

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



ANTİ-ANDROJENİK PİRETROİDLERİN ERKEK
İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MURAT ALAGÖZ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi SELMA YAZAR

İSTANBUL, 2022

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI



ANTİ-ANDROJENİK PİRETROİDLERİN ERKEK
İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MURAT ALAGÖZ

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi SELMA YAZAR

İSTANBUL, 2022

DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŞLAR

Bu tez projesi İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: **İYYÜ BAP-AP-2021-5**.



ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu projede;

- ✓ Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Tez çalışmada yararlandığım eserlerin, tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- ✓ Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durum aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

20/12/2022

MURAT ALAGÖZ

İmza

ÖNSÖZ

Öncelikle Klinik Embriyoloji alanında Yüksek Lisans yapmam için beni teşvik eden Sn. Prof. Dr. Tayfun ALPER'e, Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans derslerimde her daim yanımda olan Sn. Prof. Dr. Tülay İREZ'e, tez konumun belirlenmesi ve tez sürecimde bilgi ve tecrübesi ile destekleyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Selma YAZAR'a, numuneler konusunda hastaları yönlendiren Dr. Öğr. Üyesi Abdullah AÇIKGÖZ'e, laboratuvarında her türlü desteğini sağlayan Doç. Dr. Hale SEÇİLMİŞ CANBAY'a, istatistik çalışmalarında yardımını esirgemeyen Dr. Burçin Şeyda ÇORBA'ya, eğitimime katkılarında dolayı tüm öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmamda maddi olarak projemi destekleyen İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Ayrıca, eğitimim süresince her zaman yanımda olan eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Murat ALAGÖZ

İSTANBUL, 2022

İÇİNDEKİLER

DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŞLAR.....	iv
ETİK BEYAN	v
ÖNSÖZ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
ÖZET.....	xvi
ERKEK İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ANTi-ANDROJENİK PİRETROİD DÜZEYLERİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ANTI-ANDROGENIC PYRETHROID LEVELS ON MALE INFERTILITY	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erkek Üreme Sistemi.....	3
2.1.1. Spermatozoa oluşumu (Spermatogenez)	5
2.1.2. Semen sınıflandırılmasında kullanılan terminoloji (WHO, 2010)	7
2.1.2.1. Sperm sayısı.....	7
2.1.2.2. Sperm morfolojisi	8
2.1.3. Oligozoospermi (Sperm Azlığı)	9
2.2. İnfertilite	11
2.3. Endokrin Bozucular	13
2.4. Piretroid Pestisitler	15
2.5. Piretroid Pestisitler ve Erkek İnfertilitesi ile İlişkisi	18
2.6. Anti-Androjenik Piretroidlerin Erkek İnfertilitesi İle İlişkisi	19
2.7. Permetrin.....	20
2.8. Sipermetrin	21
2.9. Deltametrin	23
2.10. 3-Fenoksibenzoikasit (3-PBA)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Semen Örneklerinin Toplanması ve Spermogram Analizi	27
3.2. Semen ve İdrar Örneklerinin Analizi	29
3.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	29

3.4. Çalışmada Kullanılan Cihazlar	30
3.5. Stok ve Kalibrasyon Standartların Hazırlanması	30
3.6. Standartların Çıkış Zamanlarının Belirlenmesi	31
3.7. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) Analizi	31
3.7.1. Ekstraksiyon metodu:	31
3.8. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
4.1. Anket Sonuçları	33
4.1.1. Semen parametrelerinin analiz sonuçları	38
4.1.2. İdrar örneklerinin GC-MS analiz sonuçları	39
4.1.3. Semen örneklerinin GC-MS analiz sonuçları	40
4.1.4. Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması	40
4.1.5. Fertil-İnfertil Hasta Gruplarının Semen Parametrelerine Göre Karşılaştırılması	45
4.1.6. İdrar ve semen örneklerinde pestisid analizlerinin karşılaştırılması	48
4.1.7. Semen değişkenleri ile idrarda pestisid analizleri arasındaki ilişki ...	51
4.1.8. Semen değişkenleri ile semende pestisid analizleri arasındaki ilişki .	52
4.1.9. İnfertil olmasına etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. KAYNAKLAR	65
EKLER	81
ÖZGEÇMİŞ	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: WHO'ye göre semen analizi için en küçük referans değerler (WHO, 2010).	28
Tablo 4.1.1: Hastaların genel özellikleri	34
Tablo 4.1.2: Hastaların genel özellikleri	37
Tablo 4.1.1.1: Hastaların semen parametrelerinin özellikleri.....	38
Tablo 4.1.2.1: Hastaların idrarda pestisid düzeyleri.....	39
Tablo 4.1.3.1: Hastaların semen pestisid düzeyleri	40
Tablo 4.1.4.1: Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.1.4.2: Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.1.5.1: Semen parametrelerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.1.6.1: İdrarda pestisid düzeylerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.1.6.2: Semen parametreleri ile pestisid düzeylerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması	50
Tablo 4.1.7.1: Semen parametreleri ile idrarda pestisid düzeyleri arasındaki ilişki .	52
Tablo 4.1.8.1: Semen değişkenleri ile semende pestisid analizleri arasındaki ilişki	54
Tablo 4.1.9.1: İnfertil olmasına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi.	56

Tablo 4.1.9.2: İnfertil olmasına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi.....	56
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1: Testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesi (https://www.kaanaydos.com.tr/androjen-reseptoru-ve-aktivasyon-fizyolojisi.html) . 3	
Şekil 2.1.2: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksı	4
Şekil 2.1.1.1: Spermatogenez; erkek seminifer tübüllerinde sperm üretim süreci (Rogers, K. 2022)	6
Şekil 4.1.1: Mezun olunan okul yüzdesi	35
Şekil 4.1.2: Ailede çiftçi varlığı	35
Şekil 4.1.4.1: Meyve sebze tüketimi inferil-fertil karşılaştırılması	44
Şekil 4.1.4.2: Organik beslenme inferil-fertil karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.1.5.1: Sperm sayısı infertil-fertil karşılaştırması	47
Şekil 4.1.5.2: Toplam motilite infertil-fertil karşılaştırılması	47
Şekil 4.1.5.3: Morfoloji infertil-fertil karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.1.6.1: İdrar sipermetrin infertil-fertil karşılaştırılması	49
Şekil 4.1.6.2: Semen permetrin infertil-fertil karşılaştırılması	50
Şekil 4.1.6.3: Semen deltametrin infertil-fertil karşılaştırılması.....	51
Şekil 4.1.8.1: Sperm sayısı ile semen deltametrin negatif korelasyon grafiği	55
Şekil 4.1.9.1: 3-PBA'nın kalibrasyon grafiği.....	58
Şekil 4.1.9.2: Sipermetrinin kalibrasyon grafiği	58

Şekil 4.1.9.3: Deltametrinin kalibrasyon grafiği..... 59

Şekil 4.1.9.4: Permetrinin kalibrasyon grafiği 59



KISALTMALAR LİSTESİ

3-PBA: 3-fenoksibenzoikasit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AR: Androjen reseptörü

ATP: Adenozin trifosfat

⁰C: Santigrad derece

Cl: Klor

Ca: Kalsiyum

dk: Dakika

EPA: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Kurumu)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

WHO (DSÖ): World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

FSH: Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)

g: Gram

GC: Gaz kromografi

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

IBM: International Business Machines (Uluslararası İş Makineleri)

IL: İnterlökin

LD: Akut oral maruziyet

LOD: Limit of detection (algılama limiti)

LH: Lüteinizing Hormone (Lüteinleştirici Hormon)

MDA-kb2: Hücre çizgisi

mL: Mililitre

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

miRNA: Mikro Ribonükleik Asit

MTBSTFA: N-metil-N-t-butildimetilsililtrifloroasetamid

m/z: Kütle, yük oranı

MS: Kütle spektrometre

mg/kg: miligram / kilogram

Na: Sodyum

ng: Nanogram

OAT: Oligo-Asteno-Teratozoospermi

pH: Power of Hydrogen (hidrojen gücü)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İstatistik Paketi)

TMSI: trimetilsilimidazol

μ: Mikron

μg : mikrogram

μm : mikro metre

v/v: Hacimce yüzde

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

w/v: Hacimde ağırlıkça yüzde



ÖZET

ERKEK İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ANTI-ANDROJENİK PİRETROİD DÜZEYLERİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Pestisidlerin en önemli grubu olan piretroidlerin büyük bir kısmının endokrin bozucu olmaları nedeniyle erkek üreme sistemini etkilediği ve semen kalitesini bozduğu hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarda rapor edilmektedir. Piretroid insektisitlerin bu konuda olası mekanizmalarından biri de anti-androjenik etki göstermesidir. Literatür taramalarında anti-androjenik etkili piretroidlerin ve/veya idrardaki metabolitlerinin semen kalitesi üzerine etkisini gösteren çalışmaların çok sınırlı olduğu görülmektedir.

Bu tez projesinde; Karadeniz bölgesinde yaşayan Samsun Medical Park Hastanesi üroloji kliniğine başvuru yapan, 50 oligozoospermi infertil ve kontrol grubu olarak oligozoospermi olmayan 50 fertil erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma ile, hastaların semen ve idrar örneklerindeki anti-androjenik piretroidler (sipermetrin, permetrin, deltameltrin) ile piretroidlerin ana metaboliti olan 3-fenoksibenzoikasıit (3-PBA) maruziyet düzeylerinin belirlenmesi ve infertilite ile ilişkilendirilmesi amaçlandı. Hastalardan alınan örneklerdeki piretroidler ve 3-PBA'nın kalıntı düzeyleri GC-MS cihazında analiz edildi.

Çalışma sonuçlarında, infertil grubun semen örneklerindeki piretroidlerin kalıntı düzeylerinin fertil gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu. İnfertil hastaların semen örneklerindeki permetrin, deltametrin ve 3-PBA düzeyleri ile sperm morfolojileri arasında negatif ilişki belirlendi. İdrar örneklerinde ise, hem piretroidlerin (permetrin hariç) hemde 3-PBA düzeylerinin yüksek olduğu fakat sipermetrin düzeylerinin anlamlı olduğu belirlendi. İdrar örneklerindeki sipermetrin düzeyleri ile total motiliteleri arasında negatif ilişki bulundu. Deltametrin maruziyeti ile, sperm morfolojisi ve sperm sayısı arasında anlamlı negatif bir ilişkili olduğu belirlendi. Ayrıca, hastaların deltametrine maruz kalmasının ve ailede çiftçi olma durumunun infertilite riskini arttırdığı görüldü. Sonuç olarak anti-androjenik

piretroidler ve metaboliti oligozoospermli hastaların sperm parametrelerini etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: piretroid, anti-androjenik, semen, idrar, infertilite, oligospermi

MURAT ALAGÖZ, 2022



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ANTI-ANDROGENIC PYRETHROID LEVELS ON MALE INFERTILITY

It has been reported in both *in vivo* and *in vitro* studies that pyrethroids, which are the most important group of pesticides, affect the male reproductive system and impair semen quality being important endocrine disruptors. One of the possible mechanisms of pyrethroid insecticides is their anti-androgenic effect. In the literature review, studies showing the effects of anti-androgenic pyrethroids and/or their metabolites in urine on semen quality and hormones are very limited.

The study was conducted with 50 oligozoospermic and 50 fertile male patients (50) living in the Black Sea region of Turkey who admitted to the Samsun Medical Park Hospital urology clinic. It was aimed to determine the levels of anti-androgenic pyrethroids (cypermethrin, deltamethrin, permethrin) and the metabolite 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) in the semen and urine samples of the patients and to correlate them with infertility. The residual levels of pyrethroid and 3-PBA in the samples taken from the patients were analyzed in the GC-MS device.

In the results of the study, it was found that the levels of pyrethroids in the semen samples of the infertile group were significantly higher than the fertile group. A negative correlation was determined between permethrin, deltamethrin and 3-PBA levels and sperm morphology in semen samples of infertile patients. In urine samples, it was determined that both pyrethroids (except permethrin) and 3-PBA levels were high, but cypermethrin levels were significant. A negative correlation was found between cypermethrin levels in urine samples and total motility. It was determined that there was a significant negative correlation between deltamethrin levels and sperm morphology and sperm count. In addition, exposure of patients to deltamethrin and being a farmer in the family were found to increase the risk of infertility. As a result, it was concluded that the anti-androgenic pyrethroid and its metabolite may affect the sperm parameters of patients with oligozoospermia.

Keywords: pyrethroid, anti-androgenic, semen, urine, infertility, oligospermia

MURAT ALAGÖZ, 2022



1. GİRİŞ

Sanayileşme ve teknolojinin gelişimi hayatımızı kolaylaştırmakla birlikte sağlığımız üzerinde olumsuz etkilerini de beraberinde getirmektedir. Özellikle üreme sağlığının, bu modern yaşam koşullarından ve çevresel faktörlerden daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (Kabir vd., 2015; Kelishadi, 2012). Bu faktörlerin üreme sistemindeki yapısal, fizyolojik ve hormonal fonksiyonlarını etkilemesi sonucu infertiliteye (kısırlığa) neden olduğu rapor edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde araştırmacıların özellikle son yıllarda infertilite çevresel maruziyet ilişkisine yöneldiği görülmektedir (Mehrpour vd., 2014). Çocuk sahibi olma kapasitesinin azalması yani infertilite, erkek veya kadın üreme sisteminin bir hastalığıdır. İnfertilite problemi sadece kişilere psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçlar getirmekle kalmaz aynı zamanda topluma da büyük bir yük getirmektedir. İnfertilite konusunda son yıllarda yapılan çalışmalarda semen kalitesinin bozulduğu, fertilitede bir düşüş olduğu ve bu düşüşün de çevresel kirletici kimyasallar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Yanikkerem ve Kavlak, 2008; Yazar, S, 2022; Zegers-Hochschild vd., 2009).

WHO (WHO-DSÖ= World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü) kriterlerine göre infertilite korunmasız ve düzenli bir şekilde 12 ay ya da daha uzun süre cinsel ilişkiye girilmesine rağmen gebelik olmaması durumu olarak tanımlanmaktadır (Sharlip vd., 2002). Erkek infertilitesi genellikle semen kalitesinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Semen parametreleri WHO'nun belirlediği değerlerin altında ise bu anormal semen değerleri olan erkekler “infertil” olarak adlandırılmaktadır. Bu parametrelerin en önemlilerinden biri de oligozoospermi (<15 milyon sperm/mL) adı verilen sperm sayısının belirlenen miktardan düşük olması durumudur. Erkek infertilite sorunlarının önemli bir kısmının sperm sayısı ile ilgili olduğu ve ayrıca sperm sayısı ile semen parametreleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Kumar ve Singh, 2015; Phillips ve Tanphaichitr, 2008).

Günümüzde kullanılan bazı pestisidlerin özellikle de endokrin bozucu özelliklere sahip olanların, erkek üreme fonksiyonunu bozduğu bildirilmektedir (Anderson vd., 2010; Martenies ve Perry, 2013). Endokrin bozucu aktiviteye sahip olduğu bildirilen

piretroidlerin, erkek üreme sistemini etkileyerek semen parametrelerini değiştirdiği ve böylece infertiliteye neden olduğu hem klinik hem de hayvan çalışmalarında gösterilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda piretroidlerin hormon bozucu etkilerine ilişkin olarak en çok östrojenik etkileri ele alınmıştır, ancak erkek infertilitesi üzerinde anti-androjenik etkili piretroidlerin daha önemli olduğu da bilinmektedir (Pan vd., 2013). Ayrıca ölkemizde de infertilite ile piretroid maruziyetine ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

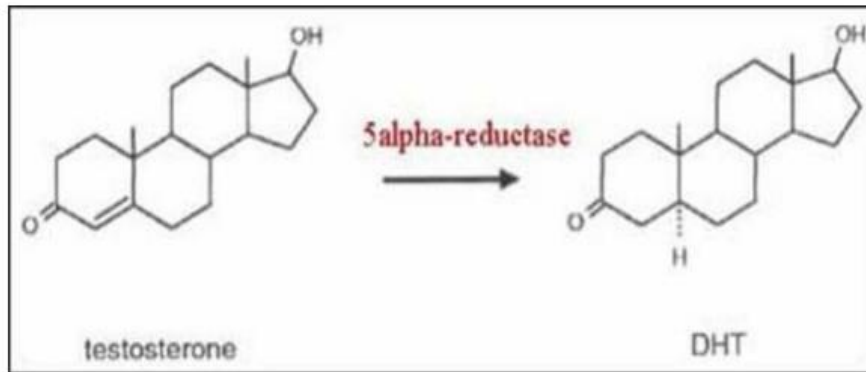
Bu alışma, oligospermi tanısı alan infertil erkeklerin piretroid insektisidlere maruziyetinin semen kalitesine etkisi ile arasındaki ilişkisiyi gösteren çalışmadır. Piretroidlerin yaygın kullanımı nedeniyle, küçük bir popülasyondaki bir ilişkinin saptanması bile, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu alışma ve takip eden kalıntı çalışmaları, bu maddeler için, kalıntı limitlerini belirleme ve risk değerlendirmesi açısından önemli bir katkı sağlayacaktır. Ayrıca, elde edilen veriler ileride yapılacak hem mesleki maruziyet çalışmaları hem de üreme toksikolojisi konusunu yönlendirilmesi açısından yardımcı olacaktır.

Bu tez projesi ile; Karadeniz bölgesinde yaşayan, Samsun Medical Park Hastanesi üroloji kliniğine başvuru yapan, oligozoospermi teşhisi konan infertil ve oligozoospermi olmayan fertil hastaların semen ve idrar örneklerinde anti-androjenik piretroidler (permetrin, sipermetrin ve deltametrin) ile ana metaboliti olan 3-fenoksibenzoikasit (3-PBA) düzeylerinin belirlenmesi ve infertilite ile ilişkilendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Sistemi

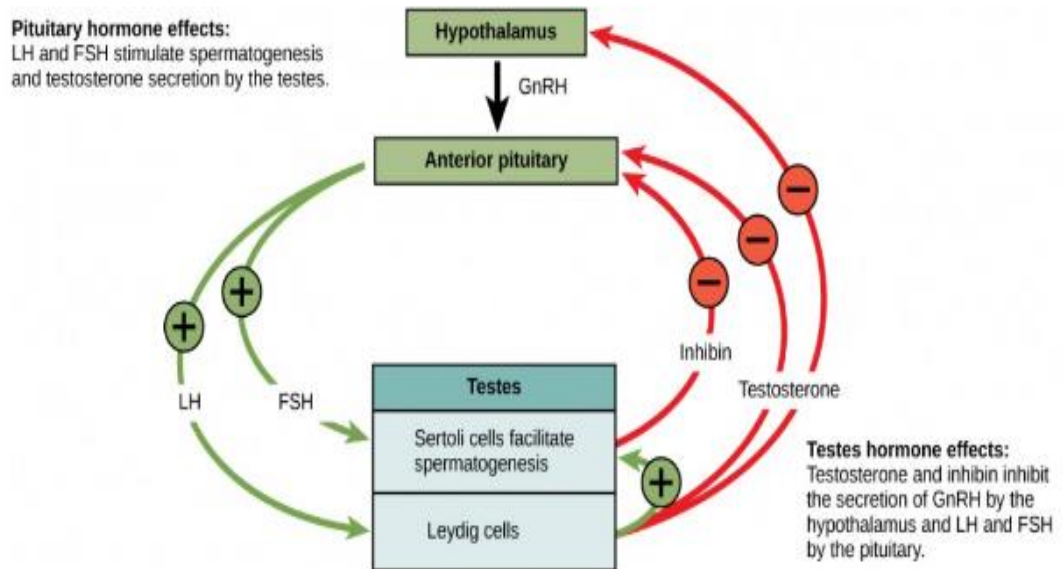
Üreme kapasitesinin korunması, insan türünün devamı için çok önemlidir ve aynı zamanda bir birey için “sağlığın” en önemli belirleyicilerinden biri olarak görülmektedir (Balabanič ve Klemenčič, 2018). Erkek cinsiyet hormonları üreme sisteminin gelişimi için hayati öneme sahiptir. Androjenler, testosteron gibi, normal erkek üreme gelişimi ve işlevi için gerekli olan steroid hormonlar olup, yetişkinlikte spermatogenezde oldukça önemli rol oynamaktadır (O'Hara ve Smith, 2015; Wang, R.S. vd., 2009). Androjenler, 5-alfa redüktaz enzimi sayesinde gerekli dokulardaki testosteronu daha aktif olan dihidrotestosterona dönüştürmektedir (Şekil 2.1.1). Bu hormonlar, erkeklerde buluş çağında, peniste büyüme, cildin yağlanması ve kalınlaşması, ciltte kan dolaşımının artması, vücuttaki kıllanma, ses tellerinin kalınlaşması, iskelet gelişimi, vücut kitlesinin artması, prostat, seminifer veziküller gibi aksesuar bezlerin büyümesi, seksüel davranışların uyarılması, seks karakterlerinin gelişimini sağlaması gibi erkekteki ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ve korunması açısından da oldukça önemli olmaktadır (Dohle vd., 2003). Androjen reseptörünün olmaması spermatogenezin durması anlamına gelmektedir ki bu durumda erkek infertilitesi açısından son derece önem arz etmektedir (Pan vd., 2012).



Şekil 2.1.1: Testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesi (Perera, 2016)

Erkek üreme fonksiyonları açısından gonadal steroid hormonlarının salgılanması ve feedback mekanizması oldukça önemlidir. Erkek üreme sisteminin düzenlenmesi,

hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı (Şekil 2.1.2) olarak adlandırılan hipotalamus, ön hipofiz ve testisleri içeren negatif feedback döngüsü aracılığıyla gerçekleşmektedir (Wang, Q. vd., 2020). Hipotalamusdan salgılanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) hipofiz bezinden salgılanan Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH) ile düzenlemektedir. FSH salgılanması, testislerdeki Sertoli hücreleri ile spermatogenezi başlatmaktadır (Aguirre ve Albarran, 2016). Testislerin hacmi ve spermatogenik hücre sayısı Sertoli hücrelerinin sayısı ile belirlenmektedir (Wang, Q. vd., 2019). FSH'ın feedback kontrol mekanizması inhibin B adı verilen bir Sertoli hücre ürünü tarafından düzenlenmektedir (Li vd., 2013; Wang, Q. vd., 2020). Sertoli hücreleri ayrıca proteazlar, kinazlar ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere çeşitli maddeler de salgılamaktadır. İnhibin B, androjen bağlayıcı protein ve transferrin, Sertoli hücrelerinin işlev gören spermin farklılaşması ve olgunlaşmasında önemli rol oynayan kimyasallardır. Sertoli hücrelerinin sayısını ve işlevini bozan herhangi bir madde spermatogenez üzerinde ciddi etkilere neden olabilmektedir (Chang, 2004; Wang, Q. vd., 2019). Sertoli hücrelerinde androjen reseptörlerinin (AR) olmaması, normal spermatogenezin yanı sıra Leydig hücrelerinde testosteron üretimini ve salgılanmasını da etkileyebilmektedir (Rodriguez vd., 2016).



Şekil 2.1.2: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksı (BC campus. <https://opentextbc.ca/biology/chapter/24-4-hormonal-control-of-human-reproduction/>)

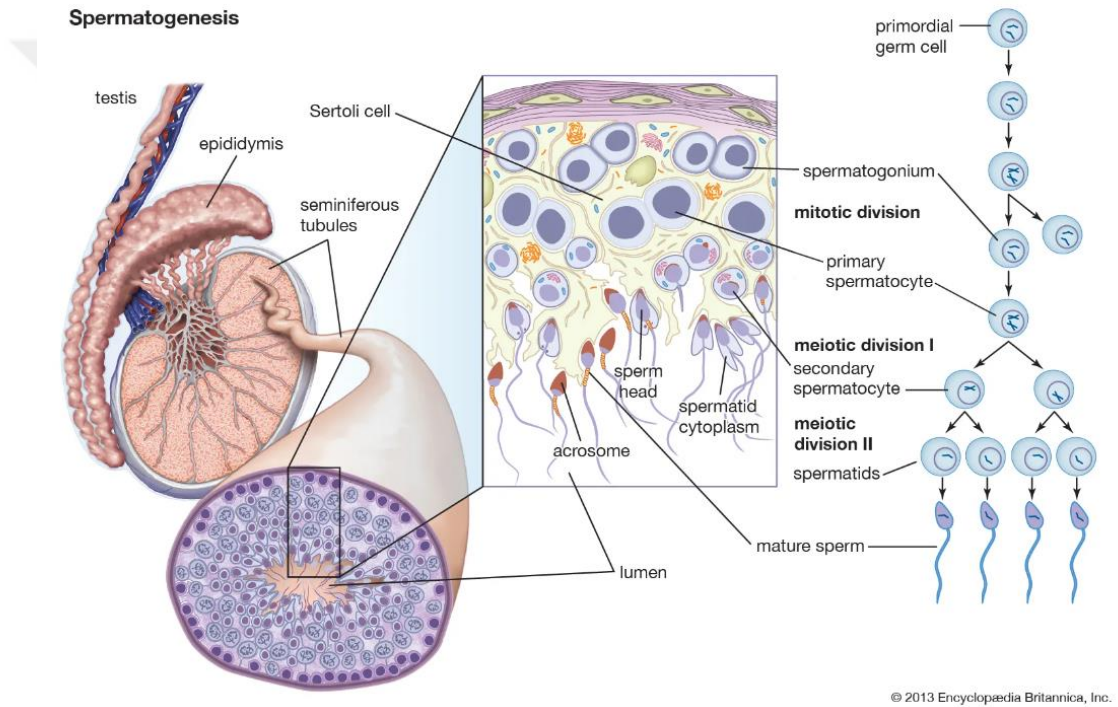
LH salgılanması ise testislerdeki Leydig hücrelerinden testosteron hormonu salgılanmasını başlatmaktadır. Spermatogenez ve testosteron miktarı arttığında, spermatogenez, testosteron hormonu ile uyarılmaktadır (Aguirre ve Albarran, 2016). LH uyarımı ile Leyding hücresi tarafından üretilen testosteron seminifer tübüllere difüze olarak, parakrin faktör fonksiyonunu yerine getirmektedir. Çekirdek ve sitoplazmaya lokalize olan AR proteini ile testosteron androjen etkisini yerine getirmektedir (Wang vd., 2009). Leydig hücrelerinde azalmış AR, esas olarak steroidojenik fonksiyonları etkileyerek yuvarlak spermatid evresinde spermatogenezin durmasına yol açmaktadır (Hu vd., 2013). Erkek üreme sisteminin değişmesi, endokrin sistemin bozulmasından veya spermatogenez sürecine doğrudan zarar verilmesinden kaynaklanmaktadır (Mendiola vd., 2009).

2.1.1. Spermatozoa oluşumu (Spermatogenez)

Erkeklerde germ hücre üretimi, spermatogenez, steroidogenez ve gametlerin genetik olarak yeniden programlanmasında meydana gelen koordineli süreçlerle gerçekleşmektedir. Spermatogenez, çeşitli genler tarafından düzenlenen karmaşık ve asenkron bir süreçtir (Ravula ve Yenugu, 2020). Spermatogenez, FSH ve LH hormonlarının kontrolünde, seminifer tübüllerin bazal membranının yanında bulunan spermatogonyal, kök hücrelerin mitoz bölünmesi ile başlamaktadır. Tip A ve Tip B denilen iki tip hücre oluşmaktadır. Tip A spermatogonyum kök hücreleri kendilerini yenileyerek hayat boyu spermatozoa oluşumunu desteklemektedir. Tip B olarak bilinen spermatogonyumlar ise primer spermatositleri oluşturmaktadır (Zhou vd., 2016). Primer spermatosit mayoz yoluyla (Mayoz I) iki sekonder spermatosit bölünerek; her sekonder spermatosit, Mayoz II ile iki eşit haploid spermatide bölünmektedir. Spermatidler yuvarlak şekilli, içerisinde çekirdeği, golgi kompleksi, sentriol ve mitokondri organelleri bulunan hücreler olup sonrasında spermatozoaya dönüşmekte ve bunlar sperm hücreleri olarak da bilinen olgun spermatozoalar olarak (Şekil 2.1.1.1) adlandırılmaktadır (Akila vd., 2017; Griswold, 2016). Spermiyogenez; akrozom-kep ve kuyruk yapısının gelişmesi, çekirdeğin uzayıp yoğunlaşması ve sitoplazmanın ortadan kalkması sürecidir. Spermiyogenez işlemi bittiğinde morfolojik olgunluğunu tamamlamış olan spermatozoonlar seminifer tübül lümenine

geçiş yaparak, kapasitasyon denilen yumurtayı dölleme kabiliyetini dışı genital organında kazandırmaktadırlar (Kretser vd., 1998; Neto vd., 2016).

İnsan semeni, embriyoda farklılaşan, ergenlikte bölünmeyi başlatan ve 72 günlük döngüler halinde insanın tüm yaşamı boyunca bölünmeye devam eden, son derece özelleşmiş hücresel hatlar tarafından üretilen, hormonal olarak düzenlenen karmaşık bir biyolojik sürecin sonucudur (Mendiola vd., 2009).



Şekil 2.1.1.1: Spermatogenez; erkek seminifer tübüllerinde sperm üretim süreci (Rogers, 2022)

Semen, seminal veziküller, vas deferens, prostat bezi ve bulbourethral bezlerden (mukus bezleri) gelen sıvılardan oluşmaktadır. Sıvının büyük kısmı, boşalması en son olan ve aynı zamanda spermleri boşalma kanalı ve üretradan yıkamaya yarayan seminal vezikülden (%60) gelmektedir. Semen kalitesi, taze ejakülatta ölçülen bazı semen özelliklerini ifade etmektedir. Semen hacmi (mL), sperm konsantrasyonu (milyon/mL), hareketli spermlerin ve normal morfolojiye sahip spermlerin yüzdesi ve toplam sperm sayısı, erkek doğurganlığı için bugüne kadar bilinen en önemli

faktörlerdendir (Akila vd., 2017; Mehrpour vd., 2014). Yaşla birlikte doğurganlığın azalması, testis ağırlığındaki, spermatozoa üretimindeki ve testosteron seviyesindeki azalma ile ilişkilendirilmektedir. Obezite ve aşırı kilo, hipogonadizm, daha yüksek skrotal sıcaklık, kusurlu spermatogenez, sperm konsantrasyon ve motilitesinde düşüş, spermin artan DNA hasarı ile sonuçlanacaktır. Ayrıca hafif ile şiddetli psikolojik stres ve psikofarmakolojik ajanlarda testosteronu azaltacak ve spermatogenezi de muhtemelen bozabilecektir (Akila vd., 2017).

Androloji kliniğinde fertilitenin değerlendirilmesi ve infertilite tedavisinin protokolü rutin olarak semen parametrelerinin analiz sonuçlarına göre yapılmaktadır (Amir vd., 2021). Semen parametrelerinin analizinin, gerçek bir erkek infertilite sorunu olan 10 erkekte 9'unu tespit edebildiği, %89.6'lık bir duyarlılıkla da fertilitenin iyi bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca semen analizi, spermin oluşumu ve olgunluğunun yanı sıra spermin seminal sıvıda nasıl etkileştiğini değerlendirme olanağı da sağlamaktadır. Semen analizi sadece sperm üretimi (sayı) hakkında değil, aynı zamanda sperm kalitesi (hareketlilik, morfoloji) hakkında da fikir vermektedir (Kumar ve Singh, 2015). Semen parametreleri, doğrudan toksik etki ve hormonal bozulma gösterebilen çevresel, mesleki ve yaşam tarzı maruziyetlerinin hassas bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bazı maruziyetler semen kalitesinde geri dönüşümlü değişiklikler yapabilirken, bazı maruziyetler ise özellikle utero veya prepubertede germinal hücrelerde kalıcı hasara neden olabilmektedir (Mendiola vd., 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli nedenler ile maruz kalan çevresel kirleticilerin özellikle semen kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermekte ve nesillerin devamını etkilediği düşünüldüğünde de bu konu daha fazla önem kazanmaktadır (Krzastek vd., 2020).

2.1.2. Semen sınıflandırılmasında kullanılan terminoloji (WHO, 2010)

2.1.2.1. Sperm sayısı: Bir semen örneğinin normal kabul edilebilmesi için ideal olarak mL başına 40 milyondan fazla sperm içermesi gerekmektedir (Abarikwu, 2013). Erkek infertilitesini sperm sayısı ile ilişkilendiren farklı hipotezler bulunmaktadır; fakat sperm sayısı ve semenin diğer parametrelerinin değişmesinin infertiliteyi etkileyip etkilemediği konusu netlik kazanmamıştır. Sperm tarafından

oositin zona pellusidasına bağlanma ve nüfuz etme yeteneği, bir spermin dölleme potansiyelini gösteren önemli bir prostestir. Sperm sayısının ayrıca sperm morfolojisi ve motilitesi gibi diğer semen parametreleriyle de ilişkili olduğu bildirilmektedir (Mehrpour vd., 2014). Bir parametrenin bozulmasına neden olan herhangi bir faktör genellikle diğer ikisini de olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla birlikte sperm motilitesi ve sperm sayısının doğurganlığın en iyi göstergesi olduğu bildirilmektedir (Merzenich vd., 2010). Sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi ile ilgili semen parametrelerindeki problemler; ön testis, testis ve testis sonrası faktörleri içeren kontrol mekanizmasındaki düzensizlikten kaynaklanabilmektedir (Kumar ve Singh, 2015).

2.1.2.2. Sperm morfolojisi: Spermlerin DNA bütünlüğü, spermin morfolojisini etkilemektedir. Bu nedenle de sperm morfolojisi sağlıklı bir sperm ve fertilite için önemli olmaktadır. Epididim kaslarının kasılması, olgunlaşmamış sperm üretimine yol açabilmektedir (Mehrpour vd., 2014). Sperm morfolojisi, klinik sonuçları belirlerken tek bir parametre olarak değil, diğer parametreler ile birlikte ele alınmaktadır (Kumar ve Singh, 2015). Teratozoospermi; spermatozoa morfolojisinin en küçük referans değerinden az olması olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2010).

2.1.2.3. Sperm motilitesi (sperm hareketliliği): Sperm motilitesi, semen kalitesini belirlemede önemli bir faktördür ve fertilizasyon başarısının güvenilir bir göstergesidir. Sperm hareketliliğini düzenleyen ve artıran çeşitli mekanizmalar vardır. Sperm hücreleri üzerindeki birkaç yüzey molekülü de motiliteyi düzenleyebilir, böylece bozulmuş motilitenin neden olduğu infertilite tedavisi için yol gösterici olabilmektedir. Sperm hareketliliği, kalsiyum iyonları (Ca^{+2}) ve karbonat iyonu (HCO_3^-) konsantrasyonları ile birlikte hücre içi ve hücre dışı pH tarafından düzenlenmektedir. Sperm hücreleri, fonksiyonları ve hareketliliğinde kritik bir rol oynayan bir dizi yüzey proteinine sahiptir (Chakraborty ve Saha, 2022). Spermatozoanın servikal mukustan verimli geçişi, hızlı ilerleyici hareketliliğe, yani en az 25 $\mu m/sn$ 'lik bir ileri ilerlemeye sahip spermatozoaya bağlı olmaktadır. Kalıcı zayıf motilite, döllemede başarısızlığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Kumar ve Singh, 2015). Astenozoospermi; spermatozoa motilitesinin en küçük referans değerinden az olması olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2010).

Sperm hareketliliği 3 şekilde sınıflandırılmaktadır;

1. İleri hareketlilik (Progresif Motilite): doğrusal ya da büyük bir daire içinde sürekli hareketli olan spermiler olarak tanımlanmaktadır.

2. Yerinde hareketlilik (Nonprogresif Motilite): hareketliliğin olmasına rağmen ileri yönelimin olmaması durumudur.

3. Hareketsizlik (İmmotilite): hiçbir şekilde hareket olmaması olarak adlandırılmaktadır. (WHO, 2010)

2.1.2.4. Aspermi: Semen dışarıya gelememesi durumudur.

2.1.2.5. Azospermi: 2 haftadan uzun süren zaman aralığında alınan en az iki semen analizinin oda sıcaklığında 3000 g'de 15 dk santrifüj yapıp, pelet kısmının mikroskop altında dikkatli bir şekilde incelenmesi ile spermatozoa görülememesi durumudur.

2.1.2.6. Kriptozoospermi: Semen incelemesinin macler chamber ve lam'da spermatozoanın görülememesi durumunda, ejakülatın tamamının santrifüj ile konsantre edilerek mikroskop altında incelenmesi ile çok az sayıda sperm bulunması durumudur.

2.1.2.7. Hematospermi: Semende eritrositlerin görülmesidir.

2.1.2.8. Lökospermi: Semende 1 milyon/ml'den fazla lökositin görülmesidir.

2.1.2.9. Normozoospermi: Spermatozoa sayısı, morfolojisi, motilitesi gibi değerlerin en küçük referans değerlerin üzerinde olması durumudur (WHO, 2010).

2.1.3. Oligozoospermi (Sperm Azlığı)

Semen parametreleri WHO'nun belirlediği değerlerin altında olan erkekler infertil olarak adlandırılmakta ve bu parametrelerden en önemlilerinden biri de sperm sayısı

olduğu bildirilmektedir. İnfertil erkeklerin %90'ında sperm sayısında problem bulunmaktadır (Kumar ve Singh, 2015). 2 kez alınan semen örneğinin spermiogram analizinde, semendeki sperm konsantrasyonunun 15 milyon/mL spermin altında olması durumu “Oligozoospermi” olarak tanımlanmaktadır. Spermiogramda sperm konsantrasyonlarının değerleri inişli ve çıkışlı olabilmektedir ve bu nedenle de oligozoospermi durumu değişkenlik gösterebilmektedir (WHO, 2010). Oligozoospermi tanısı konulan erkeklerin %60-75'inin nedeni bilinmemektedir (Punab vd., 2017). Sperm sayısının 10 milyon/mL'nun altındaki sayımlarda FSH ve testosteron düzeylerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir (Akila vd., 2017). Ülkemizde infertil hastalar ile yapılan bir çalışmada; hastalara uygulanan tedavinin sperm parametreleri ile fertilizasyon arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma grubunda bulunan 493 infertil çiftin 122'sinin oligozoospermi olduğu (sperm sayısının ortalama 6.91 ± 5.85 milyon/mL), uygulanan tedavi ile de gebelik oranları değerlendirildiğinde, oligozoospermi grubunda %41.3 oranda gebelik elde edildiği bildirilmektedir (Altay vd., 2004).

Oligozoospermi 3 gruba ayrılmaktadır;

1. Hafif oligozoospermi; 10-15 milyon/mL,
2. Orta oligozoospermi; 5-10 milyon/mL,
3. Şiddetli oligozoospermi; 5 milyon/mL'den az olması durumudur (Castañeda vd., 2018).

Oligozoospermiyi genetik faktörler, çevresel faktörler, kötü yaşam tarzı, ısıya ya da pestisit insektisit gibi kimyasallara maruz kalma, hormonal faktörler, varikosel, testiküler defektler gibi pek çok faktör etkilemektedir. Cerrahi müdahaleler, yaşam tarzı değişiklikleri, hormonal tedaviler ile normozoospermiye geçiş olabilmektedir (Raman ve Schlegel, 2002).

Erkek infertilitesine ilişkin olarak semen parametreleri içerisinde en önemli olan göstergeler olarak; düşük sperm konsantrasyonu (oligozoospermi), zayıf sperm motilitesi (astenozoospermi), anormal sperm morfolojisi (teratozoospermi)

gösterilmektedir (Akila vd., 2017). Semen parametreleri konusunda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, sperm DNA hasarının, spermatozoanın sayısı, motilitesi ve morfolojisi ne olursa olsun erkek infertilitesiyle sonuçlanabileceğini düşündürmektedir (Ji vd., 2011).

2.2. İnfertilite

İnfertilite; hem erkek hem de kadın üreme sisteminin bir hastalığı olup, bu durum kişilerin ve ailelerin yaşamında biyolojik, psikososyal, ekonomik, etik ve kültürel problemlere sebep olabilmektedir (Zegers-Hochschild vd., 2009). İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olma çabaları başarısız olduğunda, çiftlerin çaresizlik, hayal kırıklığı ve umutsuzluk duygularına kapılarak, birçok çift için büyük bir yaşam krizi haline gelebilmektedir (Abarikwu, 2013; Akila vd., 2017; Alahmar, 2019). Bu durum, çiftler ve aileler üzerindeki ciddi sosyal etkileri nedeniyle birçok gelişmekte olan ülkede halk sağlığı sorunu olarak da görülmektedir. Ayrıca infertilite bazı bölgelerde nüfus azalmasına yol açarak, bir bölgenin sosyal ve ekonomik gelişimini de sınırlandırabilmektedir (Abarikwu, 2013; Balabanić ve Klemenčić, 2018). Küresel olarak infertilite prevalansı için güvenilir rakamlar olmamasına rağmen, 1960'larda bu oran %7-8 arasında değişmekte iken, günümüzde infertilite oranlarının büyük ölçüde arttığı ve mevcut sayıların %20 ile %35'e kadar çıktığı görülmektedir (Moreira vd., 2021). Dünyada 50-80 milyon insanın infertilite sorunu ile uğraştığı rapor edilmektedir. Yaş, diyet, egzersiz, stres, eğlence amaçlı ve reçeteli ilaçların kullanımı, alkol kullanımı, sigara içimi, düzenli kafein tüketimi, koruyucu bakım, çevresel ve mesleki maruziyetlerin infertilite ile ilişkisini gösteren çalışmaların özellikle son zamanlarda yapıldığı görülmektedir (Akila vd., 2017; Ramgir ve Abilash, 2019).

İnfertilite iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır; birincil infertilite; hiç çocuğu olmayan ve doğum kontrol yöntemlerini kullanmadan en az 12 ay üst üste cinsel ilişkiye girdikten sonra gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanırken, ikincil infertilite ise; daha önce en az bir kez gebelik elde edilebilmesini ifade etmektedir. İnfertiliteyi etkileyen faktörler arasında birincil, ikincil infertilite olma durumu ve semen kalitesinde bozukluk vb. gibi faktörler sıralanabilmektedir (Amir

vd., 2021; Dohle vd., 2005). Günümüzde erkek faktörünün, kadın faktörü kadar önemli olduğu görülmektedir. Genel olarak, vakaların % 35'inin kadın üreme problemleriyle, % 30'unun erkek üreme sorunlarıyla ve vakaların % 20'sinde ise hem kadın hem de erkek kaynaklı üreme sorunları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca infertilite vakalarının %15'inde tanımlanabilir bir nedeni bulunmamakta ve bu durum idiyopatik infertilite olarak sınıflandırılmaktadır (Alahmar, 2019; Moreira vd., 2021). Birincil infertilite vakaların büyük bir oranı ise erkek faktöründen kaynaklanmaktadır. İlk kez gebe kalmayı deneyen çiftlerin yaklaşık % 15'i başarsız olmakta, % 10'u ise ikincil infertil grup olarak tedaviye başlamaktadır (Abarikwu, 2013 Amir vd., 2021).

WHO (1999) kılavuzuna uygun olarak iki sperm analizinin en az bir örneğindeki sperm konsantrasyonu ve/veya motilitesi ve/veya morfolojisinde kılavuzda yer alan referans değerlerinden daha düşük olduğunda, infertilite 'erkek faktörü' olarak kabul edilmektedir (WHO, 1999). Erkek infertilitesi, “anatomik sorunlardan istenmeyen yaşam tarzı ve çevresel faktörlere kadar geniş bir yelpazede nedensel koşullara sahip çok faktörlü bir sendromdur” şeklinde de tanımlanmaktadır (Ramgir ve Abilash, 2019). Erkek infertilitesi ile ilgili olarak, hormonal dengesizlikler, anatomik nedenler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, genetik faktörler,  evre ve yaşam tarzları gibi çeşitli faktörler bu duruma katkıda bulunabilmektedir (Moreira vd., 2021). Erkek infertilitesinin nedenleri genellikle net olarak ortaya konulamamakla birlikte idiyopatik infertilite olarak kabul edilmektedir (Aktan vd., 2013; Punab vd., 2017). Son  alışma sonuçları idiyopatik infertiliteyi etkileyen faktörler arasında kronik stres,  evre kirliliğine bağlı endokrin bozulma, reaktif oksijen türleri ve genetik anormallikler, pestisitler gibi toksik maddeler, çevresel veya mesleki maruziyetler gösterilmektedir (Dohle vd., 2005; Moreira vd., 2021). Erkek infertilitesinin önlenebilir faktörleri, sosyal maliyetleri ve bunun sonucunda halk sağlığı üzerindeki yükün belirlenmesi ve üstesinden gelinmesi tüm dünya ülkeleri için oldu a önem arz etmektedir (Rehman vd., 2019).

Sperm kalitesi, erkek fertilit sinin önemli bir göstergesidir. Infertilite vakalarının % 40-60'ında semen kalitesinde problem olduğu görülmekte, fizik muayene ve endokrin analizlerinde ise bir anormallik görülmemektedir (Dohle vd., 2005; Phillips

ve Tanphaichitr, 2008; Yanikkerem ve Kavlak, 2008). Sperm anormallikleri erkek infertilitesinin belirlenmesinde kritik bir faktör olmaktadır (Kumar ve Singh, 2015). Erkeklerdeki sperm kalitesinin bozulmasındaki nedenlerin % 40'ı bilinmesine rağmen, sperm sayısı normalden az olan oligozoospermi olgularının yaklaşık %75'inin idiyopatik olduğu rapor edilmektedir (Aktan vd., 2013; Punab vd., 2017). İnfertilite ile başvuran birçok erkeğin idiyopatik oligo-asteno-teratozoospermiye (OAT) sahip olduğu bildirilmektedir. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında erkek infertilitesinin kanıtlanabilir bir nedeni bulunmamaktadır (Dohle vd., 2005). Bazı erkek infertilite vakalarının nedeni anatomik ve kromozomal anormalliklerden (Y kromozomu mikrolelesyonları) olabilirken, ancak tahminen %40-90'ı kaynağı belirlenemeyen sperm üretimi veya çeşitli faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanabilmektedir (Begüm vd., 2009).

Son 20 yılda, dünya çapında genç sağlıklı erkekler arasında bile semen kalitesinde özellikle de sperm konsantrasyonunda olmak üzere ilerleyici düşüşlerin görülmesi endişeleri artırmaktadır (Abarikwu, 2013; Akila vd., 2017; Alahmar, 2019; Ji vd., 2011). Semen kalitesindeki bu düşüşü, çeşitli ülkelerde görülen testis kanseri ve kriptorşidizm de dahil olmak üzere erkek genital sistem anormalliklerinin artan insidansı da desteklemektedir (Kumar ve Singh, 2015). Diğer yandan yapılan son çalışma verileri, semen kalitesindeki bu düşüşün dolayısıyla infertilitenin nedenleri arasında çevresel kirleticilere maruz kalma durumunun artış göstermesini sorumlu tutmaktadır (Amir vd., 2021; Zhang, X., vd., 2021). Tarımsal ve iç mekan zararlılarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan pestisitler, endokrin bozucular olarak en olası şüpheli çevresel kirleticilerden olarak gösterilmektedir (Kojima vd., 2004).

2.3. Endokrin Bozucular

Endokrin sistem vücutta üremeyi, metabolizma olaylarını, bağışıklık sistemini, büyüme ve gelişmeyi kontrol eden bir sistemdir (Monneret, 2017). Bir hormonun normal salgılanmasına, üretimine, metabolizmasına, taşınmasına veya etkisine müdahale edebilen herhangi bir madde, gelişme, üreme veya homeostazda anormalliklere yol açabilmektedir (Amir vd., 2021). “Endokrin bozucu” olarak

adlandırılan çevresel kirletici kimyasallar günlük hayatta kullandığımız doğal olmayan ticari olarak üretilen pestisidler, plastikler, tıbbi cihazlar, oyuncaklar, kozmetikler vb. gibi malzemelerde bulunmaktadır. Bu maddeler vücuda girdikten sonra östrojen, androjen ya da tiroid hormonu gibi doğal hormonların reseptörleri ile etkileşimlerini bozarak, normal hormon seviyelerini değiştirerek, hormon üretimini inhibe ederek, uyararak, bu hormonların kontrol ettiği işlevleri etkilemekte ve endojen hormonların normal hareketlerini bozabilmektedir (Balabanić ve Klemenčić, 2018). Endokrin bozucularla temas bittikten sonra da bu maddelerin etkileri devam etmekte hatta bir sonraki nesillere de aktarılabilir (Monneret, 2017). İnsanların çevresindeki kimyasallara olan maruziyeti küçük dozlarda ve bu etkileşim de insanların yapmış oldukları işlerle veya bulundukları çevre ile ilişkili olarak uzun süreli, kısa süreli ya da ara ara olabilmektedir. Maruziyetin dozu ve temas süresi olarak insanlara olan etkisinin anlaşılabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Vaithinathan vd., 2008).

Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalar endokrin bozucu kimyasalların erkek infertilitesi ile bağlantılı olduğunu ve bu durumun sperm kalitesinin bozulmasının yanı sıra inmemiş testis, hipospadias, testis kanserini ve infertiliteyi içeren testiküler disgenезis sendromuna neden olabileceğini de göstermektedir (Skakkebaek, 2003). Erkeklerde endokrin bozucu karışımına kronik olarak maruz kalma, testis hücrelerinde hücre ölümüne katılan proteinleri kodlayan mRNA hedeflerini transkripsiyon sonrası düzensizleştirebilen miRNA ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla potansiyel olarak spermatogenik başarısızlığa yol açabilmektedir (Amir vd., 2021).

Son yıllarda endokrin bozucu çevresel kirleticilerin infertiliteye neden olması önemli bir halk sağlığı sorunu ve küresel bir problem olarak görülmektedir (Monneret, 2017). Çok sayıda kalıcı olmayan pestisit onaylanmış veya şüphelenilen endokrin bozucu kimyasallar olarak sınıflandırılması da son zamanlarda endişeleri artırmaktadır.

2.4. Piretroid Pestisitler

Dünyadaki nüfusun yaklaşık %55'inden fazlası şehirlerde yaşamakta ve 2050 yılında bu oranın %68'e ulaşması beklenmektedir (WUP, 2018). Küresel nüfus arttıkça tarımsal ürünlere olan ihtiyaç da doğal olarak artmaktadır. Tarımda zararlı türlerle mücadelede kullanılan genel olarak pestisidler olarak adlandırılan kimyasalların kullanılması tarımsal ürünlerdeki verimliliğin de artmasını sağlamaktadır (Zhu vd., 2016). Pestisidlerin alt grubunda bulunan, böcekler (insektler) için kullanılan maddeler ise; insektisit olarak adlandırılmaktadır (Li vd., 2020). Piretroidler adı verilen kimyasallar, insektisitlerin alt grubunda bulunan ve günümüzde en çok tercih edilen pestisit grubunu oluşturmaktadır (Khambay ve Jewess, 2005).

Piretroid pestisitler, doğal olarak krizantem bitkisinde bulunan piretrinlerin, sentetik olarak farklılaştırılmasıyla elde edilmektedir. Doğal piretroidlerin ışığa karşı olan hassasiyetine karşı sentetik elde edilen piretroidler ışığa karşı daha dirençli olması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir (Ji vd., 2011; Soderlund, 2008). Sentetik piretroidlerin geniş spektrumlu ve yüksek insektisidal aktiviteye sahip olması nedeniyle tarım, ormancılık, bahçecilik, halk sağlığı (hastanelerde) alanlarında ayrıca uyuz, bit ve pire şampuanı olarak da pet hayvanlarında ve insanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu grup pestisidlerin pek çok avantajı nedeniyle (insanlar için daha az toksik olması, dermal emiliminin zayıf olması, daha az biyoakümülyasyon ve çevresel kalıcılıkları vb.) bir çok alanda organofosfatların yerini alarak küresel insektisitlerden biri olabileceği bildirilmektedir (Han vd., 2008; Wang, Q. vd., 2020). Günümüzde piyasada kullanılan piretroid bazlı pestisitler esas olarak tek bir sentetik piretroid içersede, zaman içinde haşere direnciyle mücadele etmek için çoklu piretroid bazlı pestisitler geliştirilmiştir (Ravula ve Yenugu, 2022; Rodriguez vd., 2016).

Piretroidler alfa-siyono grubu içermeyen Tip I (örneğin; piretrin I, resmetrin, alletrin, permetrin) ve alfa-siyono grubu içeren Tip II (örneğin; sipermetin, deltametrin ve fenvalerat) bileşik olarak sınıflandırılmaktadır. Tip II piretroidler, Tip I piretroidlere göre daha toksiktir (Soderlund, 2012; Soderlund vd., 2002). Piretroidler iyon kanalı toksinleridir. Sinir hücresinde elektriksel uyarıların diğer kısımlara iletilmesini

sağlayan aksonlarda bulunan Na kanallarındaki iletimi bozarak etki göstermektedir. Etki bölgesi voltaja bağlı Na, Cl ve Ca kanalları olabilmektedir (Meijer vd., 2015; Shafer ve Meyer, 2004).

Piretroidlerin bahsedilen nedenlerle yaygın ve ayrıca kontrolsüz kullanımı sonucunda su, toprak, hava ve tarım ürünlerinde kalıntı bırakmaktadır. Bu kimyasal maddelere mesleki maruziyet olabildiği gibi genel popülasyonda bu maddelerin uygulanması sırasında, kalıntıları (inek sütü, ekmek, meyve-sebzeler) yoluyla ya da kapalı alandaki pestisit uygulamasından sonra (inhalasyonla veya kirli ev tozunun yutulması) solunum yoluyla da maruz kalınabilmektedir (Barr vd., 2010; Han vd., 2008; Heudorf ve Angerer, 2001; Saillenfait vd., 2015). Piretroidlerin büyük ölçekte bir başka maruziyet kaynağı da, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sivrisinek kovucular gibi pestisit bileşenlerin kullanılmasıdır. Ticari olarak temin edilebilen piretroid ürünleri içeren sivrisinek kovucu ürünlerden gece boyunca sürekli maruz kalma durumu olduğu gibi, belirli bir buhar alımı seviyesinin üzerinde ciddi doku hasarı oluşturabilmekte, yavaş yanma yoluyla buharlaşıp toksik maddeler salınabilmektedir. Toksik maddelere maruziyet dozu ve süresi, toksik etkinin geçici veya kalıcı olmasını belirlemektedir (Al-Omar vd., 2020).

Piretroidlerin pestisit formülasyonları genellikle litre başına %0.3-0.5 w/v oranında aktif bileşen içermektedir. Zararlılar ve böcekler için kullanılan piretroidlerin dozları düşüktür ancak kullanım miktarları endişe verici şekilde daha yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Özellikle sıvı formülasyon maruziyet seviyeleri, piretroid sprey kullanan çiftlik çalışanlarının maruziyetine daha yakın olabilmektedir. İnsanlarda piretroid ürünlerinin tipine bağlı olarak oral maruziyet limitleri, 0.005-0.05 mg/kg/gün arasında değişmektedir (Al-Omar vd., 2020). Piretroidler, insanlarda nispeten düşük akut toksisite ile karakterizedir. Hızlı bir şekilde metabolize edilip idrarla metabolitleri atılmaktadır (Barr vd., 2010; Dorman ve Beasley, 1991). Piretroidlerin toksikokinetik çalışmasında, oral inhalasyon veya dermal maruziyetten sonra bu maddelerin ester bağının hidrolitik bölünmesiyle hızla metabolize edildiği, ardından oksidasyon ve esas olarak glukuronidasyon ile cis- ve trans-3-(2,2) metabolitler oluşturduğu rapor edilmektedir. Hızlı metabolize olmaları nedeniyle piretroidlerin serumdaki konsantrasyonlarının, mevcut metabolitlerinden daha az

olduğu ve idrar ile vücuttan atıldığı bildirilmektedir. Farklı yollardan alındıktan sonra kandaki farklı piretroidlerin biyolojik yarı ömürlerinin 2.5 ile 12 saat arasında olduğu rapor edilmektedir. Ancak idrarla atılım için 4-13 saat arasında değişebilmektedir. Bu şekilde hızlı metabolize olmaları nedeniyle, piretroid maruziyetlerinin tahmini için kan analizinden çok idrar metabolitlerinin belirlenmesi tercih edilmektedir (Han vd., 2008). Bu nedenle idrardaki metabolitlerin konsantrasyonu, sentetik piretroidlere ve bunların bozunma ürünlerine maruz kalmanın nicel bir göstergesi olarak, hem mesleki maruziyette hem de genel popülasyondaki maruziyetin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Wielgomas vd., 2013). Birçok piretroidin ana metaboliti olan 3-PBA'nın idrardaki miktarı vücutta maruz kalınan piretroid miktarını göstermektedir (Dewailly vd., 2014; Wielgomas vd., 2013; Xia vd., 2008).

Piretroidlerin kalıntı çalışmaları değerlendirildiğinde; piretroidlerin toprakta, çevrede, gıdada ve bunların depolama alanlarındaki kalıntı düzeylerinin endişe verici olduğu bildirilmektedir. Piretroid pestisidlerin bozunma oranları değerlendirildiğinde; iç mekanlardaki oranın dış ortama kıyasla çok daha düşük olduğu bildirilmektedir. Toplamda dünya çapında iç ortamlarda 19 piretroidin belirlendiği rapor edilmektedir. Bu piretroidler arasında en çok tespit edilenin de permetrin olduğu, arkasından deltametrin ve sipermetrin olduğu bildirilmektedir. Toprak, su ve tortulardaki piretroid seviyeleri iç mekandaki kalıntı seviyeleri ile karşılaştırıldığında, iç mekanlardaki konsantrasyonların daha yüksek olduğu ve bu durumunda insan sağlığı için endişe verici olduğu düşünülmektedir (Tang vd., 2018). Farklı ülkelerde yapılan kalıntı çalışmalarında piretroid/metabolitlerinin anne sütü (Sereda vd., 2009), mekonyum (Berton vd., 2014) ve seminal sıvı (Xia vd., 2008) vb. gibi biyolojik örneklerde bulunduğu rapor edilmektedir (Tang vd., 2018). Yapılan çok sayıdaki biyoizleme çalışması değerlendirildiğinde, belirlenen düzeylerin yetişkin, ergen ve çocuklar da dahil olmak üzere pek çok piretroid pestisidlere yaygın olarak maruz kalındığını göstermektedir (Saillenfait vd., 2018). Tüm bu kalıntı çalışmalarının sonuçları da bize besin zincirinin en üst basamağındaki insanın, bu maddelere ciddi oranda maruz kaldığını göstermektedir. Her ne kadar piretroid insektisidlerin daha az toksisiteye sahip olduğu düşünülse, yapılan *in vivo* çalışmalarda piretroidlerin üreme sistemi de dahil olmak üzere pek çok sistem üzerinde (karaciğer, böbrek vb.) toksik etki göstermesi nedeniyle diğer potansiyel

toksik etkilerine karşı uyarıların arttığı da görülmektedir (Marques-Pinto ve Carvalho, 2013; Saillenfait vd., 2015; Wang, vd., 2020).

2.5. Piretroid Pestisitler ve Erkek İnfertilitesi ile İlişkisi

Piretroidlerin hidrofobik ve küçük moleküler yapıları nedeniyle kan testis bariyerini geçtiği, spermatogenetik hücre çekirdeğine ulaşabildiği, semen parametrelerini değiştirdiği (sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi vb.) ve bu durumunda infertiliteye neden olduğu hem klinik hem de hayvan çalışmaları ile gösterilmektedir (Ji vd., 2011; Slima vd., 2017; Soderlund, 2008; Zhang vd., 2009). Permetrin, sipermetrin ve 3-PBA'nın rat sperm motilitesi üzerine etkisinin bilgisayar destekli sperm analiz sistemi ile değerlendirildiği bir çalışmada; permetrin ve sipermetrinin *in vitro* sperm motilitesini doğrudan konsantrasyona ve zamana bağlı olarak azaltabileceği görüldü (Yuan vd., 2010). Son yapılan bir meta-analiz çalışmasında, sipermetrin, deltametrin, ve permetrin dahil olmak üzere piretroidlerin deney hayvanlarının erkek üreme sistemine etkileri araştırıldığında, piretroidlerin rat ve farelerde önemli oranda sperm motilitesini, sperm sayısını, serum testosteron düzeyini, testis ağırlığını ve epididimal ağırlığını azalttığı bildirilmektedir. Buna karşın, piretroid maruziyetinin erkek fare ve sıçanlar üzerinde farklı etkileri olup olmadığı karşılaştırıldığında ise; farklı sonuçlar olduğu rapor edilmektedir. Örneğin, sıçan gruplarında piretroidlerin sperm ve serum testosteron üzerindeki etkilerinin fare gruplarına göre daha güçlü etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Zhang vd., 2021). Bu nedenle üreme toksisitesinde maruziyet çalışmalarında deney hayvanları seçimine ve sonuçların kliniğe yansıtılmasına dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Piretroidlere mesleki maruziyet ile değişen semen kalitesi arasındaki ilişkiler genel olarak bildirilse de bu maddelere genel popülasyonun (mesleki olmayan) maruziyetinin erkek üreme işlevi üzerindeki potansiyel etkileri hakkında sınırlı ve çelişkili veriler bulunmaktadır. Son zamanlarda genel popülasyonda piretroid maruziyeti ve özellikle erkek üreme sistemi üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmaların sayısının da gün geçtikçe arttığı görülmektedir. (Ji vd., 2011; Martenies ve Perry, 2013; Meeker vd., 2009; Mehrpour vd., 2014; Radwan vd., 2014; Xia vd., 2008). Çalışma sonuçlarının, artan piretroid kullanımı ve yaygın insan maruziyeti

nedeniyle özellikle erkek infertilitesi için endişe verici olabileceği vurgusu yapılmaktadır (Barr vd., 2010; Merzenich vd., 2010; Purusotam vd., 2016).

2.6. Anti-Androjenik Piretroidlerin Erkek İnfertilitesi İle İlişkisi

Androjenlerin erkek üreme sisteminde çok önemli bir rolü olması nedeniyle, anti-androjenik aktiviteye sahip kimyasallar erkek infertilitesinde oldukça önemli bir problem olarak görülmektedir. Anti-androjen etkiye sahip maddelerin, androjen reseptörüne bağlanarak, bu reseptörün aktivasyonunu değiştirme yoluyla bu doğal biyolojik süreci inhibe ettiği düşünülmektedir (Kojima vd., 2004; Xu vd., 2008). Endokrin bozucu piretroidlerin maruziyetinin ele alındığı çeşitli model sistemlerde yapılan çalışmalar sonucunda piretroidlerin daha çok östrojenik etkisi ele alınmıştır, ancak erkek infertilitesini en çok etkileyebilecek olan maddeler anti-androjenik etkili piretroidlerdir (Hu vd., 2011; Pan vd., 2012).

Vücuttaki spermatogenez süreci testosteron hormonuna ihtiyaç duyarken, piretroid gibi hormon bozucular, testosteron dahil olmak üzere vücuttaki androjenlerin biyosentezini ve salgılanmasını engelleyerek anti-androjenik etkilere neden olabilmektedir. Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda da sipermetrin, deltametrin, permetrin gibi yaygın olarak kullanılan anti-androjenik etkiye sahip piretroidler olduğu bildirilmektedir (Du vd., 2010; Sun vd., 2007; Tang vd., 2018; Xu vd., 2006; Xu vd., 2008; Wang vd., 2020; Zhang vd., 2008). Yapılan *in vivo* (Hershberger deneyi) ve *in vitro* (MDA-kb2 hücrelerinde) çalışmalarda; piretroidlerin anti-androjenik etki sıralamasının; beta-sipermetrin < permetrin < beta-siflutrin < sipermetrin < siflutrin < bifentrin < flutamid şeklinde olduğu belirlenmiştir (Zhang vd., 2008). Bu etkiye sahip piretroidlerin semen kalitesi ve erkek üreme hormonları üzerine etkisi ve ilişkisini gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır (Hu vd., 2011; Lifeng vd., 2006; Toshima vd., 2012). Anti-androjenik etkili piretroidlerin 3-PBA'ya metabolize olması da antagonist aktiviteyi ortadan kaldırmamaktadır (Sun vd., 2006). Çünkü bu piretroidlerin ana metabolitlerden olan 3-PBA'nın da anti-androjenik etkisi olduğu ve bu metabolit ile semen kalitesi arasında da önemli bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Du vd., 2010; Han vd., 2008; Sun vd., 2007; Xia vd., 2008). Wielgomas ve Piskunowicz (2013)'de Polonya'da ilk kez, kentsel ve kırsal

alanlarda yaşıyan okul öncesi ve okul çağındaki çocukların ve ebeveynlerinin piretroidlere maruz kalma düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada; ebeveynler ile çocukların idrarlarındaki piretroid metabolit konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. İnsanlarda sadece permetrin ve sipermetrin cis-, trans-Cl₂CA ve 3-PBA gibi üç metabolitin tümüne dönüşmektedir. Diğer piretroidler ise esas olarak 3-PBA ve/veya diğer metabolitlere dönüştüğü görülmektedir. Bu nedenle permetrin ve sipermetrin maruziyetinin toplam piretroid maruziyetinde önemli bir oranı oluşturabileceği vurgulanmaktadır (Wielgomas and Piskunowicz, 2013).

Günümüzde çevresel olarak maruz kaldığımız kimyasalların semen kalitesi üzerine etkileri konusuna ilişkin veriler, risk değerlendirilmesi açısından ülkeler bazında değerlendirilmekte ve çalışmalar da titizlikle takip edilmektedir (Phillips ve Tanphaichitr, 2008). Ülkemizde de şimdiye kadar hormon bozucu etkisi olan anti-androjenik etkili piretroidlerin semen kalitesine etkisi konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer pestisidlerin çevredeki varlıkları, insanların diğer biyolojik örneklerindeki düzeyleri hakkında mevcut yayınların da son derece sınırlı olduğu görülmektedir (Burgaz vd., 1995; Dönmez, 2009; Erdoğan vd., 2004).

2.7. Permetrin

Kapalı formülü C₂₁H₂₀Cl₂O₃ olan permetrinin kimyasal adı 3-(2,2-dikloro-vinil)-2,2-dimetilsiklopropankarboksilik asit (3-fenoksifenil) metil esteridir. Krizantemik asitin sentetik bileşenidir. Düşük ısılarda daha etkindir (Soderlund vd., 2002). Permetrin ilk kez 1979 yılında ABD-Çevre Koruma Ajansı tarafından onaylanmıştır. Bu pestisit sivrisinek ve pirelere karşı, yem bitkileri ve gıda işleme tesislerinin korunmasında, inşaat sektöründe ve yerleşim alanlarında kullanılmaktadır (Chrutek vd., 2018). Permetrin ayrıca özellikle çocuklarda baş biti tedavisi için pedikülit olarak farmasötik kullanımları bulunmaktadır (Torero-Velez vd., 2012). Permetrin, piretroidlerin ilk grubuna aittir. Bu bileşik, sıvı olduğu kadar sarı-kahverengi ve kahverengi kristaller şeklindedir ve organik çözücülerde çözünmektedir. Permetrin, cis ve trans olmak üzere iki optik stereoizomeri bulunmaktadır. Cis-permetrinin trans-izomerden daha güçlü nörotoksik etkisi olduğu bildirilmektedir. Vücuttan hızlı

bir şekilde temizlenmesine rağmen, permetrin kolayca sinir sistemine dağılabilmektedir (Torner-Velez vd., 2012). Permetrinin metabolitleri arasında cis-DCCA (cis-3-(2,2-diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit), trans-DCCA (trans-3-(2,2-diklorovinil)-2,2-dimetilsiklopropan-1-karboksilik asit), 3-PBA (3-fenoksibenzoik asit) bulunmaktadır. Metabolitler büyük oranda idrar ve feçesle atılmaktadır. Yarı ömürleri plazmada 12.3 saattir. Permetrinin sıçanlardaki LD₅₀ değeri; 430-4000 mg/kg, farelerdeki 540-2690 mg/kg ve tavşanlardaki 2000 mg/kg'ın üzerinde olduğu rapor edilmektedir. Permetrin, akut cilt maruziyeti durumunda toksik olmayan bir madde olarak sınıflandırılmaktadır (Chrutek vd., 2018; Issam vd., 2011). ABD’de yaygın olarak kullanılan bir piretroid olan permetrinin genç bir erkek yetişkin (70 kg) için ortalama maruz kalma sınırı günde 3.2 µg/gün olarak belirlenmiştir (Al-Omar vd., 2020).

Permetrin ve sipermetrin ile yapılan çalışmalarda, anti-androjenik etki göstererek testislerde ve plazmadaki testosteron seviyelerini düşürüp bunun etkisi ile de epididimdeki sperm sayısı ile motilitesini azalttığını göstermektedir (Pan vd., 2013; Zhang vd., 2008). Ayrıca en son yapılan bir araştırmada (Sheikh ve Beg, 2021); ticari olarak üretime sunulan izometrik permetrin formlarının androjen reseptörünü inhibe edebileceği ve bu da erkek üreme fonksiyonlarını bozabileceğini göstermektedir.

2.8. Sipermetrin

Kapalı formülü C₂₂H₁₉Cl₂NO₃ olan sipermetrinin kimyasal olarak krizantemik asidin dikloro analoğunun alfa-siyano-3-fenoksibenzil, 2,2-dimetil-siklopropankarboksilik asit esteridir. Piretroid, iki stereoizomer şeklinde bulunmaktadır. Bir enantiyomerik izomer çifti olan alfa-sipermetrin, siyano grubu nedeniyle tip II piretroid olarak sınıflandırılmaktadır (Chrutek vd., 2018). Sipermetrin 1974 yılında sentezlenip, 1977 yılında sentetik piretroid olarak pazarlanmaya başlanmıştır. Suda çözünürlüğü çok azdır, güneş ışığına dayanıklıdır. Toprakta yarı ömrü 2-4 haftadır. Kuşlar için toksisitesi düşük iken, bal arıları için yüksektir (WHO, 1989).

Lipofilik özelliklerinden dolayı yağ dokusu, cilt, yumurtalıklar, böbrekler, adrenal bezler ve karaciğerde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Alfa-sipermetrin kültür bitkilerinin yetiştirilmesinde kullanılmaktadır. Bu madde kelebeklere ve böceklerle karşı etki göstermektedir. Evcil hayvanlara, giysilere ve cibinliklere uygulanmaktadır (Chrutek vd., 2018). Sipermetrin, birçok zararlıyı kontrol etmek için, mağazalar, depolar, endüstriyel binalar, evler ve apartmanlar, seralar, laboratuvarlar, gemiler, vagonlar, otobüsler, kamyonlar, uçaklar, okullar, huzurevleri, hastaneler, restoranlarda ve otellerdeki pestler (lepidoptera, hamamböceği ve termitler) ve veteriner hekimlik uygulamalarındaki ektoparazitler için yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsanlar, pestisit ürünlerinin evde kullanımı, pestisit kalıntılarına diyetle maruz kalma ve tarımsal sürüklenmeye maruz kalma dahil olmak üzere farklı yollarla sipermetrine maruz kalmaktadır (Al-Hamdani ve Yajurvedi, 2010; Pan vd., 2013). Sipermetrine akut oral maruziyet için LD₅₀ değeri, sıçanlarda 150-500 mg/kg ve tavşanlarda dermal maruziyet için 2000 mg/kg aralığında olduğu bildirilmektedir (Chrutek vd., 2018).

Sipermetrin, androjen reseptörünü inhibe ederek çevresel bir anti-androjen olarak etki etmektedir (Pan vd., 2012). Sipermetrin ile erkek sıçanlarda yapılan maruziyet çalışmalarında, seminifer tubüllerin yapısında ve spermatogenezde bozulmanın nedeninin androjen reseptör ifadesinin azalması olabileceğine bağlanmaktadır (Hu vd., 2011). Bunun sonucu olarak da sipermetrinin, testis lezyonuna, sperm sayısında azalmaya, sperm motilitesinde değişikliğe ve sperm morfolojik anormallliği de dahil olmak üzere bazı erkek üreme sistemi hasarları ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Hu vd., 2011; Pan vd., 2013). Bu maddenin kronik maruziyeti sonucu, anti-androjen aktivitesi nedeniyle insan sağlığı ve çevre için risk oluşturabileceği konusuna vurgu yapılmaktadır (Pan vd., 2013). Bu nedenle, insanların sipermetrine uzun süre maruz kalması, bir yandan genetik toksisiteye, diğer yandan da üreme toksisitesine neden olabilmektedir. Sipermetrin yaygın olarak kullanılan bir pestisit olduğundan, insan sağlığı üzerine etkileri konusunda daha dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir (Al-Hamdani ve Yajurvedi, 2010). Fare Sertoli hücrelerinde sipermetrinin anti-androjenik etkisinin moleküler düzeyde araştırıldığı bir çalışmada (Wang vd., 2019), Sertoli hücrelerinde spermatogenezin androjen tarafından düzenlenmesinin klasik ve klasik olmayan mekanizma ile gerçekleştiğini göstermişlerdir. Sipermetrinin, Sertoli

hücrelerinin canlılığını ve proliferasyonunu engellediği, testosteron sinyal yolu aktivasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir. Sipermetrin hem klasik hem de klasik olmayan testosteron sinyal yolları, spermatogeneze ve erkek doğurganlığına katkıda bulunduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle androjen aracılı sinyal yolları, üreme hasarlarına yol açan hormon bozucuların hedefleri olabilmektedir. Sipermetrinin klasik testosteron sinyal yolağını bloke ederek anti-androjenik etki gösterdiği, ayrıca Sipermetrinin anti-androjenik etkilerinin Sertoli hücrelerinin hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Sertoli hücrelerinin, spermatogenezin beslenme desteğinde ve kan-testis bariyerinin korunmasında oldukça önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Wang vd., 2019).

2.9. Deltametrin

Kapalı formülü $C_{22}H_{19}Br_2NO_3$ ile gösterilen deltametrinin kimyasal adı; 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilsiklopropankarboksilik asit ve siyano(3-fenoksifenil) metanol arasında yoğunlaştırma ile elde edilen siklopropankarboksilat esteridir. Krizantemik asitin sentetik bileşeni ve Ca kanalı agonistidir (National Library of Medicine, 2022). Deltametrin, tip II piretroid olarak sınıflandırılmaktadır. Bu madde suda çözünmez, ancak alkol ve asetonla çözünmekte ve lipofilik özelliktedir. Renksiz, beyaz ve/veya açık bej kristaller şeklinde bulunmaktadır. Deltametrin ilk kez 1974'te tanımlanmış olup EPA tarafından 1994'te onaylanmıştır. Deltametrin teratojenik, mutajenik, kanserojen veya genotoksik olarak sınıflandırılmıştır. Yaprak biti, beyaz sinek, bit, pire, kene, örümcek, karınca, arı, tahtakurusu ve hamamböceklerinin üzerinde oldukça etkilidir (Chrutek vd., 2018). Sivrisinek ağları da genellikle deltametrine batırılarak kullanılmaktadır. Deltametrin tarım ve veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu sentetik bir dibromo-piretroid pestisitir (Abdel-Maksoud vd., 2018). Memelilerde deltametrin karaciğerde ester hidrolizi, oksidasyon ve asit kalıntıları (glukuronidler) ile konjugasyon yoluyla metabolize edilmektedir. İdrar ve dışkıyla da vücuttan atılmaktadır. Deltametrine akut oral LD₅₀ değerleri, sıçanlarda 4 saatlik inhalasyon için 30-5000 mg/kg, 2.2

mg/L ve tavşanlarda dermal maruziyet için 72 saat sonra 2000 mg/kg arasındadır. Plazma yarı ömrü 10-11.5 saat, idrarda ise 10-13.5 saattir (Chrustek vd., 2018).

Deney hayvanlarında deltametrine maruz bırakılan erkek ratlardaki üreme toksisitesinin değerlendirildiği çalışmada; deltametrinin önemli oranda sıçan semen parametrelerini etkilediği ve üreme toksisitesine neden olduğu rapor edilmektedir (Abdel-Maksoud vd., 2018). Deltametrine maruz kalan erkek fareler ile yavrular üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde; farelerin testislerinde, kontrol grubuna göre belirgin histopatolojik değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Değişen gebelik sonuçlarının sebebi olarak sipermetrin maruziyeti gösterilmektedir. Deltametrinin fare spermatozoasındaki, sperm yoğunluğu, hareketliliği ve morfolojisini etkileyerek üreme sistemini bozduğu rapor edilmektedir. Testislerde üretilen inhibin B seviyesinin önemli ölçüde düşmesine, seminifer tübüllerde, germ hücrelerinde histopatolojik değişikliklere yol açarak sperm volümünde, motilitesinde ve vitalitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmektedir (Slima vd., 2017).

2.10. 3-Fenoksibenzoikasit (3-PBA)

3-PBA, sipermetrin, deltametrin, permetrin ve diğer piretroid insektisidlerin genel bir metabolitidir. Pek çok piretroidin idrar örneklerindeki metabolitleri konusunda yapılan araştırmalarda, en yüksek oranda belirlenen metabolitin 3-PBA olduğu görülmektedir. Bu nedenle idrarda bu metabolitin belirlenmesi, genel popülasyonun piretroidlere ne kadar maruz kaldığını göstermektedir. Belirli piretroidlerin 3-PBA'ya metabolizasyonu vücutta olduğu kadar çevrede de meydana gelmektedir (Han vd., 2008; Yusa vd., 2015). Tang vd., (2018) yaptıkları bir derlemede, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda insanlardaki piretroid metaboliti 3-PBA'nın değerinin 0.08-2.26 µg/L (geometrik ort) aralığında olduğu görülmektedir. Alman Federal Çevre Ajansı'nın İnsan Biyolojik İzleme Komisyonun belirttiği 3-PBA için referans değeri 2 µg/L olarak rapor edilmektedir (Heudorf vd., 2006). Deney hayvanlarında bazı piretroidlerin (sipermetrin, permetrin vb.) ve 3-PBA'nın zayıf anti-androjenik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu maddeler için risk analizi yapılırken anti-androjen yükünü artırabilmesi nedeniyle bu bilgilerin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır (Sun vd., 2006). Bu metabolitin anti-androjenik etkili olduğu,

ayrıca bu metabolit ile semen kalitesi arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Du vd., 2010; Han vd., 2008; Sun vd., 2007; Xia vd., 2008).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Medikal Park Samsun Hastanesi, Üroloji Kliniğine infertilite nedeniyle başvuru yapan 18-54 yaşları arasında, Karadeniz Bölgesinde ikamet eden gönüllü erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbben oligospermi (sperm sayısı; <15 milyon sperm/mL) teşhisi konmuş infertil olan 50 gönüllü erkek hasta, fertil olarak da sperm sayısı normal sayıda olan ve daha önce çocuk sahibi olan gönüllü 50 erkek hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların klinik bilgileri mevcuttur. Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Yeni Yüzyıl Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08.04.2021 tarih ve 17 sayı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılmak isteyen gönüllü hastalardan da onam formu alındı. Örneklerde piretroid maruziyetlerinde dalgalanma olmaması için, çalışmamızdaki tüm katılımcılardan örnek alınmadan birkaç ay önce yaşam tarzlarını ve çevrelerini değiştirmediklerine dair onay alınmıştır. Semen örnekleri alınmadan önce hastalardan 15 soruluk bir anket doldurması istendi. Ankette özellikle beslenme alışkanlıkları, günlük yaşamda veya çalışma ortamlarında herhangi bir kimyasala maruz kalıp kalmadıklarına ilişkin bilgiler, sigara ve alkol kullanımı, geçmişe yönelik hastalıkları, boy ve kilolarına ilişkin bilgiler gibi hem demografik hem de yaşam tarzlarını sorgulayan sorular yüz-yüze sorgulandı. Daha sonra aynı gün semen/idrar örneklerinin verilmesi istendi.

Hastaların dahil edilme kriterleri;

- En azından 5 yıldır Karadeniz Bölgesinde ikamet eden,
- En az 1 yıl süreyle evli olup istedikleri halde çocuk sahibi olmayan 18-54 yaş aralığında infertil olan gönüllü erkek hastalar,
- Androlojik muayene sonucu oligospermi (sperm sayısı;<15 milyon sperm/mL) teşhisi konmuş infertil olan gönüllü erkek hastalar,
- Fertil (sperm sayısı; >15 milyon sperm/mL ve çocuk sahibi olan) gönüllü erkek bireylerden oluşacaktır.

Hastaların dahil edilmeme kriterleri;

- Karadeniz bölgesinde ikamet etmeyen erkek hastalar,
- Hasta gruplarından daha önce vazektomi olanlar, hormon kullananlar, varikoseli olan erkek hastalar.
- Pestisidlerle ilgili mesleki maruziyeti olan hastalar (çiftçiler) çalışmaya dahil edilmeyecektir bu nedenle katılımcılar arasındaki mesleki maruziyet ortadan kaldırıldı.

3.1.Semen Örneklerinin Toplanması ve Spermiyogram Analizi

- Semen örneğinin ortam sıcaklığından etkilenmemesi ve numunenin alınmasıyla analizine kadar geçen süreyi kontrol edebilmek amacıyla hastalara laboratuvara yakın özel bir oda verildi,
- Hastanın en az 2 en çok 7 günlük cinsel perhiz süresine uyularak, semen örneği mastürbasyon yolu ile steril kaba vermesi istendi,
- Semen hacminin alt referans değeri 1.5 mL'dir. Çalışmamız için en az 2 mL semen örneği alındı.
- Ejakülasyondan sonra spermatozoayı olumsuz yönde etkileyebilen ısı değişikliklerinden kaçınmak için, numune kabı 20-37 °C arasındaki ortam sıcaklığında tutuldu,
- Alınan semen örneklerinin likefiye olması için numune kabı 37 °C derecede bir inkübatörde (Thermo Heraeus T6, Germany) tutuldu,
- 15-30 dk bekletildikten sonra likefiye olan semenin makroskopik değerlendirilmesi; ejakulatın görünümü, semen hacmi, semen viskozitesi ve pH'sı WHO 2010 el kitabında belirtilen kriterlere (Tablo 3.1) göre analizleri yapıldı. Makler chamber sperm sayım kamarası üzerine semenden 20 µL damlatılarak

binoküler mikroskop (Leica DM1000, Germany) ile mikroskopik incelemesi; sperm sayımı ve sperm motilitesi WHO 2010 el kitabında belirtilen kriterlere göre yapıldı. Morfoloji incelemesi; WHO 2010 el kitabında belirtildiği gibi Diff-Quik boyama ile yapıldı.

Tablo 3.1: WHO'ye göre semen analizi için en küçük referans değerler (WHO, 2010).

Makroskopik-Mikroskopik Parametreler	En Küçük Referans Değerler
Cinsel perhiz süresi (gün)	2-7 gün
pH	>7.2
Likefaksiyon süresi	20-30 dk
Semen volüm (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (milyon)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	15 (12-16)
Progressive motilite (%)	32(31-34)
Total motilite (%)	40 (38-42)
Morfoloji Tygerberg yöntemi normal form (%)	4
Vitalite (canlı sperm %)	58 (55-63)
Seminal Fruktoz (mikromol/ejekülat)	13
Görünüm	Homojen gri - opak

3.2.Semen ve İdrar Örneklerinin Analizi

Semen: 2 mL homojenize edilmiş semen üzerine, 10 mL 1:1 (v/v) n-hekzan+formik asit katıldı. Karışım homojenize edildikten sonra, n-hekzan+aseton (1:1,v/v) ile ekstrakte edildi. Asidin fazlasının uzaklaştırılması için su ile yıkandıktan sonra, karışım florisil yüklü kolondan geçirilir. Elüsyon için % 6 dietileter içeren n-hekzan kullanıldı. Çözelti evapore edildi. Kalıntı, 1 mL n-hekzanda çözüldü. GC-MS sistemine enjekte edildi (Pant vd., 2007).

İdrar: İdrar için en az 2 mL spot idrar örneği alındı ve örnekler analize kadar -20 °C'de Samsun Medikal Park Hastanesi laboratuvarında bekletildi. 3 mL çözülmüş idrar, 10 mL cam tüpe aktarıldı ve 0.6 mL konsantrler hidroklorik asit eklendi. 95 °C'de etüvde 90 dakika hidroliz yapıldı. Semen ve idrardaki piretroid kalıntı analizleri Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Araştırma Merkezinde yapıldı.

3.3.Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

- n-hekzan (Sigma, Aldrich, St, Louis, MO, USA)
- Formik asit (Sigma, Aldrich, St, Louis, MO, USA)
- Aseton (Sigma, Aldrich, St, Louis, MO, USA)
- Dietileter (Sigma, Aldrich, St, Louis, MO, USA)
- Asetonitril (Merck (Darmstadt, Germany)
- Toluen (Sigma, Aldrich, St, Louis, MO, USA)
- Florisil (0.150-0.250 mm, SIGMA-1125180100)
- β-Glucuronidase from Helix pomatia (Sigma-G0751-100KU)
- Deltametrin (Cayman-103-24172)

- Permetrin (Sigma-100-45614)
- Sipermetrin (Cyaman-103-24117)
- 3-PBA (Sigma-101-SC-238615)

3.4.Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Gaz kromatografi (Agilent 7890A gas chromatograph)
- Kütle Spektrometresi: 5975 Mass detector (MSD)
- Oto-örnekleyici: 7693B otomatik örnekleyici
- Program: MSDCHEM (Agilent, USA)
- İnkübatör (37.0 °C, Thermo Heraeus T6, Germany)
- Derin dondurucu (-22.0 °C, Sharp SJ-PT64R-HS)
- Işık mikroskobu (Leica DM1000, Germany)
- Kromatografi kolonu (dişi şilifli&fritli, 10x200 mm-NS 14/23, ISOLAB-066.11.001)
- DB-5 kolon (fused silika kapillar kolon, 30mx0.32 mm,0.25 µm- Agilent)
- Kartuş (Oasis HLB6 cc Vac Cartridge, 200 mg Sorbent per Cartridge, 30 µm, Waters-WAT106202)

3.5.Stok ve Kalibrasyon Standartların Hazırlanması

Her 3 piretroid ve metabolitin standartlarından yaklaşık 0.01 g alınıp, üzerine 100 mL toluen ile çözündürülerek, 10 µg/mL konsantrasyonda stok çözelti hazırlandı. Daha sonra bu çözeltilerin herbirinden ayrı ayrı 10 mL alınıp, 4 farklı standarttan oluşan

bir standart karışımı hazırlandı, hazırlanmış olan 40 mL'lik bu karışım n-hekzan ile 100 mL'ye tamamlanarak 10 µg/mL konsantrasyonda bir standart stok çözeltisi elde edildi (100 µg/mL). Elde edilen 10 µg/mL stok çözeltisinden, 5 µg/mL ile 7.5 µg/mL konsantrasyonlarında standart çalışma çözeltileri hazırlandı.

3.6.Standartların Çıkış Zamanlarının Belirlenmesi

Piretroidlerin ve metaboliti için hazırlanmış 10 µg/mL konsantrasyonundaki çalışma çözeltileri GC-MS cihazına enjekte edilerek her bir standartın ayrı ayrı çıkış zamanları belirlendi. Sonrasında 10 µg/mL konsantrasyonda hazırlanan standart karışım çalışma çözeltisi de GC-MS cihazına enjekte edilerek tüm standartlara ait kalibrasyon eğrileri Şekil 4.1.9.1, Şekil 4.1.9.2, Şekil 4.1.9.3, Şekil 4.1.9.4 'de gösterilmektedir.

3.7.Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) Analizi

3.7.1. Ekstraksiyon metodu:

GC-MS, DB-5 kolon ile yapıldı. Bunun için aşağıdaki koşullar ile çalışıldı;

Taşıyıcı gaz: helyum (2.0 mL/dk, sabit akış) kullanıldı.

Uygulama sıcaklık program; başlangıç sıcaklığı 80 °C, 1 dakika tutuldu, 10 °C/dk ila 160 °C, 5 dakika tutuldu, ardından 3 °C/dk ila 240 °C, ardından 24 °C/dk ila 300 °C'de 20 dakika tutuldu.

Enjektör ve dedektör; 300 °C'de çalıştırıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS 22 (IBM Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Nümerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ($\pm$) standart sapma ve ortanca (minimum değer-maksimum

değer) şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolardan yararlanılıp “Pearson ki kare testi” “Yates Süreklilik Düzeltmesi” ve “Fisher kesinlik (exact) testi” uygulanmıştır. Anlamli çıkan sonuçlar için “Bonferonni Düzeltmesi” yapılarak alt grup testi yapılmıştır. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki grup arasında istatistiksel anlamlılıklarda normal dağılan değişkenler için gruplar arası varyansların homojenliği “Levene testi” ile değerlendirilerek “Bağımsız Örneklemeler İçin T Testi” kullanılmıştır ve normal dağılmayan değişkenler için ise “Mann-Whitney U Testi” istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Değişkenlerin birbiriyle korelasyonlarını incelemek ve derecelerini saptamak için” Spearman Korelasyon Katsayısı”, “Pearson Korelasyon katsayısı” ve “Kontenjans Katsayısı” kullanılmıştır. İnfertil hastalara etki eden faktörlerin belirlenmesinde “Tek değişkenli lojistik regresyon analizi” yapılp, anlamlı çıkan bağımsız değişkenler katılarak tekrardan “Çok değişkenli lojistik regresyon analizi” yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p<0.05$ olarak alınıp gerekli durumlarda $p<0.001$ veya $p<0.10$ ilave edilerek yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

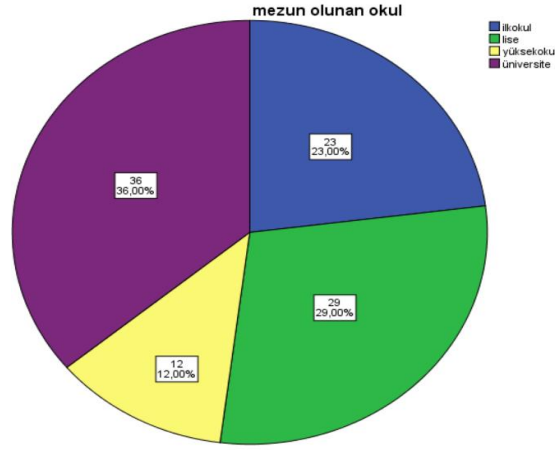
4.1. Anket Sonuçları

Çalışmaya katılan 100 hastanın demografik özellikleri Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2’ de verilmiştir. Hastaların yaşları 24 ile 53 yaş arasında, VKİ’leri (Vücut Kitle İndeksi) 17.92 ile 38.42 arasındadır. Hastaların evlilik süresi 1 ile 24 sene arasında olup, Karadeniz bölgesinde ikamet etme süreleri 6 ile 51 sene arasında olduğu bulundu. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde; ilkokul mezunu olan hastaların %23’lük dilime, üniversite mezunlarının %36’lık dilime sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.1.1). Sigara kullanan hastaların 32’si günde 1 paket sigara içip % 68.1’lik dilime sahip, alkol kullanan 24 hasta %24’lük dilime sahip, alkol kullanmayan 76 hasta %76’lık dilime sahip olduğu belirlendi.

Tablo 4.1.1: Hastaların genel özellikleri

Değişkenler		Tanımlayıcı istatistikleri
Yaş		37 ± 6
Vücut Kitle İndeksi		27.25 ± 3.66
Kaç yıllık evli olduğu		8.24 ± 5.41
Karadeniz bölgesindeki ikamet süresi(yıl)		30 ± 12
Çocuk sahibi olmak için tedavi görme durumu	Yok	72 (%72)
	Var	28 (%28)
Tedavi görenlerin tedavi süresi	1-2yıl	16 (%57)
	2-3 yıl	4 (%14)
	3-5yıl	3 (%11)
	>5yıl	5 (%18)
Sigara kullanımı	Yok	53 (%53)
	Var	47 (%47)
Sigara kullananların kullanım sıklığı	1pk/gün	32(%68.1)
	1pk/hftve ay	15(%31.9)
Alkol kullanımı	Yok	76 (%76)
	Var	24 (%24)
Alkol kullananların kullanım sıklığı	Haftada 1 veya	4 (%16.7)
	Ayda1	20(%83.3)

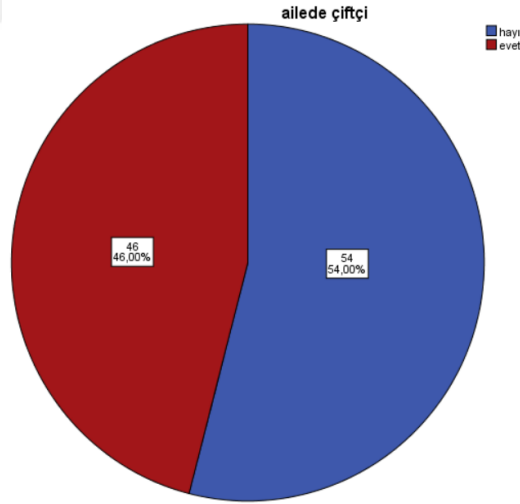
Nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum); kategorik değişkenler ise sayı(%) olarak sunulmuştur.



Şekil 4.1.1: Mezun olunan okul yüzdesi

Nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum); kategorik değişkenler ise sayı(%) olarak sunulmuştur.

Hastaların 46'sının ailesinde çiftçi bulunup %46'luk dilime sahip, 54 hastanın ise ailelerinde çiftçi bulunmayıp %54'lük dilime sahiptir. (Şekil 4.1.2).



Şekil 4.1.2: Ailede çiftçi varlığı

Kategorik değişkenler ise sayı(%) olarak sunulmuştur.

Tahıl tüketen hastaların 73'ü hergün tahıl tüketip, meyve ve sebzeyi hergün tüketenlerin %63'lük dilime sahip olduğu belirlendi. Et ürünü tüketen hastaların 34'ü hergün et ürünü tüketip, süt ürünü tüketen hastaların 69'u hergün süt ürünü tüketip,

ay ve-veya kahve tüketen hastaların 93'ü hergün tükettiğı belirlendi. Organik beslenmeye dikkat eden 31 hasta, bazen dikkat eden 37 hasta ve organik beslenmeye dikkat etmeyen 32 hasta olduğı görüldü. Hazır gıda tüketen 40 hasta, bazen tüketen 41 hasta ve hazır gıda tüketmeyen 19 hasta vardı. Sebze ve meyvelerde bulunan pestisid farkındalığı ile tarım ilaçlarının üreme sağığına etkisinin farkındalık durumları olan 33 hasta ve bu farkındalıklara sahip olmayan 50 hasta olduğı belirlendi.



Tablo 4.1.2: Hastaların genel özellikleri

Değişkenler		Tanımlayıcı istatistikleri
Ailede çiftçi var mı?	Yok	54 (%54)
	Var	46 (%46)
Tahıl tüketim sıklığı	Hergün	73 (%73)
	Haftada 3-4 defa	14 (%14)
	Ayda veya haftada 1	13 (%13)
Meyve sebze tüketim sıklığı	Hergün	63 (%63)
	Haftada 3-4	29 (%29)
	Ayda veya Haftada 1	8 (%8)
Et ürünü tüketim sıklığı	Hergün	34 (%34)
	Haftada 3-4	46 (%46)
	Ayda veya Haftada 1	20 (%20)
Süt ve veya süt ürünü tüketim sıklığı	Hergün	69 (%69)
	Haftada 3-4	24 (%24)
	Haftada 1 veya ayda 1 veya hiç	7 (%7)
Çay ve veya kahve tüketim sıklığı	Hergün	93 (%93)
	Haftada birkaç defa/ayda 1/hiç(0)	7 (%7)
Organik beslenmeye dikkat eder misiniz?	Evet	31 (%31)
	Hayır	32 (%32)
	Bazen	37 (%37)
Hazır gıda tüketimi	Evet	40 (%40)
	Hayır	19 (%19)
	Bazen	41 (%41)
Ne kadar sıklıkla dışarıdan yemek yersiniz?	Haftada 1	34 (%34)
	Haftada 2	10 (%10)
	Haftada 3	9 (%9)
	Daha fazla	30 (%30)
	Hiç+nadir	17 (%17)
Sebze ve meyvelerdeki pestisid farkındalık durumu	Evet	33 (%33)
	Hayır	50 (%50)
	Bazen	11 (%11)
Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisi farkındalık durumu	Evet	33 (%33)
	Hayır	50 (%50)
	Fikrim yok	17 (%17)

Kategorik değişkenler ise sayı(%) olarak sunulmuştur.

4.1.1. Semen parametrelerinin analiz sonuçları

Hastaların semen parametrelerinin özellikleri Tablo 4.1.1.1’de verilmiştir. Buna göre; hastaların cinsel perhiz süresi 2 ile 5 gün arasında olup, semen hacmi 1 ile 8.5 ml arasında değişmektedir. Hastaların sperm sayısı değerleri 0.2 ile 180 milyon arasında olup, toplam motilite değerleri %10 ile %100 arasındadır. Hastaların spermalarının progresif hareketli değerleri %6 ile %100 arasında, morfoloji değerleri %0 ile %30 arasında olduğu belirlendi. Hastaların oligospermi düzeylerinin durumları hakkında, hafif oligospermi seviyesinde 14 hasta, orta oligospermi seviyesinde 11 hasta ve şiddetli oligospermi seviyesinde 25 hasta olduğu görüldü.

Tablo 4.1.1.1: Hastaların semen parametrelerinin özellikleri

Semen parametreleri		Ortalama±standart sapma
Cinsel perhiz süresi		2.94 ± 0.67
Hacim		3.04 ± 1.29
Sperm sayısı(10 ⁶)		39.84 ± 42.83
Toplam motilite		63.98 ± 18.35
Progresif hareketli		44.33 ± 22.08
Morfoloji		4.48 ± 5.84
Oligozoospermi	Hafif	14 (%28)
	Orta	11 (%22)
	Şiddetli	25 (%50)

Nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma/ortanca(minimum-maksimum);

kategorik değişkenler ise sayı(%) olarak sunulmuştur.

4.1.2. İdrar örneklerinin GC-MS analiz sonuçları

Hastaların idrarda pestisid analizlerinin özellikleri Tablo 4.1.2.1’de verilmiştir. GC-MS için iyi bir doğrusallığa ($r^2 \geq 0.999$) sahip bir regresyon denklemi elde edildi. 3-PBA, sipermetrin, deltametrin ve permetrin için alıkonulma zamanı sırasıyla, 13.6; 38.6; 43.5; 35.4 olarak bulundu. Piretroidler ve 3-PBA için geri kazanım 3 kez yapıldı ve %84.82-%87.91 arasında bulundu. Sipermetrin, deltametrin, permetrin ve 3-PBA’nın saptama düzeyi (LOD) sırasıyla, 0.004 µg/L; 0.003 µg/L; 0.020 µg/L; 0.021 µg/Lolarak belirlendi.

Tablo 4.1.2.1: Hastaların idrarda pestisid düzeyleri

Değişkenler	Ortalama±standart sapma
3-PBA	4.176 ± 1.473
Permetrin	1.664 ± 1.112
Sipermetrin	0.104 ± 0.171
Deltametrin	0.120 ± 0.297

Nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

4.1.3. Semen örneklerinin GC-MS analiz sonuçları

Hastaların semen pestisid analizlerinin özellikleri Tablo 4.1.3.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1.3.1: Hastaların semen pestisid düzeyleri

Değişkenler	Ortalama±standart sapma Ortanca (min-mak) (µg/L)
3-PBA	4.829 ± 2.489 4.678 (0.289-12.087)
Permetrin	0.550 ± 0.578 0.447 (0.037-4.2)
Sipermetrin	0.668 ± 1.443 0.205 (0.009-8.494)
Deltametrin	0.045 ± 0.028 0.040 (0.002-0.225)

4.1.4. Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

Demografik değişkenlere göre fertil ve infertil grupların karşılaştırılması Tablo 4.1.4.1 ve Tablo 4.1.4.2’de verilmiştir. Buna göre; fertil olan hastaların yaşları infertil olan hastaların yaşlarına göre büyüktür ve bu büyüklük de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Fertil olanların evlilik süreleri infertil olan hastalara göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p<0.001$). Fertil olanların Karadenizdeki ikamet süreleri infertil olan hastalara göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Sigara kullanımına

göre fertil-infertil hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). İnfertil olanlarda sigara kullanmayan, fertil olanlarda sigara kullanan hastaların daha yüksek olduğu bulundu.



Tablo 4.1.4.1: Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler		İnfertil	Fertil	P
Yaş		33 (24-51)	41 (28-53)	<0.001 ^{a***}
Vücut Kitle İndeksi		27.01 ± 4.16	27.49 ± 3.09	0.512 ^b
Kaç yıllık evli		3.75 (1-24)	10 (1-23)	<0.001 ^{a***}
İkamet süresi		31(6-51)	36.5 (6-47)	0.012 ^{a*}
En son mezun olduğunuz okul	İlkokul	9 (%18)	14 (%28)	0.365 ^c
	Lise	13 (%26)	16 (%32)	
	Yüksekokul	8 (%16)	4 (%8)	
	Üniversite	20 (%40)	16 (%32)	
Sigara kullanımı	Yok	32 (%64)	21 (%42)	0.045 ^{d*}
	Var	18 (%36)	29 (%58)	
Sigara kullanım sıklığı	1pk/gün	11 (%61.1)	21 (%72.4)	0.627 ^d
	1pk/hafta+ay	7 (%38.9)	8 (%27.6)	
Alkol kullanımı	Yok	41 (%82)	35 (%70)	0.242 ^d
	Var	9 (%18)	15 (%30)	
Alkol kullanım sıklığı	Haftada 1veya2	3 (%33.3)	1 (%6.7)	0.130 ^e
	Ayda 1	6 (%66.7)	14 (%93.3)	

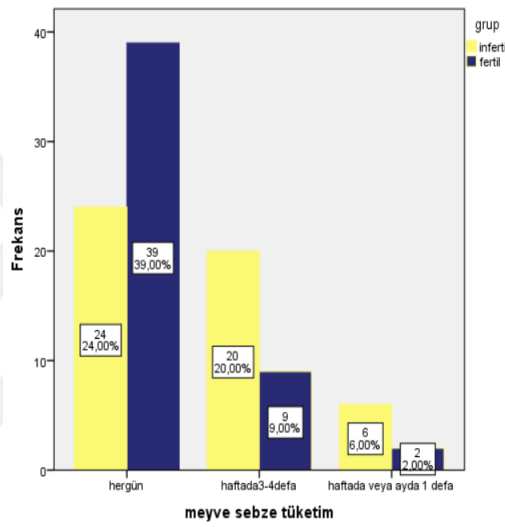
a: Mann-Whitney U testi;b: Bağımsız örneklemeler için T testi;c: Pearson Ki-Kare testi; d: Yates Süreklilik Düzeltmesi;e: Fisher Kesinlik testi;*p<0.05;***p<0.001

Tablo 4.1.4.2: Demografik değişkenlere göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler		İnfertil	Fertil	p
Ailede çiftçi	Yok	32 (%64)	22 (%44)	0.071 ^b
	Var	18 (%36)	28 (%56)	
Tahıl tüketimi	Hergün	34 (%68)	39 (%78)	0.224 ^a
	Haftada 3-4defa	10 (%20)	4 (%8)	
	Haftada veya ayda1defa	6 (%12)	7 (%14)	
Meyve sebze tüketimi	Hergün	24 (%48)	39 (%78)	0.008^{a**}
	Haftada 3-4defa	20 (%40)	9 (%18)	
	Haftada veya ayda1defa	6 (%12)	2 (%4)	
Et tüketimi	Hergün	15 (%30)	19 (%38)	0.530 ^a
	Haftada3-4defa	23 (%46)	23 (%46)	
	Haftada veya ayda1defa	12 (%24)	8 (%16)	
Süt ve veya süt ürünleri tüketimi	Hergün	28 (%56)	41 (%82)	0.019^{a*}
	Haftada 3-4defa	17 (%34)	7 (%14)	
	Haftada veya ayda1defaveya hiç	5 (%10)	2 (%4)	
Çay ve veya kahve tüketimi	Hergün	46 (%92)	47 (%94)	0.500 ^c
	Haftada birkaç/ayda1/hiç(0)	4 (%8)	3 (%6)	
Organik beslenmeye dikkat etme durumu	Evet	10 (%20)	21 (%42)	0.046^{a*}
	Hayır	20 (%40)	12 (%24)	
	Bazen	20 (%40)	17 (%34)	
Hazır gıda tüketimi	Evet	22 (%44)	18 (%36)	0.419 ^a
	Hayır	7 (%14)	12 (%24)	
	Bazen	21 (%42)	20 (%40)	
Dışarıdan yemek yeme sıklığı	Haftada 1	16 (%32)	18 (%36)	0.176 ^a
	Haftada 2	8 (%16)	2 (%4)	
	Haftada 3	6 (%12)	3 (%6)	
	Daha fazla	14 (%28)	16 (%32)	
	Hiç+çok nadir	6 (%12)	11 (%22)	
Sebze ve meyvelerdeki pestisid farkındalık durumu	Evet	6 (%12)	13 (%26)	0.090 ^a
	Hayır	40 (%80)	30 (%60)	
	Bazen	4 (%8)	7 (%14)	
Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisi farkındalık durumu	Evet	12 (%24)	21 (%42)	0.027^{a*}
	Hayır	25 (%50)	25 (%50)	
	Fikrim yok	13 (%26)	4 (%8)	

a: Pearson Ki-Kare testi;b: Yates Süreklilik Düzeltmesi;c: Fisher Kesinlik testi;*p<0.05;**p<0.01

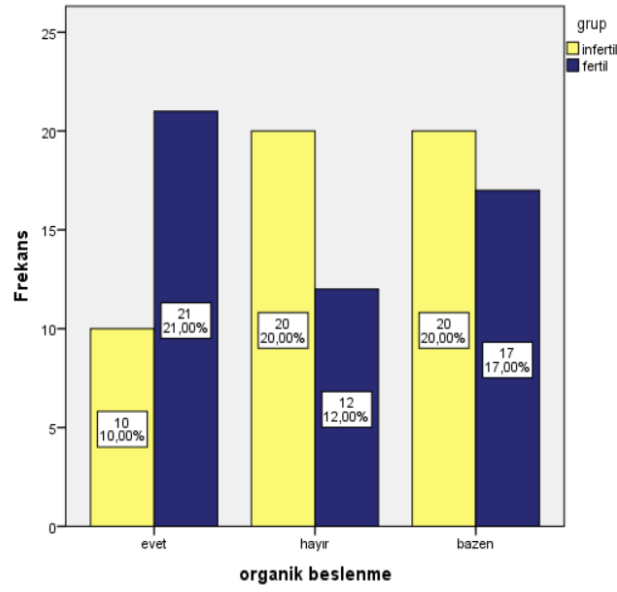
Hem fertil hem infertil hastalarda alkol kullanmayan hastaların daha fazla olduğu gözlenmektedir. Fertil olanlarda ailede çiftçi sayısı daha çok iken, infertil olanlarda daha azdır. İnfertil ve fertil olan hastaların çoğu hergün tahıl tüketmektedir ve tahıl tüketimine göre aralarında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$). Her iki grupta da meyve-sebze tüketim sıklığı hergün olan daha fazladır ve hergünden daha aza doğru azalmaktadır. Fertil bireylerin infertil bireylere göre hergün daha fazla meyve-sebze tükettiği görülmektedir. Fertil-infertil hastaların meyve sebze tüketimi sıklığı arasında anlamlı bir fark saptandı ($p<0.01$) (Şekil 4.1.4.1).



Şekil 4.1.4.1: Meyve sebze tüketimi inferil-fertil karşılaştırılması

a: Mann-Whitney U testi;b: Bağımsız örneklemeler için T testi;c: Pearson Ki-Kare testi; d: Yates Süreklilik Düzeltmesi;e: Fisher Kesinlik testi;* $p<0.05$;*** $p<0.001$

Gruplara göre süt ve veya süt ürünleri tüketim sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki belirlendi ($p<0.05$). Fertil olanların infertil olan hastalara göre daha sıklıkta süt ve veya süt ürünleri tükettikleri bulundu. Süt ve veya süt ürünleri tüketim sıklığı düşük olan hastaların çoğu infertil olan hastalardır. Organik beslenenlerin sayısı fertil olan bireylerde daha fazladır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 4.1.4.2). Grupların sebze ve meyvelerde bulunan pestisid farkındalığına göre aralarında anlamlı bir fark saptandı ($p>0.05$). Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisinin farkındalık durumuna göre anlamlı fark belirlendi ($p<0.05$). Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisine farkındalığı olanların sayısı fertil olan hastalarda daha fazladır.



Şekil 4.1.4.2: Organik beslenme inferil-fertil karşılaştırılması

a: Mann-Whitney U testi;b: Bağımsız örneklem için T testi;c: Pearson Ki-Kare testi; d: Yates Süreklilik Düzeltmesi;e: Fisher Kesinlik testi;*p<0.05;***p<0.001

4.1.5. Fertil-İnfertil Hasta Gruplarının Semen Parametrelerine Göre Karşılaştırılması

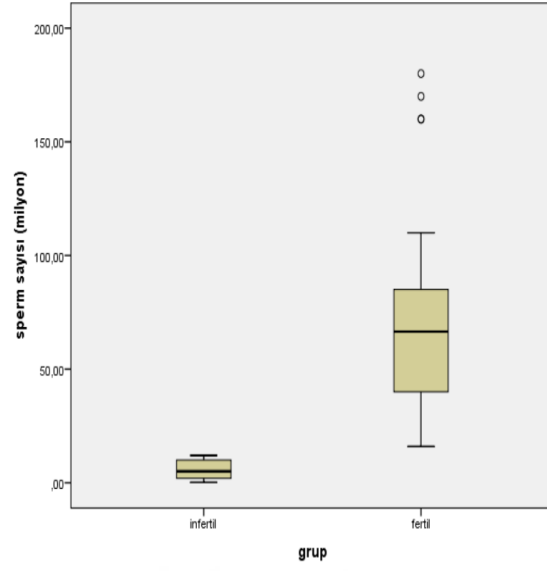
Fertil-infertil hastaların semen parametrelerine göre karşılaştırılması Tablo 4.1.5.1’de verilmiştir. Fertil hastalarda sperm sayısı infertil hastalara göre daha yüksektir (Şekil 4.1.5.1). Fertil hastalarda sperm motilitesi infertil hastalara göre daha yüksektir (Şekil 4.1.5.2). Fertil hastalarda sperm morfoloji oranı infertil hastalara göre daha yüksektir (Şekil 4.1.5.3).

Tablo 4.1.5.1: Semen parametrelerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

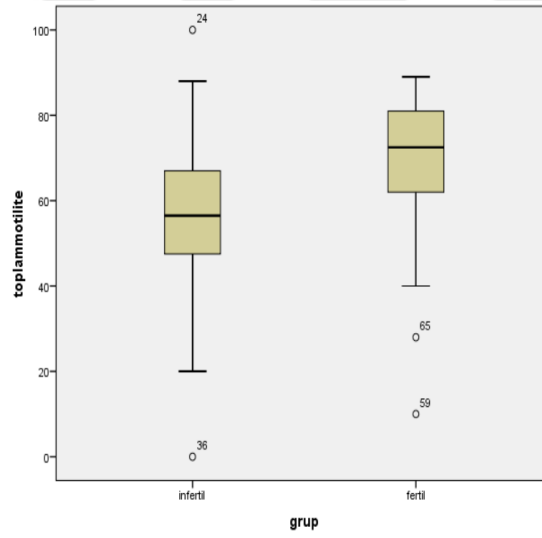
Değişkenler	İnfertil (µg/L)	Fertil (µg/L)	P
Cinsel perhiz süresi	3 (2-5)	3 (2-5)	0.105 ^a
Volüm	2.5 (1-8.5)	3 (1.5-7)	0.263 ^a
Sperm sayısı (10 ⁶)	5 (0.2-12)	66.5 (16-180)	<0.001 ^{a***}
Toplam motilite	57 (20-100)	72.5(10-89)	<0.001 ^{a***}
Progresif hareketli	40.07 ± 22.08	48 ± 21.62	0.084 ^b
Morfoloji	1 (0-10)	5 (1-30)	<0.001 ^{a***}

Normal dağılan nümerik değişkenler *ortalama ± standart sapma*, normal dağılmayan nümerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

a: Mann-Whitney U testi;b: Bağımsız örneklemeler için t testi



Şekil 4.1.5.1: Sperm sayısı infertil-fertil karşılaştırması



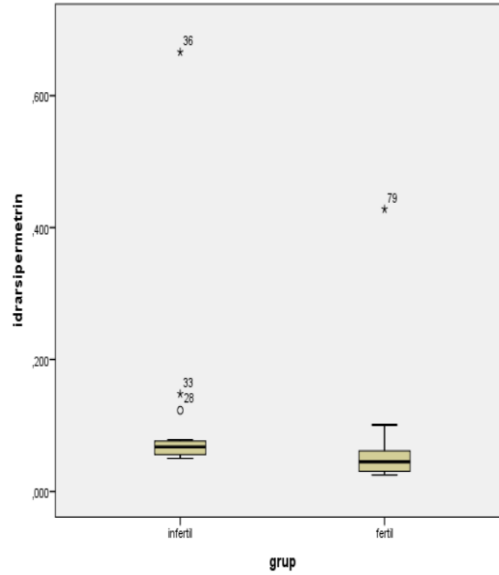
Şekil 4.1.5.2: Toplam motilite infertil-fertil karşılaştırılması

Tablo 4.1.6.1: İdrarda pestisid düzeylerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	İnfertil (µg/L)	Fertil (µg/L)	P
3-PBA	5.357 (2.444-6.421)	3.95 (2.542-6.442)	0.923 ^a
Permetrin	1.207 (0.97-3.327)	1.542 (0.131-3.306)	0.814 ^a
Sipermetrin	0.109 (0.069-0.666)	0.05 (0.025-0.101)	0.002^{a**}
Deltametrin	0.042 (0.037-0.060)	0.029 (0.022-1.107)	0.301 ^a

Normal dağılmayan nümerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

a: Mann-Whitney U testi



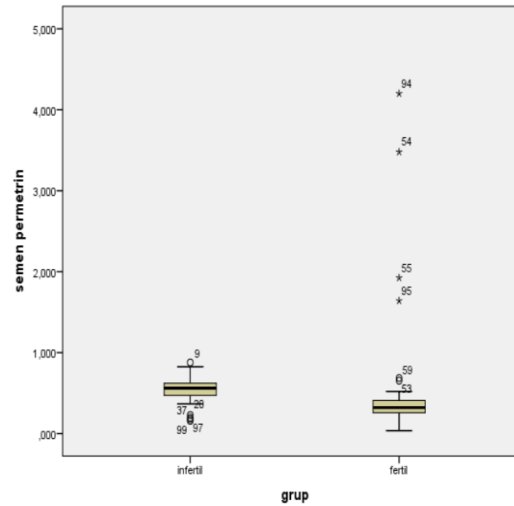
Şekil 4.1.6.1: İdrar sipermetrin infertil-fertil karşılaştırılması

Tablo 4.1.6.2: Semen parametreleri ile pestisid düzeylerine göre fertil-infertil gruplarının karşılaştırılması

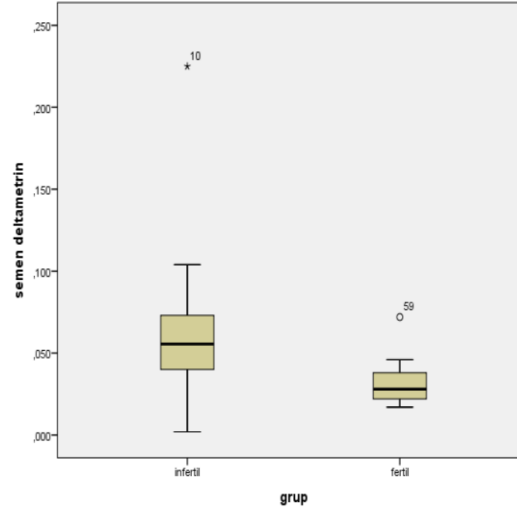
Değişkenler	İnfertil (µg/L)	Fertil (µg/L)	p
3-PBA	5.594 (0.289-12.087)	4.434 (0.355-11.424)	0.080 ^a
Permetrin	0.562 (0.157-0.878)	0.322 (0.037-4.2)	<0.001 ^{a***}
Sipermetrin	0.337 (0.009-8.494)	0.135 (0.046-1.513)	<0.001 ^{a***}
Deltametrin	0.055 (0.002-0.225)	0.028 (0.017-0.072)	<0.001 ^{a***}

Normal dağılmayan nümerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

a: Mann-Whitney U testi;***p<0.001



Şekil 4.1.6.2: Semen permetrin infertil-fertil karşılaştırılması



Şekil 4.1.6.3: Semen delta metrin infertil-fertil karşılaştırılması

Normal dağılmayan nümerik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

a: Mann-Whitney U testi

4.1.7. Semen değişkenleri ile idrarda pestisid analizleri arasındaki ilişki

Semen değişkenleri ile idrarda pestisid analizleri arasındaki ilişki Tablo 4.1.7.1’de verilmiştir. Buna göre toplam motilite ile idrar sipermetrin arasında negatif yönlü %54.2’lik orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.001$). Morfoloji ile idrar permetrin arasında negatif yönlü %32.6’lık zayıf korelasyon olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Geri kalan semen değişkenleri ile idrarda pestisid analizleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.1.7.1: Semen parametreleri ile idrarda pestisid düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler		3-PBA	Permetrin	Sipermetrin	Deltametrin
Cinsel perhiz süresi	r	-0.096 ^a	0.124 ^a	0.105 ^a	-0.359 ^a
	p	0.479	0.440	0.541	0.110
Volüm	r	-0.256 ^b	-0.192 ^b	-0.027 ^b	-0.003 ^a
	p	0.055	0.229	0.874	0.989
Sperm sayısı(10 ⁶)	r	0.041 ^b	-0.110 ^b	-0.204 ^b	-0.128 ^a
	p	0.763	0.493	0.233	0.579
Toplam motilite	r	-0.149 ^b	-0.062 ^b	-0.542 ^b	-0.007 ^a
	p	0.288	0.708	0.001**	0.976
Progresif hareketli	r	0.029 ^b	-0.208 ^b	-0.083 ^b	-0.036 ^a
	p	0.838	0.210	0.653	0.883
Morfoloji	r	0.001 ^a	-0.326 ^a	-0.297 ^a	-0.049 ^a
	P	0.996	0.040*	0.088	0.837

a: Spearman Korelasyon Katsayısı ;b: Pearson Korelasyon Katsayısı;*p<0.05;**p<0.01

4.1.8. Semen değişkenleri ile semende pestisid analizleri arasındaki ilişki

Semen değişkenleri ile semende pestisid analizleri arasındaki ilişki Tablo 4.1.8.1’de verilmiştir. Cinsel perhiz süresi, volüm, toplam motilite ve progresif hareketli ile semende pestisid analizleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05). Sperm

sayısı ile semen sipermetrin ve semen deltametrin (Şekil 4.1.8.1) arasında negatif yönlü sırasıyla % 32.3 ve %31.5'lik zayıf düzeyde ilişki belirlendi ($p<0.01$). Morfoloji ile semen 3-PBA, semen permetrin arasında negatif yönlü sırasıyla %21.3'lük ve %23.3'lük zayıf ilişki saptanırken ($p<0.05$), semen deltametrin ile %37.9'luk orta düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı ($p<0.001$).

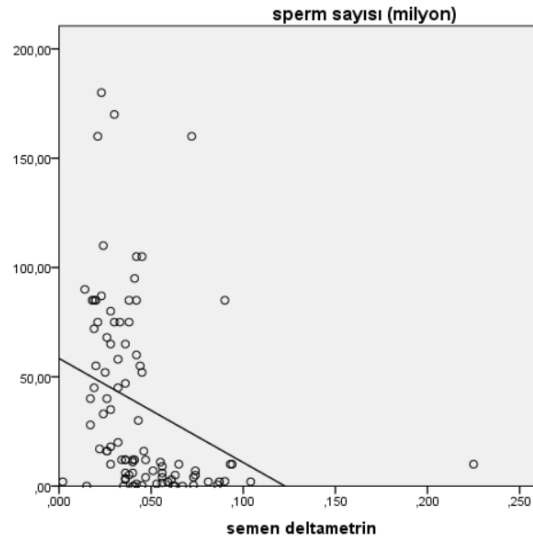


Tablo 4.1.8.1: Semen değişkenleri ile semende pestisid analizleri arasındaki ilişki

Değişkenler		3-PBA	Permetrin	Sipermetrin	Deltametrin
Cinsel perhiz süresi	R	0.015 ^a	0.145 ^a	0.163 ^a	0.096 ^a
	P	0.884	0.150	0.119	0.362
Volüm	R	-0.054 ^b	0.081 ^b	-0.160 ^a	0.061 ^b
	P	0.596	0.421	0.125	0.561
Sperm sayısı(10 ⁶)	R	-0.070 ^b	0.060 ^b	-0.323 ^a	-0.315 ^b
	P	0.487	0.552	0.001**	0.002**
Toplam motilite	R	-0.293 ^b	0.163 ^b	-0.004 ^a	-0.272 ^b
	P	0.004	0.115	0.971	0.011
Progresif hareketli	R	0.190 ^b	0.151 ^b	-0.083 ^a	-0.097 ^b
	P	0.069	0.149	0.653	0.374
Morfoloji	R	-0.213 ^a	-0.233 ^a	-0.162 ^a	-0.379 ^a
	P	0.037*	0.023*	0.128	<0.001***

a: Spearman Korelasyon Katsayısı ;b: Pearson Korelasyon Katsayısı

*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001



Şekil 4.1.8.1: Sperm sayısı ile semen delta metrin negatif korelasyon grafiği

a: Spearman Korelasyon Katsayısı ;b: Pearson Korelasyon Katsayısı

*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001

4.1.9. İnfertil olmasına etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

İnfertil olmasına etki eden faktörlerin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.1.9.1 ve Tablo 4.1.9.2’de verilmiştir. Diğer faktörlerin etkisi göz ardı edildiğinde birbirinden bağımsız olarak incelendi.

Yaş değişkeni ile Karadeniz bölgesinde ikamet etme süresi arasında ilişki olduğu belirlendi (<0,001). Bu ilişkinin pozitif yönlü % 45.9’luk orta düzeyde ilişki olduğu saptandı. Yaş, evlilik süresi arttıkça infertil olması azalmaktadır ve istatistiksel olarak infertil olmasını etkilemektedir. Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre, ailede çiftçi olanların olmayanlara göre infertilite riski artmaktadır. Meyve-sebze az ya da nadir tüketenlerin hergün tüketenlere göre infertilite riski artmaktadır. Süt ve veya süt ürünleri tüketim sıklığı az ya da hiç olanların infertil olma riski daha sık olanlara göre daha fazladır. Sebze-meyvelerde bulunan pestisid farkındalığı olmayanların, olanlara göre infertilite riski daha fazladır.

Tablo 4.1.9.1: İnfertil olmasına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi.

Değişkenler	Tek değişkenli lojistik regresyon		Çok değişkenli lojistik regresyon	
	OR (%95 GA)	p değeri	OR(%95GA)	p değeri
Yaş	0.854 (0.791-	<0.001***	0,873 (0.750-	0.078
Vücut Kitle İndeksi	0.964 (0.865-	0.508		
Kaç yıllık evli olduğu	0.795 (0.715-	<0.001***	0.894 (0.742-	0.242
İkamet süresi (Karadeniz)	0.968 (0.936-	0.057		
Sigara içme durumu	2.455 (1.097-	0.029*	6.446 (0.917-	0.061
Alkol kullanımı	1.952 (0.762-	0.164		
Ailede çiftçi durumu	2.263 (1.013-	0.046*	10.604 (1.419-	0.021*
Organik beslenme	2.111 (0.892-	0.089		
Hazır gıda tüketimi	1.940 (0.693-	0.207		
Tahıl tüketim	2.868 (0.824-	0.098		
Et tüketim	1.267 (0.520-	0.603		
Meyve-sebze tüketim	3.611 (1.415-	0.007**	1.791 (0.208-	0.596
Süt ve veya süt ürünleri tüketimi	3.556 (1.305-	0.013*	2.595 (0.387-	0.326
Çay ve veya kahve tüketimi	1.362 (0.289-	0.696		
Sebze ve meyvelerdeki pestisid	2.667 (1.090-	0.032*	2.082 (0.309-	0.451
Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisi	2.293 (0.972-	0.058	3.939 (0.454-	0.214

OR: Odds Oranı; G.A.:Güven Aralığı *p<0.05;**p<0.01;***p<0.001

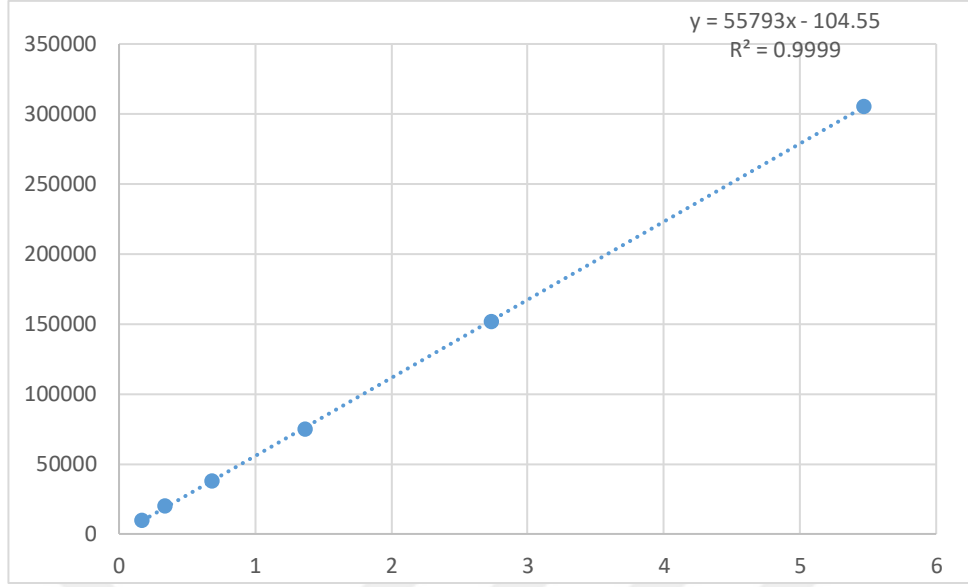
Tablo 4.1.9.2: İnfertil olmasına etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi.

Değişkenler	Tek değişkenli lojistik regresyon		Çok değişkenli lojistik regresyon	
İdrar 3-PBA	0.995 (0.786-	0.966		
İdrar pertmetrin	1.001 (0.996-	0.588		
İdrar sipmetrin	38.395 (0.025-	0.330		
İdrar deltametrin	0.041(0.000-	0.615		
Semen 3PBA	1.093 (0.933-	0.270		
Semen pertmetrin	0.860 (0.417-	0.683		
Semen sipmetrin	3.631 (0.928-	0.064		0.243
Semen deltametrin	3,505 (1.53-8.016)	<0.001		0.005**

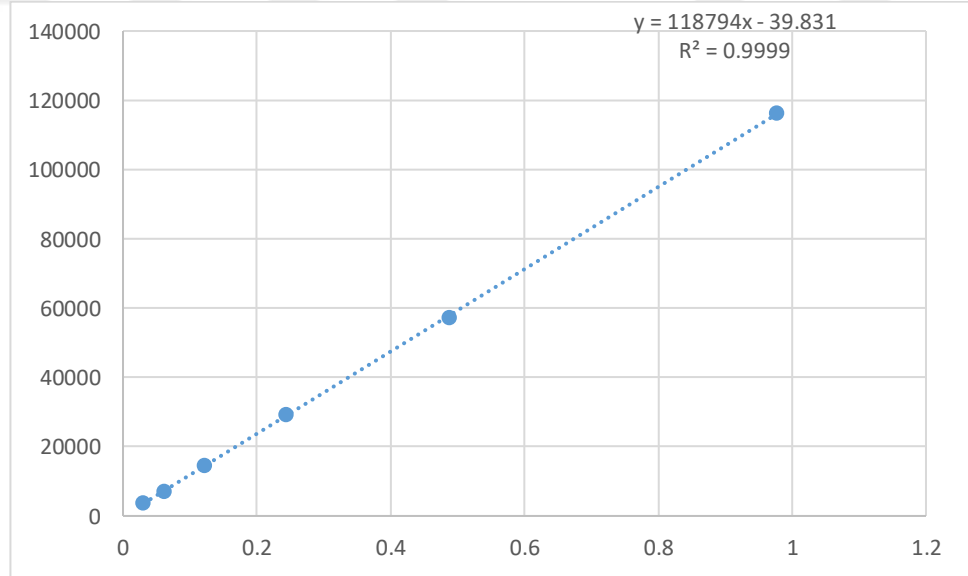
OR: Odds Oranı; G.A.:Güven Aralığı *p<0.05;**p<0.01;***p<0.001

Anlamli çıkan faktörler bir arada incelendiğinde infertil olmasını, semen deltametrin ve ailede çiftçi olmasının etkilediği saptandı. Semen deltametrin değeri arttıkça infertil olma riski oldukça çok artmaktadır ve aynı zamanda ailede çiftçi olması da infertil riskini arttırmaktadır.

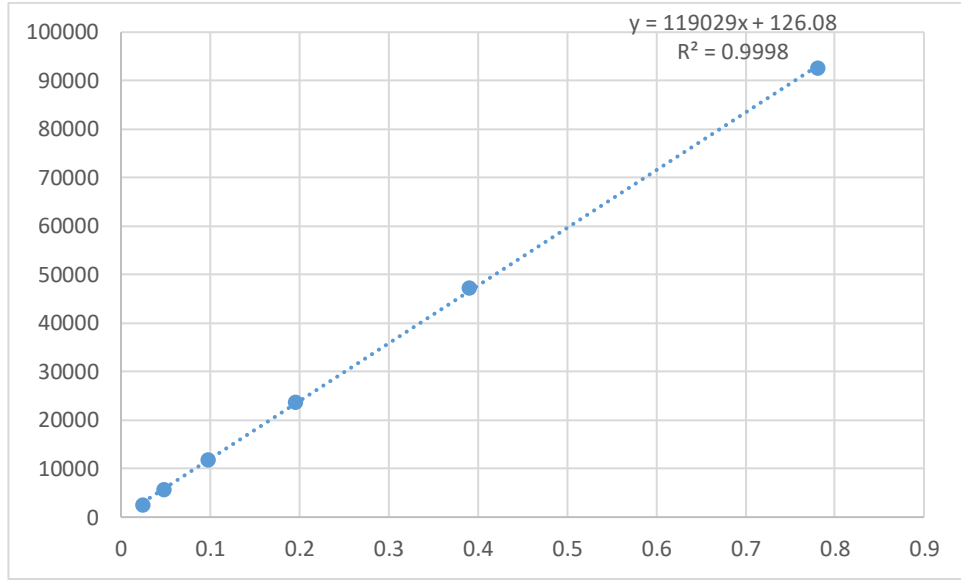
GC-MS cihazına enjekte edilerek tüm standartlara ait 3-PBA şekil 4.1.9.1’de, sipmetrin şekil 4.1.9.2’de, deltametrin şekil 4.1.9.3’de ve pertmetrin şekil 4.1.9.4’de kalibrasyon eğrileri gösterilmiştir. Kalibrasyon grafikleri derişime (ppm) karşı alan değeri kullanılarak çizilmiştir.



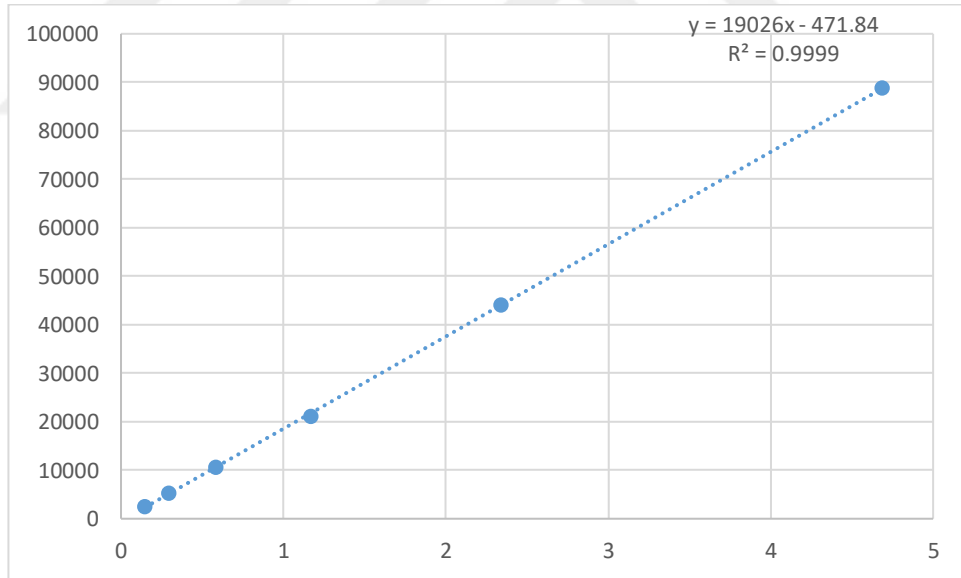
Şekil 4.1.9.1: 3-PBA'nın kalibrasyon grafiği



Şekil 4.1.9.2: Sipermetrinin kalibrasyon grafiği



Şekil 4.1.9.3: Deltametrinin kalibrasyon grafiği



Şekil 4.1.9.4: Permetrinin kalibrasyon grafiği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son zamanlarda infertilite şikayeti ile üroloji kliniğine başvuran bireylerin sayısının geçmiş yıllara göre önemli oranda arttığı görülmektedir. Erkek infertilitesinin nedenleri arasında semen kalitesinin bozulmasına neden olan endokrin bozucu çevresel kirleticiler sorumlu tutulmaktadır. Bu kirleticilerin önemli bir grubunu da piretroid pestisidler oluşturmaktadır. Piretroid maruziyetinin ele alındığı çalışmalarda piretroidlerin daha çok östrojenik etkileri ele alınmıştır, ancak son yapılan çalışmalarda erkek infertilitesinde anti-androjenik etkili piretroidlerin de önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir (Han vd., 2008; Meeker vd., 2008; Meeker vd., 2009; Radwan vd., 2014).

Wang vd. (2015)'ın yaptıkları *in vitro* çalışmada ise; sipermetrinin İnterlökin 6 (IL-6) ile indüklenen AR aktivasyonunu baskılayarak liganddan bağımsız olarak anti-androjen etki gösterdiğini rapor etmektedir. Sipermetrinin, testis lezyonlarına, sperm sayısının azalmasına, sperm motilitesinde ve sperm morfolojisinde anormalliğe neden olması nedeniyle, erkek üreme fonksiyonlarını etkileyen çevresel bir faktör olabileceğini vurgulamaktadır (Hu vd., 2011). Erkek infertilite sorunlarının % 90'ının sperm sayısı ile ilgili olduğu ve ayrıca sperm sayısı ile semen parametreleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Kumar ve Singh, 2015). Bu çalışmada oligozoospermisi olan infertil erkeklerden ve oligozoospermisi olmayan fertil erkeklerden alınan semen/idrar örneklerinde sipermetrin düzeylerinde anlamlı bir artışın olduğu ve semen parametreleri (toplam sperm motilitesi, sperm sayısı) ile bu piretroid arasında negatif bir ilişkili olduğu belirlendi. Bizim bulgularımızda anti-androjenik etkisi olduğu bildirilen sipermetrinin, hastaların oligospermi olma durumlarına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hem semen hem de idrar örneklerinde deltametrin düzeyinin yüksek olduğu, ayrıca semende belirlenen deltametrin düzeyinin sperm morfolojisi/sperm sayısı ile aralarında negatif anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizine göre deltametrin değeri arttıkça infertil olma riskinin arttığı görüldü. İdrar/semen örneklerindeki permetrin düzeyi ile sperm morfolojisi arasında da yine negatif ve anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Literatür taramalarında;

deltametrin ve permetrinin erkek infertilitesi veya semen kalitesi üzerine etkisini gösteren çalışmaların daha çok deney hayvanlarında yapıldığı görülmektedir (Abdel-Maksoud vd., 2018; Manikkam vd., 2012; Slima vd., 2017). Bu nedenle, semen ve idrar örneklerindeki deltametrin ve permetrin düzeylerinin semen kalitesi üzerine etkilerine ilişkin bu klinik çalışmanın verileri sonraki yapılacak çalışmalar için bir baz oluşturabilir.

Piretroidler lipofilik ve küçük moleküllü olmaları nedeniyle kan-testis bariyerinden geçebilmektedir (Jurewicz vd., 2015). Sipermetrin, deltametrin, permetrin ve daha birçok piretroidin ana metaboliti olan 3-PBA'nın idrarda bulunması, piretroidlere maruz kalındığının önemli bir göstergesidir (Hu vd., 2020; Xia vd., 2008). Çevresel olarak piretroidlere maruz kalmanın erkeklerde semen kalitesini ve üreme hormonlarıyla ilişkisinin infertil erkeklerde araştırıldığı bir araştırmada; piretroid metabolit düzeyleri ile semen parametreleri (anormal morfoloji ve sperm konsantrasyonu) ve testosteron seviyesi arasında anlamlı bir ilişkili olduğu bildirilmektedir (Radwan vd., 2014). Polonya'da yapılan bir çalışmada, infertilite kliniğine başvuran infertil erkeklerin idrar 3-PBA değerlerinin 0.17 µg/L (geometrik ort) olarak bulunmuştur (Jurewicz vd. 2015). Ji vd. (2011)'nin yaptıkları çalışmada, infertil tanısı konan Çinli erkeklerin idrar 3-PBA değeri 0.79 µg/g kreatin (median) olarak bildirilmektedir. 3-PBA ile ilgili çalışmalarda genellikle idrardaki düzeyleri ve semen parametreleri arasındaki ilişkileri konusunda çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada ise; 3-PBA'nın hem idrar hem de ilk defa semen örneklerindeki kalıntı düzeyleri araştırıldı. Bizim çalışmamızda bu örneklerde bulduğumuz 3-PBA değerinin, diğer ülkelerde yapılan çalışmalardaki sonuçlardan çok daha yüksek olduğu fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı bulundu. Piretroidlerin 3-PBA ve diğer metabolitlerinin idrardaki artan seviyeleri ile testosteron miktarında, spermatozoa konsantrasyonunda ve motilitesinde azalma, anormal morfoloji ve DNA fragmentasyonunda artışın orantılı olduğu bildirilmektedir (Meeker vd., 2008; Radwan vd., 2014). Piretroid metabolitleri ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi infertil Çinli erkeklerde değerlendiren Hu vd (2020)'nin çalışmasında, idrar 3-PBA değeri 0.46 µg/g kreatin (median), 3-PBA ile sperm morfolojisi arasında negatif ilişki olduğu belirlendi (Hu vd., 2020). Bu çalışmada da bu negatif ilişkiyi belirledik fakat idrar 3-PBA düzeyleri ile değil semen 3-PBA düzeyleri ile sperm morfolojisi

arasında bulundu. Sperm morfolojisi, sağlıklı bir sperm ve fertilite için oldukça önemlidir (Mehrpour vd., 2014). Bu nedenle, çevresel piretroidlerin neden olduğu kötü semen kalitesinin potansiyel mekanizmaları hakkında hem daha büyük örneklemelerde hem de yalnızca idrar örneklerinde değil semen örneklerinde de çalışılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Semen kalitesini etkileyen faktörlerden biri de coğrafi farklılıklardır. Her bölgenin çevresel maruziyetleri, çevre mevzuatı ve politikası farklı olabilmektedir (Phillips ve Tanphaichitr, 2008). İnfertilitenin görülme oranı ve kimyasalların maruziyetleri ülkeler arasında hatta ülkenin bölgeleri arasında bile değişebilmektedir. (Abarikwu, 2013; Mehrpour vd., 2014). İnfertilite kliniğine gelen erkeklerin piretroid maruziyetinin araştırıldığı 2003-2022 yılları arasında yapılan çalışmalar ülkeler bazında değerlendirildiğinde, Çin (Han vd., 2008; Ji vd., 2011; Xia vd., 2008), Amerika (Meeker vd., 2008; Meeker vd., 2009) ve Polonya (Jurewicz, 2015; Radwan vd., 2014) gibi çok az ülkelerde ayrıca çalışmaların son 15 yılda yapıldığı görülmektedir. Piretroid maruziyeti ile semen parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; ülkeler bazında bile çelişkiler bulunabilmektedir. Semen kalitesini etkileyen pek çok faktör etkili olabilmektedir. Bu nedenle semen kalitesindeki bireyler arası varyasyonlar için farklı ülkelerde ve farklı üreme sistemi hastalıkları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Radwan vd., 2014).

Bizim çalışma grubumuz ülkemiz için önemli bir tarım bölgesi olması açısından, ayrıca çay ve fındık üretimi konusunda dünyada önemli bir yere sahip olması nedeniyle Karadeniz bölgesinde ikamet eden hastalardan oluşturuldu. Karadeniz bölgesi fındık üretiminde dünyada ilk sırada yer almakta ve dünya fındık üretiminin %70'i burada yapılmaktadır (Erköse vd., 2020). Ayrıca çay ve mısır üretimi de oldukça yaygındır (Dündar, 2016). Bu çalışmada, hastaların Karadeniz bölgesinde ikamet etme sürelerinin 6 ile 51 yıl arasında olduğu, fertil olan hastaların Karadeniz bölgesindeki ikamet sürelerinin infertil olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). Karadeniz bölgesinin önemli illerinden biri olan Samsun'da 2017 yılında yapılan bir Yüksek Lisans Tez çalışmasında, Üroloji polikliniğine infertilite ve diğer ürolojik sorunlar ile gelen 133 infertil erkek hastanın riskli yaşam biçiminin, sigara, alkol,

VKİ, mesleki maruziyet gibi faktörlerin sperm parametreleri (sperm sayısı, sperm motilitesi, morfolojisi) üzerine etkisi araştırılmıştır. Oligosperminin şiddeti belirtilmese de infertil hastaların %29'unda oligozoospermiye rastlandığı bildirilmektedir (Bal, 2017). Bizim hasta gruplarındaki oligo düzeyleri değerlendirildiğinde, %28'inde hafif oligo ve %50'sinde şiddetli oligospermi seviyesinde olduğu belirlendi. Bu bölgedeki infertil hastaların benzer oranda oligospermik olduğu görülmektedir. Emokpae vd. (2007)'nin Nijerya'da 4 yıl boyunca (2001-2004) 28 ila 56 yaşları arasında toplam 500 erkek hasta ile yaptıkları bir çalışmada; oligozoospermi hastalarının %22'sinde, şiddetli oligozoospermi olanların %41'inde ve azospermik hastaların %43'ünde hormonal anormallikler tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubumuzdaki şiddetli oligozoospermi hasta yüzdesi ile bu çalışma sonuçlarının benzer olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastalardan detaylı bir hormon analizleri istenmediği için hastaların hormon seviyeleri karşılaştırılamadı.

Türk toplumunda infertil çiftlere aile büyüklüklerinin ve sosyal çevrenin baskısı nedeniyle ve toplumun beklediği rolleri karşılayamamanın verdiği mutsuzluk nedeniyle, evlilik ilişkilerinin olumsuz etkilendiği bildirilmektedir (Yücesoy vd., 2021). Bizim sonuçlarımızda da infertil hastaların evlilik sürelerinin anlamlı oranda ($p<0.001$) fertil hastalara kıyasla kısa süreli olduğunun görülmesi bu görüşü desteklemektedir.

Hastaların yaş grupları incelendiğinde; infertil yaş grubunun yaş ortalaması fertil gruptan daha genç bulundu ($p<0.001$). Yıllara göre Türk erkeklerinde semen kalitesinde olabilecek değişikliklerin belirlenmesine yönelik Ülkemizde yapılan bir Yüksek Lisans Tez çalışmasında, 1995-2011 yılları arasındaki veriler ele alınmıştır. Yaş gruplarında spermdeki toplam hareketlilik değerinin yıllara göre değerlendirildiğinde; sperm toplam hareketliliğinin yaş gruplarında azalma eğiliminde olduğu ve bu azalma oranının en fazla da 36-40 yaş aralığında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, özellikle 18-40 yaş aralığındaki hasta gruplarında sperm sayısı ve sperm hareketliliğinde, 30-31 yaş grubunda ise, sperm miktarında bir azalma olduğu rapor edilmektedir (Karababa, 2012). Bizim çalışmamızda da infertil gruptaki hastaların daha genç yaşta olduğunun görülmesi ve özellikle sperm sayısı,

toplam motilitenin azalması ve abnormal morfolojinin anlamlı oranda azalmanın görülmesi bu tez verileri ile örtüşmektedir. Bu durum tüm dünyada nesillerin devamı açısından ele alındığından, literatürlerde ciddi bir endişe vurgusu yapılmakla birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak da görünmektedir.

Diyet, genel popülasyonda piretroidlere maruz kalmanın birincil yoludur ve sperm kalitesini etkileyebilecek önemli faktörlerdendir (Marić vd., 2021). Bu çalışmada, fertil bireylerin infertil bireylere göre hergün daha fazla meyve-sebze tükettiği ($p<0.01$), organik beslenmeye dikkat ettiği ($p<0.05$) ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. Hastalara pestisid farkındalığı ve tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisi sorgulandığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Tarım ilaçlarının üreme sağlığına etkisine farkındalığı olanların sayısı fertil olan hastalarda daha fazladır.

Sigara, erkek infertilitesini etkileyen önemli faktörlerden biri olmakla birlikte, sigaranın semen kalitesi üzerindeki toksik etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (El-Melegy, 2011). İnfertil hastalarda sigara kullananların sayısı fertil hastalara göre daha az olduğu ($p<0.05$), ancak sigara kullanım sıklığı ile fertil-infertil hastalar arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) bulundu. Sigaranın semen kalitesi üzerindeki etkisini net olarak infertil erkeklerde görmek daha olasıdır. Çünkü infertil hastalarda birincil düzeyde bozulmuş sperm parametreleri bulunmaktadır (Harlev vd., 2015). Ayrıca pasif içici olma durumunun da daha büyük hasta gruplarında araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, dünya çapında semen kalitesinin bozulması ve buna bağlı olarak erkek infertilitesinin potansiyel nedenleri ve risk faktörlerine ilişkin daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Genel popülasyonun maruziyetinin fazla olduğu piretroidler gibi endokrin bozucu çevresel kirleticilerin, infertilite ile ilişkisinin aydınlatılmasının hem üreme toksikolojisi hem de androloji açısından önemli olduğu görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abarikwu, S.O. (2013). Causes and risk factors for male-factor infertility in Nigeria: A review. *Afr J Reprod Health*, 17(4):150-166.

Abdel-Maksoud, H.A., Mahfouz, M.K., Soliman, M.I., Abbass, M., El-Badry, M.A. (2018). Biochemical role of pyrethroids on male fertility and seminal profile of rat. *Benha Vet Med JI*, 35(1):311-318.

Aguirre-Ulloa, A., Albarrán- Lira, S. (2016). Clinical Applications of Gonadotropins in the Male. *S.Prog Mol Biol Transl Sci*. 143:121-174. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.08.003.

Akila, B., Manickavasakam, K., Kavitha, T. (2017). A review on male infertility. *EJBPS*, 4 (12);288-299.

Aktan, G., Doğru-Abbasoğlu, S., Küçükgergin, C., Kadioğlu, A., Ozdemirler-Erata, G., Koçak-Toker, N. (2013). İdiopatik erkek infertilitesinin gizemi: Oksidatif stres gerçek bir risk mi? *Fertil Steril*. 99(5):1211-5

Al-Hamdani, N.M.H., Yajurvedi, H.N. (2010). Cypermethrin reversibly alters sperm count without altering fertility in mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 73, 1092-1097.

Al-Omar, M.S., Naz, M., Mohammed, S.A.A., Mansha, M., Ansari, M.N., Rehman, N.U., Kamal, M., Mohammed, H.A., Yusuf, M., Hamad, A.M., Akhtar, N., Khan, R.A. (2020). Pyrethroid-induced organ toxicity and anti-oxidant-supplemented amelioration of toxicity and organ damage: the protective roles of ascorbic acid and α -tocopherol. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17; 6177.

Alahmar, A.T. (2019). Role of oxidative stress in male infertility: An updated review. *J Hum Reprod Sci*; 12:4-18.

Altay, B., Apaydın, E., Erdoğan, Ö., Tavmergen Göker, E. (2004). The role of sperm parameters on ICSI Success. *T. Urol. Derg.*, 30(3): 308-312

Amir, S., Shah, T.A., Mamoulakis, C., Docea, A.O., Kalantzi, O.I., Zachariou, A., Calina, D., Carvalho, F., Sofikitis, N., Makrigiannakis, A., Tsatsakis, A. (2021). Endocrine disruptors acting on estrogen and androgen pathways cause reproductive disorders through multiple mechanisms: A review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18: 1464

Anderson, K., Nisenblat, V., Norman, R. (2010). Lifestyle factors in people seeking infertility treatment—A review. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 50(1):8-20. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01119.x.

Baker, S.E, Olsson, A.O., Barr, D.B. (2004). Isotope Dilution High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Method for Quantifying Urinary Metabolites of Synthetic Pyrethroid Insecticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 46, 281–288.

Barr, D.B., Olsson, A.O., Wong, L.Y., Udunka, S., Baker, S.E., Whitehead, R.D., Magsumbol, M.S., Williams, B.L., Needham, L.L. (2010). Urinary Concentrations of Metabolites of Pyrethroid Insecticides in the General U.S. Population: *National Health and Nutrition Examination Survey* 1999–2002. 118(6): 742–748. doi: 10.1289/ehp.0901275.

Bal, M. (2017). Samsun ve çevresinde yaşayan erkek bireylerde yaşam biçiminin semen parametreleri üzerine etkisinin araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Samsun,*

Balabanič D., Klemenčič, A.K. (2018). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health: a review. *Zdrav vestn.* 87(1–2):69–80.

Begum, H., Moniruddin, A.B.M., Nahar, K. (2009). Environmental and nutritional aspect in male infertility. *J Medicine*, 10;16-19.

Berton, T., Mayhoub, F., Chardon, K., Duca, R.C., Lestremau, F., Bach, V., Tack, K. (2014). Development of an analytical strategy based on LC-MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: application and characterisation of foetal exposure in France. *Environ. Res.*, 132, 311-320

BC campus. (2022, 20 Kasım). 24.4. Hormonal Control of Human Reproduction. <https://opentextbc.ca/biology/chapter/24-4-hormonal-control-of-human-reproduction/> adresinden edinilmiştir.

Burgaz, S., Afkham, B.L., Karakaya, A.E. (1995). Organochlorine pesticide contaminants in human adipose tissue collected in Ankara (Turkey) 1991-1992. *Environ. Contam. Toxicol.*, 53(4): 501-508

Castañeda, J., Miyata, M.H., Ikawa, Matzuk, M.M. (2018). Sperm Defects. *Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)* (4):276-281

Chang, C., Chen, Y.T., Yeh, S.D., Xu, Q., Wang, R.S., Guillou, F., Lardy, H., Yeh, S. (2004). Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101:6876–81. doi: 10.1073/pnas.0307306101.

Chakraborty, S., Saha, S. (2022). Understanding sperm motility mechanisms and the implication of sperm surface molecules in prooting motility. *Middle East Fertil Soc J*. 27, 4.

Chrutek, A., Holynska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wroblewski, M., Cwynar, A., Olszewska-Slonina, D. (2018). Current reserach on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina*, 54; 61.

Dewailly, E., Forde, M., Robertson, L., Kaddar, N., Laouan Sidi, E.A., Cote, S., Gaudreau, E., Drescher, O., Ayotte, P. (2014). Evaluation of pyrethroid exposures in pregnant women from 10 caribbean countries. *Environ. Int.* 63:201-206. doi: 10.1016/j.envint.2013.11.014

Dohle, G.R., Colpi, G.M., Hargreave, T.B., Rapp, G.K., Jungwirth, A., Widner, W. (2005). EAU Guidelines on male infertility. *Eur. Urol.*, 48;703-711.

Dohle, G.R., Smit, M., Weber, R.F.A. (2003). Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003 Nov;21(5):341-5. doi: 10.1007/s00345-003-0365-9.

Dorman, D.C., Beasley, V.R. (1991). Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:238–43

Dönmez, M.K. (2009). Poliklorlanmış dioksin/furan ve dioksin benzeri PCB’lerin insan adipoz doku ve anne sütündeki düzeylerinin belirlenip erkek infertilitesi ile ilişkisinin araştırılması. *Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Ens. Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara*

Du, G., Shen, O., Sun, H., Fei, J., Lu, C., Song, L., Xia, Y., Wang, S., Wang, X. (2010). Assessing Hormone Receptor Activities of Pyrethroid Insecticides and Their Metabolites in Reporter Gene Assays. *Toxicol. Sci.*, 116(1):58-66., doi:10.1093/toxsci/kfq120

Dündar, A. (2016). Çay’ın Karadeniz Bölgesi için önemi ve tarihi seyri. *KİD*, (21):269-280

El-Melegy, N.T., Ali, M.E. M. (2011). Apoptotic markers in semen of infertile men: Association with cigarette smoking. *Int Braz J Urol.* 2011; 37: 495-506

Emokpae, M.A., Uadia, P.O., Omale-Itodo, A., Orak, T.N. (2007). Male infertility and endocrinopathies in Kano, Northwestern Nigeria. *Ann Afr Med.* 6;64-67

Erdoğan, O., Covaci, A., Kurtul, N., Schepens, P. (2004). Levels of organohalogenated persistent pollutants in human milk from Kahramanmaraş region, Turkey. *Environ Int.* 30, 659-666

Erköse H.Y., Şahin O., Yüksek D., Sert D.H. (2020). Devlet ve küresel piyasa arasında: Karadeniz Bölgesinde küçük ölçekli fındık üretimi. *İÜ Sosyoloji* 40(1):55-77

Griswold, M.D. (2016). Spermatogenesis: The Commitment to Meiosis. *Physiol Rev.* 96:1–17. doi: 10.1152/physrev.00013.2015.

Han, Y., Xia, Y., Han, J., Zhou, J., Wang, S., Zhu, P., Zhao, R., Jin, N., Song, L., Wang, X. (2008). The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males. *Chemosphere.* 72, 785–790. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.03.058.

Harlev, A., Agarwal, A., Güneş, S.O., Shetty, A., du Plessis, A.S. (2015). Smoking and Male Infertility: An evidence-based review. *World J Mens Health.* 33(3):143-160.

Heudorf, U., Angerer, J. (2001). Metabolites of pyrethroid insecticides in urine specimens: current exposure in an Urban population in Germany. *EHP*, 109(3):213-217

Heudorf, U., Butte, W., Schulz, C., Angerer, J. (2006). Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorous insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hygiene Environ Health.* 209(3): 293-299

Hu, J.X., Li, Y.F., Li, J., Pan, C., He, Z., Dong, H.Y., Xu, L.C. (2011). Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. *J Appl Toxicol*, 33(7):576-85

Hu, Y., Zhang, Y., Vinturache, A., Wnag, y, Shi, R., Chen, L., Qin, K., Tian, Y., Gao, Y. (2020). Effects of environmental pyrethroids exposure on semen quality in reproductive-age men in Shanghai, China. *Chemosphere*, 245;125580.

Issam, C., Zohra, H., Monia, Z., Hassen, B.C. (2011). Effects of dermal sub-chronic exposure of pubescent male rats to permethrin (PRMT) on the histological structures of genital tract, testosterone and lipoperoxidation. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 63;393-400.

Ji, G., Xia, Y., Gu, A., Shi, X., Long, Y., Song, L., Wang, S. (2011). Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod. Toxicol.* 31(2):171-6 doi: 10.1016/j.reprotox.2010.10.005

Jurewicz, J., Radwan, M., Wielgomas, B., Sobala, W., Piskunowicz, M., Radwan, P., Bochenek, M., Hanke, W. (2015). The effect of environmental exposure to pyrethroids and DNA damage in human sperm. *Syst Biol Reprod Med.* 61(1):37-43.

Kabir, E.R., Rahman, M.S., Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015;40(1):241-58. doi: 10.1016/j.etap.2015.06.009.

Karababa, G. (2012). Erkeklerdeki semen kalitesindeki değişimin yıllara göre araştırılması., *Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı Ankara*

Kelishadi, R. (2012). Environmental Pollution: health effects and operational implications for pollutants removal. *J Environ Public Health.* 341637. doi: 10.1155/2012/341637

Khambay, B.P.S., Jewess, P.J. (2005). Pyrethroids. *Reference Module in Life Sci. Comprehensive Molecular Insect Science* (6):1-29.

Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., Kobayashi, K. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese Hamster Ovary cells. *Environ Health Perspect.* 112:524-531.

Krzastek, S.C., Farhi, J., Gray, M., Smith, R.P. (2020). Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential. *Transl Androl Urol*, 9(6):2797-2813.

Kretser, D.M. de, Loveland, K.L., Meinhardt, A., Simorangkir, D., Wreford, N. (1998). Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 13 Suppl 1:1-8. doi: 10.1093/humrep/13.suppl_1.1

Kumar, N., Singh, A.K. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum ReprodSci*, 8(4):101-196,.

Li, Y.F., Pan, C., Hu, J.X., Li, J., Xu, L.C. (2013). Effects of cypermethrin on male reproductive system in adult rats. *BES.* 26(3):201-208. doi: 10.3967/0895-3988.2013.03.007.

Li, X., Yang, X., Zheng, X., Bai, M., Hu, D. (2020). Review on Structures of Pesticide Targets. *Int J Mol Sci.* 28;21(19):7144. doi: 10.3390/ijms21197144.

Lifeng, T., Shoulin, W., Junmin, J., Xuezhao, S., Yannan, L., Qianli, W., Longsheng, C. (2006). Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*, 73, 92-96.

Manikkam, M., Tracey R., Guerrero-Bosagna, C., Skinner, M.K. (2012). Pesticide and insect repellent mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic transgenerational inheritance of disease and sperm epimutations. *Reprod Toxicol*, 34:708–719.

Marić, T., Fučić, A., Aghayanian, A. (2021). Environmental and occupational exposures associated with male infertility. *Arh Hig Rada Toksikol*, 72; 101-113.

Marques-Pinto, A., Carvalho, D. (2013). Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocrine Connections*, 2, R15-R29.

Martenies, S.E., Perry, M.J. (2013). Environmental and Occupational Pesticide Exposure and Human Sperm Parameters. *Toxicology*. 10;307:66-73. doi: 10.1016/j.tox.2013.02.005.

Meeker, J.D., Barr, D.B., Hauser, R. (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum. Reprod.*, 23(8):1932-40. doi: 10.1093/humrep/den242

Meeker, J.D., Barr, D.B., Hauser, R. (2009). Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod. Toxicol.* 27:155-160. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.012

Mehrpour, O., Karrari, P., Zamani, N., Tsatsakis, A.M., Abdollahi, M. (2014). Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. *Toxicol. Lett.* 230(2):146-56. doi:10.1016/j.toxlet.2014.01.029

Meijer, M., Brandsema, J.A.R., Nieuwenhuis, D., Wijnolts, F.M.J., Dingemans, M.M.L., Westerink, R.H.S. (2015). Inhibition of voltage-gated calcium channels after subchronic and repeated exposure of PC12 cells to different classes of insecticides. *Toxicol Sci* 147(2): 607-617. doi: 10.1093/toxsci/kfv154

Mendiola, J., Torres-Cantero, A.M., Agarwal, A. (2009). Lifestyle factors and male infertility: an evidence-based review. *AMS*, 1A:S1-S12.

Merzenich, H., Zeeb, H., Blettner, M. (2010). Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health*, 10:24. doi: 10.1186/1471-2458-10-24.

Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *C R Biol.* 340(9-10):403-405. doi: 10.1016/j.crvi.2017.07.004.

Moreira, S., Pereira, S.C., Seco-Rovira, V., Oliveira, P.F., Alves, M.G., Pereira, M de L. (2021). Pesticides and male fertility: A dangerous crosstalk. *Metabolites*, 11, 799.

National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, Deltamethrin (2022. 10 Ekim). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Deltamethrin>

Neto, F.T.L., Bach, P.V., Najari, B.B., Li, P.S., Goldstein, M. (2016) Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 59:10-26. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009.

O'Hara, L., Smith, L.B. (2015). Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. *Best Pract ResClin Endocrinol Metab.* 29(4):595-605. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.006

Pan, C., Liu, Y.P., Li, Y.F., Hu, J.X., Zhang, J.P., Wang, H.M., Li, J., Xu, L.C. (2012). Effects of cypermethrin on the ligand-independent interaction between androgen receptor and steroid receptor coactivator-1. *Toxicology*, 299;160-164.

Pan, C., Wang, Q. , Liu, Y.P., Xu, L.F., Li, Y.F., Hu, J.X., Jiang, M., Zhang, J.P., Zhang, M.R., Yu, H.M., Zhou, J.L., Zhou, X.L., Xu, L.C. (2013). Anti-androgen effects of the pyrethroid pesticide cypermethrin on interactions of androgen receptor with corepressors. *Toxicology.* 15;311(3):178-83. doi: 10.1016/j.tox.2013.06.011.

Pant, N., Kumar, R., Mathur, N., Srivastava, S.P., Saxena, D.K., Gujrati, V.R. (2007). Chlorinated pesticide concentration in semen of fertile and infertile men and correlation with sperm quality. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 23:135-139.

Perera, M. (2016). Bening Prostate Disorders. *Res. gate.* (1-77) <https://www.researchgate.net/publication/306259924>

Phillips, K.P., Tanphaichitr, N. (2008). Human Exposure to Endocrine Disrupters and Semen Quality. *J Toxicol and Environ Health, Part B: Critical Reviews*. 11(3-4):188-220.doi: 10.1080/10937400701873472.

Punab, M., Poolamets, O., Paju, P., Vihljajev, V., Pomm, K., Ladva, R., Korrovits, P., Laan, M. (2017). Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum. Reprod.*, 32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284

Purusotam, B., Hansen, S.A., Olaussen, I.K., Hentemann, M.A., Acharya, G. (March 16, 2016). Changes in the semen quality among 5739 men seeking infertility treatment in Northern Norway over past 20 years (1993–2012). *JRBF*. 5(1-7). doi: 10.1177/2058915816633539

Radwan, M., Jurewicz, J., Wielgomas, B., Sobala, W., Piskunowicz, M., Radwan, P., Hanke, W. (2014). Semen Quality and the Level of Reproductive Hormones After Environmental Exposure to Pyrethroids. *J. Occup. Environ. Med.* 56(11):1113-9. doi:10.1097/JOM.0000000000000297.

Raman, J.D., Schlegel, P.N. (2002). Aromatase inhibitors for male infertility. *J. Urol.* 167(2 Pt 1):624-9. doi:10.1016/S0022-5347(01)69099-2

Ramgir, S.S., Abilish, V.G. (2019). Impact of smoking and alcohol on oxidative status in male infertility and sperm quality. *Indian J Pharm Sci*, 81(5):933-945.

Ravula, A.R., Yenugu, S. (2020). Effect of long-term treatment with a mixture of pyrethroids on the expression of genes that govern male germ cell production in rats. *J Biochem Mol Toxicol*, e22654

Ravula, A.R., Yenugu, S. (2022). Transgenerational effects on the fecundity and sperm proteome in rats exposed to a mixture of pyrethroids at doses similar to human consumption. *Chemosphere*, 290;133242

Rehman, R., Zahid, N., Amjad, S., Baig, M., Gazzaz, Z.J. (2019) Relationship Between Smoking Habit and Sperm Parameters Among Patients Attending an Infertility Clinic. *Front. Physiol.* 10:1356.

Rodriguez, H., Jara, H., Legua, S., Campos, D., Morales, J., Espinoza-Navarro, O. (2016). Effects of cypermethrin on cytokeratin 8/18 and androgen receptor expression in the adult mouse Sertoli cell. *Rev Int. Androl*, 2017;15(2):51-57

Rogers, K. (2022, 20 Ekim). <https://www.britannica.com/science/spermatogenesis> adresinden edinilmiştir.

Saillenfait, A.M., Ndiaye, D., Sbate, J.P. (2015). Pyrethroids: exposure and health effects-An update. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 218(3):281-92.

Saillenfait, A.M., Sabate, J.P., Denis, F., Antoine, G., Robert, A., Eljarrat, E. (2018). The pyrethroid insecticides permethrin and esfenvalerate do not disturb testicular steroidogenesis in the rat fetus. *Toxicology*, 410, 116-124.

Sereda, B., Bouwman, H., Kylin, H. (2009). Comparing water, bovine milk, and indoor residual spraying as possible sources of DDT and pyrethroid residues in breast milk. *J Toxicol Environ Health A*, 72, 842-51.

Shafer, T.J., Meyer, D.A. (2004). Effects of pyrethroids on voltage-sensitive calcium channels: a critical evaluation of strengths, weaknesses, data needs, and relationship to assessment of cumulative neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15;196(2):303-18. doi: 10.1016/j.taap.2003.12.013.

Sharlip, I.D., Jarow, J.P., Belker, A.M., Lipshultz, L.I., Sigman, M., Thomas, A.J., Schlegel, P.N., Howards, S.S., Nehra, A., Damewood, M.D., Overstreet, J.W., Sadovsky, R. (2002). Best practice policies for male infertility. *Fertil. Steril.* 77:873–82. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03105

Sheikh, I.A., Beg, M.A. (2021). Structural aspects of potential endocrine-disrupting activity of stereoisomers for a common pesticide permethrin against androgen receptor. *Biology*, 10, 143.

Sun, H., Xu, X.L., Xu, L.C., Song, L., Hong, X., Chen, J.F., Cui, L.B., Wang, X.R. (2006). Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66(3):474-9.

Sun, H., Xu, X.L., Xu, L.C., Song, L., Hong, X., Chen, J.F., Cui, L.B., Wang, X.R. (2007). Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66(3):474-9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.059.

Skakkebaek, N.E. (2003). Testicular dysgenesis syndrome. *D. HormRes Paediatr.* 60(3):49-49. doi: 10.1159/000074499.

Slima, A.B., Chtourou, Y., Barkallah, M., Fetoui, H., Boudawara, T., Gdoura, R. (2017). Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Hum Exp Toxicol.* 36(3):218-226. doi: 10.1177/0960327116646617.

Soderlund, D.M. (2008). Pyrethroids, knock down resistance and sodium channels. *Pest Manag. Sci.* 64 (6): 610-616.). doi: 10.1002/ps.1574.

Soderlund, D.M. (2012). Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. *Arch. Toxicol.* 86 (2): 165-81. doi: 10.1007/s00204-011-0726-x.

Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology.* 171(1): 3-59. doi: 10.1016/s0300-483x(01)00569-8.

Tang, W., Wang, D., Wang, J., Wu, Z., Li, L., Huang, M., Xu, S., Yan, D. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: An overview. *Chemosphere*, 191:990-1007.

Tornero-Velez, R., Davis, J., Scollon, E.J., Starr, J.M., Setzer, R.W., Golsmith, M.R., Chang, D.T., Xue, J., Zartarian, V., De Vito, M.J. Hughes, M.F. (2012). A pharmacokinetic model of cis- and trans-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicol. Sci.*, 130 (1):33-47

Toshima, H., Suzuki, Y., Imai, K., Yoshinaga, J., Shiraishi, H., Mizumoto, Y., Hatakeyama, S., Onohara, C., Tokuoka, S. (2012). Endocrine disrupting chemicals in urine of Japanese male partners of subfertile couples: A pilot study on exposure and semen quality. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 215:502-506

Vaithinathan, S., Saradha, B., Mathur, P.P. (2008). Transient inhibitory effect of methoxychlor on testicular steroidogenesis in rat: an in vivo study. *Arch Toxicol.* 82 (11): 833-839. doi: 10.1007/s00204-008-0301-2.

Wang, R.S., Yeh, S., Tzeng, C.R., Chang, C. (2009). Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: Lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice. *Endocr. Rev.*, 30(2):119-132.

Wang, Q., Shen, J.Y., Zhang, R., Hong, J.W., Li, Z., Ding, Z., Wang, H.X., Zhang, J.P., Zhang, M.R., Xu, L.C. (2020). Effects and mechanisms of pyrethroids on male reproductive system. *Toxicol*, 30;438, 152460. doi: 10.1016/j.tox.2020.152460.

Wang, Q., Wang, H.X., Shen, J.Y., Zhang, R., Hong, J.W., Li, Z., Chen, G., Li, M.X., Ding, Z., Li, J., Zhang, J.P., Zhang, M.R., Xu, L.C. (2019). The anti-androgenic effects of cypermethrin mediated by non-classical testosterone pathway activation of mitogen-activated protein kinase cascade in Mouse Sertoli cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 177;58-65.

Wang, Q., Xu, L.F., Zhou, J.L., Zhou, X.L., Wang, H., Ju, Q., Pan, C., Zhang, J.P., Zhang, M.R., Yu, H.M., Xu, L.C. (2015). Antagonism effects of cypermethrin on interleukin-6-induced androgen receptor activation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40;172-174.

Wielgomas, B., Nahorski, W., Czarnowski, W. (2013). Urinary concentrations of pyrethroid metabolites in the convenience sample of an urban population of northern Poland. *Int J Hyg Environ Health.* 216:295-300. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.09.001.

Wielgomas, B., Piskunowicz, M. (2013). Biomonitoring of pyrethroid exposure among rural and urban populations in northern Poland. *Chemosphere*, 93;2547-2553.

World Health Organization (2022, 20 Ekim). Environmental Health Criteria Cypermethrin. <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc82.htm> adresinden edinilmiştir.

World Health Organization (1999). WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction 1999 4th ed Cambridge University Press 1-86

World Health Organization (2010). Guidelines on public health pesticide management policy. SEA-CD-214. New Delhi: WHO, Regional Office for South-East Asia. (2022, 21 Ekim) https://www.who.int/whopes/resources/SEA_CD_214.pdf adresinden edinilmiştir.

World Urbanization Prospects. United Nations, New York, 103 p. (2022, 22 Ekim). <https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-Report.pdf> adresinden edinilmiştir.

Xia, Y., Han, Y., Wu, B., Wang, S., Gu, A., Lu, N., Bo, J., Song, L., Jin, N., Wang, X. (2008). The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil. Steril.* 89(6):1743-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.049

Xu, L.C., Liu, L., Ren, X.M., Zhang, M.R., Cong, N., Xu, A.Q., Shao, J.H. (2008). Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides in vitro. *Toxicol.*, 243;59-65.

Xu, L.C., Sun, H., Chen, J.F., Bian, Q, Song, L., Wang, X., R. (2006). Androgen receptor activities of p,p'-DDE, fenvalerate and phoxim detected by androgen receptor reporter gene assay. *Toxicol. Lett.*, 160;151-157.

Yanikkerem, E., Kavlak, O. (2008). İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi Cilt 11, Sayı 4, 112 – 121. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/2643/34007-article-authors-list>

Yazar, S. (2022). Endocrine disruptors and infertility. *The toxicity of environmental Pollutions*. Eds: Dorta, D., De Oliveira, D.P. Intechopen, doi: 10.5772/intechopen.104403

Yuan, C., Wang, C., Gaoi S.Q., Kong, T.T., Chen, L., Li, X.F., Song, L., Wnag, Y.B. (2010). Effects of permethrin, cypermethrin and 3-phenoxybenzoic acid on rat sperm motility in vitro evaluated with computer-assisted sperm analysis. *Toxicol in vitro*, 24(2), 382-386.

Yusa, V., Millet, M., Coscolla, C., Pardo, O., Roca, M. (2015). Occurrence of biomarkers of pesticide exposure in non-invasive human specimens. *Chemosphere*, 139;91-108.

Yücesoy, H., Akın, Ö., Şahbaz, G., Erbil, N. (2021). İnfertilitede çift uyumu ve cinsel fonksiyon. *Andriol Bu.* 23;123-128.

Zhang, J., Zhu, W., Zheng, Y., Yang, J., Xinqiang Zhu, X. (2008). The antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides cyfluthrin and beta-cyfluthrin. *Reprod Toxicol* 25(4):491-6. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.05.054.

Zhang, H., Wang, H., Ji, Y.L., Ning, H., Yu, T., Zhang, C., Zhang, Y., Zhao, X.F., Wang, Q., Liu, P., Meng, X.H., Xu, D.X. (2009). Lactational fenvalerate exposure permanently impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicol lett.* 191(1):47-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.08.007

Zhang, X, Zhang, T., Ren, X., Chen, X., Wang, A, Qian, C. (2021). Pyrethroids toxicity to male reproductive sytem and offspring as a function of oxidative stress induction: rodent studies. *Front. Endocrinol.*, 12;1-12.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., Vanderpoel, S. (2009). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and the World Health Organization revised glossary of ART terminology, *Fertil Steril.* 92(5):1520–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009.

Zhou, Q., Wang, M., Yuan, Y., Wang, X., Fu, R., Wan, H., Xie, M., Liu, M., Guo, X., Zheng, Y., Feng, G., Shi, Q., Zhao, X.Y., Sha, J., Zhou, Q. (2016). Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro. *Cell Stem Cell.*18(3):330-40. doi: 10.1016/j.stem.2016.01.017.

Zhu, F., Lavine, L., O’Neal, S., Lavine, M., Foss, C., Walsh, D. (2016). Insecticide resistance and management strategies in urban ecosystems. *Insects*, 7(1):2. doi: 10.3390/insects7010002

EKLER



T.C.
İstanbul
YENİ YÜZYIL
ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 24.11.2022/40
Konu: Selma Yazar Ürek'in etik kurul kararı

İLGİLİ MAKAMA

İlgi: 01.11.2022 tarihli yazınız

Koordinatörlüğünü Dr. Öğr. Gör. Selma Yazar Ürek'in, yardımcı araştırmacılığını Dr. Öğr. Gör. Abdullah Açıkgöz ve Doç. Dr. Hale Canbay'ın üstlendiği "Antiandrojenik Piretroitlerin Erkek İnfertilitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı araştırmada yardımcı araştırmacı olarak tez sahibi öğrenci Murat Alagöz'ün de dosya ve kurul onay yazısında bulunması önerisi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 24.11.2022 tarihinde toplanan Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Unal
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanlığı

EK:
Etik kurul Değerlendirme Formu

www.yeniyyuzyl.edu.tr e.tanitim@yeniyyuzyl.edu.tr
Or. Azmi Öllüoğlu Yerleşkesi Yıldırı Ayaşma Cd. No:26
Cevizlibağ / İSTANBUL Tel: 444 50 01 Faks: 0.212 481 40 58



ÖZGEÇMİŞ