı ve böbrek hasarı), nikel (reproduktif anormallikler, akciğer kanseri, böbrek, solunum sistemi ve immun sistem hasarı), vanadium (reproduktif anormallikler, böbrek hasarı, trakea ve göz yaralanmaları). Bu maddelerle temas eden işçiler, sıvı ile karışması sonucu bu maddelere kontakt artmaktadır.

Kurşun

Kurşun, maden tozları, dumanı veya kurşun ile kirlenmiş el, yiyecek, içecek, kozmetikler, tütün ürünleri veya giysiler aracılığı ile kişilerin maruz kalmalarına neden olmaktadır. Öte yandan işçiler giysi, deri, saç, alet edevat ve araçları ile de kurşunu evlerine taşıyarak potansiyel tehlikeyi taşımaktadırlar. Kurşuna maruz kalan işçiler şu iş kollarında bulunabilmektedir;

- Madencilik
- Yapı inşaat
- Kablo üretimi
- İmalat sektörü;
 - Mermi üretimi
 - Seramik
 - Elektrik komponentleri
 - Kurşun bataryalar, aküler

- Cam boyası
- Çömlekçilik
- Boya
- Radyatör onarımı
- Altın ve gümüş yeniden kazanımı
- Kurşun akü onarımı
- Kaynakçılık
- Maden eritme

Kurşun zehirlenmesinde halsizlik, yorgunluk, irritabilite, kabızlık, anoreksi, abdominal kolik, ellerde ince tremor, el bileği düşüklüğü semptomları görülür. Ayrıca renal ve sinir sistem hasarı, hipertansiyon, erektil disfonksiyon ve libidoda azalma görülebilir. Yukarıda sayılan iş kollarındaki işçilerin çocuklarında nörolojik etkiler ve mental retardasyon da gelişebilmektedir.

Kurşun spermatogenez üzerine de önemli toksik etkiler göstermektedir. Kurşun, sperm morfolojisi, motilitesi ve DNA bütünlüğünü bozabilmektedir (40,41). Telisman ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada kan kurşun düzeyinin artmış immatür sperm ve patolojik olarak geniş ve round sperm bulunması ile ilişkili olduğunu bildirdiler (42). Mexico'dan bir başka çalışma spermatozoa veya seminal sıvıdaki kurşun ölçümünün, azalmış semen kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (43). Kurşun, dehidrataz ve protoporfirin seviyeleri ve sperm yoğunluğu, motilite, viabilite ve sperm baş morfolojisi gibi reproduktif parametreler arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir (44). İşyeri sağlığı ve spermatogenez üzerine yapılan çalışmalarda da işçilerde oligospermi ve doza bağlı astenozoospermi ile reproduktif disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir (45,46,47). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da temel endokrin değişikliklerin testosteron, LH ve FSH değişiklikleri üzerinden olmakta olduğu bildirilmektedir (48,49).

1950'lerde inorganik kurşuna maruz kalan kişilerde gonadotropin sekresyonunda azalma gözlenirken, hafif derecede maruziyet oluştu ise sadece daha yüksek FSH değerleri tespit edilmiştir (50). Hipogonadizm

ve azalmış serum testosteronu ile ortaya çıkan reproduktif ve özellikle hipotalamik-pituiter-testiküler aksda gelişen endokrin etki şeklinde sonuçlanmaktadır (51,52). Bir başka çalışma da maruz kalınma ve zamanla oluşan hasarı araştırmıştır; 1 yıl veya daha az süre ile maruz kalanlarda non-progresif LH artışı görülürken, üç yıldan fazla süreli maruz kalmalarda testosteron ve testosteron/steroid transport protein oranında azalma görülmüştür, bu da testiküler disfonksiyonun maruz kalma süresi ile korelasyonunu göstermektedir (53).

Erkek kemirgenlerde, intrauterin düzenli maruziyet sonrasında seksüel matürite ve azalmış neonatal sex steroid düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca puberte sırasında maruz kalındığında testosteron konsantrasyonlarında azalma ve plazma LH seviyelerinde düşüklük gibi zararlı etkileri gösterilmiştir (54). Kurşunun idrarda atılan sulfatlanmış steroid miktarında azalma yaptığı ve testosteron seviyelerini düşürerek sperm konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu ve ayrıca hormonal etkilere ilave olarak sperm üretimi ve transportunda non-hormonal etki ile direkt olarak sperm konsantrasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (55,56). Aynı etki kemirgen testislerinde de gösterilmiştir (50,58). Fazla oranda maruz kalma sperm üretimi ile birlikte testis ağırlığında da azalmaya neden olmaktadır (58). Kronik maruziyet ile Sertoli hücre fonksiyon bozuklukları gibi bulgular maymunlarda da gösterilmiştir (59,60).

Kurşun prostat sekretuar fonksiyonunu (çinko, asit fosfataz ve sitrik asit konsantrasyonları) da değiştirmektedir (61). Donovan ve arkadaşları hayvalarda, prostat ve seminal veziküllerde dihidrotestosteronun spesifik reseptörlere bağlanmasını inhibe ettiğini göstermişlerdir (62).

İnfertiliteye ek olarak kurşun maruziyetinin artışı ile libidonun azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63).

Wang ve arkadaşları kurşun-çinko ocakları yakınında yaşayan 15-80 yaş aralığında 1234 kişi ve madenden 40 km uzakta

yaşayan aynı yaş aralığında 801 kontrol kişiyi incelemişlerdir (64). Madene yakın kişilerin idrarında kadmium, beta2-mikroglobulin ve NAG düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek miktarda tespit edilmiştir. Bölge hakkında kanser daha yüksek oranda bulunmuştur. Kız çocuklarında daha yüksek oranda menstural düzensizlik saptanmıştır. Bunlara ek olarak gebelik elde etme, prematür doğum yapma veya ölü doğum, kontamine bölge hakkında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Çinko, Bakır

Kurşun-çinko madenciligi ulusal ekonomiler için önemli ve vazgeçilmez kaynaklardır. Ancak sadece kurşun ve çinko ürünlerinden değil, kadmiyum, arsenik, krom, bakır ve non-metallerin de tozu ve atıkları da kirlenmeye neden olmaktadır. Kurşun, kadmiyum ve civanın erişkin hayvanlarda ve insan reproduktif organlarında fonksiyon bozukluğu yarattığı bilinmektedir. Bu metallerin direkt reproduktif toksin oldukları düşünülmektedir. Kurşun hem kadın hem de erkek reproduktif sağlığına etkili iken, kadmiyum düşük gebelik oranları için risk faktörü olarak görülmektedir (65,66,67).

İnsan sperm kalitesi üzerine esansiyel metallerin (çinko, bakır gibi) ve non-esansiyel metallerin (kadmiyum, kurşun gibi) etkileri sabit değildir. Çoğu çalışma küçük örneklem ile çalışmalarını sunmaktadır, bu nedenle önemli değişkenler gözardı edilebilmektedir. Krom, mangan ve bakır gibi metallerin, hem kemirgenler hem de insanlar için birçok önemli enzimin kofaktörü olarak görevi olmakla birlikte, azalmış semen kalitesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69,70).

Benzer şekilde molibdenin vücutta belli sayıdaki enzimler için kofaktör görevi vardır. Bazı hayvan çalışmalarında ise reproduktif sistem toksisitesine neden olduğu da gösterilmiştir (72). Öte yandan bakır, selenyum ve çinko metallerinin düşük dozlarının erkek reproduktif sistemi için koruyucu özellikleri olduğu (73,74,75,76) ve kadmiyum, kurşun ve diğer metallerin zararlı et-

kilerine karşı korunmada yardımcı olduğu bilinmektedir (77,78). Bakır ise FSH reseptörleri üzerine etki ile spermatogenezi etkilemektedir (79).

Civa

Civa vücutta inorganik civa ($Hg+2$), metalik civa (elemental, $Hg0$) ve organik civa (çoğunlukla metilciva) olarak bulunabilir. Civa kontaminasyonunu, MSHA (U.S. Department of Labor's Mine Safety and Health Administration) en çok altın ve gümüş madenciliğinde potansiyel tehlike olarak bildirilmiştir. Civa doğal hali ile maden filizi içinde altın ve gümüş madenciliğinde siyanid teknolojisi kullanımı arttıkça yan ürün olarak ortaya çıkışı da artış göstermektedir. Bu nedenle altın madenciliğinde yeni teknikler araştırılmaktadır. İnorganik civa kaynakları hava su kirliliğinden gelmektedir. Deniz ürünlerindeki metilciva, total kan civa düzeyinin en önemli kaynağını oluşturmaktadır. Kronik civa maruziyeti, eğer uygun şekilde kontrol edilmez ise, maden işçilerinde kalıcı bozukluklara sebep olabilir. İşçilerde oluşan reproduktif hasar ile çocuklarında etkilenme olabileceği gibi, giysi ve diğer yollarla kendilerine bulaşan civayı taşıyarak ailelerinin maruziyetine neden olabilirler. Civa buharı kokusuz ve görülemez olması, işçilerin zararı konusunda durumu azımsamalarına neden olabilmektedir. Civa akciğerler, deri veya sindirim sistemi aracılığı ile absorbe edilebilir. Kümülatif zehirlenmede beyin, santral sinir sistemi, böbrekler ve reproduktif sistemi etkileyebilmektedir.

WHO tarafından yapılan araştırmada inhale edilen metalik civa buharının %80'inin vücutta tutulduğu saptanmıştır (80) ve insandaki yarı ömrü yaklaşık olarak 60 gün hesaplanmıştır (aralığı, 31-100 gün) (81). Metilciva gibi metalik civa da kan-beyin bariyerini geçebilir ve inorganik civaya okside olabilir. Bu noktada dolaşıma tekrar giremeyen civa beyinde birikim göstermeye başlar. Fare ve maymunlarda yapılan çalışmalarda injekte edilen organik forma göre

inhale edilen metalik civanın daha fazla beyinde birikim yaptığı gösterilmiştir (80). Civa böbreklerde, serebellumda ve testislerde konsantrasyon gösterebilir. Neticede nörolojik bozukluklar, böbrek yetmezliği ve infertiliteye neden olur (82). Civa epididimi de etkilediği için spermatogenezisi bozabilir. Young sendromuna neden olarak, epididimde obstruktif lezyon yaratabilir (83).

Aluminyum

Aluminyum maden ürünü olan temel maddeler boksit ($Al_2O_3 \cdot 3H_2O$), boehmit ($Al_2O_3 \cdot H_2O$) ve diaspor şeklinde olmaktadır. Saf anhidroz aluminyum oksiti alumina (Al_2O_3), %52.9 aluminyum ve %47.1 oksijen içerir. Aluminyum tozu insanlarda göz ve solunum sistemi için irritandır. Soluble aluminyum tuzları da aerosol olarak irritandır (35). 1.2µm partikül boyutlu aluminyum tozu, 10 veya 20 dk sürelerde haftanın birkaç gününde, yıllar boyunca inhalasyon yolu ile binlerce işçi maruz kaldığında sağlıklarında kötü yan etki görülmemiştir, ancak bazı çalışmalar da akciğer grafilerinde pulmoner fibrozis tespit ettiklerini rapor etmişlerdir (35). Amerikan OSHA (Occupational Safety and Health Administration) kuruluşu maruz kalma limiti için, ortamda solunabilecek havadaki total toz miktarının 1 metre küpünde 15mg'a kadar aluminyum olmasına izin vermektedir. 8 saat zaman-ağırlıklı ortalama konsantrasyon solunabilen fraksiyon için 5mg/m³ olarak belirlemiştir.

Aluminyumun vücut sağlığı üzerindeki etkileri uzun süreli hemodiyaliz hastalarında görüldüğü şekli ile konuşma bozuklukları, demans ve konvulziyonlar gelişmesi yönündedir. Bu sendrom aluminyumun serum, beyin, kas ve kemikte artmış konsantrasyonu ile ilişkilidir (84). Alzheimer hastalığının vücuttaki aluminyum miktarı ile ilişkilendiren bazı bulgular elde edilmiştir; Alzheimer nedeni ile ölen kişilerin beyinlerinde aluminyum içeriğinin analizinde yüksek oranlar tespit edilmiştir (84).

Yousef ve arkadaşları çevresel olarak farklı aluminyum formlarının serbest radi-

kal aracılı sitotoksisite ve reproduktif toksiteye neden olduğunu göstermişlerdir. Testis, seminal veziküller ve epididimde ağırlık kaybı, sperm konsantrasyonunda, motilitede azalma, testosteron seviyesi ve 17-ketosteroid redüktaz aktivitesinde azalma olduğunu faredede göstermişlerdir. Ayrıca histopatolojik olarak da seminifer tübüllerde belirgin lezyonlar oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (85). Aynı araştırmacılar erkek tavşanlarda ise libidoyu azalttığını (reaksiyon süresine göre), ejakulat volumunu, sperm konsantrasyonu, total sperm çıkışı, sperm motilitesi gibi parametreleri de bozduğunu gösterdiler. Ayrıca tiobarbitürik asit-reaktif ürünlerin seminal plazmada anlamlı derecede arttığını, glutatyon S-transferaz (GST), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) ve asit fosfatazın belirgin azaldığını gösterdiler (86). Yazarlar aluminyumun oksidatif strese neden olan etkilerinin askorbik asit ve propolis (arıların bitkilerden ürettiği ve kovan içi temizlikte ve kovanın yalıtımında kullandıkları bir madde) ile antioksidan özellikleri ile semen parametrelerinde anlamlı düzelme elde ettiklerini söylemektedir.

Nikel, Kadmiyum, Krom

Nikelin oral yolla alınması halinde, herhangi bir kanserojen etkisi görülmemektedir. Nikel de krom gibi canlılar için önemli eser besin maddesidir. İnsanın günlük ihtiyacı 500 µg'dır. İçme suyundaki miktarı ise 50 µg/L'i aşmamalıdır. Ancak, kadmiyum, krom ve nikel inhalasyon yolu ile, toz ve buharının alınması halinde canlı bünyesinde birikerek kanserojen etki göstermektedir. Kontamine besinlerin yenmesiyle oral yoldan da alınabilir. Sigarada da 1-2 µg kadar nikel bulunmaktadır. Başlıca etkisi, solunum sistemi kanserlerinden olan burun ve akciğer kanser gelişim riskini arttırmaktadır (87).

Kadmiyum doğada greenockit (CdS), otavit ($CdCO_3$) ve kadmiyum oksit (CdO) olarak ve genelde çinko, bakır ve

kurşun madenleri ile birlikte bulunur. Bu madenlerin çıkartılmasında kadmiyuma maruziyet oluşabilmektedir. Kronik kadmiyum maruziyeti sonucunda prostat ve akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır (88).

Kadmiyum testislere direkt olarak hasar vermektedir. Hayvan modelinde kadmiyumun ve bundan derive olan birçok toksik maddenin spermatojenik epitelde ağır hasar yapan testiküler bir toksin olduğu gösterilmiştir (89). Kadmiyumun testis üzerindeki etkisi temel olarak Sertoli hücrelerinde gözükmemektedir. Morfolojik değişiklikler elektron mikroskobu altında gözlenebilmektedir. Kadmiyum ayrıca mitokondrial enzimlerin normal fonksiyonunu da bozmaktadır (90). Kadmiyumun testis üzerindeki primer etkisi vaskülerdir; vasküler hasarın düzeyi germ hücreleri ve Leydig hücrelerindeki hasar derecesini belirlemektedir. Lezyon Leydig hücre tümörü, tubuler dejenerasyon ve atrofiye neden olmaktadır. Bunlara ilave olarak doku nekrozu ve azalmış androjen üretimine neden olmaktadır (91). Daha düşük dozlara olan kronik maruziyet durumlarında, metallothionein varlığında kadmiyuma bağlanmaktadır, bu şartlarda testiküler lezyon akut intoksikasyona göre daha az agresif syretmektedir (92).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kurşun ve kadmiyumun etkileri ile ilgili bir çalışmasında, erişkin erkeklerin kanlarında 400µg/L kurşun ve 10µg/L kadmiyum gibi düşük seviyelerde bile semen kalitesinde düşme görülmüştür. Ancak çalışma erkekteki endokrin reproduktif değişiklikler için nihayi karar verdirici bir sonuca ulaştırmamaktadır (44,93,94,95).

Krom ise daha farklı özelliklere sahiptir. Ekonomik olarak kullanılan tek krom minerali kromittir. (Mg, Fe) O.Cr₂O₃ veya Cr₂(Mg, Fe)O₄ olarak bulunur. Üç değerli krom günde 50-200µg arasında alınması halinde sakıncasızdır, çünkü insanın buna izoelement olarak ihtiyacı vardır. Cr+3 değerli kromlu bileşikler oldukça inertsdir ve tehlikeli değildir. Toprakta alt katmanlara

ve yeraltı sularına sızmaz, bitkilerin kök sistemlerinden ileriye taşınamazlar, çünkü membranlardan kolay geçemezler. Kromun çıkarılması sonrası saflaştırılması işlemi tamamen fiziksel ve mekanik yöntemlerle yapılmaktadır ve herhangi bir kimyasal maddede kullanılmamaktadır. Bu nedenle de kromit minerali inert bir maddedir ve ekolojik bağlamda çevresel bir tehlike oluşturmamaktadır. Öte yandan altı değerli (Cr+6) olan krom ise çok toksiktir. Dermal maruziyet sonucu kontakt dermatit meydana gelir. Hekzavalan krom deri ve burun mukozasına şiddetli korozif etki göstererek krom ülseri ve burun delinmelerinin meydana gelmesine yol acar. Hekzavalan krom ayrıca mutajenik etki göstererek akciğer kanseri gelişme riskini de arttırmaktadır (96).

Altın

Altının cevherden ekstrakte edilmesi iki yöntemle olur; amalgamasyon ve siyanidasyon. Altın madencilğinde bilinen eski yöntemlerden olan amalgamasyon, altının metalik civa ile bileşik yaparak özütlenmesidir. Bu yöntemin uygulanabilirliği, altının yüzey verebilecek irilikte olmasını ve amalgamasyonu olumsuz yönde etkileyen arsenik, antimon, bizmut ve diğer sülfürlü minerallerin ortamda bulunmamasını gerektirmektedir. Günümüzde daha çok nabit altın içeren cevherlerin gravimetrik yolla zenginleştirilmiş konsantrelerine uygulanan bu yöntem, alternatif olarak siyanürleme yönteminin geliştirilmesi ve civa ile çalışmanın çok daha özel koşullar gerektirmesi gibi nedenlerle terk edilmiştir. Siyanürleme yöntemiyle altın üretim teknolojisi son yıllarda daha da geliştirilmiş olup bu yöntemle dayalı üretim payı %83 seviyelerine ulaşmıştır.

Bergama-Ovacık'ta kurulu altın madeni tesislerinde, hem doğal bozundurma hem de kimyasal bozundurma yöntemlerinin ikisi birden uygulanmıştır. INCO SO₂/Hava kimyasal bozundurma tesisi, günümüzde 55 tanesi ABD ve Kanada'da olmak üzere dünyada 69 tesiste uygulanan en modern teknolojidir (97). Bu tesiste, siyanürler bo-

zundurularak doğal bileşenlerine ayrılmakta; ferrik sülfat yöntemiyle, cevherde bulunan ağır metaller kararlı hale getirilerek su lu ortamlarda çözünmeyecek bileşikler biçiminde atık havuzunda depolanmaktadır.

Altın cevheri derin maden işçiliği ile çıkarılmaktadır. Çıkartılması sırasında oluşan ve yayılan tozun kontrol edilmesi önemlidir. Altını arsenik kullanarak saflaştırma işlemi maden işçilerinde zehirlenme ve ayrıca hava, toprak kirliliğini getirmekte, arsenik içeren tozun yayılmasına neden olmaktadır.

İkinci yöntemde kullanılan siyanid maddesi ile ilgili insan ve çevre sağlığı ile ilgili ciddi sorunlar mevcuttur. Siyanid dünya üzerinde bilinen en toksik kimyasal maddedir. Çok düşük dozlarda bile sadece insana değil, tüm suda yaşayan canlılarda dahil etkili olan genel bir zehirdir. Altın madenciliğinde kullanımı halen tartışmalıdır.

Siyanid toksik metallerden farklı olarak bir element değil, karbon ve nitrojen içeren bir bileşiktir (98). Serbest siyanid yiyecek zincirinde birikme ve toksik metaller gibi persiste etmemektedir. Toksisitesi ani olarak oluşmaktadır ve etki ettikten sonra da minimal residü bırakarak kaybolmaktadır. Bu nedenle madencilik sırasında ne kadar miktarının veya hangi tip siyanidin bulaştığını analiz etmel çok zordur. Siyanidin toksisitesinin nasıl olduğu, ne şekilde ve hangi ürünlere degrade olduğu hakkında çok az şey bilinmektedir. Altın madenciliğinde kullanılan serbest ciyanid en toksik formudur. Meta-siyanid ise kompleksler yaparak siyanad veya tiyosiyonad gibi ürünlere parçalanır. Serbest siyanidten daha az toksik olmakla birlikte, çevrede uzun süre persiste edebilir. Bu nedenle serbest siyanidin akut etkilerine ilaveten uzun süreli etkisi de bu ürünler sayesinde devam edebilir (98). Madencilikte siyanid cevherdeki altının eritilmesi işleminde kullanılmaktadır. Bu eriyiğin sızması gibi durumlarda çok sayıda çevre felaketi oluşmaktadır. 2000'li yılların başında Romanya, Baia'da siyanid kaçağı gerçekleşti. Ağır kar yağışı ve ardından şiddetli yağmurlar yüksek hacimli maden artığını tutan barajın yıkılmasına neden oldu. Siyanid nehirlerle girerek Tuna nehri'ne ulaştı ve Karadeniz'e kadar yayıldı. Nehrin geçtiği tüm ülkelerde yüksek sayıda balığın öldüğü haberi geldi. Her ne kadar onarım sağlansa da barajdan kaçan siyanid major ekolojik felakete neden oldu. Bu felakette 1200 ton balık ve bundan beslenen kuş ölümleri oldu (99). Bu kaçak Macaristan'daki insan nüfusunun dörtte birine ait içme suyunu kirletti (100). Felaketin boyutu altın madenciliğinde siyanid kullanılmasını durdurma yönünde sonuçlandı (101). Böyle bir durumda siyanid kaçağa uğrayan tek madde değildir. Beraberinde maden çamuru ile ağır metaller de -kurşun, bakır, kadmiyum, çinko- çevreye bulaşmaktadır. Bu durumda uzun süreli, ekosistem üzerinde yıllarca devam edecek zehirlenme ve etkilenme beklenilir (102).

Bor

Bor üretim merkezlerinde borik asit, boraks dekahidrat, boraks pentahidrat, sodyum perborat tetrahidrat ve sodyum perborat monohidrat refine ürünler olarak işlem gören maddelerdir. Bu şekilde saflaştırılmış mineral transport için uygun hale gelmiş olur. Türkiye topraklarında boraks konsantrasyonu 0.75-4.55 ppm (mg/kg) civarlarındadır (103.).

Dünyanın bilinen en geniş bor yatakları na sahip Türkiye'de bor ve bileşiklerine maruziyetin insan sağlığına etkisini belirlemeye yönelik ülkemizde uzun vadeli bir çalışma yapılmış ve bor mineralleriyle çevresel ve/veya mesleki teması bulunan kişilerin fertilitite-infertilitite durumları değerlendirilmiştir (105). Araştırma bütün bor üretim merkezlerini içine almaktadır. Hem geniş maden yataklarını hem üretim tesislerinin yer aldıkları Balıkesir'in Bigadiç ilçesi, Bursa'nın Mustafa Kemal Paşa ilçesi Kestelek köyü, Kütahya'nın Emet ve Hisarcık ilçeleriyle Eskişehir'in Seyidgazi ilçesine bağlı

Kırka beldesi ve civarları değerlendirilmeye alınmıştır. Bölgelerin kaynak ve kuyulardan getirilen içme ve kullanma sularındaki bor içerikleri ölçümleri yapılmış, 0.2–29 ppm (mgB/kg veya mgB/l) arasında değişmekte olan sonuçlar elde edilmiştir. Sonuncu rakam yerleşim birimleri arasında bilinenlerin en yükseği olarak tespit edilmiştir. Ocak ve fabrikaların toz yoğunluğu ise yasayla çizilen 10 mg/m³ yoğunluk sınırını aşmamaktadır. Ankete dayalı bu gözlemsel çalışmada katılımcılarla ev ziyaretleri, kahvehane, ofis, dükkan sağlık ocaklarında, işçilerle maden ocağı ve fabrikalarda yüzyüze görüşülerek değerlendirilmiştir. Cinsel etkinliğe ağırlık veren sorular yanısıra ailenin öteki bireylerinin evlilikleri de irdelenmiştir. Primer infertilite 2529 probanda göre %3.1 çıkmış, kontrol çalışma bölgesinde değişiklik %0.0-6.5 arasında bulunmuştur (p>0.05). Katılımcıların doğum yerleriyle meslekleri açısından herhangi bir fark gözlenemezken, pedigr analiziyle üç kuşak boyunca, 14,320 evliliğe göre primer infertilite %3.2, sekonder infertilite % 0.4 düzeyinde kalmışlardır. Gerek bunlar gerekse bor kentlerinin 'bor aileleri' içerisinde infertilite yığılması ortaya konamamış; bağımsız bir test olarak uygulanan proband ve eşinin erkek ve kız kardeşlerinin evliliklerindeyse %2.3-4.0 gibi benzer infertilite rakamları saptanmıştır. Hiçbiri kontrol ve genel toplum rakamlarından daha yüksek düzeyde infertil bulunmamışlardır. Sonuç olarak kuşaklar boyunca en az 60-70 yıl süreyle bor bileşiklerinin ağır ve sürekli baskısı altındaki toplum kesimlerinde çocuk edinme ve evlilik durumları bakımından cinsel performansın primer ve sekonder olarak olumsuz etkilendiği savı desteksiz kalmıştır. Bor ile ilişkili olabilecek infertilite oranı %3.4, boron ile ilgili olmayan infertilite oranı %2.6-3.6 civarlarında bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ve boraksın infertiliteye neden olarak kabul edilmemesi sonucuna varmışlardır (196,106,107).

Diğer Zararlı Faktörler

Biyolojik zararlar: Madenlerin çoğunlukla yerleşim yerlerinden uzak olması işçilerin ve ailelerinin hijyen, beslenme, sağlık kuruluşlarına ulaşma gibi problemlerini de beraberinde getirmektedir. Sivrisineklerden bulaşan malarya ve dang humması bazı uzak maden bölgelerinde görülebilmektedir. Leptospiroz ve ankilostomiazis mandenlerde sık olarak rastlanır. Farelerin eradikasyonu ve sanitasyonun iyileştirilmesi ile bu durumlar önlenabilir (108). Bunun dışında madenlerde kullanılan havalandırma sistemleri ve su temizliği Legionella kontaminasyonu ve diğer heterotrofik mikroorganizmaların yüksek konsantrasyonlarda bulunması riski açısından düzenli kontroller önem kazanmaktadır (109).

Ergonomik zararlar: Günümüz madenciliği giderek mekanize olmaya başlamakla birlikte, halen önemli oranda manuel işçilik yapılmaktadır. Kümülatif travma işyeri hastalıklarının en önemli kısmını oluşturan uzun süreli sakatlığa neden olabilmektedir (110). Ayrıca baş üstü bölgede çalışma, zemin destek problemleri kazalara ve yaralanmalara neden olabilmektedir. Madenler genellikle 24 saat çalışmaktadır, bu nedenle vardiya usulü çalışma sıktır. Buna bağlı aşırı yorgunluk ve kapalı ortamda uzun süre kalmanın sorunları yakın zamanlarda daha yakın incelemeye alınmaktadır (111). Uyku eksikliği, yüksek sıcaklık bölgelerinde daha sık görülmekte ve kognitif ve motor performansda etkilenme diğer endüstri tiplerine göre daha fazla görülmektedir (112).

Psikososyal zararlar: Uyuşturucu ve alkol kullanımı madencilikte uğraşılması zor kollarından biridir. Psikososyal sorunların nasıl ölçüleceği ve değerlendirileceği konusunda tartışma devam etmektedir. Sıklıkla idrarda ilaçlara ait metabolitlerin aranması, nefes veya kandan alkol aranması iş başına gidiş öncesi gereklidir. Madenlerin sıklıkla yerleşim yerlerinden uzakta olması, genellikle işçilerin iş yerine uzun aralıklarda git-

gel yapması, bölünmüş aile durumunu yaratmaktadır. Çeşitli madenler için farklı ülkelere göç etmiş insanların uğradığı psikososyal zararlar son zamanlarda gözden geçirilmektedir (113). Fatal veya şiddetli travmaya uğrama madencilikte sık görülen kazalar, kişisel moral üzerine etkili olduğu gibi, posttravmatik stres, kazayı gören, yaşayan diğer çalışanlar ve yöneticiler üzerinde de ciddi etkileri olmaktadır.

Sonuç

Endüstriyel hijyen ve insan sağlığının korunması, olası durumların farkedilmesi, değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi bir bilimdir. Kimyasal, fiziksel ve biyolojik ajanların yan etkilerinin ölçülmesi ve vücut üzerindeki ergonomik stresin değerlendirilmesi bilimsel temeller ile yapılmalıdır. İşyeri zararlanmalarının kontrolünde ise aşama aşama zararlıların ayırtedilmesi ve olası maruz kalmaların farkına varılmasıdır. Bu madenin çıkartılmasından depolanmasına kadar geçen tüm süreçlerin madenci sağlığı perspektifi ile değerlendirilmesi gerekir.

Maden çıkarılma bölgesi, çevre ile fiziksel ve sosyal bağlantıları, çevre kirliliği yaratma potansiyeli, maden çıkarılma teknolojisi, güvenlik konusunda yapılan yatırımlar ve hem işçi, hem de maden işletenler tarafından olması gereken farkındalık gibi konular ciddi şekilde ele alınmalı ve bağımsız mekanizmalar tarafından kontrol edilmelidir. Çıkarılan madenin kullanılabilir olması sürecinde geçirdiği işlemler ve diğer bazı ağır metallerle birlikteliği çalışan kişide ve hatta çevresinde akut veya kronik toksisiteye neden olabileceği ve korunma yolları konusunda bilgilendirme ve sürekli eğitim sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Karababa AO. Madencilik, Maden İşletmeciliği ve Sağlık Etkileri, Sf 71-82, 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, 30 Ekim-1 Kasım 2009, Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Ürgüp, Nevşehir
2. Steinberger E. Disorder of the Male Reproductive System. In: Environmental Medicine Ed: Tarcher A.B. Plenum Medical Book Company. Newyork 1992.
3. Bilir N. Çalışma Hayatı ve Üreme Sağlığı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi STED, 2002;11(3): 86-90.
4. Güler Ç. Çevre ve İş Öyküsünün Alınması. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi. No: 2. 1996.
5. SteBANwell JG, Yang P. Disorders of the Digestive System. In: Environmental Medicine Ed: Tarcher A.B. Plenum Medical Book Company. Newyork 1992.
6. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. Andrologia. 2004;36(6):337-45.
7. Tekbaş, Ö.F., Derleme: Kimyasallar ve üreme sağlığı, TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2006; 5 (1): 50-59.
8. Hunt LE, Howard AG. Arsenic speciation and distribution in the carnon estuary following the acute discharge of contaminated water from a dissed mine. Mar J Bull 1994;28:33-38.
9. Huysman KD, Frankenberger WT. Arsenic resistant microorganisms isolated from agricultural drainage water and evaporation pond sediments. Water Air Soil Pollut 1990;53:159-168.
10. Basu A, Ghosh P, Das JK, Banerjee A, Ray K, Giri AK. Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: A comparative study in three cell types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13: 820-827.
11. Smith AH, Smith MM. Arsenic drinking water regulations in developing countries with extensive exposure. Toxicology 2004;198:39-44.
12. Sanghamitra S, Hazra J, Upadhyay SN, Singh RK, Amal RC. Arsenic induced toxicity on testicular tissue of mice. Indian J Physiol Pharmacol. 2008 Jan-Mar;52(1):84-90.
13. Jana K, Jana S, Samanta PK. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: possible an estrogenic mode of action. Reprod Biol Endocrinol. 2006 Feb 16;4:9.
14. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudova Z, Rubes J, Evenson DP and Perreault SD., Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. Environ Health Perspect. 2000;108:887-894.

15. Robbins WA, Rubes J, Selevan SG and Perreault SD., Air pollution and sperm aneuploidy in healthy young men. *Environ Epidemiol Toxicol*; 1999;1:125-131.
16. Jiri Rubes, Sherry G.Selevan, Donald P.Evenson, Dagmar Zudova, Miluse Vozdova, Zdena Zudova, Wendie A.Robbins and Sally D.Perreault. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2776-2783.
17. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P and Clausen OP., Utility of the sperm chromatin structure assay (SCSA) as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod*. 1999;14:1039-1049.
18. Larson K, De Jonge C, Barnes A, Jost L and Evenson D., Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2000;15:1717-1722.
19. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E and Leter G., Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril*. 2000;73:43-50.
20. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A, Nelson DR and Thomas AJ., Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003; 79: 1597-1605.
21. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA®) related to blastocyst rate, pregnancy rate and spontaneous abortion in IVF and ICSI cycles. *Fertil Steril* 2004;81:1289-1295.
22. Zielinska B, Sagebiel J, McDonald JD, Whitney K, Lawson DR. Emission rates and comparative chemical composition from selected in-use diesel and gasoline-fueled vehicles. *J Air Waste Manag Assoc* 2004;54:1138-50.
23. Gilman P. Health assessment document for diesel engine exhaust, EPA/600/8-90/057F. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2002.
24. Kagawa J. Health effects of diesel exhaust emissions-a mixture of air pollutants of worldwide concern. *Toxicology* 2002;181-182: 349-53.
25. Cyrus J, Pitz M, Bischof W, Wichmann HE, Heinrich J. Relationship between indoor and outdoor levels of fine particle mass, particle number concentrations and black smoke under different ventilation conditions. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004;14:275-83.
26. Kim JJ. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics* 2004;114:1699-707.
27. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review. *Environ Health Perspect* 2004;112:1365-71.
28. Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. *Pediatrics* 2005; 115:121-8.
29. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 2003;68:25-45.
30. Watanabe N. Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses. *Toxicol Lett* 2005;155:51-8.
31. Taneda S, Mori Y, Kamata K, et al. Estrogenic and anti-androgenic activity of nitrophenols in diesel exhaust particles (DEP). *Biol Pharm Bull* 2004;27:835-7.
32. Fredricsson B, Moller L, Pousette A, Westerholm R. Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:128-33.
33. Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G, Taya K. Estrogenic and anti-androgenic activities of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;217: 1-6.
34. CFR. Code of Federal regulations. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Office of the Federal Register.CFR 1910.1000.
35. Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP, and Fischman ML. Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 3rd ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1991.
36. Rom WN. Environmental and occupational medicine. 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1992.
37. Genium. Material safety data sheet No. 491. Schenectady, NY: Genium Publishing Corporation, 1990.
38. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980;46:2736-40.
39. Virta RL. Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 to 2000: U.S. Ge-

- ological Survey Open-File Report 03—83. Reston, Virginia: U.S. Department of the Interior U.S. Geological Survey, 2003. <http://pubs.usgs.gov/of/2003/of03-083/of03-083.pdf>
40. Eibensteiner L, Del Carpio Sanz A, Frumkin H, Gonzales C, Gonzales GF. Lead exposure and semen quality among traffic police in Arequipa, Peru. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11:161-166.
 41. 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.
 42. Telisman S, Colak B, Pizent A, Jurasovic J, Cvitkovic P. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ Res* 2007; 105:256-266.
 43. Hernandez-Ochoa I, Garcia-Vargas G, Lopez-Carrillo L, Rubio-Andrade M, Moran-Martinez J, Cebrian ME, et al. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reprod Toxicol* 2005;20:221-228.
 44. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45-53.
 45. Hamilton A, Hardy IL. *Industrial toxicology*. 2nd Ed. New York: Paul B. Hoeber; 1949.
 46. Lancranjam I. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 1975;30:396-401.
 47. Rom WN. Effects of lead on the female and reproduction: a review. *Mt Sinai J Med* 1976; 43:542-52.
 48. Thoreux-Manley A, Velez de la Calle JF, Olivier MF, Soufir JC, Masse R, Pinon-Lataillade G. Impairment of testicular endocrine function after lead intoxication in the adult rat. *Toxicology* 1995;100:101-9.
 49. Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 1985;33:722-8.
 50. Raule A, Morra G. Prime ricerche sulla funzionalità gonadotropica preipofisaria negli intossicati da piombo. *Med Lav* 1952;43:262-5.
 51. Cullen MR, Kayne RD, Robins JM. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Health* 1984;39:431-40.
 52. Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult organic lead intoxication: presentation of 31 new cases and review of the recent advances in literature. *Medicine* 1983;62:221-47.
 53. Rodamilans M, Osaba MJ, To-Figueras J, Rivera Fillat F, Marques JM, Perez P, et al. Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Hum Toxicol* 1988;7:125-8.
 54. Petrusek P. Lead poisoning and reproduction: effects on pituitary and serum gonadotropins in neonatal rats. *Environ Res* 1979;19:383-91.
 55. Apostoli PL, Romeo E, Peroni A, Ferioli S, Ferrari F, Pasini FA. Steroid hormone sulphation in lead workers. *Br J Ind Med* 1989;46:204-8.
 56. Assennato G, Paci C, Baser ME, Molinari R, Candela RG, Altamura BM, Giorgino R. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 1987;42:124-7.
 57. Murthy RC. Lead induced ultrastructural changes in the testis of rats. *Exp Pathol* 1991; 42:95-100.
 58. Saxena DK. Lead induced testicular changes in protein malnourished rats. *Folia Histochem Cytobiol* 1989;1:57-62.
 59. McGregor AJ, Mason HJ. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Human Exp Toxicol* 1990; 9:371-6.
 60. Gustafson A. Occupational lead exposure and pituitary function. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:277-81.
 61. Alloway BJ. *Heavy metals in soils*. New York: John Wiley Inc.; 1990.
 62. Donovan MP, Schein LG, Thomas JA. Inhibition of androgen-receptor interaction in mouse prostate gland cytosol by divalent metal ions. *Mol Pharmacol* 1980;17:156-62.
 63. Lancranjam I. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 1975;30:396-401.
 64. Wang X, Tian J. Health risks related to residential exposure to cadmium in Zhenhe County, China. *Arch Environ Health*. 2004 Jun;59(6):324-30.
 65. Wasserman, G.A, Liu, X, Lolacono, N.J, et al. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study[J]. *Environ. Health Perspect*, 1997, 105:956-962.
 66. Factor-Litvak, P, Wasserman, G, Kline, J.K, et al. The Yugoslavia Prospective Study of environmental lead exposure[J]. *Environ. Health Perspect*, 1999, 107:9-15.

67. Graziano JH, Popovac D, Factor-Litvak P, et al. Determinants of elevated blood lead during pregnancy in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia [J]. *Environ. Health Perspect*, 1990;89:95-100.
68. Adejuwon CA, Ilesanmi AO, Ode EO, Akinlade KS. Biophysical and biochemical analysis of semen in infertile Nigerian males. *Afr J Med Med Sci* 1996;25:217-219.
69. Huang YL, Tseng WC, Cheng SY, Lin TH. Trace elements and lipid peroxidation in human seminal plasma. *Biol Trace Elem Res* 2000; 76:207-215.
70. Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, Agarwal K, Shah B, Kulkarni PK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 2005;47:424-430.
71. Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, Paneth N, Puscheck E, Potter RC, et al. Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration. *Epidemiology* 2007;18:270-273.
72. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients. Washington, DC:National Academy Press, 2001.
73. Benoff S, Hurley IR, Barcia M, Mandel FS, Cooper GW, Hershlag A. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 1997;67:336-347.
74. Evenson DP, Emerick RJ, Jost LK, Kayongo-Male H, Stewart SR. Zinc-silicon interactions influencing sperm chromatin integrity and testicular cell development in the rat as measured by flow cytometry. *J Anim Sci* 1993;71:955-962.
75. Lyubimov AV, Smith JA, Rousselle SD, Mercieca MD, Tomaszewski JE, Smith AC, et al. The effects of tetrathiomolybdate (TTM, NSC-714598) and copper supplementation on fertility and early embryonic development in rats. *Reprod Toxicol* 2004;19:223-233.
76. Olson GE, Winfrey VP, Nagdas SK, Hill KE, Burk RF. Selenoprotein P is required for mouse sperm development. *Biol Reprod* 2005; 73:201-211.
77. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45-53.
78. Xu DX, Shen HM, Zhu QX, Chua L, Wang QN, Chia SE, et al. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. *Mutat Res* 2003;534:155-163.
79. Weibe JP, Salhanick AI, Myers KI. On the mechanism of action of lead in the testis: in vitro suppression of FSH receptors, cyclic AMP and steroidogenesis. *Life Sci* 1983;32:1997-2005.
80. WHO Task Group on Environmental Health Criteria for Inorganic Mercury. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria. Geneva:World Health Organization, 1991.
81. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:209-230.
82. Eto K, Yasutake A, Miyamoto K, Tokunaga H, Otsuka Y. Chronic effects of methylmercury in rats. II. Pathological aspects. *Tohoku J Exp Med* 1997;182:197-205.
83. Hendry WF, A'Hern RP, Cole PJ. Was young's syndrome caused by exposure to mercury in childhood? *BMJ* 1993; 307:1579-82.
84. Amdur MO, Doull J, Klaassen CD. Casarett and Doull's toxicology. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc.; Hathaway et al. 1991.
85. Yousef MI, Salama AF. Propolis protection from reproductive toxicity caused by aluminium chloride in male rats. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jun;47(6):1168-75.
86. Yousef MI, El-Morsy AM, Hassan MS. Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology*. 2005 Nov 5;215(1-2):97-107.
87. Kartal G, Guven A, Kahvecioğlu O, Timur S. ITU Metalurji ve Malzeme Muhendisliği Bölümü Metallerin Çevresel Etkileri-II, 2005.
88. Wastes, U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/epawaste/index.htm>
89. Boscolo P, Sacchettini-Logroscino G, Ranelletti FO, Gioia A, Carmignani M. Effects of long-term cadmium exposure on the testis of rabbits: ultrastructural study. *Toxicol Lett* 1985;24:145-9.
90. Jequier AM. Male infertility a guide for the clinician. Oxford: Blackwell Science; 2002.
91. Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial prolife-

- rative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999;52:154-61.
92. Favino A. Studio della funzione andrógena di uomini esposti al cadmio. *Med Lav* 1968; 59:105-9.
 93. Alloway BJ. Heavy metals in soils. New York: John Wiley Inc.; 1990.
 94. U.S. Public Health Services. Toxicological profile for cadmium on CD-ROM. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry/U.S. Public Health Services; 1997.
 95. Hamilton A, Hardy IL. Industrial toxicology. 2nd Ed. New York: Paul B. Hoeber; 1949.
 96. Mertz W. "Trace Elements in Human and Animal Nutrition-15th Edition" Academic Press Volume 1, 1987.
 97. Devuyt, E.A., INCO SO₂/ Hava Siyanür Bozundurma Prosesi, Değerli Metallerin Madencilğinde Atık Barajlarının Yönetimi, Y.M.G.V., 1999;75-88.
 98. Moran, R. Cyanide Uncertainties: observations on the chemistry, toxicity and analysis of cyanide in miningrelated waters. Mineral Policy Center Issue paper 1. First published 1920, updated 2004.
 99. UNEP/OCHA (United Nations Environment Programme, UNEP/Office for the Co-ordination of Humanitarian Affairs) 2000a. Spill of liquid and suspended waste at the Aurul S.A. retreatment plant in Baia mare. Assessment mission Romania, Hungary, Federal Republic of Yugoslavia 23 February - 6 March 2000. "http://www.mineralresourcesforum.org/incidents/BaiaMare/docs/final_report.pdf"
 100. Cunningham, S.A. Incident, accident, catastrophe: cyanide on the Danube. *Disasters* 2005;29:99-128.
 101. Korte, F. Spiteller & Coulston, F. The cyanide leaching gold recovery process is a unsustainable technology with unacceptable impacts on ecosystems and humans: the disaster in Romania. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2000;46:241-245.
 102. Macklin, M.G., Brewer, P.A., Balteanu, D., Co-ulthard, T.J. Drig, B., Howard, A.J. & Zaharia, S. The long term fate and environmental significance of contaminant metals released by the January and March 2000 mining tailings dam failures in Maramures, County, Upper Tisa Basin, Romania. *Applied Geochemistry* 2003;18: 241.257.
 103. Çebi H, Özkan ŞG. Solubor hakkında genel bilgiler ve tarım endüstrisindeki bor uygulamaları. Etibank Genel Müdürlüğü Bor Araştırma Merkezi, No. 34, 1996, Menderes, İzmir.
 104. Şaylı, BS., Çöl, M., Elhan, AH., Genç, Y., Assessment of fertility and infertility in boron-exposed subpopulations 6: relevant data from all centers, *J of Ankara Med School*, 2003;25(4): 165-174.
 105. Şaylı, BS., Çöl, M., Elhan, AH., Genç, Y., Assessment of fertility and infertility in boron-exposed subpopulations 6: relevant data from all centers, *J of Ankara Med School*, 2003;25(4): 165-174.
 106. Sayli BS. Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations: 3. Evaluation of fertility among sibs and in "borate families". *Biol Trace Elem Res.* 2001 Sep;81(3):255-67.
 107. Sayli BS. Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biol Trace Elem Res.* 2003 Summer;93(1-3):19-30.
 108. Jorgensen H. Hygiene in mines. In: Rogan JM, ed. *Medicine in the Mining Industries*. London: William Heinemann Medical, 1972; 333-343.
 109. Australian Standard AS 5059-2003. Power Station Cooling Tower Water Systems—Management of Legionnaire's Disease Health Risk. Sydney: Standards Australia International, 2003.
 110. NIOSH. Injuries, Illnesses, and Hazardous Exposures in the Mining Industry, 1986-1995: A Surveillance Report. Washington DC: NIOSH, 2000.
 111. Baker A, Heiler K, Ferguson SA. The impact of roster changes on absenteeism and incident frequency in an Australian coal mine. *Occup Environ Med* 2003;60:43-49.
 112. Williamson AM, Feyer AM. Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med* 2000;57:649-655.
 113. Jones S. Medical aspects of expatriate health: health threats. *Occup Med* 2000;50:572-578.

Çoğu memeli türleri mevsimsel olarak üreme davranışları gösterirler. Bu davranışlarında ortam sıcaklığı ile birlikte gün ışığı süresinin de önemli bir yeri vardır (1,2). Rhesus maymunları gibi primatların çoğu gün ışığı süresinin kısa olduğu sonbahar ve kış başlangıcında çiftleşme davranışları gösterirler (1,2). Bu davranış modeline daha gelişmiş maymunlarda ve insanlarda rastlanılmamaktadır. İnsanların üreme davranışında sosyal, kültürel, dinsel faktörler ile birlikte gün ışığı süresi ve ortam sıcaklığı gibi faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, eli yıldan fazla sürede insanlarda sperm sayısında azalma ile birlikte erkek reproduktif sisteminde kötüleşme olduğunu göstermiştir (3-5). Erkek fertilitasını etkileyen faktörler içinde genetik ve yaşam biçimi olduğu kadar çevresel faktörler de rol oynamaktadır (6). Evli çiftlerin %15'inde infertilitenin bulunması ve bundan dolayı tedavi alma gereksinimlerinin olması fertilitayı etkileyen unsurların ortaya konmasını giderek daha da popüler kılmaktadır. Günümüzde, insan fertilitasını etkileyen çeşitli faktörleri ortaya koymak ve uygun tedavi yöntemlerini bu faktörler doğrultusunda belirleyebilmek için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla, son zamanlarda bireyin yaşamını sürdürdüğü iklim koşullarının ve coğrafi yapının insan reproduktif sistemi üzerine

olan etkisini ortaya koymak için dünyanın çeşitli bölgelerinde araştırmalar yapılmıştır.

Bu bölümde, iklim ve coğrafyanın üreme sağlığı üzerine olan etkisi üç konu başlığı altında incelenmiş ve güncel literatür bilgisi ışığında konular irdelenmiştir.

Sperm Parametreleri Üzerine Olan Etkisi

İklim ve mevsim değişimlerinin sperm parametreleri üzerine olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler çeşitlidir. Bu konu ile ilgili yapılan iki retrospektif çalışmada, insanlarda sperm sayısının kış ve ilkbaharda arttığı, yaz ve sonbahara ise azaldığı saptanmıştır (7,8). Yine bu konu ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nin Teksas ve Louisiana eyaletlerinde yapılan iki prospektif çalışmada ise, çalışmaya katılan olgulardan değişik mevsimlerde sperm örnekleri alınarak incelenmiş ve yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde kış aylarında yaz aylarına göre sperm sayılarının daha fazla olduğu saptanmıştır (9,10). Spermatogenezin ısdan oldukça fazla etkilendiği ve bu nedenle daha sıcak olan yaz aylarında ısı faktörünün sperm sayılarında görülen azalmanın bir sebebi olabileceği öne sürülmüş ise de bu hipotez kabul görmemiştir (10,11).

Coğrafi durumun ve bunun ile ilişkili günlük gün ışığı süresinin sperm parametreleri üzerine etkisini incelemek için Norveç'ten bir grup araştırmacının yapmış ol-

duğu bir çalışma bu anlamda değerli bilgiler sağlamıştır (12). Norveç'in kuzey kutup dairesinin 348 km kuzeyindeki Tromso ve yine kuzey kutup dairesinin 739 km güneyindeki Oslo şehirlerinde yaşayan 19 – 40 yaş arası 204 erkeğin sperm parametreleri incelenerek coğrafi durum ve gün ışığının etkisi değerlendirilmiştir. Kış aylarında yaklaşık 2 ay boyunca gece olan Tromso'da ve yine kış aylarında gün ışığı süresinin oldukça kısaldığı Oslo'da yaz ayları ile kıyaslandığında kış aylarında tüm sperm parametrelerinde bir miktar değişim olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada, Tromso grubunun serum inhibin-B düzeyi kış aylarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş iken, her iki grubun FSH düzeylerinde kış ve yaz ayları arasında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (12). Yazarlar bu durumu gün ışığı periyodunun spermatogenezin hormonal belirteçlerini etkilediği, fakat sperm parametrelerini etkilemediği şeklinde yorumlamışlardır.

Sperm parametrelerindeki mevsimsel değişimleri inceleyen başka bir çalışmada, Adamopoulos ve ark. oligozoospermik olguların tamoksifen sitrat ve testosteron undekanoat tedavisine verdikleri mevsimsel yanıtı incelemiş ve bu tedaviler için en uygun zamanı bulmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi alan olgularda fonksiyonel sperm fraksiyonu ve gebelik insidansının sonbahar ve kış mevsimlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını saptamışlardır (13). Bu veriler ışığı altında, tedavi verilmesi planlanan oligozoospermik olgulara tedavinin sonbahar veya kış aylarında başlanmasını tavsiye etmişlerdir.

Coğrafyanın sperm parametreleri üzerine etkisi incelendiğinde çevresel faktörler ön plana çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) yapılan bir çalışmada Missouri, New York, Minnesota ve Kaliforniya eyaletlerinde eşli hamile olan 493 erkek sperm parametreleri

yönünden incelenmiş ve en düşük sperm konsantrasyonu ve motilitesi değerlerine Missouri eyaletinde yaşayan erkeklerde rastlanmıştır (14). Araştırmacılar bu duruma Missouri eyaletinde tarım alanlarında kullanılan pestisid ve herbisid'lerin neden olabileceğini bildirmiştir.

Bu çalışmalardan da görüldüğü gibi, iklim ve coğrafyanın sperm parametreleri üzerine olan etkisi kesin olarak belli değildir. Bu durumun en büyük nedenleri, çalışmaların yapıldığı coğrafi alanların genişliği ve iklim koşullarındaki farklılıklar olarak görülmektedir. Bu konuda dünyanın çeşitli bölgelerini kapsayan ve değişik parametreleri de içeren daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum Seks Hormonları Üzerine Olan Etkisi

Hipotalamo-hipofizo-gonadal aks fonksiyonunda görülen ritmik değişikliklere bağlı olarak serum LH ve testosteron düzeylerinde görülen değişimler daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (15-18). Bu aks fonksiyonları üzerine iklimsel ve mevsimsel değişimlerin etkisinin olup olmadığı konusunu araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı kesitsel olmakla birlikte çoğu çalışmalar longitudinal olarak dizayn edilmiştir (17,19-32). Çoğu çalışmada testosteron seviyeleri yaz ve erken sonbaharda en yüksek, kış aylarında ise en düşük seviyelerde bulunmuştur (27,30,33). LH seviyeleri ise ilkbahar ve yaz aylarında en yüksek, sonbahar ve kış aylarında ise en düşük düzeylerde saptanmıştır (15,17,24,27,34).

Son zamanlarda yapılan geniş ölçekli prospektif longitudinal bir çalışmada, Ru-hayel ve ark. Norveç'in mevsimsel gün ışığı ve ısı değişiminin dünyadaki diğer bölgelere göre daha fazla olduğu kuzey kutup dairesi bölgesindeki Tromso ve Oslo şehirlerinde yaşayan 204 olguda, serum reproduktif hormon seviyelerinin ve idrarda melato-

ninin bir metaboliti olan 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM) miktarının mevsimsel değişime uğrayıp uğramadığını araştırdılar. Bu çalışmanın sonucunda, her iki bölgede serum LH seviyesinin kış aylarında en düşük seviyeye ulaştığını, Tromso bölgesinde serbest testosteron ve östradiol seviyesinin kış başlangıcında pik yaptığını, Oslo'da ise serbest testosteron seviyesinin kış başlangıcında, östradiol düzeyinin ise yaz sonunda en düşük seviyeye indiğini saptadılar (29). Yine aynı çalışmada melatoninin metaboliti olan üriner 6-SOM değerlerinin Tromso ve Oslo'da yaz başında en düşük değerlerde iken kış aylarında ise en yüksek değerlerine ulaştığı gözlenmiştir. Araştırmacılar LH dışındaki tüm serum reproduktif hormon seviyelerinin Tromso ve Oslo şehirlerinde gösterdikleri farklı serum seviyelerini açıklamakta zorlanırken, üriner 6-SOM düzeyindeki değişimi ise gün ışığının melatonin salınımı üzerinde yaptığı süpresyon etkisi ile açıklamışlardır. Tromso bölgesinde kış aylarında artmış melatonin salınımına bağlı olarak LH sekresyonunun baskılandığını, androjen sentezinin ise arttığını öne sürmüşlerdir. Tüm bu hormon düzeylerindeki değişimin biyolojik bir önemi olup olmadığı konusunda ise bir fikir öne sürememişlerdir (29). Tromso bölgesinde yapılan başka bir çalışmada da yukarıdaki çalışmaya benzer biçimde serum melatonin seviyesinin ocak ayında en yüksek seviyeye ulaştığı, haziran ayında ise en düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (35). Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada ise, bir önceki çalışmanın Oslo kenti ile ilgili olan sonuçlarına benzer biçimde Kopenhag'da yaşayan erkeklerin serum LH ve testosteron düzeylerinin kış aylarında en düşük seviyeye indiği gözlenmiştir. Bu durum yine melatonin'in salınımının kış aylarında artması ile açıklanmıştır (17).

Norveç'in Tromso bölgesinde yapılan ve seks hormonlarının erkek ve kadındaki mevsimsel değişimlerini araştıran bir başka kesitsel çalışmada ise, toplam 3191 olgu-

nun (E/K: 1540/1651) serum total ve serbest östradiol, FSH ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri mevsimsel olarak incelenmiştir (36). Serum total ve serbest östradiol düzeylerinin aylık değişime uğradığı, pre ve postmenapozal kadınlarda Haziran ayında ve erkeklerde ise Mayıs ayında pik yaptığı saptanmıştır. Veriler ile yapılan ileri analizlerde, her iki cinsteki serum total ve serbest östradiol seviyelerindeki mevsimsel değişimler %0.2 – 0.9 arasında olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmıştır. FSH ve DHEAS düzeylerinin ise her iki cinsten de belirgin bir mevsimsel değişime uğramadığı gözlenmiştir (36).

ABD'nin Boston şehrinde yapılan ve diğer çalışmalardan hem çalışma yeri hem de çalışılan parametrelerin fazla olması nedeniyle ayrılan geniş ölçekli longitudinal bir çalışmada, 121 erkeğin serum total, serbest ve bioavailable testosteron, dihidrotestosteron, seks hormonu bağlayıcı globülin, LH, dihidroepiandrosteron ve dihidroepiandrosteron sülfat, östron, östradiol ve kortizol düzeylerinin mevsimsel olarak değişimleri incelenmiştir (19). Üçer aylık aralarla yapılan ölçümlerde, kortizol dışındaki hormonların hiçbirisinin serum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Araştırmacılar, hormon seviyelerinde gözlenen mevsimsel değişimin epidemiyolojik ve klinik çalışmalar için önem taşımadığını bildirmişlerdir (19).

Serum hormon seviyelerinde meydana gelen bu mevsimsel değişimler teorik olarak iki mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Birinci teoriye göre, mevsimsel olarak gözlenen hormon seviyelerindeki değişimler sentezlenen hormon miktarına bağlı olarak değişmekte ve dolaşıma sekrete edilen hormon miktarı da buna bağlı olarak değişim göstermektedir. İkinci teoriye göre ise, tüm mevsimlerde vücut tarafından sentez edilen hormon miktarı sabit kalmakla birlikte, mevsimlere göre 24 saatlik sekrete edilme eğrisi değişmekte yani faz kayması

meydana gelmektedir (29). Yukarıdaki teorilerden hangisinin doğru olduğunu mevcut çalışmalar ile tespit etmek mümkün değildir. Çünkü teorilerin doğruluğunu ortaya koyabilmek için aynı çalışma grubunda hormonların mevsimsel değişimlerine ek olarak 24 saatlik sekresyon profillerinin de çıkartılması gerekmektedir.

Konsepsiyon Üzerine Olan Etkisi

İklim ve coğrafyanın konsepsiyon üzerine olan etkileri incelendiğinde de karşımıza farklı sonuçlar çıkmaktadır. Louisiana ve Teksas'ta yapılan longitudinal çalışmalarda sperm parametrelerinde gözlenen mevsimsel artışlara paralel olarak 9 ay sonraki periyotta doğum sayısının arttığı gösterilmiştir (9,10). Spermatozoa konsantrasyonunun erkek fertilitésinin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünüldüğünde, doğum sayısındaki gözlenen bu artışın beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. Fakat bu durum Malm ve ark.nın yaptığı çalışmada gösterilememiştir (12). Bu çalışmada, Oslo ve Tromso bölgelerinde en yüksek doğum sayısının ilkbahar ve yaz aylarında olduğu gözlenmiştir ki bu durum en yüksek sperm sayısının yaz ve sonbaharda olmasını gerektirmektedir. Fakat böyle bir ilişki gösterilememiştir (12).

Çevresel ışık yoğunluğu ve gün ışığı süresinin insan konsepsiyonu üzerine olan etkisi de birçok araştırmaya konu olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nin Minnesota eyaletinde yapılan araştırmalarda, insan konsepsiyonunun mevsimsel çevresel ışık yoğunluğu (yüzey aydınlığı) ve gün ışığı süresindeki değişimlerden etkilendiğini ortaya koymuştur (37,38). Bu çalışmalarda, konsepsiyonun zamanı ile bulut örtüsü arasında pozitif bir ilişki olduğu ve artmış ışık yoğunluğuna maruziyet ile gebelik oluşmasının geciktiği gözlenmiştir. Bu gecikmenin yüksek enlemlerde 3 ay, düşük enlemlerde ise 1 – 2 ay olduğu saptanmıştır. Yine aynı

araştırmacı tarafından Almanya ve Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada ise, gün ışığının yoğunluğu ve süresinin mevsimsel doğum oranları üzerine olan etkisi incelenmiş ve çevresel ışık yoğunluğundaki mevsimsel azalmanın konsepsiyonun pik yaptığı aylardan önce meydana geldiği gösterilmiştir (39). Yine bu konu hakkında yapılan başka çalışmalarda da, bahar aylarında yapılan *in vitro* fertilizasyon işlemlerinde artmış fertilizasyon oranları bildirilmiştir (40,41).

Sonuç

İklim ve coğrafyanın üreme sağlığı üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemekte ve bu konuda bir konsensüs sağlanamamaktadır. Elde edilen veriler bize bu konuda yol gösterse de, yapılan çalışmalardaki yöntem farklılıkları ve elde edilen verilerin çeşitliliği nedeniyle kesin bir yargıya ulaşılamamaktadır. Bu konuda dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılacak daha geniş ölçekli longitudinal ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wehr TA. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *Journal of Biological Rhythms*, 2001;16:348–364.
2. Young KA and Nelson RJ. Mediation of seasonal testicular regression by apoptosis. *Reproduction*, 2001;122:677–685.
3. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 1992;305:609–613.
4. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillelte, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*, 1996;104:741–803.
5. Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*, 2002;57:43–48.
6. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341: 1993;1392–1395.

7. Saint Pol P, Beuscart R, Leroy-Martin B, Hermand E, Jablonski W. Circannual rhythms of sperm parameters of fertile men. *Fertil Steril*, 1989;51:1030-1033.
8. Politoff L, Birkhauser M, Almendral A, Zorn A. New data confirming a circannual rhythm in spermatogenesis. *Fertil Steril*, 1989;52: 486-489.
9. Levine RJ, Mathew RM, Chenault CB, Brown MH, Hurtt ME, Bentley KS, Mohr KL, Working PK. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter. *N Engl J Med*, 1990;323:12-16.
10. Levine RJ, Brown MH, Bell M, Shue F, Greenberg GN, Bordson BI. Air-conditioned environments do not prevent deterioration of human semen quality during the summer. *Fertil Steril*, 1992;57:1075-1083.
11. Levine RJ, Brown MH, Bordson BI, Stanley JM, Mathew RM, Starr TB. Deterioration of semen quality during summer in New Orleans. *Fertil Steril*, 1988;49:900-907.
12. Malm G, Haugen TB, Henrichsen T, Bjorsvik C, Grotmol T, Sether T, et al. Reproductive Function during Summer and Winter in Norwegian Men Living North and South of the Arctic Circle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89: 4397-4402.
13. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopolou SC, Koukkou E and Venaki E. Seasonality in sperm parameters in normal men and dyspermic patients on medical intervention. *Andrologia*, 2009;41:118-124.
14. Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl*, 2006;29:62-68.
15. Meriggiola, MC, Noonan EA, Paulsen CA and Bremner WJ. Annual patterns of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and inhibin in normal men. *Human Reproduction*, 1996;11:248-252.
16. Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM and Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:1664-1669.
17. Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH and Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormonebinding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:932-937.
18. Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bonna KH and Barrett-Connor E. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromso study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88: 3099-3104.
19. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, and McKinlay JB. Lack of seasonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:4224-4229.
20. Abbaticchio G, de Fini M, Giagulli VA, Santoro G, Vendola G, Giorgino R. Circannual rhythms in reproductive functions of human males, correlations among hormones and hormone-dependent parameters. *Andrologia*, 1987;19: 353-361.
21. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Hudson B, O'Connor S, Wang C, Mirovics A, Court J, Dunlop M, Rennie G. Changes in the pituitary testicular system with age. *Clin Endocrinol*, 1976;5:349-372.
22. El-Migdadi F, Nusier M, Bashir N. Seasonal pattern of leuteinizing, follicle-stimulating hormone, testosterone and progesterone in adult population of both sexes in the Jordan Valley. *Endocr Res*, 2000;26:41-48.
23. Maes M, Mommen K, Hendrickx D, Peeters D, D'Hondt P, Ranjan R, De Meyer F, Scharpe S. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. *Clin Endocrinol*, 1997;46: 587-598.
24. Martikainen H, Tapanainen J, Vakkuri O, Lepaluoto J, Huhtaniemi I. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight. *Acta Endocrinol*, 1985;109:446-450.
25. Nicolau GY, Lakatua D, Sackett-Lundeen L, Haus E. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women. *Chronobiol Int*, 1984;1:301-319.
26. Nicolau GY, Haus E, Lakatua DJ, Bogdan C, Sackett-Lundeen L, Popescu M, et al. Circadian and circannual variations of FSH, LH, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and 17-hydroxyprogesterone (17 OH-Prog) in elderly men and women. *Endocrinologie*, 1985;23:223-246.
27. Reinberg A, Lagoguey M, Chauffournier JM, Cesselin F. Circannual and circadian rhythms in plasma testosterone in five healthy young Parisian males. *Acta Endocrinol*, 1975;80: 732-734.

28. Reinberg A, Smolensky MH, Hallek M, Smith KD, Steinberger E. Annual variation in semen characteristics and plasma hormone levels in men undergoing vasectomy. *Fertil Steril*, 1988;49: 309–315.
29. Ruhayel Y, Malm G, Haugen TB, Henrichsen T, Bjørsvik C, Grotmol T, et al. Seasonal variation in serum concentrations of reproductive hormones and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in men living north and south of the Arctic Circle: a longitudinal study. *Clin Endocrinol*, 2007;67:85–92.
30. Smals AG, Kloppenborg PW, and Benraad TJ. Circannual cycle in plasma testosterone levels in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976;42: 979–982.
31. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Reinberg A, Sodey JC, Demey-Ponsart E. Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids. *J Endocrinol*, 1983;96:53–64.
32. Valero-Politi J, Fuentes-Arderiu X. Annual rhythmic variations of follitropin, lutropin, testosterone and sex-hormone-binding globulin in men. *Clin Chim Acta*, 1998;271:57–71.
33. Reinberg A, Lagoguey M, Cesselin F, Touitou Y, Legrand JC, Delassalle A, et al. Circadian and circannual rhythms in plasma hormones and other variables of five healthy young human males. *Acta Endocrinologica*, 1978;88: 417–427.
34. Touitou Y, Lagoguey M, Bogdan A, Reinberg A and Beck H. Seasonal rhythms of plasma gonadotrophins: their persistence in elderly men and women. *J Endocrinol*, 1983;96:15–21.
35. Stokkan KA, Reiter RJ. Melatonin rhythms in Arctic urban residents. *J Pineal Res*, 1994;16: 33–36.
36. Bjørnerem A, Straume B, Øian P and Berntsen GKR. Seasonal Variation of Estradiol, Follicle Stimulating Hormone, and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:3798–3802.
37. Cummings DR. The seasonality of human births, melatonin and cloud cover. *Biol Rhythm Res*, 2002;33:521–559.
38. Cummings, DR. The influence of latitude and cloud cover on the seasonality of human births. *Social Biology*, 2003;50:23–41.
39. Cummings DR. Additional confirmation for the effect of environmental light intensity on the seasonality of human conception. *J Biosoc Sci*, 2007;39:383–396.
40. Ossenbuhn S. Exogenous influences on human fertility: fluctuations in sperm parameters and results of in vitro fertilization coincide with conceptions in the normal population. *Hum Reprod*, 1998;13:2165–2171.
41. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertil Steril*, 2000;74: 476–481.

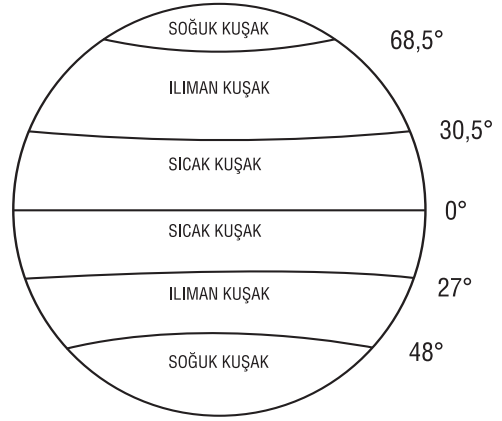
Bu bölümde iklim ve ısı değişikliklerinin cinsel sağlık üzerine olası etkileri irdelenecektir. İlk olarak iklim ve sıcaklık kuşakları ile ilgili kısa bir bilgiden sonra iklimin erkek cinsel sağlığı üzerine etkisinin varlığına somut bir veri olabilmesi açısından farklı sıcaklık kuşaklarında yer alan ülkelerdeki erektil disfonksiyon (ED) prevalans çalışmalarına yer verildi. Ana hatları ile erkek cinsel sağlığının fizyolojik parametrelerini özetleyerek; bu parametreler üzerine iklimin etkilerini irdeleyen çalışmalar özetlendi.

İklim Kuşakları

İklim kuşakları genellikle sıcaklık, yağış ve bu faktörlerin bitki ve hayvanlar üstündeki etkilerine göre düzenlenmiştir. Farklı kaynaklarda farklı iklim kuşakları sınıflamasına yer verilmektedir. Herkes tarafından kabul edilmiş bir iklim kuşağı sınıflaması yoktur. Bundan dolayı bu bölümde farklı iklim kuşakları sınıflandırmalarının, kabul görmüş olan sıcaklık kuşaklarına göre ülkeleri gruplandırarak ED prevalansları karşılaştırıldı.

Sıcaklık Kuşakları

Sıcak Kuşak: Yıllık ortalama deniz seviyesi sıcaklıklarının 20°C ve üzerinde olan alanları içerir. Sıcak kuşakta yaz iklim şartları hâkimdir.



Şekil 1 • Dünyadaki sıcaklık kuşaklarının coğrafi konumu.

Ilıman Kuşak: Yıllık ortalama deniz seviyesi sıcaklıklarının 10°C ila 20°C arasında olduğu bölgeleri içerir. Yılda dört mevsimin belirgin şekilde yaşandığı tek sıcaklık kuşağıdır. Genel olarak bitki ve hayvan türleri için en uygun şartlara sahiptir.

Soğuk Kuşak: Yıllık ortalama deniz seviyesi sıcaklıklarının 10°C'nin altında olduğu bölgeleri içerir. Soğuk kuşakta kış iklimi egemendir. Bu nedenle, bitki ve hayvan türleri açısından en olumsuz şartlara sahip olan kuşaktır.

Erkek Cinsel Sağlığı Fizyolojisi ve Endokrinolojisi

Penil ereksiyon, cinsel uyarılara karşı kognitif girdiler ve testosteronun katkısıyla

Tablo 1 • Farklı Sıcaklık Kuşaklarındaki Ülkelerin ED Prevalansları

Sıcaklık Kuşakları	Ülkeler	ED Prevalansı
Soğuk kuşak	Norveç (1)	%31
	Kanada (2)	%49,4
	Danimarka (3)	%29
	İzlanda (4)	%35,5
İlman kuşak	Türkiye (5)	%69,2
	ABD (6)	%53
	Fransa (7)	%31,6
	Japonya (8)	%36,4
	Belçika (9)	%61,3
	Nijerya (10)	%57,4
Sıcak kuşak	Mısır (11)	%63,6
	Pakistan (10)	%80,8
	Brezilya (12)	%53,9

gerçekleşen karmaşık nörovasküler bir olaydır (13). İşitsel, görsel, taktıl, kokusal uyarılar ve bunların fantezi ve hatıralar gibi kognitif girdiler ile birleşmesiyle; orta beyindeki spesifik merkezler uyarılır. Bu uyarılma, oksitosinerjik ve dopaminejik nöronlar aracılığı ile S2-4'de yer alan spinal parasempatik refleksijenik ereksiyon merkezi üzerinden kavernöz sinir ile erektil dokulara ulaştırılır ve ereksiyonun vasküler boyutu devreye girer. Kavernöz cisme girdikten sonra parasempatik sinirler ikiye ayrılır: 1) Endotelde sonlanan ve nitrik oksit sentazı (NOS) aktive eden kolinerjik (asetilkolin, ACH) sinirler ve 2) kavernöz düz kasta sonlanan ve düz kası nitrik oksit (NO), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ile uyarıyan nonkolinerjik nonadrenerjik (NANC-peptiderjik) sinirler. Düz kaslarda nitrik oksit (NO), guanozin trifosfatı 3'5'-siklik guanozin monofosfata (cGMP) çeviren guanilat siklazı aktive eder (14). cGMP, protein kinaz G'yi aktive ederek potasyum ve kalsiyum kanallarının fosforilasyonuna yol açar. Hücre hiperpolarize olur ve intrasitozolik kalsiyum azalır, bu ise myozinin aktinden ayrılmasıyla düz kas gevşemesine yol açar. Myozinin aktinden ayrılması (düz kas gevşemesi)

myozin hafif zincir (MLC) fosfataz enziminin MLC'den fosfatı ayırması ile oluşur. Rho kinaz A (RhoA) enzimi ise MLC fosfatı inhibe ederek düz kasın kasılı kalmasını sağlar. 3'5'-Siklik adenosin monofosfat (3'5'-cAMP) da adenosin, calsitonine related peptid ve prostaglandinlerin uyarısıyla protein kinaz A aracılığıyla düz kas gevşemesine yol açabilen diğer ikincil habercidir (15).

Ereksiyon mekanizmasında doğrudan yer almasa da, mekanizma üzerindeki önemli noktalar üzerine testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve büyüme hormonunun önemli etkileri vardır. Testosteron beyinde dopamin, NO ve oksitosin gibi proerektil nörotransmitterlerin sentez, depolanma ve salgılanmasını stimüle eder (16-18). Korpus kavernozumda NOS içeren parasempatik sinirler testosteron bağımlıdır (19). Antiandrojen tedaviler kavernozal düz kasta apoptoza yol açmaktadır (20).

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) eksikliği kanıtlanmış ED'li kişilerde, DHEAS replasman tedavisi ile ED'de iyileşme tespit edilmiştir (21). Rekombinant büyüme hormonu (GH) doz bağımlı olarak ka-

vernöz düz kasta hücre içi cGMP'yi artırmaktadır. Ereksiyon sırasında intrakavernozal GH konsantrasyonunda %90 artış tespit edilmiştir (22).

Hormonlar ve İklim

Erkeklerdeki serum testosteron seviyelerinin mevsimsel dalgalanmalarını inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Norveç'te yapılan bir çalışmada testosteron düzeylerinin yaz aylarında (haziran-ağustos) en düşük ve sonbahar aylarında (ekim, kasım) yılın en yüksek seviyesinde olduğu gösterilmiştir (23). Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı başka bir çalışmada ise testosteronun yıl içindeki en yüksek düzeye aralık sonunda ulaştığı bildirilmiştir (24). Paris'li erkeklerde, testosteronun ekim ayı içinde yılın en yüksek seviyelerine ulaştığı tespit edilmiştir (25). Sonbahar ve kış aylarında testosteronun yılın diğer aylarına oranla daha yüksek düzeyde olduğunu vurgulayan başka birçok çalışma bulmak mümkündür. Bu çalışmaların aksine yaz aylarında da yılın en yüksek testosteron düzeylerine ulaşıldığını kaydeden çalışmalara da literatürde rastlamak mümkündür (26-29). Bütün bu çalışmalardan farklı olarak testosteron seviyesinde yıl boyunca anlamlı bir mevsimsel dalgalanmanın bulunmadığı saptayan çalışmalar testosteronun mevsimlerle ilişkisini tartışmaya açık bir konu hali-

ne getirmektedir (30,31).

Testosteron gibi DHEAS ile ilgili çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (31-33). DHEAS, testosteron, kortizol, östron, östradiol hormon düzeylerinin mevsimsel dalgalanmalarının araştırıldığı bir çalışmada hiçbir hormon düzeyinde mevsimsel anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (31).

Norveç kaynaklı bir çalışmada ise premenopozal kadınlarda DHEAS'nin mevsimsel farklılıklara sahip olduğu ve yılın en yüksek düzeyine ocak ayında ulaştığı kaydedilmiştir. Aynı çalışmada postmenopozal kadınlar ve erkeklerde DHEAS'nin mevsimsel değişiklik göstermediği vurgulanmıştır (34). DHEAS'nin gerek erkeklerde gerekse de kadınlarda mevsimsel farklılık gösterdiği ve bunun yanı sıra; bu farkın ilerleyen yaş ile birlikte arttığı 1985 tarihli bir çalışmada bildirilmiştir (26).

Konuyla ilgili çalışmaların büyük bir çoğunluğu kuzey yarım kürede ılıman sıcaklık kuşağında yer alan ülkelerde yapılmış olup, hiçbir çalışmada farklı sıcaklık kuşaklarının karşılaştırması bulunmamaktadır. Konuyla ilgili, bilginiz dâhilindeki bütün çalışmaların aynı sıcaklık kuşağındaki farklı mevsimlere göre dalgalanmaları araştırması; farklı coğrafyalardaki iklimlerin testosteron ve DHEAS düzeyleri üzerine etkisinin saptanması için yetersiz kalmaktadır. Ancak dört mevsimin de yaşandığı ılıman

Tablo 2 • Testosteron ve DHEAS Düzeylerinin Mevsimsel Farklılıkları

		İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış
Testosteron	Svartberg ve ark (23)	↓	↓	↓	↑↑
	Dabbs ve ark (24)	?	?	?	↑
	Reinberg (25)	?	?	↑	?
	Nicolau ve ark (28)	→	→	→	→
DHEAS	Brambilla ve ark (31)	→	→	→	→
	Bjørnerem ve ark (35)	→	→	→	→

↓: Yıl içindeki en düşük değer, ↑: Yıl içindeki 2. en yüksek değer

↑: Yıl içindeki en yüksek değer, →: Yıl içindeki ölçümler arasında anlamlı farklılık yok

sıcaklık kuşağındaki farklı iklimlerde, testosteron ve DHEAS'nin dalgalanma gösterdiğinin bazı çalışmalarda tespit edilmesi; bu yüksek ve düşük testosteron ve DHEAS değerlerinin soğuk veya sıcak iklim kuşaklarında yıl boyunca devamlı olmasının ereksiyon fizyolojisi üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

İklim ve Fosfodiesteraz

Literatürde fosfodiesterazın sıcaklık ve iklim ile ilişkisini araştıran çalışmaların bilgimiz dâhilindeki hiçbirinde fosfodiesteraz tip 5 araştırılmamış olduğundan; diğer fosfodiesteraz tipleri ile yapılan çalışmalar değerlendirilmeye alındı.

Allerjik rinokonjunktivit hastalarında, fosfodiesteraz tip IV'ün mevsimsel aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada; yaz aylarında enzimin kış aylarına oranla daha aktif olduğu tespit edilmiş; ancak fosfodiesteraz tip IV aktivitesindeki bu mevsimsel değişiklik sağlıklı insanlarda gösterilememiştir (35).

Rat kalp ve karaciğerinde adenilat siklaz ve fosfodiesteraz aktivitesinin mevsimsel farklılıklarının araştırıldığı bir çalışmada; soğuğa maruziyet sonrası kalp dokusunda fosfodiesteraz aktivitesinde azalma ve adenilat siklaz aktivitesinde ise artma tespit edilirken karaciğerde tam tersi etki saptanmıştır (36). Böceklerde yapılan bir çalışmada ise 0 °C'nin altında soğuğa maruz bırakılma sonrası fosfodiesteraz aktivitesinde azalma izlenmiştir (37). Fosfodiesteraz tip 5'in mevsimsel aktivite değişikliği ile ilgili çalışma bulunmaması; erektil disfonksiyon medikal tedavisinin önde gelen farmakolojik ajanının etkili olduğu basamağın iklim ile ilişkisini cevapsız bırakmaktadır.

İklim ve Nitrik Oksit

Astımlı çocukların ekspiryum havalarında NO düzeyinin mevsimsel farklılıklarının araştırıldığı çalışmada en yüksek düzeylere sonbaharda ulaşılırken en düşük düzeylerin

ise yaz aylarında kaydedildiği bildirilmektedir (38). Kış ve sonbahar aylarında sağlıklı insanların plazma NO düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise sonbahar aylarında NO seviyeleri kış aylarına oranla anlamlı olarak fazla bulunmuştur (39). Sağlıklı insanlarda ekspiryum havasındaki NO düzeyinin mevsimsel değişikliklerinin araştırıldığı bir çalışmada; en yüksek düzey yaz aylarında saptanırken, sonbaharda en düşük düzeyler kaydedilmiştir (40). Sıçanlarda yapılan invitro bir çalışmada aortun farklı mevsimlerde NO'e olan duyarlılığı araştırılmış, yaz aylarında aortun NO kaynağı olan sodyum isosorbide dinitrat'a verdiği vazorelaksasyon cevabının kış aylarına oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (41). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların ekspiryum havalarında NO düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek düzeylerin kış aylarında izlendiği tespit edilmiştir (42). NO'in yıl içindeki mevsimsel dalgalanmalarının araştırıldığı çalışmalar göz önüne alındığında; NO düzeylerinde özellikle bir mevsime ait bir artıştan bahsetmek mümkün değildir.

İklim ve cGMP

cGMP düzeyindeki mevsimsel veya sıcaklık farklılıkları sonucu oluşabilecek değişikliklerle ilgili literatürde çok kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Raynoud fenomeni olan kadınlar ile sağlıklı kadınlarda soğuğa maruziyet sonrası venöz cGMP düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sağlıklı kadınlarda tüm vücudun 40 dakika soğuğa maruz bırakılması sonrası venöz cGMP düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (43).

İklim ve cAMP

Literatürde cGMP'ye oranla daha fazla çalışma olmakla birlikte cAMP'nin mevsimsel değişimi hakkında fikir sahibi olabilmek için de yeterli veri bulunmamaktadır. Adenilat siklaz aktivitesinin yıl içindeki dalgalanmalarının araştırıldığı bir çalışmada; en-

Tablo 3 • Ereksiyon Fizyolojisinde Yer Alan Bazı Parametrelerin Mevsimsel Aktivite Farklılıkları

		İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış
Fosfodiesteraz	Räderer (36)	?	→	?	→
	Pfister ve ark (38)	?	?	?	↓
	*Sarkar ve Kalp	?	?	?	↓
	ark (37) Karaciğer	?	?	?	↑
NO	Bhowmik ve ark (43)	↓	↑	↑	↓
	Stark ve ark (41)	?	↑	↓	↑
	McLaren ve ark (40)	?	?	↑	↓
	Spanier ve ark (39)	?	↓	↑	?
	Pfister ve ark (38)	?	?	?	↑
cAMP	Hoekstra ve ark (45)	?	↓	?	↑
	Gennari ve ark (46)	↓	?	?	↑
	**Pfister ve ark (38)	?	?	?	↑
cGMP	*Leppert ve ark (43)	?	?	?	↑
Rho kinaz	*Bailey ve ark (48)	?	?	?	↑
	*Honda (47)	?	?	?	↑
	Caitlin (49)	?	?	?	↑

↓: Yıl içindeki en düşük değer, ↑: Yıl içindeki 2. en yüksek değer

↑: Yıl içindeki en yüksek değer, →: Yıl içindeki ölçümler arasında anlamlı farklılık yok

*Çalışmada iklimler arası fark araştırılmamış kış şartları laboratuvarında soğutma ile sağlanmıştır.

**cAMP bağımlı protein kinaz A aktivitesi değerlendirilmiş, kış şartları laboratuvarında soğutma ile sağlanmıştır.

zim aktivitesinin aralık, ocak ve şubat aylarında en yüksek düzeyde ve haziran, temmuz ve ağustos aylarında ise en düşük düzeyde olduğu kaydedilmiştir (44). Sağlıklı insanların idrar cAMP düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmada; en yüksek idrar cAMP düzeyinin kış aylarında izlendiği ve en düşük düzeylere ise ilkbaharda ulaşıldığı kaydedilmiştir (45). Laboratuvarında sıfırın altındaki derecelere maruz bırakılan böceklerde, cAMP bağımlı protein kinaz A aktivitesinde artış ve fosfodiesteraz aktivitesinde azalma tespit edilmiş ve bunun böceklerin donmaya karşı savunma mekanizmaları olabileceği ileri sürülmüştür (38).

İklim ve Rho Kinaz

Rho kinaz A, ereksiyon fizyolojisinde MLC fosfatı inhibe ederek myozinden fosfatın ayrılmasını inhibe ederek; myozinin aktinle bağlı kalmasını sağlayarak ereksiyona engel

olur. Literatürde soğuğa maruziyet sonrası vazokonstriksiyon mekanizmalarında rho kinazın rolüyle ilgili birçok makale yer almaktadır. Ancak makalelerin büyük bir çoğunluğunda cilt damarlarında rho kinazın rolü üstünde durulmaktadır.

Fare cildindeki kan akımındaki azalmanın soğutulma öncesi verilen rho kinaz inhibitörleriyle engellendiği bir çalışmada, soğuğa maruziyet sonrası vazokonstriksiyonda rho kinazın önemli rol oynadığı belirtilmiştir (46). Düz kas hücre membranında alfa 2 adrenoreseptör translokasyonu Rho kinaz aracılığı ile olmaktadır ve soğuğa maruziyet sonrası fare kuyruk arterindeki akım azalmasında da bu mekanizmanın görev aldığı düşünülmektedir. Soğutmanın cilt damarları üzerindeki etkisinde 5 hidroksitriptaminin hangi araçlarla fonksiyon gösterdiğinin incelendiği bir çalışmada; Rho kinaz inhibitörleri ile soğutma sonrası

5 hidroksitriptaminin etkileri suprese edilebilmiştir (47). Fare kuyruk arterinde soğuk uygulaması sonrası rho kinaz aktivasyonunda artış ve kan akımı azalma tespit edilmiştir (48).

Bu çalışmalar cilt damarlarında kan akımı regülasyonunda Rho kinazın önemli bir aktör olduğunu ortaya koymaktadır. İlerleyen yaş ile birlikte arginaz aktivitesindeki artış L-argininden NO sentezini azaltmakta ve sonuç olarak cGMP'deki azalma, rho kinaz ile olan dengenin rho kinaz lehine bozulmasına yol açmaktadır (49). Ortalama yaşı 24 ve 71 olan iki grupta yapılan çalışmada her iki gruptaki denekler soğuğa maruz bırakıldıktan sonra Rho kinaz inhibitörü ile vazokonstrüksiyon derecesi değerlendirilmiştir. Yaşlı deneklerde Rho kinaz inhibitörlerine cevabın gençlere oranla anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiş ve damar tonusundaki regülatör dengenin yaşla birlikte Rho kinaz lehine bozulduğu sonucuna varılmıştır (50).

Sağlıklı damarlarda, rho kinaz A endotelial NOS'u (eNOS) inhibe ederken (51,52), NO ters etki ile Rho kinaz A'yı inhibe etmektedir (53,54). Bu karşılıklı antogonizma damardaki konstrüksiyon ve dilatasyon arasında sağlıklı bir denge sağlamaktadır. Ancak bu denge fizyolojik stres, gerilme gibi durumlarda veya soğuğa maruziyet durumunda Rho kinaz lehine bozulmakta ve vazokonstrüksiyon oluşmaktadır. Literatürdeki çalışmalar soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda sistemik veya kavernozaal Rho kinaz aktivite artışı konusunda herhangi bir bilgi içermemektedir. Ancak tüm çalışmalarda soğuk ortamda özellikle yaşlı hasta grubunda vazokonstrüksiyonda Rho kinazın aktif rol oynadığı görülmektedir.

Sonuç

Bilgimiz dâhilinde, literatürde iklimin erkek cinsel sağlığı üzerine etkilerini araştıran bir makale bulunmamaktadır. Bazı makaleler konuyla ilgili bulgu içerse de, hiçbir

çalışmada birincil amaç iklimin cinsel sağlık üzerine etkisi değildir. Bu nedenle erkek cinsel sağlığı fizyolojisi basamaklarında yer alan parametrelerin iklim ile etkileşimlerini irdeleyen üroloji dışı disiplinlerce yapılmış çalışmalar mercek altına alınmaya çalışıldı.

Dünya genelinde yapılan erektil disfonksiyon prevalans çalışmalarının sonuçları soğuk kuşakta yaşayan erkeklerin daha avantajlı olduğu izlenimini vermektedir. Erkek cinsel sağlığı endokrinolojisinde yer alan testosteron ve DHEAS ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde; ED prevalans çalışmalarına benzer şekilde kış aylarında bu hormonların daha yüksek seviyede olduğu izlenmektedir.

Ereksiyon fizyolojisinde yer alan cGMP, cAMP seviyelerinin kış aylarında arttığını gösteren çalışmalar çoğunlukta yer almaktadır. Ereksiyon fizyolojisinde önemli bir yer tutan NO'in ise genellikle yaz aylarında artış gösterdiği izlenilmektedir. Literatürde kış aylarında fosfodiesteraz aktivitesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalara rastlamak mümkündür.

Sonuç olarak şu anki bulgularımız ışığında ED ile iklim arasında net bir ilişkiden bahsetmek mümkün değildir. Konunun aydınlatılabilmesi için çok merkezli, uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Vaaler S, Lökvist H, Svendsen KO, Furuseth K. Erectile dysfunction among Norwegian men over 40 years of age. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121(1):28-32.
2. Carrier S, Brock G, Casey R, Tarride JE, Elliott S, Dugré H, et al. Treatment Satisfaction with Sildenafil in a Canadian Real-Life Setting. A 6-Month Prospective Observational Study of Primary Care Practices. *J Sex Med* 2007;4(5):1414-21.
3. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol* 2004;46:229-34.
4. Ponholzer A, Temml C, Mock K. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in 2869 Men Using a Validated Questionnaire. *Eur Urol* 2005;47:80-6.

5. Akkuş E, Kadioğlu A, Esen A, et al. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Turkey: A Population-Based Study. *Eur Urol* 2002;41:298-304.
6. Feldman AH, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
7. Giuliano F, Chevret-Measson M, Tsatsaris A. Prevalence of erectile dysfunction in France: Results of an epidemiological survey of a representative sample of 1004 men. *Eur Urol* 2002;42:382-9.
8. Marumo K, Nakashima J, Murai M. Age related prevalence of erectile dysfunction in Japan: Assessment by the International Index of Erectile Dysfunction. *Int J Urol* 2001;8(2):53-59.
9. Mak R, De Backer G, Kornitzer M, De Meyer JM. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium. *Eur Urol* 2002;41:132-8.
10. Afolayan AJ, Yakubu MT. Erectile dysfunction management options in Nigeria. *J Sex Med* 2009;6(4):1090-102.
11. Shaer KZ, Oseqbe DN, Siddiqui SH, Razzaque A, Glasser DB, Jaquste V. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates among men attending primary care clinics in three countries: Pakistan, Egypt and Nigeria. *Int J Impot Res* 2003;15:S8-14.
12. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence and of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:245-50.
13. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *Sex Med* 2001;3:382-407.
14. Hartmutst P, Sharlip ID. *Anatomy and Physiology of Erection*. Massachusetts: Blackwell; 2006. P. 31-42.
15. Lin GS, Lin G, Lue TF. Cyclic nucleotide signaling in cavernous smooth muscle. *J Sex Med* 2005;2:478-84.
16. Crowley WR, Zelman FP. *The neurochemical control of mating behavior*. New York: 1981. Plenum Press; p. 451-67.
17. Horita H, Sato Y, Kurohata T. Effect of testosterone replacement on nitric oxide synthase-containing cells in the rat brain. *Int J Impot Res* 1998;10:S3-12.
18. McEwen BS. Neural gonadal steroid actions. *Science* 1981;21:1303-11
19. Baba K, Yajima M, Carrier S. Effect of testosterone on nitric oxide synthase-containing nerve fibres and intracavernous pressure in rat corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 1994;6:S1-6.
20. Santarosa RP, Te A, Koop HP. Androgen deprivation and apoptosis in rat erectile tissue. *J Urol* 1994; 151: No.5, 494A.
21. Reiter WJ, Pycha A, Lodde M. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind randomized, placebocontrolled study. *Int J Impot Res* 1998;10:S3.
22. Becker AJ, Ückert S, Stief CG. Possible role of human growth hormone in penile erection. *J Urol* 2000;164:2138-42.
23. Svartberg J, Jorde R, Sundsfjord J, Bønna KH, Connor EB. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3099-104.
24. Dabbs Jr JM. Age and seasonal variation in serum testosterone concentration among men. *Chronobiol Int* 1990;7:245-9.
25. Reinberg A, Lagoguey M, Chauffournier JM, Cesselin F. Circannual and circadian rhythms in plasma testosterone in five healthy young Parisian males. *Acta Endocrinol* 1975; 80:732-4.
26. Nicolau GY, Haus E, Lakatua DJ, Bogdan C, Sackett-Lundeen L, Popescu M, et al. Circadian and circannual variations of FSH, LH, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and 17-hydroxy progesterone (17 OH-Prog) in elderly men and women. *Endocrinologie* 1985;23:223-46.
27. Smals AG, Kloppenborg PW, Benraad TJ. Circannual cycle in plasma testosterone levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42: 979-82.
28. Nicolau GY, Lakatua D, Sackett-Lundeen L, Haus E. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women. *Chronobiol Int* 1984;1:301-19.
29. Valero-Polt J, Fuentes-Arderiu X. Annual rhythmic variations of follitropin, lutropin, testosterone and sex-hormone-binding globulin in men. *Clin Chim Acta* 1998;271:57-71
30. Martikainen H, Tapanainen J, Vakkuri O, Lepaluoto J, Huhtaniemi I. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109: 446-50.

31. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Lack of seasonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4224-29.
32. Nicolau GY, Haus E, Lakatua DJ, Bogdan C, Sackett-Lundeen L, Popescu M, et al. Circadian and circannual variations of FSH, LH, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) and 17-hydroxy progesterone (17 OH-Prog) in elderly men and women. *Endocrinologie* 1985;23(4):223-46.
33. Nicolau GY, Lakatua D, Sackett-Lundeen L, Haus E. Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women. *Chronobiol Int* 1984;1(4):301-19.
34. Bjørnerem A, Straume B, Øian P, Berntsen GKR. Seasonal variation of estradiol, follicle stimulating hormone, and dehydroepiandrosterone sulfate in women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3798-802.
35. Räderer I, Haen E, Schudt C, Przybilla B. Inhibition of histamine liberation in allergic rhinoconjunctivitis in relation to the season. *Wien Med Wochenschr* 1995;145(17-18):456-8.
36. Sarkar SR, Singh LR, Chaudhuri BN. Effect of low environmental temperature on adenylate cyclase and phosphodiesterase in rat tissues. *Acta Biol Med Ger* 1982;41(10):967-9.
37. Pfister TD, Storey KB. Insect freeze tolerance: Roles of protein phosphatases and protein kinase A. *Insect Biochem Mol Biol.* 2006;36(1): 18-24.
38. Spanier AJ, Hornung RW, Kahn RS, Lierl MB, Lanphear BP. Seasonal variation and environmental predictors of exhaled nitric oxide in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(6):576-83.
39. McLaren M, Kirk G, Bolton-Smith C, Belch JJ. Seasonal variation in plasma levels of endothelin-1 and nitric oxide. *Int Angiol* 2000; 19(4):351-3.
40. Stark H, Purokivi M, Kiviranta J, Randell J, Tuikiainen H. Short-term and seasonal variations of exhaled and nasal NO in healthy subjects. *Respir Med* 2007;101(2):265-71.
41. Nahavandi A, Khamse S, Shafeeie M, Mahmoodian M. Aortic responsiveness to nitric oxide is affected by seasonal variation. *Pathophysiology* 2006;13(2):67-9.
42. Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(6):1009-15.
43. Leppert J, Ringqvist A, Ahlner J, Myrdal U, Walker-Engström ML, Wennmalm A, et al. Seasonal variations in cyclic GMP response on whole-body cooling in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci (Lond)* 1997;93(2):175-9.
44. Hoekstra Y, Weersink EJ, Postma DS, Kaufman HF. Seasonal variations in cyclic AMP production by peripheral blood mononuclear cells in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy* 1998;28(3):271-7.
45. Gennari C, Loré F, Galli M, D'Amore ID, Francini G. Seasonal variation in urinary excretion of cyclic AMP in healthy people. *J Endocrinol Invest* 1981;4(3):323-6.
46. Honda M, Suzuki M, Nakayama K, Ishikawa T. Role of alpha2C-adrenoceptors in the reduction of skin blood flow induced by local cooling in mice. *Br J Pharmacol* 2007;152(1):91-100.
47. Zepa H, Berhane Y, Elliott J, Bailey SR. Cooling augments vasoconstriction mediated by 5-HT1 and alpha2-adrenoceptors in the isolated equine digital vein: involvement of Rho kinase. *Eur J Pharmacol* 2007;569(3):212-21.
48. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ Res* 2004;94:1367-74.
49. Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetich A, Kim S, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003;108: 2000-6.
50. Thompson-Torgerson CS, Holowatz LA, Flavahan NA, Kenney WL. Rho kinase-mediated local cold-induced cutaneous vasoconstriction is augmented in aged human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H30-H36.
51. Ming XF, Barandier C, Viswambharan H, Kwak BR, Mach F, Mazzolalet L, et al. Thrombin stimulates human endothelial arginase enzymatic activity via RhoA/ROCK pathway: implications for atherosclerotic endothelial dysfunction. *Circulation* 2004;110:3708-14.
52. Eto M, Barandier C, Rathgeb L, Kozai T, Joch H, Yang Z, et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. *Circ Res* 2001;89:583-90.

53. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Cellek S, Chitaley K, Webb RC, et al. RhoA/Rho kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:9121–6.
54. Bolz S, Vogel L, Sollinger D, Derwand R, de Wit C, Loirand G, Pohl U. Nitric oxide-induced decrease in calcium sensitivity of resistan-

ce arteries is attributable to activation of the myosin light chain phosphatase and antagonized by the RhoA/Rho kinase pathway. *Circulation* 2003;107:3081–7.

Günümüzde değişen çevresel koşulların erkeklerin üreme sağlığını etkilediği bir gerçektir. Giyinme alışkanlıklarının da erkeklerin üreme sağlığını etkilediği düşünülmüştür. Spermatogenez, ısıyı vücut ısısından daha düşük olan testislerde gerçekleşmekte ve bu ısı farkı 2 termoregülatör sistem tarafından sağlanmaktadır. Skrotumun termoregülatör sistemini kremasterik kas, spermatik kordonun kan damarları, dartos kası ve skrotumun kan damarları oluşturmaktadır (1). Bunlardan birincisi spermatik kordondaki arterler ve venler arasındaki ısı değişimidir; ikincisi ise skrotumun yapısı ve skrotumdaki ter bezleridir.

Isı artışı ile dartos ve spermatik kordon da relaksasyon meydana gelmektedir. Isı kaybında ise tam tersi bu yapılarda kasılma meydana gelir. Bu yapıların ortak çalışması ile ısı kaybı kontrol edilmektedir (2). Normal skrotal ısı 34°C olup testiküler ısı ise bundan 0,1°C ile 0,6 °C daha yüksektir. Dar iç çamaşırı giyen ve uzun süreli oturan erkeklerde skrotal ısının 35-36 °C ye çıktığı görülmüştür (3). Skrotumun testiküler sıcaklığı regüle ettiği fikri ilk olarak 1922 yılında Crew tarafından belirtilmiştir. Sonrasında Moore 1923'te deneysel olarak testis ısının yükselmesinin spermatogenezini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Hayvan deneylerinde testiküler ısının yükselmesinin germinal epitelde atrofi ve spermatoge-

nezde duraklamaya neden olduğu gösterilmiştir.

Benzer çalışmalarda da sperm parametrelerinin testiste ısı artışına bağlı bozulduğu görülmüştür. Ayrıca birçok araştırmacı tarafından sıcak su ile banyo yapma, sauna, dar pantolon giymek ve suspansuvar tip iç çamaşırları kullanmanın testis ısını artırarak infertiliteye sebep olabileceği düşünülmüştür. Araştırmacılar bu durumların erkeklerde kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılabileceğini ön görmüştür (4). Kriptorşidizm ve varikosel gibi infertiliteye sebep olan durumlarda patofizyolojide termoregülasyonun bozulması ön plandadır. İlk defa 1954 yılında Davidson erkeklerde iç giyinme tipinin testis ısını ve fertilitiyi etkileyebileceğini vurgulamıştır. Philips ve McKenzie ise çalışma gruplarına suspansuvar iç çamaşırı giydirerek testisleri vücuda yakın tutmuşlar ve testislerdeki ısı kaybını azaltmışlardır (5). Hipotez sonuçları diğer araştırmacılar tarafından desteklenmiştir.

Suspansuvar tipi iç çamaşırların şort tipi iç çamaşırlarına tercih etmenin testiküler hipertermiye bağlı infertilite gelişme riskini yükselttiği düşünülmüştür; fakat tüm bunlar bilimsel bir kanıtla dayandırılmamıştır. Suspansuvar tipi iç çamaşırı giyinmenin erkeklerde infertiliteye yol açabileceği önceden vurgulanmıştır. Birçok sağlık çalışanı tarafından hastalara iç giyim tarzlarını değiştirmelerinin gerekliliği önerilmiştir.

Gilbert ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada farklı vücut bölgelerindeki sıcaklıkların ölçülerek iç giyimin tipinin hipertermik etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 25 ile 52 arasında değişen subfertil 100 erkek gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında 2 gönüllü orşiektomi olduğu için 1 gönüllü ise kemoterapi aldığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Bir gruba şort tipi iç çamaşırı diğer gruba kısa suspansuvar tipi iç çamaşırı giydirilmiştir. Bütün gönüllülerin testis hacimleri doppler ultrasonografi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışma gruplarının oda sıcaklığında skrotum ısıları ve değişik vücut bölgelerinin ısıları ölçülmüştür. Ölçümlerden sonra semen örnekleri alınmıştır. Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin testis hacimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı demografik ısı farkı gözlemlenmemiştir. Sperm parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (6).

Brindley ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada şort tipi iç çamaşırı giyen grupta 1 kişide skrotal ısının diğer grubun skrotal ısısından 0,5°C düşük olduğu ölçülmüştür. Yapılan çalışma sonucunda 2 grup arasında sperm parametreleri arasında farklılık saptanmamıştır (7). Bütün kısıtlı veriye ve deneysel çalışmaya göre bilimsel kanıtlara dayanmasa da şort tipi iç çamaşırı giyilmesi önerilmektedir (8). Şort tipi iç çamaşırı giyenlerde daha düşük skrotal ısı değerleri ölçülmüştür. Bu ısı farkının kısa tip iç çamaşırı giyenlerde testislerin vücuda daha yakın durmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bununla birlikte giyilen iç çamaşırın tipinin yanında kumaşı da önemlidir. Kumaş olarak; koton malzemeli kumaşların tercih edilmesi önerilmektedir. Shafik ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda polyester kumaştan yapılmış iç çamaşırı giyenin spermatogenezi olumsuz etkilediğini göstermiştir (9,10). Polyester tipi kumaşın termoregülasyonu bozduğu ve intraskrotal

yapılar arasında elektrostatik bir alan yarattığı gösterilmiştir. Bu iki etkiden dolayı da spermatogenezi olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada polyester kumaştan yapılan suspansuvar tip iç çamaşırı giyen 14 gönüllünün ortalama 140 gün sonra tamamının azoospermik hale geldiği gösterilmiştir (11). Bunun erkeklerde bir kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılabilceği öngörülmüştür.

Sonuç

Giyinme alışkanlıkları erkeklerin üreme sağlığı için önemli bir faktördür. Bilimsel olarak kanıtlanmasa da kısa suspansuvar tipi iç çamaşırı giymenin testis ısını artırdığı ve buna bağlı spermatogenezi olumsuz etkilemektedir. Şort tipi iç çamaşırı giymek spermatogenezi etkilememektedir. İç çamaşırın tipinin yanında kumaşının ne olduğu da önem arz etmektedir. Polyester kumaştan yapılan iç çamaşırları spermatogenezi olumsuz etkilemekte olup koton kumaş içeren iç çamaşırları tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Shafik A. The cremasteric muscle. In: The testis. Edited by Johnson AD, Gomes WR. 1977;Vol. IV, pp. 481-489.
2. Mieuisset R, Bengoudifa B. Effects of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. J Androl 2007;28:170-175.
3. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. Reprod Biol Endocrinol 2007;5:15.
4. Phillips RW, McKenzie FF. The thermo-regulatory function and mechanism of the scrotum. Res Bull 1934;217:1.
5. Rock J, Robinson D. Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. Am J Obstet Gynecol 1965;93:793-801.
6. Munkelwitz R, Gilbert BR. Are shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. J Urol 1998;160:1329-1333.
7. Brindley GS. Deep scrotal temperature and the effect on it of clothing, air temperature, acti-

- vity, posture and paraplegia. *Brit J Urol* 1982;54:49-55.
8. Lynch R, Lewis-Jones DI, Machin DG, Desmond AD. Improved seminal characteristics in infertile men after a conservative treatment regimen based on the avoidance of testicular hyperthermia. *Fertil Steril* 1986;46:476-479.
 9. Shafik A, Ibrahim IH, El-Sayed EM. Effect of different types of textile fabric on spermatogenesis: electrostatic potentials generated on the surface of the human scrotum by wearing different types of fabric. *Arch Androl* 1992;29:147-150.
 10. Shafik A. Effect of different types of textile fabric on spermatogenesis: an experimental study. *Urol Res* 1993;21:367-370.
 11. Shafik A. Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception* 1992;45:439-451.

Eretil Disfonksiyon (ED), orta yaş ve orta yaş üstü erkek popülasyonu sıklıkla etkileyen bir sağlık problemidir. Kırk yaşlarındaki erkeklerde hastalığın görülme sıklığı %10 iken, 70 yaşlarında bu oran %80'e ulaşabilmektedir. 1995 yılında yapılan bir çalışmaya göre tüm dünyada 152 milyon civarında ED hastası olduğu rapor edilmiş ve bu sayının 2025 yılında 322 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir (1,2). İnsanlık tarihi boyunca cinsellik; yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Psikiyatrik rahatsızlar, malign olmayan kronik hastalıklar ile birlikte malign hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde uygulanan tedaviler, seksüalite ve dolayısıyla yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip en önemli patolojilerdir. Tüm bunların dışında, özellikle son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda uyku alışkanlıkları ile cinsel fonksiyon bozuklukları arasında da olası bir ilişkinin bulunabileceği bildirilmiştir (3-7).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS); erişkin erkeklerin %5-20'sinde görülen bir hastalıktır. Hastalık: uyku sırasında tekrarlayan komplet/parsiyel farenks kollapsına bağlı olarak ortaya çıkan; soluk alıp vermede kesilme ya da soluk süresinin kısalması ile karakterizedir. Soluk sayısında ortaya çıkan azalma ve süre kısalması sonucu olarak kan oksijen saturasyonunda düşme ve uyku bölünmesine neden olur. Hasta-

lığın en önemli sonuçlarından biri de: gerek ilgili sinir hücreleri gerekse de yaşam kalitesine üzerine olan olumsuz etkinin ortaya çıkardığı ED'dur (3). OUAS ile ilişkili ED ile ilgili rapor edilmiş birçok olası mekanizma bulunmakla birlikte; hipoksi ile ilişkili gelişen nöral disfonksiyon, gece yükselen sistemik kan basıncı ve sempatik aktivite artışının yol açtığı vasküler anomaliler ve androjen düzeylerinde gelişen düşüşler en sık üzerinde durulan organik nedenlerdir. Psikolojik faktörler olarak; apne ile ilişkili gün içi gelişen somnolans ya da uyku bozukluğu sonucu gelişen depresyon da ED gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (4). 25-65 yaş arası OUAS hastalarında ED görülme sıklığının %48 dolaylarında olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, Nocturnal Penile Tumescence (NPT) çalışmaları sırasında uyku hastalıkları ile ilişkili ED'un %44-61 gibi yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (8,9).

Perimenis ve arkadaşları sildenafil ve devamlı pozitif basınçlı hava yolu (CPAP) tedavilerinin, eş zamanlı ED ve OUAS hastalarındaki etkinliğini karşılaştırmışlardır. Hastalar iki grup halinde randomize edilerek, 12 hafta süreyle iki yöntemden sadece biri ile tedavi edilerek, tedavi sonuçları birbiri ile karşılaştırılmıştır. Her cinsel ilişki öncesi 100mg sildenafil ile tedavi edilen hastalarda başarılı cinsel ilişki oranı %53.9 olarak gerçekleşirken, gece uykusu öncesi

CPAP uygulanan hastalarda bu oran %23.9 olarak tespit edilmiştir. Ek olarak, International Index of Erectile Function (IIEF) skorlarında tedavi öncesine göre elde edilen iyileşme oranları da sildenafil tedavisi uygulanan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında yazarlar, sildenafil ve CPAP kombinasyon tedavisinin, OUAS ve eş zamanlı ED olan erkeklerde etkili bir tedavi sağlayabileceğini bildirmişlerdir (3).

Yine aynı dönemlerde Margel ve arkadaşları, uzun dönem CPAP tedavisi uygulanan OUAS hastalarında, erektil fonksiyon düzelmeleri üzerine etkili olan faktörleri araştırmışlardır (4). OUAS hastası 60 erkekte, CPAP tedavisinin uzun dönem sonuçları değerlendirildikten sonra, tedavi başarısı üzerinde etkili olan faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Tedavi sonrası hastalar; tedaviden yarar gören, hiçbir yarar görmeyen ve tedavi sonrası semptomları daha da kötüleşen hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonuçları; özellikle iyi seçilmiş hastalarda CPAP tedavisinin erektil fonksiyon üzerinde iyileştirici etkisinin olabileceğini göstermiştir. Tedavi başarısında belirleyici en önemli faktörlerin; tedavi öncesi yüksek Respiratory Disturbance Index (RDI) ve düşük Minimal Oxygen Saturation (OxiMin) değerleri ile tedavi kompliansı olduğu rapor edilmiştir (4).

Yakın zamanda Hoekema ve arkadaşları OUAS ile eş zamanlı ED saptanan olgularda çeneye uygulanan “oral appliance” ve CPAP tedavilerinin etkinliğini, randomize bir çalışmada değerlendirmişlerdir. 48 hasta ile gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçları, Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) ve serum testosteron ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OUAS olan hastalarda ED sıklığının daha yüksek oranlarda olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte CPAP ve oral appliance tedavilerinin; hastaların önemli bir bölümünde gerek GRISS skorları gerekse de serum testos-

teron düzeyleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (5).

OUAS hastalığının erektil fonksiyon üzerine olan olumsuz etkisinin gösterilmesinin ardından, horlama gibi uyku bozukluğuna neden olan daha hafif düzeydeki hastalıkların ED ile olan olası ilişkisi araştırılmıştır. Hanak ve arkadaşları, değişik düzeylerde horlama şikayeti olan 827 hastada, erektil fonksiyonu Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI) ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ağır derecede horlama şikayeti bulunan erkeklerde, hafif horlaması olan erkekler ile karşılaştırıldığında; düşük seksüel başarı oranının 2.3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte her iki grup arasında erektil fonksiyon, ejakulatör fonksiyon ve cinsel istek açısından bir farkın olmadığı da rapor edilmiştir (6).

Daha yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada Stannek ve arkadaşları, OUAS hastalarında erektil fonksiyonu etkileyen faktörleri araştırmışlardır. OUAS tanısı konulmuş 116 hasta ile OUAS bulunmayan 42 erkekte oluşan kontrol grubu ile yapılan çalışmanın sonuçları; hasta yaşının erektil fonksiyon üzerine olan etkisinin, hastalığın ağırlık derecesinden çok daha önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (7).

Uyku bozuklukları ile ilişkili ED olgularında üzerinde en sık durulan patoloji OUAS olmakla birlikte; uyku ile ilişkili hastalık ve seksüel bozukluklar ile ilgili daha az sıklıkla görülmekte olan bazı patolojik durumlar da literatürde bildirilmiştir. Schenck ve arkadaşları, özellikle “olgu sunumları” tarzında rapor edilmiş çok nadir görülen bazı uyku ile ilişkili, seksüel bozuklukları yakın zamanda geniş bir literatür taraması sonrası rapor etmişlerdir. Yapılan derlemenin sonunda; uyku sırasında mastürbasyon, uyku sırasında belirli belirsiz konuşma ve eşlik eden mastürbasyon gibi bazı davranışların varlığı rapor edilmiştir. Bunların dışında yine olgu sunumu olarak rapor edilmiş bazı uyku bozukluğu ile ilişkili seksüel davranışlar olarak; uyku sırasında partnerin elbi-

sesinin çıkarılmaya çalışılması, uyku sırasında partnerin vajinasına parmak sokulması ve partnerin arkasında sarılarak yapılan ritmik pelvik hareketleri de bildirilmiştir. Uyku sırasında partneri ile cinsel ilişkiye girip daha sonra bu durumun hatırlanmaması da sıklıkla bildirilen diğer olgulardır. Tüm bunların dışında özellikle değişik etiyolojilere bağlı gelişen bazı epilepsi olgularında; uyku sırasında ortaya çıkan epilepsi ataklarını takiben hastaların mastürbasyon yaptıkları, bazılarının epileptik atak ile indüklenen aşırı cinsel istek atakları geçirdikleri, bazılarının da yine epileptik atakları izleyen orgazm tablosu içine girdikleri bildirilmiştir. Son olarak, bazı hastalarda da epileptik atakları takiben gelişen ve cinsel ilişki sırasındaki ritmik pelvik hareketlerini anımsatan durumların varlığı da rapor edilmiştir (10).

Sonuç

Günümüzde uyku ile ilişkili cinsel fonksiyon bozukluklarında OUAS, üzerinde en fazla çalışma yapılmış olan patolojidir. Bununla birlikte OUAS'un kesin patofizyolojisi ortaya konulabilmiş değildir. Bundan dolayı OUAS ile ilişkili ED tedavisinde kanıtlanmış etkin bir tedavi de bulunmaktadır. Bununla birlikte OUAS'nun tedavisi ile birlikte, OUAS ile ilişkili ED'un ortadan kaldırılabileceği düşünülebilir. Oral fosfodiesteraz tip-5 inhibitör tedavisinin, diğer etiyolojilere bağlı ED olgularında olduğu gibi OUAS ile ilişkili ED tedavisinde yararlı olabileceği rapor edilmektedir. CPAP tedavisinin etkinliği konusunda, günümüze kadar yapılmış çalışma sonuçları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında OUAS ile ilişkili ED tedavisinde "altın standart" yaklaşımın kesin olarak ortaya konulduğunu söylemek güçtür. Randomize placebo kontrollü-çift kör, geniş sayıda hasta içeren, iyi tasarlanmış çalışmalar "altın standart" tedavi yaklaşımının belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

OUAS dışında, literatürde genellikle "olgu sunumu" tarzında rapor edilen uyku ile ilişkili cinsel davranış bozukluklarında; multidisipliner yaklaşım ile etiyolojiye yönelik uygulanacak tedaviler, akılcı yaklaşımlar olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Aytac IA, McKinlay CB, Krane RJ et al: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84:50-56.
2. O'Leary MP, Rhodes T, Girman CJ et al: Distribution of the Brief Male Sexual Inventory in community men. *Int J Imp Res* 2003;15:185-191.
3. Perimenis P, Karkoulas K, Markou S et al: Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome: a randomized study of the efficacy of sildenafil and continuous positive airway pressure. *Int J Imp Res* 2004; 16:256-260.
4. Margel D, Tal R, Livne PM et al: Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *Int J Imp Res* 2005;17:186-190.
5. Hoekema A, Stel A-L, Stegenga B et al: Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med* 2007; 4:1153-1162.
6. Hanak V, Jacobsen DJ, McGree BS et al: Snoring as a risk factor for sexual dysfunction in community men. *J Sex Med* 2008;5:898-908.
7. Stannek T, Hurny C, Schoch OD et al: Factors affecting self-reported sexuality in men with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sex Med* 2009;6:345-3424.
8. Hirshkowitz M, Karacan I, Gurakar A et al. Hypertension, erectile dysfunction, and occult sleep apnea. *Sleep* 1989;12:223-232.
9. Schmidt HS and Wise HA: Significance of impaired penile tumescence and associated polysomnographic abnormalities in the impotent patient. *J Urol* 1981;126:348-352.
10. Schenck CH, Arnulf I and Mahowald MW: Sleep and sex: what can go wrong? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviors and experiences. *Sleep* 2007;30(6):683-702.

Son yıllarda ereksiyon fizyolojisinin bilimsel temeli ile ilgili ciddi ilerlemeler kaydedilmiş ve ereksiyonu devam ettiren ve inhibe eden nörotransmitterler keşfedilmiştir. Aynı zamanda erektil disfonksiyon (ED) nedenlerinin büyük oranda organik olduğu gösterilmiş, risk faktörleri geniş anlamda ortaya konmuştur. Günümüzde ED'nin bilinen sistemik ve kardiyovasküler risk faktörleri dışında fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı da ED için önemli risk faktörlerindenidir. Endüstrileşmenin kaçınılmaz bir sonucu olarak fiziksel inaktivite önemli problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fiziksel inaktivite ve bunun sonucu ortaya çıkan obezite kardiyovasküler hastalıklar ve erektil fonksiyon için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır. Fiziksel aktivite ve sportif faaliyetlerin endokrin sistem ve erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki etkileri klinik ve deneysel çalışmalarda geniş ölçüde incelendiği halde erkek üreme sistemi üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Burada sportif aktivite ve egzersizin erkek cinsel ve üreme sistemi üzerindeki etkilerini literatürdeki preklinal ve klinik çalışmalarını gözden geçirerek özetlemeye çalışacağız.

Sportif Aktivite ve Egzersizin Erkek Cinsel Sağlığı Üzerine Etkileri

Egzersiz ve Endokrin Sistem

Egzersiz serum testosteron (T) seviyesi üzerindeki etkileri ile ilgili değişik yayınlar vardır. Egzersizin süresi ve derecesine göre serum T seviyelerinin değişebileceği bildirilmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda 4 hafta süreli günde 30 dakikalık akut yüzme egzersizi sonucu serum T seviyesi düşük olarak bulunmuştur, buna karşılık çinko eklenmesinin serum serbest ve total T seviyesini artırdığı gösterilmiştir (1). Akut egzersiz sonucu artan serum laktat seviyesinin bundan sorumlu olduğu düşünülmüştür.

Başka bir çalışmada da egzersiz sonucu artan T seviyesinin laktatın direk etkisi ve LH dan bağımsız indirek etkisi sonucu olduğu, Leydig hücrelerinden testosteron salınımını laktatın doz bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Buradan hareketle fizyolojik dozlarda laktatın testosteron seviyesini artırdığı sonucuna varılmıştır. Bunu Leydig hücrelerinde adenil siklaz, cytochrome P450_{sc}, and L-type Ca(2+) channel aktivitelerini artırarak yaptığı düşünülmektedir (2). Sürekli egzersizin T seviyesini azalttığı, buna karşın normoksik şartlarda serum T seviyesini artı-

rırken hipoksik şartlarda süprese ettiği gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada da günde 3 saat haftada 5 gün ve 4 ay süreli egzersizin plazma T seviyesi üzerinde herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (4). Bizim yaptığımız çalışmada da 8 haftalık günde 30 dakika orta derecede egzersizin yaşlı ve genç erkek ratlarda serum T seviyesini anlamlı olarak artırdığını gösterdik (5).

Deneyssel çalışmalardan görüleceği gibi hafif-orta derecede egzersizin serum T seviyesini artırıcı etkisi varken ağır egzersiz ters yönde etki yapabilmektedir.

Egzersiz ve Sistemik Hastalıklar, Nitrejik Sistem

Hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalıkların çeşitli mekanizmalarla erektil disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Egzersizin bu patolojilerde hastalığın gidişine olumlu yönde etki gösterdiği bildirilmiştir. Burada egzersizin başlıca etkisinin endotelial fonksiyonlar üzerinden olduğu düşünülmektedir.

Deneyssel çalışmalarda hipertansif yaşlı ratlarda düşük derecede egzersizin hipertansiyonu düşürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada egzersizin endotel-bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği ve NOS (nitrik oksit sentetaz) blokajının bu etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (6). Buradan anlaşılacağı gibi egzersiz, yaşlılarda hipertansiyona bağlı bozulmuş endotel-bağımlı dilatasyonu düzelterek endotelial disfonksiyonu önler ve bu şekilde erektil fonksiyonlarda da iyileştirme sağlar diye düşünülebilir.

Diyabette ortaya çıkan vasküler disfonksiyonda azalmış phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)/Akt aktivitesi ve azalmış nitrik oksit yapımının rol oynadığı bildirilmiştir. Diyabetik ratlarda kronik egzersizin muhtemelen PI3-kinase yolu aracılığıyla endotel bağımlı dilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir (7).

Deneyssel obezite ve hipertansiyonda egzersizin e NOS (endotelial nitrik oksit sentetaz) aktivitesini artırarak vazorelaksasyonu düzelttiği gösterilmiştir (8). Bizim yaptığımız

bir çalışmada da orta derecede egzersizin yaşlı ve genç ratlarda internal iliak arterdeve kavernöz dokuda e NOS, kavernöz dokularda da e NOS ve n NOS (nöronal nitrik oksit sentetaz) aktivitesini artırdığı görülmüştür (5).

Kronik kalp yetmezliği olanların iskelet kaslarında egzersizin endotel bağımlı vasküler dilatasyonu düzelttiği (9), hipertansif ve normotansif ratlarda adrenerejik ajanlarla oluşturulan vazokonstriksiyonu e NOS tarafından salınan NO yapımının artırarak azalttığı gösterilmiştir (10).

Egzersiz, Oksidatif Stres ve Endotelial Disfonksiyon

ROS (reaktif oksijen türleri) bir çok sistemik hastalıklarda artar ve bu hastalıklara bağlı ED oluşmasında önemli rol oynar. Sağlıklı bir vasküler sistem EDRF (endotel bağımlı relaksan faktör), EDCF (endotel bağımlı kontrakte edici faktör) ve EDHF (endotel bağımlı hiperpolarizan faktör) gibi faktörler tarafından regüle edilir.

Yaşlılık, sigara içme, inflamasyon, travma, hiperlipidemi ve hiperglisemi endotelial disfonksiyona neden olarak hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz gibi hastalıklara yol açar. Bu patolojilerin hepsinde de erektil disfonksiyon görülür. Bu bakımdan söz konusu sistemik hastalıklardaki endotelial disfonksiyon nedeni aynı zamanda ED nin de nedenidir. Bunun tam nedeni bilinmemekle beraber in vivo ve in vitro çalışmalarda mikrovasküler ve makrovasküler seviyede bozukluğa bir inflamatuvar sitokin olan TNF alfa (tumour necrosis factor alfa) 'nın neden olabileceğine dair bilgiler vardır. TNF alfa yapımındaki artışın ROS yapımını indüklediği ve bunun da bir çok patolojik durumda ortaya çıkan endotelial disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda egzersizin TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinleri azalttığı ve bu şekilde endotelial disfonksiyonu düzelttiğini göstermiştir (12). Ayrıca egzersizin klinik ve deneyssel çalışmalarda ROS'u azalttığına dair bir çok çalışma vardır (13-16).

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi egzersiz, ROS yapımını azaltarak endotelial disfonksiyonu dolayısıyla ED'yi önleyebilir diyebiliriz. Ancak bazı çalışmalarda ciddi (ağır) egzersizin ratlarda ROS artışına neden olabileceği ve bunun da endotelial disfonksiyona neden olarak ED'ye yol açabileceği sonucu çıkarılabilir (17).

Ayrıca ED'de sirkülasyondaki endotelial projenitör hücrelerin azaldığı bilinmektedir (18,19), egzersizin endotelial projenitör hücreleri artırdığı (20,21) düşünülürse bu mekanizmayla da düzenli egzersizin ED için önemi ortaya çıkar.

Sportif Aktivite ve Egzersizin Erkek Üreme Sağlığı Üzerine Etkileri

Ratlarda yapılan çalışmalarda aşırı yüzme egzersizinin üreme sisteminde disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Aşırı yüzdürülen ratların testis volümlerinde, epididimal sperm içeriğinde; testiküler Delta5, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) ve 17beta-HSD aktivitesinde; bazal plazma testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone ve prolaktin seviyesinde azalma; preleptotene spermatosit, midpachytene spermatocyt ve stage 7 spermatidlerde azalma; fertilité potansiyellerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun artmış oksidatif strese bağlı olduğu düşünülmektedir. Sodyum selenit, çinko sülfat ve alfa tokoferol alımının bunu önlediği gösterilmiştir (22).

Bir diğer çalışmada da egzersizin derecesi arttıkça erkek ratlarda artmış oksidatif strese bağlı olarak androjen bağımlı aksesuar seks organların somatik indekslerde azalma olduğu bildirilmiştir (23). Bazı çalışmalarda da hafif-orta derecede düzenli egzersizin ratlarda plazma T seviyesini artırdığı gösterilmiştir (1,5).

Literatürde egzersizin erkek üreme sistemine etkisi ile ilgili çalışmalar genellikle seks hormonlarının seviyesiyle ilgilidir. Dierek sperm parametreleri ile ilgili çalışmalar-

da sayı düşüklüğü, motilite azlığı ve morfoloji anomalileri gibi nonspesifik değişiklikler bildirilmiştir (24). Farklı 3 egzersiz (fiziksel aktivite=haftada 3 kez 1 er saat, su topu ve triatlon) tipinin erkek üreme sistemine etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada sperm sayı, motilite ve morfolojisi değerlendirilmiş ve üç fatklı sporda da değişik sonuçlar elde edilmiştir. Morfoloji sırasıyla egzersiz, su sporu ve triatlonda %15.2, %9.7 ve %4.7 olarak bulunmuştur. En belirgin değişiklikler morfolojide bulunurken diğer parametrelerde anlamlı bir fark görülmemiştir (25).

Trekking yapan sporcularda yapılan bir çalışmada bir aya yakın deniz seviyesinden yüksekte kalıp sonra deniz seviyesine inenlerde sperm sayısında deniz seviyesine indiklerinde erken dönemde, motilitéde ise 1. ayın sonunda anlamlı azalma olduğu ve bu değişikliklerin 6. ayda normale döndüğü bildirilmiştir (26).

Suprafizyolojik dozlarda anabolik androjenik steroid ve HCG alan erkek atletlerde geçici sperm parametrelerinde bozulma olabileceği bildirilmiştir (27). Benzer şekilde vücut geliştirmek amacıyla aşırı anabolik androjenik steroid alanlarda geri dönüşebilen hipogonadizm ve azospermi geliştiği bildirilmiştir (28-30).

Sonuç olarak egzersizin derecesine ve süresine bağlı olarak erkek seksüel ve üreme fonksiyonları değişik derecelerde etkilenebiler. Genellikle ağır egzersizler oksidatif stresi ve laktik asit yapımını artırarak endotelial disfonksiyon ve hipotalamopitüiter gonadal disfonksiyona neden olurken, hafif-orta derecede ve düzenli egzersizle, endotelial fonksiyonlarda ve endokrin sistemde olumlu yönde etki yaparak erkek cinsel ve üreme fonksiyonları üzerinde olumlu etki gösterirler. Özellikle ağır egzersizle birlikte alınan yüksek doz anabolik steroidler erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açar. Ayrıca egzersiz sırasında ortaya çıkan serbest radikallere

bağlı oluşabilecek hasarı önlemek için birlikte antioksidan alımı faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Kaya O, Gokdemir K, Kilic M, Baltaci AK. Zinc supplementation in rats subjected to acute swimming exercise: Its effect on testosterone levels and relation with lactate. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Feb-Apr;27(1-2):267-70.
2. Lin H, Wang SW, Wang RY, Wang PS. Stimulatory effect of lactate on testosterone production by rat Leydig cells. *J Cell Biochem.* 2001 Jun 26-Jul 25;83(1):147-54.
3. Hu Y, Asano K, Mizuno K, Usuki S, Kawakura Y. Comparisons of serum testosterone and corticosterone between exercise training during normoxia and hypobaric hypoxia in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998 Oct;78(5):417-21.
4. Woody CJ, Weber SL, Laubach HE, Ingram-Willey V, Amini-Alashti P, Sturbaum BA. The effects of chronic exercise on metabolic and reproductive functions in male rats. *Life Sci.* 1998;62(4):327-32.
5. Ozbek E, Tasci AI, Ilbey YO, Simsek A, Somay A, Metin G. The effect of regular exercise on penile nitric oxide synthase expression in rats. *Int J Androl.* 2010 Aug 1;33(4):623-8. Epub 2009 Sep 26.
6. Sun MW, Qian FL, Wang J, Tao T, Guo J, Wang L, Lu AY, Chen H. Low-intensity voluntary running lowers blood pressure with simultaneous improvement in endothelium-dependent vasodilatation and insulin sensitivity in aged spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):543-52.
7. Heidarianpour A, Hajizadeh S, Khoshbaten A, Niaki AG, Bigdili MR, Pourkhalili K. Effects of chronic exercise on endothelial dysfunction and insulin signaling of cutaneous microvascular in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec;14(6):746-52.
8. Arvola P, Wu X, Kähönen M, Mäkyinen H, Riutta A, Mucha I, Solakivi T, Kainulainen H, Pörsti I. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. *Cardiovasc Res.* 1999 Sep;43(4):992-1002.
9. Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F, Devaux C, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C. Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation.* 1999 Jun 8;99(22):2951-7.
10. Chen HI, Chiang IP. Chronic exercise decreases adrenergic agonist-induced vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1996 Sep;271(3 Pt 2):H977-83.
11. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2009 Feb;116(3):219-30.
12. Murphy EC, Carson L, Neal W, Baylis C, Donley D, Yeater R. Effects of an exercise intervention using Dance Dance Revolution on endothelial function and other risk factors in overweight children. *Int J Pediatr Obes.* 2009;4(4):205-14.
13. Vassort G, Turan B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Toxicol.* 2010 Jun;10(2):73-86.
14. Shen GX. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010 Mar;88(3):241-8.
15. Wang HJ, Pan YX, Wang WZ, Zucker IH, Wang W. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in skeletal muscle modulates the exercise pressor reflex. *J Appl Physiol.* 2009 Aug;107(2):450-9. Epub 2009 Jun 4.
16. Cerretelli P, Gelfi C. Energy metabolism in hypoxia: reinterpreting some features of muscle physiology on molecular grounds. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Mar 30.
17. Sun L, Shen W, Liu Z, Guan S, Liu J, Ding S. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. *Life Sci.* 2010 Jan 2;86(1-2):39-44.
18. Foresta C, Caretta N, Lana A, De Toni L, Biagioli A, Vinanzi C, Ferlin A. Relationship between vascular damage degrees and endothelial progenitor cells in patients with erectile dysfunction: effect of vardenafil administration and PDE5 expression in the bone marrow. *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1411-7; discussion 1417-9. Epub 2006 Sep 22.
19. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Jannini E, Lenzi A, Giugliano D. Circulating CD34+ KDR+ en-

- dothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med.* 2009 Jan;6(1):107-14.
20. Thijssen DH, Torella D, Hopman MT, Ellison GM. The role of endothelial progenitor and cardiac stem cells in the cardiovascular adaptations to age and exercise. *Front Biosci.* 2009 Jan 1;14:4685-702.
 21. Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, Hopman MT, de Boer HC Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell.* 2006 Dec;5(6):495-503.
 22. Jana K, Samanta PK, Manna I, Ghosh P, Singh N, Khetan RP, Ray BR. Protective effect of sodium selenite and zinc sulfate on intensive swimming-induced testicular gamatogenic and steroidogenic disorders in mature male rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008 Oct;33(5):903-14.
 23. Manna I, Jana K, Samanta PK. Effect of different intensities of swimming exercise on testicular oxidative stress and reproductive dysfunction in mature male albino Wistar rats. *Indian J Exp Biol.* 2004 Aug;42(8):816-22.
 24. Arce JC, De Souza MJ. Exercise and male factor infertility. *Sports Med.* 1993 Mar;15(3):146-69.
 25. Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):1941-6. Epub 2008 Nov 14.
 26. Verratti V, Berardinelli F, Di Giulio C, Bosco G, Cacchio M, Pellicciotta M, Nicolai M, Martinotti S, Tenaglia R. Evidence that chronic hypoxia causes reversible impairment on male fertility. *Asian J Androl.* 2008 Jul;10(4):602-6.
 27. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med.* 2004 May;25(4):257-63.
 28. Boyadjiev NP, Georgieva KN, Massaldjieva RI, Gueorguiev SI. Reversible hypogonadism and azoospermia as a result of anabolic-androgenic steroid use in a bodybuilder with personality disorder. A case report. *J Sports Med Phys Fitness.* 2000 Sep;40(3):271-4.
 29. Sørensen MB, Ingerslev HJ. Azoospermia in 2 body-builders after taking anabolic steroids. *Ugeskr Laeger.* 1995 Feb 20;157(8):1044-5.
 30. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH 3rd, Lipschutz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol.* 1995 May;153(5):1628-30.

Enfeksiyöz hastalık salgınları, dünyanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ve politik sınırlara, coğrafik yapıya, kültürel farklılıklara bakmaksızın, lokal ve global topluluklar için bir tehdit oluşturur. Bu risk hassasiyeti tüm dünya için geçerlidir (1). Yiyecek kaynaklarının küreselleşmesi, gereksiz ve aşırı antibiyotik kullanımı, ciddi nüfus topluluğunu barındıran büyük şehirlerin gelişimi, insanların hayvanlara ve hastalık vektörlerine giderek artan yakınlığı ve iklimsel değişimler gibi güncel durumlar, enfeksiyöz hastalıkların hızlı yayılımını kolaylaştıran bir potansiyel oluşturmaktadır (2,3).

Yakın zamanda, geniş insan topluluklarını etkileyen çok sayıda salgın yaşanmıştır. 2003 yılındaki ciddi akut respiratuar sendrom (SARS) epidemisi, son zamanlarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da kızamığın yeniden alevlenmesi, siklospora ve salmonella'ya bağlı gelişen çok sayıdaki besin zehirlenmesi salgını, yine son yıllarda görülen kuş ve domuz gribi salgınları bu konuya olan dikkatleri artırmıştır (4,5). Bu salgınların kapsadığı alanlar ve potansiyel zararları, salgın dinamiklerinin ve bunu araştırmayı iyi anlamış aktif klinisyen kadroların korunmasının önemini ortaya koymuştur.

Enfeksiyöz hastalıklara bağlı salgınlar sansasyonel olma potansiyeline sahiptirler ve önemli derecede toplum ilişkili zorluklara yol açarlar. Salgın hastalığı toplumun öğrenmesiyle ortaya çıkabilecek ekonomik,

sosyal veya politik negatif etkilenmeler kaygısıyla bu hastalıkların zamanında bildirimleri ve araştırılmaları, lokal veya uluslar arası düzeyde sekteye uğrayabilmektedir. Salgınlarda alınması gereken ilk önlem, etkilenecek popülasyon içerisinde hastalığın kontrol edilmesi ve hastalığın diğer popülasyonlara yayılmasının önlenmesidir.

Salgın Hastalık, Epidemi ve Pandemi Tanımı

Salgın tanımı, belirli bir zaman periyodunda, iyi tanımlanmış bir coğrafi lokalizasyon içerisinde, spesifik bir popülasyon arasında görülen bir hastalık veya durumun, beklenen vaka sayısının ötesinde daha fazla sayıdaki kişide görülmesini ifade eder (6). Salgınlarda vakalar epidemiyolojik olarak birbirleriyle ilişkilidirler, ancak bu ilişki genellikle salgın başlangıcında ortaya konulamaz ve kapsamlı bir inceleme neticesinde gösterilebilir. Örneğin, 1981 yılında birçok bölgede gözlenen *Salmonella muenchen* salgınında, epidemiyolojik ilişki ancak vakalar marihuana içtiklerini belirttikten sonra ortaya konulabilmiş ve bu vakaların evlerindeki marihuana örneklerinde nadir görülen *Salmonella muenchen* türü izole edilmiştir (7).

Salgınlar bazen besin intoksikasyonu gibi non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmesine rağmen, sıklıkla enfeksiyöz bir orjine sahiptirler. Genellikle beklenenin ne kadar

ötesindeki vaka sayısının bir salgını oluşturacağını belirlemek çok güçtür, ancak eradike (çiçek hastalığı) veya elimine (Avrupa'da poliomiyelit) edilmiş ya da insanlar için yeni olan (Amerika'daki yüksek patojenik avian influenza virüsü H5N1) hastalığı taşıyan tek bir vaka bile salgını gösterebilir.

Uygun kontrol önlemlerinin yokluğunda salgınlar yayılabilir ve epidemi veya pandemi gelişebilir. Epidemi tanımı kavramsal olarak salgın tanımı ile benzerlik gösterir fakat epidemi, güneydoğu Asya'daki SARS ve 1800'lerde Londra'daki kolera epidemisi gibi, alan ve süresel olarak çok daha fazla yayılım gösterir. Diğer yandan pandemi ise, global olarak yayılım gösterir ve aylarca, yıllarca, hatta dekadlar boyunca sürüp devam edebilen salgınları tanımlar. Bir pandemi, insan bağışıklık sistemi tarafından bilinmeyen ve insandan insana kolay geçebilen yeni tür bir patojen ortaya çıktığı zaman meydana gelir. Pandemiye örnek olarak, orta çağda görülmüş olan, tarihsel bir felaket olarak tanımlanmış bubonik veba pandemisi, 1918 ve 1919'daki influenza pandemileri gösterilebilirken, bu bağlamda 20-21. yüzyılda özgün coğrafyalardaki (Güney Afrika gibi) bölgesel Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) yayılımları da, zaman içerisinde kendisine epidemi veya pandemi kavramı kapsamında yer bulabilir.

Birçok enfeksiyon hastalığı belirli yerlerde endemiktir ve düzenli olarak görülür. Sabit seviyede oluşan ve popülasyonda rölatif olarak yüksek derecede seyreden alışlagelmiş hastalıklar endemik olarak adlandırılır. Bu duruma örnek olarak sıtma, dengue ateşi ve tropik bölgelerdeki enteropatojenlere bağlı daire ateşi gösterilebilir. Bir hastalığın endemik olması, salgına dönüşmeyeceği anlamına gelmez. Örneğin, normalde sporadik gastroenteritin endemik sebepleri olan vibrio parahaemoliticus ve norovirüs, çiğ yenilen deniz ürünlerini kontamine ettiklerinde salgınlara neden olabilirler.

Salgın Hastalıkların Tespit Edilmesi

Salgın hastalıklar tipik olarak rutin gözlemler veya dikkatli, deneyimli klinisyen ve laboratuvarlar tarafından tanımlanırlar. Salgın hastalıkların incelenmesi genellikle verilerin devamlı, sistematik şekilde toplanması ve analizini gerektirir. Bu inceleme aktif ve pasif olabileceği gibi, inceleme için gerekli veriler tesadüfi veya genel vakalar üzerinden toplanabilir. Aktif inceleme genellikle salgını gösterebilmek için daha sensitiftir ancak yoğun bir çalışma ile emek gerektirir ve pahalıdır. Pasif inceleme ise, daha düşük sensitiviteye sahiptir ancak daha ucuz olduğu için geniş bir alana yeterli bir şekilde uygulanabilir.

A.B.D.'deki salgın inceleme sistemleri, genellikle lokal kliniklerin, hastanelerin veya laboratuvarların vaka çizelgeleri ve lokal halk sağlığı birimlerine bildirimleri ile birlikte hiyerarşik bir bildirim planını takip eder. Daha sonra toplanan bu veriler bir üst halk sağlığı birimine iletilir. Buradan da hastalık kontrol ve önleme merkezine ulaştırılır. Potansiyel global önemi olan bir salgın söz konusu ise, bu durum en son olarak Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilir.

Belki de salgınlar için en önemli inceleme şekli, uyanık ve bilinçli klinisyen ve laborantlar sayesinde olmaktadır. İlk SARS vakası, alışılmamış, ciddi, atipik pnömونيye fark eden bir doktor tarafından Hanoi, Vietnam'da tespit edilmiştir (8,9). Yine ilk AIDS vakaları, bir grup homoseksüel erkekte daha önce görülmemiş tipteki enfeksiyonları tespit eden bir doktor tarafından tanımlanmıştır.

Salgın Hastalıklar ve Üreme Sağlığına Etkileri

Üreme sağlığı, üreme sistemi, onun fonksiyonları ve işleyiş süreci ile ilgili, sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, tüm bunlara ilişkin fiziksel, mental ve sosyal yönden bütünüyle iyi olma durumudur (10). Üreme sağlığı aynı zamanda, insanların tatmin

edici ve güvenli bir cinsel yaşamlarının olması, üreme yeteneğine sahip olmaları anlamına gelir. Bu tanımlamadan da anlaşılacağı gibi, üreme sağlığı herkesi ilgilendirmektedir.

Dünya sağlık örgütü, bireylerin cinsellik ve üremeye bağlı hastalık ve sakatlıklardan korunma ve ihtiyaç duyduğunda uygun danışmanlık, bakım ve rehabilitasyon alabilmelerinin sağlanmasını hedef göstermiştir. Ancak gösterilen bu hedefe ve harcanan çabalara rağmen, dünyada üreme sağlığı ile ilgili pek çok sorunla karşılaşmaktadır. Bu paralelde, günümüzde cinsel yolla bulaşan bakteriyel ve viral enfeksiyonlar epidemi düzeyine ulaşma sınırına yaklaşmaktadır.

Respiratuar Yolla ve Kişiden Kişiyeye Bulaşmayla Oluşan Salgınlar

Bu tür salgınlar genellikle bir popülasyon içerisinde hızlı yayılma potansiyeline sahip ve kısa inkübasyon süreli respiratuar virüslerle meydana gelirler. Kızamık ve kabakulak etkeni olan virüsler de benzer geçiş paternleri gösterirler. Bu başlık altında bahsedilecek en önemli salgın hastalıklar, gribal enfeksiyonlardır. Özellikle son yüzyılda pandemi tanımına uyan salgınlar, grip salgınları olmuştur (11).

1918 yılındaki İspanyol gribi salgınında 50 milyon, 1957 Asya gribi salgınında 1 milyon ve 1968 Hong Kong gribi salgınında ise 800 bin kişi hayatını kaybetmiştir. Yine kuş gribi virüsünün bir alt tipi olan H5N1 virüsü ile oluşan kuş gribi pandemisi, 2003 yılında Doğu Asya ülkelerinde görülmüştür (12). Bu virüs kümes hayvanlarının ölümüne yol açan, öldürücülüğü oldukça yüksek bir virüstür. 2004 yılı Mart ayı itibarıyla salgının kontrol altına alındığı bildirilmiş ancak, 2004 yılı Haziran ayı sonunda yine Asya ülkelerinde kümes hayvanlarında H5N1 salgınları bildirilmeye başlamıştır. Bu her iki salgında da insan vakaları bildirilmiştir. Son olarak 2005 yılında Rusya ve Türkiye’de bildirilen H5N1 virüs salgınıyla birlikte, hastalık Avrupa’ya da

sıçramıştır. 2006 yılında Türkiye’de bu salgına bağlı insan vakası da bildirilmiştir (13).

Pandemi yapabilecek H5N1 subtipleri ile enfekte olan insanlarda oluşan hastalığın öldürücülük oranı yaklaşık %60 kadardır (14). Pandemik influenza virüsleri, doğal immünitesi olmayan insanları enfekte eden yeni influenza A virüsleridir ve bunlar insandan insana bulaşarak etkili bir biçimde yayılım gösterip, ciddi hastalığa sebep olurlar (15). Bu salgın hastalık gelişimi, yüksek morbidite, mortalite ve büyük ekonomik sonuçlara yol açar.

Benzer şekilde H1N1 virüsü de (domuz gribi), Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere öncelikle bölge ülkelere ve daha sonrasında dünyada pek çok bölgeye yayılmıştır (16). 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü yeni H1N1 grip virüsüne bağlı pandeminin başladığını ilan etmiştir.

Bu pandemilerde insan kaybının yanında çok büyük sosyal ve ekonomik yıkımlar yaşanmıştır. Bu kadar büyük çapta ölümlere neden olan bu salgınlar nedeniyle, birey sayısındaki ani ve hızlı azalma ile üreme sağlığı dolaylı yoldan negatif yönde etkilenmiştir. Bu dönemlerde yoğun insan kaybıyla birlikte, gelecek nesillere aktarılacak sağlıklı genler de kayba uğramıştır. Bununla birlikte bu hastalık döneminde geçirilen uzun süreli ateş periyodları, bozulan spermatogenez nedeniyle erkek hastalarda ilerleyen dönemlerde üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Cinsel Yolla İletilen Salgınlar

Tipik olarak, seksüel yolla bulaşan hastalıklar çok daha yavaş iletilir. Çünkü iletilmesi için kişisel bir ilişkinin kurulması gereklidir. Modern çağda değişen cinsel eğilimler nedeniyle son yüzyılda seksüel yolla bulaşan hastalıklarda büyük bir artış görülmüştür. Aynı zamanda artan çok eşlilik de, seksüel yolla bulaşan hastalıkların görülme sıklığını bariz şekilde artırmıştır.

Bu başlık altında bahsedilmesi gereken en önemli hastalık, HIV patojeni ile bulaşan AIDS hastalığıdır. AIDS hastalığı, seksüel geçişin yavaş olmasına rağmen bu yolla geçiş gösteren hastalıkların global bir pandemi oluşturabileceği gerçeğini ortaya koymuştur. Son yıllarda AIDS, Güney Afrika ülkelerinde epidemik olarak görülmektedir.

HIV'li vakaların yaklaşık %80'inde bulaşma seksüel yolla olmaktadır (17). Dünya genelinde AIDS görülme sıklığı, büyük bir halk sağlığı problemini ortaya koymaktadır. HIV enfeksiyonunun görülmeye başlamasından, 2003 yılına kadar olan süreçte yaklaşık 42 milyon insanın HIV ile enfekte olduğu tespit edilmiştir (18). Şimdiye kadar yaklaşık 25 milyon insan bu virüs nedeniyle hayatını kaybetmişken, yaklaşık 33 milyon insan da halen HIV virüs enfeksiyonu ile birlikte yaşamaktadır (19). Bu hızlı yayılımın sebebi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı coğrafi bölgelerde bu yayılımın yavaşlaması, bazılarında ise bu artışa devam etmesi beklenmektedir.

HIV enfeksiyonu ve bunun dünya çapındaki yayılımı ile beraber, toplumların ve milletlerin yaşamları üzerinde çok ciddi etkiler görülmüştür. Hızlı artan ve korkutucu rakamlara ulaşan enfekte insan sayısı, durumun tam bir halk sağlığı problemi haline dönüştüğünü ortaya koymaktadır. Aynı çerçevede, üreme sağlığı üzerine de büyük oranda negatif etkileri olmaktadır. Enfekte olan kişilerin çocukları da risk altında yaşamakta ve bu risk sürekli gelecek nesillere aktarılmaktadır. Sağlıklı çocuk sahibi olabilmek güçleşmekte ve eşler arasındaki cinsel hayat ağır bir bozguna uğramaktadır. Hastalarda görülen psikolojik etkilene ile yoğun cinsel fonksiyon bozuklukları da tabloya eşlik edebilmektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi artık bir epidemi olarak kabul edilen HIV enfeksiyonu ve AIDS hastalığı, üreme sağlığını tehdit eden ve büyük oranda negatif yönde etkileyen salgın hastalıkların başında gelmektedir. Bu salgının son 30 yıldaki popülaritesi de, bu

salgın hastalığı günümüzde çok önemli bir yere oturtmaktadır. Bu hastalığın önlenmesi, yayılımının engellenmesi ve tedavisi güncel bilimin önündeki acil çözüm bekleyen konuların en başında gelenlerden birisidir.

Nazokomiyal Salgınlar

Hastane kaynaklı salgınlar, tam ve araştırma açısından oldukça iyi bir altyapı sisteminden fayda görürler. Enfeksiyon kontrolü üzerinde yapılan çok geniş çalışmalar, nazokomiyal salgınların bildirimleri için orion kılavuzlarının yayımlanmasını sağlamıştır (20). Bu salgınların genel olarak hastanelerde (%83) ve sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde (%47) görüldüğü gösterilmiştir (21).

Cerrahi, neonatoloji ve dahili kliniklerde benzer oranda salgın hastalıklar görülür. Bu tür salgın hastalıklarda kaynak genellikle hasta, kontamine ekipman ve aletler veya çevredir. Bazen hastalığın transmisyon modu belirlenemez. Bu durumlarda en sık saptanan patojenler stafilokokus, pseudomonas ve klebsielladır. Stafilokokus salgınlarının çoğu metisiline dirençli stafilokokus aureus tarafından oluşturulurken, klebsiella salgınlarının çoğu ise genişletilmiş spektrumda beta laktamaz salgılayan bakteriler ile meydana gelir.

Bu salgınların öldürücülüğü yüksektir. Bu yolla meydana gelen ölümler nedeniyle üreme sağlığı dolaylı olarak etkilenmektedir. Hayatta kalan hastalarda da hastalık döneminde görülen yüksek ateş sebebiyle erkek üreme sağlığı etkilenebilmektedir.

Besin Zehirlenmesi Salgınları

2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam 1247 adet besin zehirlenmesi salgını bildirilmiştir ve bu salgınlarda 25000 kadar insan etkilenmiştir (22). Besin zehirlenmesi salgınlarının ancak yarısında etiyolojik ajan tespit edilebilmiştir ve bunların çoğu virüs veya bakterilerdir. Yakın zamanda besin zehirlenmesi salgınlarına

neden olan virüsler arasında en sık norovirüs, bakteriler arasında da en sık salmonella türlerine rastlanmıştır.

1998 ile 2002 yılları arasında listeria monocytogenes ölümlerin çoğundan sorumlu olmuştur ve yine bu yıllar arasında virüslerle ilişkili besin zehirlenmesi salgın oranı %16'dan %42'ye çıkmıştır (23). Besin zehirlenmesi salgınlarında primer faktör, yiyeceklerin hazırlanırken veya saklanırken sıcaklık derecesinin iyi ayarlanmamasıdır (24).

Besin zehirlenmelerinin üreme sağlığı üzerine tespit edilmiş belirgin bir etkisi yoktur. Ölümle sonuçlanan vakalar nadir görüldüğünden, besin zehirlenmelerinin üreme sağlığı üzerine dolaylı etkileri de saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. World Health Organization: The World Health Report 2007. A Safer Future: Global Public Health Security in the 21st Century. Geneva, World Health Organization, 2007.
2. Smolinski MS, Hamburg MA. Lederberg Institute of Medicine Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century: Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response. Washington, DC, The National Academies Press, 2003, pp 23-52.
3. Campbell-Lendrum D, Corvalán C, Neira M. Global climate change: implications for international public health policy. Bull World Health Org 2007;85:235-237.
4. Ho AY, Lopez AS, Eberhart MG. Outbreak of cyclosporiasis associated with imported raspberries, Philadelphia, Pennsylvania, 2000. Emerg Infect Dis 2002;8:783-788.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of salmonella serotype Saintpaul infections associated with multiple raw produce items-United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:929-934.
6. Gregg MB. Field Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002, pp 451.
7. Taylor DN, Wachsmuth IK, Shangku-an YH. Salmonellosis associated with marijuana: a multistate outbreak traced by plasmid fingerprinting. N Engl J Med 1982;306:1249-1253.
8. Ha L, Bloom SA, Hien NQ. Lack of SARS transmission among public hospital workers, Vietnam, 2004. Emerg Infect Dis 2004;2:265-268.
9. Reynolds MG, Anh BH, Thu VH. Factors associated with nosocomial SARS-CoV transmission among healthcare workers in Hanoi, Vietnam, 2003. BMC Public Health 2006;6:207.
10. World Health Organisation, Definitions and indicators in family planning, maternal-child health and reproductive health. 1999, pp12.
11. Earhart KC, Beadle C, Miller LK. Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy ship. Emerg Infect Dis 2001;7:463-465.
12. Oshitani H. Influenza pandemic 2009. Virus 2009;59:139-144.
13. Sahin HA, Deveci A. Hospital experience of an avian influenza A (H5N1) outbreak in Turkey. J Int Med Res 2009;5:1501-1507.
14. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO;2006.
15. National vaccine program office. Influenza pandemics: how they start, how they spread, and their potential impact. January 20, 2007.
16. Valli NB, Selleri M, Zaccaro P, Ippolita G. Evolutionary pattern of pandemic influenza (H1N1) 2009 virus in the late phases of the 2009 pandemic. Plos Curr Influenza 2010; 3:1149.
17. Askew I, Berer M. The contribution of sexual and reproductive health services to the fight against HIV/AIDS: A review. Reproductive Health Matters 2003;11:51-73.
18. UNAIDS. AIDS epidemic update: december 2003. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, 2003.
19. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). U.S. five-year global HIV/AIDS strategy. 2004, pp 17.
20. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. Lancet Infect Dis 2007;7:282-288.
21. Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:357-361.

22. Centers for Disease Control and Prevention: Annual Listing of Foodborne Disease Outbreaks, United States 2006. August 25, 2008.
23. Lynch M, Painter J, Woodruff R. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for foodborne-disease outbreaks—United States, 1998-2002. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-42.
24. Todd EC. Epidemiology of foodborne diseases: a worldwide review. *World Health Stat Q* 1997;50:30-50.

Son yıllarda henüz çocuk sahibi olamayan genç erişkinlerde uygulanan sitotoksik kemoterapilerle uzun süreli remisyon ve kanserden tamamen kurtulma oranları oldukça artmış bulunmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda yan etki olarak ortaya çıkan fertilite potansiyelinde azalma ve cinsel fonksiyon bozuklukları daha sık konuşulur hale gelmiştir. Genç erişkinlerde sık görülen akut lenfoblastik lösemi (ALL), Hodgkin lenfoma, germ hücreli testis tümörlerinin çok büyük çoğunluğu uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavilerle kür şansına sahip olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 15-35 yaşları arasındaki her yıl 9100 erkek Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi ve testis kanseri tanısı almakta ve bunların 1400'ü uzun süreli azospermiye yol açacak polikemoterapi ve radyoterapiye maruz kalmaktadır. Başka bir veriye göre ABD'de her yıl 20.000'den fazla üreme çağındaki genç ve çocuk hasta kanser nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi almaktadır. Bu hastaların yaklaşık olarak %80-90'ında kür sağlanmakta ve çoğunda fertilite problemi ortaya çıkmaktadır. 2010 yılında 250 erişkin kanser tedavisi sonrası yaşayan hastadan birinin çocuk sahibi olabileceği tahmin edilmektedir. Yeni kanser tanısı konan erkeklerin yaklaşık %15'i 55 yaşın altındadır ve bunların da %26'sı 20 yaşın altındadır. ALL ve beyin tümörleri 15 yaş altında en sık görülen malignitelerdir.

15-45 yaşları arasında ise, en sık lenfoma, testis kanseri, akciğer kanseri ve malign melanoma görülür. On beş yaş altı erkek kanser hastalarında 5 yıllık sağ kalım %75, 15-55 yaşları arasında ise ortalama %60'tır. Bu hastalarda spontan paternite oranı yaklaşık olarak %30 olarak bildirilmektedir. Ayrıca çocukluk çağı tümörlerindeki başarılı tedavilerle, hastaların belli bir kısmı erişkin döneme ulaşmakta, evlenmekte ve çocuk sahibi olmayı istemektedirler. Yapılan geniş toplum bazlı çalışmalarda, yaşayan genç erişkinlerin 1/1000'inin çocukluk çağı kanserlerinden kurtulmuş olanlar olduğu tahmin edilmektedir. Kanserli hastalarda fertilite ve cinselliği cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi ve psikolojik faktörlerin tümü etkilediğinden dolayı, tek başına kemoterapinin ne kadar olumsuz etkilediğini ortaya koymak oldukça zordur. Kanserli hastaların çoğu kombine tedavilere maruz kaldığından, bu konudaki literatür homojen olmayıp, oldukça heterojen ve karmaşıktır. Ayrıca uygulanan kemoterapi protokollerinin çoğunda tek ilaç olmayıp, çoklu ilaç kombinasyonları bulunduğundan, bir kemoterapötik ilacın tek başına ne kadar fertiliteyi ve cinsel fonksiyonları bozduğunu ortaya koymak da çok kolay değildir.

Deneyssel hayvan çalışmaları ile bunu ortaya koymak mümkündür, ancak hayvanlara uygulanan dozları, süreleri ve sonuçla-

rını bire bir insana uyarlamak ne kadar doğru bir yaklaşımdır tartışılabilir (1-4).

Kemoterapötik ilaçların hemen hepsi hızlı bölünen hücreler üzerinde etki göstermektedir. Bu nedenle yan etkiler daha çok kemik iliği, gastrointestinal sistem mukozası ve kıl follikülleri gibi hızlı bölünen hücreler üzerinden olmaktadır. Testisteki Leydig ve Sertoli hücreleri kısmen kemoterapötiklere dirençli iken, germinal epitelyum bu ilaçlara son derece duyarlıdır. Ancak kullanılan kemoterapi protokolünün ilaç sayısı, dozları ve uygulama sürelerine bağlı olmakla birlikte, eğer germinal epitelyumdaki kök hücreler sağlam kalırsa, tedavinin sonlandırılmasından sonra belli zaman periyodunda spermatogenez geriye dönebilmektedir. Bu nedenle uygulanacak kemoterapi protokolündeki ilaçların sayısı, dozları ve süreleri hastanın ilerideki fertilitesi de düşünülerek, büyük bir titizlikle uygulanmalı, hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve gerekirse sperm dondurma yöntemlerine başvurulmalıdır (3-4).

Kemoterapinin Erkek Fertilitesi Üzerine Etkisi

Üreme çağındaki erkeklerde en sık testis kanseri ve Hodgkin lenfoma görüldüğünden bu iki konu ayrı olarak ele alınacaktır. Ayrıca diğer önemli bir konu olan çocukluk çağı kanserlerinden dolayı kemoterapi alıp, erişkin döneme ulaşan çocukların fertilite durumu detaylı olarak irdelenecektir.

Testis Kanserleri

Genç erkeklerde en sık görülen malignitelere biri olup, uygulanan cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi ile neredeyse tamamına yakınında kür elde edilmektedir. Testis kanseri tedavisi alan erkeklerde birçok nedenden dolayı infertilite sorunu yaşanabilmektedir. Tek taraflı testis kanseri gelişen hastaların genellikle karşı testisinde de sorun bulunmaktadır veya nadiren bilateral testis tümörü geliştiğinden dolayı fer-

tilite şansı oldukça azalmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar fertilite problemi ile testis kanseri, inmemiş testis ve hipospadias arasında önemli bağlantılar saptanmış ve tümüne testiküler disgenezis sendromu (TDS) denilmiştir. TDS bir hipotez olup, kriptorşidizm, hipospadias, bozulmuş spermatogenez ve germ hücreli testis kanseri olmak üzere dört komponenti içermektedir. Bu sendromun prenatal testiküler gelişimin farklı mekanizmalarla bozulmasına bağlı geliştiği sanılmaktadır. Bu dört patolojiye ilave olarak üreme hormonlarında değişiklikler, üreme organlarının boyutlarında ve volümlerinde azalma da bu sendroma eşlik edebilmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, kriptorşidizm ve infertilitesi olan erkeklerde testis kanseri gelişme riskinin normal popülasyondakinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine bazı yeni çalışmalarda erken fetal testiküler disgenezis ile bu sendromun komponentleri arasında ilişki gösterilmiş bulunmaktadır.

Tek taraflı testis kanseri olan hastaların karşı testis ve infertil erkeklerdeki iki taraflı testis biyopsisi sonuçları bu sendromu doğrular niteliktedir. Testis biyopsilerindeki immatür seminifer tübüller, mikrolityazis ve Sertoli Cell only gibi histolojik bulgular, bu sendromun kanıtları olabilir. Ayrıca skrotal ultrasonografide irregüler testiküler patern ve mikrolityazis TDS'nin habercisi olabilmektedir. Bugün için etiyolojik faktör olarak maternal endokrin bozukluklara yol açan çevresel kimyasallar suçlanmaktadır. Bu görüş hayvan deneyleri ile desteklenmiş, ancak insanlardaki kanıtlar henüz yeterli düzeyde değildir (5). Bu nedenle tek taraflı testis kanseri olan hastalarda orşiektomi yapmadan önce de genellikle sperm analizleri sağlıklı kontrollere göre oldukça düştür. Bu durumun nedeni TDS olabileceği gibi, tümörün salgıladığı hormonal maddelerin otokrin ve parakrin etkilerine de bağlı olabilir. Ayrıca cerrahi olarak testislerden birinin veya her ikisinin çıkarılması ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

(RPLND) yapılması radyoterapi uygulanması gibi yöntemler de testis kanseri tedavisinde kullanıldığından, tek başına kemoterapinin ne kadar infertiliteye yol açtığını ortaya koymak oldukça güçtür.

Testis tümörlerinde en sık kullanılan kemoterapi protokolleri BEP (Bleomisin, Etoposid ve Platosin=Cisplatin) ve VIP (Vinblastin, Ifosfamid ve Platosin) olup, daha sonraki bölümlerde bu ilaçların fertilite üzerine olan akut ve kronik etkileri detaylı olarak irdelenecektir. Germinal epitelyumun sitotoksik tedaviye çok duyarlı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda belli dozların üzerindeki tedavilerde nispeten kemoterapiye dirençli olduğu bilinen Leydig ve Sertoli hücrelerinin de etkilendiği, hipogonadizm oluştuğu ve bu durumun da fertiliteye olumsuz katkı sağladığı bildirilmektedir (2).

Hodgkin Lenfoma ve Lösemi

Hodgkin lenfomada tedavi öncesi spermatogenez bozulmuştur. Bir çalışmada 158 Hodgkin lenfomalı hastada yüksek sedimentasyon hızı ve tümör evresinin spermatogenezini olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olduğu bildirilmiştir. Lenfosit subpopülasyonları arasındaki dengeyi sağlayan immünolojik süreçlerin lenfomaya bağlı olarak bozulmasının spermatogenezini olumsuz etkilediği speküle edilmiştir. Lösemilerde testis tutulumunun olması spermatogenezini olumsuz etkilemektedir. Bu hastalıklarda en sık MOPP (Meclorethamin, Oncovin/Vincristin, Prokarbazin, Prednizon), NOVP (Novantrone/Mitoksantron, Onkovin/Vinkristin, vinblastin, Prednizon), ABVD (Adriamisin/Dokosorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) ve ChlVPP (Klorambusil, Vinblastin, Prokarbazin, Prednizon) gibi polikemoterapi protokolleri uygulanmakta ve fertiliteye etkileri farklı olmaktadır. Örneğin bir karşılaştırmalı çalışmada kemoterapiden 1 yıl sonra azospermi oranlarına bakıldığında, MOPP-ABV

grubunda %89, ABVD grubunda ise %0 azospermi saptanmıştır (6). Bu protokoller ilerleyen bölümlerde detaylı olarak ele alınacaktır.

Kemoterapotik Ajanların Fertiliteyi Etkileme Mekanizmaları

Sitotoksik kemoterapi gonadal hasara neden olup, hasarın derecesi ve natürü ilacın verilmiş şekline, doza ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Kemoterapiye radyoterapi eklendiğinde, düşük dozlarda bile çok ciddi oranlarda spermatogenez etkilenmektedir. Genelde sitotoksik ajanlar hızlı bölünen hücreler üzerinde etki gösterdiğinden, germ hücrelerinin ciddi anlamda etkilenmesi sürpriz değildir. Hasarın gerçek mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, proliferen olan germ hücre havuzunda azalma, yalnızca diferansiye olan germ hücrelerinin ölümü ile ilişkili olmayıp aynı zamanda spermatogenezde rol alan kök hücrelerin ölmesi de bunda etkilidir.

Sitotoksik kemoterapi alan hastaların çoğunda 8-12 haftada azospermi gelişir. Proliferatif aktivite göstermeyen Tip A dark spermatogonia ve 16 günlük periyodlarla bölünen Tip A pale spermatogonialar, mitotik aktivitesi yüksek olan Tip B spermatogonialara göre kemoterapiye daha dirençlidirler (7). Bu nedenle kullanılan kemoterapinin dozu ve süresi kalıcı azospermi oluşmasında büyük önem arz etmektedir. Spermatogenezini sürdüren spermatogonialar zarar görmedikçe, spermatogenez uzun süre de alsa geri dönecektir. Peterson ve ark. (8), testis kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda 9 yıl sonra da olsa spermatogenezin başlayabildiğini bildirmişlerdir.

Daha önceleri kemoterapinin yalnızca germ hücrelerini etkilediği, Leydig ve Sertoli hücrelerini etkilemediği sanılırken son yıllarda yapılan çalışmalarda, cisplatin bazı kombinasyonlarda standart dozlarda bu hücrelerin etkilenmediği ancak yüksek dozlarda özellikle Leydig hücrelerinin etkilen-

diği ve hastalarda hipogonadizmle birlikte infertilite geliştiği bildirilmektedir (3).

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle kemoterapi almış ve genç erişkin döneme ulaşmış erkeklerde mekanizmalar nispeten farklılık göstermektedir. Çocukluk çağında beyin tümörleri sık olduğundan, bu hastalara uygulanan kemoterapi ve radyoterapi sonucu hipotalamus ve hipofiz etkilenecek hipogonadotropik hipogonadizm ve buna bağlı infertilite görülebilmektedir (1).

Kemoterapötik İlaçların Dozu ve Gonadal Fonksiyonlar

Kemoterapötik ilaçların testis üzerine etkilerini akut ve kronik olarak ele almak gerekir. Akut toksisite genellikle 8-12. haftalarda ortaya çıkarken, kronik etkiler uzun yıllar alabilmektedir. İlaç dozları ile gonadal fonksiyonlar arasındaki ilişki en çok cisplatin bazlı kombinasyonlarda araştırılmış ve cisplatin için kritik kümülatif doz aralığı $<400 \text{ mg/m}^2$ ile $>600 \text{ mg/m}^2$ olarak belirlenmiştir. Kümülatif $<400 \text{ mg/m}^2$ alanlarda 2 yıl sonra spermatogenez başlarken, $>600 \text{ mg/m}^2$ alanlarda 8 yıl sonra bile %50 oranında azospermi devam etmektedir (3). Diğer sık kullanılan kemoterapötiklerin doz-azospermi ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kemoterapötik Ajanların Tek Başına ve Kombinasyon Halinde Gonadal Fonksiyonlara Etkisi

Alkilleyici Ajanlar

Bu ajanlar germinal epitelyumda bozulma ve aplaziye yol açarak 90-120 gün süren ciddi oligospermi veya azospermiye neden olmaktadır. Tedavi kesildikten sonra iyileşme iyi değildir ve genellikle çok uzun süre alabilmektedir. Bazı çalışmalarda siklofosfamid tedavisinden 4 yıl sonra bile birçok hastanın azospermik kaldığı, az bir kısmında ise, 31 hafta sonra spermatogenezin başladığı bildirilmiştir. Siklofosfamid, Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) gibi malign olmayan hastalıklarda da kullanılmaktadır. SLE nedeniyle bu ilacı kullanan hastalarda

Tablo 1 • Uzamış Azoospermiye Yol Açan Kemoterapötik Ajanlar ve Dozları (9).

Kemoterapötik Ajan	Kümülatif Doz (gr/m^2)
Siklofosfamid	7.5
Prokarbazin	4.0
Klorambusil	1.4
Lomustin*	1.0
Cisplatin	0.6
Carmustin*	0.5

*Kümülatif Dozlar Hastaların En Az %50'sinde Uzamış Azoospermiye Yol Açmaktadır.

ilaç dozu büyük önem arz etmektedir. İlaç dozu $> 7.5 \text{ gm/m}^2$ ise 3 yıl içerisinde spermatogenezdeki düzelme oranı %10 iken, $<7.5 \text{ gm/m}^2$ dozlarda bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır. Alkilleyici ajanlar insan germ hücre matürasyonunun bütün evrelerinde mutajeniktir. Ancak bu ajanların sperm kök hücrelerinde sonraki nesillere taşınabilir kromozomal bozukluklara yol açmamaları avantajlı yönleri olarak kabul edilebilir. Lenfoma nedeniyle prokarbazin içeren protokollerde çoğunlukla kalıcı infertilite gelişmektedir (4).

Cisplatin ve Analogları

Erkek ratlarda cisplatin spermatosit ve difransiye spermatogonialarda kromozomal aberasyonlara yol açmaktadır. Tedaviden sonra bu aberasyonların yeni nesillere aktarımı zamanla azalarak kaybolur. Cisplatin içeren protokollerle tedavi edilen hastaların hemen tamamında azospermi gelişir, ancak 2-4 yıl sonra spermatogenez tekrar başlanmaktadır. Bu gruptaki ilaçların kümülatif dozları büyük önem arz etmekte ve $>600 \text{ mg/m}^2$ cisplatin alan hastaların büyük çoğunluğunda azospermi kalıcı olmakta ve serum FSH düzeylerindeki yükselme devam etmektedir (4).

Vinka Alkaloidleri

Bu ajanlar erkeklerde genellikle spermatogenetik arreste ve matür spermelerde motilite azalmasına yol açmaktadırlar. Vinblastin,

primer spermatositlere yüksek oranda toksik etki gösterirken, spermatogonia ve preleptoten spermatositler göreceli olarak daha dirençlidir. Sperm kök hücreleri kısmen korunduğundan, spermatogenezin geri dönüşü bu grupta daha fazla olmaktadır (4).

Antimetabolitler

Bu ajanlar daha çok spermatogenez siklusundaki geç dönem hücrelerini etkilemektedir. 5-Florourasil (5-FU) ve 5-Merkapto-pürin kromozomal aberasyonlara yol açmaktadırlar. Yapılan hayvan deneylerinde oluşan gebeliklerin bir kısmında embriyo rezorbsiyonunun saptanması bu kromozomal aberasyonları doğrulamaktadır (4).

Topoizomerazlar

Bu gruptaki ilaçlar, spermatogenezin bütün evrelerinde sitotoksik etki göstermektedir. Hayvan çalışmalarında Adriamisin (dokso-rubisin)'in erkek rat spermatositlerinde mutajenik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bleomisin ise daha çok spermatogonia ve spermatositlerde kromozomal anomalilere yol açmaktadır (4).

Kombine Kemoterapi Rejimleri

Hodgkin lenfomada sıklıkla kullanılan MOPP protokolünde vakaların %90'ında 4 yıla varan azospermi görülmektedir. Anöploidi riski ise, 18 yıl kadar sürebilmektedir. Yine aynı hastalıkta uygulanan NOVP protokolünde sperm anöploidi riski yüksek bulunmuştur. ABVD protokolü daha çok Hodgkin lenfomalı çocuklara uygulanır ve nispeten daha az gonadotoksiktir. ChlVPP protokolününün kalıcı azospermi yapma oranı oldukça yüksektir. Hodgkin lenfomalı kemoterapi almış erkeklerde baba olma oranı uzun dönemde %50-60 olarak bildirilmiştir.

Testis kanserinin tedavisinde kullanılan BEP protokolü ile spermdeki kromozomal anomali riski oldukça yüksektir. Bu kemoterapiden sonra spermatogenezde geri dönüş 2 yıl sonunda %50, 5 yıl sonunda ise %80 olarak bildirilmiştir. Bu gruptaki erkeklerde kümülatif baba olma oranı %85'le-

re kadar çıkabilmektedir (2,4,9). Sitotoksik ajanların gonadal toksisite dereceleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Kemoterapi Sonrası Erkeğin Fertilite Durumunun Değerlendirilmesi

Kanser nedeniyle kemoterapi alan erkeklerin fertilitesine kemoterapinin tek başına ne kadar zarar verdiğinin belirlenmesi oldukça zordur. Bu yaş grubundaki kansersiz popülasyondaki infertilite oranının bilinmemesi, hastanın eşinin fertilite durumundaki belirsizlik, kanserin kendisinin infertiliteye katkısı, cerrahi ve radyoterapi gibi diğer tedavilerin infertiliteye katkısı gibi bir çok faktör bu durumu güçleştirmektedir. Diğer önemli bir sorun ise, hastaların yalnızca 1/3'ü kemoterapiden sonra çocuk sahibi olmak için başvurmaktadır. Literatüre göre kemoterapi sonrası eşlerin yalnızca %15-30'u infertil kalmaktadır (3).

Kemoterapi sonrası infertil erkeğin değerlendirilmesi öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerini içermelidir. Öyküde kullanılan kemoterapötik ajanların dozları ve sürelerinin bilinmesi fertilite potansiyeli hakkında fikir verebilir. Fizik muayene de özellikle testis volümleri, hipogonadizm belirtilerinin olup olmadığı kaydedilmelidir. Semen analizi yapılmalı ve serum FSH, LH, Testosteron (T), inhibin B, prolaktin (PRL) düzeyleri bakılmalıdır. Yüksek serum FSH ve LH ile düşük T ve inhibin B düzeyleri kötü prognostik faktörlerdir (2).

Fertiliteyi Korumaya Yönelik Çabalar ve Tedavi Yöntemleri

Henüz çocuk sahibi olmayan genç erişkinler ve çocukların aileleri kemoterapiye başlamadan önce kemoterapinin olası komplikasyonları yönünden bilgilendirilmeli, kemoterapi öncesi, anı ve sonrası yapılabilecek tüm koruyucu tedbir ve mevcut tedavi yöntemleri anlatılmalıdır. Bugün için bu konuda yapılabilecekler, sperm kriyoprezervasyonu, hormonal tedavi, testiküler do-

Tablo 2 • Kemoterapötik İlaçların ve Kombine Protokollerinin Gonadal Toksikite Dereceleri (4)

Kemoterapötik Ajan	İnfertilite Riski	Etki Mekanizması
Siklofosfamid	Yüksek	Germinal epitel ve DNA hasarı
Ifosfamid		
Busulfan		
Klorambusil		
Prokarbazin	Yüksek	DNA alkilasyonu
Cisplatin	Yüksek	DNA hasarı
Karboplatin		
Doksorubisin	Orta	DNA hasarı
Vinkristin	Düşük	Mikrotübül hasarı
Vinblastin		
Daktinomisin	Düşük	RNA sentez inhibisyonu
Bleomisin	Düşük	DNA sarmal kırılması
Metotreksat	Düşük	Antifolat etki
Merkaptopurin		
MOPP	Yüksek	Kalıcı azoospermi
ChIVPP	Yüksek	Kalıcı azoospermi
COPP	Yüksek	Kalıcı azoospermi
ABVD	Orta	Geçici azoospermi
BEP	Orta	Geçici azoospermi

ku kriyoprezervasyonu ve in vitro spermatogenez olarak sıralanabilir.

Sperm Kriyoprezervasyonu

Bugün için ülkemizde de yaygınlaşma eğiliminde olan sperm bankaları, oldukça ucuz ve başarılı sonuçlar verebilen merkezlerdir. Çalışılan merkezde sperm bankası yok ise, kemoterapiden önce mutlaka bu konuda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Genellikle 48 saatlik cinsel perhizden sonra üç semen örneği alınarak dondurulur. Hasta ejakülasyon ile sperm veremiyorsa, TESE, MESA, penil vibratör veya elektro-ejakülasyon gibi yöntemlerle de sperm elde edilip dondurabilir. Ancak yapılan çalışmalar, kemoterapi ve radyoterapi öncesi sperm bankalarında sperm donduranların yalnızca %10'unun tedavi amacıyla spermlerini kullandıklarını göstermektedir. Bu kadar düşük oranın nedenleri spermatogenezin düzelmesini beklemek, primer hastalığın kısa sürmesi ve kanserin oluşturduğu anksiyete-

ye bağlı gelişen çocuksuzluk isteği olabilir. Yine çalışmalar, kanser nedeniyle tedavi edilen hastaların çoğunluğunun sperm saklama yoluna başvurmadıklarını ve bir çok onkoloğun da hastalarıyla bu yöntemi tartışmadığını göstermektedir. Ancak son yıllarda ICSI ile elde edilen başarılı sonuçlar, sperm bankalarına olan ilgiyi giderek artırmaktadır(1-4).

Koruyucu Hormon Tedavisi

Kemoterapötik ilaçlar hızlı bölünen hücrelere daha fazla etki gösterdiğinden dolayı, bu özellikleri taşıyan germ hücreleri de yüksek oranda etkilenmektedirler. Eğer germ hücreleri istirahat sevk edilirse, bu zararlı etkilerin azalacağı hipotezinden hareketle çeşitli hormonal tedaviler denenmiştir.

Deneysel hayvan çalışmalarında GnRH agonisti veya antagonisti verilerek T baskılanması ile radyoterapi ve bazı kemoterapi protokollerinin zararlı etkilerinden sperma-

togenezin kısmen de olsa korunabildiği bildirilmiştir. Deneyisel bir çalışmada prokarbazin verilmesinden önce GnRH antagonisti ve tedavi sonrasında T tedavisi ile spermatogenezin ratlarda komplet olarak rejene olduğu gösterilmiştir. Yine başka bir rat çalışmasında siklofosfamid ile birlikte büyüme hormonu (GH) verilmesinin testiküler hasarı önlediği bildirilmiştir (2).

Kliniğimizde yapılan deneyisel bir çalışmada T destek tedavisinin tavşanlarda cisplatinle bağlı testiküler hasarı önlediği, ancak radyoterapi grubunda etkili olmadığı gösterilmiştir (10).

Ancak hormonal destek tedavisi ile deneyisel hayvanlarda elde edilen başarılı sonuçlar insan uygulamalarında aynı sonucu vermemiştir, bu da türler arası spermatogenez farklılıklarından kaynaklanabileceği speküle edilmiştir (2-4). Sonuçta bugün için hormonal manipülasyonların kemoterapiye bağlı gelişen testiküler hasarı önlemede yetersiz kaldığı söylenebilir.

Testiküler Doku Kriyoprezervasyonu

Prepubertal testis matür spermatozoa yapmadığı halde diploid germinal kök hücreleri içermektedir. Bu nedenle kemoterapi öncesi testiküler doku alınıp dondurulur, hastanın kanser tedavisi tamamlandıktan sonra dondurulan doku çözülür ve hastanın kendi testisine implante edilir ve spermatogenezin bu dokudan başlaması beklenir. Bu işlem germ hücre transplantasyonu olarak adlandırılır. Bu yöntem daha çok prepubertal dönemde kanser tedavisi gören çocuklar için düşünülmektedir. Ancak bu yöntem henüz deneyisel düzeyde sürmektedir.

In Vitro Spermatogenez

Germ hücrelerini in vitro matürasyona uğratmak, özellikle gonadotoksik ajanlara karşı Sertoli hücrelerinin etkilenmeyeceği ve spermatogenez desteklemeyeceği hastalarda kullanılmalıdır. In vitro spermatogenezden sonra fertilitenin restore edilebileceği bildirildiği halde kök hücrelerden ziyade spermatogenezin geç dönemlerinin (Sper-

matid gibi) matürasyonunu içerdiği bildirilmiştir.

Kemoterapi Sonrası Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Kemoterapi sonrası YÜT dondurulmuş sperm, mevcut ejakulat spermi veya mikro TESE ile elde edilen spermle yapılabilir. Ortalama gebelik başarısı IUI için %7-14, IVF için %25, ICSI için ise %40 olarak bildirilmiştir (2,3).

Gelecekte Uygulanması Düşünülen Tedaviler:

- DL-alfa-lipoik asit: Ratlarda siklofosfamide bağlı oluşan testiküler hasarı önler.
- Askorbik asit: Siklofosfamid toksisitesini önler.
- Medroksiprogesteron + testosteron: Erişkin ratlarda spermatogenezini korur ve germ hücrelerinde oluşacak genetik hasarı önler.
- Curcumin: Ratlarda cisplatin ve siklofosfamide bağlı oluşacak testis hasarını önler.
- İn vitro kültür ortamında erken germ hücrelerinin diferansiasyonunu destekleyen yeni yöntemler üzerinde deneyisel çalışmalar devam etmektedir.
- Germinal epitelyum kök hücrelerinden sperm elde edilmesi.
- Somatik hücrelerden sperm elde edilmesi.

Sonuç olarak, kanserli hastalarda birçok faktör fertilitiyi olumsuz etkilediğinden dolayı kemoterapinin infertiliteye katkısı net olarak belirlenemez. Çocuklara ve henüz çocuk sahibi olmamış genç erişkinlere kemoterapiye başlamadan önce mutlaka yeterli bilgi verilmeli, başta bugün için en garantili yöntem olarak bilinen sperm dondurma yöntemi önerilmeli, sitotoksik ajanların dozları fertilite için büyük önem arz ettiğinden dolayı, kanser tedavisinden ödün vermemek kaydıyla gereksiz yüksek dozlardan kaçınılmalı, kemoterapidan 9-10 yıl sonra bile spermatogenez başlayabileceğin-

den, azospermik hastalar ümitsizliğe itilmeme-
meli ve gerekirse mikro TESE yöntemi ile
testislerden sperm aranmalı ve ICSI yon-
teminde kullanılmalıdır. Günümüzde baş
döndürücü hızla devam eden bilimsel ve
teknolojik gelişmeler sayesinde ileride ço-
cuksuz ailenin kalmayacağı ümit edilmek-
tedir.

Kemoterapinin Erkek Cinsel Sağlığı Üzerine Etkisi

Kanser gibi korkutucu ve ölümcül bir has-
talığın tanısı konulduğunda genellikle has-
ta ve doktorunun cinsel konuları konuşma-
ları beklenen bir durum değildir. Ancak gü-
nümüzde kanser görülme oranlarının art-
masına paralel olarak tedavi yöntemlerinde-
ki ilerlemeler sayesinde, birçok kanser tü-
ründe yüksek oranlarda uzun süreli remis-
yon ve kür elde edilebilmektedir. Bu du-
rumda da yaşam kalitesi gündeme gelmekte
ve kaliteli yaşamın önemli bir komponenti
olan cinsel fonksiyonlar önem arz etmekte-
dir. Ama ne yazık ki, Pubmed medikal ara-
ma motoruna “*cinsel fonksiyon bozukluğu,
kemoterapi ve kanser*” kelimelerinin İngiliz-
ce karşılıkları yazıldığında 500’ün üzerinde
makale çıkmakta ve bunların çoğunun
prostat kanserindeki hormonal tedavi ve
testis kanserindeki tedavi yöntemleri ile il-
gili olduğu görülmektedir. Bu durum bize
sitotoksik kemoterapiler ile cinsel fonksi-
yon bozukluğu arasındaki ilişkinin doktor-
lar tarafından yeterince sorgulanmadığını
göstermektedir.

Kemoterapiye bağlı olarak akut gelişen
bulantı-kusma, iştahsızlık, ishal, konstipas-
yon, zayıflama, saç dökülmesi, mukozit v.b.
nedenlerden dolayı hastaların cinsel istekle-
rinin azalacağı ve kendilerini cinsel yönden
çekici bulmamaları kaçınılmaz bir gerçek
olarak karşımızda durmaktadır. Ancak ke-
moterapi bittikten ve uzun süreli remisyon
veya kür sağlandıktan sonra cinsel fonksi-
yonların nasıl etkilendiği konusu yeterince
araştırılmamakla birlikte, literatürde az sa-

yıdaki çalışma bu konuya ışık tutacak nite-
likte görülmektedir. Bu çalışmaların çoğu
ürologlar tarafından yapıldığı için genellik-
le testis kanseri nedeniyle uygulanan BEP
protokolü ve cinsel fonksiyon durumu kar-
şılaştırılmıştır.

Hollandalı bir grup tarafından BEP ke-
moterapisi sonrasında seks hormonları ve
penil vaskülarizasyondaki değişiklikler in-
celenmiş, serum FSH ve LH düzeylerinin
yükseldiği, serum testosteron düzeylerinin
azaldığı ve buna bağlı olarak başta libido
azalması olmak üzere cinsel fonksiyonlarda
bozulma olduğu bildirilmiştir. Ancak orşie-
ktomi öncesi ve kemoterapinin 6 ay sonra-
sı için kavernozaal pik akım hızları açısından
fark saptamadıklarını rapor etmişlerdir
(11).

Almanya’da yapılan bir çalışmada ise
standart doz cisplatin içeren protokolde
Leydig hücre fonksiyonlarının bozulmadı-
ğını, ancak yüksek doz (>400 mg/m²) cisp-
latin tedavisinde Leydig hücre fonksiyonla-
rının orta derecede bozularak hipogona-
dizm ve sonucunda cinsel fonksiyon bo-
zukluğuna yol açtığını bildirmişlerdir. Ya-
zarlar testosteron replasman tedavisi ile
hastaların başarı ile tedavi edildiklerini de
bulgularına eklemişlerdir (2).

Nazareth ve arkadaşları testis kanseri
nedeniyle kemoterapi almış hastalarda cin-
sel işlev bozukluğunun görülme sıklığı ve
şeklini ortaya koymak için yapmış oldukla-
rı bir metaanalizde 227 makaleyi değeren-
dirmişlerdir (12). Yaklaşık olarak 1000 has-
tayı içeren bu metaanalizde, cinsel fonksi-
yonları etkileyen diğer faktörler dışlandı-
ktan sonra kemoterapinin ortalama 2 yıl ka-
dar süren cinsel fonksiyon bozukluklarına
yol açtığını bildirmişlerdir. Yazarlar BEP
kemoterapisinin %4.62 oranında orgazm
kayı, %2.47 oranında erektil disfonksiyon
ve %28.57 oranında ejakülasyon bozukluk-
larına yol açtığını saptamışlardır.

Kanserli hastalarda kanserin kendisi,
psikolojik faktörler, uygulanan cerrahi te-
daviler ve radyoterapi gibi birçok faktör

cinsel fonksiyonları etkilediğinden dolayı tek başına kemoterapinin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymak oldukça güçtür. Bu nedenle yukarıda belirtilen metaanalizin bu konuda ne kadar önemli bilgiler sunduğu inkar edilemez.

Kemoterapinin direkt olarak cinsel fonksiyonları hangi mekanizmalarla etkilediğini kanıta dayalı olarak bilmesek de, bu ilaçların vasküler sistem ile santral ve/veya periferik sinir sistemi üzerinden etki ederek endokrin ve psikonörolojik sistemlerde değişikliklere neden olduklarını çok iyi bilmekteyiz. Bu bilginin ışığında kemoterapötik ilaçların santral veya spesifik olmayan sedasyonlarla, libido kaybıyla, reseptör veya nörotransmitterlerin değişmesiyle ve hormonal salınımdaki değişikliklerle cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açabileceğini speküle edebiliriz. Hormonal etkiler özellikle PRL, melatonin, LH, T ve östrojen üzerinden olmaktadır. Nöral etkilerin antido-paminerjik sistem üzerinden santral ve periferik ereksiyon mekanizmalarının bozulması ve/veya nitrik oksit sentezi üzerinden olduğu sanılmaktadır. Ejakülasyon bozukluğu ve anorgazminin serotonerjik sistemdeki olası etkilenmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ürolojik kanserlerde sık kullanılan cisp-latin, vinblastin ve dosetaksel gibi kemoterapötik ajanların periferik sinirler üzerindeki olumsuz etkileri bilinirken, santral sinir sistemi üzerinden yan etkisi olan fazla ajan bilinmemektedir. Ayrıca kemoterapi için kullanılan ilaçların olumsuz etkilerini beraberlerinde kullanılan diğer ilaçlar (antihipertansif, antidiyabetik ve psikolitik ilaçlar gibi) da potansiyalize edebilmektedir. Bu nedenle kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanılan diğer ilaçların etki mekanizmalarını bilinmeli ve gerekirse değiştirilmelidir.

Sonuç

Kanser tedavisi gören hastalarda kemoterapinin erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki

bilgilerimiz kanıta dayalı olarak oldukça sınırlı kalmıştır. Bu durumdan hastaların ilgisizliği yanında doktorlarının da ihmali inkar edilemez bir gerçektir. Kaliteli bir yaşamın vazgeçilmez öğelerinden birisi olan cinsel fonksiyon konusu kanser tedavisi gören hastalarda mutlaka sorgulanmalı ve kanıta dayalı bilimsel çalışma sayısı artırılmalıdır. Mevcut bilgilerimiz ışığında psikolojik destek yanında mutlaka hastaların hormonal durumları incelenmeli ve eksik veya fazla olan hormonlara karşı gerekli tedaviler uygulanmalıdır. Yüksek dozlarda alkileyici ajanların Leydig hücre fonksiyonlarını bozarak hipogonadizme yol açtığını bildiğimiz için bu ilaçların dozları mümkün olan en düşük terapötik düzeylerde tutulmalı, bu durum mümkün değilse, T replasman tedavisi ilave edilmelidir. Hormon replasmanına rağmen erektil disfonksiyon devam ediyorsa, PDE-5 inhibitörleri, intrakavernozal self enjeksiyon ve penil protez uygulaması gibi modern tedavi alternatifleri sunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Relander T, Cavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer, Medical and Pediatric Oncology 2000;35:52-63.
2. Gerla, Mühlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddeman W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors, Cancer 2001;91:1297-303.
3. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B, Miller K. Impact of chemotherapy on male fertility. Onkologie 2001;24:326-30.
4. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
5. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Oct;71(4):459-65.
6. Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up sperm concentration and

- motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000;15:1985-88.
7. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: Long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441-48.
 8. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Roth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998;25:224-33.
 9. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis *Eur Urol* 1993;23:136-41.
 10. Polat Ö, Gül O, Özbey I, Gündoğdu C, Aksoy Y, Demirel A ve ark. Cisplatin ve radyoterapi ile etkilenen tavşan testislerindeki spermatogenezin androjen destek tedavisi ile korunması, *T Klin Tıp Bilimleri* 1996;16:430-3.
 11. Van Basten JP, Van Driel MF, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Van de Wiel HB, Droste JH, et al. Objective and subjective effects of treatment for testicular cancer on sexual function. *BJU Int* 1999;84(6):671-8.
 12. Nazareth I, Lewin J, King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: a systematic review. *J Psychosom Res* 2001 Dec;51(6):735-43.

Radyoterapi kanser tedavisinde cerrahi dışındaki tedavi modellerinin en çok öne çıkanlarından. Tabi ki bu tedavi yöntemlerinde organik ve psikolojik yan etkiler bulunmaktadır. Kliniksel araştırma konuları içinde kanserin ve kanser tedavisinin seksüel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran yayınlara olan ilgi artmıştır. Bu durumdaki hastalarda seksüel yaşamın devamlılığı, hasta rehabilitasyonu ve seksüel yaşamını devam ettirmedeki önemi eğitimsel toplantılarda daha çok yer almaya başlamıştır. Hastanın hayat kalitesi en az hayat uzunluğu kadar önemlidir (1).

Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini öldürmek için yüksek enerjili X ışınları ya da radyasyonun diğer tiplerini kullanan bir kanser tedavisidir. İki tip radyasyon tedavisi vardır. Dış (eksternal) radyasyon tedavisi kansere doğru radyasyon gönderen vücut dışı bir makine kullanır. İç (brakiterapi) radyasyon tedavisi doğrudan kanser içine ya da yakınına yerleştirilen radyoaktif madde ile işaretlenmiş iğneler, tohumlar, teller ve kateterler kullanır. Verilen radyasyon tedavisinin verilme yolu tedavi edilen kanserin tipi, yerleşim yeri ve evresine bağlıdır.

Ürolojik kanserler ilerleyen zaman içinde sanayi toplumlarında hızla artış göstermektedir. Tabi ki bunda insanların ortalama yaşam ömürlerinin artışı da belirgin dikkat çekmektedir. Tanıdaki teknolojik hızlı ilerlemelerin de etkisiyle ürolojik kan-

serlerden özellikle prostat kanseri ABD' de erkeklerde ikinci en sık teşhis edilen kanserdir (2).

Radyasyonun biyolojik dokulardaki etkileri random bir süreçtir. Düşük dozlarda bile hücre ölümü veya kalıcı hücresel değişiklikler meydana çıkma olasılığı vardır. Tek ya da az sayıda hücrenin ölümü, doku genetiğinde zararlı bir etkiye yol açmamakla birlikte, tek bir hücrenin bile genetik materyalinde oluşan değişiklikler neoplazi ve genetik transformasyona neden olabilir. Buna sitokastik etkiler denir. Radyasyon dozunun artmasıyla sitokastik etkilerin frekansı artmakla birlikte, ağırlığı artmaz. Buna karşılık, radyasyon dozunun artmasıyla beraber, hücre ölümü artacak ve ölen hücre sayısı dokunun tamir veya yenilenme yeteneğini aştığında belirli zararlar ortaya çıkacaktır. Ortaya çıkan doku hasarının ağırlığı burada ışın dozuyla doğru orantılıdır. Bu doku etkilerine deterministik etkiler adı verilmektedir. Radyasyona en hassas dokular over, testis, kemik iliği ve lenstir. Pelvik radyoterapide erektil disfonksiyon, işemeye ait şikayetler (dizuri, aciliyet hissi vs.) sistit, proktit, diyare, bulantı, iştahsızlık gibi yan etkiler görülebilir.

Testis radyasyona çok hassastır. 100 rad. oligospermiye, 600 rad. geçici steriliteye sebep olabilir. Daha yüksek dozlar ise devamlı sterilite yapabilmektedir. Bu nedenle 400 rad'dan yüksek dozlardan hemen

sonra sperm sayısında azalma olur. Bu spermelerin direkt olarak ölümü ile olmaktadır. Düşük dozlar genellikle ışınlamadan sonraki 7. haftada oligospermi yaparlar. Aspermiye 10. haftadan sonra rastlanmaktadır. Ancak, hastaların çoğunluğunda skrotal radyoterapi gerekmez ve yapılan tedavi sırasında iyi koruma yapılırsa saçılan dozlarla sterilite gelişmez.

Radyasyon tedavisinin erektil fonksiyona negatif etkisi vardır. Bu durum 18-24. aylara kadar yükselmekte sonrasında stabil halde kalmaktadır (3). Radyoterapi damar yapılarına zarar vermekte ve penisin bu yapısındaki zarar sonucu olarak erektil fonksiyon bozulmaktadır. Radyoterapi sonrası erektil disfonksiyonun asıl nedeni tam olarak bilinmemektedir (4).

Prostat kanserinde radyoterapi öncesinde penil ereksiyonu sağlayan yapıların radyoterapi alanının dışında tutulması bu bölgenin aşırı duyarlı olması nedeniyle çok önemli ve tartışmalı bir konudur. Son zamanlarda penil yapılara doz verilmesi ile seksüel fonksiyonlardaki değişiklikler arasındaki ilişki yapılan bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur (5-8).

Özellikle penil bulbusa ortalama doz 52 Gy den daha fazla olan uygulamaların erektil disfonksiyon için artmış riski ile yüksek oranda korelasyonu saptanmıştır (9). Diğer uzmanların raporlarında bu konu ile uyumlu veriler bulunmaktadır. Wernicke ve arkadaşları 50Gy <%20 ve 40Gy <%40 oranında tutulmasının impotansı büyük ölçüde azalttığını ileri sürmüştür (6). Mangar ve arkadaşları 51 hastayı içeren bir kohort randomize çalışmalarında impotent erkekler için 59.2 Gy ve potent erkekler içinse 45.5 Gy olarak raporlamışlardır (7). Bununla beraber, diğer araştırmacılar; doz-volüm etkisi arasında net bir ilişki bulamamışlardır (9-11).

Büyük prospektif olarak yapılan incelemelere göre tedavi öncesi erektil durumun değerlendirilmesi ve hem hormonal tedavinin ve hem de antiimpotans ilaçların etkisi-

nin saptanmasının doz volüm ilişkisinin değerlendirilmesinde gerekli olduğu öne sürülmektedir. Özellikle de MR kullanımı ile prostat kanserli potent hastalarda prostat apeksinin iyi tespit edilmesi sonucu hastaların çoğunda prostat atlanmadan penis bulbu güvenli bir şekilde ayrılabilir (12-13).

Radyoterapiyle indüklenmiş erektil disfonksiyon için penil bulbunun gerçekten doğru hedef organ olduğuna dair birkaç ipucu varsa da, ereksiyonda önemli rol oynayan nörovasküler dallar, krus korpus kavernozum gibi diğer anatomik bölgeler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Son zamanlarda elde edilen çok ilginç verilerden birisi de, erektil disfonksiyon için prediktif gen ile ilgili verilerin yayınlanması olmuştur. Peters ve arkadaşları TGFβ 1 genotipinin erektil disfonksiyon gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuştur (14). Bu nedenle, bu genotipi barındıran hastalarda pelvik malignitenin özellikle de prostat kanserin radyoterapisi sonrasında yaşam kalitesinin daha kötü olacağından bahsedilebilir. Pelvik kanserlerin özellikle de prostat kanserinin tedavisi sonrasında potens sorunu hastanın yaşam kalitesini etkileyen konulardan birisidir.

Ayrıca, lokal tedavi modalitesinin seçimi genellikle bu tedavinin toksisite profiline bağlıdır. Erektil disfonksiyonun tanımı; penil ereksiyonun sağlanması ve korunmasında doyurucu seksüel uyarıma rağmen yetersizlik olması durumudur. Potens, anatomik bütünlük ve bir takım yapıların fonksiyonlarının devamlılığına bağlıdır. Erektil disfonksiyondan tek bir organ sorumlu değildir (15).

Kombine radyoterapi ve prostatektomi tedavisinin cinsellik üzerine yan etkileri aciliyet taşıyan fakat sonuçları tamamlanmamış çalışmalar içermektedir. Hu ve arkadaşları tek başına prostatektomi tedavisi alana göre kurtarma radyoterapi ile birlikte olan prostatektomili hastalarda cinsel zararın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (16). Sonuç olarak hastalığın yayılım düze-

yi, cerrahi teknik ve hormonal tedavi alınmasına göre seksüel aktivite değişmektedir. Formenti ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 255 hasta 3 yıllık radikal prostatektomi sonrası sağ kalımları kayıt altına alınmış olup 94 (%37) kişi adjuvan postoperatif radyoterapi almıştır. Gözlem grubu ve radyoterapi alan grup arasında erektil fonksiyon açısından herhangi bir fark izlenmediğini bildirmişlerdir (17). Radyoterapinin uyardığı erektil disfonksiyonun, hastaların küçük bir kısmında ateroskleroza bağlı olarak erektil dokularda gelişen yapısal hasara bağlı olduğuna inanılır. Bundan başka, erektil disfonksiyonun içerdiği yapısal potansiyeller, nörovasküler dallanmalar, korpus kavernoza'nın proksimali ve crura CT ile görüntülenemez. Bu bahsedilen erektil dokular tipik olarak prostatın doz gradient bölgesindedir. Dosis-metrik faktörlere ek olarak, tedavi sonrasında potansin değerlendirilmesini engelleyen birkaç başka kafa karıştırıcı faktörde sayılabilir. Bunlar arasında tabii ki yaşlanma vardır. İmpotansı olan hastalar arasında fizyolojik olarak sorumlu olan faktörlerden birisidir. Tipik olarak eksternal radyoterapi alan prostat kanserli hastaların ortalama yaşı, cerrahiye giden hastalardan tipik olarak daha yaşlıdır. Üstelik, bu yaşta hastaların %5'inden fazlasında, kanser ve tedavisi olmaksızın her yıl erektil disfonksiyon gelişmektedir (18). Vasküler komorbid durumlar (sigara, HT, hiperkolesterolemi vs) ve psikolojik durumlar (anksiyete, depresyon, kızgınlık, korku vs) da yaşlı hasta popülasyonunda erektil disfonksiyon ile korele olan önemli faktörlerdir.

Radyoterapi ile ilişkili erektil disfonksiyonun zamanı potansin değerlendirildiği zamanla da ilgilidir ve tedavi sonrası intervalin uzunluğunu kapsar. Bu konu da yaş faktörü de dikkate alınması gereken bir kriterdir. Bazı otörlere göre radyoterapinin potans üzerine olan etkisi en fazla tedavi sonrası 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen yapılan bir meta-analizde tedavi

sonrası 1 yıl ve 2 yıl içinde gelişen erektil disfonksiyon oranları arasında fark bulunmamıştır (19).

Brakiterapi, radikal prostatektomi ve eksternal radyoterapinin seksüel yan etkilerinin fazla olması sebebiyle alternatif tedavi amacıyla düşünülmüştür. Pelvik damarların ve nörovasküler demetin korunması amaçlanmıştır. İlk yapılan serilerde brakiterapiyle potensin %80-90 korunduğu öne sürülmüştü (20). Bununla beraber, Talcott ve ark 105 hastalık bir seride hastaların %73 ün de ereksiyon yetersizliği ve %50'sin de ise tam impotans olduğunu raporlamışlardır (21). Kombine internal ve eksternal radyoterapi tedavisi alan hastalar da erektil disfonksiyon sıklığı daha yüksektir. Potensin korunmasında etkili olan faktörler arasında implant ve implant dozu sayılabilir. Penis bulbuna verilen dozda potensin korunmasındaki faktörler arasındadır.

Wei ve arkadaşlarının raporlarında radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi veya brakiterapi alan hastalar dâhil edilmişlerdir (22). Yaşam kalitesinin uzun süreli değerlendirilmesinde brakiterapi sonrasında radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapiye göre görece bir yarar saptanmamıştır.

Brakiterapi lokalize prostat kanseri olan ve iyi prognostik özellikleri olan hastalarda tercih edilebilen uzun dönemde iyi sonuçları olan bir tedavi yöntemidir (23). Kısa dönemli morbidite oranları sıkı ve başlıca irritatif işeme problemlerini ve proktite ait minor semptomları içerir. Bu semptomlar hastaların çoğunda düzelir. Uzun dönemde olan etkileri ise iyi hasta seçimi yapıldığında ve işlemle ilgili deneyim arttığında nadir görülür. Ancak, bu tedavi birçok doktor ve hasta tarafından minimal invaziv bir işlem olarak kabul edilse de, olası uzun dönem komplikasyonlarda akılda tutulmalıdır. Özellikle de eğer orta düzeyde işeme sorunu olan ve azalmış erektil fonksiyonu olan hastalar söz konusu ise eksternal ve internal radyoterapinin kombine edilmesi uzun

dönem yan etkilerinin artmasına neden olur. Brakiterapiyi olası hale getirmek üzere prostat volümünün azaltılmasının amaçlandığı neoadjuvan hormonal tedavilerin etkisi uzun dönemdeki yan etkilerinin tahmini ni zorlaştırabilir.

Tedavi sonrası yeterli kaliteli yaşam sergileyen ve düşük cinsel aktivite ve üriner semptomlar gözlenen hastaların erektil disfonksiyonu olması sonucu demoralize oldukları gösterilmiştir. Bu hastalara ve partnerlerine cinsel yaşamlarını nasıl daha iyi yapılabiliirliği hakkında eğitim verilmelidir.

Testosteron eksikliğinin ereksiyon üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Seksüel aktivite veya libido üzerine etkili olan androjenlerdir. Testosteronun arzulama fonksiyonu gibi bir fonksiyonla ereksiyon sürecine dâhil olduğu görülmüştür. Geçici hipogonadal durumlar da ereksiyonun korunması söz konusu olabilir, LH-RH analogları ile uzun süreli tedaviler penis dokusunda ve erektil sinirler üzerinde negatif etki gösterebilir. Yapılan çalışmalarda testosteronun sildenafille cevabı iyileştirdiği bulunmuştur (24). Testosteronun normal seviyenin altında olması ilaçla yapılan bir manipülasyon olmasa da oldukça yaygın gözlenir. Prostat kanserinde postoperatif radyoterapi ile yapılan bir çalışmada hastaların %30' unda testosteron düzeyi tedavi öncesinde normalken tedavi sonrasında düşük bulunmuştur. Bu tedavi alan hastaların %17' si androjen deprivasyon tedavisi almamış olmasına rağmen tedaviden 3 yıl sonra testosteron düzeyleri subnormal seviyelerde izlemiştir (25). LH-RH agonistleri ile tedavi sırasında hastaların tamamında testosteron düzeyleri kastrasyon seviyesine ulaşmış olsa bile tedavinin kesilmesinden sonra çoğu hastada testosteron düzeyleri tekrar normale dönmüştür. Testosteron normal seviyesine hastaların %70-90'ında 7-27.3 aylık dönem içinde dönmüştür, bu konuda normale dönme hastanın rezervine (yaş, bazal testosteron seviyesi ve eş zamanlı RT al-

ması vs) ve tedavinin agresif olup olmamasına bağlıdır (26-30).

Testiküler doz ve testosteronun düşmesi arasındaki doz-volüm ilişkisi açık ve çok tartışmalı bir konudur. Daniell ve arkadaşları prostat kanserli hastaların testosteron seviyelerini radyoterapi alanlar ve sadece cerrahi uygulananlar arasında kıyaslamışlar ve radyoterapi alanlarda daha düşük saptamışlardır (31). Onların analizinde radyoterapi sonrasında testosteron düşmüştür. Zagers ve Pollack gonadlara düşük doz radyoterapi vermenin bu etki ile korele olabileceğini düşünmüştür (32). Testiküler doz için benzer düzeyler Bohemer ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (33). Herhangi bir vakada prostat ve rektum kanseri için radyoterapide 0.8 Gy'in altındaki dozların geçici azospermiye neden olduğu raporlanmıştır ve 2 Gy in üzerindeki dozlar ise geri dönüşümsüz azospermiye neden olabildiği belirtilmiştir (34).

Günümüzde; testiküler uygulama için güvenilir doz mevcut değildir. Bunun nedeni olarak kısmen sahanın dışında kalan alanların klinik olarak durumlarının ölçümelerini değerlendirilmelerinin güçlüğü sayılabilir. Ancak, daima testislere gereksiz radyasyon uygulanmasından kaçınılması çok önemlidir, ve hem genç hastada üreme fonksiyonlarını korumak için ve hem de yaşlı hastada ereksiyonun korunmasını sağlamak için testislere uygulanacak dozun azaltılmasında gereken her türlü efor sarfedilmelidir. Herrmann radyoterapinin kadın ve erkek gonadal fonksiyonları üzerine olan etkilerini belirtmişlerdir (35). Erkeklerde total gonadal doz 1 Gy olup tek doz ise 0.03-0.05 Gy olup geçici azospermi ile sonuçlanıp sonrasında iyileşme görülür. Eğer toplam gonadal doz 1.5 Gy'i geçerse geri dönüşümsüz azospermi beklenmelidir. Bütün tedavilerde radyoterapinin kemoterapi ile kombine edilmesinin gonadal fonksiyonla üzerine ek yan etkileri olduğu gösterilmiştir; ancak radyo-kemoterapi tarafın-

dan oluşturulan hasar daha yüksek oranda ilaç kullanımına bağımlıdır.

Cinsel rehabilitasyon cerrahi olarak tedavi edilen, radyoterapi almış yada almamış hastaların kaliteli yaşam derecesini yükseltir. Rehabilitasyon tedavisinin radyoterapi ve kombine tedavi sonrası erektil iyileşmede uygulanabilirliği belirtilmiştir (36). Ayrıca erektil fonksiyonu amaçlayan araştırmalar pahalı ve hastalara kendi spontan ereksiyonun sağlayabilecekleri umudu vermektedir. Penil enjeksiyon, transüretral destek ve vakum erektil araçları üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir (37). Fakat hastaların ve partnerlerinin danışmanlığa yönlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yüksek riskli patolojik yapıya sahip olan prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapi verilmesinin biyokimyasal kontrol ve yaşam beklentisini yükselttiğinin kanıtı verilmelidir. Adjuvan ve kurtarıcı radyoterapinin cinsellik üzerine etkisinin anlatılması gereklidir. Radyasyon adjuvan veya kurtarma olsun ereksiyona negatif etki yapar, fakat androjen ablasyonunu ve hastalık rekürrensini önlemesi açısından eğer zor tedavi varsa iyi bir seçimdir. Bunlar arasında radyoterapide iyi bir denge sağlanmalıdır. Yönlendiriciler bu noktada hastalık tedavisinin savunucusu olarak değil hasta ve partnerine seçim yapabilmesi için seçenekleri değerlendirebilmesi, yaşam kalım oranını, cinsel etkileri yan etkileri gösteren bir yol gösterici olmalıdır. Yönlendiricilerden bir kısmı kaliteli yaşam ve yaşamda kalmayı aynı kefeyle koyarak değerlendirmeyi uygun görmemektedir. Hasta ve partnerlerini içine alan araştırmalar yönlendiricilere onların seçimlerinin çok çeşitli olmasını sağlamak amacıyla rehberlik edecek çalışmalar olmalıdır.

Kaynaklar

1. Stead ML. Sexual function after treatment for gynecological malignancy. *Curr Opin Oncol* 2004;16:492-495.

2. Wittmann D, Montie JE, Hamstra DA, Sandler H. and DP Wood DP. Counseling patients about sexual health when considering post-prostatectomy radiation treatment. *International Journal of Impotence Research* 2009;21:275-284.
3. Beard CJ, Propert KJ, Rieker PP, Clark JA, Kaplan I, Kantoff PW et al. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study. *J Clin Oncol* 1997;15:223-229.
4. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiation Oncol* 2007; 84:107-113.
5. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE. The importance of radiation doses to the penile bulb Crura in the development of post brachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1055-62.
6. Wernicke AG, Valicenti R, DiEva K. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1357-63.
7. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer. *Radiation Oncol* 2006;80:355-62.
8. Roach M, Winter K, Michalski JM. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1351-6.
9. Incrocci L, Slob AK, Levenday PC. Sexual (dys) function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:681-93.
10. Kitelet RA, Lee WR, deGuzman AF. Radiation dose to neurovascular bundles of penile bulb does not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002;1: 90-4.
11. Selek U, Cheng R, Lii M. Erectile dysfunction and radiation dose to the penile base structures:

- a lack of correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1039-46.
12. Algan O, Hanks GE, Shaer AH. Localization of the prostatic apex for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33: 925-30.
 13. Sethi A, Mohideen N, Leybovich L, Mulhall J. Role of IMRT in reducing penile doses in dose escalation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:970-8.
 14. Peters CA, Stock RG, Cesaretti JA. TGFBI single nucleotide polymorphisms are associated with adverse quality of life in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:752-9.
 15. Van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007;84:107-13.
 16. Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer* 2006; 107: 281-288.
 17. Formenti SC, Lieskovsky G, Skinner D, Tsao-Wei DD, Groshen S, Petrovich Z. Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients treated with nerve-sparing prostatectomy. *Urology* 2000; 56: 453-458.
 18. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163: 460-3.
 19. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063-8.
 20. Brosman SA, Tokita K. Transrectal ultrasound-guided interstitial radiation therapy for localized prostate cancer. *Urology* 1991;38:372-6.
 21. Talcott JA, Clark JA, Stark P, Mitchell SP. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J Urol* 2001; 166:494-9.
 22. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM. Comprehensive comparison of healthrelated quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 557-66.
 23. De Reijka TM, Laguna MP. Long-term complications of brachytherapy in local prostate cancer. *BJU Int* 2003;92:869-873.
 24. Aversa A, Isidori AM, De Martino MU. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2000;53:517-22.
 25. Pickles T, Agranovich A, Berthelet E. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer* 2002;94:362-7.
 26. Yoon FH, Perera F, Fisher B. Alterations in hormone levels after adjuvant chemoradiation in male rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1186-90.
 27. Gulley JL, Aragon-Ching JB, Steinberg SM. Kinetics of serum androgen normalization and factors associated with testosterone reserve after limited androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2008;180: 1432-7.
 28. Pickles T, Graham P. What happens to testosterone after prostate radiation monotherapy and does it matter? *J Urol* 2002;167:2448-52.
 29. Wilke DR, Parker C, Andonowski A. Testosterone and erectile function recovery after radiotherapy and long-term androgen deprivation with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *BJU Int* 2006;97:963-8.
 30. Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiother Oncol* 1995;34:1-8.
 31. Daniell HW, Clark JC, Pereira SE. Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91: 1889-95.
 32. Zagars GK, Pollack A. Serum testosterone levels after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:85-9.
 33. Boehmer D, Badakhshi H, Kuschke W, Bohsung J, Budach V. Testicular dose in prostate cancer radiotherapy: impact on impairment of fertility and hormonal function. *Strahlenther Onkol* 2005;181:179-84.

34. Yau I, Vuong T, Garant A. Risk of hypogonadism from scatter radiation during pelvic radiation in male patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1481–6.
35. Herrmann T. Radiation reactions in the gonads: importance in patient counselling. *Strahlenther Onkol* 1997;173:493–501.
36. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, Scher HI, Holland JC. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73:2791–2802.
37. Miller DC, Wei JT, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM et al. Use of medications or devices for erectile dysfunction among long-term prostate cancer treatment survivors: potential influence of sexual motivation and/or indifference. *Urology* 2006;68:166–171.

Alternatif tıp son zamanlarda bir çok hasta için oldukça ilgi çeken bir seçenek haline gelmiştir. Geleneksel Çin Tıbbı (Traditional Chinese Medicine) bu akımın önde gelen tedavi seçeneklerindendir. Bitkiler (Herbal Medicine) ve akupunktur alternatif tıp kapsamında geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır. Alternatif tıp alanında yayınlanmış bir çok yayın olmasına rağmen literatürde çoğunun Çince ve Japonca yazılması nedeniyle bunlara ulaşmak oldukça zordur. Bu konuda batı literatüründe bulunan veriler oldukça sınırlıdır.

Bitkiler

Endokrin kontrolün ve oksidatif stresin spermatogenez sırasında önemli rolleri vardır. İnferil hastaların yaklaşık %25'inde reaktif oksijen radikallerinin belirgin artışı ile oluşan oksidatif stresin etkili olduğu bilinmektedir. Alternatif tıp kapsamında kullanılan bitkilerin antioksidan ve endokrin etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır (1). Ancak son dönemlerde erkekte infertilite tedavisi için kullanılan bir çok bitkinin, etkinliği ve biyokimyasal aktiviteleri araştırılmıştır.

Eski Çin tıbbında bazı bitkiler (Mucuna pruriens, Withania somnifera, Tinospora cordifolia, Asparagus racemosus, Orchis latifolia, Ocimum basilium ve Tribulus terrestris vs.) strese karşı dayanıklılığı artır-

mak, enfeksiyonlara karşı dayanıklılık sağlamak, yaşlanmayı geciktirmek, açıklanamamış infertilite ve psikojenik impotans gibi erkek seksüel bozukluklarını düzeltmek amaçlı kullanılmıştır (2).

Mucuna pruriens genellikle 'cowhage bitkisi' veya Hindistan'da 'kapikacho' olarak bilinir. Bu bitkinin tohumlarından yapılan değişik ilaçlar çeşitli serbest radikallerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde (örneğin romatoid artrit, diabet, ateroskleroz, sinir hastalıkları ve erkek infertilitesi gibi) kullanılmaktadır (3). Bu bitkinin tohumlarından elde edilen tozların cinsel gücün azaldığı veya kaybolduğu durumlarda afrodisyak etki gösterdiği ve semen miktarını etkilediğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (4). Mucuna pruriens, aynı zamanda Parkinson hastalığının tedavisinde de geleneksel bir ilaç olarak kullanılmıştır ve L-3,4 dihidroksifenil-alanin (L-DOPA) için çok iyi bir kaynaktır (5,6).

Mucuna pruriens tohumlarının aynı zamanda anti-oksidan, hipoglisemik, lipid düşürücü ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Bu bitkinin tohumları alkaloidler, mucunine, mucunadine, mucunadenine, prurienidine, nikotin, beta-sitosterol, glutatyon, lesitin içermektedir. Aynı zamanda triptamin, alkilaminler, steroidler, flavonoidler, kumarinler, magnezyum, bakır, çinko, mangan ve demir gibi biyoaktif maddeler içermektedir (3,7).

Yapılan bir çalışmada stres altındaki 60 infertil erkek ve 60 sağlıklı erkek incelenmiştir. İnfertil olan hastalara *Mucuna pruriens* tohumlarından elde edilen toz (5 gram/gün) 3 ay boyunca verilmiştir. Tedaviye başlamadan önce ve 3 ay sonra olmak üzere morfolojik ve biyokimyasal analizler için 2 kez sperm örneği toplanmıştır. Stres altındaki hastalarda sperm sayısı ve motilitesi azalmış olarak saptanmıştır. Bununla beraber serum kortizol ve seminal plazma lipid peroksit değerlerinin arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda seminal plazmada glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve askorbik asit değerleri azalmıştır. *Mucuna pruriens* ile tedavi sonrası seminal plazma lipid peroksit düzeyleri azalmış, sperm sayısı ve motilitesi düzelmiştir. Tedavi aynı zamanda infertil hastaların seminal plazmasındaki GSH, SOD, CAT ve askorbik asit değerlerini düzeltmiştir. Sonuç olarak *Mucuna pruriens* anti-oksidan savunma sistemini reaktif etmeyle kalmamış aynı zamanda stresi azaltarak semen kalitesini düzeltmiştir (3).

Otonom sinir sistemi ve adrenal hormonlar strese karşı aktive olurlar. Böylece steroidogenezis ve spermatogenezis etkilenir (8). Stres altındaki infertil erkeklerde serum kortizol değerleri artar böylece hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini uyarılır sonuçta kortikotropin releasing hormon (CRF), adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol artar. Uzun süreli streste görüldüğü gibi kronik olarak artmış kortizol düzeyi luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) salınımının fonksiyonel aktivitesini azaltabilir ve sonuçta gonadotropin ve testosteron düzeylerinde azalmaya neden olabilir (9,10). Aynı zamanda, uzun dönemli stres beyinde dopamin, noradrenalin, 3,4 dihidroksifenil-asetik-asit (DOPAC) ve homovanilik asit (HVA) gibi katekolaminlerin düzeylerinin azalmasına neden olur. Dopaminerjik nöronların aktivitesinde azalma fertilitiyi, sperm sayısını ve motilitesini etkilemektedir (11).

Mucuna pruriens tohumları aynı zamanda L-DOPA'nın zengin bir kaynağıdır ve metabolitleri adrenalin ve noradrenalin'dir. *Mucuna pruriens* tedavisi sadece beyindeki dopamin düzeyini yükselterek seksüel davranış aktivasyonunu sağlamakla kalmaz aynı zamanda plazma testosteron düzeyini de yükseltebilir. L-DOPA ve bunun metaboliti dopaminin hipotalamusu uyarak gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınımını artırdığı bildirilmiştir. Böylece ön hipofizden folikül stimulating hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınarak testisteki Leydig hücrelerinden testosteron salınımını sağlamaktadır (2). Fait ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 4 farklı katekolaminin seminal konsantrasyonları ve bunların semen kalitesi ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Seminal plazmadaki adrenalin, noradrenalin, DOPA, DOPAC değerleri saptanmış ve semen analizi yapılmıştır. Sonuçta, noradrenalin ve DOPA plazmadaki maksimal normal değerlerinden çok daha yüksek oranda saptanmıştır. Semendeki katekolaminlerin konsantrasyonları ile semen kalitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Erkek genital sisteminin bazı fonksiyonlarına (vaz deferens boyunca sperm transportu, seminal veziküllerin kontraksiyonu, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu gibi) bu katekolaminlerin etkisi olduğu belirtilmiştir (12). *Mucuna pruriens* tedavisi erkek genital sisteminin uygun fonksiyonda çalışmasını, sperm transportunu, seminal veziküllerin kontraksiyonunu ve spermatozoanın lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlayabilir (2). *Mucuna pruriens* ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada seminal plazmadaki ve kandaki dopamin, adrenalin, noradrenalin değerleri saptanmıştır. Serumdaki testosteron (T) ve LH düzeyleri ile birlikte seminal plazma ve kandaki dopamin, adrenalin ve noradrenalin düzeyleri infertil grupta azalmıştır. *Mucuna pruriens* tedavisi sonrası infertil erkeklerin T, LH, dopamin, adrenalin, noradrenalin düzeyleri belirgin olarak artmış ve FSH, prolaktin (PRL) dü-

zeyleri azalmıştır. Sperm konsantrasyonu en belirgin olarak oligozoospermik hastalarda artmış olup sperm motilitesi en belirgin olarak astenozoospermik hastalarda düzelmiştir. Yapılan çalışmalarda genellikle infertilitede stres sonucu PRL değerlerinin yükseldiği belirtilmekte olup çok nadir olarak PRL salgılayıcı faktörlerin artmış olduğuna değinilmiştir. Infertil hastalarda hem seminal plazmada hem de kanda dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi PRL salınımını engelleyici faktörlerin azaldığı gösterilmiştir. Bunun da infertil hastalardaki artmış PRL salınımının bir nedeni olabileceği belirtilmiştir. Mucuna pruriens ile tedavi sonrası PRL düzeylerindeki azalmanın bu bitkinin tohumlarının L-DOPA ve metabolitleri (dopamin, epinefrin ve norepinefrin) açısından zengin olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Withania somnifera (Ashwagandha), Hint ginseng'i olarak bilinmektedir. Bu bitkiden elde edilen ürünler strese, infertiliteye, impotansa ve yaşlanmaya karşı kullanılmıştır. Bu bitkinin yaprak ekstreleri antitümoral bir ajan olarak kullanılagelmiştir. Bitkiden 1967'de Vitaferin A (Withaferin A) ve 1968'de Vitanolid D (Withanolide D) isimli antitümoral steroidal laktonların izolasyonu yapılmıştır (14). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, tavşanlara lipopolisakkarit ve farelere peptidoglikan intravenöz olarak verilmiştir. Her iki türde de lipid peroksidasyonu MDA düzeyleri ölçülerek saptanmıştır. Intravenöz olarak verilen bu maddelerle birlikte oral olarak verilen *Withania somnifera* (100 mg/kg) lipid peroksidasyonunu engellemiştir (15). Diğer bir çalışmada, *Cynomorium coccineum* ve *Withania somnifera*'nın Wistar cinsi immatür ratlarda testiküler gelişime olan etkileri araştırılmıştır. Bu bitkilerin immatür Wistar ratlarda testiküler gelişimi ve spermatogenezi direk olarak seminifer tübülleri etkileyerek artırdığı gösterilmiştir. *Cynomorium coccineum*'un daha da etkili olduğu belirtilmiştir (16). Seminal plazmanın Vitamin A ve E

düzeyleri ile kan testosteron, LH, FSH, PRL düzeylerinin saptandığı bir çalışmada *Withania somnifera*'nın lipid peroksidasyonunu engellediği, sperm sayısını ve hareketliliğini iyileştirdiği saptanmıştır. Aynı zamanda seminal plazmanın anti-oksidan enzim değerlerinin ve vitamin A, C ve E değerlerinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca, *Withania somnifera* tedavisi belirgin olarak serum testosteron ve LH değerlerini artırmış olup FSH ve PRL düzeylerini azaltmıştır. Sonuçta bu bitkinin vitamin kaybına bağlı olan infertiliteye karşı koruyucu rol oynayabileceği belirtilmiştir (17).

Crocus sativus (Safran), süsengiller (Iridaceae) familyasından bir kültür bitkisi olup bu bitkiden baharat elde edilmektedir. Özellikle gıda boyası ve tad verici olarak kullanılan safran daha çok İran, Hindistan, Yunanistan, İspanya ve Fransa'da yetiştirilir. Türkiye'de ise safran Safranbolu'da üretilmektedir. Safranın antispazmodik, sindirimi kolaylaştırıcı, ağrı kesici, nezleye karşı, terletici, ekspektoran, uyarıcı ve afrodisyak etkileri olduğu düşünülmüştür. Safranın içerisinde krosin adı verilen bir karotenoid bulunmaktadır. Bu maddenin antioksidan etkileri bulunmaktadır (18,19,20). Yapılan bir çalışmada, 3 ay boyunca haftada 3 kez 50 mg Safran kullanılmıştır. Infertil erkeklerin sperm morfolojisini ve motilitesini olumlu olarak etkilediği ancak sperm sayısını artırmadığı gösterilmiştir (18).

Shengjing Granülü, Çin tıbbında kullanılan 15 adet farklı bitkiden oluşan bir karışımdır (21). Yapılan bir çalışmada intraperitoneal siklofosamid enjeksiyonu sonrası spermatogenezde bozulma oluşturulmuş olan bir gruba Shenjing Granülü (16 gr/kg/gün) 15 gün boyunca verilmiştir. Shengjing Granülü kullanılan grupta, spermatogenik hücrelerin sayısında ve tübüllerin lümenindeki spermelerde belirgin olarak artış saptanmıştır (22). Diğer bir çalışmada deneysel olarak varikosel modeli oluşturulduktan sonra varikoselin apoptozis üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bir gruba tedavi

amacıyla Shengjing Granülü verilmiştir. Apoptozis indeksi değerlendirildikten sonra tedavi verilen grupla diğer gruplar arasında belirgin bir fark olduğu saptanmıştır. Varikozel nedeniyle spermatogenik hücrelerde oluşabilecek olan apoptozis üzerine Shengjing Granülü'nün koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür (23). Aynı zamanda spermatogenezi olumlu yönde etkileyen ve varikozele bağlı testiküler hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğunu gösteren Uzak Doğu kökenli çalışmalar da mevcuttur (24,25). Shengjing Granülü'nün günde iki defa 60 gün süre ile kullandığı çalışmada sperm sayısında ve motilitesinde artış ile birlikte FSH, LH ve testosteron hormonlarının düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (26).

Astragalus membranaceus (Geven) (*As-tragalus*), baklagiller (*Fabaceae*) familyasındandır. Tıpta özellikle ana vatanı Çin olan Çin Geveni kullanılmaktadır. Gevenden gövde veya kökünün üzerinde yapılan çizgilerden akan zamka kitre denir ve kitre ilaç yapımında kullanılır. Hong ve ark'nın yaptığı bir çalışmada geleneksel Çin tıbbında kullanılan 18 ayrı bitki ekstresinin in vitro olarak spermatozoa motilitesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Sadece *Astragalus membranaceus* tek bir bitkinin sperm motilitesini belirgin olarak artırdığını belirtmişlerdir (27).

Likefaksiyon bozukluğu olan semen örneklerinin tedavisinde Qianlie Beixi kapsülü kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada likefaksiyon bozukluğu olan 240 hasta randomize edilerek 2 ayrı grup oluşturulmuştur. Sperm motilitesinin, kontrol grubuna oranla, belirgin olarak arttığı ve semenin likefaksiyon süresinin belirgin olarak azaldığı sonucuna varılarak Qianlie Beixi kapsülünün etkili olduğu belirtilmiştir (28). *Acanthopanax senticosus* ekstresinin in vitro olarak sperm motilitesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Astenospermisi bulunan hastalarda iki farklı konsantrasyonda kullanılan ekstrenin (5 gr/L ve 10 gr/L) sperm

motilitesini ve ileri hızlı hareketli spermleri kontrol grubuna göre belirgin olarak artırdığı bulunmuştur. Sonuçta in vitro şartlarda *Acanthopanax senticosus* ekstresinin astenospermisi olan hastalarda sperm motilitesini düzeltebileceği ve en uygun konsantrasyonun 10 gr/L olduğu belirtilmiştir (29). Oligoastenospermisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastalar 2 gruba randomize edilmiştir. Bir grup Huorongbushen (48 gr/gün) ve indometazin (50 mg/gün) 3 ay boyunca kullanılmıştır. İndometazin'le karşılaştırıldığında, Huorongbushen'in sperm sayısını, toplam sperm motilitesini, ilerleyici sperm motilitesini belirgin olarak artırdığı belirtilmiştir (30). Oligoastenospermisi olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada Fufang Xuanju kapsülünün etkinliği araştırılmıştır. Fufang Xuanju kapsülü ile 12 haftalık tedavi sonrası sperm sayısı, canlılığı ve motilitesi tedavinin 4., 8. ve 12. haftasında belirgin olarak artmıştır. Bu kapsülün semen kalitesini belirgin olarak artırdığı sonucuna varılmıştır (31).

Endokrin kontrolün ve oksidatif stresin spermatogenezde önemli rolü olduğu daha önce belirtilmişti. Dolayısıyla bu bitkiler, üreme sağlığına etkisi kapsamında değerlendirildiğinde, antioksidan ve endokrin etkileri birincil olarak araştırılmıştır. Bundan sonraki bölümde buna yönelik serbest radikallerin ve antioksidanların fizyolojisine kısaca değinilmiştir.

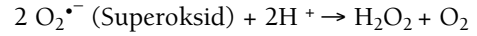
Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bunlar, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Serbest radikaller; hücrelerin lipid, aminoasit, karbonhidrat, protein ve DNA gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Reaktif oksijen türevlerinin düşük düzeyleri kapasitasyon, hiperaktivasyon, hareketlilik, akrozom reaksiyonu, oosit füzyonu ve fertilizasyon için gereklidir (32). Yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonda hidrojen

peroksit (H_2O_2) ile inkübe edilen spermatozoanın kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu araştırılmıştır. Çalışma ortamına eklenen H_2O_2 , spermatozoanın hiperaktivasyon düzeylerini ve akrozom reaksiyonunu artırmıştır (33). Diğer bir oksijen türevi olan nitrik oksitin düşük seviyeleri in vitro koşullarda insan spermatozoasının kapasitasyonunu indüklediği bulunmuştur (34). Ancak bazı patolojik durumlarda aşırı miktarda reaktif oksijen türevlerinin üretilmesi sperm fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir. İnsan spermatozoasının ekstrasellüler olarak üretilen reaktif oksijen türevlerine maruziyeti özellikle motilite kaybı ile ilişkilidir ve bu da lipid peroksidasyonunun düzeyi ile direk olarak bağlantılıdır (35). Diğer bir etki sperm plazma membranında peroksitatif hasar ve DNA parçalanmasıdır. Sperm plazma membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu normal bir fertilizasyonun oluşmasını engeller (36). Bunlara ek olarak, reaktif oksijen türevleri intrasellüler ATP miktarını hızla azaltır. Böylece sperm motilitesi kaybolur ve yetersiz fosforilasyon sonucu aksonemal hasar meydana gelir (37). Yapılan bir çalışmada seminal lökositlerin yanı sıra anormal spermatozoanın semendeki aşırı reaktif oksijen türevlerinin üretimine neden olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucu olarak sperm morfolojisindeki anormalliklerin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (38).

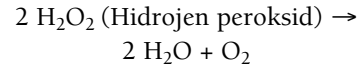
Antioksidanlar bir grup enzimatik ve enzimatik olmayan moleküllerden oluşan bir savunma sistemidir. Normalde antioksidanların görevi reaktif oksijen türevlerini fizyolojik etkilerini gösterebildikleri normal seviyelerinde tutmaktır. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPO) ve katalaz (CAT) enzimlerini içermektedirler. Enzimatik olmayan antioksidanlar glutatyon, vitamin E (alfa-tokoferol), ascorbat, ürat, ta-urine, hipotaurine gibi bileşiklerdir (39).

Epididimal matürasyon ve depolanma sırasında spermatozoanın karşılaştığı tehditlerden birisi oksidatif hasardır (40). Bununla beraber, sperm fizyolojisi dikkate alındığında, reaktif oksijen türevleri sperm matürasyonu ve kapasitasyon işlemleri için çok önemlidir. En önemli olay, sperm hücrelerinin etrafındaki reaktif oksijen türevlerinin üretimi ile parçalanması arasındaki dengenin oluşturulmasıdır. Sperm hücreleri ve epididimal epitelyal hücreler reaktif oksijen türevlerine karşı koruyucu SOD, GPO ve CAT enzimlerini içermektedirler.

SOD enzimi süperoksitin, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizler.



SOD enziminin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Oluşan hidrojen peroksidi (H_2O_2) etkin bir biçimde ortadan kaldırmak için 2 enzimin aktivitesi önemlidir; glutatyon peroksidaz ve katalaz. Böylece zararsız bir bileşik olan su oluşur.



Aynı reaksiyonu etkiledikleri halde katalaz ile süperoksit dismutaz arasında fark vardır. Katalaz, hidrojen peroksidi ancak fizyolojik seviyelerinin çok üstündeki konsantrasyonlarda substrat olarak kullanır. Glutatyon peroksidaz ise hidrojen peroksidi normal fizyolojik konsantrasyonlarındaki çok hafif artışlardan itibaren substrat olarak kullanır ve böylece ilk koruyucu yanıtı oluşturmaktadır (41,42).

İnfertil erkeklerde antioksidan tedaviler kullanılmıştır. Ginkgo biloba, ginkgo biloba ağacının yeşil yapraklarından elde edilen ekstre olup, uzun zamandan beri geleneksel Çin tıbbında kullanılmasına rağmen son yıllarda yapraklarından elde edilen ekstratlar standardize edilerek Avrupa'da ve Ame-

rika'da kullanılmaktadır (43). Ginkgo bilobanın özellikle kardiovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri oldukça fazla çalışılmış olup bu etkileri antioksidan özelliğine bağlanmıştır. Ginkgo biloba ekstresinin insanlarda ve hayvanlarda serbest radikalleri ortadan kaldırdığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (44). Yapılan bir çalışmada Ginkgo bilobanın testis iskemisi reperfüzunda germ hücre apoptozisi üzerine ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve inducible nitrik oksit sentetaz (iNOS) ekspresyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Ginkgo biloba oral olarak 50 mg/kg dozunda 1 ay boyunca verilmiştir. Serbest radikaller, testis torsiyonundaki iskemiden sonra gerçekleşen reperfüzyon sırasında ortaya çıkarlar ve zedelemenmeden sorumludurlar. Ginkgo biloba ile tedavi sonrası belirgin olarak apoptotik hücreler, eNOS ve iNOS azalmıştır (44). Aynı şekilde testis iskemisi reperfüzyonu üzerine olan diğer deneysel bir çalışmada bir gruba torsiyondan 1 ay önce Ginkgo biloba 50 mg/kg dozunda verilmiştir. Testis torsiyonu ve detorsiyonu yapılan grupta MDA, nitrat ve nitrit düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Ginkgo bilobanın torsiyon öncesi 1 ay süreyle verildiği grupta MDA, nitrat ve nitrit düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Histopatolojik değerlendirmede seminifer tübüller arasındaki konjesyon ve hemorajinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (45). Jujingwan (milkvetch seed) ekstresinin astenospermisi olan 34 hastanın seminal plazmasındaki nitrik oksit (NO) ve SOD üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada tedavi sonrası SOD aktivitesinde belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. Jujingwan ekstresinin sperm canlılığını belirgin olarak iyileştirdiği saptanmıştır (46). Cuscuta japonica ekstresinin, reaktif oksijen türevlerinin insan sperm akrozomu ve yapısı üzerine yapmış olduğu zararlı etkilere karşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Cuscuta japonica ekstresinin uygun konsantrasyonlarının belirgin olarak sperm mem-

branını koruduğu, akrozomik yapıda ve mitokondrial fonksiyonda reaktif oksijen türevleri sonucu oluşan zararları belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (47). Yapılan bir çalışmada glutatyon (600 mg/gün) 2 ay boyunca kullanılmıştır. Tedavi öncesi, tedaviden 30 ve 60 gün sonra semen analizi ve sperm motilitesi değerlendirilmiştir. Glutatyonun özellikle sperm motilitesi üzerine belirgin etkisi olduğu belirtilmiştir (48). Plasebo kontrollü çift-kör yapılan diğer bir çalışmada varikoseli veya ürogenital sistem enfeksiyonu bulunan infertil erkeklerde glutatyon (600 mg/gün) 2 ay boyunca kullanılmıştır. Glutatyon tedavisinin sperm motilitesi üzerine istatistiksel olarak belirgin pozitif etkisi olmuştur. Bu etki özellikle ileri hareketlilik yüzdesinde belirgin olarak ortaya çıkmıştır (49).

Serbest L-Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilaminobutirik asit) hücresel enerji üretiminde çok önemli bir yere sahiptir. Doğada bulunan ve suda çözünen bir bileşiktir. L-Karnitin için en önemli kaynak kırmızı ettir. Kırmızı ve beyaz et, süt ve süt ürünleri zengin L-Karnitin kaynaklarıdır. Karnitinin organizmadaki fizyolojik rolleri, mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu, asetil gruplarının mitokondri dışına transportu, asetil-Koenzim-A / Koenzim-A (KoA) oranının ayarlanması, açıl gruplarının temizlenmesi, peroksizomlarda yağ asidi oksidasyonu ve dallanmış zincirli aminoasitlerin oksidasyonunun uyarılması olarak sıralanabilir. Karnitinin en iyi bilinen fonksiyonu serbest yağ asitlerinin sitoplazmadan oksidasyona uğrayacakları mitokondriye iletilmesidir. Uzun zincirli yağ asitleri sitoplazmada ATP harcayarak Açıl-Koenzim-A-Sentetaz enzimi aracılığı ile aktiflenir ve Açıl-Koenzim-A oluşur. Açıl-Koenzim-A mitokondri membranında bulunan Karnitin-Açıl Karnitin Translokaz antiport sistemiyle mitokondrial matrikse ulaştırılır. Burada Açıl-Koenzim-A beta oksidasyona uğrar ve Asetil-Koenzim-A oluşur (50,51). İnsan vücudunda en yüksek L-Karnitin dü-

zeyleri epididimal sıvı içerisinde bulunmaktadır. Kandaki düzeylerin yaklaşık 2000 katı konsantrasyonlarda bulunmaktadır (52). Daha da önemlisi, epididimal spermatozoa kaput epididimden kauda epididim kısmına doğru giderken L-Karnitini konsantre edebilme özelliğine sahiptir. Epididim içerisindeki L-Karnitin ana fonksiyonu spermatozoa için enerji veren bir substrat olarak rol oynamasıdır (53,54). İdiopatik oligoastenospermisi olan hastalara 60 gün boyunca Asetilkarnitin (4 gr/gün) verildiği bir çalışmada progresif sperm motilitesinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Tedavi kesildikten sonra bu parametrenin bazal değerlerine dönmek için 4 ay sürdüğü belirtilmiştir (55). Diğer bir çalışmada açıklanmamış astenozoospermisi olan hastalarda L-Karnitin spermatozoal motilitede herhangi bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. 4 ay süreyle, oral L-Karnitin 3 gr/gün verilmesiyle L-Karnitin spermatozoa motilitesini kalitatif ve kantitatif olarak artırdığı gösterilmiştir. Sonuçta L-Karnitin oral olarak kullanımının idiyopatik astenozoospermisi olan hastalarda sperm kalitesini düzeltebileceği sonucuna varılmıştır (56). L-Karnitin ve L-Asetilkarnitin birlikte kullanımını araştıran bir çalışmada L-Karnitin 1 gr/gün ve L-Asetilkarnitin günde 2 kez 500 mg 6 ay boyunca kullanılmıştır. Seminal karnitin konsantrasyonu ile sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, total sperm motilitesi, hızlı ileri hareketlilik, canlı sperm sayısı, nuklear DNA bütünlüğü, servikal mukus penetrasyon kapasitesi arasında belirgin bir korelasyon bulunmuştur. Sonuçta seminal karnitin konsantrasyonunun sperm ve epididimal fonksiyonun uygun bir markeri olabileceği, L-Karnitin + L-Asetilkarnitin tedavisinin özellikle fonksiyonel seminal parametrelerini düzeltebilecek etkili bir tedavi olabileceği belirtilmiştir (57). L-Karnitin ve L-Asetilkarnitin birlikte kullanımını araştıran diğer bir çalışmada L-Karnitin 2 gr/gün ve L-Asetilkarnitin 1 gr/gün 6 ay boyunca kullanılmıştır.

Kombine karnitin tedavisi sonrası tüm sperm parametrelerinde artış saptanmıştır. Özellikle en belirgin düzelme başlangıçtaki hareketli sperm değerleri düşük olan hastalarda hareketliliğin belirgin artışı olarak görülmüştür (52). Yapılan çift-kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada birinci gruba L-Karnitin 3 gr/gün, ikinci gruba L-Asetilkarnitin 3 gr/gün, üçüncü gruba L-Karnitin 2 gr/gün + L-Asetilkarnitin 1 gr/gün 6 ay boyunca verilmiştir. Tüm karnitin tedavi gruplarında, başlangıç değerlerine göre toplam ve ileri hareketlilik değerlerinde istatistiksel olarak belirgin bir düzelme görülmüştür. Özellikle başlangıçtaki hareketlilik değerleri düşük olan hastalarda tedaviye yanıtın istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görülmüştür. Sadece L-Karnitin veya sadece L-Asetilkarnitin alan grupla karşılaştırıldığında kombine tedavi alan gruptaki ileri hareketlilikte düzelme olduğu (istatistiksel olarak belirgin olmasa da) bulunmuştur. Tedavi süresince tek başına veya kombine olarak L-Asetilkarnitin alan gruplardaki sperm konsantrasyonunun istatistiksel olarak belirgin değişiklik gösterdiği bulunmuştur. L-Karnitin alan gruptaki atipik sperm hücrelerinde istatistiksel olarak belirgin azalma saptanmıştır (58). İdiopatik ve varikosel ile ilişkili oligoastenospermisi olan hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada hastalar 3 gruba randomize edilmişlerdir. Grup 1'in plasebo, grup 2'nin oral L-Karnitin (2 gram/gün) + L-Asetilkarnitin (1 gram/gün), grup 3'ün L-Karnitin + L-Asetilkarnitin + Cinnoxicam 30 mg supp. 4 günde bir kullanılması planlanmıştır. Tedavi süresi 6 ay olarak saptanmıştır. Plasebo grubunda tedavi sırasındaki sperm parametrelerinde değişiklik görülmemiştir. Oral L-Karnitin (2 gram/gün) + L-Asetilkarnitin (1 gram/gün) alan idiyopatik ve Grade 1,2,3 varikoseli olan hastalarda 3. ve 6. aydaki sperm parametreleri belirgin olarak artmıştır (Grade 4,5 varikoseli olan hastalar dışında). L-Karnitin + L-Asetilkarnitin + Cinnoxicam 30 mg supp alan tüm hastalarda (gra-

de 5 varikoseli olanlar dışında) sperm parametreleri belirgin olarak artmıştır. Tedavi sırasında Cinnocicam 30 mg eklenen grupta sperm parametrelerinin belirgin olarak düzelindiği saptanmıştır. Gebelik oranları Grup 1 için %1.7, Grup 2 için %21.8 ve Grup 3 için %38 olarak bulunmuştur (59).

Maca (*Lepidium meyenii*) Güney Amerika'da özellikle Peru ve Boliviya'da bulunan yüksek Andes Dağları'nda yetişen bir kök sebzendir. Kurumuş olan maca kökü aminoasitler, iyot, demir ve magnezyum açısından zengindir. Geleneksel olarak fertilitiyi arttırmak ve/veya afrodizyak amacıyla kullanılmıştır (60). Yapılan bir çalışmada maca kökünden elde edilen ekstre oral olarak ratlara verilmiştir. Testis ve epididim ağırlıklarında artışa neden olduğu özellikle başlangıç evrelerini etkileyerek spermatogenezi uyardığı belirtilmiştir (61). Diğer bir çalışmada 4 ay boyunca oral olarak Maca tabletleri verilen grupta sperm üretiminin ve motilitesinin artmış olduğu belirtilmiştir (62). Maca'nın yüksek rakımlı bölgelerde oluşabilecek testiküler değişiklikler üzerine olan etkileri de deneysel bir model oluşturularak incelenmiştir. Ratlara 4340 metre rakımı olan Andes dağlarında 21 gün boyunca Maca (666.6 mg/gün) verilmiştir. Maca'nın yüksek rakımlı bölgelerdeki sperm sayısını artırabileceği gösterilmiştir (63).

Akupunktur

Akupunktur gibi konvansiyonel olmayan ampirik tedaviler sperm parametreleri çok bozulmuş olan hastalarda aynı zamanda kullanılmıştır. Zhiyuan ve arkadaşları akupunktur ile anormal sperm parametreleri olan 54 hastayı tedavi ettiklerini belirtmişlerdir. Ancak, tedavi başlangıcındaki anormallikler hakkında ek bilgi verilmemiştir. Semen örneklerinin tamamında 30 seans akupunktur sonrası düzelme olduğu belirtilmiştir. Ancak bu düzelmenin sayı, motilite veya morfoloji üzerine olup olmadığı spesifik olarak belirtilmemiştir. Akupunk-

turun hastaların %86'sında ejakulasyon bozukluğunu ve %69'unda erektil disfonksiyonu düzelttiği belirtilmiştir (64). Shealy ve arkadaşları 6 hastanın 5 tanesinde 8-12 haftalık akupunktur tedavisi sonrası sperm sayısında düzelme olduğunu belirtmişlerdir (65). 108 hastanın 2 gruba randomize edildiği başka bir çalışmada bir gruba sadece klomifen diğer gruba ise klomifen ile birlikte 3 ay boyunca akupunktur uygulanmıştır. Klomifen ile birlikte akupunktur uygulanan grupta %74 oranında semen parametrelerinde düzelme sağlanırken sadece klomifen uygulanan grupta %52 oranında düzelme olduğu gösterilmiştir (66). Gerhard ve arkadaşları 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 10 günlük akupunktur tedavisini tamlandıktan 10 hafta sonra sperm motilitesindeki düzelmenin belirgin olduğunu söylemişlerdir. İleri hızlı motilitenin %21'den %26'ya çıktığı ve toplam motilitenin %42'den %50'ye çıktığı rapor edilmiştir. Genç erkekler ve sigara kullanmayanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir (67). Azalmış sperm aktivitesine bağlı düşük fertilizasyon potansiyeli olan hastaların akupunktur tedavisinden yarar görebileceği gösterilmiştir (68). Aynı araştırmacıların yapmış olduğu diğer bir çalışmada 20 hastanın sperm örnekleri ışık ve elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Işık mikroskopunda 3 hastanın ciddi düzeyde oligoastenozoospermik olduğu, 2 hastanın sperm hücreleri elektron mikroskopunda saptanmış ve pseudozoospermik olarak adlandırılmış, 15 hasta azospermik olarak kabul edilmiştir. Hastalara haftada 2 kez olmak üzere 5 hafta boyunca toplam 10 seans akupunktur uygulanmıştır. Ciddi oligoastenozoospermik hastalarda akupunktur tedavisini takiben sperm sayılarında, istatistiksel olarak belirgin olmamakla beraber, artış saptanmıştır. Azospermik olan 15 hastanın 10 tanesinin (%67) ejakulatları incelendiğinde sperm sayısında artış saptanmıştır. Sonuçta akupunktur tedavisinin özellikle genital sistem inflamasyonu öyküsü olan sperm paramet-

releri bozulmuş olan erkeklerde yararlı, travmatik olmayan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (69). Yapılan diğer bir çalışmada 231 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e (n=71) akupunktur uygulanmış, grup 2'ye (n=82) Wuzi Yanzong Pill adlı ilaç oral olarak verilmiş, grup 3'e (n=78) akupunktur ile birlikte ilaç tedavisi uygulanmıştır. Semen analizi ve akrozom enzim aktivitesi ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Akupunktur tedavisi ile birlikte ilaç tedavisi uygulanan grupta sperm sayısının, canlılık ve akrozom enzim aktivitesinin diğer iki gruba oranla belirgin olarak arttığı belirtilmiştir (70).

Sonuç

Burada alternatif tıp kapsamında anlatılanlar literatürde bulabildiğimiz sınırlı sayıda bitkisel ve akupunktur tedavilerini içermektedir. Belki de gerçekte geleneksel Çin, Japonya ve Hindistan tıbbında kullanılanların küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bütün bu bitkisel içeriklerin ve akupunkturun kullanımına yönelik kesin bir kaniye varmadan önce çok sayıda randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Kaynaklar

1. Tempest HG, Homa ST, Routledge EJ, Garner A, Zhai XP, Griffin DK. Plants used in Chinese medicine for the treatment of male infertility possess antioxidant and anti-oestrogenic activity. *Syst Biol Reprod Med* 2008;54:185-195.
2. Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Jaiswar SP, Shankwar SN, Tiwari SC. *Mucuna pruriens* Reduces Stress and Improves the Quality of Semen in Infertile Men. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010;7:137-144.
3. Rajeshwar Y, Kumar GPS, Gupta M, Mazumder UK. Studies on in vitro antioxidant activities of methanol extract of *Mucuna pruriens* (Fabaceae) seeds. *Eur Bull Drug Res* 2005;13:705-715.
4. Kumar KVA, Srinivasan KK, Shanbhag T, Rao SG. Aphrodisiac activity of the seeds of the seeds of *Mucuna pruriens*. *Indian Drug* 1994;31:321-327.
5. Kasture S, Pontis S, Pinna A, Schintu N, Spina L, Longoni R, Simola N, Ballero M, Morelli M. Assessment of symptomatic and neuroprotective efficacy of *Mucuna pruriens* seed extract in rodent model of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2009;15:111-122.
6. Misra L, Wagner H. Extraction of bioactive principles from *Mucuna pruriens* seeds. *Indian J Biochem Biophys* 2007;44:56-60.
7. Misra L, Wagner H. Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds. *Phytochemistry* 2004;65:2565-2567.
8. Hardy MP, Gao HB, Dong Q, Ge R, Wang Q, Chai WR, Feng X, Sottas C. Stress hormone and male reproductive function. *Cell Tissue Res* 2005;322:147-153.
9. Negro-Vilar A. Stress and other environmental factors affecting fertility in men and women: overview. *Environ Health Perspect* 1993;101:59-64.
10. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 1984;224:452-459.
11. Sato Y, Suzuki N, Horita H, Wada H, Shibuya A, Adachi H, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamamoto M. Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels. *J Androl* 1996;17:83-90.
12. Fait G, Vered Y, Yogev L, Gamzu R, Lessing JB, Paz G, Yavetz H. High levels of catecholamines in human semen: a preliminary study. *Andrologia* 2001;33:347-350.
13. Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Shankwar SN, Rajender S, Jaiswar SP. *Mucuna pruriens* improves male fertility by its action on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis. *Fertil Steril* 2009;92:1934-1940.
14. Atasü E, Peteers IK. Ankara Ezc Fak Mec 1981;11:48-52.
15. Dhuley JN. Effect of ashwagandha on lipid peroxidation in stress-induced animals. *J Ethnopharmacol* 1998;60:173-178.
16. Abdel-Magied EM, Abdel-Rahman HA, Harraz FM. The effect of aqueous extracts of *Cynomorium coccineum* and *Withania somnifera* on testicular development in immature Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2001;75:1-4.
17. Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK, Islam N, Rajender S, Madhukar D, Shankwar SN, Ah-

- mad S. *Withania somnifera* improves semen quality by regulating reproductive hormone levels and oxidative stress in seminal plasma of infertile males. *Fertil Steril* 2009 Jun 5.
18. Heidary M, Vahhabi S, Reza Nejadi J, Delfan B, Birjandi M, Kaviani H, Givrad S. Effect of saffron on semen parameters of infertile men. *Urol J* 2008;5:255-259.
 19. Chatterjee S, Poduval TB, Tilak JC, Devasagayam TP. A modified, economic, sensitive method for measuring total antioxidant capacities of human plasma and natural compounds using Indian saffron (*Crocus sativus*). *Clin Chim Acta* 2005;352:155-163.
 20. Abdullaev FI, Espinosa-Aguirre JJ. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detect Prev* 2004;28:426-432.
 21. Crimmel AS, Conner CS, Monga M. Withered Yang: a review of traditional Chinese medical treatment of male infertility and erectile dysfunction. *J Androl* 2001;22:173-182.
 22. Wang R, Xu L, Zhang WX, Wu YF, Shi JH, Zhang YX. Shengjing granule: an effective Chinese medicine for spermatogenic disturbance in mice. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:1046-1049.
 23. Zhou CY, An LW. Effect of soluble granule of Shengjing on the apoptosis in spermatogenic cells of rats caused by varicocele. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12:83-85.
 24. Yang L, Shen JH, Li JK, Xu XL. Facilitation of Shengjingbao to spermatogenesis in oligospermia mouse models and its action mechanisms. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:853-857.
 25. Wu YF, Wang R, Zhang WX, Xu L, Zhang YX, Shi JH. Shengjing Granule for varicocele in rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:658-661.
 26. Chen R, Wen H. Clinical treatment of male infertility with sheng jing pill. *Int J Orient Med* 1996;21:144-147.
 27. Hong CY, Ku J, Wu P. *Astragalus Membraneus* stimulates human sperm motility in vivo. *Am J Chin Med* 1992;22:144-147.
 28. Zhang XD, Jin BF, Zhou YC, Shang XJ, Zhang HJ, Liu JG, Li XR, Li TF, Huang YF, Xu FS. Qianlie Beixi capsule for unliquefiable semen: a clinical study of 180 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15:665-668.
 29. Chen Z, Yin CP, Liu JH, Fang JG, Wang WQ, Shi CY. Extract of *acanthopanax senticosus* improves sperm motility of asthenospermia patients in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:21-23.
 30. Sun SP, Shang XJ, Huang YF. Comparison of clinical efficacy between Huorongbushen and indomethacin in patients with oligospermia or asthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11:621-623.
 31. Jiang H, Shang XJ, Guo J, Li Z, Zhao LM, Shao Y, Ping P, Huang YF, Zhu JC. Multi-centered clinical trial of Fufang Xuanju capsule for oligoasthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008;14:755-758.
 32. Vankatesh S, Deecaraman M, Kumar R, Shamasi MB, Dada R. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility. *Indian J Med Res* 2009;129:127-137.
 33. Griveau JF, Renard P, Le Lannou D. An in vitro promoting role for hydrogen peroxide in human sperm capacitation. *Int J Androl* 1994;17:300-307.
 34. Zini A, De Lamirande E, Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl* 1996;16:424-431.
 35. Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Evaluation of a spectrophotometric assay for the measurement of malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals in human spermatozoa: relationships with semen quality and sperm function. *Int J Androl* 1987;8:338-348.
 36. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol* 2006;250:66-69.
 37. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl* 1992;13:379-386.
 38. Novotny J, Oborna I, Brezinova J, Svobodova M, Hrbac J, Fingerova H. The occurrence of reactive oxygen species in the semen of males from infertile couples. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147:173-176.
 39. Agarwal A, Allamini SS. Oxidants and antioxidants in human fertility. *Middle East Fertil Soc J* 2004;9:187-197.
 40. Chabory E, Damon C, Lenoir A, Henry-Berger J, Vernet P, Cadet R, Saez F, Drevet JR. Mamalian glutathione peroxidases control acqu-

- isation and maintenance of spermatozoa integrity. *J Anim Sci* 2009 (Epub ahead of print).
41. Drevet JR. The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: A complex story. *Mol Cell Endocrinol* 2006;250:70-79.
 42. Garrido N, Meseguer M, Alvarez J, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Relationship among standard semen parameters, glutathione peroxidase/glutathione reductase activity, and mRNA expression and reduced glutathione content in ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2004;82:1059-1066.
 43. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med* 2001;7:70-86.
 44. Akgül T, Karagüzel E, Sürer H, Yağmurdu H, Ayyıldız A, Ustün H, Germiyanoglu C. Ginkgo biloba (EGB 761) affects apoptosis and nitric-oxide synthases in testicular torsion: an experimental study. *Int Urol Nephrol* 2009;41:531-536.
 45. Akgül T, Ayyıldız A, Nuhoglu B, Karagüzel E, Oğuş E, Yağmurdu H, Ustün H, Germiyanoglu C. Ginkgo biloba (EGB 761) usage attenuates testicular injury induced by testicular ischemia/reperfusion in rats. *Int Urol Nephrol* 2008;40:685-690.
 46. Jin BF, Yang XY, Bian TS, Zhou X, Huang YF, Wang XL, Zhou ZM, Xu FS. Effects of Jujingwan on nitric oxide and superoxide dismutase in seminal plasma of asthenospermia patients. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:87-90.
 47. Yang X, Ding CF, Zhang YH, Yan ZZ, Du J. Protection of extract from *Cuscuta japonica* on human sperm acrosome and ultrastructure. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2006;31:422-425.
 48. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Culasso F, Dondero F. Glutathione therapy for male infertility. *Arch Androl* 1992;29:65-68.
 49. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993;8:1657-1662.
 50. Sezer A, Koylan N. İskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliğinin metabolik tedavisinde karnitin. *T Klin Kardiyoloji* 1995;8:103-109.
 51. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1420-1480.
 52. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81:1578-1584.
 53. Lenzi A, Lombarda F, Gandini L, Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992;64:187-196.
 54. Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;8:376-384.
 55. Moncada ML, Vicari E, Cimino C, Calogero AE, Mongioi A, D'Agata R. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. *Acta Eur Fertil* 1992;23:221-224.
 56. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Addio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994;26:155-159.
 57. De Rosa M, Boggia B, Amalfi B, Zarrilli S, Vita A, Colao A, Lombardi G. Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins. *Drugs R D* 2005;6:1-9.
 58. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2005;84:662-671.
 59. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl* 2004;25:761-770.
 60. Rowland DL, Tai W. A review of plant-derived and herbal approaches to the treatment of sexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther* 2003;29:185-205.
 61. Gonzales GF, Ruiz A, Gonzales C, Villegas L, Cordova A. Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats. *Asian J Androl* 2001;3:231-233.
 62. Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Ma-

- ca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl* 2001;3:301-303.
63. Gonzales GF, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *J Endocrinol* 2004;180:87-95.
64. Zhiyuan Q. Clinical observation of 54 cases of male infertility treated by acupuncture and moxibustion. *J Chin Med* 1997;52:12-13.
65. Shealy CN, Helms J, McDaniels A. Treatment of male infertility with acupuncture. *J Neurol Orthop Med Surg* 1990;11:285-286.
66. Xinyun H. Acupuncture plus medication for male idiopathic oligospermatic sterility. *Shanghai J Acupunct Moxibustion* 1998;2:35-37.
66. Jiasheng Z. Male infertility treated with acupuncture and moxibustion: a report of 248 cases. *Chin Acupunct Moxibustion* 1987;7:3-4.
67. Gerhard I, Jung I, Postneek F. Effects of acupuncture on semen parameters/hormone profile in infertile men. *Mol Androl* 1992;4:9-24.
68. Siterman S, Eltes F, Wolfson V, Zabudovsky N, Bartoov B. Effect of acupuncture on sperm parameters of males suffering from subfertility related to low sperm quality. *Arch Androl* 1997;39:155-161.
69. Siterman S, Eltes F, Wolfson V, Lederman H, Bartoov B. Does acupuncture treatment affect sperm density in males with very low sperm count? A pilot study. *Andrologia* 2000;32:31-39.
70. Wang ZQ, Huang YQ, Liang B. Clinical observation on electroacupuncture and Chinese drug for treatment of oligospermia and asthenospermia of the male infertility patient. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008;28:805-807.

İnsan yaşamındaki önemli biyolojik ve sosyal ilişkilerden birisi cinsel ilişkidir. Yeme, içme ve uyku gibi biyolojik davranışlardır. Bu fizyolojik içgüdü, kişinin motivasyonunun başlıca sebeplerinden birisidir. Cinsel ilişkinin başarıyla yerine getirilmesi veya hayal kırıklığı yaratması, kişinin mutluluğu veya mutsuzluğu ile yakından ilgilidir. Normal bir cinsel yaşam, biyolojik, psikolojik ve toplumsal açıdan olumlu sonuçlara yol açmaktadır. Cinsel gücün kaybı veya azalması ise önceden kestirilemeyen sosyal, biyolojik ve kişisel sonuçlara neden olabilmektedir. Selim bir hastalık olmasına rağmen, kişinin fiziki ve ruhsal sağlığına etkilerinden dolayı, hem kişinin hem de ailesinin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilere sahiptir. Hastaların ve sağlık görevlilerinin, cinsel fonksiyonlar hakkında yaşadıkları konuşma zorluklarından dolayı da tanı ve tedavileri çok az yapılabilmektedir. Bu tür yakınmaları olanların bir kısmı, sorunlarını hastane ortamlarının yoğunluğu, durumun mahremiyeti, geçerli tedavilerden memnun kalmaması, tedavinin pahalı olması veya kullanılan ilaçların olumsuz yan etkileri gibi nedenlerden dolayı çözümünü tamamlayıcı/alternatif tıp dediğimiz alanda aramaktadır. Ayrıca, kültürel ve geleneksel alışkanlıklar da tamamlayıcı/alternatif tıba kişilerin yönelmesinde diğer bir önemli etmendir.

Günümüzde, tamamlayıcı/alternatif tıbbın popülaritesi giderek artmaktadır. Eisenberg ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletlerinde 1990 yılında hastaların alternatif ilaç uygulayıcılarına olan ziyaretçi sayısı 427 milyon iken, 1997’de ise 629 milyon olarak gerçekleştiğini bildirmiştir (1). Bu sayının, birinci basamak sağlık hizmetlerine yapılan tüm vizitlerin toplamından daha fazla olduğu da belirtilmiştir.

Bu bölümün konusu, tamamlayıcı/alternatif tıbbın erkek cinsel sağlığı üzerine olan etkileri’dir. Bu etkiler; erektil disfonksiyon, prematur ejakulasyon ve cinsel arzusun (libido) kaybı alt başlıkları altında değerlendirilecektir.

Tamamlayıcı tıp kavramının tanımı günümüzde; “insanı bir bütün olarak kabul eden ve akıl, ruh, beden ve enerji gibi etmenlerle değerlendiren, geleneksel olarak uygulanmakta olan tedavileri kapsayan tıp” olarak yapılmaktadır (2). Alternatif tıp ise daha çok doğal bitkileri kullanarak tedavi etme yöntemidir. Modern tıp, laboratuvar ortamlarında sentez yolu ile elde edilen suni maddelerle ilaç geliştirmekte ve tedavide kullanmakta iken, alternatif tıp ise sadece doğal bitkileri kullanılmaktadır. Tamamlayıcı/alternatif tıp tedavileri, bugün sadece yerel tedavi niteliğinde kalmamış, etkinlikleri bilimsel çalışmalarla da araştırılan non-farmakolojik tedavi de denilen önemli bir tedavi şekli olmaya başlamıştır.

Tamamlayıcı/alternatif tıbbın kapsamına giren tedavi çeşitlerinin bazıları şunlardır (2):

1. Bitkisel Tedavi
2. Yoga
3. Akupunktur
4. Ayurvedik Tıp
5. Mindfulness meditasyon gibi gevşeme teknikleri
6. Biofeedback
7. Biyoenerji
8. Chiropratik tedavi (masajla terapi)

Tamamlayıcı/alternatif tıp tedavileri arasında yer alan ve bilimsel literatürde cinsel yaşam üzerine etkilerinden bahsedilen tedavilerden bahsedilecektir.

Bitkisel Tedavi

Hastalıklar insanlık tarihi boyunca olagelmıştır, hastalıklarla birlikte de bitkiler tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Günümüze kadar gelen tecrübe birikimleri sonucunda bitkiler alternatif tedavilerin vazgeçilmez parçası olmuştur. Bitkisel tedaviler, Çin tıbbı ve Hint ayurvedik tıbbi başta olmak üzere dünyanın her yerinde yerel bitkilerin tıbbi uygulamalarda kullanılması suretiyle geleneksel hale gelmiştir.

Yoga

Tamamlayıcı/alternatif tıbbın gözde olan bir formudur. Yoga, cinsel fonksiyon bozukluklarında kullanılan bir diğer doğu kökenli tedavidir. Yoga kelime anlamı olarak “birleşme” demektir. Hint-Avrupa dil ailesine ait olan Sankritçe bir kelimedir (3). Kişinin kendisi ve maneviyatı arasında birleşme amacını paylaşmada yardımcıdır. Sözlükler yogayı; “etik ahlaki kuralları, beslenme ile ilgili önerileri ve fizik egzersizlerini içeren bir yaşam tarzı” olarak tanımlamaktadır (4). Yoganın birden fazla çeşidi vardır (5): **Hatha yoga**, başlıca fiziksel postür (duruş, pozisyon, poz) ve “pranayama” (nefes alma) ile ilgilenmektedir. Bu yoga tipinde

“Asanas” denilen değişik oturma biçimlerine odaklanma mevcuttur. Sakin, sabit ve rahat pozisyonda olma halidir. Pranayama ise uygun nefes alma metodudur. Kişi, nefes almakla sinir sistemi üzerinde bir etkiye sahip olmaktadır. Nefesin düzenlenmesiyle beyin hücrelerinin oksijenizasyonu artmaktadır ve bunun sonucunda istemli ve istemsiz sinir sistemini kuvvetlendirmektedir. Her bir yoganın başlangıcında asanalara hazırlanmak için pranayama egzersizleri hastalara yaptırılmaktadır.

Karma yoga; vücut, zihin ve kalbi kişisel olarak bütünleştirmek amacıyla günlük yaşam ve çalışmada belirli pratikler vasıtasıyla ruhsal pratiğe vurgu yapmaktadır. **Bhati yoga**; dua, ibadet ile ilgili yoga formudur. Genellikle dini şarkılar söylemeyi, kutsal kitap okumak ve ibadet etmeyi kapsamaktadır. Yogadaki oturma pozisyonları, aktif ve pasif diye iki kategoriye ayrılmaktadır. Aktif pozlar, spesifik bir kas tonusunu ve sinir gruplarını desteklemek suretiyle organlara ve endokrin bezlere fayda sağlamaktadır. Pasif pozlar ise, derin düşünceye dalma olarak adlandırılan meditasyon, gevşeme ve “pranayama” pratikleri ile birincil olarak ilgilenmektedir. Her bir poz veya “asana”, belli bir zamanı içermektedir ve nefes almakla eş zamanlı olmaktadır. Genellikle bir yoga seansı, yumuşak bir asana’larla başlamaktadır ve daha canlı, güçlü çalışmalarla veya postür değişiklikleri ile devam etmektedir. Vücudun her bir kısmının egzersisini, pranayama’yı, gevşemeyi ve derin düşüncelere dalmayı (meditasyonu) kapsamaktadır. Değişik bedensel rahatsızlıklar için yoganın kullanımı eski Ayurveda tıp metinlerinde de önerilmektedir.

Akupunktur

Geleneksel Çin tıbbının (TCM) tıbbi sistemi içerisindeki tedavi yöntemlerinden birisidir. “Acus: iğne, ve Punctura: batırmak” kelimelerinin bir araya gelmesinden oluşmuştur (6). Çin’ce meridyen anlamına ge-

len Chen Chiu ve Chinglo adı verilen özel iğneler vücuda batırılarak hastalıklardan korunma veya tedavi sağlayan bir alternatif tıp uygulamasıdır. Çin ve diğer Asya ülkelerinde binlerce yıldan beri kullanılmaktadır. TCM'ye göre, Yin ve Yang dengededir. Yin, dinlenmeyi ve soğluğu temsil ederken, Yang ise aktiviteyi ve sıcaklığı temsil etmektedir. Ayrıca insan vücudundaki aktif felsefe "Chi" olarak bilinmektedir. TCM, cinsel oyun ve arzusunun "Yuan Chi"den olduğuna inanmaktadır. Vücut sağlığı yin ve yang'ın dengede olmasına ve Chi'nin meridyenlerdeki akışına bağlıdır. Akupunktur noktaları bu akışı azaltacak veya arttıracak kontrol noktalarıdır. Her iki ana-baba tarafından birleşmeyle sağlanan ve yaşam enerjisi, özü anlamına gelen "Chi" nin, insan vücudunda dolaştığını ve bu yaşam gücünde dengesizlikler meydana geldiğinde tıbbi sorunlar ortaya çıktığını savunan eski bir Çin inancına dayanmaktadır. Bu inancı göre, vücudun belirli noktalarına iğnelerin yerleştirilmesiyle "chi" nin önündeki engeller kaldırılarak denge sağlanmaktadır (7). Geleneksel Çin tıbbına göre, insan vücudunda 12 ana ve 8 ikincil meridyen veya kanallarla bağlanan iki binden fazla akupunktur noktası vardır. Ağrı veya hastalık bu kanalların bloke olması neticesinde oluşmaktadır. Sağlık enerjisini restore etmek demek, ince steril iğnelerin bu meridyenler boyunca spesifik noktalara girmesi demektir. Batı tıbbının akupunkturun etki mekanizması hakkındaki görüşü ise; "spesifik ağrı noktalarında akupunktur iğnelerinin yerleştirilmesinin, beyinde nörohormonlar ve nörotransmitterler kadar, vücudun doğal ağrı yok edicileri olan endorfinleri, opiyadları ve belki de immun sistem hücrelerini serbestleştirmektedir" şeklindedir (4). Uyarılan akupunktur noktalarının vücudun elektromanyetik sinyallerini kuvvetlendirdiğine inanılmaktadır. Bunun sonucunda; iyileşmeye yol açan akımı veya ağrıyı öldüren doğal kimyasalları, zedelenmiş bölgelere doğru arttırabilmektedir. Akupunktur, birçok tıbbi bozuk-

lukta kullanılmaktadır. Akupunkturun etkisi geç ortaya çıkmaktadır ve tedricen oluşmaktadır. Akupunktur; emniyetli, yan etkileri nispeten az olan ve vücudun fizyolojisini bozmayan bir yöntemdir.

Ayurvedik Tıp

Eski Hint tıp sistemidir. Ayus:yaşam; Veda: bilgi, ilim, bilim anlamına gelmektedir. Diyet, bitkisel veya hayvansal tedavi ürünlerini, yağ masajlarını, buhar banyolarını içermektedir.

Hem doğu kültüründe hem de batı kültüründe, erkeklerin cinsel yaşamı her zaman önemli bir yer teşkil etmiştir. Cinsellik, cinsel gücün artışı ve cinsel fonksiyon bozukluklarının tedavisi, yüzyıllardır geleneksel tıbbi sistemlerin hepsinde büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur. Bu tedaviler, dünyanın her yerindeki etnik olarak izole yaşam süren topluluklarda dahi yüzyıllardır uygulanmaktadır. Kullanılan bitki ürünleri ve bitki çeşitleri üzerine geleneksel bilgiler ve bu bitkilerle yapılan çalışmaların sonuçları, bu bölümde gözden geçirilecektir. Cinsel fonksiyonlar üzerine bitkisel ilaçların rolü, kemirici hayvan çalışmalarında gerçekleştirilen davranışsal ve psikolojik tecrübeler sayesinde ortaya konulmaktadır. Davranışsal çalışmalar için erkek sıçanlar veya fareler cinsel olarak alıcı (receptive) dişilere maruz bırakılmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan parametreler; içine sokma (intromission) sıklığı, dişinin üzerine çıkma (mount) sıklığı, ejakulasyon gecikme süresi gibi parametrelerdir (8).

Cinsel sağlık konusunu;

- Tamamlayıcı/alternatif tıbbın erektil disfonksiyon üzerine olan etkileri
- Tamamlayıcı/alternatif tıbbın premature ejakulasyon üzerine olan etkileri
- Tamamlayıcı/alternatif tıbbın cinsel arzu (libido) bozuklukları üzerine olan etkileri şeklinde, literatürdeki bilgiler ışığında irdeleyeceğiz.

Tamamlayıcı/Alternatif Tıbbın Eretil Disfonksiyon Üzerine Etkileri

Cinsel davranış, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın normal fonksiyonu olarak düşünülmektedir. Cinsel performans kadar cinsel motivasyonu (libidoyu) da kapsamaktadır. Cinsellik, memelilerde bütün hayatta kalışına yardım etmektedir. Erkeklerdeki cinsel performans, çeşitli anatomik ve fizyolojik faktörlerin biraraya gelmesine ve koordinasyonuna bağlıdır. Tüm bunların sonunda, başarılı bir cinsel aktivite için gerekli olan penil tumesans ve rigidite sağlanmaktadır. İnsanlarda cinsel yaşam, üremeden ayrı olarak keyif verici, kendine güveni destekleyici, güçlendirici, özel olma, samimiyeti teşvik etme, anksiyeteyi azaltma ve gerginliği giderme amaçları için de yapılmaktadır. Cinsel fonksiyonlar ve diğer fizyolojik fonksiyonlar ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlanan insanlardan ayrı olarak, cinsel aktiviteyi normal olarak başarma yeteneğine sahip olamayan sağlıklı genç insanlar da, erektil disfonksiyona (ED) yol açan psikojenik, organik veya karma etiyolojilerden dolayı sıkıntı yaşamaktadırlar. Geçmişte böyle bir sorun “sosyal bir utanç” nedeni olarak düşünülmekteydi. Bugün ise kişiler bu yetersizliği daha kabul edilebilir bulmaktadır. Bu pozitif değişiklik, bu alandaki yoğun araştırmalar neticesinde meydana gelen ilerlemeler sayesinde olmuştur. Bu sayede, ED’nin fizyopatolojik sürecinin daha iyi anlaşılması ve etkili tedavilerin gelişimi sağlanmıştır. Cinsel fonksiyon bozukluklarından birisi olan ED’nin modern tıptaki tedavisi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5_i), intrakavernozal enjeksiyonlar ve penil protez ile başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin kendilerine özgü yan etkileri de bulunmaktadır. Örneğin, PDE5_i’leri baş ağrısı, yüzde kızarma, dispepsi, sırt ağrısı, miyalji ve nazal konjesyon gibi yan etkilere ve de pahalı olma gibi olumsuzluklara sahiptir. Birçok erkek etkinliğin istenilen düzeyde olmamasından ya da yan etkilerden dolayı bu tedavilerden çekinmekte-

dir. Şu andaki tedavilerde uzun dönem memnuniyet oranları %40 ile %90 arasında değişmektedir (9). Bu nedenle bir çok erkek çözümü tamamlayıcı/alternatif tıp’ta ara-maktadır. ED tedavisinde kullanılan bitkiler ve bunlarla ilgili yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

Mikrodermis Keayana Alkaloidleri

ED’nin vasküler parametreleri üzerine bitkisel ilaçların etkileri değişik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Zamble ve ark.ları, mikrodermis keayana alkaloidlerinin (MKA) ED üzerine etkisini araştırmışlar (10). MKA, tropikal bir Afrika bitkisidir. Geleneksel olarak, ED’nin tedavisinde kullanılmaktadır fakat etkisini nasıl gösterdiği ve hangi bileşenleri aracılığıyla gerçekleştirdiği bilinmemektedir. Batı Afrika’nın bu tropikal bitkisi güçlü bir afrodisyak olarak kabul edilmektedir. Bilindiği üzere, ereksiyon sürecindeki anahtar olay penil arteriyel sistemin gevşemesidir. Bu süreç, genellikle nöromediatör sistemler aracılığıyla olmaktadır. MKA kökleri üzerine yapılan araştırmalarda, bu bitkinin köklerinden Keayanidine B ve Keayanine adında iki major alkaloid izole edilmiş ve bunların anlamlı damar gevşetici özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Bitkinin, vasküler yatakta nitrik oksit (NO) üretimini uyardığı ileri sürülmektedir. Antioksidan etkileri ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) stimülasyonunu sağlamak suretiyle ED’de tedavi edici özelliğe sahip olduğu vurgulanmıştır (11). Keayanidine B ve Keayanine yüksek antioksidan özelliğe ve süpürücü (scavenging) aktiviteye sahiptir. Bu iki alkaloidin, bitkinin afrodisyak aktivitesinden sorumlu olduğu iddia edilmektedir.

Cnidium Monnieri

Geleneksel Çin tıbbında yüzyıllardır kullanılmakta olan bir bitkidir. Erkeklerde ereksiyon bozukluğunun tedavisinde, kadınlar da cinsel isteği artırıcı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ticari olarak geliştirilmiş bir formu da bulunmaktadır. C. Monnieri

ile tavşan korpus kavernosumunda yapılan çalışmada, doza bağlı olarak kavernoza relaksasyon-vazodilatasyon yapıcı etkisi gösterilmiştir (12). Korporal düz kas gevşemesinin ise ereksiyon fizyolojisinde ne kadar önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Chen ve ark.ları, C. Monnier'in etkisini, fosfodiesterazın inhibisyonu ve endotelden nitrik oksit salınımına bağlamışlar.

Ginseng

Kuzeydoğu Amerika'nın *Panax quinquefolium* ve Asya'nın *Panax ginseng*'i uzun ömürlü bir bitkidir. Ginseng, değişik biyolojik aktiviteleri olan bitkisel bir ilaç olduğundan, Asya kültürlerinde değişik hastalıkların tedavisinde çok uzun bir geçmişe sahiptir (13). Bir tonik olarak fiziksel canlılığı sürdürmek amacıyla Kore ve Çin gibi uzak doğu ülkelerinde yaygın bir şekilde onarıcı olarak kullanılmaktadır. Brekhman ve ark.ları, ginsengi bir uyum sağlayıcı (adaptogen) olarak tarif etmiştir (14). Ginsengin; diyabet, ateroskleroz, HT, stres, yaşlanma ve empotans gibi fizyolojik durumlar ve hastalıklardan koruduğu ve kan dolaşımını düzelttiği bildirilmektedir (15, 16). Cinsel performansı artırıcı olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, ginsengin hem batı hem de Asya formunun her ikisinin de libido ve çiftleşme performansında artışa yol açtığını göstermiştir (17). Amerikan ginseng'i (*P. Quinquefolium*) ile tedavi edilen erkek ratlar; mount, intromisyon ve ejakulasyon gecikme zamanı açısından irdelendiğinde kontrol grubuna nazaran anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Serum LH ve testosteron düzeylerinin değişmediği fakat prolaktin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı saptanmış. Prolaktin düzeyindeki azalmanın dopaminerjik aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir. Cinsel davranışları uyarmak amacıyla ginseng aracılığıyla düzenlenen dopaminerjik aktivite değişikliklerinin ginsengin etki mekanizmasında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (18). Ginseng'in cinsel fonksiyon bozukluğundaki tedavi

edici etkisinin sabit olmadığı ileri sürülmektedir. Ginseng kullanıcıları için herhangi bir sağlık riski olup olmadığı, Thompson ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Ginseng imalatçısı 12 firmadan elde edilen bilgiler, dünya sağlık örgütünün raporları ve literatürdeki yayınlar gözden geçirildiğinde, en sık gözlenen yan etkilerin baş ağrısı, uyku bozuklukları ve gastrointestinal yakınmalar olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, ginseng içeren kombine ürünlerde ise ölümle sonuçlanabilecek ciddi yan etkiler gözlenmiştir (stevens-johnson sendromu, serebral arteritis, agranülosit gibi) (19-21). Bu ciddi yan etkilerden ginsengin payının ne olduğu konusunda yorum yapmak bugün için kolay değildir. *Panax Ginseng*, warfarin, phenelzine ve alkol arasında pozitif etkileşimler olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, P. Ginseng monoterapisinin yan etkileri yok denecek kadar az ve bunlar geri dönüşümlü iken, kombine ürünlerinde ise oldukça fazla yan etki saptanmıştır.

Kore, Çin ve Japonya'yı içeren coğrafyada birçok ginseng türü vardır. Bu türlerin yoğunlukları ve kompozisyonları farklıdır. Çin, Japonya, Kore ve kuzey Amerika gibi dünyanın her yerinde yetişebilen birkaç ginseng türünden birisi olan Kore kırmızı ginsengi (KKG); ginsenosidler, polisakkaridler, poliasetiller, antioksidatif aromatik bileşikler, alkaloidler, lignanlar ve diğer nitrojen bileşiklerini içermektedir. Ginsenosid'ler major aktif bileşendir ve damar gevşemesini indüklediği bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında bu bitki ekstraktının intravenöz verilmesi ile kan basıncının düştüğü gösterilmiştir. Etkisinden sorumlu olan molekülü ve hücresel temeli tam olarak bilinmemektedir. Fizyolojik mekanizmasını açıklamak için birçok klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Choi ve arkadaşları, tavşan korpus kavernosum düz kaslarında, farmakoereksiyon oluşturucu ajan olarak KKG'nin etkisini araştırdıkları çalışmada, damar düz kası üzerine gevşetici etkisini ve

bu gevşemenin damar endotelinden serbestleşen NO ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (22). Kalmoduline bağımlı fosfodiesterazın potent bir inhibitörü olduğu da vurgulanmaktadır (23). Analjezik ve anti-inflamatuar özelliklere de sahip olduğu ve organizma strese iken dokuları zarardan koruduğu iddia edilmektedir. Serbest radikallerin indüklediği hasara karşı damar endotelini koruduğu ileri sürülmektedir. Choi ve arkadaşları, KKG'nin, fenilefrinin indüklediği kontraksiyonu kısmen inhibe ettiğini göstermiştir. Tavşan korpus kavernosum dokusunda doza bağımlı bir şekilde gevşetici etkiye sahip olduğu saptanmıştır. KKG'nin gevşetici etkisinin, NO'nun serbestleşmesini arttırmak suretiyle hücre içi kalsiyumunun hücre dışına çıkışı ile oluşturulduğuna inanılmaktadır. İzole korpus kasındaki damar endotelinin ortadan kaldırılması ile KKG'ye bağlı gevşemenin inhibe olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, endotelden derive gevşetici faktörün (EDRF) serbestleşmesi ile ginsenge bağlı gevşemenin meydana geldiği ileri sürülmüştür (22). Yine, KKG'nin yol açtığı gevşetici etki, nitrik oksit sentetaz inhibitörleri ile ortadan kaldırılabilmiştir. Tüm bu bulgular, KKG'nin gevşetici etkisinin NO ve/veya cGMP tarafından meydana getirildiğini işaret etmektedir. İlave olarak, bir hiperpolarizasyon etkisi ile potasyum kanallarının açılmasının da bu gevşetici etkiyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Ginkgo Biloba

Ginkgo (kız saçı) ağacının özünden elde edilmektedir (24). Asya'da yüzyıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde, Almanya ve Fransa gibi avrupa ülkelerinde de kullanıma girmiş olan ticari olarak üretilmekte olan bir ilaçtır. Etki mekanizması henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Üç yolla olabileceği ileri sürülmektedir: (1) Serotonin ve noradrenalin'in beyindeki reseptörleri ile ilişkilidir, (2) serebral perfüzyonda artış sağladığı gibi genital organların kan akımını da arttırmaktadır, (3) erektil fonk-

siyonu arttıran prostoglandinler üzerinden etki göstermektedir (24).

Depresyon nedeniyle sürekli olarak SSRI'lar kullananlarda cinsel fonksiyon bozuklukları önemli bir sorundur. İlaça hasta uyumunu ve tedaviyi terk etmesine yol açan etmendir. Depresyonda tedaviye uyumsuzluk ise önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve hastalığın relapslarına neden olabilmektedir. Depresyon tedavisinde kullanılan SSRI'ların neden olduğu bir cinsel disfonksiyon olgusunda Ginkgo biloba bitkisinin olumlu bir etkisinin olup olmayacağı Cohen ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (24). Bu çalışmada, ginkgo biloba'nın antidepresan tedaviye bağlı olarak gelişen ED'yi hafifletmede %84 oranında başarılı olduğu belirtilmiştir. Cinsel arzu, ereksiyon ve orgazm'da artışlar saptanmıştır. Bu ilacın antidepresan tedavi ile birlikte kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların önemli bir kısmının mental fonksiyonlar ve hafızalarında da iyileşmeler olduğu gözlenmiştir.

Puncture Vine Ekstresi (Tribulus Terrestris)

Yerel tıbbi uygulamalarda enerji verici, canlandırıcı olarak kullanılmaktadır (25). Puncture Vine, uzun ömürlü sarmaşık türünden bir bitkidir. Dünyada geniş bir dağılımı vardır. Bu bitkinin ekstrelerinin insanlara ve hayvanlara verilmesi ile libidoyu ve spermatogenezisi düzelttiği bildirilmiştir (26). Bu bitkinin baskın olan (predominant) aktif komponenti protodioscin'dir (PTN). Yapılan çalışmalarda PTN'nin; testosteron, LH, dehidroepiandrosteron ve dihidrotestosteron düzeylerini artırdığı saptanmıştır (27,28). Erkek ratlarda bitki ekstresinin etkisinin değerlendirildiği davranışsal çalışmalarda, penil bütünlüğün ölçütü olarak kavernöz sinir stimülasyonu ve intrakavernozal basınç ölçümü (ICP) alınmış. Bu çalışmada, bitki ekstresinin ratlara farklı konsantrasyonlarda verilmesini takiben cinsel davranış özelliklerinde düzelmeler saptanmıştır. Dişinin sırtına çıkma (mount) sıklığında ve intromisyon sıklığında

artma gözlenmiştir. Bunun yanı sıra ejakulasyon gecikme süresinde, intromisyon gecikme süresinde, üstüne çıkma süresinde ve postejakulatuvar intervalde azalma olmuştur. TT verilmesi sonrasında ICP artışı saptanmıştır (29). TT ile tedavi edilen tavşanların kavernoöz dokularında in vitro çalışmalarda nitreerjik nörotransmisyonun düzeldiği gözlenmiştir (30). Gauthaman ve ark.larının çalışmalarında, ICP artışının, olasılıkla korpus kavernosumu innerve eden sinir uçlarından NO'nun salınımı sonucunda olduğu ileri sürülmüştür (25). Bu serbestleşmesinde bir role sahip olabileceği ve böylelikle de ICP artışına yardım edebileceği iddia edilmiştir. Çünkü androjenlerin penil erektil refleksine etkisi ve peniste nitrik oksit sentaz aktivitesine olumlu etkisi bilinmektedir (31).

Cinsel davranış çalışmalarının sonuçlarına göre TT ekstresi, cinsel aktivitede iyileşme sağlayıcı özelliklere sahip olarak görülmektedir. Etkisinin doza bağlı olarak oluşmadığı ortaya konulmuştur. Sonuç olarak, TT ekstresinin ratlarda santral ve periferik etkileri ile ED'yi düzeltme kapasitesine sahip olduğu belirtilmektedir.

Lepidium Meyenii

Peru'da And dağlarında yetişen hardal ailesinden bir bitkidir. Bu bitkinin kökü aminoasitler, iyot, demir ve magnezyum'dan zengindir. Afrodizyak etkisi ve doğurganlığı arttırdığı inancıyla kullanılmaktadır. Andean Maca adı altında cinsel fonksiyonları iyileştirici bir ajan olarak internette sıklıkla bahsedilen doğal ürünlerdendir. Zheng ve arkadaşları, ratların cinsel davranışlarında artış saptamış (32). Zenico ve arkadaşları, hafif ED'li erkeklerde L. Meyenii ekstresini 12 hafta vermişlerdir. Sonuçların, IIEF-5 ile değerlendirildiği çalışmada L. Meyenii ekstresini kullanan grupta plaseboya göre IIEF skorunda anlamlı artış saptanmamıştır (33). Etkisini hangi yolla gösterdiği tam olarak anlaşılamamakla beraber, bu bitkiyi kullanan grupta kendini daha iyi hissetme saptanmıştır. L. Meyenii'nin afrodizyak et-

kisinin esas olarak bu bitkinin esansiyel aminoasitler ve minerallerden zengin olma özelliğine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Fitoöstrojenler (Daidzein)

Cinsel sağlıkla ilgili olmayan diğer rahatsızlıklarda kullanılan bazı bitkisel tedavilerin, cinsel fonksiyonlar üzerine bazen olumsuz etkileri olabilmektedir. Bitkisel östrojenlerin (fitoöstrojenlerin) özellikle de genistein ve daidzein gibi isoflavonların bazı kanser ve kalp-damar hastalıklarından korunmada pozitif rol oynadıklarına dair olan inanç, bu ürünlerin tüketiminde artan bir ilgiye sebep olmuştur. Fitoöstrojenler, doğal yaşamda bitki kaynaklı yiyeceklerde bulunan non-steroidal bir bitkidir. Isoflavanlar, insanların yiyecek olarak tüketimlerinde de sıklıkla kullanılmaktadır (örneğin soya içeren besinler). Fitoöstrojen bileşiklerinde daidzein, genistein ve ligand'lar bir aradadır (34). Bu nedenle, bu farklı bileşenler karşılıklı etkileşim yaratarak birbirlerini etkileyebilmektedir. Bunlardan birisi olan daidzein, bir östrojen aktiviteli soya isoflavan'dır. Kanser ve kalp-damar hastalıklarında alternatif tedavi amacıyla kullanılmakta olan bitkisel kökenli bir yiyecektir. Bu bitkisel östrojenlerin sahip oldukları östrojenik veya antiandrojenik aktivitelerinden dolayı erkek cinsel sağlığı üzerine olumsuz etkiler oluşturabilme olasılıkları vardır. Penil ereksiyonun androjenlere bağlı olmasından dolayı zayıf östrojenik veya antiandrojenik aktiviteye sahip olan fitoöstrojenlerin ereksiyon üzerine olumsuz etkileri olabileceği speküle edilmektedir. Fitoöstrojenlerin en sık kullanılan formlarından olan daidzein, kullanılan süreye ve doza bağlı olarak hipotestosteronemiye eşlik eden erektil fonksiyonu azaltıcı potansiyele sahiptir. Pan ve ark. ları, daidzein'in ratlarda apomorfine ile indüklenen ereksiyonu zayıflattığını göstermişler (34). Huang ve arkadaşları da, daidzein'in korpus kavernozum üzerine olan histopatolojik etkisini araştırmış (35). Korpus kavernozumun kollajen lifleri daidzein alan grupta anlamlı olarak artarken, düz kas hücreleri ve elastik liflerde

ise azalma saptanmış. Kollajen ve elastik lif içeriği sertliği başarmada, ereksiyon esnasında korpus kavernosumun elastikiyetini sağlamada önemlidir. Bu yapılardaki değişiklikler erektil dokunun gevşemesinde yetersizliğe yol açarak vasküler yatağın normal doluşunu etkileyebilmektedir. Korpus kavernosumda konnektif doku proteininin sentezinin ve trabeküler düz kas büyümesinin androjenler tarafından düzenlendiğine inanılmaktadır. Androjen deprivasyonunun, düz kas hücrelerinde bir azalma ve kollajen liflerde bir artışla sonuçlanabileceği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (36). Düz kas hücrelerindeki azalmanın intrakavernozal basınçta azalmaya ve sonunda da erektil disfonksiyonla sonuçlanacağı bilinmektedir. Benzer etkiler, dietilstilbestrol (DES) ile tedavi edilen grupta da gözlenmiştir. Daidzein veya DES tedavisinin, östrojen reseptörü beta aracılığıyla NO azalmasına ve daha sonra da düz kas tonusunda artmaya yol açtığı ileri sürülmektedir (37). Sonuç olarak, fitoöstrojenlerin özellikle de isoflovanların, yüksek dozlarda penil kavernozal dokulardaki ED ile ilişkili olan histopatolojik değişiklikleri indükleyebildiği ve ED için bir risk faktörü olabileceği ortaya konulmuştur.

ED tedavisinde bitkisel tedaviler yaygın olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizmaları, etkinlikleri ve bu bitkilerin güvenilrlikleri, tekrarlanan randomize ve bağımsız klinik çalışmalarla ortaya konulamamıştır. Yohimbinle yapılan çalışmalar hariç, sadece üç randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bunların da sadece birinde kırmızı kore ginseng'inin ED'nin tedavisinde istatistiksel olarak etkili olduğu gösterilmiştir (22). Buna rağmen, KKG'nin klinik etkinliğinin büyük çalışmalar ile ortaya konulmasına gereksinim vardır. Tedavide kullanılan bitkilerin dağıtımı ve üretimini yapan fabrikalar için kanunların yetersiz olması, kullanılan ham maddelerde düzensizliklere, üretilen ürünlerde değişkenliklere ve potansiyel olarak aktif olan maddenin kötü tespitine yol açmaktadır. Ürünlerin et-

kinliği ve kalitesi, markalar arasında ve aynı marka içinde de tutarsızlık göstermektedir. 2009'da yeniden gözden geçirilen ve geçerliliği doğrulanmış AUA erektil disfonksiyonun tedavisi kılavuzunun öneriler kısmında bitkisel tedaviler hala önerilmemektedir.

Erektil Disfonksiyonda Akupunktur

Geleneksel Çin tıbbının (TCM) yöntemlerinden olan akupunkturun, halk kitleleri tarafından yaygın kabulünden sonra batılı bilim adamları da akupunkturu araştırmaya ve klinik uygulamalarında kullanmaya başlamışlardır. 1997'de Amerika ulusal sağlık enstitüsü, akupunkturu geçerli bir konvansiyonel tedavi metodu olarak kabul etmiştir (9). TCM'nin, binlerce yıldır cinsel fonksiyon bozukluklarının tanı ve tedavisi ile ilgilendiği bilinmektedir. ED tedavisinde akupunkturun kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kho ve ark.ları, 16 psikojenik ED'li hastada haftada 2 kez 4 hafta boyunca 8 akupunktur noktasına tedavi uygulamışlar. Organik nedene bağlı ED, intrakavernosal enjeksiyona verilen pozitif yanıt ile dışlanmış. Serum hormon düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmayan bu çalışmada hastaların %15'i, ereksiyon kalitesinde artış, %31'i ise cinsel aktivitede bir artış belirtmiş. Tedavi bittikten 1 ay sonra yeniden değerlendirme yapıldığında, hastaların %39'u cinsel fonksiyonlarının kalitesinde düzelme tarif etmiş ancak cinsel eşlerine sorulduğunda, erkeklerin ereksiyon kalitesinde veya cinsel aktivitelerinde herhangi bir değişme olduğu doğrulanmamış (38). Yaman ve arkadaşları ise 29 psikojenik ED'li hastaya akupunktur uygulamışlardır (39). Organik nedene bağlı ED, nokturnal penil tumesans testi ve farmakolojik uyarımlı duplex USG ile dışlanmış. 29 hastanın 20'sinde akupunktur seansları sonrasında başarılı ereksiyonlar gözlenmiş. Yazarlar, saf psikojenik ED'nin tedavisinde akupunktur tedavisinin etkili bir alternatif tedavi olabileceğini ileri sürmüştür. Akupunkturun, vücuttaki spesifik noktaları

uyararak genel sağlığı ve erektil fonksiyon ile yakın ilişkili olan NO salınımını düzenlediği belirtilmektedir (40,41). Ma ve arkadaşları, akupunktur noktalarında (acupoint) NO dağılımını incelemişlerdir (42). NO ve nNOS ekspresyonunun düşük elektrik direnci ile ilişkili deri acupoint/meridyenlerinde sürekli bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Acupoint/meridyenlerde artmış NO'nun, nöronal nitrik oksiti de içeren multipl kaynaklar nedeniyle oluştuğu vurgulanmıştır. Engelhard ve arkadaşları ise, akupunkturun psikojenik ED'li hastalarda iyileştirici etkisinin olduğunu gözlemlemişler. Tedavi sonrası IIEF skorlarının başlangıç skorlarıyla karşılaştırıldığında düzeldiği bildirilmiş (43). Lee ve arkadaşları ise, yapmış oldukları sistematik incelemenin sonucunda, ED'nin tedavisinde akupunkturun faydalı etkisinin olduğunu söylemenin güç olduğunu ortaya koymuş (40). Tüm bu bilgiler ışığında, ED'li hastalarda akupunktur tedavisinin etkinliği hakkında daha ayrıntılı bilgilere ulaşmak için randomize, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Tamamlayıcı/Alternatif Tıbbın Prematur Ejakulasyon Üzerine Etkileri

Prematur ejakulasyon (PE), erkeklerde en sık gözlenen cinsel bozukluktur. PE'nin etiyojisi multifaktöriyel olduğundan değerlendirme yetersizliği, tanı zorluğu ve tedavi yetersizliği oluşabilmektedir. Günümüzde, serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), davranış terapileri ve lokal anesteziklerin penise uygulanması gibi tedaviler kullanılmaktadır. PE'li erkeklerin ve cinsel eşlerinin memnuniyetsizliği hala bir problem olarak karşımızda durmaktadır. Utanma hissinden dolayı doktora başvurmama, kullanışlı tıbbi tedavi seçeneklerinin farkında olunmaması gibi nedenlerden dolayı non-farmakolojik tedavi seçeneklerinin tercih edilmekte olduğu gözlenmektedir.

Non-farmakolojik müdahalelerin gözde bir formu olan Yoga'nın ise günümüz tıbbında

kullanımını ile ilgili olarak bilimsel araştırmalar yapma konusunda artan bir ilgi vardır. Cinsel bozuklukları da içeren birçok rahatsızlık için yoganın etkili, yararlı olabileceği iddia edilmektedir. Cinsel hastalıklarda yoganın kullanımın yararlı olduğu konusunda birçok olumlu görüş mevcuttur (3,4,44). PE'de yoganın başlıca Hatha tipinin aktif ve pasif "asana" pozları kullanılmaktadır. Dhikav ve arkadaşları, PE'li hastalarda fluoksetin ile yogayı karşılaştırmış (44). Bu yazarlar, bir gruba fluoksetin vermiş, diğer gruba bir seksolog ve yoga uzmanı eğitim vermiş. Yoga grubu, günde bir saat olmak üzere 12 asanas ve 2 pranayama uygulamış. Yoga grubuna, bunun bir yoga egzersizi olduğu hatırlatılarak kendilerini aşırı zorlamamaları öğütlenmiş. Egzersiz süreleri hastaların dayanma güçlerine uyarlanarak farklı gevşeme yöntemleri öğretilmiş. Çalışmanın sonunda, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler gözlenmiş (intravaginal ejakulasyon gecikme zamanlarında). Yoganın, premature ejakulasyonu olan erkeklerde ampirik olarak denendiğinde etkili olduğu bildirilmiştir. SSRI'lar uzun etkili olduklarından, 3 haftanın sonunda semptomatik düzelme yapmaktayken, yoga tedavisinin sonucunda semptomlarda düzeltilmenin görülmesi ise 8. haftanın sonuna kadar uzayabilmektedir. PE tedavisinde yoga kullanışlı olmasına rağmen, hangi mekanizmalarla bunu gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bir kaç varsayım vardır. Asanas denilen oturma pozisyonları ve nefes alma egzersizleri, optimal mental ve fiziksel sağlığa erişmede uzun süreli kullanıldığında ancak faydalı olabilmektedir. Yoganın belki de anksiyetenin kontrolünü sağlayarak da etkili olabildiği ileri sürülmektedir. Bu iddia, birkaç çalışma ile de desteklenmiştir. Yapılan bir çalışmada, "State Trait Anxiety Inventory" kullanılarak anksiyete skoru değerlendirilmiş. Yoga egzersizleri sonrasında anksiyete skorlarında anlamlı azalmalar saptanmış. Yoganın; yaşam kalitesini düzelttiği, iyi ol-

ma hali oluşturduğu ve antidepresan bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (45). Sankinliği tetiklemeye yardım eden ilave mekanizmaların da şunlar olduğu vurgulanmıştır: artmış parasempatik aktivite, strese yanıt sistemlerinin sukuneti ve nöroendokrin hormonların serbestleşmesi gibi (46). Meditasyonla indüklenen gevşeme, parasempatik hakimiyete doğru bir eğilimle otonom sinir sistemini stabilize etmeye yardım etmektedir. Böylece yoga, stresli durumlara daha dayanıklı olmaya yardım edebilmektedir. Dhikav ve ark. larının çalışmasında, yoganın genel sağlığa varsayılan faydalarına ilaveten kas tonusunu düzeltmek ve pelvik-perineal kasların istenilen şekle sokulabilmesi de birincil olarak araştırılmışmaçlanmıştır (44). Asanas olarak adlandırılan oturma pozlarının bu kaslara kan akımını düzelterek kasların kontraksiyonunu daha güçlü yapmasına yardım etmektedir diye bir görüş iddia edilmiştir. Başka bir çalışmada, düzenli yoga yapanlarda parasempatik hakimiyetin olduğu gözlenmiştir (47). Sempatik sinir stimülasyonu epididim, ejakulatuvur kanallar ve seminal veziküllerin kontraksiyonuna sebep olmaktadır ve semenin ejakulasyonuna yol açmaktadır. Parasempatik stimülasyonun artmasının ise ejakulasyonun kontrolünü arttırmada faydalı olduğu kabul edilmektedir. PE tedavisinde yoganın potansiyel avantajı; non-farmakolojik bir yöntem olması, öğrenme dönemi sonrasında ise belirli bir masrafının olmamasıdır. Hastalar, psikiyatrik veya tıbbi müdahaleler olmaksızın tedavi edilebilmektedir. Kendilerini iyi hissetme gibi ikincil sağlık faydaları da olabilmektedir (48,49). Yoga egzersizlerinin bazal kortizolu, kateşolaminleri, metabolizma hızını, sempatik aktiviteyi ve oksijen tüketimini azaltabildiği ve parasempatik aktiviteyi artırdığı ortaya konulmuştur (49). Asanas'ta takiben fiziksel etkinlik, otonomik fonksiyonlar, vücudun esnekliği ve bazı biyokimyasal parametrelerin düzeldiği gözlenmiştir (48). PE, bir yaşam stili problemi olarak da

algılanmaktadır (50). PE'den yakınan hastaların bir kısmının hem fiziksel hem de duygusal olarak yaşam şekli problemlerine sahip oldukları bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, PE'nin tedavisinde davranışsal tedavi ve psikoterapi gibi non-farmakolojik tedavi seçenekleri uzun süre başlıca tedavi yöntemi olmuştur. Bu yöntemler, bazen can sıkıcı olabilmektedir ve sınırlı bir etkinliğe sahiptir. PE tedavisinde yoga iyi tahammül edilebilmesine ve etkili olabilmemesine rağmen tedavi yanıtı 8 hafta gecikmektedir. Bu süre SSRI'ların yanıtından daha uzundur. SSRI'lar 3. veya 4. haftalarda semptomatik rahatlama sağlamaktadır. SSRI'ların kullanımı sonrasında ağız kuruluğu, bulantı, uyuşukluk ve libido'da azalma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yine, anejakulasyon ve erektil disfonksiyon gibi cinsel fonksiyon bozukluklarını da kolaylaştırabilmektedir (51). PE'de, SSRI'lar ile tamamlayıcı tedavilerin birlikte kullanımı, nükseden hastalarda daha uygun gibi gözükmektedir. PE, hem psikososyal hem de fizyolojik bileşenleri içerdiğinden, tedavi de her ikisine yönelik olmalıdır. Kombine yaklaşımlar; uzamış ejakulasyon gecikme zamanı ve düzelmiş tedavi memnuniyeti ile sonuçlanabilmektedir. Sonuç olarak PE, nedeni ve tedavi seçenekleri hala araştırılmakta olan bir hastalıktır. Bugün için tedavisinin kolayca yapılabilmesi tam olarak mümkün gözükmemektedir. PE'nin non-farmakolojik tedavi seçenekleri açısından yoga, iyi tolere edilebilir, güvenli ve etkili bir yöntem olarak gözükmektedir.

Terminalia Catappa

Sıkça kullanılan ismi "tropikal badem" dir. Orta boylu bir ağaçtır. Fındık veya ceviz benzeyen yenilebilen tohumları vardır. Ratnasooriya ve arkadaşları, cinsel davranışlar ve fertilitate üzerine bu bitkinin etkisini araştırmışlardır (52). Ejakulasyon gecikme zamanında uzamaya yol açtığı saptanmıştır. Erkeklerde prematur ejakulasyon için bu bitki ekstrelerinin düşük dozlarının önerilmesinden önce daha ileri çalışmalara gerek-

sinim olduğu da bu çalışmalarda ayrıca vurgulanmıştır.

Akupunktur

Prematur ejakulasyon'da akupunkturun etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar çok azdır. Chen ve arkadaşları, primer PE'li hastalarda ilaç tedavisi ve akupunkturu karşılaştırmışlardır (53). Akupunktur grubu her gün tedavi aldığı çalışmada akupunktur grubunda yanıt oranı %82,1 iken, ilaç grubunda %63,6 olarak saptanmıştır. İki grup arasında tedavi edici etki bakımından anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmada akupunkturun primer PE'de daha iyi tedavi edici etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.

Tamamlayıcı/Alternatif Tıbbın Cinsel Arzu (Libido) Bozuklukları Üzerine Etkileri

Cinsel aktivite, santral sinir sistemi tarafından kontrol edilen bir dizi olay tarafından düzenlenmektedir. Cinsel bilgi, bu yollar aracılığıyla beyin sapı, medulla oblongata, spinal kord ve otonom sinir sistemi gibi beyin merkezlerinden genital sisteme ve ilgili yapılara hareket etmektedir. Tüm bu yollar multipl nörokimyasal mekanizmalar aracılığıyla yönetilmektedir. Bu yapılardan biri veya birden fazlasının fonksiyonunun bozulmasıyla da cinsel fonksiyon bozuklukları oluşmaktadır. Bu kısımda, afrodizyak etkileri olduğuna inanılan ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan alternatif tıp uygulamalarından bahsedilecektir.

Yohimbin

Pausinystalia Johinbae'nın (Corynanthe Yohimbae) ağacının kabuğundan elde edilen bir alkaloid'dir. Kamerun ve Zaire gibi batı Afrika ülkelerinde yaprağını dökmeyen, yeşil kalan bir bitkidir. Tarihsel olarak afrodizyak olarak kabul edilmiştir. Cinsel etkilerinin, hem kadının hem de erkeğin genital bölgelerindeki kan damarlarını genişletmek suretiyle kanla dolmasına yol açarak gösterdiği ileri sürülmektedir (56). Yohimbin, reserpin'e kimyasal olarak benzeyen bir indol alkaloididir. Ayrıca, nörotransmitter

olan norepinefrinin kan düzeyini artırmaktadır. Norepinefrinin, beyinde cinsel yanıtı kontrol eden bölgeleri stimüle ettiği ve organik olmayan (psikojenik) erektil disfonksiyonda etkili olduğu vurgulanmaktadır (57). Presinaptik alfa₂ adrenerjik reseptörün selektif bir inhibitörü'dür. Norepinefrinin serbestleşmesine neden olarak sempatik aktiviteyi arttırmaktadır. Yohimbin, santral sinir sistemi üzerine etkileri olduğuna inanılan ve erektil disfonksiyonda oldukça yaygın olarak kullanılan bir kaç bitkiden biridir. Libido ve penil ereksiyonla uyumlu beyin merkezleri aracılığıyla etki ettiğine inanılmaktadır (56). Yohimbinin cinsel fonksiyonları düzenlemesinin nonadrenerjik ve opiad transmitter sistemlerinin aracılığıyla olduğu kabul edilmektedir. PDE5'i'lerinin ED tedavisinde kullanıma girmelerinden önce, α-2 antagonist etkisi nedeniyle oral olarak kullanılabilen az sayıdaki ilaçtan birisiydi. Yohimbin, psikojenik ED'de orta derecede etkiye, organik ED'de ise etkisi olmayan bir afrodizyaktır (57). Çalışmalardan elde edilen bilgiler, belirgin bir plasebo etkisini işaret etmektedir. Pittler ve arkadaşları, yaptıkları metaanalizde yohimbin ile tedavi edilen hastalarda anlamlı düzeltilmeler bulmuşlardır (58). Birçok randomize kontrollü çalışmada yohimbinin etkisi %34-73 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Yapılan meta analizler, etkinlik aralığının bu kadar geniş olmasının nedeni hasta yaşlarının ve ED nedenlerinin farklı olmasına bağlamıştır (59). Nedeni tam olarak saptanamayan ED olgularında, invaziv olmayan, başlangıç ilaç tedavisi için iyi bir seçenek ve etkili bir yol olduğu ileri sürülmüştür. Yohimbin, ratlarda cinsel motivasyonu artırmasına rağmen insanlarda libido'daki bu artış tam olarak doğrulanamamıştır. Sadece küçük bir çalışmada faydalı olabileceği bildirilmiştir. Lebre ve arkadaşları, hafif ve orta ED'li hastalarda L-arginin glutamat ve yohimbin kombinasyonunun erektil fonksiyonu düzeltmede etkili olduğunu ve ED'nin ilk basamak tedavisi için

ümit verici olduğunu belirtmişlerdir (60). AUA 2009 erektil disfonksiyonun tedavisi kılavuzu ise yohimbini önermemektedir. Avrupa Üroloji Derneğinin ED kılavuzu ise yohimbini organik nedenli ED'li hastalarda plaseboya benzer etkilere sahip olduğunu rapor etmektedir.

Ayurvedik Tıp

Eski Hint tıbbı olan Ayurvedik Tıp'ta cinsellik önemli bir yere sahiptir. "Vajikarna tedavisi veya Virilifikasyon tedavisi" ismi altında cinsel yaşama dair özel bir yer vardır. Vajikarna tedavisi; erektil disfonksiyon için afrodizyakları (cinsel arzuyu uyarıcı), infertilite sebeplerini, spermatogenezis, semenogenezis ve semen defektlerini düzeltme metodlarını, üreme ve cinsel memnuniyetin düzeltilmesi metodlarını kapsamaktadır (8,55). Hintli bir filozof olan Vatsyayana, "Kama Sutra" başlığı altında seksoloji üzerine kapsamlı bir yazı yazmıştır. Vatsyayana, yaşamın dharma, artha ve kama'dan ibaret olduğunu ileri sürmüştür (Dharma: dini erdeme ulaşma; artha: zenginlik elde etme; kama ise aşk veya tensel kazanım). Bir Ayurvedik tıp öğretisi olan Susruta Samhita'da empotansın altı sebebi tarif edilmiştir. Psikolojik, kalıtsal, travmatik, devamlı cinsel perhiz, semenin aşırı kaybı ve bilinçsiz diyetle bağlı empotans. Bir diğer Ayurvedik tıp öğretisi olan Caraka Samhita da ise, cinsel memnuniyeti ve cinsel gücü arttırmak amacıyla afrodizyak etkiye sahip birkaç bitkiden bahsedilmiştir (Mucuna pruriens, Pueraria tuberosa, Tinospora cordifolia, Piper cubeba ve Ficus religiosa gibi) (8,58,61,62). Bu bitkiler veya ekstreleri, Ayurvedik doktorları tarafından cinsel fonksiyon bozukluğunda kullanılmaktadır. Birçok olguda, bu iddiaların geçerliliği bilimsel olarak test edilmemiştir. Chlorophytum Borivilianum, Ayurvedik Materia Medika adlı Ayurvedik tıp sisteminin temel eserinde referansı bol bitkilerden birisidir (63). Kenjale ve arkadaşları, ratlarda C. Borivilianum bitkisi ve sildenafili karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş, ratlarda mount

(üstüne çıkma) gecikme süresi, intromisyon gecikme süresi, mount sıklığı, intromisyon sıklığı, ejakulasyon gecikme süresi, postejakulatuvar interval ve epididimal sperm miktarı gibi parametrelere bakılmıştır. Bilindiği üzere, mount ve intromisyon gecikme süreleri cinsel uyarılmanın bir göstergesidir. Bunlardaki azalma, cinsel uyarılmadaki artışın belirteçlerdir. Mount sıklığı ve intromisyon sıklığı ise libido'yu işaret etmektedir. Bunların artışı ise, cinsel arzudaki artışa karşılık gelmektedir (64). Bitkinin ekstrelerinin cinsel uyarılmayı ve libido'yu arttırdığı saptanmıştır. Tüm bu bahsedilen özellikler bitkinin afrodizyak aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Postejakulatuvar aralık (PEI); cinsel aktivitenin minimal veya gözardı edilebilir düzeyde olduğu ejakulasyon sonrası dönemdeki zaman aralığıdır. Cinsel kuvvetin göstergesidir. Azalmış bir PEI, artmış cinsel performansı yani cinsel kuvveti göstermektedir. Bu çalışmada PEI, hem sildenafil grubunda hem de bitki grubunda azalmıştır. Dolayısıyla, bu ekstre'nin cinsel kuvveti artırıcı bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkisini doza bağlı olarak göstermektedir. Sonuç olarak, Chlorophytum Borivilianum bitkisinin ratlarda cinsel kuvveti, cinsel uyarılmayı ve libidoyu artırdığı, güvenli ve güçlü bir bitkisel afrodizyak olarak gelecekte modern tıpta da kullanıma açısından umut verici bir bitki olarak gözükmemekte olduğu ileri sürülmüştür.

Tribulus Terrestris (Demirdiken)

Dünyanın birçok yerinde bulunan uzun ömürlü bir bitkidir. Eski Ayurveda tıbbında ve Çin tıbbında, afrodizyak özelliğe sahip bir meyve olarak tanımlanmıştır (8). Kas-trasyon yapılan ratlarda afrodizyak özellikleri araştırıldığında, kontrol grubuna kıyasla testosteron verilen veya tribulus terrestris bitkisinin ekstreleri verilenlerde cinsel davranışların anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir (65). Penis ereksiyonunun bir göstergesi olan intrakavernosal basınçta (ICP) anlamlı artışlar saptanmıştır. Serum testoste-

ron seviyelerini artırmakta olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve bu bitki ile yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır.

Eurycoma Longifolia

Bu bitkinin testosteron artırıcı özelliklerinin olduğuna inanılmaktadır. Endonezya, Malezya gibi uzak Asya ülkelerinde yetişen küçük bir ağaçtır. Güneydoğu Asya'da yağmur ormanlarında yetişmektedir ve asırlardır tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır (8). E. Longifolia, ginseng ailesindendir. Erkek ve kadında uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Bu ülkelerde geleneksel olarak afrodizyak olarak kullanılmaktadır. Ang ve arkadaşları, bu bitkinin cinsel gücü artırıcı özelliklerini ratlarda göstermişlerdir. (66,67). Bu çalışmalarda, kastrasyon yapılan ve cinsel olarak tecrübesiz olan ratlarda, birleşme sıklığında ve cinsel performansta doza bağlı olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ejakulasyonu ve intromisyonu etkilemeden mount sıklığını artırmıştır. Bu bitkinin, hipoaktif cinsel arzu bozukluğunda (HSDD) cinsel motivasyonu artırarak etkili olabileceği vurgulanmaktadır.

Ferula Harmonis

Ortadoğu ülkelerinde dağlarda yetişen ince yapraklı, sarı veya beyaz çiçekleri olan küçük bir çalıdır (8). Alternatif tıpta, geleneksel olarak kadınlarda cinsel soğukluğu ve erkeklerde ereksiyon bozukluğunu tedavi etmede afrodizyak olarak kullanılmaktadır. Bir kaç bilimsel çalışma ile de etkinliği ve etki mekanizması ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bitkinin kurutulmuş kökleri ile sildenafilin karşılaştırıldığı bir çalışmada, erkek ratlarda libido'da artış sağladığı saptanmıştır (68). Metanol ile hazırlanan ekstresinin uyarıcı bir etkiye sahip olduğu ve artmış mount oranına yol açtığı gözlenmiştir. Bu ürünün, uzun süre kullanıldığında (yirmi sekiz günden fazla) azalmış vücut ağırlığı, testislerde atrofi, anemi ve hepatomegali'ye yol açtığı da yine bu çalışmada ortaya konulmuştur. İnsanlarda uzun süreli kulla-

nım için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Turnera Diffusa ve Pfaffia Paniculata

Turnera Diffusa, Meksika başta olmak üzere güney Amerika'da bulunan küçük bir çalıdır. Pfaffia Paniculata ise Amazon ve güney Amerika'nın diğer tropikal bölgelerinde yetişmektedir. Her iki bitki de latin Amerikada afrodizyak olarak büyük bir şöhrete sahiptir ve halk tıbbında yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Arletti ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada, cinsel olarak tembel, impotan erkek ratlarda, cinsel ilişki performanslarında bu bitkilerle tedavi neticesinde düzelmeler sağlanmıştır. İki cinsel ilişki arasındaki zaman (inter-copulatory) azalmış ve ejakulasyon gecikme zamanı artmıştır. Normal hayvanlarda ise bu etki gözlenmemiştir (69).

Aframomum Meleguata

Tropikal batı Afrika'da yetişen uzun ömürlü bir bitkidir. Zencefil ailesindendir. İnsanlarda afrodizyak olarak kullanılmasının yanı sıra kızamık ve cüzzama karşı da kullanılmaktadır. Meyvenin ekstresi ile erkek ratlarda cinselliği artırıcı özelliklerini saptamak amacıyla davranışsal çalışmalar yürütülmüştür. Çalışmanın sonucunda, A. Meleguata'nın cinsel davranışları uyardığı belirtilmiştir (70).

Piper Guineense

Batı Afrika'da karabiber olarak bilinmektedir. Ratlarda yapılan davranışsal çalışmalarda, cinsel davranışlarda anlamlı düzelmeler yaptığı gösterilmiştir (71). Erkek ratların dişilere yönelişlerinde artış gözlenmiştir. Cinsel arzuyu artırarak erkek ratların cinsel davranışlarını düzenlediği ileri sürülmüştür.

Kamtchouing ve ark.ları, Aframomum melegueta ve Piper guineense bitkilerinin ekstrelerinin erkek ratlarda cinsel davranışlar üzerine etkisini araştırmışlar. Penil ereksiyon ve karşı cinse yaklaşım gibi parametreler değerlendirilmiş. Bu bitkilerin (özellikle P. Guineense) cinsel davranışları sti-

müle ettiği, intromisyon sıklığında artış ve ejakulasyon gecikme süresinde uzamaya neden olduğu saptanmış. Bu etkinin, androjenik aktiviteyi arttırması yoluyla meydana geldiği ileri sürülmüştür (70).

Mucuna Pruriens

Baklagiller familyasındandır. Tohumları, Ayurvedik tıbbında etkili bir afrodisyak olarak önerilmektedir (8). Hem erkekler hem de kadınlar için diğer bitki ürünleriyle kombine olarak birçok afrodisyak preparata kullanılmaktadır.

Policias Fruticosum

Küçük bir süs ağacıdır. Yüzyıllardır uzak doğuda özellikle Vietnam'da cinsel gücü arttırmak ve vücudu bitkinlikten korumak amacıyla kullanılmaktadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda, bu bitki kökünün ekstrelerinin ginseng'e benzer etkiler gösterdiği vurgulanmış (71).

Hastalar Niçin Tamamlayıcı/Alternatif Tıp'ta Çözüm Aramaktadır?

Eisenberg ve arkadaşları, 1993 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, Amerika'da yetişkinlerin %34'ünün en az bir defa olmak üzere, sağlıkları ile ilgili bir sorunu tamamlayıcı/alternatif tıp aracılığıyla çözüme kavuşturmaya çalıştıklarını ortaya koymuşlar (72). Son zamanlarda, tüm dünyada tamamlayıcı/alternatif tıbbın kullanımının yaygınlaşmakta olduğu gözlenmektedir. Bu tedavi şeklinin günümüzdeki popülaritesinin artması ve kişilerin bu tedavilerin sağlık sigorta sistemlerinin kapsamında olmaması nedeniyle ceplerinden ödeme yapmaya (out of pocket) razı olmaları gerçeği karşısında şu sorular akla gelmektedir: bir kişinin tamamlayıcı/alternatif tıp kullanma kararının altında hangi sosyokültürel ve kişisel faktörler vardır? (sağlık durumu, inançları, motivasyonu, tutumu gibi). Bu durumu açıklayacak üç teori geliştirilmiştir (73):

1. Hoşnutsuzluk
2. Kişisel kontrole gereksinim duyma
3. Felsefi olarak yatkınlık

Hoşnutsuzluk

Hastalar modern tedavilerden memnun değildir. Ya etkisiz olmuştur ya da yan etkileri oluşmuştur. Ayrıca pahalıdır.

Kişisel Kontrol Gereksinimi

Hastalar, alternatif tedavileri daha az kısıtlayıcı bulduklarından ve daha çok kişisel özgürlüğe izin verdiğinden alternatif tedaviler aramaktadır.

Felsefi Olarak Yatkınlık

Alternatif tedaviler, hastaların değerleriyle daha uygun olduğundan, sağlık ve hastalığın doğası ile anlamı hakkındaki inançlarından dolayı daha cazip gelmektedir.

Hastaların doğal olanın, her zaman güvenli olmayabileceğini de bilmeye gereksinimi vardır. Bitkisel ilaçlar yüzyıllardır geleneksel tedavide kullanılabildiği için, bazen doza bağlı toksisiteye veya bitki-ilâç etkileşimlerine yol açabilmekte olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır. Avrupa Birliği, 2004 yılında bitkisel ilaçların kullanımını ve halk sağlığını korumayı amaçlayan bir düzenleme yapmıştır (74). Burada amaç, bitkisel ilaçların tıbbi kayıt olmaksızın kullanılmamasını sağlayacak bir kayıt sistemini hayata geçirmektir. Farmakolojik şartlar ve kalite standartları, lisanslı tıp ilaçları ile aynı koşulları içermektedir. Hastaların bilgilendirilmesi konusunda ve geleneksel kullanıma dayandırılmış endikasyonlar açısından, etiketlenmiş şekilde ruhsatlı ilaçlarla benzerlik göstermektedir. Üye ülkelerden 2005 tarihinden itibaren de bu yönergeye uymaları istenmiştir. Sağlık hizmetlerini sunanlar ve bu hizmetleri geliştiren sağlık endüstrisinin, niçin toplumun önemli bir kesiminin hastalıklarının tedavisini modern tıbbın dışında aramaktadır diye düşünmesi ve buna uygun politikalar ve çözüm yolları üretmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kanun düzenleyiciler, bitkisel ilaçları tedavide sunanlar ve halk (hastalar) arasında kurulacak iyi bir bağlantı sisteminin kabul edilebilir güvenlikteki bitkisel ilaçların seçiminde

yardımlı olacağına inanmaktayız. Dünya sağlık örgütünün (WHO) yaptığı bir çalışmada, dünya nüfusunun yaklaşık olarak %70-80'ninin sağlıkları konusunda primer olarak bitkisel kökenli ilaçlara güvendiklerini ortaya koymuştur (75). Son yıllarda, reçete gerektirmeyen sağlıkla ilgili alanda kullanılan bitkilerin veya diğer alternatif yöntemlerin gelişmiş ülkelerde gittikçe artan bir popülariteye sahip olduğu gözlenmektedir. Bu ürünlere olan ilgideki artış ürünlerin etkinliği, yan etkileri ve güvenilirliği konularındaki endişeyi de beraberinde getirmektedir. Bitkisel ürünler; tarımda kullanılan böcek ilaçları, ağır metaller, kimyasal toksinler ve mikroplarla kontamine olabilmektedir (76). İnsanların çoğu, standartlara uygun olarak üretilen doğal ilaçların sentetik ürünlerden daha güvenli olduğuna inanmaktadır. Bitkisel ilaçlar, ilaç sayılmayan besinler olarak kabul edilmektedir. Yohimbin, hem reçete ile alınabilen hem de bitkisel bir destek ürünüdür. Kearney ve ark.ları, yohimbine bağlı olarak bildirilen yan etkileri araştırmışlar (77), 2000-2006 yılları arasındaki elektronik bilgi veri tabanlarını incelemişler ve gittikçe artan bir oranda yan etkiler saptamışlardır. 2000 yılında 1,8 olgu iken 2006 yılında 8 olguya yükselmiştir. Gastrointestinal sıkıntı, taşikardi, anksiyete/ajitasyon, hipertansiyon, artmış motor aktivite ve tremor gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Yohimbin'in "emniyetli besinsel sağlık takviyesi olup olmadığı"nın yeniden gözden geçirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir.

Sonuç

Tamamlayıcı/alternatif tıp ile ilgili bilgiler; bu ürünleri kullanan kişi, arkadaş ve internet gibi farklı kaynaklardan elde edilmektedir. Birçok kişi için internet, sağlık hizmeti bilgisinin önemli bir kaynağıdır. Google arama motoruna "alternatif tıp" anahtar kelimesi yazıldığında yaklaşık olarak 40 milyon sonuç çıkmaktadır. Buradan elde

edilen bilgilerin büyük bir kısmı ise güvenilirlikten uzak, uygunsuz ve bazen de tehlikeli olabilmektedir. Burada iki tehlike gözükmemektedir: (1) Tamamlayıcı/alternatif tıp uygulayıcılarının, hastalarına tedavilerinin riskleri veya bu tedavilerin etkinliği hakkında doyurucu bilgi vermedeki yetersizlik, (2) uygulayacakları tedavinin zararlı olabileceği olasılığı. Sağlıkla ilgili kanıta dayalı tıp zemininde yeri olmayan tedavilerin uygulanması veya salık verilmesi etik değildir. Tıp etiğinin zarar vermeme ve tedavi şeklinin hasta tarafından seçimi gibi birçok köklü prensipleri ihlal edilebilmektedir. Günümüzde, tamamlayıcı/alternatif tıbbın gözde oluşu, tıbbi etiğe dair birçok değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Tamamlayıcı/Alternatif tıp uygulayıcıları tarafından sunulan öğütlerin aldatıcı ve tehlikeli olabileceği konuları tartışılmaktadır. Tamamlayıcı/alternatif tıbbın etik konuları hakkında çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin son yıllardaki popülaritesi göz önüne alındığında, bu konunun önemi ortaya çıkmaktadır. Gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde bir çok insan, sağlıkları ile ilgili olarak tamamlayıcı/alternatif tıp yöntemlerine güçlü bir şekilde bel bağlamıştır. Bu nedenle, yerel, yöresel tıbbi uygulamalarda kullanılan bitkilerin çağdaş tıpta kullanımının değerlendirilmesi ve bu bitkilerin terapötik etkinliğinin irdelenmesi gerekmektedir. Bu bölümde bahsedilen yöntemler, insanlardaki cinsel fonksiyon bozukluklarını tedavi etmek ve cinsel aktivite artışını sağlamak amacıyla geleneksel olarak yaygın bir şekilde kullanılan yöntemlerdir. Cinsel fonksiyon bozukluklarının tedavisi için günümüzde kullanılmakta olan modern tıp tedavilerinin varlığına rağmen, herhangi bir zararlı yan etkisi olmayan ve de cinsel fonksiyonları düzeltebilecek etkili bir alternatif tedavinin, terapötik armamentoryuma son derece yardımcı olacağına inanmaktayız. Bitkisel ilaçların cinsel sağlık üzerine olan etkilerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesinin önündeki en

büyük engel, bu bitkilerin doğru bir şekilde tespiti, etkilerinin objektif olarak nasıl kanıtlanacağı ve bilimsel olarak nasıl değerlendirileceğidir. Eldeki bilgiler ve yapılan hayvan çalışmaları, insanlarda bu bitkilerin potansiyel olarak kullanımları, yan etkileri ve uygun dozları için daha sistematik klinik tecrübeler gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. Results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-1575.
2. Ernst E. Advice offered by Practitioners of Complementary/Alternative Medicine. *Evaluation & the Health Professions* 2009;32(4): 335-42.
3. Francoeur RT. Sexuality and spirituality: The relevance of the eastern traditions. *SIECUS Report* 1992; Report No. 20(4).
4. Brotto LA, Krychman M, Jacobson P. Eastern approaches for enhancing women's sexuality: mindfulness, acupuncture, and yoga. *J Sex Med* 2008;5:2741-2748.
5. Dhikav V, Karmarkar G, Gupta M, Anand KS. Yoga in premature ejaculation: a comparative trial with fluoxetine. *J Sex Med* 2007;4:1726-1732.
6. Sezen K. Akupunkturun tarihi. Akupunktur: teorik ve pratik. İstanbul, MN Medikal&Nobel, 2002, pp23-27.
7. Tam T. Chi and libido. Chattanooga, TN: Ying yang house, 2006.
8. Tharakan B, Manyam BV. Botanical therapies in sexual dysfunction. *Phytotherapy Research* 2005;19:457-463.
9. Crimmel AS, Conner CS, Monga M. Withered Yang: a review of traditional Chinese medical treatment of male infertility and erectile dysfunction. *J Androl* 2001;22:173-182.
10. Zamble A, Martin-Nizard F, Sahpaz S, Reynaert ML, Staels B, Bordet R, Duriez P, Gressier B, Bailleul F. Effects of microdesmis keayana alkaloids on vascular parameters of erectile dysfunction. *Phytotherapy Research* 2009;23: 892-895.
11. Zamble A, Yao D, Martin-Nizard F et al. Vaso-activity and antioxidant properties of microdesmis keayana roots. *J Ethnopharmacol* 104:263-269.
12. Chen J, Chiou WF, Chen CC, Chen CF. Effect of the plant-extract osthole on the relaxation of rabbit corpus cavernosum tissue in vitro. *J Urol* 2000;163:1975-1980.
13. Chong SKF, Oberholzer VG. Ginseng-is there a use in clinical medicine? *Postgraduate Med J* 1988;64:841-846.
14. Brekhman II, Dardymov IV. New substances of plant origin which increase non-specific resistance. *Ann Rev Pharmacol* 1969;9:419-430.
15. Kang SY, Schini VB, Kim ND. Ginsenosides of the proto-panaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Sci* 1995;56:1577-1586.
16. Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior, and nitric oxide. *Ann NY Acad Sci* 2002;962: 372-377.
17. Murphy LL, Cadena RS, Chavez D, Ferraro JS. Effect of American ginseng (panax quinquefolium) on male copulatory behavior in the rat. *Physiol Behav* 1998;64:445-450.
18. Joanna Thompson Coon and Edzard Ernst. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Safety* 2002; 25 (5):323-344.
19. Dega H, Laporte J-L, Frances C, Herson S, Chosidow O. Ginseng as a cause for Stevens-Johnson syndrome? *Lancet* 1996;347:1344-1345.
20. Ryu S-J, Chien Y-Y. Ginseng associated cerebral arteritis. *Neurology* 1995;45: 829-830.
21. Ries CA, Sahud MA. Agranulocytosis caused by Chinese Herbal Medicines. *JAMA* 1975; 231:352-355.
22. Choi YD, Xin ZC, Choi HK. Effect of Korean red ginseng on the rabbit corpus cavernosal smooth muscle. *International Journal of Impotence Research* 1998;10:37-43.
23. Sharma RK, Kalra J. Ginsenosides are potent and selective inhibitors of some calmodulin-dependent phosphodiesterase isozymes. *Biochemistry* 1993;32:4975-4978.
24. Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of Sex & Marital Therapy* 1998;24:139-143.
25. Gauthaman K, Ganesan AP, Prasad RN. Sexual effects of puncturevine (Tribulus terrestris) extract (protodioscin): an evaluation using a rat model. *J Altern Complement Med* 2003; 9:257-265.

26. Tomova M, Gjulemetova R, Zarkova S, Peeva S, Pangarova T, Simova M. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris* L. with a stimulating action on the sexual functions. *Int Conf Chem Biotechnol Biol Act Nat Prod(Proc) 1st* 1981;3:298–302.
27. Koumanov F, Bozadjieva E, Andreeva M, Platonova E, Ankov V. Clinical trial of Tribestan. *Exper Med* 1982;2–4.
28. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RNV, Ng, SC. History of herbal medicines with an insight on the pharmacological properties of *Tribulus terrestris*. *Ageing Male* 2001;4:163–169.
29. Dahlof LG, Larsson K. Interactional effects of pudendal nerve section and social restriction on male rat sexual behaviour. *Physiol Behav* 1976;16:757–762.
30. Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RNV, Ng, SC. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosal smooth muscle in vitro. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:22–26.
31. Seo SI, Kim SW, Paick JS. The effects of androgen on penile reflex erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl* 1999;1:169–174.
32. Zheng BL, He K, Kim CH, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, Lu Y, Yan SJ, Qien LC, Zheng QY. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology* 2000;55:598–602.
33. Zenico T, Cicero AFG, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia* 2009;41:95–99.
34. Pan L, Xia X, Feng Y, Jiang C, Huang Y. Exposure to the phytoestrogen daidzein attenuates apomorphine-induced penile erection concomitant with plasma testosterone level reduction in dose- and time-related manner in adult rats. *Urology* 2007;70(3):613–617.
35. Huang Y, Pan L, Xia X, Feng Y, Jiang C, Cui Y. Long-term effects of phytoestrogen daidzein on penile cavernosal structures in adult rats. *Urology* 2008;72:220–224.
36. Brien SE, Heaton JP, Racz WJ, Adams MA. Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *J Urol* 2000;163:1315–1321.
37. Moreland RB. Pathophysiology of erectile dysfunction: the contributions of trabecular structure to function and the role of functional antagonism. *Int J Impot Res* 2000;12(4):S39–46.
38. Kho G, Sweep CGJ, Chen X, Rabsztyrn PRI, Meuleman EJH. The use of acupuncture in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:41–46.
39. Yaman LS, Kiliç S, Sarica K, Bayar M, Saygin B. The place of acupuncture in the management of psychogenic impotence. *Eur Urol* 1994;26:52–55.
40. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating erectile dysfunction: a systematic review. *BJU Int* 2009;104:366–370.
41. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–1813.
42. Ma SX. Enhanced nitric oxide concentrations and expression of nitric oxide synthase in acupuncture points/meridians. *J Altern Complement Med* 2003;9:207–215.
43. Engelhardt PF, Daha LK, Zils T, Simak R, König K, Pflüger H. Acupuncture in the treatment of psychogenic erectile dysfunction: First results of a prospective randomized placebo-controlled study. *Int J Impotence Res* 2003;15:346.
44. Dhikav V, Karmarkar G, Gupta M, Anand KS. Yoga in Premature Ejaculation: A Comparative Trial with Fluoxetine. *J Sex Med* 2007;4:1726–1732.
45. Mamtani R, Mamtani R. Ayurveda and yoga in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev* 2005;13:155–162.
46. Brown RP, Gerbarg PL. Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: Part I—Neurophysiologic model. *J Altern Complement Med* 2005;11:189–201.
47. Gupta N, Khera S, Vempati RP, Sharma R, Bijlani RL. Effect of yoga based life style intervention on state and trait anxiety. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006;50:41–47.
48. Ray US, Hegde KS, Selvamurthy W. Improvement in muscular efficiency as related to a standard task after yogic exercises in middle aged men. *Indian J Med Res* 1986;83:343–348.
49. Khalsa SB. Yoga as a therapeutic intervention: A bibliometric analysis of published research studies. *Indian J Physiol Pharmacol* 2004;48:269–285.

50. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: The patient's perspective. *J Sex Med* 2005;2:110-114.
51. Hellstrom WJ. Current and future pharmacotherapies of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3:332-341.
52. Ratnasooriya WD, Dharmasiri MG. Effects of Terminalia catappa seeds on sexual behavior and fertility of male rats. *Asian J Androl* 2000; 2:213-219.
53. Chen ZX. Control study on acupuncture and medication for treatment of primary simple premature ejaculation. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(1):13-5.
54. Kusimba J, Voeten HA, O'Hara HB, Otiido JM, Habbema JD, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ. Traditional healers and the management of sexually transmitted diseases in Nairobi, Kenya. *Int J STD AIDS* 2003;14:197-201.
55. Sharma JK, Mishra VK, Varma RC, Agarwal VD. Principles of rasayana and vajikarna therapy in Susruta samhita and its application in mental health. *Sachitra Ayurveda* 1990;32: 239-242.
56. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-1813.
57. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science* 1984;225:847-849.
58. Pittler MH, Ernst E. Trials have shown yohimbine is effective for erectile dysfunction. *BMJ* 1998; 317:478 (editorial letter).
59. Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *J Sex Med* 2010;7:39-49.
60. Lebreton T, Herve JM, Gorny P, Worcel M, Botto H. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002;41:608-613.
61. Singh G. Herbal aphrodisiacs: a review. *Indian Drugs* 1998;35:175-181.
62. Indurwade NH. Herbal plants with aphrodisiac activity. *Indian Drugs* 2005;42: 67-72.
63. Jha NK, Jha AK. Aphrodisiac Indian herbs. *Phytopharm* 2005;2:12-18.
64. Kenjale R, Shah R, Sathaye S. Effects of Chlorophytum borivilianum on Sexual Behaviour and Sperm Count in Male Rats. *Phytotherapy Research* 2008;22:796-801.
65. Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RN. Aphrodisiac properties of Tribulus terrestris extract (protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sci* 2002;71:1385-1396.
66. Ang HH, Cheang HS, Yusof AP. Effects of Eurycoma longifolia Jack (Tongkat Ali) on the initiation of sexual performance of inexperienced castrated male rats. *Exp Anim* 2000; 49:35-38.
67. Ang HH, Lee KL. Effects of Eurycoma longifolia Jack on libido in middle-aged male rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2002;13:249-254.
68. Hadidi KA, Aburja T, Battah AK. A comparative study of Ferula harmonis root extracts and sildenafil on copulatory behavior of male rats. *Fitoterapia* 2003;74:242-246.
69. Arletti R, Benelli A, Cavazzutti E, Scarpetta G, Bertolini A. Stimulating property of Turnera diffusa and Pfaffia paniculata extracts on the sexual-behavior of male rats. *Psychopharmacology* 1999;143:15-19.
70. Kamtchouing P, Mbongue GY, Dimo T, Watcho P, Jatsa HB, Sokeng SD. Effects of Aframomum melegueta and Piper guineense on sexual behaviour of male rats. *Behav Pharmacol* 2002;13:243-247.
71. Yen TT. Stimulation of sexual performance in male rats with the root extract of dinh lang (policias fruticosum L). *Acta Physiol Hung* 1990;75:61-67.
72. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med*. 1993;328:246-252.
73. Astin JA. Why patient use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998; 279:1548-53.
74. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council [online]. m URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf.
75. Akerele O. Nature's medicinal bounty: don't throw it away. *World Health Forum* 1993;14, 390-395.
76. Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere* 2003; 52: 1361-1371.
77. Kearney T, Tu N, Haller C. Adverse Drug Events Associated with Yohimbine-Containing Products: A Retrospective Review of the California Poison Control System Reported Cases. *Ann Pharmacother*. 2010 May 4 (Epub ahead of print).

Vücutta aşırı ölçüde yağ dokusu bulunması obezite olarak adlandırılır. “Obese” sözcüğü Yunanca “obere” sözcüğünden türeyen bir isim olup, “çok yemek yiyen” anlamına gelmektedir. Türkçe’de kullanılan “obur” sözcüğü de muhtemelen aynı kökten gelmektedir.

İlk olarak 1620 tarihli Thomas Vener’in yazılarında görmemize karşın (1), obezitenin insan sağlığına olan etkilerinden Hipokrat, Galen ve Avicenna’nın yazılarında bahsedilmektedir (2).

Obezite tanısında kullanılan kriterler daha çok hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu amaçla birçok test kullanılmış olup, son on yıldan beri beden kitle indeksi (BKİ)’nin hesaplanması daha standart bir ölçüm yöntemi olarak benimsenmiştir.

BKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekaresi olarak boya bölünmesi ile hesaplanır: $[BKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy(m}^2\text{)}]$

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Toplu (Overweight)	25-29,9
Obez	30-39,9
Morbid obez	>40

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı gittikçe artmaktadır. Obezite görülme sıklığında üst sıra-

larda bulunan Amerika Birleşik Devletlerinde 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artış göstermiştir ve 2025 yılında prevalansın %50 olması beklenmektedir (3).

Diğer gelişmiş ülkelerde de obezite rakamları A.B.D’yi yakından izlemektedir. İngiltere’de 1980 yılından 1991’e kadar hem erkek hem kadın popülasyonunda obezite prevalansı yaklaşık %100 oranında artmıştır (4). Hollanda’da 1976 ile 1997 yılları arasında obezite prevalansı erkeklerde %4.9’dan %8.5’a, kadınlarda ise %6.2’den %9.3’e yükselmiştir (5). Avrupa’da yapılan çalışmaların karşılaştırmalı verileri en düşük obezite prevalansının İsveç’te (erkeklerde %7, kadında %9) en yüksek prevalansın Litvanya’da (erkeklerde %22, kadında %45) olduğunu ortaya koymaktadır. Bu rakamlar çağımızdaki obezite epidemisinin A.B.D ile sınırlı olmadığını göstermektedir.

Ülkemizdeki obezite prevalansına bakıldığında batılı ülkelere farklı olmadığı görülmektedir. 24.788 kişinin katıldığı TUR-DEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasının sonuçları incelendiğinde kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı tespit edilmiştir. Bu prevalans kırsal kesimlerde %19.6 iken kentsel alanlarda %23.8 şeklinde dağılım göstermiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde obeziteye daha az rastlanmıştır (6).

Yaklaşık 25000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) sonuçlarında obezite insidansı daha yüksek (kadınlarda %36, erkeklerde %21.5) olarak bulunmuştur (7).

TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında Onat ve arkadaşları tarafından; 1990’dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı, 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu bildirilmiştir (8).

Obezite hastalarında görülebilen komplikasyonlar (9) aşağıda özetlenmiştir:

1. Metabolik komplikasyonlar (Tip 2 diyabet, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, gut, uyku bozuklukları)
2. Kardiyovasküler sistem anomalileri (SVH, KKY, KAH, HT)
3. Solunum sistemi hastalıkları (Obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku apne sendromu)
4. Sindirim sistemi hastalıkları (karaciğer ve safra kesesi hastalığı)
5. Üreme sistemi anomalileri
6. Sinir sistemi hastalıkları (Adiposis dolorosa, psödotümör serebri)
7. İmmün sistem disfonksiyonu
8. Deri hastalıkları
9. Göz hastalıkları
10. Cerrahi komplikasyonlar (anestezi riskleri, yara komplikasyonları, enfeksiyonlar, insizyonel herni vs.)
11. Kanser (Meme, kolon, serviks, endometrium, over, böbrek, prostat)
12. Mekanik komplikasyonlar (Artrit, artmış karın içi basınç)
13. Psikososyal komplikasyonlar

Obezite ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki ilk olarak “Tıbbın Kanunu” isimli kitabında Avicenna tarafından tarif edilmiştir (10). Ancak obezitenin üreme sistemine olan etkisi daha sıklıkla kadınlarda araştırılmış, birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Erkeklerde yapılan çalışmalar nispeten da-

ha azdır ve patofizyolojisi halen netlik kazanmamıştır (11). Obezitenin fertilité azalması ile ilişkisi birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Sallmen ve arkadaşlarının (12) 2006 yılında yaptıkları 1329 çiftin değerlendirildiği çalışmada; son 4 yıldaki gebelik mevcudiyeti değerlendirilmiş, erkeğin BKİ artışı ile infertilite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR:1.12, 95% CI).

Ramlau-Hansen ve arkadaşları (13) Danimarka’da 47835 gebe kadını değerlendirmişlerdir. Kadınlarda 12 aydan daha uzun süredir canlı doğum ile sonuçlanan gebeliğin elde edilememesi azalmış doğurganlık (subfecundity) olarak tanımlanmış olup, erkeğin BKİ’ne göre bu veriler analiz edilmiştir. Sonuç olarak erkeğin BKİ artışı ile azalmış doğurganlık arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (BKİ: 25-29.9 kg/m²- OR:1.15, BKİ:>30 kg/m²- OR:1.49). Norveç’te ikinci trimestirdeki 26303 gebenin ve eşinin değerlendirildiği yakın zamanlı çalışmada da (14) infertilite ile erkeğin BKİ arasındaki ilişki araştırılmış, daha önceki çalışmalara benzer sonuçlara ulaşılmıştır (BKİ: 25-29.9 kg/m²; OR:1.19, BKİ:>30 kg/m²; OR:1.36).

Obez erkeklerin fertilité durumları birçok faktöre bağlı olmakla birlikte hormonal değişiklikler ana rolü oynamaktadır. Testosteron’un östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi periferik yağ dokusunda fazla miktarda bulunmakta ve obez erkeklerde dolaşımdaki östrojen seviyesinde artışa neden olmaktadır. Sitokrom p-450 aromataz enzimi; 15. kromozomun uzun kolunda lokalize olan CYP19 geninin bir ürünüdür. Toplamda 480 üyesi bulunan sitokrom p450 ailesinin bir üyesidir. İnsanlarda gonadlar dışında adipoz dokuda, kemikte, beyinde, plasentada ve fetal karaciğerde bulunmaktadır (15). Esas olarak testosteron’un östradiol’e dönüşümü olmak üzere, androstenedion’un östron’a, DHEA’un ise östriol’e dönüşümünü sağlamaktadır. Artan östrojen hipotalamusta GnRH üretimini inhibe ederek FSH ve LH seviye-

lerinde azalmaya yol açmaktadır. Gonadotropinlerin azalmasına bağlı olarak testiküler fonksiyonda azalma, testosteron üretiminde azalma, intratestiküler ve dolaşımdaki testosteronda azalma meydana gelmektedir (16).

De Boer ve arkadaşlarının (17) aromataz inhibitörü letrozol ile yaptıkları çalışmada; 6 haftalık tedavi sonunda morbid obez hastaların testosteron ve LH seviyeleri değerlendirilmiş, her ikisinde de başlangıçta ölçülen değere göre 3 kat artış saptanmış, (T: 7.5 ± 1.0 'den 23.8 ± 3.0 nmol/l $p < 0.001$), (LH: 4.5 ± 0.8 'den 14.8 ± 2.3 U/l $p < 0.001$) östradiol seviyelerinde de anlamlı bir azalma kaydedilmiştir (Ö: 120 ± 20 'den 70 ± 9 pmol/l $p = 0.006$).

Dolaşımdaki fazla östrojenin negatif feedback'i dışında obezitede, GnRH salınımına etki eden başka faktörler de araştırılmıştır. Blank ve arkadaşlarının obezite hastalarında yaptıkları çalışmada; GnRH infüzyonu sonrası hem obez hem de kontrol grubunda LH seviyesinde yükselme saptanmıştır. Sonrasında bir opioid antagonisti olan Naloksen verildiğinde yalnızca obez grubundakilerin LH seviyelerinde anlamlı ($p < 0.01$) bir artış olduğu görülmüştür (18). Sonuç olarak obez erkeklerde endojen opioidlerin hipogonadotropik hipogonadizm patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürmüşlerdir.

İnhibin B, Sertoli hücreleri tarafından sekrete edilen, spermatojenik aktiviteyle ilişkili bir glikoproteindir. Gonadotroplarda FSH sekresyonunu inhibe eder. Obez erkeklerde İnhibin B düzeyinin değişiklik gösterdiğine dair birçok çalışma vardır. Globerman ve arkadaşları (19) obez erkeklerde kontrol grubuna göre daha düşük İnhibin B düzeyleri saptamışlardır. Aynı şekilde Winter ve arkadaşları (20) BKİ ile İnhibin B arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, ortalama İnhibin B seviyelerinin BKİ arttıkça azaldığını göstermişlerdir (BKİ < 25: 248 ± 83 pg/ml, BKİ 25-30: 231 ± 98 pg/ml, BKİ > 30: 183 ± 46 pg/ml $p < 0.05$). Obezitenin, Sertoli hücre

fonksiyonu ve spermatogenezin baskılanması gibi doğrudan etkileri olduğunu öne süren araştırmacılar da vardır (11).

Obezitenin sperm sayısı, hareketi ve morfolojisi üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir. Jensen ve arkadaşlarının yaptıkları 1558 semen analizi içeren çalışmada, toplu (overweight) ve obez erkeklerde ortalama sperm konsantrasyonunu 39 milyon, normal erkeklerde 46 milyon olarak saptamışlardır (21). Oligospermi prevalansı da toplu ve obez erkek grubunda yüksek bulunmuştur (%24.4-21.7). Ancak BKİ artışı ile sperm konsantrasyonu azalması arasında doğru orantı gösterilememiştir. Yine bu çalışmada BKİ artışı ile anormal sperm morfolojisi arasında bir ilişki olmadığı ortaya konulmuştur.

Başka bir çalışmada Magnusdottir ve arkadaşları semen analizinde patoloji bulunmayan erkeklerde BKİ ölçümü yapmışlar ve sperm konsantrasyonu-total sperm sayısı ile BKİ arasında istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır (22).

Obezite ile sperm hareketi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlarla karşılaşmıştır. Jensen ve arkadaşlarının (19) ve Fejes ve arkadaşlarının (23) çalışmalarında BKİ'nin artışı ile motil sperm yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber Kort ve arkadaşlarının 520 erkeğin semen analizi verilerini değerlendirdiği ve BKİ ölçümü yaptığı çalışmalarında; BKİ ile total motil sperm sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (24).

Leptin, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur (25). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda -7q31- bölgesinde bulunan OB geni tarafından kodlanır (26). Başlıca adipositlerden sentezlenir (27). Aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamatör sitokinler (TNF- α , IL-1) leptin salınımını artırır. Açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron salınımını azaltır (28). Leptin etkilerinin çoğu, hipotalamustaki re-

septörlerine bağlanma sonucu ortaya çıkar ancak periferik etkileri de vardır (29). Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptitY'nin (NPY) arkuat nükleustan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir (30).

Obezite, hem leptin yokluğunda hem de yüksek leptin düzeylerinde ortaya çıkabilmekle birlikte asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündüren bulgular vardır ve leptin rezistansı sıklıkla insülin rezistansı ile birlikte dir. Ancak obez insanlarda kan leptin konsantrasyonu genellikle artmıştır. Bu kişiler bir bakıma leptine duyarsızdırlar (31).

1950'lerin sonlarında, aşırı yiyen ve az enerji tüketen obez farelerde genetik bir bozukluk tanımlanmıştır. Gen ob geni ve mutasyonlu obez farelerde ob/ob olarak isimlendirilmiştir (32). Obez ob/ob farelerin bir türünün genetik olarak hipotalamik hipogonadizm göstermeleri ve steril olmaları, sterilitelerinin kilo verme ile düzelmemesi, leptinin üreme fonksiyonundaki rolünü düşündürür. Bu farelere leptin verilmesi ile puberte başlamış ve infertilite düzelmiştir (33).

Leptinin reproduktif sisteme etkisinin santral mi yoksa gonadlarda lokal mi olduğu açık değildir. Zorn ve arkadaşları infertilite problemi ile başvuran 210 hastada leptin düzeyleri ile sperm parametreleri ve hormonal özellikleri arasındaki ilişkileri incelemişlerdir (34). Leptin ve BKİ arasında güçlü korelasyon bulunurken, leptin seviyesi ile sperm hareketleri ve morfolojisi arasında ilişki bulunmamıştır. Serum leptin seviyesi ile İnhibin B, total testosteron ve SHBG arasında ters bir ilişki saptanmış olup, bu leptin ile testis işlevi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür. Bu ilişki FSH ve LH'den bağımsız olup leptinin Leydig hücre işlevini düzenleyerek etkilediğini göstermektedir.

İnfertil oligospermik erkeklerde serum leptin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışma-

da (35) normospermik erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum leptin seviyeleri saptanmıştır. Serum leptininin sperm konsantrasyonu ile ilişkisi anlamlı bulunmamış ancak vücut ağırlığı ve BKİ ile anlamlı oranda ilişkili olduğu, serum testosteron düzeyi ile ters orantılı olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak obez erkeklerde yapılan çalışmalarda leptin düzeyleri ile bazal ve hCG ile uyarılmış testosteron düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişkiler olduğu gösterilmiştir (36). Bu durumda, dolaşımdaki leptin fazlasının obez erkeklerde testosteron düzeylerinin azalmasına katkıda bulunduğu teorisi desteklenmektedir (37).

Abdominal yağ doku lipolitik uyarınlara çok duyarlıdır ve obez kişilerde portal ve sistemik dolaşıma bol miktarda serbest yağ asidi salınımı meydana gelir. Salınan serbest yağ asitleri; karaciğerden insülin uptake'nin azalmasına, hepatik glukoneogenezin artmasına ve hepatik insülin direncine neden olmaktadır. Obez erkeklerde klasik hipogonadizm klinik belirtilerinin olmaması; insülin direncine bağlı reaktif hiperinsülinemi sonucu karaciğerde SHBG üretiminde azalma olması ile açıklanabilir. Dolaşımdaki testosteronun aktif olan kısmı serbest fraksiyonu olduğundan, SHBG azalmasına paralel olarak bağlı testosteronun azalması kliniğe yansımamaktadır (38).

Çevresel toksinlerin erkek fertilitesi üzerine olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (39,40). Bu toksinlerin büyük çoğunluğu yağda çözünbilme özelliğine sahip olup yağ dokularında birikmeye eğilimlidir, dolayısıyla obez erkekler büyük risk altındadırlar (41,42). Magnusdottir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, böcek ilacı yapımında ve kağıt endüstrisinde kullanılan organoklorun serum düzeyinin, erkekte BKİ ve infertilite ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (20).

Testiküler ısı artışının spermatogenezini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (43). Varikosel ve kriptorşidizm; testiste

lokal ısı artışına neden olup semen parametrelerini bozan, sık karşılaşılan hastalıklardır. Obez erkeklerde, özellikle uyluk bölgesi ve skrotal bölgedeki yağ dokusu artışı testislerde ısı artışına neden olmaktadır (44). Ek olarak obezite hastaları incelendiğinde, sıklıkla düşük fiziksel aktivitede bulunan, uzun süre oturur pozisyonda kalan bir yaşam tarzı sürdürdükleri gözlenmiştir. Taksi şöförleri, paraplejik hastalarda da gözlenen bu durumun lokal olarak testiküler ısı artışına yol açtığı ve sperm üretimini etkilediğini gösteren araştırmalar mevcuttur (45-49).

Obez erkeklerde; kilo kaybının, sperm parametreleri ve fertilité üzerine olan etkilerini ortaya koyan yeterli çalışma yoktur. Yapılan bir çok çalışma kilo vermenin hormonal profil üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. Kaukua J ve arkadaşlarının çalışmasında, BKİ >35 kg/m² olan 19 hasta tedavi programına alınmıştır (50). 10 hafta sonunda hastalar ortalama 21 kg vermişlerdir. Yapılan analizlerde SHBG ve testosteron (serbest ve total) düzeylerinde artış saptanmıştır. Yine Niskanen ve arkadaşlarının yaptıkları 58 obez hastanın değerlendirildiği çalışmada düşük kalorili diyet ile 9 haftada 14.3 +/- 9.1kg verilmiş, benzer şekilde SHBG ve testosteron düzeylerinde belirgin bir yükselme görülmüştür (51).

Sonuç

Obezitenin, özellikle abdominal fenotipinin, üreme sistemine etkisi sadece kısmen anlaşılabilmektedir. Sperm parametrelerindeki değişimlerden büyük olasılıkla obezite ile ilişkili hormonal değişiklikler sorumludur. Dolaşımdaki östrojenin artması hipotalamo-hipofizer gonadal eksenin baskılanmaya (FSH, LH, T düşüklüğü) neden olmaktadır. Bu hastalarda saptanan düşük İnhibin-B düzeyleri; spermatogenez aktivitesinin azaldığının bir göstergesidir. Sperm sayısında anlamlı düşüşler gözlenmesine rağmen, sperm hareket ve morfolojisine dair çelişkili so-

nuçlar ortaya konmuştur. Dolaşımdaki leptin seviyelerinin fazlalığı da etyolojide rol oynuyor gibi görünmektedir. Hastaların serum testosteron düzeyindeki düşüklükleri, leptin'in Leydig hücresi üzerine olan etkisi ile açıklanmaktadır.

Kaynaklar

1. Barnett R. Obesity. *Lancet* 2005;365:1843.
2. Abdel-Halim RE. Obesity: 1000 years ago. *Lancet* 2005;366:204.
3. Zimmerman RL. The obesity epidemic in America *Clin Fam Pract* 2002;4(2):229.
4. Bjorntorp P. Obesity *Lancet* 1997; 350:423-26.
5. Visscher TLS, Kromhout D, Seidell JC. Long-term and recent time trends in the prevalence of obesity among Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26: 1218-1224.
6. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
7. Hatemi H ve ark. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler* 2002;11(1 eki):1-15.
8. Onat A, Sansoy V, Erer V, Başar O, Ceyhan K. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması, Argos İletişim 2001.
9. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid metabolizması Hekim için tanı ve tedavi rehberi (Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizma Çalışma Grubu 2009 Ankara.)
10. Avicenna. The disadvantages of excessive weight. In: Avicenna. The canon of medicine, book IV: diseases involving more than one member; the Cosmetic art. Rome: Medical Press, 1593:173-174.
11. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature, *Fertil Steril* 2008;90:897-904.
12. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520-3.
13. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007;22:1634-7.

14. Nguyen R, Wilcox A, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;17:2488-93.
15. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD et al: Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis *Endocr Rev* 1994;15:342-355.
16. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:211-215.
17. Akingbemi BT. Estrogen regulation of testicular function. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:51.
18. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Res Bull* 1994;34:571-4.
19. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastropasty. *Endocr Res* 2005;31:17-26.
20. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl* 2006;27:560-4.
21. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863-70.
22. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Olafsdóttir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20:208-15.
23. Fejes I, Koloszar S, Szollosi J, Zavaczki Z, Pal A. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia* 2005;37:155-9.
24. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27:450-2.
25. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, et al. Structure-Function Studies of Human Leptin. *J Biol Chem*, 1998;273(52): 35245-35249.
26. Gong D, Sheng B, Pratley R, Weintraub B. Genomic Structure and Promoter Analysis of the Human obese Gene *J Biol Chem*, 1996;271 (8):3971-3974.
27. Jensen M, Moller N, Sreekumaran Nair K, Eissenberg P, Landt M and Klein S. Regional leptin kinetics in humans. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69:18-21.
28. Rexford S. Ahima, Jeffrey S. Flier *Leptin Annu Rev Physiol*, 2000;62:413-437
29. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*, 1999;130(8):671-680.
30. Michael Wallace A. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000;37:244-252.
31. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*, 1998;351: 737-742.
32. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, 2000;68:437-446.
33. Farid F. Chehab, Khalid Mounzih, Ronghua Lu, and Mary E. Lim Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275: 88-90.
34. Zorn B, Osredkar J, Meden-Vrtovec H, Majdic G. Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl* 2006.
35. Hanafy S, Halawa FA, Mostafa T, Mikhael NW, Khalil KT. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. *Andrologia* 2007;39: 177-80.
36. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3673-3680.
37. Strain GW, Zumoff B, Kream J, et al. Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism* 1982;31:871-875.
38. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460-464.
39. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1768-76.

40. Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *Br Med Bull* 2000;56:630-42.
41. Jimenez Torres M, Campoy Folgoso C, Canabate Reche F, Rivas Velasco A, Cerrillo Garcia I, Mariscal Arcas M, et al. Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in southern Spain giving birth by cesarean section. *Sci Total Environ* 2006;372: 32-8.
42. Munoz-de-Toro M, Beldomenico HR, Garcia SR, Stoker C, De Jesus JJ, Beldomenico PM, et al. Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina. *Environ Res* 2006;102:107-12.
43. Mieusset R, Bujan LE, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Inconstant ascending testis as a potential risk factor for spermatogenesis in infertile men with no history of cryptorchism. *Hum Reprod* 1997;12:974-9.
44. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the treatment of scrotal lipomatosis. *Br J Urol* 1981;53: 55-61.
45. Momen MN, Fahmy I, Amer M, Arafa M, Zohdy W, Naser TA. Semen parameters in men with spinal cord injury: changes and aetiology. *Asian J Androl* 2007;9:684-9.
46. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:15.
47. Bujan L, Daudin M, Charlet JP, Thonneau P, Mieusset R. Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum Reprod* 2000;15:1355-7.
48. Brindley GS. Deep scrotal temperature and the effect on it of clothing, air temperature, activity, posture and paraplegia. *Br J Urol* 1982;54:49-55.
49. Figa-Talamanca I, Cini C, Varricchio GC, Dondero F, Gandini L, Lenzi A, et al. Effects of prolonged automobile driving on male reproduction function: a study among taxi drivers. *Am J Ind Med* 1996;30:750-8.
50. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 2003;11:689-94.
51. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:208-15.

Obezite vücudun yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması şeklinde tanımlanabilir. Obezite vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile bulunan beden kitle indeksi (BKI) ile tanımlanır. Sağlıklı bireylerin BKİ'leri 18.5-24.9 kg/m^2 arasında değişmektedir. BKİ'leri 25-29.9 kg/m^2 arasında olanlar aşırı kilolu, 30 ve üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılmaktadır. BKİ'leri 30-34.9 arasında olanlar hafif (grade 1), 35-39.9 arasında olanlar orta (grade 2) ve 40 ve üzerinde olanlar aşırı (grade 3) obez olarak sınıflandırılır (1). Ayrıca kişinin vücut ağırlığı olması gereken ağırlığın %20-40 üzerinde ise hafif, %41-100 üzerinde ise orta ve %100'ün üzerinde ise şiddetli obezite olarak sınıflandırılabilir.

Şişmanlığın kişilerde oluşturacağı sağlık riskinin değerlendirilmesinde bel çevresi ölçümü ile BKİ kombinasyonu daha yararlı bilgiler verebilir. Sağlık riskini sadece BKİ ve vücut ağırlığı göstermez. Vücuttaki yağ dağılımı da önemlidir. Erkeklerde yağın vücudun üst kısımlarında (android) ve kadınlarda vücudun alt kısımlarında (jinekoid) toplanması kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları, hipertansiyonu, diyabet'i ve diğer obeziteye bağlı durumları predispoze eder (1).

Obezitenin oluşmasında aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sosyo – kültürel etmenler, gelir durumu, hormonal ve metabolik etmenler, genetik etmenler, psikolojik sorunlar, sık aralıklarla çok düşük enerjili diyet uygulama, sigara-alkol kullanma, antidepresanlar gibi bazı ilaçlar ile doğum sayısı ve doğumlar arası süre başlıca risk faktörleri olarak bulunmuştur (1).

Obezite Patofizyolojisi

Epidemik obezite çevresel ve davranışsal nedenlerle alınan enerji ile kullanılan enerji arasındaki farkın vücut yağ kitlesini artırmasıdır (Şekil 1) (2). Aşırı alınan enerji vücudun en büyük endokrin organı olan adipositlerde (yağ hücrelerinde) birikir. Enerji gerektiğinde adipositler içindeki yağlar serbest yağ asitlerine okside olur ve glukoneogeneze katılarak enerjide kullanılır. İnaktivitenin fizyolojisi konusunda bilinenler görece azdır. Egzersize bağlı olmayan termogenez, egzersizden daha fazla enerji harcamaktadır. Oturma ve sedanter yaşam gibi davranışlar, fiziksel aktiviteden farklı hücresel yanıtlar oluşturarak diyabet ve kalp hastalıkları için metabolik risk faktörlerinin gelişmesine yardım eder.

Metabolik hastalıkların oluşmasında günlük kas aktivitesinin önemli rolü vardır. Plazma trigliserid katabolizmasının, yüksek



Şekil 1 • Çevresel faktörlerin sürekli enerji düzeyini pozitif yönde etkilemesi sonucu vücut yağ kütlesinde artış olmaktadır (2).

dansiteli lipoproteine bağlı kolesterol (HDL)'ün ve diğer metabolik risk faktörlerinin kontrolünde iskelet kasında bulunan lipoprotein lipaz'ın önemli rolü vardır. Ayakta kalma ve hareketlilikteki azalma, kuvvetli egzersize göre lipoprotein lipaz regülasyonunu daha fazla etkiler ve metabolik disregülasyona yol açar.

Yağ depolanması veya kilo almanın sağlık riski oluşturması için patolojik yağ hücresi oluşumu ve yağın farklı vücut bölgelerinde birikmesi gerekmektedir. Yağın var olan adipozitlerde (hipertrofi) veya adipogenezis ile yeni oluşan yeni adipozitlerde birikmesi, visseral veya ektopik organlarda depolanması ve adipozit uyarımı ile diğer organ etkileşimleri gibi düzenekler metabolik sonuçlar doğurmaktadır. Pozitif kalorik denge oluşursa serbest yağ asitlerini depolamak için pre-adipozitlerden yeni adipozitler oluşur. Obezitede anahtar belirleyici pozitif enerji dengesi geliştiğinde depolanan yağ miktarı değil, nasıl depolandığı önemlidir. Adipozit hipertrofisi oluştuğunda metabolik bozukluklar gelişir. Buna karşın adipogenezis sırasında oluşan adipozit hiperplazisi metabolik olarak daha stabil bir durum yaratır. Yağ dokusu öncülleri olmadığı durumlarda, serbest yağ asidinin oksidasyonu sınırlı olacağından, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin lipotoksitesisi ortaya çıkacaktır. Böylelikle serbest yağ asitleri karaciğer ve kas gibi diğer bölgelerde depolanarak lokal veya sistemik insülin direncine yol açacaktır (3).

Normal yağ fiziolojisi enerji alımının eksikliği veya malnütrüsyon gibi nedenlerle bozulursa; hormonal, üreme ve gelişimsel anormalliklere yol açan lipodistrofi ortaya çıkar. Buna karşın aşırı yağlanma özellikle santral visseral yağ depolarından enflamatuvar salgıların ortaya çıkmasını sağlayarak insülin direnci ve serumda dolaşan serbest yağ asitlerinin oranını artırır.

Obezite ve Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için hızla artan şekilde önemli sağlık sorunu olmaya devam ediyor. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Taraması (National Health and Nutrition Examination Surveys=NHANES) verilerine göre 2005-2006 yıllarında 20-75 yaş grubu erişkinlerin %67.3'ü aşırı kilolu veya obez iken, %35.1'i obez olarak bulunmuştur (4). NHANES verilerine göre 1988 yılı ile 2006 yılları arasında obezite oranı iki kat artarken, aşırı kiloluların oranı %32-34 arasında stabil kalmıştır. Amerikan verilerine göre obezite sıklığı gittikçe artmaktadır (4).

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Türkiye'nin yedi coğrafik bölgesindeki yedi ilde 14 sağlık ocağı bölgesinde 30 yaş üstü 15468 bireyi kapsayan "Sağlıklı Beslenelim Kalbimizi Korumalım" araştırmasında erkeklerin %21.2 ve kadınların %41.5'inde obezite saptanmıştır (5). Bu çalışmada BKİ 40-69 yaş grubunda doğrusal olarak artarken, 70 yaş sonrası düşmektedir. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı- Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğünce yapılan beyana dayalı "Ulusal Hanehalkı Araştırması" sonuçlarına göre; ülkemizde 18 yaş ve üzeri bireylerde fazla kilolu olanların sıklığı %31.35, obezite sıklığı ise %12.02 olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan 1999-2000 yılları arasında 23.888 erişkin olguyu kapsayan Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) sonucuna göre erkeklerin %40, kadınların %50'i ve genel erişkin nüfusun %44.4'nün BKİ'le-

ri 25 kg/m²'in üzerinde bulunmuştur. Obezitenin BKİ >30 kg/m² olarak kabul edildiği erişkin 3681 kişiyi kapsayan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 1990 değerlendirmesinde obezitenin görülme sıklığı %16.4 iken, 1997-1998 yılı değerlendirmesinde %28.6 olarak saptanmıştır. Buna göre sekiz yıl içinde obezite görülme sıklığı erkeklerde %65 ve kadınlarda %50 oranında artmıştır. Diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de obezite sıklığı gittikçe artmaktadır (5).

Obezite ve Erkek Cinsel İşlev Bozukluğu Epidemiyolojisi

Güncel hesaplamalar dünyada 1.6 milyar kişinin aşırı kilolu ve 400 milyon kişinin de obez olduğunu göstermektedir (6). Cinsel işlev bozukluğunun (CIB) obeziteye yol açtığını gösteren çalışmalar olmamasına rağmen, son yıllarda obezitenin CIB'e yol açtığını gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Obezitenin CIB için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemek zordur. Ancak obezite erkek ve kadın CIB'leri için her biri bağımsız birer risk faktörü olan dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, depresyon gibi vasküler risk faktörleri için bağımsız bir risk faktörüdür. Erektile disfonksiyon (ED) ve kadın CIB tanılarının farklı yapılması, bazı çalışmalarda CIB tanısı için beyanın kullanılması ve çalışmaların farklı topluluklarda yapılması nedeniyle obezite ve CIB epidemiyolojisini araştıran çalışmaların meta-analizini yapmak güçtür.

İngiltere, İspanya, Almanya, İtalya, Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'ni kapsayan altı ülkede yapılan bir çalışmada ED görülme sıklığı normal kilolu (BKİ <24.9) erkeklerde ters orantılı, aşırı kilolu (BKİ 25-29.9) erkeklerde ilişkisiz ve obezlerde (BKİ >30) doğru orantılı bulunmuştur (7). Massachusetts Male Aging Study (MMAS)'nin komponenti şeklinde yayımlanan iki pros-

pektif gözlemsel çalışmada sekiz yıldan fazla bir süre izlenen 40-70 yaş grubu erkeklerin BKİ >28 ve 30 olanlarında ED sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Finlandiya'da yapılan 50-70 yaşındaki 1130 erkeği kapsayan beş yıllık prospektif gözlemsel çalışmada BKİ ile ED arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Feldman ve arkadaşları 40-70 yaş grubu 1290 erkeği kapsayan kesitsel araştırmalarında ideal vücut ağırlığının %120'sinin üzerinde kilosu olanlar ile olmayanlar arasında ED görülme sıklığının farklı olmadığını rapor ederlerken (8), Bacon ve arkadaşları 53-90 yaş grubu 31742 erkeği kapsayan kesitsel çalışmalarında BKİ<23.2 ve BKİ>28.7 olan erkekleri karşılaştırdıklarında vücut ağırlığı ile ED arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (9).

Türkiye'den Gündüz ve arkadaşları 31-74 yaş grubunda 79 erkeği kapsayan kesitsel çalışmalarında ED görülme sıklığının normal kilolu (BKİ=18.5-24.5) erkeklere göre aşırı kilolu (BKİ=25-29.9) ve obezlerde (BKİ≥30) daha yüksek rapor etmişlerdir (10).

Obezite ve Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu (KCİB)

İsveç'ten Adolfsson ve arkadaşları %18'i aşırı kilolu ve %6'sı obez 18-49 yaş grubu 840 kadın ile %32'si aşırı kilolu ve %11'i obez 50-74 yaş grubu 426 kadını içeren kesitsel çalışmalarında her iki grupta da normal kilolu ve obezlerde cinsel yaşamdan hoşnutsuzluk açısından fark saptamamışlardır (11). Buna karşın genç aşırı kilolu kadınlarda cinsel istek ve cinsel tatmin oranının daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Huang ve arkadaşları günde 10'dan fazla idrar inkontinansı epizodu olan 338 aşırı kilolu ve obez kadını kapsayan çalışmalarında kadınların 233'ünün cinsel aktif olduğunu, ancak yarısından fazlasının cinsel istek azlığından ve dörtte birinin de cinsel tatminsizlikten yakındığını rapor etmişlerdir (12). Cinsel aktif kadınların yarısı da cinsel ilişki sıra-

sında uyarılma, lubrikasyon, orgazm ve idrar kaçırma sorunu yaşadığını rapor etmiştir. Bu çalışmada şişmanlık ve inkontinansın derecesi ile cinsel işlev bozukluğu arasında ilişki saptanmamıştır (12).

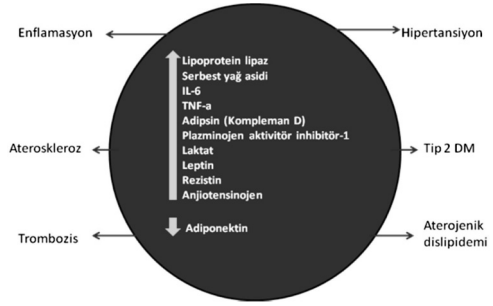
Esposito ve arkadaşları CIB olan 52 (Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI) skoru <23) ve olmayan 66 kadını karşılaştırdıkları çalışmalarında BKİ ile FSFI skoru arasında kuvvetli negatif ilişki rapor etmişlerdir (13). FSFI'nin uyarı, lubrikasyon, orgazm ve tatmin alt alan skorları ile BKİ arasında istatistiksel ters ilişki saptanırken, istek ve ağrı alan skorları ile BKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise BKİ ile FSFI toplam ve alt alan skorları arasında ilişki bulunmamıştır (13). Esposito ve arkadaşları FSFI formunu doldurtukları 120 metabolik sendromlu ve 80 kontrol grubu kadını kapsayan başka bir çalışmalarında metabolik sendrom ile kadın CIB ilişkisini araştırmışlardır (14). Metabolik sendromlu kadınların toplam FSFI skoru (30.1 ± 4.7) kontrol grubundan (23.2 ± 5.4) düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca istek alt alanı dışında tüm alt alan skorları da metabolik sendromlu kadınlarda daha düşük bulunmuştur (14).

Obezite ve kadın CIB ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha büyük sayılarda menapoz öncesi ve sonrası dönemi kapsayacak prospektif toplum temelli ve kesitsel araştırmalara gereksinim vardır.

Obezite ve Cinsel Disfonksiyon Patofizyolojisi

Endotelial Disfonksiyon

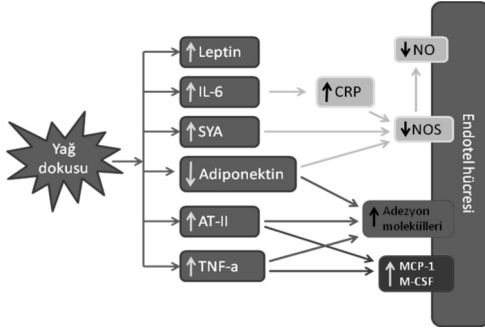
Yeniden oluşan veya hipertrofiye olan adipositlerden birçok fizyolojik olaya aracılık eden adipokinler salgılanmaktadır. Dolayısı ile adipoz doku bir endokrin organ olarak çalışmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan leptin, adiponektin, rezistin, interlökin 6 (IL-6), monosit kemotraktan protein 1 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) dokuda bir çok fizyolojik olaya aracılık eder. Adipo-



Şekil 2 • Visseral yağ doku artışı lipoprotein lipaz, anjiyotensinojen, serbest yağ asitleri, rezistin, leptin, PAI-1, insülin ve adiposin gibi enflamatuvar sitokinleri artırırken, adiponektin seviyelerini düşürür. Hipoksik ortamda visseral yağ diğer adipokinleri salgılayarak enflamasyona neden olur ve hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, ateroskleroz ve trombozis gibi cinsel işlevleri negatif yönde etkileyen patolojilerin başlamasına yol açar. Yağ dokusunun artışı kortizonun kortizole ve aromatisasyonun artması sonucu androjenlerin estrogenlere dönüşümünü artırır ve azalmış serum testosteron seviyesi ile sonuçlanır. Dolayısı ile visseral yağlanma penil doku kompliyansı ve penil hemodinamiği bozarak erektil disfonksiyona yol açar (15).

zitlerden katepsin, alfa-2 makroglobülin, kollajen alfa 1-3, fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri; insülin-benzeri büyüme faktörleri, adiponektin, adiposin, leptin gibi metabolik olaylarda görev alan proteinler; komplemanlar, TNF-a ve IL gibi immün sistem proteinleri ile anjiyotensin, kalsitonin, prostaglandin, doku büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi sınıflandırılmayan proteinlerden olmak üzere 100 farklı protein salgılanır (Şekil 2-4). Bu proteinler vasküler ve kas yapılarında ve tüm dokularda dolayısı ile peniste birçok değişik fizyolojik ve patolojik olayın kolaylaştırıcısı olabilir.

Günümüzde obeziteye bağlı komorbidite, adipoz dokudan salgılanan proteinlerin yol açtığı enflamasyona ikincil doku değişiklikleri ile açıklanmaktadır (Şekil 2). Artmış visseral obezite plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), TNF-a, leptin, IL-6 ve anjiyotensinojen gibi proenflamatuvar fak-



Şekil 3 • Visseral yağlanmaya bağlı endotel disfonksiyon. Visseral obezite leptin, interlökin-6 (IL-6), serbest yağ asitleri (SYA), adiponektin, anjiotensin II (AT-II) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) aracılığı ile nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltarak nitrik oksit sentezini azaltır. Ayrıca monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) miktarını artırarak endotel işlevini bozar (15).

törleri artırırken adiponektin düzeyini düşürür. Adiponektin ve sitokinler arasındaki dengenin bozulması sonucu endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) ve nitrik oksit (NO) aktivitesi düşer. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi adezyon moleküllerinin artması endotel hücre hasarına yol açar (Şekil 3). Bunlar sadece büyük damarlarda değil, periferik damarlarda da patofizyolojik bir durum yaratır ve organlarda hemodinamik değişiklikler oluşturur (15).

Hipogonadizm

Artmış insülin, glikoz ve C-peptit seviyeleri ile azalmış testosteron seviyesi obeziteye bağlı metabolik değişiklikler olarak görülür. Epidemiyolojik araştırmalar obezite ile total testosteron (TT), serbest testosteron (ST) ve biyoyararlı testosteron (BYT) seviyeleri arasında negatif bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Toplum temelli 25-84 yaş aralığında 1548 erkeği kapsayan bir çalışmada bel çevresi (BÇ) ile TT, ST ve seks hormon bağlayan globulin (SHBG) seviye-



Şekil 4 • Obezite, enflamatuvar yanıtlar, androjen eksikliği, endotelial disfonksiyon ve ED ilişkisi. Visseral obezite endotelial bozukluğa ve mikrovasküler hastalığa yol açan enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve androjen seviyelerinin düşmesine neden olur (a). Endotelial bozulma doku relaksasyonunu ve hemodinamiğini sağlayan NOS aktivitesini ve NO miktarını düşürür (b). Testosteronun azalması ve estradiolün artması sonucu endokrin ortamın bozulur (c). Bu üç patofizyolojik düzenek biri birini kapsayarak obeziteye bağlı ED'nin gelişmesine yol açar (15).

leri arasında ters bir ilişki saptanmıştır (16,17). Aşırı obez kişilerde serum TT ve SHBG önemli oranda düşük bulunmuştur (18). Visseral obezite lutinize edici hormon (LH) ve T'yi düşürerek hipogonadotropik hipogonadizme yol açan endokrin bir ortam yaratır. Visseral ve perifer yağda artmış aromataz aktivitesi T'nin estradiol (E_2)'e dönüşümünü sağlayarak, serum E_2 seviyelerini artırır. E_2 hipofizde gonadotrop hücrelerden LH salgılanmasını inhibe ederek testiküler testosteron üretimini baskılar. E_2 , bilinen en güçlü LH baskılayıcısıdır ve ileri evre prostat kanserinin tedavisinde anti-androjenik tedavisinde kullanılmıştır. Geniş bel çevresine sahip hiperglisemik metabolik endokrin sendromlu (MES) erkeklerde de yüksek oranda hipogonadizm görülmektedir (19). Hipogonadizm ve BÇ MES'i gösteren önemli parametrelerdir. Ayrıca genç erişkin erkeklerde BÇ ile cinsel işlev bozukluğu arasında doğrusal korelasyon saptanmıştır (20). Birçok epidemiyolojik çalışmada BÇ ile serum TT ve ST seviyeleri arasında, BÇ ile serum TT, BYT ve ST arasında negatif ilişki saptanmıştır.

Özet olarak obezite ile azalmış serum TT seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi açıklayan birçok teori olmasına rağmen, obezite sıklıkla düşük TT ve kısmen de azalmış SHBG seviyeleri ile birliktedir. Obezitenin erken dönemlerinde serum ST ve BYT seviyeleri çok az etkilenmektedir.

Komorbiditeler

Obezitenin yol açtığı insülin rezistansı ve diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, hiperlipidemi, uyku-apne sendromu gibi komorbid durumlar cinsel sağlığı önemli oranda etkilemektedir. Obezitenin yol açtığı enflamasyon, endotelial disfonksiyon ve mikrovasküler patolojiler yukarıda sayılan komorbid durumların gelişmesinde başat rol oynar. MES'li obez erkeklerin %96.5'de ED vardır. Ayrıca MES komponentleri arttıkça ED görülme sıklığı da artmaktadır. ED şiddeti MES ve insülin rezistansı ile pozitif ilişki göstermektedir ve MES, ED için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (21,22). Ayrıca BÇ, ED'nin bağımsız göstergelerinden biri olarak bulunmuştur (23).

Diyabet ve Metabolik Sendrom

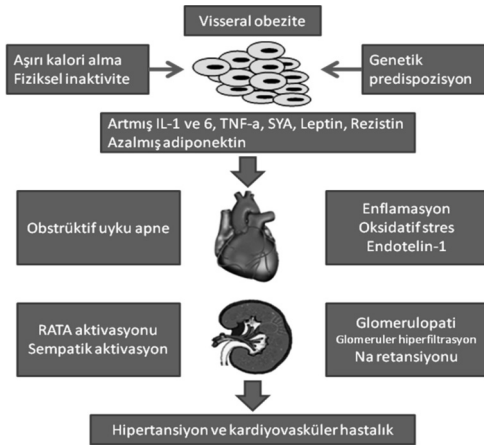
Vücut ağırlığı normal olanlara göre BKİ>30 olanlarda tip 2 diyabet gelişme riski 20 kat daha fazladır. Ayrıca diyabet kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür. Obezite, diyabet ve cinsel işlev bozukluğu birlikteliği makrovasküler hastalık (ateroskleroz), endotelial disfonksiyon ve hormonal bozukluk (hipogonadizm) gibi üç patofizyolojik düzenek ile açıklanabilir (Şekil 2-5) (24). Obeziteye bağlı gelişen insülin rezistansı da cinsel işlev bozukluğuna yol açabilir. İnsülinin doğrudan veya dolaylı vazodilatör etkisi vardır ve NOS üretimini artırmaktadır. İnsülin rezistansı ise bozulmuş vazodilatasyon ile birliktedir. Obezitenin yol açtığı insülin rezistansı safhasında bozulmuş bel-kalça çevresi oranı

endotelial disfonksiyonu gösteren parametrelere biri olarak saptanmıştır (25).

Diyabet ve metabolik sendromun ED veya KCIB'na yol açtığını gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Aslında diyabetin cinsel işlevi bozduğu 10. Yüzyılda İbni Sina tarafından öne sürülmüştür. Diyabet'e bağlı ED veya KCIB riski kişinin yaşı, diyabetin süresi, kötü metabolik kontrol, sigara ve diyabetin komplikasyonlarının varlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Tip 1 diyabet ve yüksek BKİ olan erkeklerde ED riski daha yüksektir. Kupelian ve arkadaşları MMAS'den türettikleri çalışmada BKİ<25 kg/m² olan erkeklerde ED'nin metabolik sendromu gösterme olasılığını yüksek saptamışlardır (26).

Diyabete bağlı ED endotelial, düz kas ve otonomik sinir iletimi bozuklukları ile psikolojik sorunlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Endotelial disfonksiyon non-genital vasküler yataklarda da ortaya çıkar. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), arjinin substratı için NOS ile kompetisyona giren arjinazın aşırı üretimi ve NOS için temel kofaktör olan nikotinamid adenine dinükleotid fosfat (NADPH)'in azalması sonucu azalmaktadır. İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE) ve serbest oksijen radikallerinin birikmesi NO'yu baskılar ve potasyum kanallarını bozar. NADPH'nin azalması diasilgliserol ve protein kinaz C artışına yol açarak düz kas kontraktilesini artırır.

Ayrıca azalmış NOS ve NADPH seviyeleri RhoA ve Rho-kinaz yolunu aktive ederek düz kas tonusunu artırır. Oksidatif stres, sinir hipoksisi, protein kinaz C seviyelerinde artış otonomik nöropatiye, dolayısı ile cinsel sorunlara yol açar. Obezitenin predispozan faktör olduğu ve MES'in bir komponenti olan insülin rezistansı ve tip 2 diyabet ED için en önemli predispozan faktördür. Kötü diyabet kontrolü ve diyabetin süresi erektil işlevi bağımsız olarak etkilemektedir. Obez olmayan diyabetlilerde ortalama 8-10 yıl içerisinde ED gelişebilmektedir.



Şekil 5 • Obezitede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişim düzenekleri. SYA: serbest yağ asitleri, IL: inter lökin, RATA: renin anjiyotensin aldosteron, TNF- α : tümör nekrozis faktör alfa (28).

Hipertansiyon

Obezitede hipertansiyon gelişme mekanizmaları komplekstir ve fazla sayıda organı bozmaktadır. Obeziteye bağlı artmış renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonu, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve insülin rezistansı hipertansiyon gelişiminin en önemli mekanizmalarıdır (Şekil 5). Ek olarak obezitede renal sodyum reabsorpsiyonu artar. Ayrıca obezite böbreklerde önemli yapısal değişikliklere yol açarak kronik böbrek yetmezliği ve kan basıncı yükseliğine neden olabilir. Özet olarak şekil 3 te özetlenen endotelial disfonksiyon ve şekil 5'te özetlenen renal ve kardiyovasküler hastalıklar obeziteye bağlı hipertansiyon nedenidir.

Hipertansiyon penil kan akımını azaltarak ED'ye yol açmaktadır. Hipertansiyonlu 30-75 yaş grubu erkeklerin %68,3'ünde ED saptanırken, bu erkeklerin %45,2'sinde şiddetli ED saptanmıştır. Ayrıca hipertansiyon tedavisi nedeniyle kullanılan diüretikler ve beta-blokerler de ED'ye yol açmaktadır.

Obstrüktif Uyku Apne

Özellikle üst vücut obezitesinin yol açtığı obstrüktif uyku-apne (OUA) sıklıkla hiper-

tansiyon ile birliktedir. Genel nüfusun %5-10'unda ve hipertansif olguların %50-60'ında OUA vardır. Wisconsin Uyku Grubu Çalışmasında uyku-bozulmuş solunum ilişkisi ve hipertansiyon gelişimi araştırılmıştır (27). Grubun bazal hipertansiyon durumu, VKİ, boyun ve bel çevresi, yaş, cinsiyet, haftalık alkol ve sigara tüketimi belirlenmiş, bazal ve dört yıl sonra elde edilen veriler uyku-bozulmuş solunum ile hipertansiyon arasında nedensel ilişki saptanmıştır (27).

OUA, fizyolojik veya anatomik nedenlerle kısmi veya tam üst solunum yolları kollapse sonucu gelişir. Sık aralıklı uyanmalarla hafif bir horlamadan sık apne atakları, hipoksi ve hiperkapniye kadar giden klinik görüntüler verebilir. OUA nedeniyle uykudan uyanmalar sırasında hasta tarafından fark edilmeyen sistolik kan basıncında ani yükselmeler görülür. OUA'lı olgularda arteriyel kan basıncında geceleri olan fizyolojik düşüş kaybolmakta, uyanma sırasındaki kan basıncına göre OUA atakları sırasında arteriyel kan basıncı daha da yükselmektedir. Tedavi edilmeyen OUA'lı olgularda sempatik sinir sistemi aktivitesi ve plazma ve idrar norepinefrin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca OUA'lı olguların rezistan arterlerinde endotelial bağımlı vazodilatasyon bozulmuş, serum endotelin-1 seviyesi artmıştır (28).

Obeziteye Bağlı Cinsel İşlev Bozukluğunun Tedavisi

Obezite, özellikle visseral obezite, temel olarak vasküler risk faktörleri oluşturarak erkeklerde ED'ye yol açmaktadır. Obezitenin önlenmesi, obez erkeklerin yaşam biçimi değişiklikleri ve daha az enerji veren yiyeceklerle beslenmeleri vasküler risk faktörlerini azalttığı gibi, sadece kilo vermek bile erektil işlevi düzeltebilmektedir. Obezite tedavisinde temel amaç obeziteye bağlı komorbiditelerin düzeltilmesi ve daha fazla komorbidite gelişiminin önlenmesidir. Öncelikle hastanın risk durumu tanımlanır ve

tedaviye altı ay içinde kilosunun %10'unu vermeyi sağlayacak yaşam biçimi değişiklikleri ile başlanır. Kadınlar için günlük 1000-1200 ve erkekler için 1200-1600 kkal sağlayacak diyet önerilir. Obezite tedavi yöntemleri Tablo 1'de gösterilmiştir (29).

Aşırı kilolu veya obez hastalarda endotelial disfonksiyon, hipogonadizm, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, obstrüktif uyku-apne, imajın bozulması gibi psikolojik sorunlar yanında, cinsel ilişkiye engel olan mekanik sorunlar da cinsel işlev bozukluğuna yol açar. Dolayısı ile aşırı kilonun veya obezitenin önlenmesi veya tedavisi cinsel işlev bozukluğunun düzelmesine veya azaltılmasına yardım edecektir.

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin cinsel yaşamı olumlu yönde etkilediğini gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Fiziksel aktivite enerji kullanımını artırarak vücutta biriken yağ oranını azaltmaktadır. Dolayısı ile obezite için önemli bir önleme yöntemidir. Sık ve kuvvetli egzersiz ED riskini %30 oranında azaltmaktadır. Bir prospektif kontrollü çalışmada dokuz ay süresince haftada üç gün, günde 60 dakika ve %75-80 aerobik kapasite ile egzersiz yapan erkeklerin cinsel ilişki ve orgazm sıklığı ile ereksiyon kalitesi sadece yürüyüş yapan kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunmuştur (30). Cinsel yaşamda düzelme sağlayan egzersizin yoğunluğu, süresi ve sıklığının ne olması gerektiği konusunda bir anlaşma yoktur. Fiziksel aktivite, endotel işlevinde

düzelme gibi kısa ve visseral yağ dokusunda azalma gibi uzun dönem sonuçları ile erektil işlevi düzeltmektedir. Ayrıca ED için risk faktörleri olan hipertansiyon ve insülin rezistansının da fizik aktivite ile önlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Diyet

Diyet içeriği ve kalori alımının kardiyovasküler sisteme olan etkileri yoğun olarak araştırılırken, beslenmenin cinsel işleve etkisi daha az araştırmanın konusu olmuştur (31). Yeşil sebze, meyve, tahıl, kuru yemiş ve zeytin yağında zengin Akdeniz mutfağı ile beslenenler ile et, çok yoğun karbonhidrat içeren tahıl ve yağlı besinlerden zengin batı mutfağı ile beslenenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada Akdeniz mutfağı ile beslenenlerde ED'nin daha az görüldüğü saptanmıştır (32). İki yıl süreyle Akdeniz mutfağı ile beslenen ED ve metabolik sendromlu erkeklerin erektil yanıtları ve endotel işlevleri önemli oranda artarken, enflamasyonun sistemik belirteçlerinde önemli düşüşler saptanmıştır (33).

Tek başına kalori kısıtlaması da genel sağlığı düzeltir ve yaşam süresini uzatır. Sağlıklı diyet ve kalori kısıtlaması erektil işlevi düzeltir. Obez erkeklerde iki yıl süreyle fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı diyet ve kalori kısıtlaması ile erektil işlevler önemli oranda düzelmiş, ED'si olanların üçte birinde de erektil işlevler yeniden kazanılmıştır (34). Diyabet kontrolü için eğitim verilenler ile aktif yaşam biçimi değişiklikleri ile kilo verenlerin karşılaştırıldığı aşırı

Tablo 1 • Erişkinlerde Aşırı Kilo ve Obezite Tedavisi (29).

Tedavi	BKİ (kg/m ²)				
	25-26.9	27-29.9	30-34.9	35-39.9	≥40
Diyet, egzersiz, davranış değişiklikleri	Komorbidity	Komorbidity	+	+	+
Farmakoterapi		Komorbidity	+	+	+
Cerrahi				Komorbidity	+

kilolu ve diyabetik erkeklerde kilo vermenin erektil işlevi önemli oranda düzelttiği gösterilmiştir (35).

Enerji alımı artışına bağlı obezitenin tedavisinde önerilen diyet tümüyle hububat, meyve, sebzeler ve fibril içeren besinleri içermelidir. Günlük beslenmede haftada iki kez omega-3 yağ asidinden zengin balık, günlük 2300 mg'ın altında tuz, günde üç fincan düşük yağlı veya yağsız süt, günlük 300 mg'ı geçmeyen kolesterol, günlük kaloringin ancak %20-35'nin yağlardan sağlanması ve satüre yağ oranının günlük kaloringin %10'undan az olması önerilmektedir (29).

Farmakolojik Tedavi

BKİ 30 kg/m² ve üzerinde veya BKİ 27 kg/m²'den büyük ancak obeziteye bağlı komorbiditeleri olanlar ile fizik aktivite ve diyet tedavisinden yarar görmeyenlere farmakolojik tedavi önerilmelidir (29). Antiobez ilaçlar santral etki ile yeme davranışını değiştirebildikleri gibi, periferik etki ile yağ absorpsiyonunu azaltırlar. Farmakolojik tedaviye mutlaka diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisi de eklenmelidir. Santral olarak etkili anoreksiyan ilaçlar ventromedial ve lateral hipotalamik bölgeleri etkileyerek iştahı azaltır, yemek yeme sayısını ve alışkanlığını düzenleyebilir. Anoreksiyan ilaçlar norepinefrin, serotonin ve daha az olarak dopamin reseptörleri üzerinden etki ederler. Santral olarak norepinefrin ve serotonin gerilimini bloke eden siburamine (Meridia^R) kullanımı ile bir yılda vücut ağırlığının %5-%9'nu kaybettirebilir. Ancak cinsel yan etkilerinin de olabileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

Cerrahi Tedavi

BKİ 40 kg/m² ve üzerinde olanlar veya BKİ 35 kg/m² üzerinde obeziteye bağlı ciddi komorbiditeleri olanlara uygulanmalıdır (29). Cerrahi kilo kaybı makrobesleyicilerin absorpsiyonunun engellenmesine bağlı enerji alımının azaltılması düzenine dayanır.

Restriktif ve restriktif malabsorptif olmak üzere iki prensibe dayandırılır. Laparoskopik olarak gastrik band yerleştirilmesi (bariyer cerrahisi), Roux-en-Y gastrik baypas ve duodenal switch işlemi bu cerrahi yöntemlerden bazılarıdır. Gözlem çalışmaları bariyatrik gastrik cerrahilerin kilo vermede en etkili yöntem olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Bessesen DH. Update on obesity J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2027–2034.
2. Hill JO, Wyatt HR, Melanson EL. Genetic and environmental contributions to obesity. Med Clin N Am 2000;84:333–46.
3. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37:753–68.
4. Catenacci VA, Hill JO, Wyatt HR. The obesity epidemic. Clin Chest Med 2009; 30:415–44.
5. <http://www.beslenme.saglik.gov.tr/index.php?pid=21> (erişim tarihi 11 şubat 2010)
6. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. 2006. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (Erişim tarihi Ocak 18, 2010).
7. Shabsigh R, perelman MA, Lockhart DC, Lue TF, Brodeick GA. Health issue of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction. J Urol 2005; 174: 662–667.
8. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151:54–61.
9. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med 2003; 139: 161–168.
10. Gunduz MI, Gumus BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. Asian J Androl 2004; 6:355–358.
11. Adolfsson B, Elofsson S, Rossner S, Unden AL. Are sexual dissatisfaction and sexual abuse associated with obesity? A population-based study. Obes Res 2004; 12: 1702–1709.

12. Huang AJ, Stewart AL, Hernandez AL, Shen H, Subak LL. Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise. Sexual function among overweight and obese women with urinary incontinence in a randomized controlled trial of an intensive behavioral weight loss intervention. *J Urol* 2009; 181:2235-42.
13. Esposito K, Ciotola M, Giuglione F, et al. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res* 2007; 19:353-7.
14. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, et al. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res* 2005; 17:224-6.
15. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J*. 2009; 276:5755-67.
16. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:65-71.
17. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:657-663.
18. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45: 1211-1219.
19. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, et al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4, 1038-1045.
20. Tsao CW, Hsu CY, Chou YC, Wu ST, et al. Is obesity correlated with sexual function in young men? *J Androl* 2009; 30:275-279.
21. Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, et al. Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol* 2007;177:651-654.
22. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karatas CT, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: Metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 2007; 69:356-60.
23. Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13, 385-388..
24. Borges R, Temido P, Sousa L, Azinhais P, et al. Metabolic syndrome and sexual (dys)function. *J Sex Med*. 2009; 6(11):2958-75.
25. Tamler R. Diabetes, obesity, and erectile dysfunction. *Gend Med*. 2009; 6(Suppl 1):4-16.
26. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006; 176: 222-226.
27. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-84.
28. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:647-62.
29. Kushner RF. Obesity management. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:191-210.
30. White JR, Case DA, McWhirter D, Mattison AM. Enhanced sexual behavior in exercising men. *Arch Sex Behav* 1990;19:193-209.
31. (Hannan JL, Maio MT, Komolova M, and Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 2009;6(suppl 3):254-261.
32. Esposito K, Giugliano F, De Sio M, Carleo D, Di Palo C, D'Armiento M, Giugliano D. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18:370-4.
33. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Giugliano D. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2006;18:405-10.).
34. Esposito KG, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.
35. Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano INC, Kitabchi A, Schneider SH, and Wadden TA. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the look AHEAD trial. *J Sex Med* 2010;7:156-165.

Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS): Çevresel Faktörlere Bağlı Yaygınlaşan Bir Gelişimsel Bozukluk

Kaan Aydos, Sena Aydos

Son yıllarda birçok ülkede yapılan popülasyon çalışmaları, üreme sağlığı konusunda değişik faktörlerin birlikteliğine dikkat çekmiştir. Özellikle testis kanseri sıklığındaki artış, semen kalitesinde bozulma, inmemiş testis ve hipospadias olgularının daha fazla görülmeye başlanması ve bütün bunların yanı sıra üremeye yardımcı tekniklere duyulan ihtiyacın artması bu konuda bazı ortak faktörlerin de rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Neticede, erkek infertilitesi, testis kanseri, inmemiş testis ve hipospadiasın altında yatan tek bir nedenden kaynaklanan ve Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS) olarak adlandırılan bir antite olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Gerçekten de, her bir semptom ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu sendromun beklenenden çok daha yaygın görüldüğü ortaya çıkmıştır.

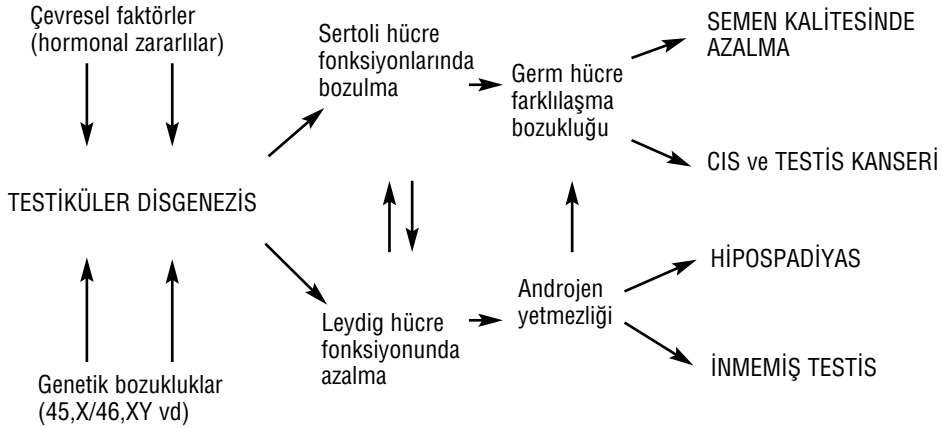
Diğer bir ifadeyle, semptomların görülmeye eğilimlerini bildiren yayınlar, gittikçe artan sayıda erkeğin farklı şiddette TDS'na tutulmuş olduğunu göstermektedir. Fertilite bozulmasındaki hızlı artış, genomik yapısal defektlerden çok, çevresel ya da yaşam tarzı faktörlerinin burada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1).

Yakın tarihli yapılan temel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar insanda üreme sistemini ilgilendiren hastalıkların önemli bir kısmının doğum öncesi dönemde ortaya çıkmaya başladığına işaret etmektedir (2). Gerçekten de, hipospadyas ve inmemiş tes-

tisin yanı sıra, testis kanseri için de bu doğrudur. Erkeklerde primer testiküler yetmezliğe bağlı infertilite olgularının antenatal etiyojisine ait son yıllarda daha fazla kanıt gösterilmektedir. İşte bu dört konu; infertilite, hipospadias, inmemiş testis ve testis kanseri birbirleriyle ilişkili bozukluklar TDS adı altında toplanmıştır (1) (Şekil 1).

Testiküler disgenezis klasik olarak; kromozomal aberasyonlar, mozaisizm veya mutasyonlar ya da testiküler farklılaşmadan sorumlu SRY veya benzeri genlerde delesyondan kaynaklanan, gonadların anormal gelişimidir. Ancak disgenezis tanımı daha da genişletilerek, fetal yaşamda embriyonun programlanması ve gonadların gelişimini ilgilendiren bazı bozuklukların aslında birçok hastalıkta ortak bir etiyojisi olduğu görüşüne yol açmıştır. Bu kapsamda inmemiş testis, hipospadias ve disgenezis, testis kanseri ve infertilite ile birlikte TDS adı altında tanımlanmaktadır (1).

Erkeklerde üreme sistemi bozukluğundan, çevrenin östrojenik ve anti-androjenik zararlılarla kontamine olması sorumlu tutulmaktadır. Sharp ve Skakkebak bunu "östrojen hipotezi" olarak adlandırmış olmakla birlikte, genel anlamda "endokrin zararlılar" demek daha doğru olacaktır (3). Ancak bu güne kadar kısıtlı sayıda madde bu yönde araştırılmıştır. Daha çok insan fötüsü üzerine dietilstilbesterol (DES)'in etkisine dayanılarak, mekanizma izah edilmektedir.



Şekil 1 • Testiküler Disgenezis Sendromunun klinik gösterileri arasında fizyopatolojik bağlantılar (1).

Böcek ilacı ile çalışan işçilerin çocuklarında da genital malformasyon sıklığı yüksek bulunmuştur (4). Benzer şekilde, yoğun tarım ilaçlaması yapılan bölgelerde de çocuk anomalileri daha fazla görülmektedir (5). Danimarka kaynaklı çalışmalarda, testis kanseri ile birlikte üreme sistemi hastalıklarının görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (6).

Kriptorşidizm ve hipospadias, intrauterin gelişim geriliği gibi ortak risk taşırlar. Yapılan geniş popülasyon çalışmaları hipospadias sıklığının özellikle 1960'lı yıllarda İsveç'te, 1970'lerde ise Norveç, Danimarka, İngiltere ve Hollanda'da anlamlı derecede arttığını ortaya çıkarmıştır. Çoğu ülkede bu artış ileriki yıllarda da devam etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde de hipospadias sıklığındaki artış 1970'lerden 1990'lara kadar sürmüştür (7). İngiltere'de inmemiş testis sıklığı 1950'den 1980'e kadar yaklaşık iki katına çıkmıştır. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar inmemiş testis ve hipospadiasın eş zamanlı olarak görülme sıklıklarında bir artış saptamışlarsa da, sayılar ülkeden ülkeye değişmektedir. Bu nedenle, tutulmuş kayıtlara göre kesin bir kaniya varmak da çok zordur. Daha standart yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalardan alınacak sonuçlara ihtiyaç olduğu açıktır. Yine de, genital organların gelişiminde genetik ve çevresel epidemiyolojinin dikkate alın-

ması, bu anomalilerin etiyolojilerinin anlaşılmasında yardımcı olacaktır.

Hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar intrauterin veya perinatal dönemde dietiltibesterol, etinil östradiol, bisfenol-A gibi eksojen östrojenlere ve flutamid, vinklozolin, p-klorofenil gibi anti-androjenlere maruz kalınmanın hipospadias, inmemiş testis, sperm sayısında azalma veya en kötüsü interseksüalite, teratom ya da Leydig hücreli tümör gelişimine yol açabileceğini göstermektedir (1). Bunlar arasında en çarpıcı olanı, hipospadias etiyolojisinde östrojenlerin etki mekanizmasındaki rolünü ortaya koyan araştırmadır (8). Klasik görüşe göre hipospadias, reproduktif sistemin gelişimi sırasında androjen uyarımındaki azalma ile ortaya çıkar. Burada testislerin gelişimi sırasında Leydig hücrelerinden salınan bir insülin benzeri hormon (InsI3) gubernakulumun büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu tutulmaktadır. Farelerde, InsI3 geninin kaldırılmasının bilateral kriptorşidizmle sonuçlandığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise InsI3 geninin aslında östrojenler tarafından ayarlandığı ortaya konmuştur. Dolayısıyla, prenatal dönemde östrojen verilen hayvanlarda gelişen kriptorşidizimin, bu gendeki down-regulation sonucu ortaya çıktığı anlaşıldı. Ancak bu çalışmalarda her hayvanın aynı derecede semp-

tom vermediği görüldü. Örneğin bir kısmı tamamen normal gelişirken, diğerleri değişik derecelerde hipospadias, inmemiş testis ya da sperm sayısında azalma gösterebilmekteydi. Her ne olursa olsun, östrojenler genital sistemde önemli bir etkiye sahipti. Hayvanlar arasındaki genetik yatkınlık değişiklikleri ise, hormona karşı çıkacak semptomlarda da farklılık yaratmaktaydı (9).

Tek bir hayvanda birden fazla problemin aynı anda ortaya çıkması, genital sistemin erken dönem gelişiminde bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir. Eğer endokrin etkenler Sertoli hücreleri ve Leydig hücrelerinin henüz daha yeni gelişmeye başladığı dönemlerde ortamda bulunursa, testosteron yapımı ve germ hücre gelişimi de birlikte bozulacaklardır. Bunlar da testisin inmesi ve dış genitalerin gelişiminden sorumlu olduklarına göre, neticede dışarıdan verilen hormonal uyarım yeni doğan hayvanda genital anomalilere ve/veya kriptorşidizime, daha ileride de fertilité sorunlarına neden olabilecektir. Görüldüğü gibi, her ne kadar semptomlar doğumdan sonra görülmekteyse de, testislerde kalıcı disgeneze yol açan esas etkileşim daha fetal dönemdeyken başlamakta. Oysa aynı hatta daha yüksek doz hormonal uyarım erişkin dönemdeyken olsa, hayvan asemptomatik kalabilecek ya da tedaviyle düzelebilecek kadar hafif tutulabilecektir.

Gerçekten de, zayıf bir östrojenik etkiye sahip olmakla birlikte güçlü bir anti-androjen olan DDE'ye (dikloro-bisetilen) metabolize olan DDT'nin (trikloro-bisethan) yaygın olarak kullanıldığı ortamlarda yaşayan hayvanlarda, erkek seksüel karakterlerde kaybolma ve fertilizasyonda bozulma gözlemlenmiştir. Bu hayvanların incelenmesiyle olayın tamamen prenatal ya da perinatal endokrin zararlılara maruz kalmalarıyla ilişkili olduğu anlaşıldı (10). Benzer şekilde diğer alan çalışmalarında da besinlere karıştırılan poliklorine bifenillerin (PCB) hayvanlarda üreme ve immün yanıtlarında bozulmaya yol açtıkları anlaşıldı (11). So-

nuç olarak, gerek deneysel hayvan çalışmaları gerekse geniş alan çalışmaları, çevrenin kalıcı endokrin zararlılar ile kontamine olmalarının insanda da global bir sorun oluşturabileceğine dikkat çekmektedir.

TDS, genetik ya da çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Moleküler çalışmalar disgenetik testislerin geniş bir genetik bozukluk skalasından kaynaklanabileceğini, dolayısıyla, bir endokrinolojik tablo ile kendini göstermesine rağmen, aslında genetik temelli olduğunu ortaya koymuştur. Oysa yenidoğan genital anomalilerinin büyük bir kısmında herhangi bir kromozomal bozukluk bulunamamaktadır. Bu olgularda çevresel bir etyoloji düşünülebilir. Skakkebak'a (1) göre epidemiyolojik olarak incelendiğinde, TDS'nin belirtilerinin coğrafi dağılımı ile ortaya çıkışının zamanlaması arasındaki uyum, TDS'nin gelişiminde çevresel faktörlerin sorumlu olabileceğini vurgulamaktadır. Örneğin Finlandiya'da, testis kanseri, inmemiş testis ve hipospadias sıklıklarının üçü de Danimarka'ya göre oldukça düşüktür. Benzer şekilde sperm değerleri de bu düşüşe eşlik etmektedir. Ayrıca, her bir belirtinin sıklığı, tamamen eş zamanlı olarak, her iki ülkede de giderek artmaktadır. Bütün bunlar, çevresel faktörlerin etkili olabileceğinin işaretini vermektedir.

Testis kanserinin kaynaklandığı karsinoma in-situ (CIS) hücrelerinin, daha intrauterin hayattayken normal farklılaşma sürecinden kaçan primordial germ hücreleri oldukları önerilmektedir (12). CIS hücreleri gonositler ile ortak immünokimyasal markırlar taşıdıkları gibi, morfolojik bakımdan da oldukça benzerdirler. CIS tubülleri, hiyalin cisimler şeklinde mikrolitleri ve farklılaşmamış Sertoli hücrelerini bir arada içeren disgenetik özellikleri, gonadoblastoma nestleri ile yakın benzerlikleri ve CIS biyopsilerinde de görülüyor olmaları buna kanıt olarak çalışmalarda gösterilmiştir (1).

Diğer yandan, testiküler disgeneze neden olan, 45,X/46XY ve androjen duyarsızlığı gibi bazı genetik bozukluklar, artmış

testis kanseri riski taşımaktadırlar (13). Bunlarda sıklıkla inmemiş testis ve hipospadias da eşlik etmektedir. Cleveland Klinik'ten Levin, interseks sendromlu hastalarda eğer Y-kromozom anomalisi varsa germinal ya da non-germinal neoplazi riskinin de artacağını ileri sürmektedir (14). Başka çalışmalarda da psödohermafroditizm, gerçek hermafroditizm ve Klinefelter sendromu ile gonadal disgenesis ve testis tümör ilişkisi araştırılmıştır (15). Interseks 102 çocuğun analizinin yapıldığı geniş bir seride, intratübüler germ hücre neoplazisine (IGCN) %6 sıklığında rastlanılmıştır (16). Gonadal disgenesis olgularında ise bu oran %9'a çıkmakta, hermafroditizmde %4-8 arasında görülmektedir.

Benzer şekilde inmemiş testis ve hipospadyas olgularının da testis kanseri varlığında arttığı görülmektedir. İnmemiş testis olgularında invaziv kanser gelişimi belirgin oranda artmaktadır. Böyle olguların testis biyopsilerinde CIS bulunma olasılığı %2 ile %3 arasında değişir (17). İnmemiş testis biyopsilerinde germinal aplazi ve spermatogenezde duraklama sık rastlanılan patolojilerdir. Mikrokalsifikasyonlar ve seminifer tübüllerde gelişimsel bozukluklar da buna eşlik eder (18). İnmemiş testis olgularında fotal etyolojiyi destekler nitelikte, düşük doğum ağırlığı ile yakın ilişki kurulmaktadır (19). İnmemiş testis olgularında gubernakulumun fotal yaşamdaki gelişiminden sorumlu bir gen insulin-like Leydig factor (INSL3)'dür. Bu gende çok sayıda polimorfizm bildirilmiştir. Üreme sisteminin gelişiminde INSL3 anomalisinin östrojenlere duyarlılığı artırarak, yukarıda anlatılan gelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabileceği önerilmektedir (1).

Yakın tarihli bir çalışmada Sertoli hücrelerinin perinatal dönemdeki çoğalmalarının esasen androjen bağımlı olduğu gösterilmiştir. Eğer doğum öncesi dönemde ya da emzirme sürecinde annenin antiandrojenlere maruz kalması, Sertoli hücre sayısını azaltmaktadır. Gerçekten de ratlara fotal dönem-

de di(n-butyl) phthalate (DBP) verildiğinde serum testosteron düzeyleri ve Sertoli hücre sayıları anlamlı derecede azalmaktaydı. Yazarlar, TDS'da sperm sayısının düşmesini bu etkileşime bağlamaktadırlar (20).

Tek taraflı testis kanseri olgularında karşı testiste ya da tümöre komşu dokularda farklılaşmasını tam tamamlayamamış Sertoli hücreleri ile döşeli, spermatogenezde duraklama ve mikrokalsifikasyonlar, hatta CIS içeren odaklar ile karakterize disgenetik histopatolojik verilerin bulunmuş olması da, testis kanseri olgularının önemli bir kısmında temelde testiste bir gelişim bozukluğunun bulunduğuna işaret eder (21). İlginç bir gözlem ise, testis kanseri ile spermatogenez bozukluğu arasında bulunan ilişki olmuştur. Testis kanserli erkeklerde sperm sayısı sıklıkla ileri derecede azalmaktadır (22). Bunun yanı sıra, testis kanseri gelişmeden önce çocuk sahibi olma oranları daha düşük kalmaktadır. Testis kanseri ve doğum oranlarındaki düşüş, başka çalışmalarda da gösterilmiştir (23). Bu çalışmalardan çıkarılan sonuç, testis kanserinin ve semenin kalitesini belirlenmesinde fütusa ait ortak faktörlerin sorumlu olabileceği yönündedir. Gerçekten de, testis kanseri ile düşük doğum arasında da anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (24). Düşük doğum ağırlığı aynı zamanda hipospadyas ve düşük sperm konsantrasyonu gibi diğer doğumsal anomalilere de eşlik etmektedir (25).

Yukarıdaki verilere dayanılarak, TDS'nun değişik klinik gösterileri tanımlanmıştır. Buna göre en ağır şekli olarak, örneğin 45X/46XY karyotipinde olduğu gibi, inmemiş testis, spermatogenezde bozulma, hipospadyas ve testis tümörü birlikteliği görülmektedir. Gerçekten de, testis kanseri ile inmemiş testis ve inmemiş testis ile spermatogenez bozukluğunun bir arada görülme sıklıkları dikkate alınarak, testis kanserinin TDS'nin bir parçası olduğu ileri sürülmektedir. Ancak, testis kanseri ile interseks durumlarının birlikte ortaya çıktığı şiddetli

formların sıklığı oldukça düşük olup, daha fazla klinik veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

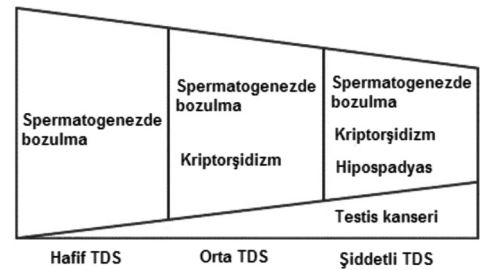
Genital sistemin morfogenezinde benzer biyolojik esasların yer aldığı önerilmektedir. TDS ve bunun bir parçası olarak testis kanserini kabul edersek, testis kanserinin etiolojisinde de genetik ve çevresel faktörlerin etkinliğini daha rahat izah edebiliriz. Doğumsal anomalilerin bir kısmındaki endokrinolojik bozukluklar genetik temelde izah edilebilir. Geri kalanların bir kısmı için ise çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında en dikkat çeken “östrojen hipotezi”dir (26). Bu kapsamda östrojenler ve antiandrojenler, erkeklerde genital sistem anomalilerinden sorumlu tutulmaktadır. En iyi bilinen örnek DES’in fötüs gelişimindeki etkisidir.

Gerçekten de, embriyonun gelişimi döneminde DES’e maruz kalınması, laktoferin geninde metilasyon değişikliklerine neden olmaktadır (27). Bilindiği gibi laktoferin, östrojen-bağımlı uterin sekretuar protein yapımından sorumludur. DES’e maruz kalan erkek hayvanlarda laktoferrin ve ER-alfa gibi uterusla ilişkili epiteliyal ürünlerde artış olmaktadır. Orşiektomize hayvanlarda böyle bir artışın saptanmamış olması, olayın testis seviyesinde gerçekleştiğini vurgulamaktadır. O halde, embriyonun gelişimi sırasında imprintingden sorumlu genlerin östrojenler tarafından etkilenmesi, ileri yaşlarda genital anomalilerin gelişmesine yol açabileceklerdir.

Genlerin imprinte olmaları iki mekanizmayla izah edilmeye çalışılmıştır. Birincisi östrojenik maddelerin DNA metilasyonu seviyesinde doğrudan imprinting etkisi; diğeri ise hücre farklılaşmasında sinyal yollarına ait kininazlar, östrojen reseptörleri ya da koaktivatörleri gibi komponentler üzerinden etkileşim. Her iki durumda da sonuçta hücre fonksiyonu değişmekte ve bu da hormonal yanıt üzerinden anomaliye yol açmaktadır. Östrojenik maddeler arasında DDT ve methoxychlor gibi pestisidler sayılabilir. Antiandrojenlere maruz bırakılan

ratların yavrularında ano-genital defekt, hipospadias ve ektopik testis sıklığı artmaktadır (28). Zaten pestisidlere ve zirai ilaçlara maruz kalan işçilerin çocuklarında inmemiş testis ve diğer genital anomali sıklığının arttığı yönde epidemiyolojik veriler bulunmaktadır (29). Endüstrilize toplumlarda düşük doğum ağırlığı, testis kanseri ve benzer genital malformasyonların arttığı yönde gözlemler de ileri sürülmektedir. Kogevinas’ın yaptığı taramada, dioksinler, furanlar ve poliklorinize benzenler gibi çevresel toksinlerin diğer organların yanı sıra testis kanseri için de bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (30).

TDS’da, sendromun şiddetine bağlı olarak semptomların görülme sıklıkları da değişmektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi 45X/46,XY karyotipini taşıyan bireyler, bunun en ağır biçimini taşırlar ve sıklıkla inmemiş testis, spermatogenez bozukluğu, hipospadias ve/veya testis kanseri ile birlikte. Bu klinik tablolar sendromun şiddetine göre peşisıra ortaya çıkarlar (Şekil 2). Gerçekten de yapılan çalışmalar oligospermi genel popülasyonda %20 gibi bir sıklığa sahipken, TDS’nin en şiddetli formları olan interseks durumları ya da testis kanserinin oldukça düşük sıklıkta görüldüğünü göstermektedir (6). TDS’nin hafif formlarında kanser görülmezken, en hafif olanlar sadece



Şekil 2 • TDS semptomlarının bir arada görülme sıklıklarının, sendromun şiddeti ile ilişkisi. TDS ilerledikçe, belirtilerin sayısı artmakta ama görülme oranı düşmekte, bununla birlikte testis kanseri sıklığı da artmaktadır (1).

inmemiş testis anomalisine maruz kalmaktadırlar. Ara formlarda ise bir ya da iki semptom görülebilir. Belki bu nedenle testis kanserinin aslında TDS'nun bir parçası olduğu gözden kaçmış olabilir. Ama çok sayıda kanıt, testis kanseri ile inmemiş testisin ilişkisi olduğunu göstermektedir (31). Ya da tek taraflı inmemiş testislerde normal şekilde yerinde olan diğer testiste spermatogenezin bozulmuş olması gibi (32). Danimarka kaynaklı veriler orta şiddette TDS görülme sıklığını yaklaşık %5 olarak bildirmektedir (1).

Diğer yandan, TDS hipotezini ilk kez 1991 yılında ortaya atan yazarlar Jørgensen, Meyts, Main ve Skakkebæk, bundan 9 yıl sonra gelinen noktayı bir kez daha değerlendirdiklerinde, hipospadias ve sperm kalite bozukluklarında TDS'nun hiç kuşkusuz önemli rolü olduğunu ama olguların hepsinin de bu mekanizmayla izah edilemeyeceğini vurgulamışlardır (33). Ayrıca, germ hücreli testis tümörleri ile kriptorşidizim olgularının büyük kısmından TDS sorumlu tutulabilirdi. Ancak, semen kalitesindeki bozulma ile hipospadyasın genel popülasyonda görülme sıklıkları ve her ikisinin de fetal dönemde aynı biyolojik mekanizma sonucu ortaya çıkmış olabilecekleri görüşü tam açıklığa kavuşmamıştı. Hipospadyas ve spermatogenezdeki bozukluk eğer kriptorşidizim ya da germ hücreli testis tümörlerine eşlik ediyorsa, TDS ile ilişki kurulmalıydı. Gerçekten de, izole hipospadias olgularının sadece küçük bir kısmı TDS ile ilişkili bulunmuştur. Diğer yandan, hiç kuşkusuz TDS sperm kalitesini bozacaktır. Ama tek bulgunun sadece semen kalitesinde bozulma olması durumunda da bunu TDS'na bağlamak zordur. Çünkü bu olgular oldukça heterojen bir etiyolojiye sahiptirler. Çoğu kez doğum sonrası bir neden de etkili olabilmektedir. Sonuç olarak, testis kanseri ve inmemiş testis olgularının etiyolojisinde TDS önemli bir role sahipken, yine TDS'nin birer komponenti olan spermatogenez kalite

tesi ve hipospadiasda başka faktörlerin de etkili olabileceği belirtilmiştir.

TDS konusunda başka yazarlarca da farklı görüşler ileri sürülmüştür. Özellikle testis kanserinin bir nedeni olarak gösterilen doğum sonrası dönemde testosteron/gonadotropin oranındaki düşüş dikkate alındığında, intrauterin östrojen maruziyetine dayandırılan TDS hipotezi geçerliliğini yitirmekteydi. Çünkü sadece östrojenler ile değil, gonadotropin fazlalığı ya da testosteron düşüklüğü de aynı tabloya yol açabilmektedir. Düşük testosteron aynı zamanda spermatogenez de bozacağından, TDS'ye gerek olmadan belirtiler izah edilebilirdi (34). Benzer şekilde Akre ve Richiardi (35) de epidemiyolojik çalışmaların yalnız başına TDS'nin varlığını kanıtlamaya yetmeyeceğini, çünkü farklı komponentleri arasında ortak tek bir nedene dayalı tutarlı bir ilişki kurulamayacağını vurgulamışlardır.

Genel olarak, hastaların klinik göstergeleri ve epidemiyolojik çalışmalardan alınan sonuçlarda, testis kanseri, genital anomali, semen kalitesinde bozulma ve infertilite gibi erkek üreme sağlığı problemlerinde senkronize bir artış dikkat çekmektedir. Bu bozulmaların aynı bireyde birden fazlasının görülmesi ya da coğrafi dağılımı ile ortaya çıkma zamanları arasındaki birliktelik, patogeneze, testislerde gelişim bozukluğu yapabilecek ortak bir faktörün söz konusu olabileceğini akla getirir. İşte, böyle bir nedenden ortaya çıkan bu dört bozukluğun klinik tablosu TDS olarak adlandırılmıştır. Deneyisel çalışmalar embriyonun ve testisin fetal dönemdeki gelişim bozukluklarına bağlı olarak TDS'nin görüldüğünü göstermiştir. TDS belirtilerinin sıklığının daha birkaç nesil geçmeden kısa sürede hızla artışı da, hormonal zararlılar gibi çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Tablonun şiddeti ise bireyin genetik yatkınlığına göre değişebilmektedir.

Sonuç

Gerek bireysel olgu sunumları gerekse epidemiyolojik çalışmalar, testis kanserinin infertilite de dahil bazı genital anomalilerle birlikte ortak bir patogenezi ilişkisi içerisinde bulunduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkinin daha fetal dönemde testisin gelişimi evresinde, embriyonal programlanma ve gonadal gelişim bozuklukları sonucu ortaya çıktığı önerilmektedir. Östrojenler ya da östrojenik etkiye sahip ajanlar, TDS üzerinden testis kanserine yol açıyor olabilirler. Yine de, TDS'yi kanıtlamak için daha fazla çalışmanın sonuçlarının beklenmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-8.
2. Dieckmann KP, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*, 1999;83:815-22.
3. Sharpe RM, Skakkebaek NE: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 1993;29:1392-5.
4. Weidner IS, Möller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect*. 1998;106:793-6.
5. García-Rodríguez J, García-Martín M, Nogueras-Ocaña M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares García M, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect*. 1996;104:1090-5.
6. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE: High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod*. 2000;15:366-72.
7. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*. 2001;7:282-6.
8. Nef S, Shipman T, Parada LF. A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev Biol*. 2000;15:354-61.
9. Spearow JL, Doemeny P, Sera R, Leffler R, Barkley M. Genetic variation in susceptibility to endocrine disruption by estrogen in mice. *Science*. 1999;20:1259-61.
10. Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*. 103 Suppl 1995;4:79-86.
11. Reijnders PJ. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature*. 1986;4-10:456-7.
12. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Brøndum-Nielsen K, et al: Developmental arrest of germ cells in the pathogenesis of germ cell neoplasia. *APMIS*, 1998;106:198-204.
13. Savage MO, Lowe DG: Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1990;32:519-33.
14. Levin HS: Tumors of the testis in intersex syndromes. *Urol Clin North Am*, 2000;27:543-51.
15. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol*, 1987;4:275-91.
16. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS: Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol*, 1993;17:1124-33.
17. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller C, Skakkebaek NE: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*, 1989;142:998-1001.
18. Regadera J, Martínez-García F, González-Perafatto P, et al: Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:413-21.
19. Morley R, Lucas A: Undescended testes in low birthweight infants. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987;26:753.
20. Auharek SA, de Franca LR, McKinnell C, Jobling MS, Scott HM, Sharpe RM. Prenatal Plus Postnatal Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate and/or Flutamide Markedly Reduces Final Ser-

- toli Cell Number in the Rat. *Endocrinology*. 14: 2010.
21. Berthelsen JG, Skakkebaek NE: Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril*, 39: 68-75, 183.
 22. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A: Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS*, 1998;106:24-34.
 23. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al: Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod*, 2000;15:1958-61.
 24. Depue RH, Pike MC, Henderson BE: Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1983;71:1151-5.
 25. Francois I, de Zegher F, Spiessens C, et al: Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res*, 42: 899-901, 1997.
 26. Sharpe RM, Skakkebaek NE: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 1993; 341:1392-5.
 27. McLachlan JA, Newbold RR, Burow ME, Li SF: From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disrupters. *APMIS*, 2001;109: 263-72.
 28. Gray LE Jr, Ostby J, Monosson E, Kelce WR: Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health*, 1999;15: 48-64.
 29. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect*, 1998;106:793-6.
 30. Kogevinas M: Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects. *Hum Reprod Update*, 2001;7:331-9.
 31. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*. 1982;49:1023-30.
 32. Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS*. 1998;106:24-34.
 33. Jørgensen N, Meyts ER, Main KM, Skakkebæk NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl*. 2010;4.
 34. James WH. Further grounds for abandoning the concept of testicular dysgenesis syndrome: a response to the paper of Akre and Richiardi (2009). *Hum Reprod*. 25: 1084-6. Epub 2010.
 35. Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod*. 24: 2053-60, Epub 2009.

Testis Tümörleri

Testis tümörleri tüm dünyada rölatif olarak az görülmekte olup erkeklerde tanı konulan tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Germ hücrelerinden kaynaklanan ve germ hücrelerinden kaynaklanmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılabilen bu tümörlerin %90'ından fazlası germ hücreli olup, germ hücreli tümörler de seminom ve seminom olmayan olmak üzere iki alt grupta incelenebilir. Germ hücreli testis tümörlerinin yaklaşık %40'ını seminomlar oluştururken non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin oranı ise %60'tır (1,2). Testis tümörleri en sık Batı Avrupa'da (7.9/100.000), Kuzey Avrupa'da, Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da (5.4/100.000) görülür. Asya'da insidansı düşük olup Çin'de insidansı yüzbinde 0.4'tür. Hastalık insidansı 15-45 yaş grubunda en yüksek olup, gelişmiş ülkelerde bu yaş gurubundaki erkeklerde görülen kanserlerin en sık sebebidir (yeni vakaların %13.4'ü). Testis tümörleri kansere bağlı ölümlerin nadir nedenlerindendir (yılda 9000 ölüm). İyi prognoz kemoterapiye ulaşım ile ilgilidir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde sağ kalım oranları çok iyi olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere bu oran kötüdür. Birçok ülkede hastalık insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Bu artışın az bir kısmı tanılmal yöntemlerin iyileşmesine

bağlı olmakla birlikte gerçek nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Öte yandan 1970'li yılların ortalarından itibaren efektif kemoterapinin kullanımına bağli olarak mortalite önemli ölçüde azalmıştır (3). Oniki Avrupa ülkesinden elde edilen mevcut verilere göre ülkeler arasında insidans hızlarında 5 kata varan farklılıklar gözlenmiştir (İspanya'da 100.000'de 3 Danimarka ve İsviçre'de 100.000'de 15). Çalışma yapılan tüm ülkelere hastalık insidansında artış gözlenmiştir. Yıllık ortalama artış Norveç, İsviçre, İtalya, Fransa ve Danimarka'da %1-2 olmasına karşılık İspanya ve Slovenya'da yaklaşık olarak ortalama % 6 olmuştur (4).

Testis kanserinin etiyolojisi henüz çok iyi anlaşılabilmiş değildir. Bu nedenle de Avrupa genelinde insidanstaki sürekli artışın altında yatan neden de büyük ölçüde bilinmemektedir. Son dönemde testis tümörlerinin patogeneğinde "östrojen fazlalığı teorisi" üzerinde en fazla durulan hipotezdir. Burada temel fikir, testis tümörünün embriyogenez sırasında intrauterin dönemde başladığıdır (5-8). Hipoteze göre, gonadlar hamileliğin erken dönemlerindeki rölatif östrojen fazlalığından etkilenirler. Özellikle endokrin bozulmayı takiben, primordial germ hücrelerinden bazılarının normal gelişme yolundan sapma gösterdikleri düşünülmektedir. Bu hücreler normalde gidecekleri prospermatogonia yoluna giremeyip sonuçta doğumdan sonra testiküler intra-

epitelial neoplaziye (TIN) dönüşecek premalign hücrelere dönüşürler. Ancak puberte dönemindeki endokrin uyarı sonrasında aktivitelerini yeniden kazanarak seminifer tübülleri içinde bölünerek yayılırlar. Bilinmeyen bazı kofaktörlerin tetiklemesiyle TIN hücreleri kansere dönüşürler. Östrojen fazlalığı hormonların dışardan verilmesine bağlı olabileceği gibi, endojen hormonal düzensizliklere de bağlı olabilir.

Hamileliklerinde dietilstilbesterola (DES) maruz kalmış kadınlardan doğan erkek çocuklara ait veriler incelendiğinde, germ hücreli testis tümörleri (GHT) ve endokrin düzenleyiciler arasındaki ilişkinin biyolojik olarak mümkün olabilirliliği sonucu çıkartılabilir. İntrauterin dönemde DES verilen farelerde kriptoorşidizm, inflamasyon, hiperplazi ve rete testis adenokarsinomu da dahil olmak üzere çeşitli testiküler değişiklikler gözlenmiştir (9). Bazı vaka takdimlerinde DES'e maruz kalmış annelerden doğan erkek çocuklarda testiküler kanser oluşumu bildirilse de (10), Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 2-2.5 katlık önemsiz bir risk artışının olduğu bildirilmiştir (11). Diğer araştırmacılar çelişkili sonuçlar elde etmiş ve literatür gözden geçirmelerinde verilerin kesin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (12). 1950'li yıllarda Danimarka'daki düşük doz DES maruz kalma sonucunda GHT hızı büyük ölçüde artsa da, DES'un tek başına bu artışı açıklayamadığı düşünülmektedir (13).

Östrojen fazlalığının suni gübre veya farklı çevresel östrojenik kimyasallar gibi çevresel kaynaklara bağlı olabileceği de ileri sürülmektedir (14,15). Bu bağlamda östrojen hipotezi, erkek üreme sağlığı üzerinde potansiyel yan etkilere yol açabilecek endokrin düzensizliklere sebep olan çevresel antiandrojenleri de kapsayacak şekilde genişletilmiştir (16). Özellikle klorlu organik bileşikler (diklorodifeniltriokloroetan [DDT] ve matabolitleri, poliklorin bifenil [PCB], aldrin, dieldrin ve endrin) östrojen ve an-

drojen reseptörlerine bağlanarak ya zayıf östrojenik ya da antiandrojenik olarak etki gösterip infertilite, kriptoorşidizm ve testis kanseri riskini, ayrıca meme ve prostat kanseri risklerini de artırabilirler. Önceleri zayıf östrojenik etki gösteren maddeler üzerinde odaklanılmışken, son yayınlar bunların antiandrojenik olarak da etki edebildiklerini ortaya koymuştur (17). DDT'nin sabit metaboliti *pp'*-diklorodifenildikloroetilen (DDE), potent bir androjen reseptör antagonistidir. Bu bulgularla uyumlu olarak, endokrin etkilerin çoğu, hayvanlarda dişilerin yerine erkek cinsten gözlenmektedir. Bu olumsuz etkilerin (kritoosdizm, sperm sayısında azalma, infertilite, ve GHT) ortaya çıkabilmesi için bu maddelere çok büyük ihtimalle hamileliğin ilk birkaç haftalık döneminde maruz kalınmış olması gerekmektedir (18). Hardell ve arkadaşları (19), sağlıklı kişilerin annelerinden alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldığında, testis tümörlü hastaların annelerinin kan örneklerinde kalıcı organik kirletici (persistent organic pollutants-POP) konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Endokrin sistemi etkileyen çevresel kimyasalların sayısının artması sonucu araştırmacılar konuyla ilgili olabilecek mesleki ve diğer çevresel riskleri de incelemişlerdir. Kavlock ve arkadaşları vücutta homeostazisin devamı ve gelişim sürecinin düzenlenmesinden sorumlu hormonların üretim, salgılanma, taşınma, metabolizma, bağlanma, etki veya eliminasyonunu bozan ekzojen ajanları "endokrin sistem bozucu kimyasal" (endocrine-disrupting chemical-EDC) olarak nitelendirmişlerdir (20). Bu araştırmalara göre, üretilen tüm kimyasallar incelenirse de bu sınıfa giren bileşenler arasında belirli pestisidler, poliklorinli bifeniller, fitalatlar, ağır metaller ve belirli miköstrojenler ve fitoöstrojenler sayılabilir (20, 21). Olaya mesleki açıdan bakıldığında, zirai ilaçlara maruz kalanlarda testiküler kanser gelişimini inceleyen epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, risk faktörle-

ri arasında çiftlik veya ziraat endüstrisinde çalışmak, zirai işçilik, çiftçilik, çiftçi çocuğu olmak ve çocukluğunu nitrat düzeyi yüksek yerlerde geçirmek sayılabilir (14,22-26). Ekolojik çalışma yapan araştırmacılar atrazin ve testiküler kanser arasında bir ilişki olduğunu da bildirmişlerdir (27). Bu çalışmalar zirai işçilik ve testiküler kanser arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ancak sorunlu özel risk faktörleri (madde veya diğer ajanların) ve kişilerin bu maddelere maruz kalma derecelerine ait verilerin yokluğu tüm bu ilişkileri belirsiz kılmaktadır. Deri işçileri, uçak tamircileri, podiatristler ve radarlı cihaz kullanan polisler arasında testiküler tümörlü hasta kümelenmeleri bildirilmiştir (28-31). Çalışılan mesleki maruziyetlere atfedilen risklerden bağımsız olarak, bunların biçbirisinin risk artışı izah edebilmesi mümkün değildir.

Bazı çalışmalarda testis tümörlerinde viral antikör titreleri çalışıldıysa da, bunların az bir kısmı hipotezi test edebilecek yeterli güce sahip olmuştur (32-34). Kızamık virüsü ile enfeksiyonun puberte sonrası erkeklerin %20-30 kadarında orşite ve bunların az bir kısmında da infertiliteye neden olduğu bilinse de, testis kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır (33,35). Bu konuyla ilgili işe karışan virüslerden en olasıları EBV ve sitomegalovirüs (CMV) olarak görülmektedir (32-34). Her iki virüs de herpes virüs ailesinden olup, testis tümörlerinde ortak bir bulgu olan aşırı p53 üretimine neden olurlar (36). Ayrıca, her ik virüsün de onkogenik potansiyeli olduğu (37) ve hamilelik esnasında CMV enfeksiyonunun yenidoğanda inmemiş testis ile ilişkili olduğu vaka takdimlerinden bilinmektedir. Testis tümörlerinde parvoviridea ailesinin bir üyesi olan parvovirus DNA'sı bulunmuştur (38). Araştırmacılar 39 hasta ve 12 kontrolden oluşan küçük bir grupta yaptıkları çalışmada 39 hastanın 33ünde tümörün parvovirüs B19 dizileri yönünden pozitif olduğunu bulmuşlardır. Tümörlülerin %70'inde parvovirüs B19 seropozitifliği

saptanırken kontrol grubundaki hiçbir hastanın dokusunda veya serumunda pozitiflik saptanmamıştır. Bununla birlikte parvovirüs B19 enfeksiyonu ve testis tümörünün herhangi bir prospektif değerlendirilmesi henüz yapılmamıştır.

Testis tümörlerinin etiyojosisinde beslenme alışkanlığı kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Ancak yağ ve total kalori yönünden zengin diyetle beslenenlerde ve adolesan döneminde çok fazla süt tüketenlerde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (39-40). Bazı çalışmalarda testiküler travma, önceden testis tümörü hikayesi olması, infertilite, erişkin dönemde boy uzunluğu, sosyoekonomik düzey yüksekliği, annede meme kanseri olması, cinsel yolla bulaşan hastalık geçirme ve önceden testis biyopsisi yapılması gibi faktörlerin tümünün riski artırdığı bildirilmiştir (41-46). Fiziksel aktivitenin testis tümörü ile ilişkisi incelenmiş ve bazı çalışmalarda risk azaltıcı (41,42) bazılarında da risk artırıcı (41,42,47) olduğu bildirilmiştir. Fiziksel aktivite puberteyi geciktirerek (48) ve hormon düzeylerini değiştirerek (49) riski azaltabilirken, fiziksel aktiviteye bağlı travmalar ise riski belirgin olarak artırabilir (47).

Penis Kanseri

Penis kanserlerinin çoğu skuamöz epitel kökenlidir (skuamöz hücreli kanser-SCC). Olguların yaklaşık yarısı (%45) in situ tümör diğer yarısı ise (%55) invaziv tümör şeklindedir. Penis kanseri ABD'de erkeklerdeki tüm kanserlerin %0.3-0.6'sını, erkek genital kanserlerin ise %2'sini oluştururken, mortalite oranları %1-2'den azdır (50,51). İnsidans Uganda, Çin, Hindistan gibi bazı Afrika, Asya ve Güney Amerika ülkelerinde %10-20 civarında olup belirgin olarak yüksektir (50,52-55). Penis kanseri insidansının aynı etnik gruba ait olsalar da, farklı coğrafi bölgelerde yaşayanlarda farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılığın kötü yaşam koşulları gibi sosyal faktörlere mi

yoksa sıcaklık, nem gibi çevresel faktörlere mi bağlı olduğu kesin değildir (56,57). Bazı durumlarda Hindistan ve Endonezya gibi aynı coğrafi alanlarda yaşayan farklı toplumlarda gözlenen çarpıcı farklar, çeşitli kültürel ve dini nedenlere bağlıdır. Rutin olarak sünnet uygulaması yapılmayan Hindulara kıyasla, yenidoğan veya puberte öncesi sünnet yapılan Müslümanlar, Yahudiler ve Nijerya'daki bazı topluluklarda penis kanseri nadir görülür (58-60).

Bazı risk faktörleri tanımlansa da penis kanserinin kesin sebebi bilinmemektedir. Daling ve arkadaşları (61), in situ kanserlerden çok invaziv kanserlerin gelişmesinde önemli 3 risk faktörü bildirmişlerdir: çocukluk çağında sünnet yapılmaması, fimozis hikayesi ve sigara içme. Çalışmalar değişmez bir şekilde neonatal veya çocukluk çağında sünnet yapılması ile risk azalması arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu durum neonatal dönemde sünnet yapılan toplulukların yaşadığı coğrafyada penil SCC oranlarının düşük olmasıyla paralellik gösterir (61-66). Erişkin dönemde değil ama çocukluk çağında yapılan sünnetin koruyucu etkisi fimozis ve balanitis gibi kötü genital hijyen ile ilgili inflamatuvar durumların ortadan kaldırılmasına bağlanmaktadır. Bunu destekleyen bir başka bulgu da fimozis yokluğunda sünnet derisinin varlığının artmış penil SCC ile ilişkisinin olmamasıdır (61,63,64,67-73).

Smegma hayatın ilk günlerinden itibaren oluşmaya başlar. Prepusiyum kesesindeki epitelyal hücrelerin deskuamasyonundan oluşur. Mycobacterium smegmatis smegmadaki sterollerini karsinojenik bileşenlere dönüştürür (74-75). Hayvanlarda biriken smegmanın karsinojen etkisi olduğu gösterilmiştir (76). Kastre edilmemiş atlarda, kastre edilmiş olanlara göre penil SCC 10 kat daha az görülür. Bunun nedeni olarak kastre hayvanlarda ereksiyon olmaması nedeniyle prepusiyumun temizlenememesi gösterilmiştir (77). Farelerde yapılan deneylerde insanlardan elde edilen smegma-

nın servikse taşınması ile SCC indüksiyonu gösterilmiştir (78,79). Sonraki çalışmalarda bunun sadece özel fare türlerinde (Paris R-3, dba-1) gözlenirken diğer türlerde gelişmediği bildirilmiştir (80).

Fimozis de penil kanserin gelişiminde rol aldığı düşünülen bir durumdur. Başlıca, smegmanın birikmesiyle sünnet derisinde gelişen inflamasyon ve kronik irritasyonun prepusiyum kesesinde daralmaya sebep olması ve glans ile prepusiyum arasında yapışıklık sonucu oluşur. Kişisel hijyenin olmaması, durumu daha da kötüleştirir. Fimozis prepusiyal kese epitelyumunda histolojik değişiklikleri indükler (81). Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda kimyasal bir karsinojen olan 7,12-dimetil-benzen(a)-antrasen'in topikal uygulaması ile tümör oluşabilmesi için fimozisın artifisyel olarak oluşturulması ve skarifikasyona gereksinim vardır (74).

Kötü genital hijyen de sünnetsiz erkeklerde, fimozis olmasa da mikroorganizmaların ve smegma dahil salgıların birikmesine yol açabilir (74). Sri Lanka, Tayland, Çin, Latin Amerika ve Doğu Afrika gibi gelişmekte olan ve birçok evde su olmaması nedeniyle genital hijyenin kötü olduğu ülkelerde penil SCC insidansı yüksek bulunmaktadır. ABD, İngiltere ve İsveç gibi yüksek standartta cinsel hijyenin olduğu batı ülkelerinde ise düşük insidans bildirilmiştir (56). Uganda'da rutin olarak sünnetin uygulanmadığı ancak hijyenik alışkanlıkları iyi olan kabilelerde penil SCC insidansı düşüktür (82).

Penis kanserinin gelişmesinde cinsel davranışın önemi belirsizdir. Human Papilloma Virüs'ünün (HPV) penil kanserle nedensel ilişkisi olduğunun ileri sürülmesi bu kanserin cinsel yolla bulaşan bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (83-84). Bağışıklık sistemi sağlam olanlarda tek başına HPV enfeksiyonu karsinom gelişmesi için yeterli değildir. Kanser gelişiminin gerçek riskini belirlemede viral genom taşıyan hücrelerde konakçı hücre genlerini etkile-

yen kimyasal ve fiziksel faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Bu düşüncüyü HPV'ye bağlı siğillerin çoğunluğunun spontan regresyonu ve enfeksiyon gerçekleştikten sonra kansere dönüşüncüye kadar geçecek sürenin uzun olması gibi gözlemler desteklemektedir (85). HPV DNA dizileri hem serviksin displastik lezyonları ve kanserlerinde hem de peniste karsinoma in situ ve SCC'de izole edilmiştir (86,87). İnsanlarda peniste ki benign lezyonlarda HPV 6 ve 11 nadiren bulunurken, HPV 16 ve 18 invaziv ve in situ karsinomalarda sıklıkla izole edilmişlerdir (86,88,89). HPV dizileri ayrıca penil SCC'nin lokal ve uzak metastazlarında da saptanmıştır (90). Sonuç olarak değişik HPV türleri her biri farklı klinik gelişim ve prognoza sahip değişik biyolojik davranışlar sergiler (91). Bazı HPV'lerin onkogenik özellikleri, genomlarında bulunan E6 ve E7 bölgelerindeki p53 ve p105RB proteinleri gibi onkoproteinleri indükleyerek keratinositleri ölümsüzleştiren dönüştürücü genlerin varlığına bağlıdır (86,92-94). Ağır servikal intraepitelyal neoplazi veya servikal karsinomu olan kadınların cinsel partnerlerinde yapılan çalışmalarda malign veya premalign penil HPV lezyonlarının insidansı %32.8 olarak bulunmuştur (95). Ancak bu ilişki hakkında ortak bir mutabakat yoktur.

Penil SCC, genel kanser riski açısından 36 kat daha fazla risk taşıyan HIV pozitif kişiler ve transplant alıcılarında da gözlenmiştir. Ancak HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu Uganda gibi bölgelerde AIDS epidemisi penil karsinom insidansında artışa yol açmamıştır (96-98). Ancak HIV hastalarında verüköz karsinoma insidansı belirgin olarak artmıştır ve bu nedenle immün süpresyonun karsinoma ile ilişkili bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (99).

Sigara içiciliğinin, özellikle sigara içmeyi sürdürmenin birçok çalışmada penil SCC riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61,63,64,71,100,101). Örnek olarak Seattle tabanlı bir vaka kontrol çalışmasında sigara içmeyi sürdürenlerde penil SCC riski

hayatı boyunca hiç sigara içmemişlerde iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (61). Ancak çalışmaların hepsi sigara içmenin önemli bir etiyolojik faktör olduğunu desteklememektedir. Çin'de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında sigara içmenin neden-sonuç ilişkisi gösterilememişken (102), İsveç'li araştırmacılar günde 10 adetten fazla sigara içenlerde zayıf bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (71). Aşırı sigara içenlerin smegmalarında tütüne özgü karsinojenik nitrozaminler birikebilir. Erkek genital mukozasında kanıtlanamamış bir etki olmasına rağmen servikte gösterildiği gibi, Langerhans hücrelerin sayılarındaki düşüşe bağlı olarak immün sistemi bozulmuş bu kişiler, bahsedilen kimyasallar ve diğer potansiyel karsinojenik faktörlere daha duyarlı olabilirler (103,104).

İster terapötik olsun (psoralen + ultraviole A; ultraviole B) ister rekreasyonel olsun ultraviole radyasyona maruz kalmak da (düşük günlük dozlar, aralıklı yüksek günlük dozlara göre daha fazla karsinojeniktir) farklı derecelerde penil SCC riskini artırabilir (59,77,105,106). Oral metoksalen (8-metoksipsoralen) ve ultraviole A fotokemoterapisi (PUVA) ile tedavi edilen 892 hastadan oluşan bir kohortun 12 yıllık takiplerinde penis kanseri rölatif riskinin genel popülasyona göre 286 kat arttığı bildirilmiştir. Ultraviole B'ye maruz kalmakla riskte 5 kat artış olduğu da bildirilmiştir (107). Bu nedenle ultraviole maruz kalan hastaların genital bölgeleri korunmalıdır (59).

Önceden var olan skar, yanık alanları ve akıntılı sinüs gibi lezyonlar ile SCC riski arasındaki ilişki vücudun diğer bölgelerinde çok iyi gösterilmiştir (108,109). Bu ilişki penil kanser etiyolojisinde de kronik irritasyon ve travmanın önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan Madson ve ark (110) tarafından yapılan çalışmada penil travma hikayesinin penil SCC'li hastalarda kontrollere göre daha fazla olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular penil travma ve penil yırtılma tahmini rölatif risklerinin

sırasıyla 3.2 ve 5.2 kat artığının bildirildiği Batı Washington/British Columbia çalışması bulguları ile çelişmektedir (61). Çalışmalar arasındaki bu farkın nedeni anlaşılamamıştır.

Penil SCC ile ilişkili olduğu bildirilen diğer faktörler kötü hijyenle birlikte kimyasal bileşenlere uzun süreli maruziyettir. Yeteri kadar ellerini yıkamayan ve sık sık insektisitler, gübreler, stiren, akrilonitril gibi değişik kimyasallara maruz kaldığı iddia edilen bir çiftçide penil SCC bildirilmiştir (77,111). Erişkin dönemde sünnet yapılan ve ilişki sırasında partnerinin uyarılmasını artırmak için penis lateral kenarlarına plastik diş fırçasından yapılmış tesbih tanesi büyüklüğünde iki implant yaptıran bir Japon'da da penil SCC bildirilmiştir. SCC'nin stiren, akrilonitril gibi kimyasal karsinojenlere mi yoksa yabancı cismin kronik irritasyonuna mı, ya da her ikisine birden mi bağlı olduğu açık değildir (112).

Skrotal Kanserler

Skrotal deriyi ilgilendiren tümörler nadirdir. En sık görülen iyi huylu lezyon yağ kistidir. En sık rastlanılan kötü huylu skrotum tümörü yassı epitel hücreli karsinom (SCC) olmasına rağmen nadiren melanom, bazal hücreli karsinom ve Kaposi sarkomu da bildirilmiştir. Geçmişte skrotumun yassı epitel hücreli karsinomu en sık baca isleri, katran, parafin ve bazı petrol ürünleri gibi çevresel karsinojenlere maruz kalanlarda görülmekteydi. Bugün olguların çoğunun kötü hijyen ve kronik enflamasyon sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (113).

Skrotum kanseri ilk kez 1775'te Percival Pott tarafından baca temizleyicilerinde çok sık görülmesiyle mesleki bir hastalık olarak tanımlanmıştır (114). O zamandan beri kömür, şist petrolü damıtma, pamuk iplik sarma makinası, mum presleme işlerinde çalışanlarda ve metal makinistlerde bu tümörün arttığı gözlenmiştir (115-119). Bu mesleklerdeki riskler tamamıyla egzoz dumanı,

katran ve mineral yağlarından kaynaklanmaktadır (120). Metal makinistlerde ise yağların kesme sıvısı olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır (117,120). Artmış risk ilk defa Birmingham hastanesine 1939-48 yılları arasında başvuran vakaların incelenmesi ile tanımlanmış, sonraları Birleşik Krallık ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (117,119,121). İlave çalışmalar yapıldıkça katran, arsenik, parafin ve şist petrolü skrotal kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (122-124).

Tarihi önemi nedeniyle uzun siredir bilinmekle birlikte skrotal kanser çok iyi incelenmemiştir. İlk çalışmalar çevresel maruziyetlerin incelendiği vaka takdimleri ve küçük çaplı vaka kontrol çalışmaları ile sınırlıdır. Son zamanlarda toplum tabanlı kanser kayıtlarının incelenmesi ile Wright ve arkadaşları (125) skrotal kanseri karakterize etmeye, insidans paternlerini incelemeye ve hasta karakteristikleri, tümör histolojik tipi ve sağkalım arasındaki ilişkiyi bulmaya çalışmışlardır. Daha önceden yayınlanan en büyük çalışmadan 15 kat daha fazla hastanın bulunduğu bu çalışmada 471 skrotal kanserli hasta değerlendirilmiştir. Çalışmalarında, diğer çalışmalardan farklı histolojik dağılım gözlemişlerdir. Önceki çalışmalarda skrotal kanserlerin büyük çoğunluğunun SCC (%85-100) olduğu bildirilmişken (12,126-128), bu çalışmada araştırmacılar skrotal malignitelerin sadece %32'sinin SCCden oluştuğunu, meme dışı Paget, bazal hücreli karsinom ve sarkomaların da önemli oranlarda (%18-21) görüldüğünü bildirmişlerdir (Tablo 1) (125). Ayrıca bu çalışma süresince skrotal kanser insidansının arttığını bildirerek bunun HPV artışı ve psöriazis tedavisinde uygulanan psoralen + UV A (PUVA) kullanımına bağlı olabileceği üzerinde durmuşlardır (129-131). Skrotal kanser spesmenlerinin incelendiği çalışmalarda önemli oranlarda HPV'ye bağlı histolojik bulgu izlenmiş bu nedenle skrotal kanser ve HPV arasında bağlantı olduğu ileri sürülmüştür (132,133). Andrews ve arkadaşları

Tablo 1 • Skrotal Kanserli Hastaların Özellikleri

Özellikler	n (%)
Total	471 (100)
Yaş (yıl)	
<50	65 (14)
51-59	79 (17)
60-69	105 (22)
70-79	137 (29)
>80	85 (18)
İrk	
Beyaz	354 (75)
Siyah	35 (7)
Diğer	73 (16)
Evre	
Lokalize	342 (79)
Bölgesel	75 (17)
Uzak	16 (4)
Histolojik tip	
Skuamoz hücreli	151 (32)
Meme dışı Paget	100 (21)
Bazal hücreli	85 (18)
Melanom	14 (3)
Sarkom	86 (18)
Diğer	35 (7)

(132) skrotal kanserli 14 hastanın 6'sında, Guran ve Pak (133) ise 4 hastanın 2'sinde HPV bulgusuna rastlamışlardır. Ayrıca PUVA takip çalışmasında PUVA'ya maruziyetle genital tümörler arasında büyük ve doza bağlı bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (105, 107).

Kaynaklar

- Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005;115:822-7.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Curninkova M, Moller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118:3099-111.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5.
- McLachlan JA, Newbold RR, Li S, Negishi M. Are estrogens carcinogenic during development of the testes? *APMIS* 1998;106:240-2; discussion 3-4.
- Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis'- where do we stand now? *Int J Androl* 2003;26:2-15.
- Ekbom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998;8:237-44.
- Bullock BC, Newbold RR, McLachlan JA. Lesions of testis and epididymis associated with prenatal diethylstilbestrol exposure. *Environ Health Perspect* 1988;77:29-31.
- Loughlin JE, Robboy SJ, Morrison AS. Risk factors for cancer of the testis. *N Engl J Med* 1980;303:112-3.
- Hatch EE, Hoover RN. Cancer Risks in Mothers, Daughters, and Sons Exposed to Diethylstilbestrol During Pregnancy. In: Institute NC, ed. NCI Combined Intramural Principal Investigator Retreat 1999. Chantilly: VA, 1999:35.
- Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 1995;122:778-88.
- Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995;17:433-49.
- Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Vagstad N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:3-9.
- Sharpe RM. Reproductive biology. Another DDT connection. *Nature* 1995;375:538-9.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
- Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT

- metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375:581-5.
18. Parker L. Causes of testicular cancer. *Lancet* 1997;350:827-8.
 19. Hardell L, van Bavel B, Lindstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkstrom H et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003;111:930-4.
 20. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996;104 Suppl 4:715-40.
 21. Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Impact of exposure to endocrine disruptors in utero and in childhood on adult reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:289-309.
 22. Mills PK, Newell GR, Johnson DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1984;1:207-10.
 23. McDowall ME, Balarajan R. Testicular cancer mortality in England and Wales 1971-80: variations by occupation. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:26-9.
 24. Zandjani F, Hogsæt B, Andersen A, Langard S. Incidence of cancer among nitrate fertilizer workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:189-93.
 25. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Sundheim L. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996;65:39-50.
 26. Moller H. Work in agriculture, childhood residence, nitrate exposure, and testicular cancer risk: a case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:141-4.
 27. Mills PK. Correlation analysis of pesticide use data and cancer incidence rates in California counties. *Arch Environ Health* 1998;53:410-3.
 28. Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E, Braithwaite M et al. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 1987;2:1153.
 29. Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol* 1986;136:834-6.
 30. Rose LI, Weiss W, Gibley CW, Jr., Borowski G, Levy RA. Carcinoma of the testis in podiatrists. *Ann Intern Med* 1983;99:636-7.
 31. Davis RL, Mostofi FK. Cluster of testicular cancer in police officers exposed to hand-held radar. *Am J Ind Med* 1993;24:231-3.
 32. Algood CB, Newell GR, Johnson DE. Viral etiology of testicular tumors. *J Urol* 1988;139:308-10.
 33. Mueller N, Hinkula J, Wahren B. Elevated antibody titers against cytomegalovirus among patients with testicular cancer. *Int J Cancer* 1988;41:399-403.
 34. Akre O, Lipworth L, Tretli S, Linde A, Engstrand L, Adami HO et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in relation to testicular-cancer risk: a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999;82:1-5.
 35. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men: the search for causes of the epidemic increase in the United States. *J Epidemiol Community Health* 1987;41:349-54.
 36. Muganda P, Mendoza O, Hernandez J, Qian Q. Human cytomegalovirus elevates levels of the cellular protein p53 in infected fibroblasts. *J Virol* 1994;68:8028-34.
 37. Morris JD, Eddleston AL, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995;346:754-8.
 38. Gray A, Guillou L, Zufferey J, Rey F, Kurt AM, Jichlinski P et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in testis of patients with testicular germ cell tumours. *J Gen Virol* 1998;79 (Pt 3):573-9.
 39. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.
 40. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, Lipscombe JM. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. *Br J Cancer* 1996;74:657-60.
 41. . Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *BMJ* 1994;308:1393-9.

42. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995;6:398-406.
43. Coupland CA, Chilvers CE, Davey G, Pike MC, Oliver RT, Forman D. Risk factors for testicular germ cell tumours by histological tumour type. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1999;80:1859-63.
44. . Social, behavioural and medical factors in the aetiology of testicular cancer: results from the UK study. UK Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1994;70:513-20.
45. Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer. A case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:39-52.
46. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997;314:1507-11.
47. Coldman AJ, Elwood JM, Gallagher RP. Sports activities and risk of testicular cancer. *Br J Cancer* 1982;46:749-56.
48. Kemper HC, Post GB, Twisk JW. Rate of maturation during the teenage years: nutrient intake and physical activity between ages 12 and 22. *Int J Sport Nutr* 1997;7:229-40.
49. Hackney AC, Premo MC, McMurray RG. Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci* 1995;13:305-11.
50. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW, Culp DA. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982;49:2185-91.
51. Carver BS, Mata JA, Venable DD, Eastham JA. Squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective review of forty-five patients in northwest Louisiana. *South Med J* 2002;95:822-5.
52. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992;19:247-56.
53. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000:189-93.
54. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB. Carcinoma of the penis: the Indian experience. *J Surg Oncol* 1993;52:50-5.
55. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:753-63.
56. Persky L. Epidemiology of cancer of the penis. *Recent Results Cancer Res* 1977:97-109.
57. Jensen MO. Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases). *Dan Med Bull* 1977;24:66-72.
58. Boon ME, Susanti I, Tasche MJ, Kok LP. Human papillomavirus (HPV)-associated male and female genital carcinomas in a Hindu population. The male as vector and victim. *Cancer* 1989;64:559-65.
59. Grossman HB. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am* 1992;19:221-6.
60. Onuigbo WI. Carcinoma of skin of penis. *Br J Urol* 1985;57:465-6.
61. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116:606-16.
62. Longombe AO, Lusi KM. Penile cancer in rural Zaire. *Trop Geogr Med* 1994;46:366-7.
63. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:267-77.
64. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24.
65. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics* 2000;105:E36.
66. Licklider S. Jewish penile carcinoma. *J Urol* 1961;86:98.
67. Mosconi AM, Roila F, Gatta G, Theodore C. Cancer of the penis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:165-77.
68. Maiche AG. Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:153-8.
69. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004;5:240-7.

70. Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:140-6.
71. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1306-8.
72. Pec J, Jr., Pec J, Sr., Plank L, Plank J, Lazarova Z, Kliment J. Squamous cell carcinoma of the penis. Analysis of 24 cases. *Int Urol Nephrol* 1992;24:193-200.
73. Soria JC, Fizazi K, Piron D, Kramar A, Gerbaulet A, Haie-Meder C et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997;8:1089-98.
74. Shabad AL. Some Aspects of Etiology and Prevention of Penile Cancer. *J Urol* 1964;92:696-702.
75. Plaut A, Kohn-Speyer AC. The Carcinogenic Action of Smegma. *Science* 1947;105:391-2.
76. Dennis EJ, Heins HC, Latham E, McIver FA, Pratt-Thomas HR. The carcinogenic effect of human smegma: an experimental study. I. Preliminary report. *Cancer* 1956;9:671-80.
77. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:432-51.
78. Heins HC, Jr., Dennis EJ, Pratt-Thomas HR. The possible role of smegma in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:726-33; discussion 33-5.
79. Reddy DG, Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. *Arch Pathol* 1963;75:414-20.
80. Reddy CR, Devendranath V, Pratap S. Carcinoma of penis—role of phimosis. *Urology* 1984;24:85-8.
81. Wiswell TE. Circumcision—an update. *Curr Probl Pediatr* 1992;22:424-31.
82. Kakinuma H, Miyakawa K, Baba S, Suzuki H, Kawada N, Takimoto Y. Penile cancer associated with an artificial penile nodule. *Acta Derm Venereol* 1994;74:412-3.
83. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986;37:55-9.
84. Villa LL, Lopes A. Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer* 1986;37:853-5.
85. zur Hausen H. The role of papillomaviruses in anogenital cancer. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;69:107-11.
86. Shah KV. Biology of genital tract human papillomaviruses. *Urol Clin North Am* 1992;19:63-9.
87. Loning T, Riviere A, Henke RP, von Preyß S, Dorner A. Penile/anal condylomas and squamous cell cancer. A HPV DNA hybridization study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:491-8.
88. Favre M, Kremsdorf D, Jablonska S, Obalek S, Pehau-Arnaudet G, Croissant O et al. Two new human papillomavirus types (HPV54 and 55) characterized from genital tumours illustrate the plurality of genital HPVs. *Int J Cancer* 1990;45:40-6.
89. Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* 1993;149:59-63.
90. Pfister H, Fuchs PG. Relation of papillomaviruses to anogenital cancer. *Dermatol Clin* 1991;9:267-76.
91. Oriel JD. Natural history of genital warts. 1971. *Sex Transm Infect* 2000;76 Suppl 1:S21.
92. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248:76-9.
93. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5.
94. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;317:916-23.
95. Hellberg D, Nilsson S. Genital cancer among wives of men with penile cancer. A study between 1958 and 1982. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:221-5.
96. Previte SR, Karian S, Cho SI, Austen G, Jr. Penile carcinoma in renal transplant recipient. *Urology* 1979;13:298-9.
97. Poblet E, Alfaro L, Fernander-Segoviano P, Jimenez-Reyes J, Salido EC. Human papillomavirus-associated penile squamous cell carcinoma.

- ma in HIV-positive patients. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1119-23.
98. Parkin DM, Wabinga H, Namboosze S, Wabwire-Mangen F. AIDS-related cancers in Africa: maturation of the epidemic in Uganda. *AIDS* 1999;13:2563-70.
 99. Piepkorn M, Kumasaka B, Krieger JN, Burmer GC. Development of human papillomavirus-associated Buschke-Lowenstein penile carcinoma during cyclosporine therapy for generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:321-5.
 100. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995;75:375-7.
 101. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180-9.
 102. Brinton LA, Li JY, Rong SD, Huang S, Xiao BS, Shi BG et al. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer* 1991;47:504-9.
 103. Tseng HF, Morgenstern H, Mack TM, Peters RK. Risk factors for anal cancer: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14:837-46.
 104. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet* 1988;2:652-4.
 105. Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:33-9.
 106. Henseler T, Christophers E, Honigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:108-16.
 107. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralen and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
 108. Cruickshank AH, McConnell EM, Miller DG. Malignancy in Scars, Chronic Ulcers, and Sinuses. *J Clin Pathol* 1963;16:573-80.
 109. Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M. Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977;17:809-17.
 110. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis—population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2683-91.
 111. Rogus BJ. Squamous cell carcinoma in a young circumcised man. *J Urol* 1987;138:861-2.
 112. Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 1985;312:315-6.
 113. Presti JC. *Genital Tümörler*. 17 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009.
 114. Pott P. *Chirurgical observations relative to the cataract, polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet*. London: 1775.
 115. Waldron HA. A brief history of scrotal cancer. *Br J Ind Med* 1983;40:390-401.
 116. Hendricks NV, Berry CM, Lione JG, Thorpe JJ. Cancer of the scrotum in wax pressmen. I. Epidemiology. *AMA Arch Ind Health* 1959;19:524-9.
 117. Cruickshank CN, Squire JR. Skin cancer in the engineering industry from the use of mineral oil. *Br J Ind Med* 1950;7:1-11.
 118. Fife JG. Carcinoma of the skin in machine tool setters. *Br J Ind Med* 1962;19:123-5.
 119. Waldron HA, Waterhouse JA, Tessema N. Scrotal cancer in the West Midlands 1936-76. *Br J Ind Med* 1984;41:437-44.
 120. Kipling MD, Waldron HA. Polycyclic aromatic hydrocarbons in mineral oil, tar, and pitch, excluding petroleum pitch. *Prev Med* 1976;5:262-78.
 121. Kickham CJ, Dufresne M. An assessment of carcinoma of the scrotum. *J Urol* 1967;98:108-10.
 122. Lee WR, McCann JK. Mule spinners' cancer and the wool industry. *Br J Ind Med* 1967;24:148-51.
 123. Dean AL. Epithelioma of scrotum. *J Urol* 1948;60:508-18.
 124. Graves RC, Flo S. Carcinoma of the scrotum. *J Urol* 1940;43:309-32.
 125. Wright JL, Morgan TM, Lin DW. Primary scrotal cancer: disease characteristics and increasing incidence. *Urology* 2008;72:1139-43.

126. Lowe FC. Squamous-cell carcinoma of the scrotum. *Urol Clin North Am* 1992;19:397-405.
127. Parys BT, Hutton JL. Fifteen-year experience of carcinoma of the scrotum. *Br J Urol* 1991;68:414-7.
128. Ray B, Whitmore WF, Jr. Experience with carcinoma of the scrotum. *J Urol* 1977;117:741-5.
129. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6:21-31.
130. Simms I, Fairley CK. Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971 to 1994. *Genitourin Med* 1997;73:365-7.
131. Pathak MA, Fitzpatrick TB. The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. *J Photochem Photobiol B* 1992;14:3-22.
132. Andrews PE, Farrow GM, Oesterling JE. Squamous cell carcinoma of the scrotum: long-term followup of 14 patients. *J Urol* 1991;146:1299-304.
133. Guran S, Pak I. Cumulation of TP53 mutations and p16INK4A/p15INK4B homozygous deletions in human papilloma virus type 16 positive scrotal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;109:108-13.

Yenidoğanın Çevresel Androjen/ Östrojenlere Maruz Kalmasının Erkek Üreme Sağlığına Etkisi

Abdullah Demirtaş, Oğuz Ekmekçioğlu

Çevresel toksinlerin çeşitliliği gittikçe artmakla beraber sonraki etkisi bilinmeyen, önceki yıllarda üretilmiş DDT gibi bir çok madde doğaya karışmış ve doğada kalmıştır. Bu maddeler genellikle besin zinciri aracılığı ile tekrar tekrar insanlar tarafından alınabilmektedir. Annenin ve babanın çeşitli maddelere maruz kalması üreme potansiyellerini ve bebeğin gelecekteki cinsel ve fertilité durumunu etkileyebilmektedir.

Çevresel toksinlerin çoğu doğrudan androjen ya da östrojen şeklinde değildir. Bu maddeler genellikle androjenik/antiandrojenik ya da östrojenik/antiöstrojenik etkidir. Hipotalamik veya hipofizer gonadal aksı olumsuz etkileyerek ileri yaşamdaki üreme potansiyelini olumsuz etkileyebilirler. Bu maddelerle ilgili çalışmalarda bir çok zorluklar mevcuttur. Yeni doğan anne aracılığı ile sadece fetal hayatta toksinlere maruz kalmış olabilir, doğum sonrası anne sütüyle maruziyet sürebilir. Bu durumları tek tek incelemek genellikle deneysel çalışmalarla olabilir ama bu da insanlardaki olası etkiyi tam yansıtmayabilir.

Son 30-50 yılda erkek üreme sisteminin hastalıklarının sıklığı iki kattan fazla artmıştır (1). Aynı dönemde semen kalitesinin düştüğünü destekleyen veriler de bulunmaktadır (2). Olgun erkek üreme sistemi testise doğrudan etkiyle olumsuz etkilenebilir ve bu sperm üretiminde azalma ya da bozulmaya neden olabilir. Nöroendokrin siste-

me indirekt etki hormonal dengesizliğe yol açan etkilerle de bu değişiklikler ortaya çıkabilir. Fetal erkek üreme sisteminin bozuk gelişimine çevresel ve mesleki kirleticiler aracılığıyla babanın da katkısı olabilir (3).

Sperm sayılarının azaldığı son yıllarda bildirilen erkek üreme sistemi anomalilerinden biridir. Son yarım yüzyılda normal sperm sayısı referans değeri 1940'larda 60 milyon/ml iken 1990'larda 20milyon/ml'ye inmiştir (2). Bu düşüklük erkek fertilitésindeki azalmayı da yansıtır olabilir çünkü fertilité potansiyeli genellikle sperm sayısı ile ilişkilendirilmektedir. Kötü semen kalitesiyle ilişkili olan testis kanseri sıklığının da arttığı bildirilmiştir (4). Özellikle 15-24 yaş arası genç erkeklerde belirgin artış varken 65 yaş üzeri görülenlerde değişiklik gözlenmemiştir. 1950'lerde kriptorşidizm için 13 yaş altı ameliyat insidansı %1.6 iken 1970'lerde %2.9 olarak bildirilmiştir (5). Hipospadyaslı olgu oranı da artmaktadır (6). Testis kanseri için bilinen en önemli risk faktörü inmemiş testistir. Hem testis kanseri hem de inmemiş testis için ana risk faktörünün özellikle östrojenler olmak üzere belli hormonların görece fazlalığına bağlı olduğu öne sürülmüştür (7). Gebelikte hormon alan kadınlarda ve gebelikte fazla kusması olan kadınlarda, erkek çocuğun testis kanseri ve inmemiş testis riskinin fazla olduğu bulunmuştur.

Eksojen östrojenlerin fetal hipofizden salınan FSH'nın sekresyonunun aşağı regülasyonuna neden olan negatif geri besleme inhibisyonuyla etki ederek testis ve erkek üreme sistemini olumsuz şekilde etkilediği öne sürülmüştür (8). Fetal hipofizden FSH salınımına Sertoli hücrelerinden östrojen üretiminin sağlanması ve Sertoli hücrelerinin çoğalması için gerek vardır. Sertoli hücre sayısının gelişim sırasında sabitlenmesinin, Sertoli hücrelerinin sperm üretimini yönetme ve düzenleme sorumluluğundan dolayı, erişkinlikte önemli yansımaları bulunmaktadır. Her bir Sertoli hücresi sabit sayıdaki spermi destekleyebildiğinden, yaşamın erken evrelerinde elde edilen sayı erişkinen üretebileceği sperm sayısını sınırlandırabilir.

Leydig hücre azalmasının da olduğu öne sürülmüştür (9). Kesitsel çalışmalarında Johnsen ve arkadaşları 1980 ile 1996 yılları arasında erkeklerde Leydig hücre azalması olduğunu gözlemişlerdir. Bu gözlem azalan fertilitate potansiyeline katkıda bulunan steroidojenik potansiyelde düşüklük olabileceğini göstermektedir.

Östrojene maruziyetin çevresel yolları çoktur ama bilimsel olarak inkar edilemeyecek düzeyde olanlar ve araştırılabilecekler sayılıdır. Son bir kaç on yıldaki batı diyetlerinin önemi fazla olabilir. Fazla lifli, düşük yağlı diyetin eksojen ve endojen östrojenlerin safra ile atılımını artırdığı öne sürülmektedir. Aksine, bu östrojenler az lif içeren barsaktan daha kolay metabolize ve reabsorbe olmaktadır. Bu enterohepatik resirkülasyon az lifli gıdalarla beslenenlerde liften zengin gıdalarla beslenenlere göre daha fazla endojen ve eksojen östrojenlere maruziyeti artıracaktır. Modern batı diyetinde nispeten yüksek yağ, protein, rafine karbonhidrat ve az lifli gıda tüketimi östrojenlere maruziyeti artırmaya neden olur (3).

Son 50 yıldaki diyet değişiklikleri androjen benzeri bileşiklere maruziyeti de artırmaktadır. Fitoöstrojenlerin en zengin kaynağı olan soya gıdalarımıza artan oranda

girmektedir. Gelişmiş ülkelerde artan süt tüketimi de eksojen östrojen maruziyetinde değişikliklere yol açmıştır. Gebe süt ineklerinden süt sağımının devamı olağan modern çiftçilik pratiğidir. Bu inekler gebeyken de süt verebilmektedir. Gebe inneğin sütü östrojen bileşiği olan östron sülfatı fazla içermektedir. Pastörizasyon sırasında çoğu uzaklaştırılmaktadır ama diğer süt ürünleri bu bileşiği halen içeriyor olabilir. Çevrede sentetik östrojenler vardır ve oral olarak aktifirler, parçalanmaya dirençlidirler. Canlı hayvan endüstrisinde yaygın olarak kullanıldıkları gösterilmiştir. Dietilstilbestrole (DES) gebelikte maruziyet sonucu konjenital anomali artışı oral aktif anabolizan östrojen kullanımının yasaklanmasıyla sonuçlanmıştır. Oral kontraseptif ilaç şeklindeki sentetik östrojenlerin kullanımı da son 40 yılda artmıştır. Suyun geri dönüşümü sırasında, bu atılan östrojenler içme suyu kaynağına karışıyor olabilir. Güçlü bir östrojen olan etinil östradiolün varlığı su kaynaklarında saptanmıştır, ancak su kaynakları yaygın olarak taranmamıştır (8).

Son yüzyılda insanların çevreyi kirlettikleri bir çok kimyasal zayıf östrojenik etkilidir. Bu kimyasallar biyodegradasyona dirençlidir ve modern yiyecek kaynaklarında mevcuttur. Östrojenlere insan maruziyetindeki tam değişiklikleri miktar olarak belirlemek zordur ama bugün gebe kadınların 50 yıl önceye göre kalitatif olarak daha fazla maruz kaldıkları aşıkardır. Bu maruziyet zayıf olsa bile bunların etkisi gelişen fetus üzerine çok belirgin olabilir. Bu evrede arttığı gösterilen erkek üreme sistemi anomalileri artmış östrojen maruziyetiyle ilişkilendirilebilir (3).

Bisphenol A global bir çevresel kontaminantur. Polikarbonat plastiklerde kullanılır ve hem in vivo hem de in vitro zayıf östrojenik aktivitesi mevcuttur. BPA'nın biyoaktivitesi 17B- estradiolden 1.000 ila 15.000 kere düşüktür. Yenidoğan ratlara 17 beta-östradiol, beta-östradiol 3-benzoat veya bisfenol A verilmesinin fare ve sıçan spermatoenezine etkisini araştıran bir çalışmada

BPA testisin ultrastrüktürel yapısına puberteye geldiklerinde estradiol (E_2) or β -estradiol 3-benzoate (E_2B) benzeri olumsuz etkiler oluşturmıştır. Bu maddelerin benzer etkiyle olumsuzluğa yol açtığı yorumu yapılmıştır. Ancak fertilitite testlerinde bir olumsuzluk gözlenmemiş ve BPA etkisinin geçici olabileceği öne sürülmüştür. (10)

Poliklorinebifeniller (PCB) antiandrojenik etkili çevresel toksinlerdir. ABD'de 1920'lerden 1970'lere kadar üretilmiş ve bu maddeler büyük miktarlarda çevreye bulaşmıştır. Bu maddeler çevrede hem birikirler hem de yiyecek zincirinde biyolojik olarak oluşturulurlar. Lipofiliktirler, yağda serum lipidlerinde birikirler. Kimyasal yapısından dolayı parçalanmaya dirençli olduklarından insan vücudunda kalıcıdır. Klorine pestisitler de ABD ve diğer ülkelerde 1970'lere kadar yaygın olarak kullanılmıştır ve PCB'ler gibi kalıcıdır ve insan dokularına yaygın olarak dağılırlar. Hayvan çalışmalarında organoklorinler ve serum testosteronu konsantrasyonları arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Ergen rat testisi Leydig hücre süspansiyonlarında PCB testosteron üretimini inhibe etmiştir.

Bu maddelere yaygın olarak maruz kalmış Mohavk'lar üzerinde yapılan bir çalışmada PCB'lere yıllar önce maruz kalmış kişilerde testosteron düzeylerinin kontrol gruplarına göre belirgin şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada araştırılan üç klorine pestisit testosteron üzerine bir etkisi olmadığı bulunmuştur (12). PCB'lere prenatal, laktasyonel veya çocukluk çağı maruziyetinde 14 yaşına gelen erkek çocuklarda kılınma ve testis büyüklüğü açısından bir fark bulunmamıştır (13). Bir Belçika kesitsel çalışmasında 15-19 yaş arası erkeklerde kan PCB değeri yüksek olanlarda genital gelişimin tamamlanmasında güçlük olduğu saptanmıştır (14). Bir Kuzey Karolina çalışmasında anne sütüyle beslenen çocuklarda PCB kümülatif dozuyla daha erken pubik kılınma arasında ilişki bulunmuştur (15). Dişi keçilerde gestasyonel ve laktasyonel düşük doz PCB 126 ve 153'ün ön hipofiz ve gonadal hor-

monlar üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada PCB153'e maruz kalan keçilerde LH düşük bulunmuş ve puberte gecikmesi yaşanmıştır. PCB126 ile kontrol grubu arasında farklılık yaşanmamıştır. (16)

Vinclozoline bir pestisittir ve antiandrojenik etkisi vardır. Ratların sosyal oyunlarını androjen seviyeleri belirlemektedir. Erkek ratlar dişilerden daha oyuncudur. Hotchkiss ve arkadaşlarının çalışmasında erkek ratların yenidoğan döneminde bu maddeye maruz kalmasının sosyal oyunculukları üzerinde olumsuz etkisi olduğunu saptamışlardır (17).

1,1-Dichloro-2,2 bis (p-chlorophenyl) ethylene (p,po-DDE) DDT'nin persistan metabolitidir. Tributylin (TBT) bileşikleresi esas olarak çürümeyi önleyici ajanlar olarak kullanılmaktadır. p,po-DDE ve TBT çevreye yayılmaktadır. Japonya'da oral p,po-DDE and TBT'nin deniz ürünleriyle belirgin oranda alındığı gösterilmiştir. Sonuç olarak fetus ve yenidoğan, anne aracılığıyla bu maddelere çok daha fazla maruz kalmaktadır. Neonatal erkek ratlarda bu maddelerin üreme sistemine etkisi araştırılmıştır (18).

p,po-DDE 30 yıldan fazla pestisitlerde kullanılmıştır ve halen gelişmekte olan ülkelerde malaryal kontrol için kullanılmaktadır. Çevresel toksin olarak onlarca yıl ortamda ve insanlarda ve birikip kalabilir. Androjenin reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. Placenta ve emzirme aracılığıyla fetusa ve yenidoğana geçer.

TBT deniz taşıtlarının altına çürümeyi önleyici ajan olarak midyellerin tutunmasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Deniz suyunu yavaş salınımla kirlettiği gösterilmiştir. Deniz salyangozlarında cinsel mutasyona neden olacak kadar fazla oranda Japon Denizi'nde bulunduğu saptanmıştır. Balıklardan ve deniz kabuklularından anne bu maddeleri fazla miktarda almakta ve fetus ve yenidoğana geçirmektedir. Makita ve Omura'nın çalışmasında (18) gebelik başlangıcından doğumdan 21 gün sonraya kadar sıçanlar tek tek veya ikisinin birlikte bulunduğu yiyeceklerle sıçanları beslemişler ve erkek sıçan yavrularındaki etkiyi in-

celemişlerdir. Cinsel organ gelişimi ve spermatogenez açısından bir fark saptamamışlardır. Sadece TBT ile gelişme geriliği olduğu gözlenmiştir.

Sonuç

Halen çok net veriler olmasa da çevresel toksinlerin bir kısmı hormonal yollarla etkileşerek yeni doğan geleceğini bir çok olumsuzlukla birlikte fertilité açısından da etkileyebilecektir.

Kaynaklar

1. Giwercman A, Skakkebaek NE. The human testis - an organ at risk? *Int J Androl* 1992; 15: 373-5.
2. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE, 24 Rothman MC, Louik C. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J* 1992;305:609-13.
3. Kennedy WA II and Synder HM III. Paediatric andrology: the impact of environmental pollutants. *BJU International* 1999;83:195-200.
4. Osterlind A. Diverging trends in incidence and mortality of testicular cancer in Denmark, 1943-82. *Br J Cancer* 1986;53:501-5.
5. Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth Endocrinol MEJ. Apparent doubling of the frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984; ii: 330-2.
6. Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1985; i: 108.
7. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23:598-602.
8. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; i: 1392-5.
9. Johnson L, Brown SW, Barnard JJ. Decline in Leydig cell volume in a group of North American men over the last 16 years. *J Androl (Suppl)* 1997: P-33.
10. Toyama Y, Yuasa S. Effects of neonatal administration of 17beta-estradiol, beta-estradiol 3-benzoate, or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. *Reprod Toxicol* 2004;19: 181-8.
11. Kovacevic R, Vojinovic-Miloradov M, Teodorovic I, Andric S. Effect of PCB on androgen production by suspension of adult rat Leydig cells in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:595-7.
12. Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G; Akwesasne Task Force on the Environment, Carpenter DO. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. *Environ Health Perspect* 2009;117:1454-60.
13. Mol, NM, Sorensen N, Weihe P, Andersson AM, Jorgensen N, Skakkebaek N E, Keiding N, and Grandjean P. Spermaturation and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol* 2002;146: 357-63.
14. Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, Nawrot T, Thijs L, Vandermeulen C, Winneke G, Vanderschueren D, and Staessen JA. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ Health Perspect* 2002; 110:771-6.
15. Gladen BC, Ragan NB and RoganWJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 2000;136:490-6.
16. Lyche JL, Oskam IC, Skaare JU, Reksen O, Sweeney T, Dahl E, Farstad W, Ropstad E. Effects of gestational and lactational exposure to low doses of PCBs 126 and 153 on anterior pituitary and gonadal hormones and on puberty in female goats. *Reprod Toxicol*. 2004;19:87-95.
17. Hotchkiss AK, Ostby JS, Vandenberg JG, Gray LE Jr. Androgens and environmental antiandrogens affect reproductive development and play behavior in the Sprague-Dawley rat. *Environ Health Perspect*. 2002;110 Suppl 3:435-9.
18. Makita Y, and Omura M. Effects of perinatal combined exposure to 1,1-Dichloro-2,2 bis (p-chlorophenyl) ethylene and tributyltin on male reproductive system. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006;99:128-132.

Genel Bilgiler

Dioksinler, dirençli organik kirleticiler olarak bilinen tehlikeli kimyasallar ailesinin bir grubuna dahil edilebilen çevre kirleticileridir. Yüksek toksik potansiyelleri nedeniyle ilgi odağı olmuşlardır. Çalışmalar, birçok organ ve sistemi etkileyebildiklerini göstermektedir. Dioksinler bir kez alındığında kimyasal stabilite ve vücutta depolandıkları yer olan yağ dokusuna yüksek absorpsiyon yetenekleri nedeniyle, çok uzun bir süre vücutta kalabilirler. Vücutta tahmini yarılanma ömürleri 7-11 yıldır. Doğada dioksinler, yiyecek zincirinde birikme eğilimindedir. Bu bileşiklere kaza sonucu, mesleki veya tesadüfi olarak ciltten temas, solunum yolu ya da gastrointestinal yoldan maruz kalınabilir.

2,3,7,8-tetraklorodibenzoparadioksin (TCDD), bu grubun en toksik üyesidir. Referans bileşik olarak kabul edilir ve diğer dioksinlerin toksik potensleri TCDD'ninki temel alınarak değerlendirilir. Dioksinler olarak adlandırma çoğunlukla çoklu-klorlanmış bifeniller (PCB'ler) ve çoklu-klorlanmış dibenzofuranlarla (PCDF'ler) yapısal ve kimyasal olarak ilişkili olan aile için kullanılır. Dioksinle-ilişkili 419 çeşit bileşik tanımlanmıştır, ancak bunlardan yüksek düzeyde toksik etkiye sahip TCDD'nin de dahil olduğu sadece 30 adedi ciddi toksik bileşikler olarak kabul edilmektedir. 1900'lerin başın-

da, klor-içeren kimyasalların damıtılması, işlenmesi veya üretiminde çalışanlarda dioksin zehirlenmesinin tipik belirtilerinden olan ciltte klorakne ve çeşitli düzeylerde halsizlik-bitkinlik tablosuyla sağlık kuruluşlarına başvuru çok fazla olmaktadır. Sağlık kuruluşlarına benzer başvurular dioksin ve benzeri bileşiklerle toprak kontaminasyonu gerçekleşmiş bölgelerde yaşayan halk tarafından da yapılmaktaydı.

Dioksin ile Kontaminasyonun Kaynakları

Dioksinler başlıca endüstriyel kaynaklı olmakla birlikte volkanik püskürmeler ve orman yangınları gibi doğal kaynaklı da olabilmektedir. Dioksinler, madenlerin eritilmesi, kağıt hamurunun klorla beyazlatılması da içeren geniş bir yelpazedeki sanayinin ve herbisit (=zararlı bitkilerle mücadele ilaçları) ve pestisitlerin (=zararlı böceklerle mücadele ilaçları) üretim aşamalarının bir ürünü olarak ortaya çıkabilir. Atıkların (kayıp atık ve hastane atıkları) yakılarak imhası sırasında oluşan kısmi yanma, çevreye dioksin geçişinin en önemli nedenidir.

Dioksinlerin oluşumu bölgeseldir, ancak meydana getirdiği çevre kirliliği küreseldir. Dioksinler dünyada hemen hemen her ortamda bulunurlar. Bu bileşikler en yüksek düzeyde bazı topraklarda, çöktirilerde ve özellikle mandıra ürünleri, et, balık

ve kabuklu deniz hayvanlarında olmak üzere bir takım gıdalarda saptanmıştır. Çok düşük miktarlarda ise bitkiler, su ve havada bulunmaktadır. Büyük kısmını PCDF'lerin oluşturduğu PCB-yapısında kimyasalların yoğun bir deposu olan endüstriyel atık-yağlar dünya çapında çok yaygındır. Bu materyalin uzun süre depolanması ve uygunsuz imhası çevreye dioksin salıverilmesine ve insan veya hayvan gıda kaynaklarının kontaminasyonuna yol açabilmektedir. Çevre ve insanda kontaminasyon olmadan, PCB-içeren atıkların imhası oldukça güçtür. Bu tip materyallere zararlı atık olarak yaklaşım gösterilmeli ve yüksek ısıda yakılarak imhası gerçekleştirilmelidir.

Birçok ülke, gıda kaynaklarını dioksinler açısından kontrol altında tutmaktadır. Bu sayede kontaminasyonun erken evrede saptanması gerçekleşirken geniş çaplı önleyici etki de sağlanmış olmaktadır. Ülkelerin dioksin kontaminasyonuna karşı sıkı kontrolleri sayesinde pestisit veya PCB içeren endüstriyel atık yağlar ile hayvan üretiminde kullanılan yemlerin kontaminasyonu sonucu hayvan eti ve mandıra ürünlerinde yüksek dioksin oranları erken dönemde tespit edilerek toplumun dioksinlere maruz kalmasının önüne geçilebilmiştir.

Gıdaları kontamine eden dioksinler sadece endüstriyel kaynaklı değil aynı zamanda doğal kaynaklı da olabilmektedir. Tarih öncesi çağlardaki orman yangınları, doğal dioksin kaynaklarından birisidir. Besin kaynakları dışında kimyasal madde üretimi yapan fabrikalardan kaza sonucu havaya karışan TCDD içerikli kimyasallar yoluyla da o bölgede yaşayan çok sayıda insan dioksinlere maruz kalabilmektedir. Dioksinlerle kontaminasyon, savaşlarda kimyasal silah olarak kullanılmaları sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Vietnam savaşında, 1962 – 1971 yılları arasında, kod adı “turuncu ajan” (Agent Orange) olan ve TCDD içeren “bitki öldürücü/bitki yapraklarını dökücü” bir ajan havadan ilaçlama şeklinde kullanılmış, çok fazla insanın ölümüne, karsinom, yu-

muşak doku sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, kronik lenfositik lösemi, diyabet gelişimine ve yine anomalili birçok çocuğun doğumuna sebep olmuştur.

Dioksinlerin Etki Mekanizmaları

TCDD ve diğer dioksin-benzeri bileşikler tarafından oluşturulan toksik etkilere aromatik hidrokarbon reseptörleri (AHR) aracılık etmektedir. Hücre-içi Ca^{++} düzeyi üzerine etki veya gen ekspresyonunda değişiklik yoluyla da bu bileşiklerin AHR-bağımsız olarak toksik etkilerini oluşturabildikleri gösterilmiştir.

Mevcut veriler ışığında TCDD, diğer dioksinler ve dioksin-benzeri bileşikler doğrudan genotoksik değildir. Bir takım çalışmalar TCDD ve muhtemelen diğer dioksin-benzeri bileşiklerin oksidatif DNA hasarı ve intrakromozomal rekombinasyona yol açan reaktif oksijen türlerinin oluşumu aracılığı ile indirekt olarak DNA hasarına yol açabileceğini göstermektedir. Düşük dozlarda sublineer olmak üzere doz-yanıt ilişkisi gösteren bu etkiler, AH reseptör aktivasyonu ile başlayan bir seri olaya bağlı olarak ortaya çıkar. Minimum cevap düzeyinin üzerindeki dozlarda, reseptör-aracılı cevabı düşündürecek şekilde, dioksinlerin artan dozları ile oluşan cevapta kabaca lineer bir artış ortaya çıkar. TCDD, diğer dioksinler ve dioksin-benzeri bileşiklerin sebep olduğu yan tesirler incelendiğinde bu bileşiklerin toksik etkilerinde AHR aktivasyonunun başlangıç noktasını oluşturduğu sonucuna varılmaktadır.

Birçok araştırma, TCDD'nin, hücre içi AHR ve AHR nükleer translokator proteini (ARNT) adı verilen ikinci bir proteinle etki oluşturduğunu göstermektedir. TCDD'nin ters etkileri uygun olmayan bir zamanda ve/veya uygun olmayan uzun bir zaman için ortaya çıkan gen ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelir. Mekanistik çalışmalar TCDD'nin gen regülasyonu üzerine olan etkilerinde çeşitli başka

proteinlerin de rol oynadığını ve TCDD'ye cevabın muhtemelen çoklu genetik ve çevre faktörlerinin birlikte çalışması ile ortaya çıktığını göstermektedir.

Aromatik Hidrokarbon Reseptörleri (AHR)

1976 yılında, Poland ve ark. TCDD'nin yüksek afinite ile bağlandığı ve daha sonra AHR olarak isimlendirilecek olan sitoplazmik yerleşimli bir faktör tanımladılar. Araştırmacılar, bu sitoplazmik faktörün ilaç-metabolize eden mikrozomal sitokrom p450 enzimi indüklenmesiyle alakalı olduğunu ileri sürdüler. AHR cDNA'sının izolasyonu, TCDD gibi ksenobiyotiklere yanıt olarak, AHR'nin hedef gen transkripsiyonunu düzenlemesiyle ilişkili moleküler mekanizmalar daha iyi anlaşılabilir duruma gelmiştir.

Gonzalez ve ark.'nın 1998 yılında ilk kez tanımladıkları AHR-eksik farelerde yapılan çalışmalar, AHR'nin TCDD tarafından oluşturulan CYP1A1 indüksiyonu, teratojenite, immün supresyon, tümör oluşumu ve karaciğer hasarı gibi çok sayıda farmakolojik ve toksikolojik etkilere aracılık ettiğini açıkça ortaya koymuştur. AHR-eksik farelerde ise bu etkiler meydana gelmemektedir. AHR'nin çeşitli hayvan türlerinde bulunuyor olması bu reseptörün evrimsel süreçte korunduğunu göstermektedir. Bu nedenle, AHR'nin ksenobiyotik-bağımsız ve fizyolojik fonksiyonlarda da yer aldığı iddia edilmiştir. Ayrıca, fare embriyogenezisinin erken evrelerinde AHR ve ARNT (AHR nükleer translokator)'nin eksprese edilmesi nedeniyle AHR'nin gelişim üzerinde de bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Günümüzde AHR'nin hücre proliferasyonu, hücre adezyon ve migrasyonunun kontrolü (fibroblast hücrelerinin migrasyonu üzerine pozitif regülatör etki), apoptozis, yağ doku farklılaşması, tümör baskılayıcıların fonksiyonu, bağışıklık hücresi farklılaşması ve üreme fonksiyonlarında yer aldığı bildi-

rilmiştir. AHR'nin bu fizyolojik rolleriyle tutarlı olarak, eksojen ligandların yokluğu, lipoksin A4, prostaglandin G2, bilirubin ve bir takım triptofan türevleri gibi çeşitli doğal kimyasalların varlığında AHR reseptörlerinin aktive edilebildiği gösterilmiştir. AHR'nin endojen fonksiyonlarının ortaya konması, ksenobiyotiklerin sebep olduğu toksikolojik ve ters etkilerin derinlemesine anlaşılabilmesini sağlayacaktır.

AHR sitoplazmada HSP90, immünofilin-benzeri XAP2 ve p23 ile kompleks yapmış şekilde latent durumda bulunur. HSP90'ın bağlanmış olması AHR'nin sitoplazmada kalması için gereklidir. Sitoplazmadaki ligand bağlı AHR kompleksi, hücre çekirdeğine girdikten sonra HSP90 ve p23 bu kompleksten ayrılarak ARNT'ye bağlanır ve hedef gen üzerinde etki ortaya çıkar.

İnsan Sağlığı Üzerine Dioksinlerin Etkileri

Dioksinlerin insan sağlığı üzerine etkileri kanser ve kanser dışı etkiler olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. TCDD, özellikle karaciğer, akciğer, ağız mukozası ve deride neoplastik lezyon oluşumunu tetikler. Kanser dışı etkileri arasında ise immün fonksiyon, üreme ve gelişim, tiroid fonksiyonları, lipid düzeyi ve diyabet gelişimi gibi endokrin sistem üzerine olan etkiler sayılabilir.

Yüksek düzeyde dioksine kısa-süre maruz kalan insanlarda deri lezyonları (klorakne [siyah başlı kistler ve püstüllerle ortaya çıkan, çoğunlukla kulak arkası bölgede başlayıp ilerleyen akne benzeri lezyonlar], hiperkeratinizasyon, hiperplazi, metaplazi vb) ve karaciğer fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkar.

Uzun-süreli maruz kalındığı durumda ise immün sistem, sinir sistemi gelişimi, endokrin sistem ve üreme fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelir. Hayvanların dioksinlere kronik maruz kalması çeşitli tiplerde kansere yol açmaktadır. TCDD, 1997 yılına Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ)

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından değerlendirilmiş ve hayvan verilerine ve insanlardaki epidemiyolojik verilere dayanarak IARC tarafından “insan karsinojeni” olarak nitelendirilmiştir. TCDD, karaciğer, akciğer, ağız mukozası ve deride noplastik lezyon oluşumunu tetikler. Bununla birlikte, TCDD direkt olarak genetik materyali etkilemez, ayrıca düşük düzeylerine maruziyette kanser riski göz ardı edilebilir.

Dioksinlere çok yüksek konsantrasyonda maruz kalan kimyasal madde üretimi yapan iş yeri çalışanlarında yapılan bir takım çalışmalar bu kişilerde kanser görülme sıklığının arttığını göstermektedir. Ayrıca üreme ve gelişim üzerine de etkiler gösterdiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Her yerde bulunabilmeleri nedeniyle tüm insanlar yaşamaları süresince dioksinlere maruz kalmakta ve buna bağlı olarak belli bir miktar dioksini vücutlarında bulundurmaktadırlar.

Günümüzde alınan önlemler nedeniyle doğada bulunan dioksinlere maruz kalmanın insan sağlığını etkilemeyeceği düşünülmekle birlikte bu sınıf bileşiklerin yüksek toksik etkileri nedeniyle insanların az da olsa bu maddelere maruz kalmasını engellemek için çaba sarf edilmelidir.

Çoklu-Klorlanmış Bifeniller (PCB)’in Üreme Üzerine Etkileri

PCB’ler, yaklaşık 200 kadar bileşiği içeren sentetik organik kimyasallar grubunu ifade eder. Bir kısım PCB’ler estrogen reseptörlerine (ER) bağlanır ve sonuç olarak estrogenik aktivite üzerinden toksik etkilerini gösterirler. Örneğin, 4-OH-TCB, 17b-estrodiole (E_2)’ün 1/40 afinitesiyle ER’lere bağlanır. Uterotropik olan bu bileşik *in vivo* olarak sıçan uterusunda ER vasıtasıyla oksitosinle indüklenen osilatör kontraksiyonları taklit eder. Ayrıca, bazı PCB’ler, serbest radikal ürünleri aracılığı ile üreme üzerine toksik etkiler oluşturur. PCB karışımlarına tekrarlayan şekilde maruz kalan sıçanların testislerinde superoksit dismutaz ve katalaz akti-

viteleri azalır. PCB grubundaki ajanlar etkilerini farklı mekanizmalar üzerinden göstermeleri nedeniyle biyolojik sistemler üzerinde farklı etkilere sahiptirler. Bu gruptaki ajanların çoğu endokrin sistemi bozucu aktiviteye sahiptir.

PCB ve benzeri diğer organoklor (OC)’ların bozulmuş semen kalitesinin etiyolojisindeki rolü üzerinde bir fikir birliği yoktur. Semen kalitesi ve OC’lara (PCB-118, 153, 138 ve 180; heksaklorobenzen [HCB]; *p*, *p*’-DDE ve *p*, *p*’-DDT) maruz kalma infer-til hastalarda 2 grupta incelenmiştir:

1. Kötü semen kalitesi
2. Normal semen kalitesi

İnfertil grupta normal sperm morfolojisindeki azalma yüksek OC düzeyi ile birlik-telik gösterir. Normal erkek grubunda semen kalitesi serum OC metabolit düzeyi ile negatif korelasyon gösterir. Bu durum PCB metabolitlerinin biyolojik olarak aktif olduğunu ve özellikle sperm sayı ve ilerleyici motilitesini etkileyebileceğini göstermektedir. Aksine, bazı infertilite kliniklerine başvuran erkeklerde serum OC düzeyleri ile subfertilite arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, seminal PCB-153 ve PCB-180 konsantrasyonları idiyopatik subfertilite grubu erkeklerde yüksektir ve subfertil erkeklerde yüksek konsantrasyonlarda saptanmışlardır. Diğer bir çalışmada, serum total PCB konsantrasyonu için standart bir belirteç (proxy) olarak kullanılan “biomarker CB-153 (2, 2’, 4, 4’, 5, 5’-heksaklorobifenil)” düzeyleri genç İsveçli erkeklerde sperm motilitesi ve serbest testosteronla negatif korele olarak bulunmuştur. Uterusta veya laktasyon sırasında PCB ve diğer çevresel kimyasallara maruz kalan çocuklarda yapılan çalışmalar endokrin bozuklukların uzun-sürelili etkilerinin değerlendirilmesinde temeldir. PCB’lere doğum öncesi ve laktasyon sırasında maruz kalma erişkinlikte erkek üremesi üzerinde ters etkilere yol açabilmektedir.

PCB maruziyeti ve semen kalitesi üzerine çalışmalar net bir sonuca ulaşamamıştır. Genel olarak, PCB'lere maruziyet, çalışılan subfertil popülasyonda yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte bu az sayıdaki çalışmanın değerlendirilmesi yapılırken çok dikkatli olunmalıdır. İlginç olan, sperm morfolojisi ve motilitesi bazı çalışmalarda etkilenmiş olmasına rağmen hiçbir çalışmada total sperm sayısında azalma bildirilmemiştir. Genel popülasyondaki erkeklerde PCB'lere maruz kalmanın semen kalitesi üzerine etkilerinin spermatidlerin farklılaşması (spermiogenesis) ve testis sonrası gelişimi (sperm maturasyonu) üzerinden olduğu kabul edilmektedir. Sperm morfolojisindeki bozukluklar ve motilitesindeki azalma bu durumu ortaya koymaktadır.

Sonuçların açık olmaması nedeniyle PCB'lere maruz kalma ve sperm parametreleri arasında ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dioksinlerin Endokrin Etkileri

Dioksinler, lipofilik, yavaş metabolize olan ve kolay elimine olmadığı için biyo-birikime yol açan bileşiklerdir. Bu grubun bir üyesi olan TCDD, deney hayvanlarında endokrin sistemi hedeflediği gösterilen bir karsinojendir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve çoklu-halojenlenmiş bifenillerle birlikte dioksinler de AHR reseptörlerine bağlanırlar. AHR ligandları, stimülasyonun mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozisi indükler.

İnsan spermalarında AHR reseptörlerinin bulunduğu ve böylece dioksinlere direkt olarak duyarlı olabileceği bilinmektedir. Dioksine maruz kalan hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda çok çeşitli endokrin etkiler bildirilmiştir. Dioksinlerin etki mekanizması, estrogen ve androjenlerin metabolizma sürecindeki değişiklikler yanı sıra testosteron, dihidrotestosteron (DHT), estradiol (E_2) ve LH'nin serumdaki seviyelerinin modülasyonunda rol oynayan hipotalamik-pitüviter-testiküler (HPT) aksındaki geri-besle-

me (feed-back) mekanizmasının kesilmesi- dir. Dioksinlere maruz kalma ve bunun üreme sağlığı üzerine etkileri ile ilgili yayınlanmış çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde, Vietnam savaşında (1962-1971) kullanılan herbisitlerin etkilerine ait olup, toksik ajana maruz kalan erkeklerde serum testosteron, FSH, LH düzeyleri ve testis anomalileri gibi üremeye ilgili parametrelerle serum TCDD düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Benzer şekilde, ne semen kalitesi (sperm konsantrasyonu, sperm morfolojisi) ne de testis hacmi ile serum dioksin düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durum, çalışmaların toksik ajana maruz kalınmasından uzun süre sonra yapılmış ve akut etkilere bakılmamış olmasına bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Belçika'da genel popülasyondan 101 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada TCDD'ye maruz kalma ve semen kalitesi değerlendirilmiştir. Dhooze ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bu çalışmada serum dioksin-benzeri aktivitedeki artışın seminal volümde azalmaya ve buna bağlı olarak sperm konsantrasyonunda artışa, total testosteron düzeyinde belirgin düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca LH, inhibin B, FSH, total sperm sayısı veya sperm morfolojisi ile ortamdaki dioksin düzeyleri arasında ilişkinin olduğu gözlenmiştir. TCDD ve dioksin maruziyetini takiben üremenin ve özellikle semen kalitesinin değerlendirildiği çok az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. Dioksinlerin infertiliteye yol açmalarındaki muhtemel mekanizma, dioksinlerin insan spermindeki AHR/ARNT ile etkileşimi ve buna bağlı kapasitasyon, akrozom reaksiyonu, sperm-yumurta bağlanması ve fertilizasyonda ortaya çıkan olumsuz etkiler olabilir. Semen kalitesi üzerinde dioksin etkilerini ortaya koyabilmek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dioksinlerin Kanserojen Etkileri

Pestisitlere, mesleki olarak maruz kalmanın prostat kanseri ile ilişkisi hakkında çeşitli

epidemiolojik çalışmalar yapılmıştır. Tarım, pestisit uygulaması ve ilgili mesleki kategorilere odaklanmış derlemeler ve meta-analizler, artmış prostat kanseri riskini ortaya koyarken diğer bazı çalışmalarda ise riskin azaldığı veya aşırı bir risk oluşturmadığı bulunmuştur. Yaş, ırk ve aile hikayesi, prostat kanserinin en önemli etiyolojik faktörleridir. Diğer faktörler arasında yer alan pestisitler, prostat kanseri için potansiyel risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen bu konuda çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan çalışmalarda dioksinlere maruz bırakılan dişi hayvanlarda over veya uterus karsinomu sıklığında artış olduğu tespit edilmiş olup bu artışın dioksinlerin üreme ile ilgili hormon dengesinde yol açtığı bozukluğa bağlı dolaylı bir etki sonucu değil üreme organlarına direkt etkileri ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar genel olarak ele alındığında dioksinlere maruz kalmanın üreme organlarında kanser gelişimi üzerine direkt etkileri için çelişkili sonuçların mevcut olduğu görülmektedir.

Duyarlı Gruplar

Gelişmekte olan fetus, dioksin maruziyetine çok duyarlıdır. Aynı zamanda yenidoğanlar da organlarındaki hızlı gelişme nedeniyle bu maddelere karşı savunmasızdır.

Yine, kağıt endüstrisi veya tehlikeli atık imha yerlerinde çalışanlar ya da dünyanın belli bölgelerindeki aşırı balık tüketen toplumlar da yüksek düzeyde dioksine maruz kalabilmektedir.

Dioksinlere Maruz Kalmanın Önlenmesi ve Kontrolü

Dioksinlerle kontamine materyalin uygun bir şekilde yakılarak yok edilmesi dioksin maruziyetinin önlenmesi ve kontrol altında tutulabilmesinde en geçerli yöntemdir. PCB-yapısındaki atık yağlar bu yolla imha edilebilir. Atıkların yakılma süreci 850 °C'nin üzerinde olacak şekilde yüksek ısıyı

gerektirir. Büyük miktardaki kontamine materyalin imhası için 1000 °C ve üzerinde ısıya gereksinim vardır. İnsanların maruz kalmasının önlenmesi veya azaltılması en iyi kaynağa-yönelik önlemler aracılığı ile sağlanabilir. Bu amaçla endüstriyel süreçler, dioksin oluşumunu mümkün olduğunca azaltacak yönde, sıkı kontrol altında tutulmalıdır.

İnsanların %90'ından fazlası başlıca et ve mandıra ürünleri, balık ve kabuklu deniz hayvanları gibi gıda kaynakları vasıtasıyla dioksinlere maruz kalmaktadır. Bu nedenle gıda kaynaklarının dioksinlerle kontaminasyona karşı korunması çok önemlidir. Ayrıca gıda zincirinde de önlemler alınmalı, bu amaçla yemlerin kontaminasyonu engellenmelidir.

Güvenli bir gıda ürünü için primer ürün, bunun işlenme süreci, dağıtımı ve satışı sırasında iyi bir kontrol en temel ve en önemli yaklaşımdır.

Dioksinlere Maruz Kalma Riskini Azaltmak İçin Ne Yapmalıdır?

Et yağının ayıklanması ve yağ miktarı az mandıra ürünlerinin tüketilmesi dioksin bileşiklerine maruz kalmayı azaltabilir. Yine, dengeli diyet (yeterli miktarda meyve, sebze ve tahıl içeren) de tek yönlü beslenenlerde belli bir kaynaktan olabilecek aşırı maruziyeti engelleyebilir.

Dioksinlerin kantitatif kimyasal analizi dünya çapında sınırlı sayıda laboratuvarında mevcut olan oldukça sofistike ve masraflı yöntemleri gerektirmektedir. Dioksinlere maruziyetin düşürülmesi hastalıkların azaltılması için en önemli halk sağlığı hedefi olduğu için DSÖ de bu konuya ciddi şekilde eğilmekte, bu konuda toplantılar düzenlemektedir. 2001 yılında uzmanların katılımıyla gerçekleştirilen toplantıda PCDD'ler, PCDF'ler ve dioksin-benzeri PCB'lerin kapsamlı risk değerlendirmeleri yapılarak kanseri de içeren tüm dioksin etkileri için bir eşik değeri olduğuna ve dioksinlerin tolere

edilebilir alım miktarının belirlenmesinin gerekliliğine karar verilmiştir.

PCDD'ler, PCDF'ler ve dioksin-benzeri PCB'lerin uzun yarılanma ömürleri nedeniyle günlük alım miktarlarının toplam alım üzerine etkisi çok küçük veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Bu bileşiklerin sağlık üzerine uzun veya kısa-süreli risklerini değerlendirmek için toplam veya ortalama alım aylar boyu değerlendirilmeli ve tolere edilebilir alım en az bir aylık periyot üzerinden değerlendirilmelidir. Uzmanlar tolere edilebilir aylık dioksin alımının 70 pikogram/kg/ay olarak belirlemişlerdir. Bu düzey, sağlık üzerine tespit edilebilir etkileri ortaya çıkmadan yaşam boyu alınabilir dioksin miktarını göstermektedir.

Ülkemizde dioksin, furan ve dioksin-benzeri klorlu bifenillerin analizi Tarım ve Köyşleri Bakanlığı Ankara İl Kontrol Laboratuvarı Müdürlüğü laboratuvarlarında 2008 yılından beri yapılabilmektedir.

Kaynaklar

1. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/index.html "Dioxins and their effects on human health", November 2007.
2. David L. Eaton, Health Risks from Dioxin and Related Compounds Evaluation of the EPA Reassessment, Washington DC, USA, The National Academies Press, 2006, pp. 1-173.
3. Phillips KP, Tanphaichitr N. Human Exposure to Endocrine Disrupters and Semen Quality. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008 Mar;11(3-4):188-220.
4. Flesch-Janys, D., J. Berger, P. Gurn, A. Manz, S. Nagel, H. Waltschott, and J.H. Dwyer. 1995. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. Am. J. Epidemiol. 1995;142(11):1165-1175.
5. Hooiveld, M., D.J. Heederik, M. Kogevinas, P. Boffetta, L.L. Needham, D.G. Patterson, Jr., and H.B. Bueno-de-Mesquita. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and

- contaminants. Am. J. Epidemiol. 1998; 147(9): 891-901.
6. Steenland, K., L. Piacitelli, J. Deddens, M. Fingerhut, and L.I. Chang. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J. Natl. Cancer Inst. 1999;91(9):779-786.
7. Eskenazi, B., P. Mocarelli, M. Warner, S. Samuels, P. Vercellini, D. Olive, L. Needham, D. Patterson, and P. Brambilla. Seveso Women's Health Study: A study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive health. Chemosphere. 2000;40(9-11):1247-1253.
8. Kogevinas, M. Human health effects of dioxins: Cancer, reproductive and endocrine system effects. Hum. Reprod. Update 2001; 7(3):331-339.
9. Revich, B.A. Chemical substances in the Russian urban environment: Hazard to human health and prospects for its prevention [in Russian]. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 2002; (9):45-49.
10. Vreugdenhil, H.J., C.I. Lanting, P.G. Mulder, E.R. Boersma, and N. Weisglas-Kuperus Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. J. Pediatr. 2002; 140(1):48-56.
11. Pesatori, A.C., D. Consonni, S. Bachetti, C. Zocchetti, M. Bonzini, A. Baccarelli, and P.A. Bertazzi. Short and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". Ind. Health 2003; 41(3):127-138.
12. Puga, A., A. Hoffer, S. Zhou, J.M. Bohm, G.D. Leikauf, and H.G. Shertzer. Sustained increase in intracellular free calcium and activation of cyclooxygenase-2 expression in mouse hepatoma cells treated with dioxin. Biochem. Pharmacol. 1997;54(12):1287-1296.
13. Oikawa, K., T. Ohbayashi, J. Mimura, R. Iwata, A. Kameta, K. Evine, K. Iwaya, Y. Fujii-Kuriyama, M. Kuroda, and K. Mukai. Dioxin suppresses the checkpoint protein, MAD2, by an aryl hydrocarbon receptor-independent pathway. Cancer Res. 2001;61(15):5707-5709.
14. Stohs, S.J., M.A. Shara, N.Z. Alsharif, Z.Z. Wahba, and Z.A. al-Bayati. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in

- female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990; 106(1):126-135.
15. Tritscher, A.M., A.M. Seacat, J.D. Yager, J.D. Groopman, B.D. Miller, D. Bell, T.R. Sutter, and G.W. Lucier. Increased oxidative DNA damage in livers of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treated intact but not ovariectomized rats. *Cancer Lett.* 1996;98(2):219-225.
 16. Park, J.Y., M.K. Shigenaga, and B.N. Ames. Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin or indolo(3,2-*b*)carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93(6):2322-2327.
 17. Schiestl, R.H., J. Aubrecht, W.Y. Yap, S. Kandikonda, and S. Sidhom. Polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induce intrachromosomal recombination in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1997; 57(19):4378-4383.
 18. Panteleyev AA, Bickers DR. Dioxin-induced chloracne—reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. *Exp Dermatol* 2006;15(9): 705–30.
 19. Knerr S, Schrenk D. Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in experimental models. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(10):897–907.
 20. Walker NJ, Wyde ME, Fischer LJ, Nyska A, Bucher JR. Comparison of chronic toxicity and carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in 2-year bioassays in female Sprague-Dawley rats. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(10):934–44.
 21. McKinney, J. D., and Waller, C. L. Molecular determinants of hormone mimicry: Halogenated aromatic hydrocarbon environmental agents. *J. Toxicol. Environ. Health B* 1998; 1:27–58.
 22. Tsai, M.-L., Webb, R. C. and Loch-Carusio, R. Increase of oxytocin-induced oscillatory contractions by 4-hydroxy-2,4,6_-trichlorobiphenyl is estrogen receptor mediated. *Biol. Reprod.* 1997;56:341–347.
 23. Peltola, V., Mantyla, E., Huhtaniemi, I., and Ahotupa, M. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the rat testis after cigarette smoke inhalation or administration of polychlorinated biphenyls or polychlorinated naphthalenes. *J. Androl.* 1994;15:353–361.
 24. Dallinga, J. W., Moonen, E. J., Dumoulin, J. C., Evers, J. L., Geraedts, J. P., and Kleinjans, J. C. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum. Reprod.* 2002;17:1973–1979.
 25. Magnúsdóttir, E. V., Thorsteinsson, T., Thors-teinsdóttir, S., Heimisdóttir, M., and Ólafsdóttir, K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum. Reprod.* 2005;20:2008–2015.
 26. Richthoff, J., Rylander, L., Jonsson, B. A., Akesson, H., Hagmar, L., Nilsson-Ehle, P., Stridsberg, M., and Giwercman, A. Serum levels of 2,2,4,4,5,5_-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ. Health Perspect.* 2003;111:409–413.
 27. Weber, L. W., and Greim, H. The toxicity of brominated and mixed-halogenated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans: An overview. *J. Toxicol. Environ. Health* 1997;50:195–217.
 28. Kogevinas, M. Human health effects of dioxins: Cancer, reproductive and endocrine system effects. *Hum. Reprod. Update* 2001;7: 331–339.
 29. Khorram, O., Garthwaite, M., Jones, J., and Golos, T. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) mRNA expression in human spermatozoa. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10:135–138.
 30. Birnbaum L. S., and Tuomisto, J. Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Addit. Contam.* 2000;17:275–288.
 31. DeRosa, C., Richter, P., Pohl, H., and Jones, D. E. Environmental exposures that affect the endocrine system: public health implications. *J. Toxicol. Environ. Health B* 1998;1:3–26.
 32. Henriksen, K., Kulmala, J., Toppari, J., Mehrotta, K., and Parvinen, M. Stage-specific apoptosis in the rat seminiferous epithelium: Quantification of irradiation effects. *J. Androl.* 1996;17:394–402.
 33. Dhooge, W., van Larebeke, N., Koppen, G., Nelen, V., Schoeters, G., Vlietinck, R., Kaufman, J.-M., and Comhaire, F. Serum dioxin-like activity is associated with reproductive parameters in young men from the general Flemish population. *Environ. Health Perspect.* 2006;114:1670–1676.

34. Comhaire, F. H., Mahmoud, A. M., and Schoonjans, F. Sperm quality, birth rates and the environment in Flanders (Belgium). *Reprod. Toxicol.* 2007;23:133-137.
35. Phillips, K.P., Tanphaichitr N. Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. *J Toxicol Environ Health.* 2008;11:188-220.
36. Marshall N.B., Kerkvliet N.I. Molecular mechanisms of the physiological functions of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor, a multifunctional regulator that senses and responds to environmental stimuli. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;86(1):40-53.
37. Poland, A., Glover, E. and Kende, A.S. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J. Biol. Chem.* 1976;251:4936-4946.
38. Gonzalez, F.J. and Fernandez-Salguero, P. The aryl hydrocarbon receptor: Studies using the AHR-null mice. *Drug Metab. Dispos.* 1998;26, 1194-1198.
39. Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T.N., Nakao, K. et al. Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells* 1997;2:645-654.
40. Mimura, J. and Fujii-Kuriyama, Y. Functional role of AhR in the expression of toxic effects of TCDD. *Biochem. Biophys. Acta* 2003;1619, 263-268.
41. Puga, A., Ma, C. and Marlowe, J.L. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathway. *Biochem. Pharmacol.* 2009;77:713-722.
42. Hernandez-Ochoa, I., Karman, B.N. and Flaws, B.N. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproduction system. *Biochem. Pharmacol.* 2009;77:547-559.
43. Kerkvliet, N.I. Recent advances in understanding the mechanisms of TCDD immunology. *Int. Immunopharmacol.* 2002;2:277-291.
44. Nguyen, L.P. and Bradfield, C.A. The search for endogenous activator of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem. Biol. Toxicol.* 2008;21, 102-116.
45. Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):353-73.
46. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L, Clapp R, Montagnier L, Epstein S, Saso AJ. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ Res.* 2007;105(3):414-29.

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden tehlikelerin başında çevre sorunları gelmektedir. Günbegün artan dünya nüfusunun beslenmesi ve daha uygar yaşama düzeyi sağlanması gibi görece ulvi (!) amaçlar peşinde koşarken 'çevre' de meydana getirilen zarar belki de dünyada bilinen yaşam türlerinin sonu olacaktır. Günümüzde 4 milyondan fazla çevresel kirletici tanımlanmış olup her yıl bunlara binlercesi eklenmektedir. Dünya genelinde yıllık 100.000 çeşit ürün ürettiği ve 200 milyon ton kullanımın gerçekleştiği hesap edilmektedir. Bu ürünlerin kullanımı sonucu suların %30'unun, genel çevrenin ise %70'inin kontamine edildiği kabul edilmektedir (1).

İnsanın yaşamı için ihtiyaç duyduğu besinlerin önemli bir kısmını planlı bir şekilde elde etmesi ancak tarım toplumuna geçişle mümkün olmuştur. Bilinen ilk tarımsal uygulamaların günümüzden yaklaşık 11500 yıl önce Harran (Şanlıurfa) Göbeklitepe mevkiinde başladığı kabul edilmektedir (2). Artan dünya nüfusunun ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için tarımsal üretimi artırmaya yönelik karantina önlemleri, mekaniksel, fiziksel, biyolojik ve kimyasal yöntemler gibi birçok farklı uygulama kullanımı alanı bulmuştur. Tarımsal üretimi arttırmaya yönelik uygulamalardan biride tarımsal ilaç kullanılmasıdır. En kısa tanımı ile tarımsal ürünlere zarar veren ve ürün kaybına neden olan hastalık, zararlı ve ya-

bancı otları yok etmek için ve ürün kalitesini artırmak için kullanılan kimyasal ilaçlara tarım ilacı denir (3). Tarihte bilinen ilk tarımsal ilaç uygulamasının Sümerler tarafından günümüzden 4500 yıl önce başlatıldığı, böcekler ve özellikle keneleri kontrol altına almak için sülfür bileşiklerinin kullanıldığı bildirilmiştir (4).

Tarım ilaçlarının bileşiminde arsenik, civa, borat, florür, kükürt, azot ve fosfor gibi maddeler kullanılmaktadır. İnsan sağlığı üzerinde etkileri olan kimyasal tarım ilaçları aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir;

1. Pestisitler (Di-bromokloropropan-DBCP, Etilen di-bromid, Karbaril v.b.)
2. Östrojen ve fitoöstrojenler
3. İnsektisit olarak kullanılan metaller (kurşun ve buharı, kadmiyum, arsenik v.b.)

Tarım ilacı pazarında 30.000'in üzerinde ürün var olup, bunların yaklaşık %10'unun üretimi yoğun bir şekilde sürmektedir. Hemen bütün tarımsal ilaçlar spesifik olmadıkları için sadece hedef organizmalara zarar vermez, omurgalı ve omurgasız diğer canlıları da etkilerler. Tarımsal ilaçların zehirleyicilik özellikleri, ilacın hayvanlar üzerinde yapılan denemeler neticesinde elde edilen LD50 değerine göre saptanır. Tarım ilaçları LD50 değerlerine göre çok zehirli, zehirli, zehirsiz gibi gruplara ayrılırlar. Tarım ilaçları kullanıldıklarında

gösterecekleri etki şekline göre ikiye ayrılır: doğrudan etki ve ikincil etki. Doğrudan etki deri, solunum veya tarım ilaçları ile buluşmuş gıda maddelerinin kullanılması ile olmaktadır. Tarım ilaçlarının doğrudan zehirleyici etkisi, ilacın tipine, onun zehirlilik düzeyine, canlı türünün tarım ilacı ile temas etme derecesine ve uygulama şekline bağlıdır. İkincil türdeki etkiler, tarım ilacı kalıntılarını içeren bitki ve hayvan dokularının besin maddesi olarak değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkar. Özellikle klorlandırılmış hidrokarbonlar vücut yağ dokusunda birikirler. Bu tür besin almış canlıda ölüm veya fizyolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tarım ilacının etkisinde olan canlıyı yiyen bir başka türde bundan etkilenmektedir (3,4). İnsanlar, tarım ilaçları ile temaslarına göre 3 gruba ayrılabilirler. Birinci grupta yer alanlar, ilaçların üretimi, depolanması, kullanım için hazırlanması ve sahada uygulanması aşamalarında çalışanlardır. İkinci grupta geleneksel tarımsal üretimde çalışan ancak ilaçlarla doğrudan işi olmayan ekme, biçme, budama, toplama ve bekçilik gibi işlerde çalışan bireyler vardır. Üçüncü grupta ise ilaçlama bölgelerinde yaşayan ancak tarımsal üretimde yer almayan bireyler ile ilaç kalıntısı içeren ürünlerin tüketimine muhatap olan bireyler yer almaktadır (4-7).

Tarım ilaçları, tarım sektöründeki etkilerinin yanı sıra ciddi çevre ve halk sağlığı problemleri şeklinde de karşımıza çıkmaktadır. Tarımsal ilaçlarını insanlar üzerindeki olumsuz etkileri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (3-10):

- Akut Zehirlenme:** İlacın bir alımıyla ortaya çıkan zehirlenmedir. İlaçlı ürünü yiyenlerde bile görülebilir. Bulantı ve kusma en sık görülen belirtilerdir. 2004 yılı kayıtlarına göre dünya üzerinde 3 milyon insanın akut pestisit toksikasyonuna maruz kaldığı rapor edilmiştir.
- Kronik Zehirlenme.** İlacın tekrarlanan alımlar neticesinde vücutta birikmesiyle oluşan kronik zehirlenmedir. Üreme po-

tansiyelinin azalması, organ yetmezlikleri, nörotoksitesite vb.

- Allerjik Etki.** Daha çok hassas insanlarda ve genellikle ilaç uygulaması yapan veya ilacın bulunduğu ortamda çalışan işçilerde görülür. Gözlerde kanama, ciltte kızarma veya kaşıntı oluşabilir. Kontakt dermatit en sık karşılaşılan klinik tablodur.
- Kanserojenik Etki.** İlacın kimyasal yapısının kanserojenik özellik taşımasıyla ortaya çıkar. Örneğin DES kullanımı ile meme ve endometrial kanser sıklığı ilişkisi gibi. Sadece gelişmekte olan ülkelerde yılda 37000 kanser olgusunun tarım ilaçlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.
- Teratojenik Etki.** Ekstremiteler defektleri, ürogenital -kardiyovasküler- merkezi sinir sistemi ve göz ile ilgili anormallikler bildirilmiştir. Özellikle fosfat ve pridil deriveleri suçlanmaktadır.
- Mutajenik Etki.** Pretyrine ve organofosfatlar en güçlü mutajenik ajanlardır. Kanser riskinin yanı sıra spontan düşük, doğumsal anomaliler ve sperm anormallikleri olarak karşımıza çıkar.
- Ölü Doğum ya da Perinatal Ölüm.** Gebelik süresince, özellikle 2 trimesterde, tarım işlerinde çalışan ve/veya tarım ilaçlarına maruz kalanlarda ölü doğum yada perinatal ölüm hızı 2-4 kat daha yüksektir.

Pestisitler

Pestisitlerin kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö.1500'lere ait bir papirüs üzerinde bit, pire ve eşek arılarına karşı insektisitlerin hazırlanışına dair kayıtlar bulunmuştur. 19.yy'da zararlılara karşı inorganik pestisitler kullanılmış, 1940'lardan sonra pestisit üretiminde organik kimyadan faydalanılmış, DDT ve diğer iyi bilinen insektisit ve herbisitler keşfedilmiştir. Bugüne kadar 6000 kadar sentetik bileşik patent alınmasına karşın, bunlardan 600 kadarı ticari kullanım olanağı bulmuştur. Mevcut pestisitlerin sadece %3'ü insan sağlığı üzerine et-

kisi açısından test edilebilmiştir. Ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri, sayıları 200'ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeterli savaşım yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3'i kayba uğramaktadır. Bu kayıpların önlenmesi bakımından pestisitlerin daha uzun yıllar büyük bir kullanım potansiyeline sahip olacağı kuşkusuzdur. Dünya genelinde yıllık pestisit tüketimi 3 milyon ton olup yıllık maliyeti 30 milyar ABD dolarından fazladır. Türkiye'de ellili yıllarda pestisit kullanımı başlamıştır. Tüketilen etkili madde olarak, 1979'a göre 2002 yılında %45'lik bir artış göstermiştir. Ülkemizde kullanımda geline son nokta yıllık 45-50 bin ton pestisit olup yıllık maliyeti 300 milyon ABD dolarıdır. Bu artışa karşın ülkemizde Akdeniz ve Ege bölgeleri hariç, pestisit tüketimi gelişmiş ülkelere göre oldukça düşüktür. Türkiye'de genel olarak az pestisit tüketilmesine karşın, tüketilen pestisit türleri çevre ve sağlık açısından önemli riskler taşımaktadır (3-5,11).

Kullanım alanlarına göre pestisitler:

- a. insektisidler-böceklerle karşı
- b. fungusidler-küflere karşı
- c. herbisidler-zararlı otlara karşı
- d. akarasidler-kenelere karşı
- e. apisidler-yaprak bitine karşı
- f. molusidler-sümüklü böcek ve salyan-gozlara karşı
- g. rodentisidler-fare ve diğer kemiricilere karşı
- h. nematosidler-kurtçuklara karşı şeklinde sınıflandırılır.

Etki şekillerine göre ise pestisitler sistemik ve yüzey etkili şeklinde olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sistemik pestisitler bitki dokusuna nüfuz eder ve doku içinde çeşitli bölgelere taşınıp etki gösterirler. Böylece etkinlikleri daha uzun sürer (6,12).

İnsanlar yaşamlarının herhangi bir döneminde üreme yeteneklerine zarar verebilecek birçok çevresel kimyasal ajana maruz kalabilirler. Erkek üreme sistemi, endüstriyel veya tarımsal faaliyetlerde kullanılan

birçok fiziksel ve kimyasal ajana oldukça duyarlıdır (13). Solunduğunda, ağız yoluyla alındığında ve/veya deriye nüfuz ettiğinde erkek ve dişilerin üreme fonksiyon ve kapasitelerini azaltan ve/veya doğacak çocuğu etkileyecek kalıtsal olmayan olumsuz etkileri meydana getiren veya olumsuz etkilerin oluşumunu hızlandıran kimyasal maddelere "üreme için toksik kimyasal madde" denir (14). Bu bağlamda değerlendirilen ve sık karşılaşılan bir kimyasal ajan grubu da pestisitlerdir. Maruz kalınan maddenin cinsi yanında etkileşim süresi ve şeklide pestisitlerin erkek ve/veya kadın üreme sağlığına olan etkilerini belirlemektedir (15). Yoğun ve bilinçsiz pestisit kullanımının sonucunda gıdalarda, toprak, su ve havada kullanılan pestisit kendisi ya da dönüşüm ürünleri kalabilmektedir. Hedef olmayan diğer organizmalar ve insanlar üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir. Pestisit kalıntılarının önemi ilk kez 1948 ve 1951 yıllarında insan vücudunda organik klorlu pestisitlerin kalıntılarının bulunmasıyla anlaşılmıştır. Pestisitlerin bazıları toksikolojik açıdan bir zarar oluşturmazken, bazılarının kanserojen, sinir sistemini etkileyici ve hatta mutasyon oluşturmaya etkiler saptanmıştır. Pestisit kalıntılarının en önemli kaynağı gıdalardır. Bu yüzden de insanlar kendi üreme kapasitelerine zarar verebilen birçok çevresel etkilere maruz kalabilirler (16,17).

Erkek üreme fonksiyonları endüstriyel ve zirai faaliyetlerle ortaya çıkan birçok kimyasal ve fiziksel ajanlara karşı oldukça hassas olduğu bilinmektedir. Erkek üreme fonksiyonlarını çevresel zararlıların etkileri ile ilgili bilgiler son 50 yıldır artan şekilde rapor edilmektedir. Yapılan bir meta-analizde, sperm yoğunluğunun 1940'dan 1990'a kadar geçen süre içinde hemen hemen %50 oranında azaldığı ortaya konulmuş ve bu durumun pestisitleride içeren çevresel zararlılara bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Erkek üreme sağlığını bir veya birkaç parametre üzerinden değerlendirmek bilimsel

açıdan sorunlu ve tartışmalı bir alandır. Çalışma düzeninin nispeten kolay olması bakımından sperm dansitesi (sayı/ml) en çok üzerinde çalışılan değişken olarak gözlenmektedir. Oysa morfoloji ve canlılık gibi diğer sperm parametrelerinin kıymeti inkar edilemez. Bu durumda bile seksüel abstinens süresi, semen toplama ve saklama şartları, değerlendirme sorunları, varikosel varlığı, yaş ve mevsimsel değişkenler gibi sonucu etkileyebilecek birçok faktörün varlığı dikkate alınmalıdır (16,18). Üreme fonksiyonları üzerine zararları belirlenmiş başlıca pestisidler: beta-HCH, karbaril, klordan, dikofol, dieldrin, DDT (dichlorodiphenyl-trichloro-ethane) ve onun metabolitleri, endosulfan, heptaklor ve H-epoksit, lindane (gamma-HCH), malathyon, mathomil, methoksiklor, mireks, oksiklorid, parathion, sentetik piretiroidler, toksofan ve transnonaklördür (19).

Toksik maddeler testise, aksesuar seks bezlerine ve (hormonal bozukluklara neden olacak şekilde) merkezi sinir sistemi üzerine etki ederek birçok farklı mekanizma ile erkek üreme fonksiyonlarını bozabilirler. Pestisidlerin bu bölgeler üzerine olan etkisi literatürde hayvan çalışmaları; seminal parametrelerin incelenmesi ve hormonal değişiklikleri araştıran epidemiyolojik çalışmalar ve olası hasarı gösterecek biomarkırların (sayısal ve yapısal kromozomal bozukluklar, genetik polimorfizm v.b.) belirlenmesi şeklindeki çalışmalar ile araştırılmıştır (17-21).

Bir nematodid olan 1,2 dibromo-3-chloropropane (DBCP) tarımsal ilacını üreten fabrikalarda çalışanlarda ve tarımda kullanılan çiftçilerde temas sonrası spermatogenezin ağır hasara uğradığı ve infertiliteye neden olduğu Potashnik tarafından rapor edilmiştir (22). Diğer bir çalışmada Potashnik ve arkadaşları aynı kimyasalla temas etmiş kişilerde spermatogenez üzerinde bu ilacın supresif etkilerini gösterdiler. Aynı madde ile temas halinin devam etmesi halinde kalıcı azospermi olduğu da rapor edildi. Yine bu araştırmacılar DBCP ile temas eden 15 tarım işçisinin testiküler fonk-

siyonlarını 17 yıl boyunca takibe aldılar. Temasın kesilmesinden 36-45 ay sonra azospermik erkeklerin üçte birinde, oligospermik olanların ise yarısında sperm parametrelerinde iyileşme kaydedildi (23). Ti-elemans ve arkadaşları başka bir çalışmada pestisit ile teması olan erkeklerde gonadotropin seviyelerinde artış, testosteron seviyelerinde azalma olduğunu rapor ettiler (24). Tarımda kullanılan etilen di bromid ve karbaril gibi kimyasallar erkek fertilitesinde ve sperm fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu hatta pestisidlere maruz kalan çiftçilerin eşlerinde de spontan abortus riskinin arttığı bildirildi (25). Sallmen ve arkadaşları, tarımla uğraşan 30.000 den fazla kişiyi kapsayan çalışmalarında pestisid kullananlarda fertilitenin anlamlı şekilde düşük olduğunu belirlediler (26). De Jager ve arkadaşları, Meksika'da endemik sıtma bölgesinde yaygın şekilde kullanılan DDT spreye maruz kalanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, serumda belirlenen DDT metabolitleri düzeyi ile sperm parametrelerinin hemen bütün alanlardaki bozulma arasında doğru-sal bir ilişki belirlediler (27). Meeker ve arkadaşları toplumda yaygın şekilde maruz kalınan pretiroid pestisitlerin üriner metabolitleri ile spermde DNA hasarı meydana geldiğini (28) diğer bir çalışmalarında da yine aynı metabolitlerle serum LH ve FSH arasında pozitif, inhibin B, testosteron ve serbest androjen indeksi arasında ise negatif korelasyon belirlediler ve bu bireylerin sperm parametrelerinin bozulduğunu ortaya koydular (29).

Östrojenler

Östrojen ve östrojen türevlerinin ilaç endüstrisinde (oral kontraseptifler ve geçmişte DES- dietilstilbestrol) ve tarımda (fitoöstrojenler) yaygın kullanımı vardır. Östrojen derivelerinin testiste sertoli hücrelerinin gelişmesini etkilediği bilinmektedir. Bu hücreler sperm üretimini regüle eden, skrotuma testislerin inişini ve üretral gelişimi sağlayan hormonları salgılar (30). 1940-1970 yılları arasında düşük riski nedeniyle sente-

tik bir östrojen olan DES kullanan kadınların erkek çocuklarında sperm sayısının düşüklüğünde ve testiküler kanser artışında bir etken olarak DES suçlandı.

Gıdalarla alınan fitoöstrojenler kan-beyin bariyerini geçtiği gibi kan-testis bariyerini de geçebilmekte ve intratubuler germ hücrelerini etkileyebilmektedir (31,32). Genistein, soya fasulyesinde bulunan östrojenik aktiviteye sahip bir isoflavondur ve yaygın olarak tüketilmektedir. Soya fasulyesi bazlı infant mamaları ile beslenen bebeklerin fitoöstrojen içeren gıdalarla beslenen erişkinlere göre kilogram başına 6-11 kat daha fazla fitoöstrojen almakta olduğu görülmüştür. Bu durumun erkek üreme sistemi üzerine zararlı bir etki potansiyeline sahip olduğu kabul edilmektedir (33,34).

Erkek üreme sisteminde görülen problemlere, testis kanserlerinin sıklığının artması, kriptorşidizm, hipospadias gibi bazı konjenital anomaliler ve erkeklerde yaygın olarak görülen sperm üretiminde azalma gibi bozukluklar örnek olarak gösterilebilir. Bu olaylar östrojen gibi endokrin özelliğe sahip bazı kimyasal maddelere toplumun geniş bir kısmının maruziyeti ve/veya yaygın kullanımı ilişkili varsayılmaktadır (17,35). Aslında bu tablo, genel bir endokrin bozukluk olarak kabul edilmektedir (36,37). Östrojenlerin erkek üreme organlarının gelişimine sınırlı etkisinin olduğunu iddia eden klasik görüşlerin aksine, günümüzde artık östrojenlerin erkek gonadal yapıların gelişiminde, spermatogenezde ve fertilitite üzerinde belirleyici bir öneme sahip olduğu bilinmektedir (38). Hayvan modelleri (39) ve insanlarda yapılan çalışmalarda (40) fitoöstrojen alımının artmasıyla hem normal gelişimin hem de erkek üreme sistemlerinin gelişimlerinin bozulduğu gösterilmiştir.

Metaller

Kurşun, tarımda daha çok bir insektisit olarak kullanılır. Ancak karayollarına yakın tarım arazilerinde araba egzoz gazlarından da gıdalara kontamine olabilir. Fertilitite üzerine

olumsuz etkileri olduğu gösterilen ilk maddelerden biridir. Kurşuna maruz kalmış erkeklerin sperm sayılarında, hareket oranlarında, spermilerin canlı kalma sürelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (41-43). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kurşunun sperm kromatin stabilitesini değiştirdiği ve fertilitite yeteneğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (44). Telisman ve arkadaşlarının çalışmasında kurşun ve kadmiyuma maruz kalmış kişilerde semen kalitesinin düştüğü ancak endokrin fonksiyonların etkilenmediğini rapor edilmiştir (45). Kroma maruziyette hem hayvan hem insan çalışmalarında sperm parametrelerinde bozulmalar gösterilmiştir. Burada sperm üzerine doğrudan etkinin yanı sıra sperm beslenmesi ve ısı direncinde önemli role sahip çinko ile kısmen yer değiştirme sebep olarak ileri sürülmektedir (43). Bakır, erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkileri ile suçlanan diğer bir madde olup etkileşen erkeklerde teratospermi ve astenozoospermi gelişimi gösterilmiştir (19).

Sonuç

Tarımsal ilaç kullanımı üretimle ilgili kaygılardan dolayı vazgeçilemez bir olgu, bu kimyasalların insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri ise tartışmasız bir gerçektir. Tarım ilaçlarının erkek üreme sağlığına verebileceği zararlar gittikçe artan bir sıklıkla araştırmalara konu olmakta ancak korunma ve/veya zararların önlenmesine olanak sağlayacak daha objektif ve daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bustos-Obregón E, Hartley BR. Ecotoxicology and testicular damage (Environmental chemical pollution). A Review. Int J Morphol 2008; 26(4):833-840.
2. Sahinalp MS. Şanlıurfa şehri'nin kuruluşuna etki eden etmenler. Coğrafi Bilimler Dergisi 2006;4(1):105-127.

3. Delen N, Durmuşoğlu E, Güncan A, Güngör N, Turgut C. Türkiye'de Pestisid Kullanımı, Kalıntı ve Duyarlılık Azalışı Sorunları. TMMOB Ziraat Mühendisleri 6. Teknik Kongresi, 03-07 Ocak 2005, Ankara, 629-648.
4. Tarakcı U, Türel I. Halk Sağlığı Amaçlı Kullanılan Pestisitlerin (Biyosidal) Güvenilirlik Standartlarının Karşılaştırılması. YYU Vet Fak Derg 2009;20(1):11-18.
5. Yarpuz-Bozdoğan N. Assessing the environment and human health risk of herbicide application in wheat cultivation. Journal of Food, Agriculture and Environment 2009;7(3-4):775-81.
6. Ayaz A, Yurttagül M. Besinlerdeki toksik ögeler (II). Sağlık Bakanlığı Ankara, Yayın No: 727, 2008, sayfa: 14-17.
7. Matthews GA. Pesticides Health, Safety and the Environment. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2006; pp: 235.
8. Kışlalıoğlu M, Berkes F. Çevre ve Ekoloji, Remzi yayınevi, 2009, sayfa:158-163.
9. Sanborn M, Kerr KJ, Sanin LH, Cole DC, Bas-sil KL, Wakil C. Non-cancer health effects of pesticides. Systematic review and implications for family doctors. Can Fam Physician 2007; 53:1712-1720.
10. Taha TE, Gray RH. Agricultural pesticide exposure and perinatal mortality in central Sudan. HHO Bulletin OMS 1993;71:317-321.
11. Anonymous, 2009. Birim Faaliyetleri, 2001-2008 Yılları Arası İstatistiki Bilgiler. <http://www.kkgm.gov.tr/genel/birimfaal.html>.
12. Sayılı M, Akman Z. Tarımsal uygulamalar ve çevreye olan etkileri. Ekoloji 1994;12:28-32.
13. Oliva A, Spira A, Multinger L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Human Reproduction 2001;16(8):1768-76.
14. Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. 26 Aralık 2003 Tarihli Resmi Gazete, Sayı: 25328.
15. Tekbaş ÖF. Kimyasallar ve üreme sağlığı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006; 5 (1):50-59.
16. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. Lancet 1977;2:1259-1261.
17. Sika SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. Asian J Androl 2008;10:134-145.
18. Moline JM, Golden AL, Bar-Chama N. Exposure to hazardous substances and male reproductive health: A research framework. Environ Health Perspect 2000;108:803-813.
19. Queiroz EKR, Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. Cad Saude Publica 2006;22(3):485-93.
20. Saiyed H, Dewan A, Bhatnagar V, Shenoy U, Shenoy R, Rajmohan H, et al. Effect of endosulfan on male reproductive development. Environ Health Perspect 2003;111:1958-62.
21. Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? Occup Environ Med 2001;58:281.
22. Potashnik G, Ben-Aderet N, Israeli R, Yanai-Inbar I, Sober I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. Fertil Steril 1978;30:444-7.
23. Potashnik G, Porath A. Dibromochloropropane (DBCP): A 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. J Occup Environ Med 1995;37:1287-92.
24. Tieleman E, van Kooij R, te Velde ER, Burdorf A, Heederik D. Pesticide exposure and decreased fertilization rates in vitro. Lancet 1999; 354:484-5.
25. Petrelli G, Mantovani A. Environmental risk factors and male fertility and reproduction. Contraception 2002;65:297-300.
26. Sallmen M, Baird DD, Hoppin JA, Blair A, Sandler DP. Fertility and exposure to solvents among families in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med 2006;63:469-475.
27. De Jager C, Farias P, Barraza-Villarreal A, et al. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. J Androl 2006;27(1): 16-27.
28. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. Human Reproduction 2008;23(8):1932-1940.
29. Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. Reprod Toxicol 2009;27(2):155-160.
30. Bhatt RV. Environmental influence on reproductive health. Int J Gynecol Obstet 2000;70: 69-75.

31. Doerge DR, Churchwell MI, Chang HC, et al. Placental transfer of the soy isoflavone genistein following dietary and gavage administration to Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2001; 15:105-110.
32. West MC, Anderson L, McClure N, et al. Dietary oestrogens and male fertility potential. *Hum Fertil* 2005;8:197-207.
33. Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997; 350: 23-27.
34. Setchell KD, Zimmer-NechemiasL, Cai J, et al. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1453-1461.
35. Santti R, Mäkelä S, Strauss L, et al. Phytoestrogens: potential endocrine disruptors in males. *Toxicol Ind Health* 1998;14:223-37.
36. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME, et al. Estrogens and spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:289-318.
37. Sharpe RN, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 343:1392-1395.
38. Hess RA, Bunick D, Lee KH, et al. A role for estrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997;390:509-12.
39. Tan KA, Walker M, Morris K, et al. Infant feeding with soy formula milk: effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. *Hum Reprod* 2006;21:896-904.
40. Ibarreta D, Daxenberger A, Meyer HHD. Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2001;109:161-84.
41. Xuezhong J, Youxin L, Yilan W. Studies of lead exposure on reproductive system: a review of work in China. *Biomed Environ Sci* 1992;5: 266-75.
42. Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, et al. A comparative study of seminal plasma trace elements in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1986;46:494-499.
43. Sheiner EK, Sheiner E, Hamel RD, Potashnik G, Carel R. Effect of Occupational Exposures on Male Fertility: Literature Review. *Industrial Health* 2003;41:55-62.
44. Sallmen M. Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14: 219-22.
45. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45-53.

Özellikle batı ülkelerinde inmemiş testis, hipospadias gibi konjenital, testis tümörleri ve infertilite gibi kazanılmış hastalıkların artış göstermesi çevresel faktörlerin araştırılması yönünde önemli bir tetikleyici güç olmuştur (1).

Androjenler ve Erkek Üreme Sistemi Gelişimi

Erkek üreme sisteminin gelişimi birçok faktör ve hormona bağlıdır. Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) gibi androjenler iç ve dış genital sistemin gelişiminde temel görevler üstlenmektedir (2). Fötal ve yenidoğan döneminde testosteron androjenlerin ana kaynağı olup epididim, vaz deferens ve seminal veziküllerin Wolf kanalından gelişimini sağlar. DHT ise prostat ve dış genital organların gelişiminde ana rolü üstlenmektedir. Erkek üreme sisteminin gelişiminde ana faktör olan androjenlerin salgılanması ve etkinliği üzerinde olumsuz etkiler yapabilecek kimyasallar üreme sisteminin yapısında bozukluklara yol açabilir. Flutamid gibi bir antiandrojenin kullanımı erkek üreme sisteminin anormal gelişimine (inmemiş testis, hipospadias ve Wolf yapılarının agenezisi) neden olduğu gösterilmiştir (3). Ek olarak bu kimyasal maddelerle seminifer tübüller ve Leydig hücrelerinde dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (3).

Testiküler Disgenetik Sendrom Hipotezi

Yenidoğan döneminde görülen hipospadias ile inmemiş testisin ve genç erişkin dönemde görülen testis tümörü ile infertilite gibi hastalıkların testiküler disgenetik sendrom (TDS) adı altında birleştirilmesi önerilmiştir (1). Yukarıda bahsedilen bu 4 klinik tablonun ortak bir nedenden kaynaklandığı düşünülmektedir. Finlandiya'da Danimarka'ya göre inmemiş testis, hipospadias, infertilite ve testis tümörünün belirgin olarak daha az görülmesi çevresel veya ırksal farklılıklara bağlanmış olup bu klinik tablonun ortak bir kaynaktan oluştuğu düşüncesi daha da kuvvetlenmiştir (4-7).

Bu sendromun erkek seksüel farklılaşması sırasında Sertoli ve Leydig hücrelerinde birçok sebebe bağlı olarak gelişen disfonksiyona sekonder olduğu düşünülmektedir (1,8). Ancak öne sürülen bu hipotezi desteklemek için araştırmacıların karşısında önemli engeller durmaktadır. Bu hipotezi desteklemek için en önemli veriler fötal testiste yapılacak incelemeler ile elde edilecektir. Özellikle testisin gelişim gösterdiği 8-12.hafta sırasında yapılacak araştırmalar net sonuçlar çıkaracak olsa da bu dönemde bir fötusu bulmak ve bunun üzerinde çalışma yapmak mümkün görünmemektedir. Ek olarak TDS'nin erken ve uzun dönem sonuçları arasında ciddi bir zaman farkı mevcut olması diğer bir dezavantajdır.

TDS ve Hayvan Deneyleri

Erkek ratların rahim içi di(n-butil) fitalat(DBF) kimyasal maddesine maruz kalması sonucu TDS benzeri sendromlar görülebilir (9). Bu etki, özellikle inmemiş testis, hipospadias ve azalmış sperm sayısı gibi TDS komponentlerinin DBF indüksiyonu ile meydana gelmesi sonucu ortaya konmuştur. Önemli olarak fokal disgenезis (4-10), subnormal fetal Leydig hücre sayısı (9,10), subnormal Sertoli hücre sayısı ve fonksiyonu (10,11) hakkında elde edilen kanıtlar TDS hipotezindeki oluşan patolojik tablo ile uyumlu bir seyir göstermektedir. DBF gibi bir kimyasala bağlı olarak Leydig ile Sertoli hücrelerinde ve seminifer tübülde meydana gelen malformasyonlar germ hücreli testis tümörlü erkeklerdeki testiküller patolojik bulgularla uyum göstermektedir (12). Ancak TDS komponentlerinden sadece testis tümörleri veya onun prekürsörü olan tubulointersisyel neoplazi (TIN) gelişimi DBF maruziyetine uğramış olan rahim içi erkek ratlarda gösterilememiştir.

Androjenler ve TDS

Yukarıda bahsedilen çalışmalara bağlı olarak TDS artık daha kabul edilir bir klinik antite halini almaktadır. TDS üzerinde artık daha çok durulmakta ve içeriğindeki ayrıntılar daha belirgin bir hal almaktadır (Şekil 1 ve 2). Güncel çalışmalar perinatal dönemde DBF (11) ve flutamidin (13) androjen sentezini bozarak, gelişim ve çoğalması için androjenlere muhtaç olan Sertoli hücrelerini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Fötal ve yenidoğan döneminde testosteron yüksek olup bu dönemde Sertoli hücreleri önemli oranda çoğalma göstermektedir. Bu dönemlerde androjen sentezi ve etkinliğinin azalması gelişen sertoli hücrelerinin sayısını azaltacağı ve bunun erişkin dönemde azalmış sperm sayısı olarak karşımıza çıkabileceği düşünülmektedir (Şekil 1 ve 2).

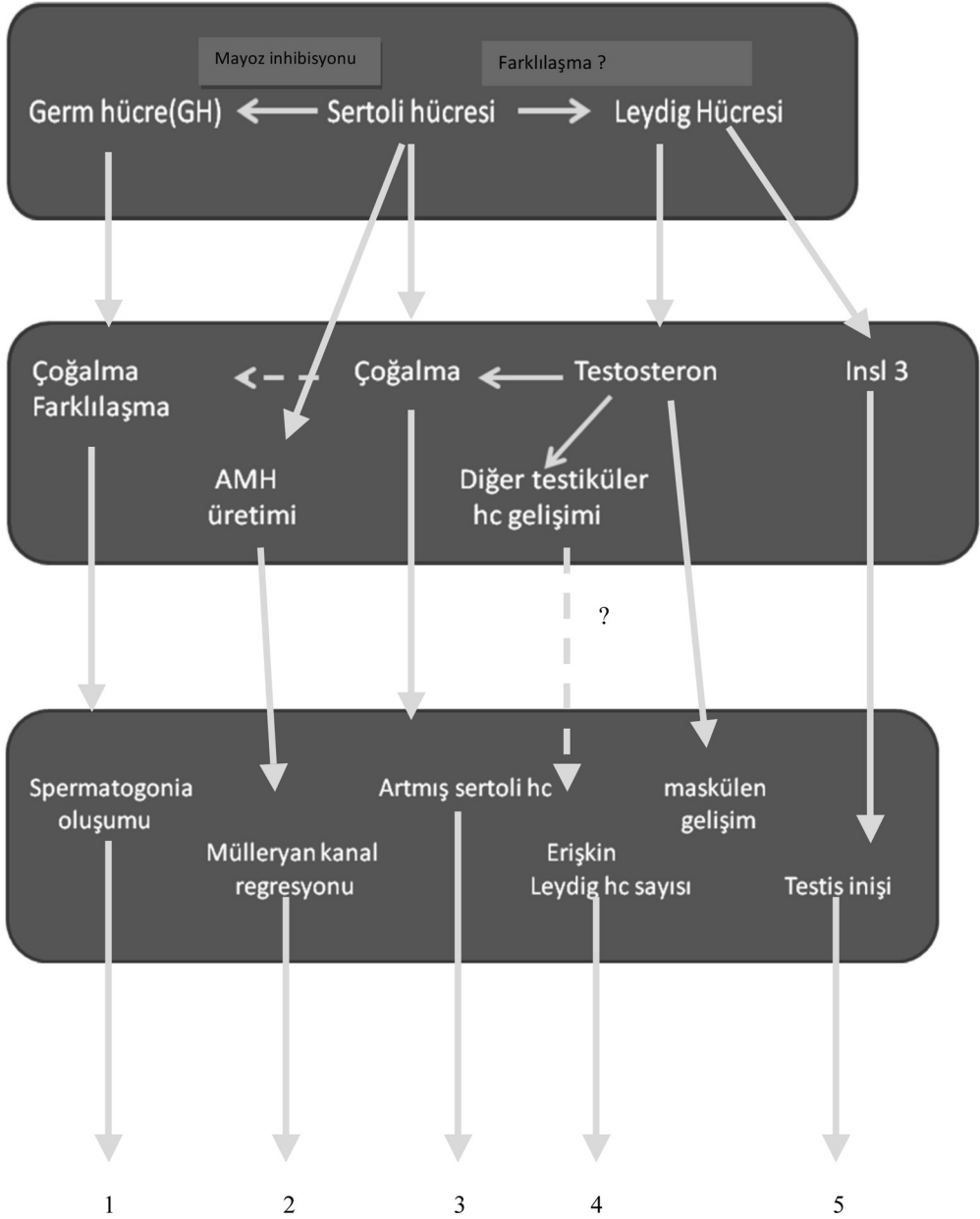
Germ hücreleri androjenlerin ana hedefi olmasa da Sertoli hücrelerinin androjenlerle

olan ilişkisinden etkilendiği düşünülmektedir. Bu teori için en önemli destek androjen duyarsızlık sendromu (ADS) hastalarında yapılan araştırmalardan gelmektedir. ADS hastalarında germ hücreli testis tümörleri için risk normal popülasyona göre daha yüksektir (14). TDS'unda ADS'u hastalarındaki patolojik bulgulara benzer olarak fokal disgenetik alanlara rastlanması TDS hastalarında artmış olduğu düşünülen germ hücreli testis tümörü insidansı için müspet bir delil olarak kabul edilmelidir (15).

Akıllara gelen diğer bir düşünce ise fötal hayatta bozulmuş androjen metabolizması sonucu gözlenen diğer klinik tabloların tam olarak ne olduğudur. Ratlarda antiandrojen veya DBF'ye bağlı olarak androjen metabolizmasında oluşturulan bozukluklar sonucu birçok üreme sistemi gelişim bozukluğuna rastlanılabileceği tahmin edilmektedir. Prostat ve seminal veziküllerin tam olarak gelişmemesi (9) görülen diğer bir anomali olup bunların sonucunda ejakülat hacminde azalma olabileceği öne sürülebilecek mantıklı sonuçlardan biri olabilir. Azalmış anogenital uzaklık (AGU), fötüsün androjen maruziyeti için yeni olarak ortaya atılmış bir kriterdir (Tablo 1).

İnsan (16) ve kemirgen (17) erkeklerde AGU dişilere göre 1,5-2 kat daha fazla olmaktadır. Bu farklılığın rahim içi dönemde androjenler tarafından kaynaklandığı bilinmektedir (16). Swan ve arkadaşları (18) yaptıkları klinik araştırmada DBF'ye maruz kalmış olan erkek bebeklerde AGU ölçümünün azaldığını göstermişlerdir. AGU ölçümünün diğer bir olası katkısı oluşturulabilecek nomogramlarla erkek bebeklerin rahim içi androjen salgısı hakkında bir öngöründe bulunulabilmesidir.

Günümüzde TDS ile ilgili yapılan tüm yorumlar tanımlayıcı olup birçok fikir ise makul yorumlara dayalı olarak ortaya çıkmaktadır. Aslında esas mücadele önümüze klinik tablolarla çıkan TDS'i oluşturan biyokimyasal/moleküler faktörlerin tespit edilmesi yönünde olmalıdır. Yapılan rat çalışmaları bizlere belli oranda fikir verse de



Şekil 1 • Testis hücre organizasyonu, fetal testis fonksiyonu ve sonuçları.

rat modelini direk olarak insana uygulamak önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Yukarıda bahsedilen Danimarka-Finlandiya çalışmasının sonuçları TDS için destekleyici olarak görülebilirse de genetik yatkınlığı gösterebileceği yönündeki yorumlarında çürütememektedir.

Çevresel Antiandrojenik Kimyasal Maddeler

Kullanılan birçok çevresel kimyasal maddenin antiandrojenik/östrojenik etkileri olduğu biliniyor. Bu kimyasallar TDS tablosunun nedenlerinden biri olarak kabul edil-

- 1- İnkomplet germ hücre farklılaşması → TİN → Germ hücreli Ca
- 2- Azalmış sertoli hc sayısı → Düşük sperm sayısı
- 3- Yetersiz maskülen gelişim → Hipospadias ve diğer hastalıklar
- 4- Bozulmuş erişkin leydig hücre fonksiyonları
- 5- Tamamlanamamış testiküler iniş → İnmemiş testis

Şekil 2 • Şekil 1’de gösterilen fizyolojik gelişim aşamalarında gözlenen aksamalar sonucu gelişecek olan klinik tablolar (Madde numaralandırılması Şekil 1 son satırdaki numaralandırmanın karşılığındaki klinik tabloyu göstermektedir)

mehtir. Bu kimyasal maddelerin etkileri yapılan hayvan deneylerinde flutamidin gösterdiği etkiler ile benzer bulunmuştur. Bu moleküllerden bazıları androjen reseptör antagonisti olarak etki göstermekte (Vinklozolin, Prosimidon, Linuron, p,p`DDE) ve diğer ajanlar androjen sentezini bozmaktadır (Fitalat türevleri). Bu mekanizmalar dışında tüm bu kimyasalların henüz ortaya çıkarılamamış birçok etkinlikleri olduğu kabul edilmektedir. TDS tablosuna bu kimyasalların fetal androjen sentezini bozarak yol açtığı kabul edilse de eldeki kanıtlar yeterli görünmemektedir (18,19,20). Birçok araştırmacı TDS’unda görülen yetersiz androjenik etkinin bu kimyasalara bağlı olmadan, genetik ve yaşam tarzına da bağlı olabileceğini bildirmektedir.

Bu kimyasal maddeler;

Vinklozolin. Dikarboksimid bir antifungal olup M1 ve M2 olmak üzere aktif metabolitleri vardır. Bu metabolitler hem invivo hem invitro ortamda androjen reseptör antagonisti olarak işlev görmektedirler.

Linuron. Üre tabanlı bir herbisid olup zayıf bir androjen reseptör antagonisti etkisi göstermektedir.

p,p`DDE. Persistan bir pestisid olan DDT’nin yıkılması sonucu ortaya çıkar ve androjen reseptör antagonisti olarak etki gösterir.

Fitalat ve Türevleri. Genelde kozmetik ve sa-
nayide kullanılmaktadır. Özellikle kozmetik ürünlerin sık kullanımı sonucu cilt ve inhalasyon sisteme geçmektedir. Üreme ça-
ğındaki kadınlarda idrardaki fitalat türevle-

Tablo 1 • TDS’nin Erkek Erişkinlerdeki Olası Sonuçları

Sonuç	Kanıt
Leydig hücre yetersizliği kompensasyonu	Düşük sperm sayısı ve azalmış serum T
Azalmış AGU	Kemirgenlerde antiandrojen etki
Azalmış prostat hacmi	Kemirgenlerde antiandrojen etki
Azalmış seminal vezikül hacmi	Kemirgenlerde antiandrojen etki
Bozulmuş maskülen davranışlar	Fötal androjenlerin beyin maskülenizasyonu

rinin seviyesi tüm dönemlere göre daha yüksektir (21).

Yapılan birçok çalışma ile bu kimyasal ajanların androjen sentezi ve etkinliği üzerinde etkili olduğu ve TDS'una yol açtığı düşünülmektedir. Bu görüş mantıklı olsa da tamamen doğru bir yaklaşım olarak görülmemektedir. En önemli sorun insan fötüslerinin bu kimyasallara ne derecede maruz kaldığıdır. Hayvan deneylerinde bu kimyasallarla oluşturulan TDS tablosuna yol açan toksik madde seviyesinin insanlar için ne kadar uyumlu olduğunu bilmiyoruz ve bunu bilmekte çok mümkün görünmemektedir. İnsanların bu kimyasallara ne kadar maruz kaldığını ve bunun erken-geç TDS kliniğiyle olan ilişkisini belirlemek bu konuda kesin bir sonuca varmamızı sağlayacaktır. Bu kimyasalların kesin olarak TDS'una yol açtığını göstermek araştırmacıların önünde aşılması güç bir engel olarak durmaktadır.

Sonuç

Geçmiş 10-15 yılda TDS hipotezinde ve erkek üreme sisteminin hastalıklarının anlaşılmasında birçok aşama kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar uyarıcı nitelikte olup birçok batı ülkesinde azalmış sperm sayıları (22) ve artmış germ hücreli testis tümörü riski (23) konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu tablonun nedenini değişen yaşam tarzı ve çevresel faktörlere bağlı olduğunu düşünmek makul bir düşüncedir. Bu düşüncüyü bilimsel kanıtlarla gerçeğe dönüştürmek önümüzdeki yıllarda araştırmacıların en önemli amacı olacaktır.

Kaynaklar

1. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
2. Wilson JD. Sexual differentiation. *Annual Review of Physiology* 1978;40:279-306.

3. Mylchreest E & Foster PM 2000 DBP exerts its antiandrogenic activity by indirectly interfering with androgen signaling pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology* 168 174-175.
4. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363:1264-9.
5. Boisen K, Chellakooty M, Schmidt I, Kai C, Damgaard I, Suomi AM, et al. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at 3 months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 4041-6.
6. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, Torrang A, Barlow L, Hakulinen T, et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 2157-66.
7. Main KM, Toppari J, Suomi A-M, Kaleva M, Chellakooty M, Schmidt IM, et al. Larger Testes and higher inhibin B levels in Finnish than in Danish newborn boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2732-7.
8. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Male reproductive disorders and the role of endocrine disruption: advances in understanding and identification of areas for future research. *Pure Appl Chem* 2003;75:2023-38.
9. Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PM. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci* 2000;55:143-51.
10. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human "testicular dysgenesis syndrome": a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003;18:1383-94.
11. Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK, Hallmark N, Welsh M, de Gendt K, et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology* 2007;148:2027-36.
12. Høi-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol* 2003;200:370-4.

13. Atanassova NN, Walker M, McKinnell C, Fisher JS, Sharpe RM. Evidence that androgens and oestrogens, as well as follicle-stimulating hormone, can alter Sertoli cell number in the neonatal rat. *J Endocrinol* 2005;184:107–17.
14. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25:191–218.
15. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006;208:518–27.
16. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health* 2004;3:8.
17. McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PM. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. *Toxicol Sci* 2001;62:236–49.
18. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056–61.
19. Main KM, Mortensen GK, Kaleva M, Boisen K, Damgaard I, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in three months old infants. *Environ Health Perspect* 2006;114:270–6.
20. Hardell L, van Bavel B, Lindstrom G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl* 2006;29:228–34.
21. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ & Brock JW. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:979–982.
22. Jørgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006;29:54–61.
23. Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Curnikova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006;118:3099–111.

Üreme fonksiyonları çevresel, fizyolojik ve genetik faktörlerden etkilenirler. Çevresel faktörlerin çoğunluğunu zenobiyotikler oluşturur. Zenobiyotikler insanlar için vücuda yabancı olan maddelerdir. Çevremizde endüstriyel olarak üretilmiş iki yüz binden fazla bileşik mevcuttur. Günümüz endüstrisinde kullanılan kimyasal ajanların yaklaşık beş yüz kadarı insan vücuduna geçebilmekte ve bu maddelerden bazıları önemli zararlara yol açabilmektedir. Günlük yaşamımızda bu bileşikleri yiyeceklerle, solunum yoluyla, suyla vücudumuza alabilmekteyiz. Bu bileşiklerin çoğu insan organizması tarafından metabolize edilmekte ve kimyasal değişikliğe uğramaktadır ya da çok az bir kısmı değişikliğe uğramadan vücuttan atılmaktadır. Canlı organizmalar üzerinde östrojenik, mutajenik, karsinojenik veya toksik özellikler gösterebilmektedirler. Bu maddelerin çoğu çeşitli yollarla ve besin zincirleri vasıtasıyla vücuda alınmakta ve depolanmaktadır.

Üreme sağlığı açısından zenobiyotikler ve metabolizması sonrası oluşan ara ürünler, yaklaşık %30 oranında gözlediğimiz etiyolojik olarak, idiyopatik infertiliteye neden olabilirler (1,2). Bu heterojen grupta spermatogenezi etkileyen birçok genetik ve çevresel faktörler olabilir (3). Çalışmalar, son yıllarda semen kalite ve kantitesinde anlamlı derecede azalma olduğunu göstermektedir. Sperm kalite ve kantitesindeki

bozulmanın ve erkek üreme sistemindeki hastalıklardaki artışın meydana gelmesinin nedeni henüz açıklanamamaktadır. Sperm fonksiyonlarında zayıflama ve infertilitenin çevresel faktörlere ve zenobiyotiklere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (4).

Zenobiyotikler

İlaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisidler, sigara dumanı, pişmiş gıdaların piroliz ürünleri, alkaloidler, sekonder bitki metabolitleri, küfler, bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinler gibi doğal ve insan yapımı kimyasallardır (5). Metabolik aktif zenobiyotikler DNA veya proteinler gibi metabolitler ve hücrel makromoleküller arasındaki kovalent etkileşimler yoluyla yan etkiler oluştururlar.

Metabolizması

Zenobiyotikler; gastrointestinal kanal, solunum sistemi ve deri vücuda girdikleri en önemli yollar olmakla birlikte deri altı, kas içi, rektal yol gibi diğer yollarla da emilerek kan dolaşımına katılırlar (6). Gastrointestinal kanalda zenobiyotiklerin emilimini azaltan aktif transport mekanizmaları bulunmaktadır. Eritrositlerdeki p-glikoproteinleri, bazı ilaçları hücrelere alındıktan sonra tekrar barsak lümenine doğru atarak, emilimlerini azaltır (7). Akciğerler aracılığı

ile olan emilim barsaklardan olan emilime göre daha hızlıdır (6). Zenobiyotiklere deri yolu ile de maruz kalılabilmektedir. Derinin geçirgenliği çok fazla olmasa da bazı zenobiyotikler deriden sistemik etki oluşturabilecek kadar fazla emilebilir. Özellikle yağda eriyen maddelerin deriden emilimi fazladır (5).

Bazı zenobiyotikler dokularda hücre içi veya hücre dışı yapılara bağlanarak depo edilirler. Bazı organik fosforlu insektisidler yağda depolanırlar. Ancak yağ dokusu üzerinde etkileri olduğu gösterilememiştir. Hatta bu depolanmaya bağlı olarak hedef dokulardaki etkinlikleri azalmaktadır. Ancak açlık durumlarında yağ, depolarından mobilize olduğunda toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (5).

Emilim ve dağılım aşamalarından sonra, zenobiyotikler vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılır. Metabolizma ve atılım, eliminasyonda rol oynayan temel iki olaydır. Metabolizmada en önemli organlar; karaciğer, böbrekler, akciğer, ince barsaklardır ve ek olarak vücut sekresyonları ve süt ile atılım da söz konusudur (5).

Zenobiyotik biyotransformasyon enzimleri bütün vücuda dağılmıştır ve bu enzimler karaciğerde hepatositler, böbrekte tubulus hücreleri, akciğerde klara hücreleri, ince barsak mukoza hücreleri, testislerde Sertoli hücrelerinde bulunurlar. Zenobiyotik metabolizmasında en önemli enzim sistemi sitokrom P450 enzim sistemidir (8). Hidroksillenmeye yol açarlar. Daha sonra ikinci evrede hidroksillenmiş türler glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi bir grup hidrofil bileşiklerle konjuge edilir. Zenobiyotik metabolizmasının bu iki evresinin genel amacı suda çözünürlüğü arttırmak ve vücuttan atılmalarını kolaylaştırmaktır (5,8).

Toksik Etkileri

Canlı organizmalar zararlı zenobiyotiklerin hücrede birikimini önlemek için çeşitli eliminasyon yolları geliştirmişler, evrim süre-

cinde bu zararlı kimyasalları metabolize etme kapasitelerini artırmışlardır. Bazı enzimlerin etkinliği yaş ve cinsiyete bağlı olarak da değişir. Bazı zenobiyotiklerin metabolitleri zenobiyotik metabolize eden enzimlerin etkinliğini uyarabilir veya inhibe edebilir (9).

Bir kısım zenobiyotikler çok düşük dozlarda bile zehirliyen bazılarının daha yüksek dozları bile toksik etki yapmayabilir (5). Zenobiyotiklerin toksik etkileri birkaç ana başlıkta incelenebilir:

İlk olarak zenobiyotikler hücre ölümüne neden olabilecek kadar büyük hücre hasarı oluşturabilirler. Zenobiyotiklerin sitotoksikite oluşturmada kullandığı önemli yollardan biri zenobiyotik metabolizması sonucu oluşan etkin türlerin hücrenin özellikle, DNA, RNA ve proteinler gibi bir takım makromoleküllerine kovalent bağlanmasıdır. Etkin zenobiyotiğin bağlandığı makromolekül hücre yaşamı için vazgeçilmez değerde ise sitotoksik etki oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkar. İkinci olarak, bir zenobiyotiğin etkin türleri antijenliğini değiştirmek üzere bir proteine bağlanabilir. Üçüncü olarak da bazı kimyasallar karsinogenik hale gelmek için endoplazmik retikulumdaki monooksijenazlarla (P450) etkinleştirilmeye gereksinim duyarlar. Yani endoplazmik retikulumdaki monooksijenazlar ve diğer zenobiyotik metabolize edici enzimlerin etkinlikleri bu tür bileşiklerin zehirsizleştirilmeye uğrayıp uğramayacaklarının belirlenmesine yardım eder (10). Sonuçta zenobiyotiklere verilen yanıtlar, farmakolojik, toksik, immünolojik ve karsinogenik etkileri kapsamaktadır.

Sitokrom P450

Zenobiyotiklerin vücutta girdikleri ilk reaksiyon hidroksillenmedir ve sitokrom P450 enzim sınıfının üyeleri tarafından oluşturulur. İnsan genomu bu enzimlerin en az 14 ailesini içerir. İnsan dokularındaki birbirinden farklı sitokrom P450 enzimlerinin sayı-

sı 35-60 arasında değişir. CYP ailesi olarak adlandırılır. Yüz elli kadar izoformu keşfedilmiştir. Yaygın olarak hücrede düz endoplazmik retikulum ve mitokondride bulunurlar (10). İlaç etkileşiminin biyokimyasal bir mekanizması olmasından ötürü, sitokrom P450'nin indüksiyonu klinik açıdan önemlidir. Kullanılan bir ilacın etkileri daha önce, eş zamanlı veya daha sonra kullanılan bir diğer ilaç tarafından değiştiriliyorsa, ilaç etkileşimi gerçekleşmektedir. Bazı ilaçlar, örneğin fenobarbital-warfarin, etanol-tütün dumanındaki karsinojen maddeler, etkileştiklerinde warfarinin etkinliği artacağından ve kanama riski ortaya çıkacağından dozu azaltılmalıdır. Etanol ile tütün içindeki maddeler etkileştiğinde karsinojen etkinin artmakta olduğu bildirilmiştir (10). P450 sisteminin erkek üreme sağlığında kullanılan ilaçlarla veya zenobiyotiklerin metabolizması sonucu ortaya çıkan ara maddelerle ilişkisini saptayabilecek çalışmalara rastlanılamamıştır. Testiste Sertoli hücrelerinde veya adrenal bezlerde olduğu düşünülen bu sistemin çalışması ve doğurduğu sonuçların ne olabileceği hakkında bilgilere henüz sahip değiliz.

Genetik Polimorfizm

Polimorfizm, bir popülasyonda veya popülasyonlar arasında, bir genin allelleri ya da bir kromozomun homologlarıyla birleşen çeşitli fenotipik formların varlığı yani bir lokusta bir allelden fazlasının bulunması olgusudur. Diğer bir ifade ile bir popülasyondaki bir lokusta bulunan allellerin en az %5'inin farklılık göstermesidir (11). Polimorfizm; morfolojik, sitokrom P450, immünolojik, protein, DNA dizi ve mikrosatellit polimorfizmi şeklinde olabilmektedir (11).

Günümüze kadar, erkek üreme sistemi üzerinde zenobiyotikleri metabolize etmek için genetik değişikliklerin etkisi az çalışılmıştır. Aydos ve arkadaşları erkek infertilitesinde, zenobiyotikleri metabolize eden enzimler sitokrom P450 (CYP1A1) ve GST

polimorfizminin önemli role sahip olduklarını göstermişlerdir (1). Aydos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diğer araştırmacıların ifade ettikleri gibi çevresel faktörlerin etkisinin net olarak bilinmemesine rağmen sperm fonksiyonlarının azalması ve infertiliteye neden olabileceğini bildirmektedirler (1,12-15). Zenobiyotikler çevresel faktörlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Lipofilik zenobiyotiklerin hücre ve dokularda birikmesinden kaçınmak için zenobiyotik metabolizmasının enzimatik reaksiyonlarının faz I (CYP1A1) ve faz II (GST) şeklinde bölümlendirilmesinde fayda bulunmaktadır (1). İki faz arasında metabolik denge söz konusudur. Toksik metabolitler, CYP1A1 enziminin aktivitesiyle zenobiyotik metabolizması esnasında ortaya çıkarlar. Oluşan toksik metabolitler de GST ile detoksifiye edilirler. Bu iki enzimin aktivitelerinde farklılık hücrelerde DNA eklenmelerinin birikimine neden olur. Hücrelerde DNA birikimlerindeki artış mutasyonların farklı çeşitlerine yol açar. Bundan dolayı, toksik metabolitleri aktive ve detoksifiye etme kabiliyetinde bir değişikliği olan insanlar kanser başta olmak üzere bazı hastalıkların gelişiminde artmış bir riske sahip olurlar (1,16,17). Hatta, Aydos ve arkadaşları, çalışmasında gösterilen üreme sağlığında duyarlı olan zenobiyotikleri metabolize eden enzimleri kodlayan bu genlerdeki genetik polimorfizmler, diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (1,12,18). İdiyopatik infertilitede GST gen polimorfizmi, seminal sıvıda ve spermatozoada hasar ve oksidatif stres ile birlikte de gösterilmiştir (18). GST polimorfizmi idiyopatik infertilitede spermatozoanın antioksidan kapasitesinde bir role sahip olabilir (1).

Karaciğerde Glutatyon-S-Transferaz (GST) enzimi zenobiyotiklerin metabolize edilmelerinde ikinci aşamada yer alan konjugasyon olayında devreye girerek zenobiyotiklerin vücuttan atılmalarını kolaylaştırır. Detoksifikasyon ve bioaktivasyonda rol alırlar ve bu nedenle antioksidan özel-

liklerini yansıtır (19). Metabolik aktivitenin azalması veya artmasına neden olan veya fonksiyonel protein kaybıyla sonuçlanan GST enzimi için birçok sayıda genetik polimorfizm bildirilmiştir (20,21). Sperm yüzeyinde GST'lerin enzimatik olarak aktif olduğu bildirilmiştir. Ancak spermatozoaların korunmasında kesin mekanizmalar bilinmemektedir (3,22). GST polimorfizmi olan bireylerde sperm azlığı seminifer tübüllerdeki kapasitenin azalmasına ve testiküler dokuda fibrozisin artmasına neden olduğu Pajarinen ve arkadaşları tarafından izah edilmiştir (23). Bu nedenle zenobiyotik metabolizmasını etkileyen polimorfizmler son derece önemli olup, üreme sağlığının etkilenmesine izin vermektedir (19).

Çocuklarda ve Adolesanlarda Üreme Sağlığı

Çocuk sağlığıyla ilgili olarak zenobiyotiklerin, özellikle endokrin bozucuların etkisine baktığımızda hamilelik döneminden başlayarak hem çocukluk çağı hem de puberte dönemine kadar uzanan üreme sistemi üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24). Ancak, endokrin bozucuların dışındaki diğer zenobiyotiklerle ilgili olarak kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Üreme sisteminin karmaşık yapısı nedeniyle fetal gelişme esnasında veya yaşamın erken dönemlerinde zenobiyotiklere maruz kalmakla üreme sağlığı risklerini tanımlamak zordur. Çünkü üreme sistemi doğumda immatür olduğu halde puberte esnasında farklılaşmalar meydana gelmektedir. Ayrıca, gelişimsel dönemden kaynaklanan etkilerin üreme sisteme yan etkisi veya çocukluk dönemindeki zenobiyotiklere maruz kalıp kalmadığı dökümanite edilmemiş olabilir. Bununla birlikte üreme hastalıkları teşhis edildiğinde, aradan uzun zaman geçtiğinden dolayı nedeni veya başlangıç olayı veya maruziyet oluştuktan sonra kritik noktanın yerini belirlemek zordur. Üreme sisteminin gelişmesi düşünüldüğünde, üreme sistemi organlarının ve fizyolojisindeki

cinsiyete ait farklılıklar nedeniyle zenobiyotiklerin etkilerine karşı olarak cinsiyete bağlı farklı cevaplar oluşacaktır. Kısacası bir cinsiyet diğerlerinden daha çok veya az duyarlılık gösterecektir (24).

Fetal dönemde anne babadan gelen spermatozoal DNA hasarları fetal malformasyon geliştirebilecektir. Eğer gonadal belirlenme, farklılaşma veya üremenin endokrin kontrolünü düzenleyen genlerde hasar olursa, potansiyel olarak sonradan üreme sağlığı etkilenecektir (24). Penis oluşumu için gereken ürogenital birleşme ve testislerin inguinal kanaldan geçerek skrotuma inmesi androjenik uyarı gerektirmektedir. Endokrin aktiviteye neden olan zenobiyotikler hipospadias, inmemiş testis gibi kalıcı olabilecek genital malformasyonlara yol açabilirler (25).

Adolesan dönemde ise; karmaşık hormonal yapılaşmanın başlamasıyla testislerde spermatogonidan spermatogenez başlamaktadır. Ratlar üzerinde çevresel kirleticilerin etkisi puberte üzerinde ve sonradan üreme sağlığı açısından gösterilmiştir (26, 27). Özellikle gametogenezis dönemlerinde testisler erişkinlerle karşılaştırıldığında oldukça duyarlıdır (24).

Spermatogenezin organizasyonunda hipotalamus-hipofiz-gonadal aks oldukça önemlidir ve eğer zenobiyotiklerle bu aksta disfonksiyon gelişirse üreme sağlığı ile ilgili problemler ortaya çıkacağı aşîkârdır. Ağır metallerin, solventlerin ve pestisitlerin nöroendokrin aktiviteyi etkileyerek puberteyi hızlandırması veya geciktirmesi söz konusu olabilir (24). Ratlarda yapılan çalışmalarda; bir kısım zenobiyotiklere fetal rat testisinin erişkinlere göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (28). Ayrıca Leydig hücreleri ve Sertoli hücreleri de bu durumdan etkilenmektedir (29,30).

Sperm Fonksiyonlarına Etki

Spermatozoalar üzerinde bulunan reseptörler ile çevresel zenobiyotikler veya ilaçlar sinyal iletimi yollarında bir etkileşime ne-

den olabilir ve bundan dolayı sperm motilitesi ve sperm-yumurta birleşmesinden başlamak üzere diğer reaksiyonların gelişimine direkt etkileri bulunur (31). Örneğin son zamanlarda hipertansiyon için kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin IVF'te yeterlilikle birlikte geri dönüşümlü bir infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir (32). Bundan dolayı çevrede zenobiyotiklerin açığa çıktığı durumlarda, örneğin zenoöstrojenlerin östrojenik etkileri nedeniyle erkek üreme sağlığı üzerinde negatif etkileri bulunmaktadır (33). Karşı görüşlere rağmen sperm kalitesinde ve sayısında azalma son yıllarda tartışılmaktadır (34). Buna ek olarak zenobiyotiklerle yapılan in-vitro semen ile inkübasyon çalışmalarında da bu bileşiklerin saptanabilmesi mümkün görünmektedir (31). Zenobiyotiklere maruz bırakılan hayvanlarda sperm hareketliliğinde, akrozomal reaksiyonda ve oosite spermin bağlanma kapasitesinde değişiklikler gösterilmiştir (35-37).

Üremeye ve Endokrin Sisteme Etki

Literatürde hem endokrin hem de üreme sistemini etkileyen deney hayvanları ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Wade ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmalarında; çevresel toksik olan organoklorin gibi maddelerin üreme sistemini etkileyen hipofiz, testisler, prostat, seminal veziküller, epididim ve adrenal bezlerin ağırlıkları ve sperm sayısı değerlendirilmiş, epididim ağırlığı ve epididimdeki sperm sayısı dışındaki diğer parametrelerde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (38). Çok sayıda dışarıdan alınan bileşiklerin semende bulunduğu gösterilmiştir (38,39). Çevresel kirliliklere neden olan zenobiyotiklerin çoğu üreme sistemine etki etmekle birlikte endokrin fizyolojiyi de etkilemektedirler. Yine Wade ve arkadaşlarının çalışmasında serum LH, FSH ve prolaktin düzeylerinin değişmediği ifade edilmiştir. Epididimdeki sperm sayısında küçük artışlar, genel sperm

artışını etkilememiştir. Aynı zamanda spermin kromatin yoğunluğu da değişmemektedir. Daha önce dioxin ve polikarbonlarla yapılan yüksek dozları içeren çalışmalarda da üreme sağlığının risk altında olduğu gösterilmiştir (38).

Baldwin ve LeBlanc 1994'te suda yaşayan eklembacaklılarda yaptıkları bir çalışmada bir zenobiyotik olarak değerlendirilen dışarıdan verilen steroidlerin vücutta birikmesiyle steroid bağımlı olayların toksik etkileri arasında etkileşim olduğunu göstermişlerdir (40). Farelerde yapılan çalışmalarda da organoklorin pestisitlerle (endosulfan) yapılan çalışmalarda total testosteron hidroksil, 16 β -, 6 α - ve 16 α -hidroksi-testosteron metabolitlerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (41). Bununla birlikte aynı anda dolaşan serum hormon düzeylerinde azalma gösterilememiştir. Wilson ve arkadaşları, endosulfanın maruziyeti ile indüklenen steroid metabolizmasındaki değişiklikleri telafi etmek için diğer homeostatik olayların mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (41). Buna ek olarak mantardaki ketakonazol serum testosteronunu ve gonadlardaki steroid sentezini azaltmakta ve testosteronun karaciğerdeki biyotransformasyonunu değiştirmektedir (42). Bu çalışmalar değişmiş plazma testosteron konsantrasyonlarının laboratuvar koşullarında zenobiyotikler ile indüklenemediğini ve düşük plazma testosteron konsantrasyonları ya karaciğerdeki değişmiş hidroksilaz enzim aktivitesi ya da gonadlardaki değişmiş sentez sonucu olduğunu göstermektedirler (40). Zenobiyotiklerin, (1) endokrin kaynaklardaki hormon üretimini, (2) hipotalamus veya hipofizden stimüle edici veya inhibitör etkili hormonların salınmasını, (3) hormonların karaciğerdeki enzimatik biyotransformasyonunu, (4) serumdaki serbest hormonların konsantrasyonunu değiştiren serum bağlayan proteinlerin fonksiyonunu veya konsantrasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (40). Ayrıca, adrenal bezlerin de steroid sentezinde önemli endokrin bez-

lerden biri olduğunu bilmekteyiz. Adrenal toksisite erişkinlerden daha fazla fetal büyümede, gelişmede ve seksüel olgunlaşmada daha fazla öneme sahiptir (43). Örneğin zenoöstrojen ve nikotin gibi birçok sayıda zenobiyotığın faz I enzim sistemini indükleyerek fetal adrenallerde spermatogenezi etkileyebileceği gösterilmiştir, ancak mekanizmaları açık ve net değildir (44-46). 3-metilkolantren, fenobarbital veya deksametazon gibi maddeler kortizol, aldosteron ve progesteron sentezini etkilemektedir (44). Bu etkileşme zenobiyotik metabolizmasını indükleyen CYP grubu enzimler tarafından yapılmaktadır (47). Örneğin nikotin ve kafein fetal adrenalleri ve steroidogenezisi de etkilediklerinden intrauterin fetal gelişme geriliği meydana gelmektedir (48).

Sonuç ve Korunma

Zenobiyotikler üreme sistemini ve karaciğeri etkilemektedirler. Karaciğer zenobiyotik metabolizmasında önemli rol alan enzimleri bulundurmaktadır. Hormonlar ve bağlı oldukları proteinler veya ilişkili proteinler ile ilgili olarak değişik türlerde hipotalamo-hipofizer aks veya diğer üreme sistemlerini ilgilendiren organ veya dokular üzerinde ileri çalışmaların gerekli olduğu aşikardır. Buna ek olarak, insanlarda üreme sisteminin gelişmesinde ve erişkin dönemde zenobiyotiklerin etkisinin değerlendirilmesinde bazı güçlükler bulunmaktadır:

1. Üreme organlarının kullanımı ve salgılama fonksiyonu aralıktır.
2. Infertilite gibi bir problemle karşılaşacağının belli olmaması,
3. Zenobiyotiklere ne zaman maruz kaldığı ve uzun süre sürüp sürmediği,
4. Bu nedenle potansiyel olarak uzamış bir gecikme olup olmadığı,
5. Genetiği etkileyip etkilemediği,
6. Genetik aktarımın söz konusu olup olmadığı.

Ayrıca hayvan çalışmaları ve in-vitro çalışmalar diğer konularda da olduğu gibi insan üreme sisteminde birebir benzeşim göstermeyebilir. En önemlisi de bu etkilerin nesilden nesile geçip geçmediğidir.

Çevre, günümüzde insan sağlığını etkileyen birincil etmen olarak yerini almıştır. Bu nedenden dolayı, özellikle birincil risk grubu altındaki hamile kadınlar ve çocuklara, çevresel kirleticilerin potansiyel etkileri hakkında bilgi verilmeli, çevre ve kirleticilerle ilgili önlemler eğitim sistemi içinde yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Aydos SE, Taşpınar M, Sunguroğlu A, Aydos K. Association of CYP1A1 and glutathione S-transferase polymorphisms with male factor infertility. *Fertil Steril* 2009;92:541-457.
2. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB, Sobreiro BP, Hallak J, Medeiros F, Lucon AM. Clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation in a university hospital. *Urol Int* 2006;76:122-125.
3. Aydemir B, Onaran I, Kızılar AR, Alıcı B, Ak-yolcu MC. Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopathic infertility is higher in patients with glutathione S-transferase Mu-1 null genotype. *Asian J Androl* 2007;9:108-115.
4. Rubes J, Selevan SG, Sram RJ, Evenson DP, Perreault SD. GSTM1 genotype influences the susceptibility of men to sperm DNA damage associated with exposure to air pollution. *Mutat Res* 2007;625:20-28.
5. Aypak SÜ. Zenobiyotiklerin metabolizması. *YYU Vet Fak Derg* 2009;20:75-78.
6. Gelal A. Ksenobiyotiklerin emilim, dağılım ve eliminasyonu. *T Klin Farmak* 2003;1:6-9.
7. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-Glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:159-168.
8. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JM, Batt AM, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M. Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin* 2006;64:535-548.

9. Lang M, Pelkonen O. Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 1999;148:13-22.
10. Murray RK, Ulukaya E. Zenobiyotiklerin metabolizması. In Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds), *Türkçe Çeviri (Çev Edit: Dikmen N, Özgünen T), Harper Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevi, 2004, pp:780-786.*
11. Devrim AK, Kaya N. Genetik polimorfizm ve mikrosatellitler. *Kafkas Üni Vet Fak Derg* 2004;10:215-220.
12. Fritsche E, Schuppe HC, Döhr O, Ruzicka T, Gleichmann E, Abel J. Increased frequencies of cytochrome P4501A1 polymorphisms in infertile men. *Andrologia* 1998;30:125-128.
13. Sheweita SA, Tilmisany AM, Al-Sawaf H. Mechanisms of male infertility: role of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2005;6:495-501.
14. Shefi S, Tarapore PE, Walsh TJ, Croughan M, Turek PJ. Wet heat exposure: a potentially reversible cause of low semen quality in infertile men. *Int Braz J Urol* 2007;33:50-57.
15. Comhaire FH, Mahmoud AMA, Schoonjans F. Sperm quality, birth rates and the environment in Flanders (Belgium). *Reprod Toxicol* 2007;23:133-137.
16. Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:496-509.
17. Schuppe HC, Wieneke P, Donat S, Fritsche E, Köhn FM, Abel J. Xenobiotic metabolism, genetic polymorphisms and male infertility. *Andrologia* 2000;32:255-262.
18. Aydemir B, Onaran I, Kiziler AR, Alici B, Ak-yolcu MC. Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopathic infertility is higher in patients with glutathione S-transferase Mu-1 null genotype. *Asian J Androl* 2007;9:108-115.
19. Finotti ACF, Costa ve Silva RCP, Bordin BM, Silva CTX, Moura KKVO. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphism in men with idiopathic infertility. *Gen Mol Res* 2009;8: 1093-1098.
20. Joseph T, Chacko P, Wesley R, Jayaprakash PG, James FV, Pillai MR. Germline genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian cervical cancer: associations with tumor progression, age and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2006;101:411-417.
21. Taspinar M, Aydos SE, Comez O, Elhan AH, Karabulut HG, Sunguroglu A. CYP1A1, GST gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukemia. *Swiss Med Wkly* 2008;138:12-17.
22. Chen SS, Chang LS, Chen HW, Wei YH. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1 and male infertility in Taiwanese patients with varicocele. *Hum Reprod* 2002;17:718-725.
23. Pajarinen J, Savolainen V, Perola M, Penttilä A, Karhunen PJ. Glutathione S-transferase-M1 'null' genotype and alcohol-induced disorders of human spermatogenesis. *Int J Androl* 1996; 19:155-163.
24. Lemasters GK, Perreault SD, Hales BF, Hatch M, Hirshfield AN, Hughes CL, Kimmel GL, Lamb JC, Pryor JL, Rubin C, Seed JG. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: reproductive health in children and adolescents work group summary. *Envir Heal Perspec* 2000;108:505-509.
25. Gray LE, Kelce WR. Latent effects of pesticides and toxic substances on sexual differentiation of rodents. *Toxicol Ind Heal* 1996;12:515-531.
26. Goldman JM, Laws SC, Balchak SK, Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit Rev Toxicol* 2000;30:135-196.
27. Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. Crit Rev Toxicol* 2000;30:197-252.
28. Warren DW, Ahmad N, Rudeen PK. The effects of fetal exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane on adult male reproductive function. *Biol Reprod* 1988;39:707-716.
29. Kelce WR, Zikrin BR, Ewing LL. Immature rat Leydig cells are intrinsically less sensitive than adult Leydig cells to ethane dimethanesulfonate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111:189-200.
30. Brown CD, Forman CL, McEuen SF, Miller MG. Metabolism and testicular toxicity of 1,3-

- dinitrobenzene in rats of different ages. *Fundam Appl Toxicol* 1994;23:439-446.
31. Hinsch E, Ponce AA, Hägele W, Hedrich F, Müller-Schlösser F, Schill WB, Hinsch KD. A new combined in-vitro test model for the identification of substances affecting essential sperm functions. *Hum Reprod* 1997;12:1673-1681.
 32. Hershlag A, Cooper GW, Benoff S. Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Hum Reprod* 1995;10:599-606.
 33. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 29:1392-1395.
 34. Olsen GW, Bodner KM, Ramlow JM, Ross CE, Lipshultz LI. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 1995;63:887-893.
 35. Young RJ, Bodt BA, Iturralde TG, Starke WC. Automated analysis of rabbit sperm motility and the effect of chemicals on sperm motion parameters. *Mol Reprod Dev* 1992;33:347-356.
 36. Köhn FM, Schuppe HC, Schill WB, Jeyendran RS. Hydrogen hexachloroplatinate induces the acrosome reaction in human spermatozoa. *Int J Androl* 1995;18:321-325.
 37. Franken DR, Coddington CC, Burkman LJ, Oosthuizen WT, Oehninger SC, Kruger TF, Hodgen GD. Defining the valid hemizona assay: accounting for binding variability within zonae pellucidae and within semen samples from fertile males. *Fertil Steril* 1991;56:1156-1161.
 38. Wade MG, Foster WG, Younglai EV, McMahon A, Leingartner K, Yagminas A, Blakey D, Fournier M, Desaulniers D, Hughes CL. *Toxicol Sci* 2002;67:131-143.
 39. Foster W, Chan S, Platt L, Hughes C. Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2954-2957.
 40. Guillette LJ Jr, Gunderson MP. Alterations in development of reproductive and endocrine systems of wildlife populations exposed to endocrine-disrupting contaminants. *Reprod* 2001;122:857-864.
 41. Wilson VS, McLachlan JB, Falls JG, LeBlanc GA. Alteration in sexually dimorphic testosterone biotransformation profiles as a biomarker of chemically induced androgen disruption in mice. *Env Heal Persp* 1999;107:377-384.
 42. Wilson VS, LeBlanc GA. The contribution of hepatic inactivation of testosterone to the lowering of serum testosterone levels by ketconazole. *Toxicol Sci* 2000;54:128-137.
 43. Rainey WE, Rehman KS, Carr Br. The human fetal adrenal: making adrenal androgens for placental estrogens. *Semin Reprod Med* 2004; 22:327-336.
 44. Wang H, Ping J, Peng RX, Yue J, Xia XY, Li QX, Kong R, Hong JY. Changes of multiple biotransformation phase I and phase II enzyme activities in human fetal adrenals during fetal development. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29: 231-238.
 45. Albrecht E, Henson MC, Walker ML, Pepe GJ. Modulation of adrenocorticotropin-stimulated baboon fetal adrenal dehydroepiandrosterone formation in vitro by estrogen at mid- and late gestation. *Endocrinology* 1990;126:3083-3088.
 46. Sarasin A, Schlumpf M, Muller M. Adrenal-mediated rather than direct effects of nicotine as a basis of altered sex steroid synthesis in fetal and neonatal rat. *Reprod Toxicol* 2003;17: 153-162.
 47. Wang H, Huang M, Peng RX, Le J. Influences of 3-methylcholanthrene, phenobarbital and dexamethasone on xenobiotic metabolizing-related cytochrome P450 enzymes and steroidogenesis in human fetal adrenal cortical cells. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:1093-1096.
 48. Chen M, Wang T, Liao ZX, Pan XL, Feng YH, Wang H. Nicotine-induced prenatal overexposure to maternal glucocorticoid and intrauterine growth retardation in rat. *Exp Toxicol Patol* 2007;59:245-251.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyadaki genel infertilite insidansı yaklaşık %10'dur. Infertilite sorunu yaşayan çiftlerin %20'sinde sadece erkekte sorun var iken %30-40'ında ise hem erkekte hem de kadında sorun bulunmaktadır. Erkek kaynaklı infertilite etiolojisinde birçok neden bulunmaktadır. Fakat bu etiolojik faktörlerin çok büyük kısmı spermatogenezin bozulmasına neden olarak infertiliteye neden olmaktadır. Erkek infertilite etiolojisinde birçok faktör aydınlatılmış olmasına rağmen %25'lik insidansı ile idiyopatik infertilite hâlâ araştırılması gereken en önemli faktördür.

Spermatogenez, oral olarak alınan gıdalardan ve sıvılardan da etkilenmektedir. İnsan organizmasının %60-70'inin su olduğu göz önüne alınırsa ve bu suyun içtiğimiz su ile yenildiği düşünüldüğünde spermiogenezin oral olarak alınan su ile ne kadar yakın ilişkili olduğu anlaşılabilir.

İçme suyu ya da musluk suyu dezenfeksiyonunda kullanılan kimyasallar sıklıkla klorin içermektedirler. Klorin organik maddeler ile reaksiyona girdiğinde trihalometanlar (THM) ve haloasetik asitler (HAA) oluşturmaktadır. THM ve HAA'ların tamamı dezenfeksiyon yan ürünleri- disinfection by-products (DBP) olarak isimlendirilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Çevre Koruma Ajansı-US Environmental Protection Agency (EPA) ve diğer sağlık

kuruluşları DBP ile potansiyel sağlık problemlerini toksikolojik ve epidemiyolojik olarak araştırmışlardır. Sonuç olarak olumsuz sonuçlanan insan gebelikleri ile DBP'nin ilintili olduğu gösterilmiş ve DBP'nin reproduktif anormalliklerle ilgili olabileceği ima edilmiştir (2,3,4,5). DBP ile insan erkek reproduktif sağlığı arasında bir bağ olabileceği ilk olarak 2003 yılında Fernster ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (6). Bu çalışmada DBP'ye maruz kalmanın sperm motilitesini azalttığı fikrine varılmıştır (6).

Haloasetik Asitler ve Spermatogenez

Haloasetik asitler (HAA), içme suyunun mikrobiyal kontaminasyondan temizlenmesi sırasında kullanılan klorin ve diğer kimyasalların suyun içerisinde doğal olarak bulunan diğer organik maddeler ile reaksiyona girmesiyle meydana gelen bir dezenfeksiyon yan ürünüdür-disinfection by-product (DBP) (7). Beş tür asit içme suyu dezenfeksiyonu sırasında en sık olarak oluşmaktadır. Bu asitler; monokloroasetik asit, dikloroasetik asit, trikloroasetik asit, monobromoasetik asit ve dibromoasetik asittir. EPA, HAA'ların içme suyunda en fazla milyarda 60 partikül kadar bulunması gerektiğini bildirmektedir (7). ABD Ulusal Toksikoloji Programı-US National Toxicology Program (NTP) tarafından yapılan çalışmalarda, HA-

A'ların genetik açıdan mutasyonlu fareler üzerinde karsinogenetik etkileri yayınlanmıştır (8).

HAA'ların erkek üreme sistemi üzerine etkileri hayvan deneyleri ile gösterilmeye çalışılmıştır. Linder ve arkadaşları akut spermatotoksisiteyi içeren testiküler toksiteden (9) bozulmuş sperm kalitesine (10) ve bozulmuş reproduktif yeterliliğe (11) kadar çeşitli problemleri HAA'lar ile ilişkilendirmişlerdir. Linder ve arkadaşları tarafından daha sonra yapılan çalışmalarda HAA'lar ile sperm maturasyonunda gecikme, sperm hareketliliğinde ve morfolojisinde azalma (12), testis ve epididimde histopatolojik değişiklikler (13), geçici infertilite (14), sperm üretiminde ve epididimal tübül değişimleri arasında (15) ilişki olduğu gösterilmiştir.

HAA'ların insan spermatogenezi üzerine etkileri ise hayvan çalışmalarından farklılıklar göstermektedir. Luben ve arkadaşlarının çalışmasında HAA'ların sperm sayısı ve diğer parametrelerinin etkilemediğini göstermektedir (16). Fakat bu çalışmada seçilen bölgelerin hiç birinde EPA tarafından belirtilen düzeyin üzerinde HAA bulunmamaktadır.

Trihalomethanlar ve Spermatogenezi

Trihalomethanlar (THM), içme suyunun mikrobiyal kontaminasyondan temizlenmesi sırasında kullanılan klorin ve diğer kimyasalların suyun içerisinde doğal olarak bulunan diğer organik maddeler ile reaksiyona girmesiyle meydana gelen bir dezenfeksiyon yan ürünüdür. Kloroform, bromodikloromethan (BDCM), dibromokloromethan ve bromoform THM'leri oluşturur. EPA, THM'lerin içme suyuunda en fazla milyarda 100 partikül kadar bulunması gerektiğini bildirmektedir (7). THM'lerin tıp tarihinde oldukça önemli yeri bulunmaktadır. Kloroform, anestezi madde olarak, bromoform ise boğmaca tedavisinde kullanılmaktaydı. THM'lerin ürolojik açıdan diğer bir önemi

ise mesane kanseri ile açık ilişkisinin olmasıdır (9).

THM'lerinde hayvan spermatogenezi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. THM'lerin tamamı serum testosteron seviyesini düşürmektedir (17). Klinefelter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BDCM'yi içme suyu ile alan sıçanlarda sperm motilitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir (18). Literatürde, BDCM ile sperm parametreleri üzerinde etkisinin olmadığını gösteren iki çalışma bulunmaktadır. Fakat bu iki çalışma da yöntem olarak tartışmalıdır. Çalışmalardan birinde BDCM maruziyeti ile spermatogenezi zamanları tam olarak uyusmamaktadır (19). Diğerinde daha uzun süreli BDCM maruziyeti söz konusu iken bazı hassas motilite değerleri (ortalama düz hat, averaj yol, körvilineer hız) ölçülmemiştir (20).

Fenster ve arkadaşları THM'lerin insan spermatogenezi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (6). THM maruziyeti ile sperm morfolojisi ve kalitesi üzerinde etkili olmadığını, fakat soğuk musluk suyu tüketimi arttıkça normal sperm morfolojisinin yüzdesinin azaldığını gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmada bulgularında hayvan çalışmalarına benzer tek sonuç bulunmaktadır. BDCM maruziyeti ile sperm hareketinin doğrusallığı arasında ters korelasyon bulunmuştur (6).

Luben ve arkadaşları HAA'lar ile beraber THM'lerinde spermatogenezi üzerine etkilerini araştırmışlardır ve THM'lerin insan spermatogenezi üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir (16).

Sonuç

Total organik halidler (TOH) hem THM'leri hem de HAA'ları ve ayrı ayrı tanımlanmamış diğer organik halidlerin genel adıdır (16). Hayvan çalışmalarında TOH maruziyetinin artması ile sperm kalitesinde ve gebelik güçlükleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (1). Bu nedenle artan TOH ma-

ruziyeti ile anormal sperm kalitesinin artması beklenmesine rağmen bu konuda yapılmış iki insan çalışmasında da bu gösterilememiştir (1). Her iki çalışmada da otoritenin belirlediği güvenli sınırın altındaki değerlere maruziyet ile spermatogenez araştırılmıştır ve çalışma grubunun tamamen fertil olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenlerle ve güvenli sınırların üzerinde DBP'ye maruz kalan çok az erkek olduğu göz önüne alındığında daha net kanıya varabilmek için daha geniş dağılımlı maruziyeti içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Brown VJ. Sperm quality and tap water: disinfection by-product effects not supported. *Environ Health Perspect.* 2007 Aug;115(8):A416.
2. Klotz JBPyrch LA. Neural tube defects and drinking water disinfection by-products. *Epidemiology.* 1999;10(4):383-390.
3. Savitz DA, Andrews KW, Pastore LM. Drinking-Water and Pregnancy Outcome in Central North-Carolina - Source, Amount, and Trihalomethane Levels. *Environmental Health Perspectives.* 1995;103(6):592-596.
4. Savitz DA, Singer PC, Herring AH, Hartmann KE, Weinberg HS, Makarushka C. Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *American Journal of Epidemiology.* 2006;164(11):1043-1051.
5. Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, Whitaker H, Hambly P, de Hoogh C, Fawell J, Jarup L, Elliott P. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environmental Health Perspectives.* 2005;113(2):225-232.
6. Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, Overstreet JW, Swan SH. Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. *Epidemiology.* 2003 Nov;14(6):650-658.
7. US Environmental Protection Agency. Disinfection Byproducts: A Reference Resource. 2010.
8. Boorman G, Herbert R, Bristol D. Toxicology studies of dichloroacetic acid in genetically modified mice and carcinogenicity studies of dichloroacetic acid in genetically modified mice. 2007 Apr;NIH Publication No. 07-4428.
9. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Dyer CJ. Acute Spermatogenic Effects of Bromoacetic Acids. *Fundamental and Applied Toxicology.* 1994;22(3):422-430.
10. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL, Dyer CJ. Spermatotoxicity of Dibromoacetic Acid in Rats After 14 Daily Exposures. *Reproductive Toxicology.* 1994;8(3):251-259.
11. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Narotsky MG, Suarez JD, Roberts NL, Perreault SD. Dibromoacetic Acid Affects Reproductive Competence and Sperm Quality in the Male-Rat. *Fundamental and Applied Toxicology.* 1995;28(1):9-17.
12. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reproductive Toxicology.* 1997;11(5):681-688.
13. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Veeramachaneni DNR, Roberts NL, Suarez JD. Histopathologic changes in the testes of rats exposed to dibromoacetic acid. *Reproductive Toxicology.* 1997;11(1):47-56.
14. Luft JC, Garges JB, Rockett JR, Dix DJ. Male reproductive toxicity of bromochloroacetic acid in mice. *Biology of Reproduction.* 2000;62: 355.
15. Christian MS, York RG, Hoberman AM, Frazee J, Fisher LC, Brown WR, Creasy DM. Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats. *International Journal of Toxicology.* 2002;21(4):237-276.
16. Luben TJ, Olshan AF, Herring AH, Jeffay S, Strader L, Buus RM, Chan RL, Savitz DA, Singer PC, Weinberg HS, Perreault SD. The healthy men study: an evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality. *Environ Health Perspect.* 2007 Aug;115(8):1169-1176.
17. Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Daniel FB. Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Letters.* 1996;106(2):235-242.
18. Klinefelter GR, Suarez JD, Roberts NL, DeAngelo AB. Preliminary Screening for the Potential of Drinking-Water Disinfection By-Pro-

ducts to Alter Male Reproduction. *Reproductive Toxicology*. 1995;9(6):571-578.

19. National Toxicology Program. Final Report on the Short Term Reproductive and Developmental Toxicity of Bromodichloromethane Administered in Drinking Water to Sprague-Dawley Rats. 1999.
20. Christian MS, York RG, Hoberman AM, Fisher LC, Brown WR. Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats. *International Journal of Toxicology*. 2002;21(2):115-146.

Hayvansal gıdalar, esansiyel aminoasitleri, vitaminleri, mineralleri yeterli ve dengeli biçimde içermeleri nedeniyle beslenmede büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı ve kaliteli hayvansal gıda tüketim ihtiyacı da her geçen gün artmakta, bu nedenle de yetiştiriciler artan ihtiyacı karşılamak amacıyla çeşitli yöntemlere başvurmaktadır. Hormon kullanımı da; verimi ve kaliteyi artırmak amacıyla birçok hayvan türünün yetiştiriciliğinde uygulama alanı bulan yöntemlerdendir (1).

Anabolik hormonlar; kasaplık hayvanlarda nitrojenin tutulması yoluyla büyümenin artırılması, daha az yemle daha çok vücut ağırlığı artışı sağlanarak yemden yararlanma kabiliyetinin geliştirilmesi, kas doku oranının artırılıp yağ doku oranının azaltılmasıyla karkas kalitesinin iyileştirilmesi gibi etkilere sahiptir. Süt hayvanlarında da süt veriminin artırılması amacıyla kullanılmaktadır (2). Bunların yanında su ürünleri yetiştiriciliğinde daha fazla ürün elde etmeye; cinsel olgunlaşma yaşının düşürülmesine, büyüme hızı, yumurta verimi ve larva aşamasındaki yaşama oranı artışına katkı sağlamaktadır (3).

Dişi cinsiyet hormonu östrojenin sığır ve kanatlılarda büyümeyi artırdığı 1930'larda saptanmıştır. Östrojenin kimyasının ortaya konmasından sonra, büyük miktarlarda hormonun sentetik olarak üretilmesi mümkün hale gelmiştir. Böylece 1947'de ta-

vuklarda ve 1954 yılında da sığırlarda gelişimi arttırmak için sentetik östrojenler kullanılmaya başlanmıştır. Dietilstilbestrol (DES), östrojenik olarak üretilen ilk sentetik hormonlardan biridir ve etçi piliçlerde ABD'de ticari olarak kullanılmıştır. Ancak DES'in kansere neden olduğu anlaşıldıktan sonra 1959 yılında piliçlerde ve 1979'da sığırlarda kullanımı yasaklanmıştır (4).

Östradiol, testosteron ve progesteron hayvanlarda gelişmeyi artırıcı etkisi nedeniyle kullanılan doğal cinsiyet hormonlarından. Bunların yanında sentetik olarak üretilen anabolik ajanların hayvan yetiştiriciliğinde uzun süredir uygulandığı bilinmektedir. Östrojenik etkili olanlar arasında en yaygın kullanılan östradiol-17 β , östradiol benzoat veya sentetik zeranoldür. Androjenik etkili trenbolon asetat ve gestajenik etkili melengestrol asetat gibi sentetik steroidler de kullanım alanı bulan diğer anabolik maddeler arasında yer almaktadır. Bunlar tek başlarına kullanılabilirler gibi bir arada da uygulanabilmektedir. Örneğin trenbolon asetat ve melengesterol asetatın östrojenlerle kombine şekilde kullanımı daha çok tercih edilmektedir (5).

Hormonlar çoğunlukla implant şeklinde deri altına uygulanmaktadır. Uygulandığı bölgede daha yoğun konsantrasyonlarda bulunduğu için vücutta kalıntı bırakmayacak bölgelere yerleştirilmesi tercih edilmektedir. Bu nedenle daha çok kulak derisi kul-

lanılmaktadır; kulak, kesim sırasında atılmaktadır. Kas içi uygulamaları oldukça azdır. Bir diğer uygulama şekli de yemlere katılmasıdır. Yem katkısı olarak kullanılan melengesterol asetat buna örnektir (6).

Östrojenik etkili maddeler başta olmak üzere, progesteron ve testosteron sığır, domuz ve kanatlı eti, süt, yumurta ve balık gibi birçok hayvansal gıdanın yanında vücutta diğer gıdalarla da (soya, bezelye, patates gibi) doğal olarak alınır. Günlük diyetle alınan östrojenlerin %60-70'i, testosteronun %30-40'ı, progesteronun da %80'i süt ve süt ürünleri kaynaklıdır. Et ve balıkla diyetteki östrojenin %15-20'si, testosteronun %20-30'u, progesteronun da %5'i alınır (7).

Uluslararası Gıda Katkıları Komitesi (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA), hormonlu et tüketimiyle alınabilecek hormon miktarı ile insanlarda günlük olarak üretilen hormon miktarını kıyaslamıştır. Örneğin, bir günde erkekte ortalama olarak 48 µg, hamile bir kadında da 37.8 mg estradiol-17β üretilmekte ve bu da kontrollü koşullar altında hormon uygulanmış hayvan etinin 500 g'lık porsiyonundaki miktarın yaklaşık 15.000 ile birkaç milyon katını oluşturmaktadır. Yine JECFA, hormon uygulanmış sığır etindeki kalıntı miktarıyla bazı gıdalardaki östrojen miktarlarını da karşılaştırmış ve örneğin 1 g soya yağının, 1 g etten 1 milyon kat daha fazla östrojen içerdiğini saptamıştır. Ayrıca, gebelik döneminde kesilen hayvan etlerindeki doğal östrojen seviyesinin, hormon uygulanan hayvanlardan daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (8).

Bilinçli ve kontrollü bir şekilde kullanıldıklarında, anabolik amaçla kullanılan hormon kalıntısı içeren etler tüketiciler için tehlike oluşturmazlar. Hayvanlarda anabolik madde kullanımının en önemli sakıncası, yasal bekleme süresine uyulmadığında, hayvanların yenilebilir doku ve organlarıyla, hayvanlardan elde edilen süt, yumurta gibi ürünlerde kalıntı bulunmasıdır (9). Yasal bekleme süresi gıda güvenliğinin sağlan-

ması ve halk sağlığının korunması amacıyla anabolik ajanın uygulamasıyla hayvanın kesimi arasında geçen ve hayvanlardan elde edilen ürünlerin değerlendirilmediği süredir. Çoğu hormonlar için kesim öncesi bekleme süresi 2-3 ay arasında değişir. Çeşitli hormonlara ait bekleme süreleri Tablo 1'de verilmiştir (6).

Östradiol, progesteron ve testosteron, hem insanlarda hem de hayvanlarda aynı moleküler yapıya sahiptir; ancak, metabolizmanın tür spesifik olması nedeniyle farklı türlerde farklı metabolitler oluşmaktadır. Buna bağlı olarak hayvansal gıdalarla alınan doğal steroidler, vücutta üretilenlerle aynı biyolojik aktiviteye sahiptirler. Ancak bunların metabolitleri ve sentetik olarak üretilen hormonların sağlık üzerine olumsuz etkileri tespit edilmiştir (10).

Hayvansal gıdalarla alınan hormonların, özellikle sentetik olanların, toksik ve mutajenik etkilerinin yanında en önemli olumsuz etkilerini cinsel sağlık üzerine gösterdiği bilinmektedir. Doğal ve sentetik östrojenler diğer hormonlara göre daha fazla kullanıldığından bunlara bağlı sağlık riskleri daha fazladır. Yapılan çalışmalar kronik olarak düşük seviyede östrojene maruz kalan popülasyonda östrojenle ilgili sağlık sorunlarının arttığını göstermektedir (10).

Bugüne kadar hayvansal gıda tüketimine bağlı östrojen alımı sonucu oluşan iki önemli olgu bildirilmiştir. Her iki olguda da kullanılan hormonun zeranol olduğu düşünülmektedir. Bunlardan İtalya'da görülen ilk vakada, okul öğrencilerinde göğüs büyümesi meydana gelmiş, araştırmacılar yük-

Tablo 1 • Çeşitli Hormonlara Ait Bekleme Süreleri

Hormon	Bekleme Süresi
Testosteron	60 gün
Progesteron	60 gün
Östradiol-progesteron	60 gün
Zeranol	70 gün

sek oranda hormon içeren kırmızı et veya tavuk etinden şüphelenmişlerdir. Bunların tüketiminin durdurulmasının ardından 8 ay içerisinde semptomlar ortadan kaybolmuştur. Porto Riko'da, yine çocukların etkilendiği ikinci vakanın nedeninin lokal olarak tüketilen tavuklar olduğu belirtilmiştir. Bu bölgedeki çocuklarda erken cinsel gelişim tespit edildiği bildirilmiştir. İlk olayla benzer şekilde, lokal olarak üretilen tavuk, kırmızı et ve süt gibi gıdaların tüketimine son verilmesinin ardından semptomların gideerek azaldığı görülmüştür (11).

Östrojenin kadınlarda neden olduğu en önemli etki kanser riskinin artmasıdır. Epidemiyolojik çalışma raporları ve yapılan hayvan deneylerinin sonuçları da dikkate alındığında östradiolün karsinojenik etkisi ortaya çıkmaktadır. Özellikle östrojene duyarlı dokular, göğüs, uterus ve ovaryumlar en çok etkilenen bölgeler arasındadır. Göğüs kanseri dünya çapında kadınlar arasında görülen kanserler arasında ilk sıralarda yer alır. Her ne kadar kanser birçok faktöre bağlı bir hastalık olsa da yapılan araştırmalar beslenmenin ve hormonların etkisinin yüksek olduğunu göstermektedir (12).

Hayvansal gıdalarla alınan östrojenler, vücuttaki reseptörlere bağlanarak hormon salınım mekanizmasını etkilemektedir. Bunun sonucu olarak kadınlarda üreme fonksiyonlarında menstürasyon düzensizliklerinden infertiliteye kadar gidebilen etkiler oluşmaktadır (13).

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da antiandrojenik aktivite gösterecek, enzimlere etkiyerek, hormon metabolizmasını bozarak veya hormon salgılatan organlara etki ederek östrojenlerin erkeklerde çeşitli problemlere neden olduğu bildirilmektedir (14).

Erkekler üzerine yapılan araştırmalarda, östrojene maruz kalma durumlarında prostatteki hücrelerin büyümeleri uyarılmakta; bunun sonucunda da prostat kanseri riski artmaktadır. Östrojenler, özellikle genç erkeklerde son yıllarda artan testis kanserleri-

nin nedenleri arasında yer almaktadır (15).

Yetişkin erkeklerde östrojene maruz kalma durumunda jinekomasti ve endokrin sistemde çeşitli anormallikler oluşabilmektedir. Kanda androjen seviyesinin düşüşü ile beraber, libidoda azalma, ereksiyon sorunu tespit edilmiştir. Erkeklerde sperm kalitesini etkileyen faktörler arasında östrojenler de yer almaktadır. Buna bağlı olarak sperm sayısında azalma sonucu erkeklerde üreme bozuklukları oluştuğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (16).

Hem erkekler hem de kadınlar için yüksek dozda ya da uzun süre karşı cins hormonlarına maruz kalma sonucu maskülenizasyon ve feminizasyon olarak adlandırılan çeşitli problemler ortaya çıkmakta; özellikle östrojen alan erkeklerde bu durum belirgin şekilde kendini göstermektedir (9).

Gıdalarla alınan hormonlar, yetişkinlerden çok çocuklar ve anne karnındaki fetus için oldukça önemlidir; çünkü fizyolojik olarak vücutlarındaki hormon seviyeleri yetişkin erkek ve kadınlara oranla düşüktür. Bu nedenle hormon seviyelerindeki küçük değişimler bile risk taşımaktadır. Gıdalarla günlük alınabilecek limitlerin belirlenmesinde sağlıklı ve yetişkin bireylerin kanlarındaki hormon düzeyleri dikkate alınmaktadır. Ancak çocuklar için belirli eşik değerlerin bulunmaması, prepubertal dönemde vücudun hormonlara karşı daha duyarlı olması nedeniyle çocuklara etkileri üzerinde önemle durulmaktadır (17).

Ergenlik öncesi hormonlara maruz kalan çocuklarda en önemli problem, erken gelişimdir. Kız çocuklarında menstürasyon yaşının düşmesi, göğüslerde erken büyüme, tüylerin çıkması gibi durumlarla karşılaşmaktadır. Gelişme çağı öncesi alınan hormonlara bağlı olarak fenotipik özellikler de etkilenmektedir (18).

Doğal steroid hormonların, plasental bariyerden geçişi sınırlıdır. Ancak sentetik hormonlar, plasentayı geçebildiklerinden genotoksik etkilerinden ve diğer olumsuz etkilerinden bahsetmek mümkündür. Intra-

uterin dönemde östrojene maruz kalma sonucu erkek bebeklerde kriptorşizm, hipospadias veya feminizasyon görüldüğü bildirilmektedir. Dişi bebeklerde genital kanalda malformasyonlar oluşabilmekte, yine dişi bebeklerde şekillenen maskülinizasyon karşılaşılan diğer bir problem olarak belirtilmektedir (5).

Fetal dönemde alınan östrojenin, ergenlik döneminden sonra ortaya çıkabilen hastalıklara da etkisi olduğu bildirilmektedir. Uzun dönemde gözlenen en önemli olumsuz etki göğüs kanserine yatkınlığın artmasıdır. Erkeklerde de testiküler disgenezinin önemli nedenlerinden birinin de intrauterin dönemde östrojenlerle karşılaşma olduğu düşünülmektedir (13, 16).

Vücuttan kalıntılarının arınma sürelerinin çok uzun olması ve gıda ile uzun süre alıma bağlı bahsedilen olumsuz etkileri nedeniyle Avrupa Birliği'nde 88/146/EEC regülasyonu ile 01.01.1989 tarihinden itibaren anaboliklerin kullanımı ve hormonlu etlerin dış alımı yasaklanmıştır. AB'de sadece tedavi amaçlı hormon kullanımına izin verilmektedir. Amerika, Kanada ve Avustralya gibi ülkelerde hormonlar anabolik amaçla kullanılabilir. Yasalar, sığır ve koyun gibi hayvanlarda kullanımına izin verirken, kanatlılarda kullanımını yasaklamaktadır; çünkü kanatlı hayvanlarda hormon uygulanması ve kesim arasında geçen süre oldukça kısadır (19).

Kasaplık hayvanlara dışarıdan uygulanan ile kendi vücutlarında bulunan doğal steroid hormonları ayırt etmenin çok zor olması nedeni ile düzenli kalıntı izleme mümkün olmamakta ancak zeranol ve trenbolon asetat gibi sentetik hormonların kalıntıları tespit edilebilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) bunlarla ilgili tolerans limitlerini belirlemiştir. Buna göre yenilebilir kas dokusunda östradiol için 0.12 ppb, progesteron için 3 ppb, testosteron için 600 ppb değerleri güvenli kabul edilmektedir. Bunun yanında JECFA'nın östra-

diol, progesteron ve testosteron için belirlediği günlük alınabilir miktarlar sırasıyla 0.05, 30 ve 2 µg/kg vücut ağırlığıdır. Zeranol ve trenbolon asetat için bu değerler 0.5 ve 0.02 µg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir (20).

Türkiye'de anabolizanların kullanımı 1992 yılından itibaren yasaklanmıştır. 2003 yılında çıkarılan 'Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Şartlara Bağlanan Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ' ile bugünkü mevcut uygulama düzenlenmiştir. Buna göre stilbenler, antitroidal maddeler, steroidler, zeranol dahil beta rezorsilik asit, laktonlar ve beta agonisti maddelerin gıda değeri olan hayvanlara anabolik amaçla uygulanması ve bunları içeren hayvansal kökenli gıdaların insan tüketimine sunulması yasaktır. Ancak özellikle dişilik ve erkeklik hormonlarının tedavi ve zootehni amacıyla, veteriner hekim kontrolünde, reçete ile ve implant olmayacak şekilde kullanımına izin verilmektedir (21).

Kaynaklar

1. Doyle ME. Human safety of hormone implants used to growth promotor in cattle. A review of scientific literature. FRI Briefings, 2000, Food Research Institute, UW-Madison. D.
2. Waltner-Toews D, McEwen SA. Residues of hormonal substances in foods of animal origin: a risk assessment. Prev Vet Med 1994; 20(3):235-247
3. Şahin T. Su ürünleri yetiştiriciliğinde biyoteknoloji. SÜMAE Araştırma Bülteni. 2003; 3:2
4. Raun AP, Preston RL. History of diethylstilbestrol use in cattle. 2002. <http://www.asas.org/Bios/Raunhist.pdf>.
5. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. Endocrinology 2006; 147(6):11-17.
6. Kaya S, Pirinççi İ. Gelişmeyi Hızlandırıcı Maddeler. Kaya S (ed) Veteriner Farmakoloji, Cilt 2, 2. Baskı. Medisan Yayın Serisi, 2007, pp.279-290.

7. Kuhnle GCG, Dell'aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of foods of animal origin: dairy products, eggs, meat, fish, and seafood. *J Agric Food Chem* 2008;56:10099–10104.
8. FAO. Hormones in animal production. FAO Animal Production and Health Paper. 1982; No:31 FAO of the UN. Rome.
9. Safe SH. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? *Environ Health Perspect* 1995;103(4):346-351.
10. Andersson A, Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999;140:477–485.
11. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr. et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (4):741-803.
12. Taylor VH, Misra M, Mukherjee SD. Is red meat intake a risk factor for breast cancer among premenopausal women? *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:1–8.
13. Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Med Hypotheses* 2005;65: 1028–1037.
14. Handa Y, Fujita H., Honma S, Minakami H, Kishi R. Estrogen concentrations in beef and human hormone-dependent cancers. *Ann Oncol* 2009;20(9):1610-1611.
15. Qina L, Wanga P, Kanekoa T, Hoshib K, Satoa A. Estrogen: one of the risk factors in milk for prostate cancer. *Med Hypotheses* 2004; 62:133–142.
16. Ganmaa D, Wang PY, Qin LQ, Hoshi K, Sato A. Is milk responsible for male reproductive disorders? *Med Hypotheses* 2001;57(4):510-514.
17. Aksglaede L, Juul A, Leffers H, Skakkebaek NE, Andersson A. The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update* 2006;12(4): 341–349.
18. American Academy of Pediatrics – Report. Estrogenic and Androgenic Agents in Meats and Poultry. *Pediatrics* 1960;25:896-899.
19. Erol I. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı. Ankara: Pozitif Matbaacılık, 2007, pp:302-305.
20. WHO Technical Report Series. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). 1988, No. 763.
21. Gıda Değeri Olan Hayvanlara Uygulanması Yasaklanan ve Belli Şartlara Bağlı Hormon ve Benzeri Maddeler Hakkında Tebliğ. 2003. Tebliğ No: 2003/18.

Genel Bilgiler

Endokrin bozucular çevrede bulunan ve erkek üreme fonksiyonları üzerine zararlı etkileri bulunan hormonal etki gösterebilen kimyasallardır (1). En çok östrojenik ve anti-androjenik etki göstermekle beraber bazıların tam tersi anti-östrojenik ve androjenik etki gösterebileceği de bildirilmiştir (Tablo 1). Endokrin bozucular terimi ilk olarak 1991 yılında Theo Colborn tarafından kullanılmıştır (2). Çevredeki bu kimyasallara endokrin bozucu denilmesinin nedenleri; (1) doğal hormonları taklit etmeleri, ii. Hormonların aktivasyonunu tamamen engelleyebilmeleri, (2) Normal düzenleyici fonksiyonları olan hormonların etkilerinde değişikliğe yol açmaları gibi özelliklerinden

dolayıdır. Bir başka deyişle endojen hormonların salınımını, bağlanmalarını veya metabolizmalarını etkileyerek fizyolojik fonksiyonlarını bozarlar.

Erkeklerde infertiliteye yol açabilmelerinin yanında ayrıca testis ve prostat kanseri, anormal cinsel başkalaşım, pitüiter ve tiroid bezlerinin fonksiyonlarında değişiklikler ve immün sistemin baskılanması gibi muhtemel etkileri de bulunmaktadır (3).

Son otuz yıl içerisinde elde edilen veriler ışığında endokrin bozucuların fertilité üzerine olumsuz etki edebilecekleri düşüncesi ağırlık kazanmaya başlamıştır. 1970 sonrası doğan erkeklerin 1960 öncesi doğanlara oranla sperm sayılarında %25 azalma izlenmekle birlikte yılda ortalama %2,1'lik bir düşüş tespit edilmesi bu şüpheleri doğrular niteliktedir. Sperm sayılarındaki azalma spermin kalitesinde azalmayla beraber seyretmektedir (4).

Endokrin bozucular en çok doğada, kozmetik ürünlerde, plastik ve oyuncak sanayinde, bazı yiyeceklerde ve ilaç olarak üretilen bazı kimyasal maddelerde bulunmaktadır. Bu maddelerin en tipik örneği non-steroidal östrojen olan dietilstilbestroldür (DES). 1970'li yılların başında bu maddenin kullanımı yasaklanmadan önce DES, hamile kadınlarda spontan abortusu önlemek ve fetus gelişimini sağlamak amaçlı kullanılmıştır. Ancak sonrasında DES tedavisi uygulanan kadınların kız çocuklarında

Tablo 1 • Endokrin Bozucuların Steroid Hormonlara Etkilerine Göre Sınıflandırılması (29)

Östrojenik	İzoflavonlar, Fitatlar, Bisphenol-A, Orto PCB'ler, DDT, DDE, Alkilfenoller, DES
Anti-östrojenik	Dioxin, Koplanar PCB'ler, Tributylin
Androjenik	Testosteron, Progesteron
Anti-androjenik	Vinclozolin, p.p' DDE, Methoksiklor, Dioxin, Flutamid, Linuron, Pyrethrin, Tris metanol, Promycidone

artmış vajinal ve servikal kanser insidansı tespit edilmiştir. Bu nedenle DES, insanlarda endokrin bozuculara verilebilecek etkileri en iyi incelenmiş örneklerden birisidir. Endokrin bozucularla yapılan hayvan çalışmalarında birçok biyolojik yan etkiler görülmüşü üzerine bu maddelerin insanlarda da benzer etkilere yol açabileceği düşünülmüştür (5,6).

Çocuklar biyolojik yapılarının henüz gelişiyor olması nedeniyle endokrin bozucuların etkilerine karşı yetişkinlere oranla daha hassastırlar. Deri, akciğer, gastrointestinal sistem gibi organları dış etkenlere karşı yetişkinlerden daha geçirgendir. Örneğin çocuklarda yutulan kurşunun %50-90'ı emilirken yetişkinlerde bu oran %10'dur (7). Fito-östrojen gibi maddelerin çocuklarda metabolizması daha zor olduğundan vücutta birikmesi de erişkinlerden daha kolay olabileceğini açıklamaktadır. Bu nedenlerden dolayı çocukların yaşı küçüldükçe endokrin bozucuların etkisinin artması beklenbilir. Hele ki fetüs üzerine etkileri en yüksek olacağından gebe kadınların endokrin bozuculara maruz kalmaları fetüste oluşan bazı malformasyonları açıklamaktadır.

Ürogenital Anomaliler ve Endokrin Bozucular

Günümüzde ürogenital anomaliler arasında özellikle hipospadias insidansı giderek artmakta ve endokrin bozucuların bu durum üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (8-10). Hipospadias etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte klinik çalışmalar, testosteron metabolizmasında veya reseptörlerinde oluşan bir bozukluğun potansiyel bir neden olduğunu göstermektedir. Testosteron işlevinin bozulmasında ise ekzojen hormonların etkili olabileceği ve bu durumun normal genitelya gelişimini bozabileceği düşünülmektedir. Özellikle yeni ortaya atılan hipotezlerde bazı sentetik ürünlerin östrojenik veya anti-androjenik etkilerinden dolayı hipospadias oluşumuna yol açabile-

ceği öne sürülmüştür. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütüne bağlı özel bir organizasyonun yaptığı çalışma 7 Avrupa ülkesinde hipospadias sıklığının arttığını göstermiştir (11). Amerika'da yapılan bir başka insidans çalışmasında da hipospadias sıklığının 1993'te 1968'e kıyasla iki kat arttığı tespit edilmiştir (12).

Geçmişte çevresel faktörler hipospadias oluşum nedenleri arasında gösterilmezken insan dokusundaki endokrin bozucuların tespiti ile ilgili bilgiler arttıkça bu faktörler, yapılan çalışmaların konusu olmuştur. Ancak son dönemlerde çevresel faktörlere bağlı artış gösteren tek durum hipospadias değildir. Bununla beraber erkek üreme problemleri, testis kanseri ve inmemiş testis sıklığında yaşanan artışta da endokrin bozucuların rolü olduğu düşünülmektedir (13). 1996'da Cheng ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada inmemiş testis tespit edilen çocukların %8'inde başka ürogenital anomaliler de tespit edilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise inmemiş testis veya hipospadias bulunan çocuklarda testis kanseri gelişme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (15).

Anti-androjenlerin biyolojisini anlamak ve eksternal genitelya ve üretra üzerine endokrin bozucu olarak etkilerini belirleyebilmek için önce testosteronun yapısına bakılması gerekir. Normal şartlarda testosteron, plazmada kendisini taşıyan proteinden ayrılarak pasif difüzyonla hücre içerisine girmektedir. Hücre içindeki testosteron, androjen reseptörüne bağlanarak bir kompleks oluşturmakta, ardından DNA üzerindeki androjenden sorumlu bölgeye bağlanmaktadır. Bu bağlanmayla birlikte birçok androjenden sorumlu aktivitelerde indirgenme olmaktadır ve bu durumlardan birisi de erkek eksternal genitelyasının gelişimidir. Anti-androjenler ise testosteronun bu fonksiyonlarını gerçekleştirmesine farklı şekillerde engel olabilmektedir. Androjen reseptörü degradasyonunda artış, androjen reseptöründen "heat shock" proteinlerin salınımının bloke edilmesi ve bu reseptörün

üç boyutlu yapısının değişmesi anti-androjenlerin etkileri arasındadır.

Çevrede bulunan ve etkileri iyi bilinen anti-androjenlerin bir örneği DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)'dir. Bu madde böceksavar olarak birçok yerde kullanılmıştır. Kelce ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada DDT'ye maruz kalan gebe sıçanların erkek fetuslarında ürogenital bölgede feminizasyon, anogenital mesafenin kısalması, hipospadias ve inmemiş testis tespit edilmiştir (16).

Normal ürogenital başkalaşım ayrıca testosteron ve epidermal growth faktörün (EGF) etkileşimiyle de ilişkilidir. İn vivo çalışmalarda EGF varlığında, kısmi virilizasyona yol açmakta eksikliğinde ise cinsel başkalaşım inhibe olmaktadır. Bu durum EGF'nin ürogenital başkalaşım üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (17).

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda birçok maddenin genital gelişim bozukluklarına yol açabileceği gösterilmiştir. Vinclozolin, sıklıkla kullanılan bir fungisid olup in utero maruziyetinde erkek nesillerde %100 oranında hipospadias yol açtığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte sperm sayılarında azalma ve infertilite, kadının tipi anogenital mesafe ve atrofik üretra gibi patolojilere de sebep olmaktadır. Procymidone, anti-androjen etkideki bir başka fungisid olup vinclozolin gibi in utero maruziyetinde erkek nesillerin hepsinde hipospadias yol açtığı belirlenmiştir (19). Bu patolojinin gelişimi procymidonun dihidrotestosteronla indüklenen transkripsiyonel aktivitelerin inhibisyonuna yol açması ile açıklanmaktadır. Fitalatlar, plastik oyuncaklar içerisinde bulunan kimyasallar olup, laboratuvar hayvanlarında hormonal etki göstermelerinden dolayı dikkat çekmektedir (20). Bu maddeye maruz kalan erkek kemirgenlerde azalmış anogenital mesafe, epididimal agenezi, inmemiş testis ve hipospadias saptanmıştır.

Daha önce de belirtildiği üzere DES etkileri en iyi incelenmiş endokrin bozucular-

dan birisidir. Longitudinal çalışmalarda DES'e maruz kalan annelerin kız çocuklarında 40 yaş sonrası meme kanserinde 2,5 kat artış tespit edilirken, vajinal ve servikal kanserlerin insidansında da ciddi artış tespit edilmiştir. İn utero DES'e maruz kalan erkek çocuklarda ise feminizasyon ve 20 kat artmış hipospadias gelişimi izlenmektedir (21). Bir başka çalışmada ise in utero DES'e maruz kalan 225 erkek fetusun 10'unda üretral striktür, stenoz ve hipospadias gibi penil malformasyonlar izlenmiştir (22).

Endokrin bozucuların doğada bulunan hayvanları da etkileyerek genital organlarında çeşitli patolojilere yol açabildikleri gösterilmiştir. Örneğin Kolombiya nehrinde yaşayan su samurlarında, sudaki yüksek miktardaki organoklorinlere bağlı olarak penil gelişim anomalileri tespit edilmiştir (23). Özellikle organoklorinlerin yoğun olduğu yerlerde daha ileri derecede patolojiler de saptanmıştır. Yine Florida'daki göllerde yaşayan timsahlarda da endokrin bozuculara maruziyet sonucunda çeşitli derecelerde genital anomaliler tespit edilmiştir (24).

Sonuç ve Gelecek Beklentiler

Teknoloji ve sanayi alanındaki son yıllardaki gelişmelerle birlikte bu alanlarda üretilen ürünlerin günlük yaşamda sıklıkla kullanılması veya çevreden bu maddelere maruziyet, birçok sağlık sorununu beraberinde getirmiştir. Özellikle ürogenital anomalilerin son yıllar içerisinde sıklığındaki artışı, bu çevresel etkileri doğrular niteliktedir (25-29). Genetik ve kalıtsal faktörlerin bu durumlara olan etkisi kısmen bilinse de, anomali görülme sıklığındaki hızlı artış, çevrede bulunan ve endokrin bozucu olarak adlandırılan maddelerin belirlenmesini ve etkilerinin araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Skakkebaek ve arkadaşlarının hipotezine göre çevrenin ve genetik yapının etkileşimi fetal dönemde başlar ve bu dönemde çevresel toksinlere olan maruziyet, annenin doğacak olan erkek çocuğunda

birçok genital anomalilere yol açabilmektedir (30). İlerleyen dönemlerde bu maddelere maruziyet söz konusu olursa bunun sonucunda ise infertilite ve testis kanseri gibi bazı durumlar görülebilmektedir. Bir başka deyişle, çevresel toksinler veya endokrin bozucular, yaşamın her döneminde ürogenital sistemi olumsuz yönde etkilemektedirler. Ancak bu maddelerin oluşturduğu hasar en belirgin olarak anne karnında izlenmektedir.

Endokrin bozucuların sayısının artması ve sanayi, tarım gibi birçok alanda kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri her geçen gün daha da belirginleşmektedir. Bundan dolayı dünya sağlık örgütü, hükümetleri bu konularda uyarmakta ve bazı ülkelerin çevre politikalarında değişim yapmalarını sağlamaya çalışmaktadır. Organik tarımın giderek yaygınlaştırılmaya çalışılması da bu değişimlerin etkisi sonucundadır. Ancak, devletlerin bu konuda bilinçlenmesinin önemi kadar, bireylerin de bilinçlenmesi bu sorunun çözümünde önemli yer tutmaktadır. Bu bilinçlenmeyi sağlayacak olan unsur ise, epidemiyologlar, klinisyenler ve çevre bilimcilerinin yapacakları çalışmalardır. Bu sayede ortak bir bilinç sağlanmalı ve endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine oluşturduğu olumsuz etkiler en aza indirgenmelidir.

Kaynaklar

1. Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian J Androl* 2008;10:134-145.
2. Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*. 1993;101:378-384.
3. Buckley J, Willingham E, Agras K, Baskin LS. Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilization of females and alteration of progesterone receptor expression in vivo: an experimental study in mice. *Environ Health* 2006;21:4.
4. Brake A, Krause W. Decreasing quality of semen. *BMJ* 1992;305:1498.
5. Giesy JP, Ludwig JP, Tillitt DE. Deformities of birds in the Great Lakes region: assigning causality. *Environ Sci Technol*. 1994;28:128-135.
6. Angerpointer TA. Hypospadias—genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. *Z Kinderchir* 1984;39:112-118.
7. Bhattacharyya MH. Bioavailability of orally administered cadmium and lead to the mother, fetus, and neonate during pregnancy and lactation: an overview. *Sci Total Environ* 1983;28:327-42.
8. Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, Tretli S, Teppo L, Birnbaum LS. Developmental effects of dioxin. *Environ Health Perspect* 1995;103:89-94.
9. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006;21:666-669.
10. Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Herbst AL, Troisi R, Hoover RN. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology*. 2005;16:583-6.
11. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1999;107:297-302.
12. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two U.S. surveillance systems. *Pediatrics*. 1997;100:831-834.
13. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992;305:609-613.
14. Cheng W, Mya GH, Saing H. Associated anomalies in patients with undescended testes. *J Trop Pediatr* 1996;42:204-206.
15. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology*. 1996;7:14-19.
16. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA, Wilson EM. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 1995;375:581-5.
17. Gupta C, Chandorkar A, Nguyen AP. Activation of androgen receptor in epidermal growth factor modulation of fetal mouse sexual diffe-

- rentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 1996;123: 89-95.
18. Gray LE Jr, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health.* 1999;15:48-64.
 19. Ostby J, Kelce WR, Lambright C, Wolf CJ, Mann P, Gray LE Jr. The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist in vivo and in vitro. *Toxicol Ind Health* 1999;15:80-93.
 20. Gray LE Jr. Xenoendocrine disrupters: laboratory studies on male reproductive effects. *Toxicol Lett.* 1998;102:331-335.
 21. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl JMed.* 1971;284: 878-881.
 22. Henderson BE, Benton B, Cosgrove M, Baptista J, Aldrich J, Townsend D, Hart W, Mack TM. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics.* 1976;58:505-507.
 23. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001; 109:1175-1183.
 24. Guillette LJ Jr, Brock JW, Rooney AA, Woodward AR. Serum concentrations of various environmental contaminants and their relationship to sex steroid concentrations and phallus size in juvenile American alligators. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999;36:447-455.
 25. Adami H, Bergstrom R, Mohnner M. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59:33-38.
 26. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod* 2000;15:366-372.
 27. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New Engl J Med* 1995;332:281-285.
 28. Campbell DM, Webb JA, Hargreave TB. Cryptorchidism in Scotland. *Br Med J* 1987; 295:1235-1236.
 29. Agraş K. Çevre kirliliği, endokrin bozucular ve hipospadias: Bağlantı var mı? *Türk Çocuk Ürolojisi Bülteni* 2010;2:11-16.
 30. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-8.

Fitoöstrojenler, steroid olmayan, bitkisel bileşenlerdir. Estradiol (17- β -estradiol) ile yapısal benzerlikleri vardır (Şekil 1). Östrojenik ve/veya antiöstrojenik olarak etki gösterebilirler. İlk kez 1926 yılında bulunmuşlardır. Fakat o zamanlar, insan ya da hayvanlarda, metabolizmaya etki edip etmedikleri bilinmiyordu. 1940'da, otlarken kızıl yonca (Red Clover) yiyen, koyunlarda fertilitate etkileri gözlemlendi. Fitoöstrojenler, esasen polifenolik bileşenlerden oluşan bir grubun üyesidir. Etkilerini, doğrudan östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak gösterirler. Östrojen reseptörlerinin iki tipi vardır: Bunlar, östrojen reseptör alfa (ER- α) ve beta (ER- β)'dir. Fitoöstrojenlerin çoğu, ER- β 'ya ER- α ile karşılaştırıldığında daha fazla afinite gösterir.

Fitoöstrojenler, östrojen reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak, östrojen benzeri etki gösterirler. Bunun için gerekli yapısal anahtar elementler:

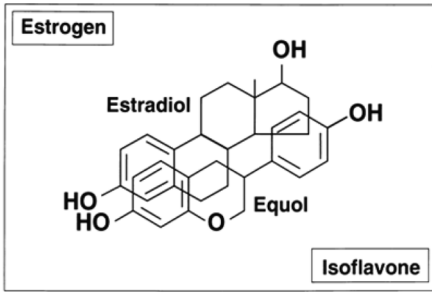
- Fenol halkası, reseptöre bağlanmak için mutlak gereklidir.
- Reseptör bağlanan kısımda, isoflavon halkası, östrojen halkası gibi davranır.
- Östrojene benzer, düşük molekül ağırlığı (MA=272)
- Optimal hidroksilasyon paterni
- Isoflavonların çekirdeğindeki iki hidroksil grubunun uzaklığı, estradiolde oluşan ile benzerdir.

ER ile etkileşime ek olarak fitoöstrojenler, bazı enzimlere bağlanarak ya da inaktive ederek de endojen östrojenlerin yoğunluğunu düzenleyebilir ve seks hormonlarının biyoyararlanımını, bağlanarak ya da seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) sentezini uyarak etkileyebilir.

Fitoöstrojenlerin, özellikle hormonlarla ilişkili kanserlerde, olası koruyucu etkilerinden dolayı, konuyla ilgili birçok klinik çalışma yapılmıştır (1). Diyetin çeşitli kanser türlerindeki, koruyucu ve tedavi edici etkileriyle ilgili araştırmalara giderek artan bir ilgi vardır (2).

Meme, endometrium ve prostat gibi hormonlarla ilişkili kanserlerin, insidans ve mortalitesi, Batı ülkelerinde, Asya ülkelerinden daha yüksektir (3). Diyetin,

ÖSTROJENLE İZOFLAVONLARIN YAPISAL BENZERLİĞİ



Şekil 1 • Östrojenle isoflavonların yapısal benzerliği.

hormonla ilişkili, bu kanser türlerinde etkili olduğuna inanılmaktadır. Asya ülkelerinin diyetinde daha fazla yer alan, soya gibi, birtakım bitkilerde bulunan fitoöstrojen bileşenlerinin birtakım kanser türlerinde koruyucu olduğuna inanılmaktadır. Ortalama Asya diyeti, Avrupa-Amerika diyetinden yaklaşık 10 kat daha fazla soya bileşeni içerir. Bundan yola çıkarak, Asya ülkelerinde bazı kanser türlerinin daha az ortaya çıkmasına açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Teoriye destekleyen başka bir veri Asya ülkelerinden batıya göçenlerin ikinci kuşaklarında bu kanser türlerinde görülen artıştır.

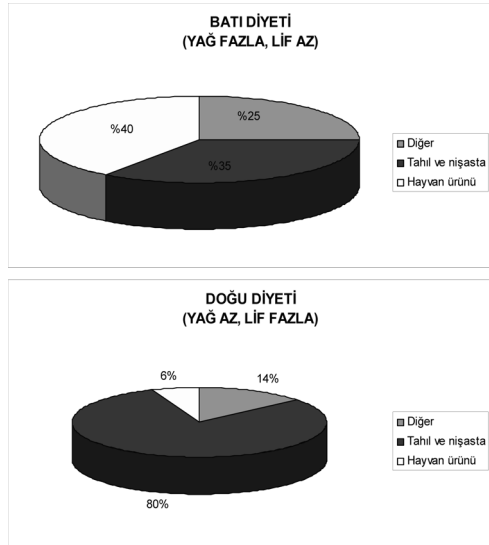
Ürogenital kanserler ve fitoöstrojenlerle ilgili en fazla çalışma prostat kanseri alanındadır. Prostat kanseri epidemiyolojisi ile ilgili ilk araştırmalardan biri Muir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çinli ve Japon erkeklerde prostat kanseri Amerikan erkeklerinden daha az görülürken, Amerika'ya göçenlerde oranın Amerikan erkeklerine yaklaştığını göstermişler ve bunu kanser etiolojisinde özellikle diyet gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirmişlerdir (1).

Davis ve arkadaşları, batı ve doğu beslenme alışkanlıklarının, prostat, endometrium, meme ve over kanseri görülme sıklığına etkilerini araştırmıştır. Diyetteki bir takım bileşenlerin, bu kanserleri etkilediği görülmüştür. Bu bileşenlerden en önemlileri fitoöstrojenlerdir (Şekil 2) (4).

Fitoöstrojenler, hücreler üzerinde zayıf östrojenik etkileri olan bitkisel bileşenlerdir. Bu bileşenlerin üç ana sınıfı vardır:

1. Lignanlar
2. Flavonoidler
3. Isoflavonoidler

Bitkisel lignanlar, tüm tahıl ürünleri, tohumlar (keten tohumu, susam, ay çekirdeği), zeytin gibi yağlı yemişler, yer fıstığı, kiraz, şeftali, erik, elma, armut, havuç, brokoli, soğan, sarımsak, rezene, ahududu, böğürtlen, şerbetçi otunda bulunurlar ve memeli lignanları enterodiol ve enterelaktonu oluştururlar.

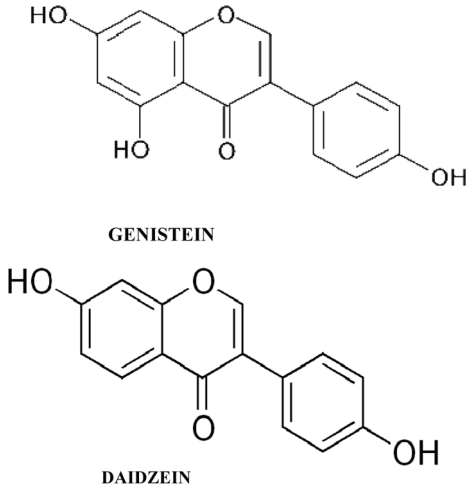


Şekil 2 • Batı ve doğu diyeti içerikleri.

Flavonoidler de, birçok meyve ve sebze de bulunurlar. Apigenin ve kaempferol başlıca iki tip flavonoiddir. Vegeteryanların idrar gibi vücut sıvılarında, yüksek miktarlarda, bitkisel lignan ve flavonoid bulunur.

Fitoöstrojenlerin üçüncü grubu, isoflavonoidlerdir. Soyalı ürünler, isoflavonoidlerin başlıca kaynağıdır (5). Genistein ve daidzein iki önemli isoflavonoiddir (6). Bunlar, soyada genistin ve daizin adını alan inaktif β -D-glikozidler şeklindedir. Sindirim sistemine girdikten sonra isoflavon glikozidler, barsak duvarında bakteriyel β -glikozidazlar tarafından hidrolize edilir ve bioaktif aglikon formları genistein ve daidzein ortaya çıkar. Sindirim sisteminden, yalnızca biyolojik olarak aktif olan, bu formlar emilebilir (7). Isoflavonların, steroid olmayan bir yapısı vardır fakat daha önce de bahsedildiği gibi sahip oldukları fenolik halka sayesinde, östrojen reseptörlerine bağlanabilirler ve östrojen agonisti ya da antagonisti şeklinde davranabilirler (8,9) (Şekil 3).

Bitkilerde, fitoöstrojenlerin sentezi, böcek enfeksiyonu gibi stres durumlarında görülür. Stresle yapımı indüklenen bu bileşenlerin, memelilerde de çeşitli streslerle



Şekil 3 • Genistein ve daidzeinin moleküler yapısı.

mücadelede rol oynadığı tezi vardır. Bu fenomene Ksenohormesis denir (10).

Prostat Kanseri ve Fitoöstrojenler

Genistein, daidzein ve bunların aktif metabolitleri, selim ve malin prostatik epitel hücre büyümesini inhibe eder, androjenlerin düzenlediği genleri ve bazı hayvan modellerinde tümör büyümesini azaltır (11). Prostat kanseri hayvan modellerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında soya bazı diyetlerin anti kanser etkileri gösterilmiştir (12). Son çalışmalar, bu etkilerin kısmen IGF-I'in inhibisyonu sonucu hücre döngüsünde duraklama ve apoptozisin indüklenmesi yoluyla ve proteazom inhibisyonu aracılığıyla olduğunu desteklemektedir (13,14). Genistein, invitro olarak, hem androjenden bağımsız hem de androjene bağımlı prostat kanseri hücrelerinin gelişimini inhibe eder (15). Soya tüketiminin yüksek olduğu ülkelerde yaşayan erkeklerde bu maddelerin semendeki yoğunluğu çok yüksek seviyelerdedir.

Epidemiyolojik kanıtlar, aynı zamanda soyaı anti kanser bir ürün olarak da desteklemektedir. Örneğin, haşlanmış soya fasulyesinden elde edilen, bir çeşit soya pey-

niri olan tofu tüketimi, azalmış prostat kanseri sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. Haftada beş kez tofu tüketenlerle, haftada bir kez tofu tüketenler arasında yapılan karşılaştırmada fazla tofu tüketenlerde prostat kanseri sıklığının daha az olduğu gözlenmiştir (16). Japon erkeklerinin idrarlarında, fazla soya tüketimine bağlı olarak, yüksek miktarlarda isoflavon atılımı vardır. 14 Japon ve 14 Finli erkekte yapılan bir izlem çalışmasında, isoflavenoidlerin plazma düzeyleri karşılaştırılmış, sonuç olarak Japon erkeklerin plazmasındaki isoflavenoid düzeyleri 7-110 kat daha fazla bulunmuştur. Bunlarda genistein oluşumu da en üst seviyededir (17). Bu bulgular ilginçtir. Çünkü Finlandiya, prostat kanserine bağlı ölümlerin, dünya genelinde en yüksek olduğu ülkelerdendir. 59 ülkeyi kapsayan, daha geniş bir çalışmada, tahıl, kabuklu yemiş, yağlı tohum, soya ve balık tüketimi artıkça prostat kanseri mortalitesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Soya ürünlerinin koruyucu etkisi, diyetteki diğer faktörlerle karşılaştırıldığında, her bir kilokalori başına en az dört kez daha fazladır (18).

A.B.D.'de Kaliforniya eyaletinde yapılan prospektif bir çalışmada da soya sütünün sık kullanımının (günde bir kereden daha fazla) prostat kanseri gelişme riskini %70 azalttığı gösterilmiştir (19). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, soya ve isoflavone tüketiminin yaşam süresince prostat kanseri gelişme ve bu hastalıktan ölüm riskini azalttığı söylenebilir.

Konuyla ilgili daha çok araştırma yapıldıkça, fitoöstrojenlerin bu etkilerini ortaya koyan mekanizmalarda aydınlatılabilmektedir. Sağlıklı erkek deneklere üç hafta boyunca günde iki kez 50 mg. isoflavone karışımı (Novasoy) verilerek yapılan bir çalışma, bunun TNF-alfa ile indüklenen NF-kappaB (Nuclear Factor kappa B), tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Sitoplazma içinde inaktif halde bulunur. Aktive olduğunda çekirdeğe taşınır. Enfeksiyona karşı oluşan immün yanı-

tın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Ayrıca stres, sitokinler, serbest radikaller, ultraviyole ışınlarına karşı oluşan immün yanıtla ilgilidir. Bunun aksine uygunsuz şekilde aktivasyonu kanser, otoimmün hastalık, septik şok, viral enfeksiyona zemin hazırlar) aktivasyonu için koruyucu olduğunu ortaya koymuştur (20). Novasoy destek çalışmasında, ayrıca oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 5-hidroksimetil-2'-deoksiuridin (5-OHmdU) de azalma gösterilmiştir. Ön çalışma, soya isoflavonları ile destek tedavisinin, oksidatif stresle tetiklenen NF-kappaB aktivasyonunun, inhibe edilmesi ile hücreler üzerinde koruyucu olabileceğini göstermiştir. Bu ve benzeri çalışmaların ışığında, lokalize prostat kanserinde, standart tedaviler sonrası nükslerde ve bekle gör tedavisi yapılanlarda, genistein ve diğer isoflavonların öncelikli tedavi seçeneği olması ile ilgili araştırmalar da vardır (21,22).

Fitoöstrojen ailesine ait olan isoflavonlar, östrojen benzeri bileşenler gibi davranırlar ve östrojen resöptörlerine bağlanabilirler. Hormon benzeri etkileri vardır. Spontan oluşan tümörlerdeki koruyucu etkileri daha önce de bahsedilen çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (23). Wang ve arkadaşları da Lobund-Wistar ratlarında, kimyasal olarak indüklenen, prostat kanserinin, diyetteki genisteinle baskılandığını ortaya koymuşlardır (24). Genistein ve daidzeinin, ayrıca prostat tümör hücreleri üzerinde anti proliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir. Hücre siklusunun, genistein ile G2/M ve daidzein ile G0/G1 fazında durdurulduğu gösterilmiştir (25). Fitoöstrojenlerin, prostat kanseri hücrelerindeki etkilerini araştıran son çalışmalarda, genistein tedavisinden sonra, CDKN2A, RAR_α (tümör önleyicilerdir) ve MGMT (biyolojik etkilere karşı hücre savunmasını sağlamaya yardımcı olur) genlerinin, promotörlerinin demetilasyonu yoluyla yeniden eksprese olduğu görülmüştür.

Fitoöstrojenler, antioksidan özelliğe de sahiptirler ve bir angiogenez inhibitörü gibi

davranabilirler. Genisteinin, damar endotelinde hücre proliferasyonunu ve in vitro olarak angiogenezi, inhibe ettiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Fransa'dan Rabiau ve arkadaşlarının, daidzein ve genisteinin prostat kanseri hücre dizilerinde, hücre siklusu ve angiogenezdeki etkilerini görmek amacıyla yaptığı çalışma, konuyla ilgili bugüne kadar yapılan en kapsamlı çalışmalardan biridir. Çalışmada, iki farklı gen paneli ekspresyonunu göstermek için PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) dizileri kullanıldı: Hücre siklusu ve angiogenez.

DU 145, PC-3 ve LNCaP insan prostat kanseri hücre dizileri temin edilerek yapılan araştırmalarda ilginç sonuçlara ulaşıldı.

DU 145 ve LNCaP dizilerinde isoflavon tedavisinden sonra siklin bağımlı kinaz inhibitörü (Cyclin-dependent kinase inhibitor) 1A (CDKN1A) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2B (CDKN2B) artışı gösterdiler. CDKN1A geninde de artış vardı. Gen önemli bir cdk inhibitörü olan ve hücre siklusunun G0/G1 ve G2/M fazlarının her ikisinde de rol alan p21^{CIP1} proteinini kodlar (26). Bu ilginç bir bulgudur, çünkü p21^{CIP1}, siklin E/Siklin bağımlı kinaz (CDK)2 kompleksinin inhibitörüdür ve hücre siklusunu G1/S fazında bloke edebilir.

Daidzein veya genistein ile tedavi edilen PC-3 prostat kanseri hücre dizilerinde Siklin H (CCNH) seviyelerinde artış görülür. CCNH'nin prostat kanserindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Seviyesinde azalma, DNA onarımındaki p53 düzenlemesini etkileyebilir (27).

Minichromosome maintenance proteinler (MCM), farklı dokulardaki displazi ve kanserlerde proliferasyon belirleyicidir. 2'den 7'ye kadar numaralandırılan 6 tipi vardır (MCM2-7) (28). DNA replikasyonuna katkıda bulunan replikasyon öncesi komplekslerden biridir (29). Çoğu kanserojen oluşum ve prekanseröz lezyonlarda artışı gözlemlenir. Isoflavon tedavisi ile MCM2-5 seviyelerinde azalma olduğu sap-

tanmıştır. Buradan yola çıkarak kanser önleyici rejimlerde isoflavonların da kullanılabileceği söylenebilir.

Check point kinaz 2 (CHEK2) ve tümör protein 53 (TP53) DNA hasar sinyal yolundaki iki anahtar düzenleyicidir. Daidzein veya genistein ile tedavi edilen DU 145 ve LNCaP insan prostat kanseri dizilerinde CHEK2 ve TP53 azalması tespit edilir. Bu azalma, prostat kanser oluşumunu etkileyen, CHEK2 ve TP53'ün genetik defektleriyle açıklanabilir. Ama bu fitoöstrojenlerin sonucu değildir. Çoğu çalışma CHEK2 ve TP53 mutasyonlarının, prostat kanserinin en az %25'inde oluşabileceğini göstermiştir. DNA hasarı sinyal yolu da prostat kanserinde önemli rol oynar (3).

Agarwal, DU 145 hücrelerini kullanarak, soyada bulunan, silymarin, genistein ve epigallocatechin 3-gallate'in belirgin biçimde CDK'ı azalttığını göstermişti (30). Rabiau ve arkadaşları da DU 145 hücrelerinde, hücre büyümesi duraklamasından ölümüne kadar hücre siklusunu düzenleyen, CDK4 ve CDK7'de düşüşü gösterdiler.

Anjiyogenez, prostat kanserinde de diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tümör büyümesi ve metastaz için ön koşuldur (31). Bundan dolayı prostat kanseri gibi çeşitli solid tümörlerde, anjiyogenez inhibitörü ilaçların kullanımı umut vadedicidir. Isoflavonlar, anjiyogenezi kontrol eden gen transkripsiyon transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol alırlar. Bu özellikleri ile belki de tedavide ya da koruyucu olarak kullanımları mümkün olabilir (32). Bu temele dayanarak, Rabiau ve arkadaşları, soyanın prostat kanserindeki anjiyogenez genlerine olan etkilerini araştırdılar. Daidzein ve genisteinin, büyüme faktörü olan EGF, HGF ve IGF1'i gösterdiler. Ulaşımları sonuçlar, daha önce genisteinin EGF ve IGF1'in spesifik inhibitörü olduğunu gösteren çalışmalarla da destekleniyordu (33). Bilindiği üzere, EGF ve IGF ile aktive edilen yollar, hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesiyle ilgilidir. Bu transkripsiyonun düzen-

lenmesine öncülük eder. Ayrıca isoflavonlar, tirozin kinaz inhibitörü gibi de davranabilirler (Genisteinin insan akciğer kanseri hücrelerinde, EGF reseptörü tirozin kinaz inhibitörlerinin etkisini artırdığı gösterilmiştir). Tirozin kinaz inhibisyonu, apoptozisi uyarır, ayrıca bu hücre siklusunu düzenleyen proteinleri de uyarır.

Çalışmada, PC-3 ve LNCaP hücre dizilerinde, COL4A3 gen ekspresyonu artışı vardı. Daidzein veya genistein tarafından sağlanan bu artış, bu maddelerin kimyasal olarak koruyucu olabileceğinin bir göstergesidir. Çünkü, COL4A3 mutasyonu, hastalık oluşumunu özellikle de ince bazal membran hastalıklarının oluşumunu indükler (34).

Bilinen, PC-3 prostat kanseri hücre dizilerinde, interlökin 8 (IL-8) dahil isoflavonların kanser ilerlemesi ile ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirebildiğidir. Rabiau ve arkadaşları, PC-3 dizisinde, soya ürünleri ile muamele sonrasında IL8 geninin azalmasını gösterdiler (3). Son çalışmalar, IL8 ekspresyonunun, prostat kanserinde, Gleason skoru ve tümör derecesi ile doğrudan ilişkisini ortaya koymuştur. Ayrıca dolaşımdaki miktarı, lokalize hastalıkla kıyaslandığında, metastatik hastalığı olanlarda daha fazladır (35).

PC-3 ve DU 145 hücre dizilerinde, CXCL1, CXCL6 ve CXCL10 genlerinin de azalması, soyanın koruyucu etkilerinin başka bir göstergesidir. Çünkü bunlar, prostat kanserinin metastatik potansiyeline ve ilerlemesine katkıda bulunurlar. Agresyon gösteren hücre dizilerinde yüksek miktarlarda saptanırlar (36).

ANPEP'in (Anjiyogenezin düzenlenmesine katkıda bulunan bir gen) kemokin oluşumu ve tümör invazyonunda rolü olduğu düşünülür. ANPEP'in bulunduğu damarsal yapılar, yalnızca tümör kan damarları ve anjiyogenez olan diğer tip damarlardır. Rabiau ve arkadaşlarının çalışmasında, DU 145 ve PC-3 hücre dizilerinin olduğu ortamda, daidzein ya da genistein eklendiğinde, ANPEP'in azaldığı görülmüştür (3). Bu

olumlu bir bulgudur, çünkü ANPEP'in inhibisyonu, insan kanser hücrelerinin invazyon aktivitesini de baskılar (37).

Mesane Tümörü ve Fitoöstrojenler

Çay dünya genelinde en çok tüketilen içeceklerden biridir. Dünyanın çeşitli ülkelerinde çay tüketme alışkanlıkları değişiklik gösterir. Asya ülkelerinde tüketim daha fazladır. Çay tüketiminin fazla olduğu Asya ülkelerinde, mesane kanseri oranı daha azdır. Japonya'dan Amerika'ya göçenlerde iki kuşak sonra mesane kanserinde iki kat artış gözlenmiştir (38). Bu konuyla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yeşil çay tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ters ilişki, ortaya konmuştur (39). Yeşil çayda, amino asit, kafein, lignin, organik asitler, proteinler ve klorofilin yanında flavonoidler de bulunur. Yeşil çaydaki flavonoidler, kateksinlerdir. Kateksinlerin alt türünden olan epigallokateksin 3-gallate (EGCG), yeşil çaydaki tüm polifenolik karışımın %40'ını oluşturur ve yeşil çaydaki anahtar rol oynayan aktif maddelerden biridir (40). İn vitro mesane modellerinde nitrozaminle ilişkili kanser gelişimini inhibe ettiği ortaya konmuştur. İnsan çalışmaları da yeşil çaydaki bu maddelerin, nitrozasyonu ve kromozom hasarını azaltmak yoluyla kanser oluşumunu engellediğini göstermiştir (41). Yeşil çay tüketildiğinde, N-nitrozoprolinin azalmış idrar atılımı da nitrozasyonun azaldığına dair bir kanıttır.

İn vitro çalışmaların ortaya çıkardığı bir başka bulgu da bu maddelerin, ornitin dekarboksilazın (ODC) enzimatik aktivitesini inhibe edebilmesidir. ODC, DNA, RNA ve protein sentezi ile düzenlenen tümoral gelişimde önemli rol oynar. ODC aktivitesi mesane tümörlerinde belirgin olarak artar ve bu EGF tarafından indüklenir. İnsandan elde edilen mesane kanseri hücre dizilerinin ODC'nin spesifik inhibitörü olan alfa-diflorometilornitine tamamiyle duyarlı olduğu ortaya konmuştur. Bunlara ilaveten, yeşil

çay ekstrelerinin, insan mesane kanseri hücre dizilerinde aktin komponentlerinin karsinogenetik yeniden yapılanmasını da engellediği ortaya konmuştur. Yeşil çaydaki bu maddeler ve EGF inhibitörleri mesane kanserinin önlenmesinde yararlı olabilirler. Bunu tamamiyle ortaya çıkarmak için geniş serilerde yapılan insan çalışmalarına gereksinim vardır.

Soya tüketimi ve mesane kanserinin önlenmesi arasındaki ilişki net değildir. İki prospektif alan çalışmasına göre (Singapore Chinese Health Study ve Shanghai Cohort Study), artmış soya tüketimi Çinli erkeklerde değişici epitel hücreli kanser sıklığını da artırmaktadır. Mesane tümör riskinde, Singapore Chinese Health Study'de 2.13 ve Shanghai Cohort Study'de yaş, sigara içimi, eğitim durumu ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonraki 2.18 kat artış gözlenmiştir. Yine de soya tüketimi ve mesane kanseri oluşumu riski arasında henüz belirgin bir bağ kurulamamıştır.

Prostat kanserinde koruyucu, hatta tedavi edici olabileceği, çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan, soya tüketimini önerirken, mesane kanserindeki çelişkili durumu, konuyu, açıklığa kavuşturacak yeterli çalışmalar yapılana kadar bu aşamada dikkate almak gerekmektedir (42).

Testis Kanseri ve Fitoöstrojenler

Diyet ve testis kanseri arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar olsa da yalnızca diyetteki fitoöstrojenlerin etkisini araştıran çalışma yok denecek kadar azdır. Bu konudaki ilk ve önemli çalışma Walcott ve arkadaşlarının "Nutrition and Cancer" dergisinde yayınlanan çalışmasıdır. Çalışmanın sonuçları, fitoöstrojen alımı ve testis kanseri riski arasında lineer ya da doz yanıt ilişkisi ile ilgili bir bağlantı bulamamıştır (43).

Kaynaklar

1. Lof M, Weiderpass E. Epidemiologic evidence suggests that dietary phytoestrogen intake is

- associated with reduced risk of breast, endometrial, and prostate cancers. *Nutrition Research* 2006;26:609-619.
2. Castle EP, Thrasher JB. The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Urol Clin N Am*. 2002;29:71-81.
 3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
 4. Dennis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-87.
 5. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009;304:30-42.
 6. Hedlund TE, Johannes WU, Miller GJ. Soy isoflavonoid equol modulates the growth of benign and malignant prostatic epithelial cells invitro. *Prostate* 2003;54:68-78.
 7. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68:1333S-1346.
 8. Makela S, Davis VL, Tally WC, Korkman J, Salo L, Vihko R, Santti R, Korach KS. Dietary estrogens act through estrogen receptor-mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. *Environ. Health Perspect.* 1994;102:572-578.
 9. Makela S, Santti R, Salo L, McLachlan, JA. Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. *Environ. Health Perspect.* 1995;103:(Suppl 7), 123-127.
 10. Howitz KT, Sinclair DA. Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell* 2008;133:387-391.
 11. Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2005;54:1-10.
 12. Klein EA. Prostate cancer. In: Lang RS, Hanstrud DD, editors. *Clinical preventive medicine*. 2nd ed. Chicago: AMA Press; 2004. p. 120-135.
 13. Wang S, DeGross VL, Clinton SK. Tomato and soy polyphenols reduce insulin-like growth factor-I-stimulated rat prostate cancer cell proliferation and apoptotic resistance in vitro via inhibition of intracellular signaling pathways involving tyrosine kinase. *J Nutr* 2003;133: 2367-2376.
 14. Kazi A, Daniel KG, Smith DM, et al. Inhibition of the proteasome activity, a novel mechanism associated with the tumor cell apoptosis-inducing ability of genistein. *Biochem Pharmacol* 2003;66:965-976.
 15. Santibañez JF, Navarro A, Martinez J. Genistein inhibits proliferation and in vitro invasive potential of human prostatic cancer cell lines. *Anticancer Res* 1997;17:1199-1204.
 16. Severson KJ, Nomura AMY, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989;49:1857-1860.
 17. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993;342:1209-1210.
 18. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1637-1647.
 19. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:553-557.
 20. Davis JN, Kucuk O, Djuric Z, Sarkar FH. Soy isoflavone supplementation in healthy men prevents NF-kappaB activation by TNF-alpha in blood lymphocytes. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1293-1302.
 21. Bosland MC, Kato I, Melamed J, et al. Chemoprevention trials in men with prostate-specific antigen failure or at high risk for recurrence after radical prostatectomy: application to efficacy assessment of soy protein. *Urology* 2001;57(Suppl. 1):202-204.
 22. Ornish DM, Lee KL, Fair WR, Pettengill EB, Carroll PR. Dietary trial in prostate cancer: early experience and implications for clinical trial design. *Urology* 2001;57(Suppl. 1): 200-201.
 23. Pollard M, Suckow MA. Dietary prevention of hormone refractory prostate cancer in Loblund-Wistar rats: a review of studies in a relevant animal model. *Comp Med* 2006;56:461-467.
 24. Wang J, Eltoum IE, Lamartienere CA. Dietary genistein suppresses chemically induced prostate cancer in Loblund-Wistar rats. *Cancer Lett* 2002;186:11-18

25. Rabiau N, Kossai M, Braud M, Chalabi N, Sath S, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ. Genistein and daidzein act on a panel of genes implicated in cell cycle and angiogenesis by polymerase chain reaction arrays in human prostate cancer cell lines. *Cancer Epidemiol.* 2010;34(2):200-6.
26. Handayani R, Rice L, Cui Y, Medrano TA, Samedi VG, Baker HV et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *J Nutr* 2006;136:75-82.
27. Ko LJ, Shieh SY, Chen X, Jayaraman L, Tami K, Taya Y. p53 is phosphorylated by CDK7-cyclin H in a p36MAT1-dependent manner. *Mol Cell Biol* 1997;17:7220-7229.
28. Padmanabhan V, Callas P, Philips G, Trainer TD, Beatty BG. DNA replication regulation protein Mcm7 as a marker of proliferation in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:1057-1062.
29. Takisawa H, Mimura S, Kubota Y. Eukaryotic DNA replication: from prereplication complex to initiation complex. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:690-696.
30. Agarwal R. Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular target for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1051-1059.
31. Aragon Ching JB, Dahut WL. The role of angiogenesis inhibitors in prostate cancer. *Cancer J* 2008;14:20-25.
32. Li Y, Sarkar FH. Down regulation of invasion angiogenesis-related genes identified by cDNA microarray analysis of PC-3 prostate cancer cells treated with genistein. *Cancer Lett* 2002;186:157-164.
33. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N. et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987;262:5592-5595.
34. Buzza M, Dagher H, Wang YY, Wilson D, Babon JJ, Cotton RG. Mutations in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 63:447-453.
35. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkin B, Stone NN, Stock RG. Serum interleukin-8 is elevated in men prostate cancer and bone metastases. *Technol Cancer res Treat* 2004;3:411.
36. Engi T, Relja B, Blumenberg C, Muller I, Ringel M, Beecken WD, et al. Prostate tumor CXCL chemokine profile correlates with cell adhesion to endothelium and extracellular matrix. *Life Sci* 2006;78:1784-1793.
37. Ishii K, Usui S, Sugimura Y, Yamamoto H, Yoshikawa K, Hirano K. Inhibition of aminopeptidase N (AP-N) and urokinase-type plasminogen activator (uPA) by zinc suppresses the invasion activity in human urological cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2001;24:226-230.
38. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998;31(3):151-9.
39. Bianchi GD, Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, See WA, Lynch CF, et al. Tea consumption and risk of bladder and kidney cancers in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151(4):377-83.
40. Komori A, Yatsunami J, Okabe S, Abe S, Hara K, Suganuma M, et al. Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23(3):186-90.
41. Chung FL, Morse MA, Eklind KI, Xu Y. Inhibition of tobacco-specific nitrosamine-induced lung tumorigenesis by compounds derived from cruciferous vegetables and green tea. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:186-201, discussion 201-202.
42. Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, Lieberman R, Belldgrun AS, Pantuck AJ. Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49:226-234.
43. Walcott FL, Hauptmann M, Duphorne CM, Pillow PC, Strom SS, Sigurdson AJ. A Case-Control Study of Dietary Phytoestrogens and Testicular Cancer Risk. *Nutr and Cancer* 2002; 44(1):44-51.

Önleme, tanı, tedavi ve bilgilendirme ile ilgili belirgin ilerlemeler olsa da, cinsel yolla bulaşan hastalıkların görülmesi artmaya devam etmektedir. Bu infeksiyonların pek çoğunun semptomatik olmayan doğasından ötürü tanı ve tedavi ana bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan organizmalar sıklıkla hafif semptomlara neden olurlar. Bu hastalıklara neden olan ajanlar fiziksel ve kimyasal faktörlere çok duyarlıdır ve immüniteye yol açmazlar. Bu özelliklerinden dolayı çok sayıda farklı organizma ile eş zamanlı infeksiyonlar görülebilir (1).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan organizmaların fertilité üzerine etkileri çeşitli şekillerde olmaktadır. Erkeklerde sıklıkla organ hasarı, obstrüksiyon, spermatozoaya bağlanma ve inflamasyon araçları ile hücre hasarı gözlenirken, kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık ve tubal obstrüksiyon ön plandadır (1). Akut infeksiyonlardan ötürü kronik veya uygun şekilde tedavi edilmemiş infeksiyonların etkisi daha fazla gözlenmektedir.

Epidemiyolojik veriler üretral akıntı, ağrılı işeme ve genital ülserleri olup bu semptomlar için uygun tedavi görmeyen erkeklerin, bu semptomları olmayan veya uygun şekilde tedavi edilmiş olanlara göre fertilité riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (2). Diğer bir çalışmada, fertilité nedeniyle incelenen 241 asemptomatik

erkeğin 45'inin semeninde, cinsel yolla bulaşan hastalık patojenlerinin DNA'sı saptanmıştır (3). Bu çalışmada, lökositospermisi olan ya da olmayan hastalar arasında prevalans açısından fark saptanmamıştır. Semende cinsel yolla bulaşan hastalık patojen DNA'sı varlığının sperm konsantrasyonu, hareketli sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve nötral alfa-glukozidaz konsantrasyonunda azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (3).

Bir derlemede, üretrit ile erkek infertilitesi arasında genel bir bağlantı varlığı gösterilememiştir (4). Ancak gonore, erkek fertilitésini bozabilmektedir. Kronik gonore infeksiyonu, üretra darlığı ve epididimorşite yol açabilmektedir. Gonoreye bağlı üretrit üretra darlığı gelişimi ile ilişkili olsa da, bu probleme Avrupa ülkelerinde çok sık rastlanmamaktadır (5,6). Tek taraflı epididimorşit gelişen gonokokal üretritli erkeklerde, 2 yıl sonrasında testiküler fonksiyonlarda ciddi bozulma gözlenmiştir (7). Diğer bir çalışmada, İsveç'te sekonder subfertilite prevalansındaki azalma gonorenin eradikasyonuna bağlanmış olsa da, bu görüşe katılmayan araştırmacılar da olmuştur (8,9).

Klamidya trachomatis cinsel yolla bulaşan genital infeksiyonların en sık ajanıdır (10,11). Klamidya trachomatisin etkisi metodolojik problemlerden dolayı tartışmalıdır (12). Epidemiyolojik veriler hem erkek hem de kadınlarda daha önceden geçirilmiş

bir klamidy trachomatis infeksiyonu ile subfertilite arasında bir ilişkiyi öne sürmektedir (13). Klamidy trachomatisin tubal obstrüksiyona neden olarak kadın fertilitisini bozduğu kabul edilmektedir (14). Klamidy trachomatis ve Neisseria gonore benzer klinik sonuçlara yol açarlar ancak klamidy servisitinin akut bulguları daha azdır ve uzun dönem komplikasyonları daha önemlidir. 18 ve 26 yaş arasındaki 14322 bireyi içeren prospektif bir çalışmada, klamidy infeksiyonunun prevalansı %4.2 olarak saptanmıştır (15). Klamidy servitisi olan kadınların yaklaşık %30'unda, eğer infeksiyon tedavi edilmez veya tedavi gecikirse, pelvik inflamatuvar hastalık gelişecektir. Bu da bunu izleyen %17.8 gibi bir yüksek oranda infertilite ile ilişkili gözükmemektedir (16-18). Neisseria gonore servitisi akut dönemde daha semptomatiktir ve uzun dönem sekel ise klamidy ile olana benzerdir.

İnsanlarda hem mikoplazma hem de üreaplasma türleri direkt kontakt ile aktarılabilir. Her iki organizma da rekürren gebelik kayıplarının riskinde artış ile ilişkilidir (19,20). Bunlar aynı zamanda piyelonefriti içeren genitoüriner sistem infeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık, koryoamniyonit, doğum sonrası veya düşük sonrası ateşe de yol açabilirler (21-24). Mikoplazma ve üreaplazmanın kesin rolleri belli değildir. Mikoplazmanın genital bölgede spermatozoaya tutunabildiği ve böylelikle kadın genital sistemine ulaşabildiği gösterilmiştir (25). Üreaplasma üreolitikum, embryo gelişiminin bozulmasına yol açan sperm kromatini ve DNA'sı üzerine olumsuz etkileri aracılığı ile infertiliteye neden olabilir (26).

Trichomonas vaginalis infeksiyonlarının infertilite üzerine etkileri tartışmalıdır (1). Sadece erkek fertilitesi üzerine çok az bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Semen organizmanın saptanması için uygun gözükmemektedir. Trichomonas vaginalis, fertil kontrollere göre infertil erkeklerde daha sık olarak saptanmaktadır ancak, hareketlilik

veya sperm mukus etkileşimi üzerine hiçbir etki ortaya konamamıştır (27).

Virüslerin erkek infertilitesi ile ilişkisi tam olarak belirlenememiştir (28). CMV ve HHV-6 semende gösterilmiş olsa da semen parametrelerinde bozulma ile ilişkisi saptanamamıştır (1). HSV'nin ise bozulmuş semen kalitesi ile prostat ve epididim fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). HPV de semende gösterilmiştir, ancak sperm parametreleri ile ilişkileri çelişkilidir (1).

Cinsel yolla bulaşan hastaların temel etkilerinden biri HIV yayılımının oranını artırma potansiyelleridir. Bu yüzden cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisi sadece fertilité için uzun dönem olumsuz sonuçlarının önlenmesi için değil, HIV yayılımının önlenmesi için de önemlidir. Erkek üreme sisteminde HIV için en uygun kaynak infeksiyona bulaşmış lökositlerdir (29). Virüsün spermatozoayı infekte edip etmediği tartışmalıdır (30). AIDS hastalarında orşit, hipogonadizm, oligozoospermi veya azospermi bildirilmiştir (1). HIV infeksiyonu infekte semen ve virüs yayılımı riski ile ilişkilidir. Semen kalitesi immün yetmezliğin ilerlemesi ile bozulur. Antiretroviral ilaç tedavisi ile sağ kalımın uzatılması histolojik bulgulara daha belirgin bir germ hücre kaybına doğru kayışa yol açmaktadır (31). AIDS hastalarında büyük oranda anormal sperm ve lökositospermi bildirilmiştir. Antiviral tedavi alanlarda da bu parametrelerde farklılık saptanamamıştır (32). AIDS hastalarında semen kalitesine bağlı olarak, spermatozoa intrauterin inseminasyon, in vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm injeksiyonu için kullanılabilir. HIV enfeksiyonu riski semendeki viral yüke bağlıdır; eğer semende HIV RNA'nın 100.000 kopyası varsa risk 1/100, 1000 kopyası varsa 3/10.000'dir (33). Semen gradient tekniği ile HIV'dan arındırılmalı ve bu işlemin başarısı kullanımdan önce kontrol edilmelidir (32,34). Güçlü antiretroviral te-

davi semende HIV yükünü azaltır ve bundan dolayı ek olarak kullanılabilir (35).

Sonuç

Hastaların bilinçlendirilmesi için pek çok çaba harcanırsa da cinsel yolla bulaşan hastalıkların görülme sıklığı artmaya devam etmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisi hastaların partnerlerinin tedavisini de içermelidir. Daha çok kronik infeksiyonların infertilite üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkmaktadır. Bunun önüne geçilebilmesi için hem erkek hem de kadınlarda geç sekellerin önlenmesi için cinsel yolla bulaşan hastalıkların erken ve uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan mikroorganizmaların prevalansı beklenenden çok yüksektir. Bu yüzden infertilite tedavisine başlamadan önce cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından rutin tarama ve tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. FR.Ochsendorf. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* 2008; 40,72–75.
2. F.Okonofua, U.Menakaya, SO.Onemu, LO.Omo-Aghoja, S.Bergstrom. A case-control study of risk factors for male infertility in Nigeria. *Asian J Androl* 2005;7:351–361.
3. G.Bezold, JA.Politch, NB.Kiviat, JM.Kuypers, H.Wolff, DJ.Anderson. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril* 2007; 87:1087–1097.
4. RB.Ness RB, N.Markovic, CL.Carlson, MT.Coughlin. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997; 68:205–213.
5. GR.Dohle. Inflammatory-associated obstructions of the male genital tract. *Andrologia* 2003; 35:321–324.
6. A.McMillan, M.Pakianathan, JH.Mao, CC. Macintyre. Urethral stricture and urethritis in

men in Scotland. *Genitourin Med* 1994; 70:403–405.

7. DN.Osegbe. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 1991;19:204–208.
8. O.Akre, S.Cnattingius, R.Bergstrom, U.Kvist, D.Trichopoulos, A.Ekbom. Human fertility does not decline: evidence from Sweden. *Fertil Steril* 1999;71:1066–1069.
9. TK.Jensen, N.Keiding, T.Scheike, R.Slama, A.Spira. Declining human fertility? *Fertil Steril* 2000;73:421–423.
10. LA.Webster, JR.Greenspan, AK.Nakashima, RE.Johnson. An evaluation of surveillance for Chlamydia trachomatis infections in the United States (1987–1991). *MMWR CDC Surveill Summ* 1993;42:21–7.
11. TC.Quinn, J.Zenilman, A.Rompalo. Sexually transmitted diseases: advances in diagnosis and treatment. *Adv Intern Med* 1994;39:149.
12. A.Eley, AA.Pacey, M.Galdiero, M.Galdiero, F.Galdiero. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* 2005;5:53–57.
13. L.Karinen, A.Pouta, AL.Hartikainen, A.Bloigu, M.Paldanius, M.Leinonen, et al. Association between Chlamydia trachomatis antibodies and subfertility in the Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC 1966), at the age of 31 years. *Epidemiol Infect* 2004;132:977–984.
14. W.Eggert-Kruse, I.Gerhard, H.Naher, W.Tilgen, B.Runnebaum. Chlamydial infection – a female and/or male infertility factor? *Fertil Steril* 1990;53:1037–1043.
15. WC.Miller, CA.Ford, M.Morris. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA* 2004; 291:2229.
16. SD.Hillis, R.Joesoef, PA.Marchbanks, JN.Wasserheit, W.Cates, L.Westrom. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1503–9.
17. W.Cates Jr, JN.Wasserheit. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1771.
18. World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. *Sex Transm Dis* 1995;22:71.

19. JH.Harger, DF.Archer, SG.Marchese, M.Muracca-Clemens, KL.Garver. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62:574–81.
20. B.Stray-Pedersen, J.Eng, TM.Reikvam. Uterine T-mycoplasma colonization in reproductive failure. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 307–11.
21. D.Taylor-Robinson. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996;23:671–82.
22. PA.Mardh, L.Westrom. Tubal and cervical cultures in acute salpingitis with special reference to *Mycoplasma hominis* and T-strain mycoplasmas. *Br J Vener Dis* 1970;46:179.
23. AC.Thomsen, HO.Lindskov. Diagnosis of *Mycoplasma hominis* pyelonephritis by demonstration of antibodies in urine. *J Clin Microbiol* 1979;9:681–7.
24. GH.Cassell, RO.Davis, KB.Waites, MB.Brown, PA.Marriott, S.Stagno, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16–20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis* 1983;10:294–302.
25. HF. Svenstrup, J. Fedder, J. Abraham-Peskir, S. Birkelund, G.C hristiansen. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod* 18: 2103–2109.
26. M.Reichart, I.Kahane, B.Bartoov. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod* 2000;63:1041–1048.
27. D.Soper. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:281–290.
28. N.Dejucq, B.Je'gou. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:208–231.
29. E.Dulioust, A.Tachet, M.De Almeida, L.Finkelsztejn, S.Rivalland, D.Salmon, et al. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. *J Reprod Immunol* 1998;41:27–40.
30. AH.Bandivdekar, SM.Velhal, VP.Raghavan. Identification of CD4-independent HIV receptors on spermatozoa. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:322–327.
31. MM.Shevchuk, JB.Pigato, G.Khalife, NA.Armenakas, JA.Fracchia. Changing testicular histology in AIDS: its implication for sexual transmission of HIV. *Urology* 1999;53: 203–208.
32. JD.Nicopoulos, PA.Almeida, JW.Ramsay, C.Gilling-Smith. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 2004; 19:2289–2297.
33. H.Chakraborty, PK.Sen, RW.Helms, PL.Vernazza, SA.Fiscus, JJ.Eron, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. *Aids* 2001;15:621–627.
34. M.Weigel. German–Austrian guidelines for diagnosis and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(Suppl. 1):S32–S35.
35. CD.Williams, JJ.Finnerty, YG.Newberry, RW.West, TS.Thomas, JV.Pinkerton. Reproduction in couples who are affected by human immunodeficiency virus: medical, ethical, and legal considerations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:333–341.

Bu bölümde kazalar fiziksel, radyoaktif ve kimyasal travmaya yol açanlar şeklinde üç başlık altında ve bu travma etkenlerinin sebep olduğu hasarın fertilitiyi nasıl etkilediği ayrı başlıklar halinde irdelenmektedir.

Fiziksel Travma

Testis

İnfertiliteye yol açan primer testiküler yetersizlik etiyojilerinde travma ön sıralarda yer almamaktadır; ancak etiyojisi saptanan primer testiküler yetersizlikler arasında dördüncü sıradadır (Tablo 1).

Travmatik Testiküler Dislokasyon

Testisin bütünlüğü bozulmadan bilateral veya unilateral travmatik dislokasyonu oldukça nadir görülen bir durumdur (3,4). Olgu-

ların çoğu motosiklet kazası sonucu oluşmaktadır (3-8). Transloke testisler genelde ameliyat sırasında alt abdominal, inguinal veya pubik bölgede Camper fasyasının içinde bulunmaktadır (3-6,9). Transloke testislerin genelde diğer yaralanmalarla birlikte olması, orşiopeksi ameliyatını geciktirmektedir. Bu gecikmenin spermatogenez üzerine olumsuz etkisini gösteren deneysel hayvan çalışmaları vardır (10). Benzer bulgular puberte sonrası skrotum dışında 1 aydan uzun süre kalan testislerde de gösterilmiştir. Dislokasyon sonrası 1 ila 4. aylarda testisin histolojik değerlendirilmesinde: seminifer tübüllerde atrofi ve hyalinizasyon, Sertoli hücre sayısında artış, sperm ve spermatid oluşumunda duraklama izlenmeye başlanmaktadır (5,9,11). Disloke testis histolojisi postpubertal inmemiş testise oranla daha iyi olma eğilimindedir (11).

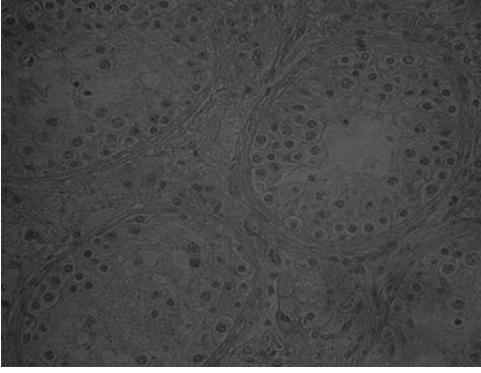
Testis histolojisindeki kötüye gidiş zamanla artış göstermekle birlikte literatürde zamandan bağımsız olarak bu süre bir çalışmada 15 yıla kadar varmaktadır (11). Skrotuma indirilen birçok bilateral disloke testis olgusunda fertilitenin tekrar sağlandığı vurgulanmıştır (Şekil 1) (5-9).

Travmatik Testis Torsiyonu

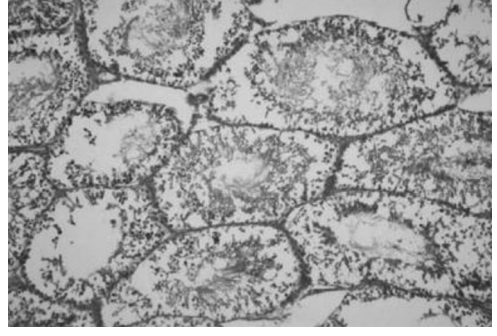
Testiküler torsiyon genellikle adolesan dönemde görülür ve insidansı 1/4000'dir. Sık olmamakla birlikte skrotal travma sonucu testiküler torsiyon da gelişebilmektedir.

Tablo 1 • Primer Testiküler Yetersizlik Etiyojileri (1,2)

Etiyojisi	%
Bilinmeyen	35
Varikozel	30
İnmemiş testis	20
Kromozomal anomaliler	5
Travma	5
Torsiyon	2
Kabakulak orşiti	1
Kemoterapi	1



Şekil 1 • Disloke testis histolojisi (11).



Şekil 2 • Detorsiyon sonrası testis histolojisi (23).

Unilateral torsiyon sonrası kontralateral testisin endokrin fonksiyonlarında bir değişiklik olmazken, spermatogenez etkilenebilmektedir (12,13). Sebebi tam olarak açıklanamayan bu durumun etiolojisinde iki faktörden şüphelenilmektedir: 1) Unilateral testis torsiyonlu hastaların bilateral testislerinde spermatogenez etkileyecek bir patoloji bulunması (1): Travmatik testis torsiyonunda bu teori olumsuz bir durumla sonuçlanmayacaktır. 2) Kan-testis bariyerinin aşılması veya iskemi reperfüzyon hasarı sonrası oluşan antisperm antikorları (13-16). Konuyla ilgili hayvan çalışmalarında unilateral torsiyon sonrası, diğer testiste humoral bir faktör kaynaklı olduğu düşünülen histolojik değişiklikler tespit edilmiştir (17,18). Benzer bir hayvan çalışmasında ise kontralateral testiste herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir (19).

Testis torsiyonu sonrası detorsiyon ve reperfüzyon hasarını indüklemektedir (20). Testis torsiyonu sonrası detorsiyon ve orşiektomi ile tedavi edilen hastalar ile orşiektomi yapılanların karşılaştırıldığı çalışmada: iki grubun antisperm antikor düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak orşiektomi ile tedavi edilen grubun sperm sayısı ve hareketliliği detorsiyon yapılan gruba oranla daha fazla bulunmuştur (21).

Testiküler torsiyon-detorsiyon sonrası iskemi reperfüzyon sonucu testiste oluşabilecek morfolojik ve biyokimyasal hasarı ön-

lemek için çeşitli antioksidan, antinflamatuar, antiapoptotik maddeler denenmektedir (1). N asetilsistein, darbepoetin, allopürinol, gabeksalat mesilat, dekspanenol gibi moleküller iskemi-reperfüzyon hasarını engellemek için kullanılmış ve deneysel ortamda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (22-26). Konuyla ilgili çalışmaların çoğunda elde edilen veriler peripubertal dönemdeki erkeklere dayanmakta olup bilginiz dâhilinde travmatik testis torsiyonunun fertilité üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Testis Travması

Testiküler travma, fertilité ve endokrin durumu etkileyebilir. Travmanın fertilité üzerine etkisinin immün sistem üzerinden olduğu görüşü birçok insan ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir (27-30). Başka bir hayvan çalışmasında ise minör testiküler travmanın testis kanlanması etkileyerek spermatogenez üzerine etkili olduğu öne sürülmüştür (31).

Unilateral testis travması sonrası ratlarda yapılan bir çalışmada; kontralateral testiste apoptoziste artış saptanmıştır. Testis travması sonrası 70. günde kontralateral testisten elde edilen hücre süspansiyonunda yapılan flow sitometri çalışmasında; kontrol grubuna oranla CD8 ve CD4 T lenfositlerinde anlamlı artış izlenmiştir (32). Bu artışa ek olarak CD8/CD4 T lenfosit oranının ise CD8 lehine bozulduğu tespit edilmiştir (33). De-

neysel otoimmün orşit geliştirilen hayvanlarda gecikmiş tip hipersensitivitenin oluşan lezyonlarda büyük rol oynadığı tespit edilmiştir (34,35). Bilateral testiküler travma ile otolog testis hücrelerine gecikmiş tip hipersentivite geliştirilen farelerde; siklosporin A tedavisi verilen farelerde travma sonrası otolog testis hücrelerine karşı gelişen immün cevabın, tedavi verilmeyenlere oranla daha az olduğu tespit edilmiştir. İmmünsüpresyonun, süpresör T lenfosit üzerinde etkili olmadığı da gösterilmiştir (28).

Testis travmalı 9 erkeğin 5-23 yıllık takiplerinin bildirildiği çalışmada; sadece bir hastada antisperm antikoruna rastlanırken, semen analizinde 6 hastada subfertilite bulunmuş, hiçbir hastada ise ciddi oligozoospermi veya asteneozoospermi tespit edilmemiştir (36). Sonuç olarak subfertilitenin immünolojik kaynaklı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Testis travması sonrası unilateral orşiektomi yapılan hastaların ameliyat sonrası semen analizlerinde sperm morfolojisinde değişiklik izlenmezken, sperm sayı ve hareketliliğinde azalma tespit edilmiştir. 150-300 günlük takip sonrası hastaların %50'sinde sperm sayı ve hareketliliği normal seviyeye yükselirken, %25'inde oligoastenoospermi, %25'inde ise azospermi izlenmiştir (37). Tunica albuginea ve testis parenkiminde primer tamiri imkânsız hale getiren doku kaybı olan bir olgu bildirilmiştir; hastaya bilateral orşiektomi yerine, orta hatta iki ayrı kaynaktan kanlanan tek bir testis oluşturacak şekilde tamir uygulanmıştır. Bu yöntem ile hastanın hormon replasmanı ve infertilite riski azaltılmış olmaktadır (38).

Spinal Kordon

Amerika Birleşik Devletleri'nde spinal kordon travma sonrası sekeli olan hasta sayısı 300.000 olarak bildirilirken her yıl 10.000 hasta bu sayıya eklenmektedir (39). Genellikle motorlu araç kazalarından sonra izlenirken, yüksekten düşme veya spor kazala-

rı ve darp sonucu da görülebilmektedir. Spinal kordon yaralanması, seviye ve medulla spinalisteki hasarın büyüklüğüne bağlı olarak farklı bulgular vermekle birlikte, etkilenen kişinin hayatında geri dönüşümsüz değişikliklere yol açan yıkıcı bir durumdur. Yaklaşık olarak spinal kordon yaralanmalı hastaların %80'ini reproduktif çağıdaki erkekler oluşturmaktadır ki bu da infertiliteyi bu grup hastalarda öncelikli bir durum haline getirmektedir. Bu hastalarda infertilite genellikle nörolojik kaynaklı olmaktadır (40).

Spinal kordon yaralanmalı hastalarda infertilite sebepleri üç başlık altında incelenebilir: (1) Eretil disfonksiyon, (2) Ejakülasyon bozukluğu (3) Sperm kalitesinde bozukluk.

Yaralanmanın hayat tarzında oluşturduğu değişiklik ve yıkıcı etkisi bu hasta grubunda en hızlı sonuç alınabilecek ve etkili tedavi seçeneklerinin tercih edilmesini gerektirmektedir.

Eretil Disfonksiyon

Özellikle yüksek lezyonlu hastalarda refleks ereksiyonlar izlenebilmektedir. Hatta inkomplet spinal kordon yaralanmalarında ereksiyon ve ejakülasyon korunabilmektedir. Bu travma hastalarında ereksiyonun kalitesi, lezyonun seviyesi ve genişliği ile doğrudan ilişkilidir. Hasar psikojenik veya refleksojenik ereksiyonu etkileyebilir. Lezyonun sakral seviyede olduğu hastalarda; pudendal sinirin taktıl uyarıları merkeze taşıyıcı etkisi, sakral ereksiyon merkezinin uyarılması ve kavernoöz sinirin kavernoöz cisimleri uarması ile oluşan refleks ereksiyonlar ortadan kalkmaktadır. Oysa sakralden daha üst seviyedeki lezyonlarda refleksojenik ereksiyon korunmaktadır. İkinci bir ereksiyon mekanizması olan psikojenik ereksiyon ise serebral kaynaklı uyarıların sakral ve torakalomber merkezleri uarması ile oluşmaktadır ve sakral seviyedeki lezyonlarda psikojenik ereksiyon korunabilmektedir. Ancak T9'un üzerindeki lezyonlarda psikojenik ereksiyon çoğunlukla iz-

lenmemektedir (39,41). Tedavide oral farmakoterapi, vakum cihazları, intrakavernozal enjeksiyon kullanılmaktadır. Fosfodies-teraz tip 5 inhibitörleriyle yapılan tedavilerde %94'e varan başarı bildirilmektedir (42-47). İlaç etkinliği, istenmeyen etkiler ve şiddetleri spinal kordon yaralanması olmayan hasta grubundan farklı bulunmamıştır. İntrakavernöz enjeksiyon terapisinde başarı %100'e yaklaşmaktadır (48,49).

Penil protez implantasyon diğer tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastalarda son tercih olarak kullanılmalıdır. Spinal kordon yaralanmalı hastalarda semi rijid protez penil erozyonlara yol açabileceğinden tavsiye edilmemektedir. Pahalı olmasına rağmen bu hastalarda şişirilebilir protez tercih edilmelidir.

Ejakülasyon Bozuklukları

Spinal kordon yaralanmalı hastalarda refleks veya psikojenik ereksiyon görülebilir; bu hastaların büyük bir çoğunluğunda ejakülasyon olmamaktadır. Nörojenik kaynaklı bu anejakülasyon, spinal ejakülasyon merkezinin supraspinal veya periferik innervasyonunu sağlayan yolların hasarlanmasından kaynaklanabilmektedir (49).

Ejakülasyon sempatik kontrol altındadır. Ejakülasyonu tetikleyecek olan taktıl uyarılar dorsal sinir ve pudendal sinir ile serebral merkeze taşınırken, beyinden efferent uyarı T10 L2 seviyesinde yerleşimli sempatik ganglion zincirine, aort önünde hypogastrik pleksusa taşınır. Postganglionik lifler üzerinden gelen adrenerjik uyarı ile vaz deferens, prostat ve seminal veziküller içeriğini posterior üretraya boşalırken, mesane boynu kapanır ve emisyonu takiben S2-4 kaynaklı uyarılar ile bulbokavernoz, iskiokavernoz ve pelvik taban kasları kasılarak ejakülasyon sağlanır.

Tedaviler

Penil Vibrasyonu İle Stimulasyon

T10 L2 seviyesinin üzerindeki lezyonlarda penil vibratuar stimulasyon ile başarı daha

yüksektir ancak seviyeden bağımsız olarak tüm spinal kordon yaralanmalı hastalarda kullanılabilir (50-52). Başarı oranları %30-80 arasında değişmektedir. Lezyonun seviyesi yükseldikçe başarı ihtimali de artmaktadır (53).

Özellikle T6 üzerinde lezyonu olan hastalarda penil vibratuar stimulasyon ile otonomik disrefleksi gelişebileceğinden işlem öncesi gerekli önlemler alınmalıdır. Bu hastalarda retrograd ejakülasyon veya idrarla karışık ejakülasyon da olabileceği için işlem öncesi mesane hazırlığı yapılmalıdır.

Elektroejakülasyon

Penil vibratuar stimulasyondan daha yüksek, %100'e varan başarı oranına sahiptir. Rektal prob prostat, seminal vezikül seviyesine kadar rektumda ilerletilir ve anterior rektum duvarı üzerinden hipogastrik sinirin sempatik efferent liflerine elektriksel uyarı verilir. Penil vibratuar stimulasyonda olduğu gibi bu yöntemde de mesane hazırlığı yapılmalı ve otonomik disrefleksi gelişmesi halinde girişim önlem alınmalıdır (40).

Sperm Kalitesi

Spinal kordon hasarlı erkeklerde sperm sayısında düşüş olmadığı bilinmektedir, ancak literatürde sperm hareketliliğinde azalma izlenen çalışmalara da rastlamak mümkündür (54,55). Sperm kalitesindeki bozukluk ile travma sonrası geçen süre ve lezyon seviyesi arasında bir ilişki saptanamamıştır. 125 spinal kordon yaralanmalı hastanın 2 yıl takip edildiği bir çalışmada sperm sayısı ve hareketliliğinde bir düşüş tespit edilmemiştir (56).

Radyoaktivite Hasarı

Toplamda 1,5 Gy veya daha fazla dozda radyasyona belli bir süre içinde devamlı maruz kalma geri dönüşümsüz azospermiye yol açmaktadır (57). Günlük 0,03 Gy'lik doza 3-4 hafta boyunca maruziyet de geri dönüşümlü azospermiye yol açmaktadır. Tek seferde 6

Gy'e maruz kalma ise geri dönüşümlü azospermi ile sonuçlanmaktadır (58).

Yaşları 19-25 arasında değişen radyasyona maruz kalan 7 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada 4 olguda azospermi, 2 olguda normospermi ve 1 olguda ise oligospermi tespit edilmiştir (59). Oligospermi tespit edilen hastanın bilateral orşiopeksi hikâyesinin bulunması sonucu 7 olgudan 4'ünde radyasyon sonrası azospermi geliştiği hükmüne varılmıştır. Bu 4 olgunun 2'sinde LH ve FSH'da yükselme izlenirken 1'inde sadece FSH'da yükseklik tespit edilmiştir.

Kimyasallara Maruziyet

Ağır Metaller

Ağır metallerin erkek üreme sistemine olan olumsuz etkileri hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (60,61).

Kurşun zehirlenmesi, kurşunlu benzinin kullanımının sonlandırılması ile çok nadir görülmeye başlanmıştır. Hayvanlarda kurşuna uzun süre maruz kalmanın doz bağımlı olarak serum testosteronunu ve spermatogenezi etkilediği gösterilmiştir (62). Bu etkinin ergenlik çağındaki hayvanlarda daha fazla olduğu ve geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (63-65). Kurşunun spermatogenez üzerine direk olarak mı yoksa endokrin kontrol üzerinden mi olumsuz etkilediği henüz netliğe kavuşmamıştır. Bazı uzmanlar her iki sistem üzerinde de etkili olduğunu vurgulamaktadır. Kurşunun sperm akrozom reaksiyonunu etkileyerek infertiliteye yol açtığı bir çalışmada gösterilmiştir. Kadmiyum, civa ve borun da spermatogenez üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (66-68).

Kimyasallar

Benzinde ek madde olarak kullanılan renksiz bir gaz olan metil kloride akut maruz kalınması sonrası ratlarda testis ve epididimis üzerine toksik etkisi gösterilmiştir (68). Ratlarda bu gaz maruziyet sonrası semifer tubül epitelinde düzensizlik ve spermatid salınımında gecikme izlenmiştir (69). Organik çözücülerin de gonadotropin

ve sperm kalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bazı polisklik aromatik hidrokarbonların ise in vitro antiandrojenik etkileri tespit edilmiştir (70).

Pestisid

Dikloro-difenil-trikloroetan (DDT) sık kullanılan bir pestisiddir ve östrojen antogonistidir. Emilmesi halinde erkek üreme sistemi endokrin kontrolünü etkileyerek spermatogenezi bozabilir (71).

Erkek üreme sistemini etkileyen toksik maddeler (71):

- Metaller
 - Bor
 - Kadmiyum
 - Krom
 - Kurşun
 - Civa
- Kimyasallar
 - Klorlu Hidrokarbonlar
 - Poliklorlu bifeniller
 - Organik çözücüler
 - Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
 - Vinil Klorid
- Sanayii dışı kimyasallar
 - Dibromokloropropan
 - Dikloro-difenil-trikloroetan
 - Dioksinler
 - Epiklorohidrin
 - Etilen dibromid
 - Kepone (Klordecone)
 - Metoksiklor

Kaynaklar

1. Jequier AM, Holmes SC. Primary testicular disease presenting as azoospermia or oligozoospermia in an infertility clinic. BJU 1993;7: 731-5.
2. Gat Y, Bachar GN, Zukerman ZV. Varicocele: a bilateral disease. Fertil Steril 2004; 81(2):424-9.
3. Bromberg W, Wong C, Kurek S, Salim A. Traumatic bilateral testicular dislocation. J Trauma 2003;54:1009-11.

4. Chang KJ, Sheu JW, Chang TH. Traumatic dislocation of the testis. *Am J Emerg Med* 2003;21:247-9.
5. Nagarajan VP, Pranikoff K, Imahori SC, Rabinowitz R. Traumatic dislocation of testis. *Urology* 1983;22:521-4.
6. Ishikawa J, Sengoku A, Umez K. Traumatic dislocation of the testis: a case report. *Acta Urol Jpn* 1990;36:471-3.
7. Yoshimura K, Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Arai Y. Restoration of spermatogenesis by orchidopexy 13 years after bilateral traumatic testicular dislocations. *J Urol* 2002;167:649-50.
8. O'Donnell C, Kumar U, Kiely EA. Testicular dislocation after scrotal trauma. *BJU* 1998;82:768-42.
9. Hayami S, Ishigooka M, Sasagawa I, Nakada T, Mitobe K. Pathological changes of traumatic dislocated testis. *Urol Int* 1996;56:129-32.
10. Sasagawa I, Yanagimachi R. Spermatids from mice after cryptorchid and reversal operations can initiate normal embryo development. *J Androl* 1997;18:203-9.
11. Sakamoto H, Iwasaki S, Kushima M, Shichijo T, Ogawa Y. Traumatic bilateral testicular dislocation: a recovery of spermatogenesis by orchidopexy 15 years after the onset. *Fertil Steril* 2008;90(5): e9-11.
12. Cosentino MJ, Nishida M, Rabinowitz R, Cockett AT. Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. *J Urol* 1985;133:906-11.
13. Lievano G, Nguyen L, Radhakrishnan J, Fornell L, John E. New animal model to evaluate testicular blood flow during testicular torsion. *J Pediatr Surg* 1999;34:1004-6.
14. Anderson JB, Williamson RC. Fertility after torsion of the spermatic cord. *BJU* 1990;65:225-30.
15. Becker EJ, Prillaman HM, Turner TT. Microvascular blood flow is altered after repair of testicular torsion in the rat. *J Urol* 1997;157:1493-8.
16. Kosar A, Kupeli B, Alcigir G, Ataoglu H, Sarica K, Kupeli S. Immunologic aspect of testicular torsion: detection of antisperm antibodies in contralateral testicle. *Eur Urol* 1999;36:640-4.
17. Heindel RM, Pakyz RE, Cosentino MJ. Spermatic cord torsion: contraateral testicular degeneration at various ages in rat. *J Androl* 1990;11:506-13.
18. Harrison RG, Lewis-Jones DI, Moreno de Marval MD, Connolly RC. Mechanism of damage to the contralateral testis in rats with an ischaemic testis. *Lancet* 1981;2:723-5.
19. Turner T. On unilateral testicular and epididymal torsion: No effect on the contralateral testis. *J Urol* 1987;138:1285-90.
20. Saba M, Morales CR, De Lamirande E, Gagnon C. Morphological and biochemical changes following acute unilateral testicular torsion in prepubertal rats. *J. Urol* 1997;157:1149-54.
21. Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, Hallak J, Athayde K, Lucon AM, Arap S, Sroigi M. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl* 2007;28:528-532.
22. Çay A, Alver A, Kūçük M, Işık O, Eminağaoğlu MS, Karahan SC, Değer O. The Effects of N-Acetylcysteine on Antioxidant Enzyme Activities in Experimental Testicular Torsion. *J Sur Res* 2006;131:199-203.
23. Akcora B, Altug ME, Kontas T, Atik E. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol* 2007; 14: 846-50.
24. Akgur FM, Kilinc K, Aktug T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. *J Urol* 1994;151:1715-7.
25. Gezici A, Ozturk H, Buyukbayram H, Ozturk H, Okur H. Effect of gabexate mesilate on ischemia/reperfusion induced testicular injury in rats. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 435-41.
26. Etensel B, Ozkisacik S, Ozkara E. Dexpanthanol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 177-81.
27. Slavis SA, Scholz JN, Hewitt CW, Black KS, Campbell RS, Patel M, et al. The effects of testicular trauma on fertility in the Lewis rat compared to isoimmunized recipients of syngeneic sperm. *J Urol* 1990;143:638-43.
28. Sakamoto Y, Matsumoto T, Kumazawa J. Cell-mediated autoimmune response to testis induced by bilateral testicular injury can be sup-

- pressed by cyclosporin A. *J Urol* 1998;159(5): 1735-40.
29. Sakamoto Y, Matsumoto T, Mizunoe Y, Harao-ka M, Sakamoto M, Kumazawa J. Testicular injury induces cell-mediated autoimmune response to testis. *J Urol* 1995;153(4):1316-20.
 30. Zhang J, Ricketts SW, Tanner SJ. Antisperm antibodies in the semen of a stallion following testicular trauma. *Equine Vet J* 1990;22(2): 138-41.
 31. Markey JM, Jaquier AM. Dramatic changes in testicular blood flow induced by minor ischemia, AUA 1995, abstract 104.
 32. Paredes Esteban RM, Ramírez Chamond R, Carracedo Anón J, Rodríguez Portillo M, Garrido Pérez JI, et al. Apoptosis of the contralateral testis after unilateral testicular injury. Experimental study. *Cir Pediatr* 2000;13(1):3-6.
 33. Sharma RB, Srinivas M, Mitra DK, Das SN. T-lymphocyte subsets in the contralateral testis after unilateral blunt testicular trauma in pre-pubertal mice. *Pediatr Surg Int* 1999;15(3-4):238-9.
 34. Tung KSK, Leong C, McCarthy T. Pathogenesis of the experimental allergic orchitis. III. T lymphocyte requirement in local adoptive transfer by peritoneal exudates cells. *J Immunol* 1977;118:1774-8.
 35. Sanui H, Yoshida S, Himeno K, Nomoto K. Experimental allergic orchitis induced by unilateral intratesticular bacterial infection in guinea pigs. *Immunology* 1983;49:45-9.
 36. Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol* 1996; 156(5): 1643-6.
 37. Tomomasa H, Oshio S, Amemiya H, Hata R, Nakayama T, Iizumi T, et al. Testicular injury: late results of semen analyses after uni-orchietomy. *Arch Androl* 1992;29(1):59-63.
 38. Yap SA, DeLair SM, Ellison LM. Novel technique for testicular salvage after combat-related genitourinary injury. *Urology*. 2006 Oct;68(4): 890.e11-2.
 39. Monga M, Bernie J, Rajasekaran M: Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1331-9.
 40. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol* 2005;31:375-83.
 41. Lue TF: Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and Priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr. ED, Wein AJ (eds.), *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders. 2002; pp. 1591-1610.
 42. Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology* 2002; 60 (Suppl 2): 49-57.
 43. Sanchez Ramos A, Vidal J, Jauregui ML, Barreira M, Recio C, Giner M, et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001;39:637-43.
 44. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:321- 34.
 45. Derry F, Glass C, Fraser M. Sildenafil (Viagra); an oral treatment for men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal injury—a 28-day double-blind, placebo controlled, parallel-group, dose-response study. *Neurology* 1997;48, A214.
 46. Ramos AS, Samso JV. Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Int J Impot Res* 2004; 16 (Suppl 2): S42-5.
 47. Del Popolo G, Li Marzi V, Mondaini N, Lombardi G. Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients. *Spinal Cord* 2004;42:643-8.
 48. Dietzen CJ, Lloyd LK. Complications of intracavernous injections and penile prostheses in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:652-5.
 49. Bodner DR, Lindan R, Leffler E, Kursh ED, Resnick MI. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. *J Urol* 1987; 138: 310-1.
 50. Sonksen J, Biering-Sorensen F, Kristensen JK. Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. *Paraplegia* 1994;32:651-60.

51. Ohl DA, Menge AC, Sonksen J. Penile vibratory stimulation in spinal cord injured men: optimized vibration parameters and prognostic factors. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77: 903-5.
52. Brackett NL, Ferrel SM, Aballa TC. An analysis of 653 trials of penil vibratory stimulation on men with spinal cord injury. *J Urol* 1991; 147: 131-4.
53. Brackett NL. Semen retrieval by penil vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *Hum Reprod Update* 1999;5(3):216-22.
54. Brackett NL, Nash MS, Lynne CM. Male fertility following spinal cord injury: facts and fiction. *Phys Ther* 1996;76:1221-31.
55. Sonksen J, Ohl DA, Giwerzman A, Biering-Sorensen F, Skakkebaek NE, Kristensen JK. Effect of repeated ejaculation on semen quality in spinal cord injured men. *J Urol*. 1999;161: 1163-5.
56. Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Lynne CM. Semen quality in spinal cord injured men. does it progressively decline post-injury? *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:625-8.
57. Weissbach L, Sommerhoff C, Struty B. Aussagen zur Fertilität bei Patienten mit germinalen Hodentumoren. *Extracta Urologica*. 1980;3: 159-74.
58. Greiner R. Die Erholung der Spermatogenese nach fraktionierter, niedrig dosierter Bestrahlung der männlichen Gonaden. *Strahlentherapie* 1982;158:342-55.
59. Bezold G, Gottlöber P, Gall H, Peter R. Accidental radiation exposure and azoospermia. *J Androl* 2000;21:403-8.
60. Sokol RZ. Lead neuroendocrine toxicology. In: Korach KS, ed. *Reproductive and Developmental Toxicology*. New York: Marcel Dekker Inc., 1999:221-232.
61. Sokol RZ. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis as a target for toxicants. In: Boekelheide K, Chapin RE, Hoyer PB, et al., eds. *Reproductive and Endocrine Toxicology*. In: Snipes IG, McQueen CA, Gandolfi AJ, eds. *Comprehensive Toxicology*. New York: Elsevier Science Inc., 1997:87-98.
62. Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 1985;33(3):722-8.
63. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update* 2000; 6(2): 107-21.
64. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108(1):45-53.
65. Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 1985;33(3):722-728.
66. Barlow SM, Sullivan FM. *Reproductive hazards of industrial chemicals*. London: Academic Press, 1982.
67. Weir RJ, Fisher RS. Toxicologic studies on boron and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23:351-64.
68. Chellman GJ, Hurtt ME, Bus JS. Role of testicular versus epididymal toxicity in the induction of cytotoxic damage in Fischer-344 rat sperm by methyl chloride. *Reprod Toxicol* 1987;1(1):25-35.
69. Congress of the US. *Reproductive hazards in the workplace*. Office of Technology Assessment, 1985.
70. Vinggaard AM, Hnida C, Larsen JC. Environmental polycyclic aromatic hydrocarbons affect androgen receptor activation in vitro. *Toxicology* 2000;145(2-3):173-83.
71. Sokol RZ. *Environmental Toxins and Male Fertility*. Male Reproductive dysfunction, F.R.Kandeel, Informa health care, 2007, New York p.245-250.

Yaşlanmaya bağlı üreme fonksiyonlarında değişiklikler; sperm parametreleri, testis histolojisi, endokrin sistem, erektil fonksiyon ve prostatın proliferasyonundaki değişiklikler olarak ortaya çıkmaktadır. Kadınlarla karşılaştırıldığında yaşlı erkekler fertilitelerini daha ileri yaşlara kadar devam ettirebilmekte olsalar da, yaşa bağlı olarak fertilitede farklı oranlarda azalma ortaya çıkmaktadır. Özellikle semen hacmi, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi yaşla azalırken sperm sayısında değişiklik olup olmadığı halen tartışmalıdır. Semen parametrelerinde meydana gelen yaşla ilişkili değişiklikler her bir testiste oluşan histolojik değişiklikler ve hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) aksta ortaya çıkan değişikliklerin bir sonucudur.

Çiftlerin yaşla birlikte fertilitesindeki düşme, daha çok 30 yaşla birlikte bayan fertilitesindeki düşmeye bağlıdır ve menopoza birlikte tamamen sonlanır. Kadın fertilitesindeki bu hızlı düşüş, çiftlerin yaşları birbirine çok yakın olduğundan, erkeklerde de yaşla birlikte fertilitede azalması olup olmadığını gölgelemekte ve bunu saptamak için yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Popüler basında bilinen 60 yaş üzeri babalar arasında; Antony Quinn, Pablo Picasso sayılabilirken literatürde ispat edilmiş en yaşlı baba 94 yaşındadır (1). Gelişmiş ülkelerde yaşam beklentisinin artması ve sosyo-ekonomik faktörler ebeveynin yaşının iler-

lemesine neden olmaktadır. Genelde çiftler önceliği iş ve kariyerlerine vermektedirler. Yine yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler, fertilizasyon ve hamilelik oranlarında artmaya neden olmuş ve bunun sonucu olarak daha önce infertil kabul edilen erkeklerin ileri yaşta çocuk sahibi olabilmelerini sağlamıştır. Tüm bunlar göz önüne alındığında yaşlı erkeklerdeki fertilitenin konusu tıbbi, sosyal ve ekonomik olarak önemli bir konu haline gelmektedir. Sonuç olarak erkek ve kadın 40 yaş üstünde olduğu zaman fertilitenin potansiyeli azalmakta, çiftler üretken olsalar bile genetik hastalıklar yönünden ciddi bir risk oluşturmaktadırlar. Bu bölümde yaşlanan erkeğin fertilitenin potansiyelinin düşmesinin nedeni olarak bilinen yaşa bağlı sperm parametrelerinde, testiküler histolojide, kromozom bozuklukları ve doğumsal anomalilerde meydana gelen değişiklikler ve sonuçları tartışılacaktır. Erektil fonksiyon ve endokrin sistem kitabın başka bölümlerinde tartışılacağı için bu bölümde yer verilmeyecektir.

Testis ve Semen Değişiklikleri

Yaşlanma ile birlikte çevresel faktörler ve bazı hastalıkların zamanla testislerde yapıları değişiklikler fertilitenin etkilemektedir. Bu faktörlere ürogenital infeksiyonlar, vasküler rahatsızlıklar ve toksik maddelerin testiste birikimleri örnek gösterilebilir.

3698 infertil erkeklerle yapılmış retrospektif kesitsel bir çalışmada aksesuar bezlerdeki enfeksiyon oranlarının 40 yaş üzerinde, 25 yaş altına göre fazla olduğu ve toplam sperm sayılarının anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (2). Yine yaşla birlikte insan testis, epididim ve prostatında kadmiyum birikiminin arttığı gösterilmesine rağmen insanda seminal plazma kadmiyum seviyeleri ile fertilité arasında korelasyon saptanamamıştır (3,4). Testis boyutu spermatogenezin kaba bir göstergesi olarak kabul edildiğinde, yaşla birlikte testis boyutunda azalma yalnızca sekizinci dekada gösterilmiştir. Genç yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bu grupta testis hacminde %31 azalma gözlenmiştir (5).

Yaşlanan testis morfolojisindeki özellikler; azalmış sayıda tip-A spermatogonia ve yine multinükleer spermatogonia, megalospermatozit ve dev spermatidlerin daha fazla görülmesi şeklinde sıralanabilir. Yaşlanmanın bir diğer özelliği çok tabakalı spermatogonia ve seminifer tübül bazal membranlarında divertikül oluşumu sayılabilir. Leydig hücrelerinde yaşlanmanın pigmenti sitoplazmik 'lipofuscin' birikmesi ve hücre sayısında azalma meydana gelir (6-8). Leydig hücrelerindeki bu azalma, Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında 50 yaş itibarıyla yıllık testosteron ve serbest testosteron serum seviyelerinde sırasıyla tespit edilen %0.4 ve %1.2 oranındaki düşüş ile uyumlu görülmektedir (9).

Tubullerdeki değişim tunika propriada genişleme, seminifer tübüllerde azalmaya bağlı ilerleyen skleroz ile karakterizedir. Testiküler skleroz testis kanlanması bozulma ve sistemik aterosklerozla ilişkilidir (10,11).

Bu tür morfolojik değişikliklerin yaşla birlikte sperm parametrelerinde bozulmaya neden olması beklenen bir sonuçtur. Semen parametrelerindeki bu değişiklikler çalışmalar arasında farklılık göstermesine rağmen bu çalışmalar gözden geçirildiğinde tümüne yakını yaşla birlikte semen hacmi ve

sperm motilitesinde açık bir düşme göstermektedir (12).

Semen parametreleri hakkında net çıkarım yapmak çalışmalarda dıtarların yeter-sizliği ve çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle zorlaşmaktadır. Semen hacmindeki değişim çalışmalarda yıllık %0.5 ve 30 ile 50 yaş arasında %20'lik bir azalma şeklinde görülmektedir (13-15). Yine çalışmalar sperm hacminin çoğunu oluşturan seminal vezikül salgısının bir bileşeni olan fruktozda yaşla birlikte azalma olduğunu göstermektedir (16).

Sperm motilitesinin yaşla değişimini inceleyen çalışmaların perhiz süresi ve grup sayıları arasındaki heterojenite değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmaların çoğu sperm motilitesinde bozulma olduğunu göstermekte ve bu bozulma yıllık %0.17 ve %0.7 aralığında olmaktadır (15,17). Bu azalmaya yaşa bağlı olarak ilişki sıklığındaki azalmaya bağlı perhiz süresindeki uzamanın etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sperm konsantrasyonu çalışmalar arasında çok farklılık göstermektedir. Dolayısıyla sperm konsantrasyonunda ne şekilde bir değişim olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir. Yaşa bağlı belirgin düşmenin görüldüğü çalışmalar olduğu gibi anlamlı olmasa da yaşa bağlı yükselme gösteren çalışmalar mevcuttur (15,17,18).

Sperm morfolojisindeki yaşa bağlı bozulmanın derecesi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Sperm morfolojisiyle ilgili yapılan bir çalışmada 25-45 yaş arası erkeklerde morfolojide değişiklik saptanmazken, bu grubun altında ve üzerindeki yaşlarda normal spermatozoa oranında azalma gösterilmiştir (19). Ng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşlı erkeklerde daha yüksek oranda anormal morfolojili sperm ve daha düşük sperm canlılığı saptanmıştır (14). Spermelerde özellikle kuyruk bozukluğunun belirgin derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bunun aksine, yaşlı ve genç erkekler arasında sperm baş ve bo-

yun morfoloji bozukluğu yönünden fark tespit etmemişlerdir (14). Morfolojideki yıllık bozulma %0.2 ile %0.9 aralığında görülmektedir (13,20). Yapılan otopsi çalışmalarında spermatogenez ve spermatid sayısında azalma belirtilmişken, sperm sayı ve sperm morfolojisinde yaşa bağlı belirgin düşüşe rastlanmamıştır (6).

Spermatozoanın fertilizasyon kapasitesi- ni inceleyen deneysel çalışmalarda akrozom reaksiyonu, penetrasyon veya kromatin yoğunlaşmasında yaşa bağlı bir farka rastlanmamıştır (18, 19).

Kromozomal Bozukluklar ve Genetik Anomaliler

Yaşlı erkeklerde fertilitateyle ilgili önemli bir başka konu çocuklarında oluşabilecek herediter hastalıklardır. Baba yaşının ilerlemesiyle birlikte bazı kromozomal bozukluklar ve genetik hastalıkların arttığı gösterilse de, bu rahatsızlıkların istatistiksel oranları çok anlamlı değildir. Down sendromunun (trizomi 21) anne yaşıyla kuvvetli ilişkisi 1930'larda Penrose tarafından ortaya koyulmuştur. Baba yaşıyla olan artan bir ilişkisi olduğunu gösteren Stene ve arkadaşlarının yayınına rağmen bu bulgu diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (21-24). Yine yapılan çalışmalarda erkeklerdeki sperm kromozomal anomalilerinin sıklığı %10.4 civarında bulunmuş, bunun %4.7'sini sayısal, %6.2'sini yapısal anormallikler oluşturmuştur. Fakat sayısal anomallilerin baba yaşıyla bir korelasyonu saptanmamıştır. Bunun yanında ilerleyen baba yaşıyla spermatozoadaki yapısal kromozomal anomaliler arasında kuvvetli ilişki olduğu saptanmış, 45 yaş üzeri erkekler ile 20-24 yaş arası erkekler karşılaştırıldığında yaklaşık dört katlık bir artış olduğu görülmüştür. Yapısal kromozomal anomalilerdeki bu artış devam eden hücre bölünmesi ve yıllar içinde devam eden mutajenlere maruziyete bağlı olabilir (24,25). Tüm bunlara rağmen yapısal kromozomal bozukluktaki artmala-

rın yeni doğanda baba yaşına bağlı yeni oluşan anomalilere neden olmadığı gösterilmiştir (26).

Erkeklerde germ hücreleri sürekli bölünmektedir. Erişkinde her yıl spermatogenez sırasında 23 hücre bölünmesi olmaktadır. Bunun sonucu olarak 20 yaş civarında 150 replikasyon ve 50 yaş civarında 840 replikasyon oluşmaktadır (27). Bu kadar fazla sayıdaki bölünme DNA transkripsiyonunda artmış hata riskine neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak baba yaşının artmasıyla daha fazla sayıda genetik hastalık görülebilmektedir. Lian ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yaşlı babaların çocuklarında ventriküler septal defekt, atrial bozuklukluk, kondrodistrofi ve situs inversus gibi doğumsal anomalilerin daha fazla görüldüğünü göstermişlerdir (28). Baba yaşının 40 üzerine çıkmasının, 20 yaşındaki babalarla karşılaştırıldığında doğumsal anormal riskini %20 artırdığı gösterilmiş, daha sonraki bir çalışmada baba yaşının 50 üzerine çıkmasıyla bu oranın bir %10 daha arttığı bulunmuştur. Bu mutasyonlar olasılıkla yeni dominant mutasyonla sonuçlanarak akondroplazi, aniridi, polikistik böbrek ve tubero skleroz gibi hastalıklara neden olabilmektedir (29). Otozomal dominant hastalıklardan Akondroplazi ve Alpert's sendromuyla ilgili spermdeki mutasyonların erkek yaşıyla birlikte arttığı gösterilmiştir. Yeni doğanda bu rahatsızlıklara rastlanma oranı baba yaşına bağlı olarak artmaktadır (30-32). Baba yaşında yükselmeye birlikte ciddi doğumsal defektlerdeki artışların gösterilmesi, ABD ve İngiltere gibi ülkelerin kılavuzlarında semen verici yaşının 40 ile sınırlandırılmasını önermelerine neden olmuştur (33,34).

Kaynaklar

1. Seymour FI, Duffy C, Korner A. A case of authentic fertility in a man of 94. JAMA, 1935;10: 1423-1424.
2. Rolf C, Kenkel S and Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing in-

- cidence of infections in older patients. *Andrologia*, 2002;34:209–217.
3. Oldereid NB, Thomassen Y, Attramadal A, Olaisen B, Purvis K. Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Reprod Fertil*, 1993;99: 421–455.
 4. Keck C, Bramkamp G, Behre HM, Muller C, Jockenhoevel 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;9:35–40.
 5. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:179–184.
 6. Sasano N, Ichijo S. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1969;99: 269–280.
 7. Holstein AF. Morphological evidence for the involution of spermatogenesis during senescence. In Holstein AF (ed) *Reproductive Biology and Medicine*. Diesbach, Berlin, Germany, 1989, pp 66–77.
 8. Holstein AF, Roosen-Junge EC and Schirren C. Spermatogenesis in the aging testis. In Holstein AF, Roosen-Junge EC, and Schirren C (eds) *Illustrated Pathology of Human Spermatogenesis*. Grosse, Berlin, Germany, 1988, pp 195–238.
 9. Gray A, Feldmen HA, McKinlay JB, Longscope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1991; 73: 1016–1025.
 10. Paniagua R, Nistal M, Amat P, Rodriguez MC and Martin A. Seminiferous tubule involution in elderly men. *Biol Reprod.*, 1987;36: 939–947.
 11. Regadera J, Nistal M and Paniagua R. Testis, epididymis, and spermatic cord in elderly men. Correlation of angiographic and histologic studies with systemic arteriosclerosis. *Arch Pathol Lab Med.*, 1985;109:663–667.
 12. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update*. 2004 Jul-Aug;10(4):327–39.
 13. Andolz P, Bielsa MA and Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22 759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod*, 1999;14:731–735.
 14. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ. Sperm output of older men *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1811–5.
 15. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S and Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod*, 2003;18:447–454.
 16. Rolf C, Behre HM, Nieschlag E. Reproductive parameters of older couples compared to younger men of infertile couples. *Int J Androl*, 1996;19:135–142.
 17. Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ and Barad DH. Semen analysis in 1 283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril*, 1996;65:1009–1014.
 18. Haidl G, Jung A, Schill WB. Ageing and sperm function. *Hum. Reprod.*, 1996;11: 558–560.
 19. Nieschlag E, Lammers U, Freischew CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J. Clin. Endocr. Metab*. 1982;55:676–681.
 20. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F and Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*; 1995;332:281–285.
 21. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27: 219–224.
 22. Stene J, Stene E, Stengel-Rutkowski S, Murken JD. Paternal age and Down's syndrome. Data from prenatal diagnosis. *Hum. Genet*. 1981;59:119–124.
 23. Carothers AD, Collyer S, DeMey R, Johnston I. An aetiological study of 290 XXY males, with special reference to the role of paternal age. *Hum. Genet*. 1984;68:245–253.
 24. Martin RH, Rademaker AW. The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am. J. Hum. Genet*. 1987;41:484–492.
 25. Murray MJ, Meacham RB. The effect of age on male reproductive function. *World. J. Urol.*, 1993;11:137–140
 26. Hook EB, Schreinemachers DM, Willey AM and Cross PK. Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses

- diagnosed prenatally: frequency, parental-age associations, sex-ratio trends, and comparisons with rates of mutants. *Am J Hum Genet.*, 1984;36:422–443.
27. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet.*, 2000;1:40–47.
 28. Lian ZH, Zack MM and Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet.*, 1986;39:648–660.
 29. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am J Hum Genet.*, 1987; 41: 218–248.
 30. Tiemann-Boege I, Navidi W, Grewal R, Cohn D, Eskenazi B, Wyrobek AJ and Arnheim N. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99:14952–14957.
 31. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ and Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet.*, 2003;73: 939–947.
 32. Goriely A, McVean GA, Rojmyr M, Ingemarsson B and Wilkie AO. Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science* 2003;301: 643–646.
 33. American Society for Reproductive Medicine. Guidelines for therapeutic donor insemination: sperm. *Fertil Steril*, 1998, 70 (Suppl 3):1S–3S.
 34. British Andrology Society. British Andrology Society guidelines for the screening of semen donors for donor insemination. *Hum Reprod*, 1999;14:1823–1826.

Dünya nüfusu ciddi bir artış göstermektedir. Yirminci yüzyılın ortalarında dünya nüfusu 2.5 milyar civarında iken, bu rakamın 2025 yılında 8 milyara ulaşacağı sanılmaktadır (1). Bu nüfus artışına paralel olarak yaşlı erkek popülasyonu da artmaktadır. Amerikan Nüfus Bürosunun 2005 yılı verilerine göre 65 yaş üzeri erkeklerin sayısı 2000 yılında 35 milyon iken, 2010 yılında 40.2 milyon, 2020 yılında 54.6 milyon, 2030 yılında 71.5 milyon, 2040 yılında 80 milyon ve 2050 yılında ise 86.7 milyon olacağı öngörülmektedir (2). Bu veriler ışığında klinisyenlerin bu dönemden sonra daha fazla sayıda yaşlı erkek hasta ile karşılaşacağı ve onların sağlık problemleri ile ilgilenmelerinin gerekeceği göz ardı edilemez bir gerçektir.

Yaşlanmanın doğal seyri içerisinde çeşitli organ ve sistemlerde fonksiyon azalması ve hatta kayıpları olmaktadır. Bu sürecin bir parçası olarak yaşlı erkeklerde fizyolojik ve psikososyal değişkenlere bağlı olarak cinsel fonksiyonlarda da azalmanın ve kayıpların olması kaçınılmazdır. Bu değişkenler direkt olarak yaşlanan erkeği etkileyebildiği gibi partnerini etkileyerek de erkekte cinsel fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir.

Ancak yaşlı erkekler cinsel sorunlar nedeniyle bir hekime başvurmak konusunda oldukça çekimlidirler. Çünkü cinsel fonksiyon bozukluğu her yaş grubu için konu-

şulması ve paylaşılması zor, utanç verici mahrem konular olmuştur. Bu yakınmalar nedeniyle gençlik döneminde bile hekime başvurmak çok kolay değilken yaşlılık döneminde bu durum daha da sıkıntılı hale gelmektedir. Bunun nedeni yaşlılık döneminde cinselliğin uygunsuz, kötü ve yanlış olarak kabul edilmesidir. Sosyal olarak da cinselliğin gençlik ve estetik odaklı olduğu düşüncesinin olmasıdır (3). Bunlara ek olarak yaşlı erkeklerde cinsel problemlerin yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğu yanlış inancı, utanma, korku, bu konuyu ciddiye almama ve uygun/yeterli bir tedavinin olduğunu bilmeme de yaşlı erkeklerin klinisyene başvurmama nedenleri arasındadır (4). Bu sıkıntılı durumun ortaya çıkarılması ve çözüm yöntemlerinin üretilmesi yaşlı hasta grubuyla ilgilenen hekimlerin önemli görevlerinden birisidir.

Yaşlılık döneminde cinsellik denildiğinde sadece koital aktivite anlaşılmamalıdır. Cinsellikle ilgili koitus dışındaki her türlü aktivite de (temas, okşama, fiziksel yakınlık, duygusal yakınlık, fantezi kurma ve masturbasyon) bu kavram içerisinde kabul edilmeli ve değerlendirilmelidir (5). Cinselliğe bu anlamda bakıldığında hayatın ileri dönemlerinde bile cinsel ilgi ve aktivitenin devam ettiği görülmektedir. Dokuzuncu dekatlarında olan erkeklerin yarısından çoğunda cinsel istek ve ilginin, yaklaşık %15'inde ise cinsel aktivitenin devam ettiği saptanmıştır (6).

Başka bir çalışmada ise 80-102 yaşları arasındaki erkeklerin %63'ünün cinsel yönden aktif oldukları bulunmuştur (7). Cinsel ilişkide bulunma oranının değerlendirildiği bir araştırmada, 46-50 yaşları arasındaki erkeklerin %95'i haftada bir cinsel ilişkide bulunabilirken yaş 66-71'e çıktığında bu oranın %28'e azaldığı saptanmıştır (8). Sağlıklı 70 yaş üzerindeki erkek ve kadınların yaklaşık %70'inde en azından haftada 1 kez cinsel aktivitede bulundukları gösterilmiştir (9). Yani yaş ne olursa olsun cinsel aktivite, cinsel düşünce ve istekler devam etmektedir ve kaliteli bir yaşamın sağlanabilmesi için cinsel fonksiyonlar vazgeçilmez fonksiyonlar arasındadır.

Ancak yaşlanan erkeklerde cinsel fonksiyonlarda meydana gelen azalmanın kadınların menopoza sonrasında yaşadıkları durum ile bire bir aynı olduğu söylenemez. Cinsel fonksiyonlardaki azalma, orta yaş üzeri kadınların tamamında ve aniden görülürken, erkeklerde kademeli, yavaş, ilerleyici ve kısmi olarak meydana gelmektedir. Ayrıca, erkekler arası farklılıklar da gösterir. Kadınların tersine, yaşlanmış erkeklerde fertilité azalmış da olsa devam ettiğinden, bu tablo kadınlardaki menopozun eşdeğeri olarak düşünülmemelidir (10).

Yaşlanan Erkte Meydana Gelen Hormonal Değişimler

Erkek seks karakterleri androjenler tarafından belirlenir. En önemli androjenler testosteron ve dehidrotestosterondur (DHT). Testosteron %95 oranında testislerden ve %5 oranında adrenal bezden salınır. DHT ise hedef organlarda 5 alfa redüktaz enzimi yoluyla testosterondan oluşur. Testosteron üretiminde hipotalamus, hipofiz ve gonadlar arasındaki etkileşim rol oynar. Hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (Gn-RH) hipofizden luteinizan hormon (LH) salınımını sağlar, sonuçta LH etkisiyle de testislerden testosteron salınımı meydana gelir. Bu sistem negatif geri besle-

me ile kontrol edilir. Sağlıklı bir erişkinde günlük testosteron üretimi 5-7 mg civarındadır. Bu üretilen miktar ile gün içerisinde serum testosteron düzeyi 300-1000 ng/dl arasında değişir. Kandaki testosteronun %60'ı seks hormon bağlayan globuline (SHBG), %38'i albumine bağlanırken, geri kalan %1-2'si ise serbest halde bulunur. Hücreler tarafından kullanılan aktif testosteron (bioavailable testosteron) serbest ve albumine bağlı testosterondur (11,12).

Yaşlanmaya bağlı olarak erkeklerde serum testosteron düzeylerinde dereceli bir azalma meydana gelir (13). En yüksek serum testosteron düzeyi 20-30 yaşları arasında görülür. Üçüncü dekadın ortalarından sonra testosteron düzeylerinde azalma başlar ve 75 yaşında 25 yaşındaki değerin yaklaşık %50'sine kadar iner (14). Çalışmalarda, 25 ile 75 yaşları arasındaki sağlıklı erkeklerin yaklaşık %30'unda androjen düzeylerinin, her dekada yaklaşık 110 ng/dl kadar olacak şekilde azaldığı ortaya konulmuştur (15,16). Yaşlanan erkeklerde testosteron salınımının diurnal paterni de kaybolmaktadır (17). SHBG düzeyi, yaşlanmayla artan yağ dokusunda sentezlenen estradiol düzeyinin artmasına bağlı olarak artmaktadır (18). SHBG düzeyinin artmasına karşın serbest testosteron düzeyi ve bioavailable testosteron düzeyleri düşmektedir (19). Vermeulen ve Kaufman'ın çalışmasında; 20-40 yaşlar arasında hiç hipogonadizm saptanmazken, 40-60 yaş arasındaki erkeklerin %7'sinde, 60-80 yaş arası erkeklerin %20'sinde, 80 yaş üstündekilerin ise %35'inde serum total testosteron konsantrasyonunun normal düzeyin altında olduğu bulunmuştur (20). Daha yeni bir çalışmada, erkeklerin bir kısmında 3. dekadattan sonra androjen düzeyinin azalmaya başladığı gösterilmiş, 20-29 yaşlar arasında %5, 60-69 yaşlar arasında %20, 70-79 yaşlar arasında %30 ve 80 yaş üzerinde %50 civarında hipoandrojenizm olduğu saptanmıştır (21). Ancak, hipoandrojenizme bağlı klinik tablonun meydana gelmesi sadece androjen

düzeyine bağlı değildir. Çünkü bazı erkeklerde testosteron değeri 400 ng/ml üzerinde olmasına karşın andropoz semptomları görülebilmektedir. Bir grup erkekte de testosteron düzeyi 350 ng/ml'nin altında olmasına karşın semptomlar yoktur ve kişi kendini iyi hissetmektedir (22). Yaşlı erkekte hipandrojenizmin sınırının ne olduğunun bilinmemesi yanında hedef organların androjenlere cevabını da bilmek zordur.

Yaşlanmaya bağlı testosteron azalmasının altta yatan nedenleri ile ilgili görüş birliği yoktur. Yaşlanma sürecinde androjen düzeylerindeki azalma, hem primer gonadal yetmezliğe hem hipotalamo-hipofizer yetmezliğe bağlıdır (23,24). Yaşlanmayla birlikte Leydig hücrelerinin sayısı ve hacmi azalmakta, steroid hormon sentezi yavaşlamakta, gonadlara giden kan akımı bozulmakta, insan koryonik gonadotropin verilmesini takiben steroid salınımı azalmaktadır (25,26). Gonadotropinlerin de diurnal salınımı bozulur, LH'nın GnRH'ya cevabı azalır; ayrıca, gonadotropin uyarısına testislerin testosteron salgılayarak verdiği cevaba azalma meydana gelir (27). Üç organlardaki reseptör fizyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak da testostereona cevap azalır. Yaşlılık döneminde sık görülen bazı sistemik hastalıklar ve bunların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve beslenme bozuklukları da testosteronun etkisini ve düzeyini azaltan diğer faktörlerdir (15,16,18,28).

Yaşlanan erkekte meydana gelen testosteron azlığına geç başlangıçlı hipogonadizm (GBH) adı verilmektedir (29). Bu durumun klinik tablosu cinsel fonksiyon bozukluğu (cinsel istekte azalma, ereksiyon kalitesinde ve sıklığında azalma, gece ereksiyonlarında azalma), bilişsel fonksiyonlarda bozulma (entellektüel kapasitede azalma, depresif ruh hali, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu), uyku bozukluğu, kas kitlesinde ve gücünde azalma, visseral yağ dokuda artış, kıllanmada azalma ve cilt değişiklikleri, kemik mineral dansitesinde azalma, osteopeni ve kırık oluşma riskinde artma şek-

lindedir. Ancak her yaşlı erkekte bu semptomların hepsinin bir arada olma zorunluluğu yoktur. Farklı kişilerde değişik yakınmalar tek tek veya kombine olarak bulunabilir. Böyle yakınmaları olan yaşlı kişilerde ilk olarak mutlaka sabah 07.00-11.00 aralığında serum total testosteron (TT) düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Eğer serum TT düzeyi 350 ng/dl'nin (12 nmol/l) üzerinde ise testosteron tedavisine gerek yoktur. Serum TT düzeyi 230 ng/dl'nin (8 nmol/l) altında olan kişiler testosteron tedavisi için uygun adaydırlar. Serum TT düzeyi 230-350 ng/dl arasında ise TT ve SHBG düzeyleri yoluyla serbest testosteron (ST) düzeyinin hesaplanması gereklidir. Buna hesaplanan ST düzeyi adı verilir ve www.issam.ch veya www.androloji.org.tr sayfasında bulunan formül ile kolayca hesaplanabilir. Direkt ST düzeyi ölçümü sıkıntılı ve maliyetlidir. Bu nedenle bu yöntem ile ST düzeyinin saptanması direkt ölçüm kadar doğru, kolay ve her yerde yapılabilmektedir. ST düzeyi için alt sınır 225 pmol/l (65 pg/ml) kabul edilmektedir (29).

Yaşlı Erkeklerde Meydana Gelen Cinsel Fonksiyon Bozukluklarının Fizyopatolojisi

Yaşlı erkeklerde görülen temel cinsel fonksiyon bozuklukları erektil disfonksiyon (ED) ve libido azlığıdır. Ejakulasyon bozukluğu da yaşlılık döneminde görülebilmeye karşın genelde yaşlı erkekler tarafından daha az dikkate alınan bir durumdur. Yaşlanmaya bağlı cinsel fonksiyonlarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler primer olarak yukarıda detaylı olarak anlatılan hormonal azalmaya ek olarak nöral ve vasküler mekanizmalara da bağlıdır. Bu mekanizmalara bağlı olarak erkeklerin cinsel cevabındaki cinsel istek, uyarılma, orgazm ve rezolüsyon fazlarında biyolojik değişiklikler meydana gelmektedir (30).

Libidoda yaşla ilişkili azalmanın, yaşlanmaya bağlı gonadal fonksiyonlarda ve dola-

yısıyla dolaşımdaki testosteron düzeyindeki azalmayla direk ilişkili olduğu saptanmıştır (31). Ayrıca libidodaki azalma, hem androjen reseptörlerinin androjenlere olan duyarlılığındaki azalmaya hem de santral ve periferel nörotransmitter düzeyindeki değişime de bağlıdır. Azalmış androjen düzeyi hem libidoyu azaltarak hem de penis üzerindeki direk etkileri ile ereksiyonu bozmaktadır (6). Yaşlanmaya bağlı nörolojik sistemdeki yapısal, kimyasal ve fonksiyonel değişiklikler de cinsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki yaparlar. Dokunmanın, iki nokta ayırımının ve pozisyon duyusunun yaşlanmaya bağlı bozulmadığı ancak vibrasyon duyusunda belirgin azalmanın olduğu saptanmıştır. Ayrıca, yaşlanmaya bağlı sinir lif dansitesinde ve nörotransmitter boyanmasında azalma, otonomik aktivitede değişim ve bazal katekolamin düzeyinde yükseklik de saptanmıştır. Ereksiyonun meydana gelmesinde korporeal düz kasların çok önemli olduğu bilinmektedir. Hem androjen yokluğu hem de yaşlanma korpus kavernozumların düz kas içeriğini azaltır. Komputerize görüntüleme analizi yoluyla farklı yaş gruplarındaki erkeklerin korpus kavernozumlarındaki düz kas içerikleri incelenmiştir. Kırk yaş altında düz kas oranı %46, 41-60 yaşla arasında %40 ve 60 yaş üzerinde ise %35 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, hücrelerde yaşlanmaya bağlı olarak konnektif doku depozisyonunda artış görülür. Hem penil düz kas oranının azalması hem de kollajen düzeyindeki artış penil elastisiteyi bozmaktadır. Korporeal elastisite kaybı penil hemodinamiyi kötü yönde etkilemekte ve veno-okluzif mekanizma çalışmaz hale gelmektedir. Yaşlanma sonucu androjen düzeyinin azalmasına bağlı olarak androjen reseptörlerinin sayısında ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinde de azalma görülmektedir (32,33).

Yaşlanan erkekte penil duyarlılıkta da azalma olmaktadır. Bunun sonucunda ereksiyona ulaşma daha uzun sürede olur ve daha yoğun, devamlı ve uzun fiziksel uyarın

gereklidir. Direk fiziksel uyarılma ile daha kolay ereksiyon sağlanabilirken; görsel, psikolojik ve non-genital uyarılara ereksiyon cevabı azalır. Nokturnal ereksiyonların sayısında ve spontan ereksiyonların kalitesinde de azalma görülür (34). Cinsel ilişki için yeterli olmasına karşın penil rijiditede de dereceli olarak bir azalma meydana gelir (6). İlk olarak Kinsey ve arkadaşları, 1948 yılında yaşlanmaya bağlı olarak cinsel aktivitede ve erektile fonksiyonlarda azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, 65 yaşındaki erkeklerde erektile disfonksiyon (ED) insidansı %25 iken, sekizinci dekatını aşmış erkeklerde ise ED insidansı %75 olarak bulunmuştur (35). Daha sonra yapılmış bir çalışmada da 55 yaşındaki erkeklerin sadece %8'inde ED olduğu, bu oranın 65 yaşında %25'e, 75 yaşında %55'e, 80 yaşında ise %75'e arttığı gösterilmiştir (36). Bu konuda en katkı yapıcı epidemiyolojik çalışmalardan birisi 40 ile 70 yaşları arasında 1290 erkeği içeren Massachussetts Erkek Yaşlanma Çalışması'dır (37). Bu çalışmada, komplet ED oranı 40 yaşındaki erkeklerde %5.1, 70 yaşındaki erkeklerde ise %15 olarak bulunmuştur. Kırk yaşındaki erkeklerin %60'ında ED saptanmazken, 70 yaşındaki erkeklerde ise ED yokluğu %33'e azalmıştır.

Yaşlanmaya bağlı olarak cinsel aktivitenin ejakulasyon fazında da bir değişim olur. Ejakulasyon öncesi uyarılma fazı uzar. Ejakulasyon volümünde yavaş ve dereceli bir azalma görülür, hatta bazı erkeklerde her ilişkide ejakulasyon bile olmayabilir. Ayrıca, ejakulasyonun meydana gelmesi için gerekli süre uzar. Orgazm kasılmalarının yoğunluğu ve sayısı da azalır. Bundan dolayı orgazm süresi çok kısalmış ve ejakulatın çok ileri atılması mümkün olmaz (6). Yaşlı erkeklerde orgazm sonrası detümesans çok çabuk meydana gelir (31). Ejakulasyon sırasında duyulan tatminde azalma ve ejakulasyon sonrası refrakter periyotta uzama olur. Yeni bir ejakulasyon için gerekli süre bazen 48 saate kadar uzayabilir (9). Yaşlılık döneminde sperm motilitesinde, ejakulat

volümünde, total sperm üretiminde azalma ve canlı olmayan anormal spermelerde artış olmakla beraber fertilite kapasitesi devam etmektedir. Sperm üretimindeki azalma, yaşlanmaya bağlı Sertoli hücre sayısı ve hacmindeki azalmaya bağlıdır. Ayrıca testisler histolojik olarak incelendiğinde, testis parankiminde azalma, seminifer tubullerde fibrozis ve skleroz görülür (38,39).

Yaşlanan Erkeklerde Cinselliği Etkileyen Psikososyal Faktörler

Kültürel, etnik, dini, sosyoekonomik ve psikososyal pek çok faktör yaşlanan erkeklerde cinsel ilgi ve isteği, inanışları ve davranışlarını etkilemektedir (35). Ayrıca, yaşlı erkeklerde cinsel performans ve cinsel yetersizlik ile ilgili endişeler, yetersizlik hissi, öz güven kaybı ve cinsel beceri azlığı da sıklıkla ereksiyon zorluğu nedenleridir (30). Kızgınlık, huzursuzluk, depresyon gibi yaşlı erkeklerde sık rastlanan psikopatolojiler, boşanma, partnerin ölümü, iş kaybı, sosyal statü kaybı, sağlık problemleri ve evlilik içi ilişki bozukluğu gibi psikososyal stresler ereksiyon bozukluğuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir (31,35,40).

Yaşlı Erkeklerde Cinsel Fonksiyon Bozukluğunun Nedenleri

Yaşlılıkta cinsel aktiviteyi bozan erkeğe, partnerine ve çevreye bağlı değişik nedenler vardır (6,35). Öncelikle partner yokluğu en önemli cinsel fonksiyon bozukluğu nedenidir (5,40). Partner varlığında ise erkeğin ve partnerinin sağlık problemleri (Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, genitoüriner hastalıklar [prostat, uterus hastalıkları], romatolojik hastalıklar [artrit, diskopati], malignite olması, pelvik radyoterapi, psikososyal bozukluklar), bu hastalıkları tedavi için kullanılan ilaçlar (antihipertansifler, lipid düşürücüler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, antipsikotikler, antikonvülzanlar,

beta blokerler, digoksin, H2 inhibitörleri, diüretikler), geçirilmiş cerrahiler (prostatektomi, histerektomi, kolon cerrahisi, mastektomi), erkek ve kadında değişmiş vücut imajı ve kendilerini algılamada farklılık cinsel fonksiyon bozukluğu yapan nedenler arasındadır (40). Ayrıca erkeğin kendine ait özel bir ortamının olmaması, çocuklarıyla beraber oturma veya bakım evinde yaşama cinsel yaşamı olumsuz yönde etkileyen çevresel faktörlerdir (35).

Yaşlanan Erkeklerde Cinsel Fonksiyon Bozukluklarının Tedavisi

Yaşlanan erkeklerde, direk yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen patolojik olmayan erektil disfonksiyon ile diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak meydana gelen patolojik erektil disfonksiyon ayırımı yapılmalıdır. Altta yatan neden bir sistemik hastalık ise ilk olarak bunun düzeltilmesi gereklidir. Daha sonra sırasıyla tedavi seçenekleri oral ilaçlar, vakum cihazı kullanımı, intrakavernöz enjeksiyon uygulaması, intrauretral ilaç instilasyonu, vasküler cerrahiler ve penil protez takılmasıdır (41). Psikopatolojisi olan erkeklerde tek başına veya yukarıdaki tedaviler ile beraber psikoseksüel tedaviler de düşünülmelidir (30).

Günümüzde tip 5 fosfodiesteraz inhibitörlerinin (sildenafil, vardenafil, tadalafil) verilmesi en sık kullanılan oral tedavi şeklidir. Hasta bilgilendirildikten sonra maksimum dozda en az 8 defalık kullanım sonrasında bu ilaçların etkinliği ile ilgili bir karar verilmelidir. Nitrat grubu ilaçlar ile beraber alınmamalıdır. Çünkü nitratlar ve PDE-5i ilaçlar beraber kullanıldıklarında şiddetli hipotansif etki meydana gelmektedir. Antihipertansif ve benign prostat hiperplazisi nedeniyle alfa bloker ilaçları alan kişilerde PDE-5i kullanımının sakıncası yoktur. Ancak alfa blokerler ile aynı dönemde alınması daha uygun olarak belirtilmektedir. Yani alfa blokerler sabah alınıyor ise PDE-5i

ilaçlar akşam alınmalıdır. Vardenafil ve sildenafilin yemeklerden en az 2 saat sonra alınmaları etkinliği artırır. Etkinlik için mutlaka cinsel uyarın gereklidir. Cinsel istek azlığı varlığında PDE5-i ilaçların etkisi olmaz (42). Bu kişilerde serum testosteron düzeyi veya hesaplanan serbest testosteron düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Total veya serbest testosteron düzeyi azalmış olan kişilerde öncelikle testosteron replasmanı düşünülmelidir. Çünkü testosteron azlığı olan kişilerde PDE5-i ilaçlar yeterli olmazlar. Testosteron sadece cinsel fonksiyonlar için gerekli bir hormon değildir. Hem testosteron olarak hem de dihidrotestosteron (DHT) ve östrojen üzerinden kas, kemik, kemik iliği, santral sinir sistemi, prostat ve cinsel fonksiyonlar üzerinde pek çok önemli etkiye sahiptir (43).

Yaş, TRT için bir kontrendikasyon değildir (29). Hangi yaşta olursa olsun hipogonadizm bulguları olan bir erkek bu konuda tedavi talep ettiğinde uygun değerlendirmeler sonrası TRT için adaydır. TRT için oral, intramuskuler, subkutan ve transdermal kullanıma uygun değişik preparatlar geliştirilmiştir. Yaşlı kişilerde erken etkili, stabil fizyolojik T düzeyi sağlayan ve yan etki, özellikle prostat ile ilgili, çıktığında hemen kesilebilecek formlar öncelikli olarak tercih edilmelidir (29,43,44). Ayrıca tercih edilen ilaca kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması, kolay kullanılabilirliği ve kişisel mahremiyete uygun olmasıdır. Günümüzde bu saydığımız özelliklere en uygun olan form jel formunda bulunan testosteron preparatı vardır. Uygulamadan sonraki dakikalar içerisinde emilir ve 30 dakika içerisinde serum T düzeyi artışı sağlanır. Serum T düzeyi sabit bir aralıkta devam eder, dalgalanmalar olmaz. Ayrıca devamlı kullanım sonrasında deri rezervuar görevi görür ve birkaç günlük ara vermede hemen eksiklik bulguları meydana gelmez. Yaklaşık 3 günlük sürede deriden yavaş salınımla serum düzeyi devam ettirilir. Ancak 3 günden daha uzun süre bırakıldığında serum T düzeyi azalır.

Mukozaya ve dış ortamla temas eden yerlere sürülmemesi tavsiye edilmektedir (44). TRT sonrasında hala ereksiyon problemi olan kişilerde PDE5-i ilaçlar eklenebilir. Bir grup hasta bu kombinasyondan fayda görmektedir (45).

TRT bilinen prostat ve meme kanseri varlığı, ciddi alt üriner sistem yakınmalarının olması, polisitemi (%52'nin üzerinde hematokrit olması), ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi renal yetmezlik, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi hipertansiyon ve obstrüktif uyku apnesi varlığında uygulanmamalıdır (29).

TRT alan kişilere prostat sağlığı açısından ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1-2 defa olmak üzere parmakla rektal muayene yapılmalıdır. Ayrıca ilk yıl 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1-2 defa serum PSA ölçümü yapılmalıdır. İhtiyaç duyulduğunda bunlara transrektal prostat ultrasonu ve prostat biyopsisi de eklenebilir. Kan viskozitesi açısından ise ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda 1-2 defa hematokrit ölçülmelidir (29,43).

Sonuç

Yaşlanma cinsel fonksiyonların tamamen bittiği bir dönem olarak algılanmamalıdır. Yaşlı erkeklerin önemli bir kısmında azalmış olsa bile cinsel fonksiyonlar devam edebilmektedir. Ancak çeşitli nedenlere bağlı olarak cinsel fonksiyon bozukluğu olan erkekler talep ettikleri takdirde bu bozukluklarının tedavisini ve daha kaliteli bir yaşamı hak etmektedirler. Bundan sonraki yıllarda daha fazla yaşlı erkek popülasyonu ile karşılaşma durumundan dolayı biz klinisyenlerin bu konulara daha fazla ilgi duymamız ve daha iyi bilmemiz gerekmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization, Epidemiology and prevention of cardiovascular disease in elderly men. WHO Technical Report. Geneva, WHO 1995.

2. He W, Sengupta M, Vellkoff VA, DeBarros KA. 65+ in the United States: 2005. Washington DC: US National Institute on Aging and US Census Bureau, 2005.
3. Eker E. Yaşlıda normal cinsellik ve cinsel işlev bozuklukları. *T Klin Psikiyatri* 2004;5:26-34.
4. Gott M and Hinchliff S. Barriers to seeking treatment for sexual problems in primary care: a qualitative study with older people. *Fam Pract* 2003;20:690-695.
5. Ginsberg TB, Pomerantz SC, Kramer-Feeley V. Sexuality in older adults: Behaviors and preferences. *Age and Aging* 2005;34:475-480.
6. Schiavi and Rehman. Sexuality and aging. *Urol Clin North Ame* 1995; 22: 711-726.
7. Bretschneider JG, McCoy NL. Sexual interest and behavior in healthy 80 to 102 year olds. *Arch sex Behav* 1988;17:109-129.
8. Pfeiffer E, Verwoerd A, Wang HS. Sexual behavior in aged men and women. *Archives of General Psychiatry* 1986;19:735-738.
9. Kaplan HS. Sex, intimacy, and the aging process. *J Am Acad Psychoanal* 1990;18:185-205.
10. Jockenhovel F. Androgen deficiency in older men: In *Male hypogonadism*. Bremen-Germany, Uni-Med, 2004, pp: 118-134.
11. Swerdloff RS, Wang C. Androgens and the aging male. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:349-362.
12. Gooren LJG, Bunch MC. Androgen replacement therapy. *Drugs* 2004;64:1861-1891.
13. Comhaire FH. Andropause. hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 2000;38:655-662.
14. Gooren LJG. Issues in hormonal treatment of the aging male. *Aging Male* 2002; 5 (suppl 1): 11-20.
15. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1821-1826.
16. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-1025.
17. Morley JE, Kaiser PE, Perry HM III, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-413.
18. Bremner WJ, Vitiello V, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-1281.
19. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981;53:499-511.
20. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995;43:25-28.
21. Harman SM Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-731.
22. Gettman M, Baret DM, Nehra A. Androgen replacement therapy: fact or folly. *AUA Update Series* 1999; Lesson 2, Vol XVIII
23. Morales A, Morley JE, Heaton JPW. The aging male. *AUA* 2002, Course 246
24. Bhasin S, Bremner WJ: Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3-8.
25. Ferrini RL, Barret-Conner E: Sex hormones and age a cross sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754.
26. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR Jr, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59: 756-763.
27. Longcope C. The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men. *Steroids* 1973; 21: 583-590.
28. Borns-Cox N, Gingell C. The andropause: fact or fiction. *Postgrad J Med* 1997;73:553-556.
29. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidener W, Wu FCW. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, IS-SAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-130.
30. Bartlik B, Golstein MZ. Men's sexual health after midlife. *Psychiatric Services* 2001;52:291-294.

31. Meston CM. Aging and sexuality. *West J Med* 1997;167:285-290.
32. Wespes E. Erectile dysfunction in the aging man. *Curr Opin Urol* 2000;10:625-628.
33. Wespes E. Smooth muscle pathology and erectile dysfunction. *IJIR* 2002; 14 (suppl 1):17-21.
34. Rowland DL, Greenleaf WJ, Dorfman LJ, Davidson JM. Aging and sexual function in men. *Arch Sex Behav* 1993;22:545-557.
35. Kaiser FE. Sexuality in the elderly. *Urol Clin North Am* 1996;23:99-109.
36. Morley JE. Impotence. *Am J Med* 1986;80: 897-905.
37. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
38. McNaughton JA, Bangah ML, McCloud PI, Burger HG. Inhibin and age in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:341-346.
39. Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am* 1994;21:549-556.
40. Holzapel S. Aging and sexuality. *Can Fam Med* 1994;40:748-766.
41. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Briganti A, Rigatti P. The aging male and erectile dysfunction. *World J Urol* 2002;20:28-35.
42. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *Eur Urol* 2007;5:75-89.
43. Shankar US, Sharma D. Testosterone treatment in elderly men. *Adv Ther* 2009;26:25-39.
44. Atan A, Tuncel A. Androjen replasman tedavisi: ne zaman, nasıl ve kim için? *Üroloji Bülteni* 2005;15:51-59.
45. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006;50:940-947.

Sedanter yaşam tarzı, yaşam için gerekli minimal aktivitenin dışında bir fiziksel aktivitede bulunmama olarak tanımlanmaktadır. Sedanter yaşam tarzı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlarda sıkça tercih edilen bir yaşam tarzıdır. Sedanter yaşam tarzını benimseyen insanlar oturma, okuma, televizyon seyretme, bilgisayar başında vakit geçirme dışında bir fiziksel aktivitede bulunmazlar. Sedanter yaşam biçimi önlenabilir ölüm nedenlerinden birçoğu için ciddi bir risk faktörüdür. Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalık, anksiyete, depresyon, diyabet, kolon kanseri, hipertansiyon, osteoporoz, dislipidemi ve obezite bulunmaktadır. Bu yaşam tarzını benimseyen insanlar oturarak veya aktivitede bulunmaksızın günü az veya hiçbir fiziksel aktivitede bulunmadan tamamlarlar (1-2).

Egzersiz yokluğu kaslarda zayıflamaya ve atrofiye yol açmaktadır. Bunun dışında egzersiz yokluğu immün sistemde de zayıflamaya yol açar. Günümüzde yaşam koşulları çocukları ve yetişkinleri sedanter bir yaşam tarzı sürmeye itmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Health Institute Survey-NHIS) 2008' de yaptığı bir araştırma yetişkinlerin %36'sının sedanter yaşam tarzını benimsediklerini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada elde edilen bir diğer sonuçta yetişkinlerin %59'unun haftada 10 dakikayı aşan ciddi bir fiziksel aktivitede bulunmadıklarıdır (1-4).

Cellerinoa ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma ereksiyon kalitesini erkek fiziksel kondisyonunun en iyi indikatörü olarak tanımlamaktadır (5). ED (Erektile disfonksiyon) insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu bilgiye dayanarak ED'nin yaşlanmanın bir göstergesi olduğu da öne sürülebilir. Erkeklerin %60'ı 50'li yaşlarda normal bir erektile işleve sahip olabilirken 70' li yaşlarda bu oran %33'e düşmektedir. Yaşlı insanlar arasında fiziksel aktif olanlar, aktivitede bulunmayanlarla karşılaştırıldıklarında cinsel açıdan daha sağlıklı oldukları bilinmektedir (6-7). ED her yaş grubunda çok sayıda hastalığın sık görülen bir semptomu olabilmektedir. ED etiyolojisinde vasküler, nöral, hormonal mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmaların oluşumunu etkileyen risk faktörleri ile genel vücut sağlığını etkileyen risk faktörleri ortaktır. ED ile vasküler endotelial fonksiyon arasındaki sıkı ilişki son zamanların güncel konusudur. Vasüler endotelial disfonksiyon tıpkı ED gibi aynı risk faktörlerine bağlı gelişmektedir. Bu nedenle erektile fonksiyon kardivasküler sağlığın güvenilir bir barometresi olduğu kabul edilmektedir. Yaş, hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, diyabet, sigara ve obezite bu risk faktörlerinden başlıcalarıdır. Tüm bu faktörlerin gelişimi için sedanter yaşam biçimi ortak bir tehliktir (4,7-9).

Obez erkeklerin zayıfladıktan sonra cinsel fonksiyonlarının düzeldiğini destekleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Obezitenin bir diğer etkisi de penil hemodinami üzerinedir. Obezite vaskülojenik ED için bağımsız bir klinik faktördür. Obez erkeklerin zayıfladıktan sonra ortalama 2 yıl içerisinde erektil fonksiyonlarının düzeldiğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada herhangi bir zamanda erkeklerin %20'sinin, kadınların ise %40'ının zayıflamak için diyet uyguladıklarını göstermiştir (6,11,13). Obezite ile ilgili yapılan bir çok çalışmada diyetle birlikte başlayan hızlı zayıflamanın bir yıl sonra yeniden kazanıldığını ve yine ortalama 5 yıl sonra aynı kiloya döndüğünü göstermektedir. Bu durum diyetle kilo kaybının tek başına yeterli olmayacağını, sedanter yaşam tarzının değiştirilerek sürekli ve programlı fiziksel aktivitede bulunulması gerektiği görüşünü desteklemektedir (11-13).

Massachusetts yaşlanan erkek çalışmasında (Massachusetts Male Aging Study-MMAS) orta yaş erkeklerde fiziksel aktivite varlığında, sedanter yaşayan akranlarına göre ED gelişme riskinde %70'e varan düşüş olduğunu saptamışlardır (8-9). Lamina ve arkadaşlarının hipertansiyonla birlikte erektil disfonksiyonu olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada elde edilen sonuçlar son derece dikkat çekicidir. Bu çalışmada hipertansiyonla birlikte erektil disfonksiyonu olan erkeklere bir egzersiz programı uygulandığında erektil fonksiyonlarında düzelme görüldüğü rapor edilmiştir. Hipertansiyonla birlikte ereksiyon bozukluğu olan erkeklerde egzersizle iyiye gidişin nedeni, damar endotelinde biyokimyasal, nöronal ve hormonal değişimler sonucu artan nitrik oksit salınımının oluşturduğu artan düz kas gevşemesine bağlanmıştır (14). Programlı ve sürekli egzersiz IL-6, IL-8 ve CRP gibi vasküler enflamasyon parametrelerinde düşüşe yol açmakta ve bunun sonucunda vasküler endotelial fonksiyonun düzelmesini sağlamaktadır. CRP ve IL-6 kardiyovaskü-

ler hastalıklarda rol oynarlar, IL-8 güçlü bir kemoatraktandır. CRP seviyelerinde artış direkt olarak nitrik oksit düzeyini azaltmaktadır. CRP seviyelerindeki artışın ereksiyon üzerindeki etkileri, penil Doppler ultrason ile ölçülen parametrelerde azalma şeklinde gösterilmiştir.

Orta yaşlı sedanter yaşam süren bir erkek en az günlük 200 Kkalori yakacak kadar bir fiziksel aktivitede bulunmayı alışkanlık haline getirecek olursa ED gelişme riskini azaltma şansına sahip olacaktır. İki yüz kalori yakmak için gerekli fiziksel aktivite ise yaklaşık 3.2 kilometre tempolu yürüyüştür. Cinsel aktivitenin kendisi sanıldığı kadar aksine fazla miktarda enerji tüketimini sağlayan bir fiziksel aktivite değildir. Bir cinsel ilişkide harcanan ortalama enerji 80-100 kaloriyi aşmamaktadır (11,12). Cinsel ilişkiye bağlı kalp krizinden ölüm riski ise, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda dahi son derece düşüktür (12). Fiziksel aktivitenin yararlı olduğu diğer bir ED gelişimi için risk faktörü ise depresyondur. Fiziksel aktivitede bulunan yaşlı erkeklerde depresyon görülme oranı, sedanter yaşam tarzını benimseyenlere göre çok daha düşüktür (6).

Erkek için fertilité ED'dan sonra ikinci sırada önemli sağlık problemidir. Seksüel aktif dönemde bulunan çiftlerin %15'inde klinik infertilite saptanmaktadır. Erkek faktörü bu çiftlerin %50'sinde tek başına veya kadın faktörü ile birlikte rol oynamaktadır. Vücut kitle indeksi ile erkek fertilitesi arasında ters orantılı bir ilişki söz konusudur. Obezitenin fertilité üzerine direkt etkisinin hangi düzeyde gerçekleştiği henüz aydınlanmamıştır. Obezitenin uyku apnesini indükleyici etkisi ve hormon profili (Inhibin B ve androjen seviyelerini azalatarak, östrojen düzeyini artırması) üzerindeki etkileri bilinmektedir. Obezite ile artan skrotal ısı sonucu semen parametrelerinde değişim (Sayı, motilité, konsantrasyon azalması ve DNA fragmentasyon indeksinde artış) öne sürülen diğer mekanizmalardandır. Bir araştırmada vücut kitle indeksi %25'in üzerinde olan erkeklerde ejakülatta daha az

oranda normal kromatin yapısına ve motiliteye sahip sperm hücreleri saptanmıştır. Obez erkeklerde ejakulator disfonksiyon görülme oranı ise %32'dir (10,14-17).

Sedanter yaşam tarzının in-vitro fertilizasyon sonuçlarını da negatif etkilediğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum olağan gibi görülse de literatüre bakıldığında, bunun tersi sonuçlar yayınlayan çalışmalar da bulmak mümkündür. Örneğin, Stoy ve arkadaşları 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında sedanter çalışma pozisyonunun semen parametreleri üzerinde negatif bir etki yaratmadığını bildirmişlerdir (16).

Sonuç

Modern yaşam tarzı ve gelişen teknoloji insanları günlük yaşamlarında daha az hareket etmeye itmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin sunduğu olanaklar, insanların gündelik yaşamlarını sürdürmek için gereken enerji miktarının giderek azalmasına yol açmaktadır. Bu durum düzenli spor ve egzersiz yapma ihtiyacını doğurmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde sanıldığı kadar aksine düzenli egzersiz yapan insanların oranı son derece düşüktür. Şehir planlarının insanların hareket etmesini sağlayacak şekilde düzenlenmesi sağlıklı bir toplum için esastır. Bu durum yeni sağlık tesisleri kurmak kadar önemlidir.

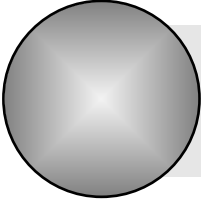
Sedanter yaşam tarzı genel vücut sağlığı için olduğu gibi erektil disfonksiyon ve erkek infertilitesi için de ciddi bir risk faktörüdür. Erektil fonksiyonun kalitesi erkeğin aktüel fiziksel kondisyonu ve ruhsal sağlık durumu ile direkt ilişkilidir. Fertilite, ereksiyon ve ejakülasyon kalitesini kontrol altında tutmak isteyen erkekler sedanter yaşam tarzı yerine aktif sağlıklı yaşam tarzını benimsemelidirler.

Kaynaklar

1. Pleis, John R.; Lucas, Jacqueline W.; Ward, Brian W. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey. Series Reports from the National Health Interview Sur-

- vey. Centers for Disease control and Prevention pp.11, 2008.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367 (9524):1747-57.
3. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 2009;6:243-250.
4. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: Can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56(2):32-306.
5. Cellierino AM, Jannini E. Reproductive physiology as a sexually selected handicap? Erectile dysfunction is correlated with general health and health prognosis and may have evolved as a marker of poor phenotypic quality. *Medical Hypotheses* 2005;65:179-184.
6. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Corbeau C: Cross-sectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:596-603.
7. Bortz WM, Wallace DH. Physical fitness, aging, and sexuality. *West J Med* 1999;170:167-169.
8. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
9. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr AB, Araujo AB et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328-38.
10. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nature Reviews Urology* 7, 153-161.
11. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 997-1000.
12. DeBusk RF. Evaluating the cardiovascular tolerance for sex. *Am J Cardiol* 2000;86: 51F-56F.

13. Horm J, Anderson K. Who in America is trying to lose weight? *Ann Intern Med* 1993;119:672-676.
14. Lamina S, Okoye C, Dagogo T. Therapeutic effect on an interval exercise training program in the management of erectile dysfunction in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2009; 11:125-129.
15. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA: Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol* 2002;156:328-334.
16. Støy J, Henrik N, Hjöllund I, Tølbøll J, Burr H, Bonde JP. Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl* 2004;27(1):5-114.
17. Esposito K, Giugliano F, Di Plao C, Giuliano G, Marfella R, Danrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effects of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. *JAMA* 2004;291: 2978-85.



İndeks

A

Afromomum Meleguata, 215
Ağır metal, 114
Akupunktur, 198
Aliminyum, 128
Alkol, 31, 35
Alkol dehidrogenaz, 38
Alkolizm, 32
Alternatif, 191
Alternatif tıp, 203
Altın, 129
Altın gümüş, platin, 120
Anabolik steroidler, 27
Androjen, 282
Anöplöidi, 5
Antideprasanlar, 27
Antimon, 115
Antipsikotik, 26, 27
Aripirazol, 27
Arsenik, 114, 122
Asetadehid, 32
Asit yağmuru, 113
Askorbik asit, 179
Astragalus membranaceus, 194
Astronotlar, 59
Ayurvedik tıp, 205
Azot oksitler, 44, 113

B

Balı, 86
Barit, 120
Beden kitle indeksi, 229
Benzopiren, 4
Besin, 87

Besin zehirlenmesi, 170
Beslenme, 83
Bifeniller, 97
Bilgisayar, 69, 72
Bioavailable testosteron, 338
Bisphenol A, 260
Boksit, 120
Bor, 130
Bor mineraller, 120
Brakiterapi, 185
Bromoform, 45
Bromoklorometan, 45

C

cAMP, 146
Cep telefon-bluetooth cihazlar, 77
Cep telefonları, 69
cGMP, 146
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, 319
Cisplatin, 176
Civa, 53, 55, 114, 127
Cnidium Monnieri, 206
Coğrafya, 137
Crocus sativus (Safran), 193
Curcumin, 41, 179

Ç

Çay, 316
Çevre, 43
Çinko, 115
Çoklu doymamış yağ asitleri, 84

D

Dar pantolon, 153
 Dartos, 153
 DBCP, 48
 DBF, 282
 DDT, 307
 Deihdroepiandrosteron sülfat, 144
 Delta-9-tetrahydrocannabinol, 26
 Demir, 53, 115
 Dezenfeksiyon, 295
 Dihidrotestosteron, 342
 Dioksinler, 97, 263
 Disloke testis, 323
 Dizel yakıtı, 123
 Dizüstü bilgisayarlar, 82
 Doymuş yağ asitleri, 84

E

Egzersiz, 161, 162
 Egzos gazları, 123
 Ekmek ve Tahıl, 87
 Ekosistem, 113
 Elektrikli ev aletleri, 73
 Elektroejakülasyon, 326
 Elektromanyetik dalgalar, 69
 Elektromanyetik radyasyon, 69
 Endokrin bozucular, 305
 Endotel, 38
 Endotelin-1, 18
 Epidemi, 167
 Estradiol, 311
 Etil alkol, 31
 Etil paratyonun, 49
 Etilen dibromürün, 48
 Eurycoma Longifolia, 215

F

Fenotiyazinler, 27
 Fenvalerate, 48
 Ferula Harmonis, 215
 Fibronojen, 37
 Fitalat, 284
 Fito-östrojen, 306
 Fitoöstrojenler (Daidzein), 209, 273
 Fitoöstrojenler, 311
 Fiziksel inaktivite, 161
 Flavonoidler, 312

5-Florourasil, 177
 Flutamidin, 282
 Fosfodiesteraz, 146

G

Gama ışınları, 69
 Geç başlangıçlı hipogonadizm, 339
 Ginkgo Biloba, 208
 Ginseng, 207
 Gonoreye, 319
 Gravite, 63

H

Haloasetik asitler, 295
 Hava kirliliği, 44, 115
 Hava, su ve toprak, 43
 Hayvansal gıdalar, 299
 Hemosistein, 38
 HIV, 170, 320
 Hipergravite, 65
 Hipogravite, 61
 Hipospadias, 240, 306
 Horlama, 158

İ

İç giyim, 153
 İçme suyu, 295
 İklim, 137
 İklim kuşakları, 143
 İnmemiş testis, 306
 İnsektisit, 273
 İsoflavonoidler, 312

J

Juvingwan (milkvetch seed) ekstresi, 196

K

Kablosuz ürünler, 77
 Kadmiyum, 3, 4, 53, 55, 114, 128
 Kannabinoidler, 6
 Kanser, 173, 181
 Karbonhidratlar, 85
 Karbonmonoksit, 3
 Kazalar, 323

Kemoterapiler, 173
 Kemoterapötik ilaçlar, 174
 Ketiyapın, 27
 Klamidya trachomatis, 319
 Kloroform, 45
 Kobalt, 115
 Kokain, 26
 Kolorodibromomethan, 45
 Komorbit, 234
 Koton malzemeli kumaşlar, 154
 Koton, 154
 Kömür tozu, 124
 Kriptorşidizim, 240
 Kriyoprezervasyon, 178
 Krom, 55, 115
 Krozomal anomaliler, 333
 Ksantin oksidaz, 41
 Kumaş, 154
 Kurşun, 53, 114, 125
 Kurşun-çinko, 127
 Kurubaklagıl, 86
 Kükürt oksitler, 113
 Kükürtdioksit, 44

L

LCD monitörler, 77
 Lepidium Meyenii, 209
 Leptin, 223
 Libidonun, 25
 Lignanlar, 312
 Linuron, 284
 Lityum karbonat, 27

M

Maca (Lepidium meyenii), 198
 Madencilik, 117
 Mancunu Pruriens, 216
 Manganez, 53, 56
 Marihuana, 6
 Marijuana, 26
 MDMA ve Ectasy, 26
 MDMA, 26
 5-Merkaptopürin, 177
 Mesane kanseri, 316
 Meslekler, 94
 Metaller, 53
 Mevsim değişimleri, 137

Mevsimsel, 14
 Mikoplazma, 320
 Mikroalga, 69
 Mikroalga fırınlar, 77
 Mikrodermis Keayana alkolidleri, 206
 Monoamin oksidaz inhibitörleri, 27
 Mucuna pruriens, 192
 Mutajenler, 333

N

Nazokomiyal, 170
 Nikel, 115
 Nikelin, 128
 Nikotin, 3
 Nitrozamin, 3

O

Obezite, 89, 221
 Obstrüktif uyku-apne, 235
 Obstrüktif uyku apne sendromu, 157
 Oksidatif forforilasyon, 40
 Olanzapinin, 27
 Opiatlar, 26
 Oral kontraseptif, 105
 Organofosfor insektisit, 97
 Organokarbonlar, 97
 Ozon, 44

Ö

Östrojen, 273

P

p,p'DDE, 284
 Pandemi, 168
 Penil vibrasyonu, 326
 Peptisitler, 45, 97, 273, 274
 Pfaffia Paniculata, 215
 Piper Guineense, 215
 Plasminojen aktivatör, 37
 Policias Fruticosum, 216
 Poliklorinebifeniller, 261
 Polimorfizm, 289
 Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, 3
 Polyester, 154
 Prematur Ejakulasyon, 211

Proteinler, 84
Puncture Vine Ekstresi (Tribulus Terrestris),
208
PUVA, 253

Q

Quercetin, 39

R

Radyasyon, 98
Radyo, 69
Radyofrekans, 70
Radyoterapi, 173
Radyoterapi, 183
Resveratrol, 39
Rho kinaz, 17, 147
Risperidon, 27
Risperidona, 27

S

Salgın, 167, 168
Sebze ve meyve, 87
Sedanter yaşam, 345
Selenyum, 89
Serum trigliserid, 38
Shengjing granül, 193
Siburamine, 237
Sildenafil, 342
Sigara, 1, 13
Siklofosamid, 176
Sirozlu, 32
Sitokrom P450, 288
Siyanid, 130
Sperm bankası, 178
Sporcular, 163
Sportif aktivite, 161
Su kirliliği, 115
Su tüketimi, 115
Su, 85
Suspansuvar tip iç çamaşırları, 153
Süt ve süt ürünleri, 87

Ş

Şarap, 39
Şort tipi iç çamaşırları, 153

T

Tamamlayıcı tıp, 203
Tannic asid, 39
Tarım, 269, 273
Tarım ilaçları, 273
TCDD, 263
Tekli doymamış yağ asitleri, 85
Teknolojik gereçler, 69
Televizyonlar, 69, 77
Terminalia Catappa, 212
Testiküler disgenetik sendrom, 239, 281
Testiküler torsiyon, 323
Testiküler travma, 324
Testis kanseri, 174
Testosteron, 338
Tozluluk, 115
Tribulus Terrestris (Demirdikeni), 214
Trichomonas vaginalis, 320
Trihalomethanlar, 295
Trihalomethanlar, 45
Trisiklik antidepresanlar, 27
Turnera Diffusa, 215
Tütün, 1

U

Ultraviole ışınlar, 69
Uyku, 159
Uyku bozukluğu, 158
Uzay, 59, 60

V

Vardenafil, 342
Vinblastin, 176
Vinclozolin, 307
Vinka alkaloidler, 176
Vinklozolin, 284
Vitaminler, 86

W

Withania somnifera, 193

X

X-ray ışınları, 69

Y

Yağ, 84
Yağ ve şekerler, 87
Yaşlanma, 331
Yaşlılık, 337
Yenidoğan, 259
Yeşil çay, 316
Yoga, 204
Yohimbin, 213

Z

Zenobiyotikler, 287
Zımpara taşı, 120

