

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

**KADINLARDA KAN VE SERVİKAL MÜKÜSTE  
ÇİNKO, BAKIR, KADMIYUM VE KURŞUN  
DÜZEYLERİNİN İNFERTİLİTE PARAMETRELERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Halil İLGİN**

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

**ESKİŞEHİR  
2008**



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

**KADINLARDA KAN VE SERVİKAL MÜKÜSTE  
ÇİNKO, BAKIR, KADMIYUM VE KURŞUN  
DÜZEYLERİNİN İNFERTİLİTE PARAMETRELERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Halil ILGIN**

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

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

**ESKİŞEHİR  
2008**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Halil Ilgın'a ait 'Kadınlarda kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin infertilite parametreleri üzerine etkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 01/08/2008

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Atilla YILDIRIM Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Ömer T. Yalçın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. H. Mete Tanır Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza

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

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜRLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim sırasında, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile çalışmalarımızın her safhasında bize yol gösteren ve eğitimimiz için gerekli tüm desteklerini sağlayan, sonsuz emek veren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA, Prof.Dr. Sinan ÖZALP, Prof.Dr. Atilla YILDIRIM, Prof.Dr. Turgay ŞENER, Prof.Dr. Başar TEKİN, Prof.Dr. Ömer YALÇIN, Doç.Dr. Mete TANIR ve Uzm.Dr. Ahmet TURP'a;

Uzmanlık tezimi hazırlamamda öncelikle deneyimi, bilgisiyle bana yol gösteren hocam Prof.Dr.Atilla YILDIRIM'a ayrıca, bu çalışmanın yürütülmesinde büyük emek veren ESOGÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Yrd.Doç.Dr. Temir A. DEMİR, Yrd.Doc.Dr. Asiye BERBER, Doktora öğrencisi Zerrin KAYMAK'a Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr.Ahmet MUSMUL'a, eğitimim dönemimde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma özellikle Dr. Bade ILGIN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Ilgın H. Kadınlarda kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin infertilite parametreleri üzerine etkisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2008.** Kentsel yaşamda artış olması, teknolojik ve endüstriyel gelişmeler sonucunda toplumun çevresel kirliliğe daha fazla maruz kalmasıyla, ağır metallerin hem kadınlar hem de erkekler üzerinde birçok olumsuz etkileri olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada kadınlarda kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin infertilite parametreleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Ek olarak olguların sigara içme alışkanlıklarının fertiliteye olan etkileri de değerlendirildi. Çalışma sonucunda kan plazması ve servikal müküs çinko ve bakır düzeyi infertil grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ileri düzeyde düşüktü ( $P<0.001$ ). Tam kandaki kurşun düzeyinin infertil grupta daha yüksek olduğu saptandı ( $P=0.023$ ). Servikal müküs kurşun düzeyinde istatistiksel bir fark bulunmadı ( $P>0.05$ ). İnfertil grupta çalışılan tam kan ve servikal müküs kadmiyum düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $P>0.05$ ,  $P=0.008$ ). Sigara içenlerde kan kadmiyum düzeyinin daha yüksek olmasına karşılık, servikal müküste daha düşük olduğu görüldü; ancak her iki değerlendirmede istatistiksel bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Primer ve sekonder infertil olgularda bakılan kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı. Çinko, bakır ve kadmiyum'un kan düzeyleri arttıkça servikal müküs düzeylerinin de arttığı dikkati çekerken, bu olumlu ilişki kurşun düzeyleri için saptanmadı. Literatürde benzer çalışmalar olmasına rağmen bu çalışma; çinko, bakır, kurşun ve kadmiyumun servikal müküs ve kanda ortalama değerlerinin belirlenmesi ve infertilite üzerine olabilecek etkilerin ortaya konulması bakımından yapılan ilk çalışmadır. Sonuç olarak infertil olgularda kan plazma ve servikal müküs çinko ve bakır düzeyleri düşük bulundu. İnfertil olgularda bu elementlerin düşük olması kadmiyum ve kurşunun artmış olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Üreme sistemine üzerinde bu elementlerin etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Servikal müküs, çinko, bakır, kadmiyum, kurşun, infertilite

## ABSTRACT

**Ilgin H. The effect of blood and cervical mucus zinc, copper, cadmium and lead level on infertility parameters of women. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics. Eskişehir. 2008.** It has been shown that increased exposure to heavy metals, as a consequence of urban life, technological and industrial development and environmental pollution, has adverse effect on fertility of women and men, based on several studies. The aim of this research was to evaluate the effect of blood and cervical mucus zinc, copper, cadmium and lead levels on female infertility parameters. In addition, the effect of smoking on female infertility has also been evaluated. Blood plasma and cervical mucus zinc and copper levels in infertile group were significantly lower than in control group ( $P < 0.001$ ). And Whole blood lead levels was higher in infertile group ( $P = 0.023$ ). Cervical mucus lead level was found not to be statistically different in both groups ( $P > 0.05$ ). Blood plasma and cervical mucus cadmium levels in infertile group were higher than in the control group ( $P > 0.005$ ,  $P = 0.008$  respectively). Although blood cadmium level was higher in smoking group, cervical mucus cadmium level was lower than control group but neither were statistically ( $P > 0.05$ ). Having compared the cases with primary with these associated with secondary cases of infertility, no statistically significance difference was detected in the levels of zinc, copper, cadmium and lead in blood and cervical mucus. As the levels of zinc, copper and cadmium increased in blood, cervical mucus levels also increased, but this positive relation was not observed for lead levels. Although there are similar studies in literatür, this study is the first one aiming to asses the mean levels of zinc, copper and lead in blood and cervical mucus and probable effects of these on infertility. As a result, low levels of plasma and cervical mucus zinc and copper were detected in infertility cases. Based on the result; low levels of these elements in infertile cases are thought to result from high levels of cadmium and lead level both in blood and cervical mucus of the current study. Hence, it has been shown that elements might have effects on reproductive system.

**Keywords:** Cervical mucus, zinc, copper, cadmium, lead, infertility

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜRLER.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER.....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. Kadın İnfertilitesi.....	4
2. 2. Kadın İnfertilitesine neden olan Faktörler.....	7
2. 2. a. Servikal Faktörler.....	7
2. 2. b. Uterin Faktörler.....	10
2. 2. c. Ovulatuvar Bozukluklar.....	13
2. 2. d. Tubal /Peritoneal Faktör.....	16
2. 2. e. İmmünolojik Faktörler.....	18
2. 2. f. Açıklanamayan İnfertilite.....	19
2. 3. Eser Elementler ve Çevresel Kimyasalların İnfertilite Üzerine Etkileri...	19
2. 3. a. Çinko.....	21
2. 3. b. Bakır.....	23
2. 3. c. Kurşun.....	25
2. 3. d. Kadmiyum .....	26
2. 4. Sigara.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3. 1. Analiz Ön İşlemleri .....	31
3. 2. Çinko Analiz Metodu .....	32
3. 3. Bakır Analiz Metodu.....	33
3. 4. Kurşun Analiz Metodu.....	33
3. 5. Kadmiyum Analiz Metodu.....	34



3. 6. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	80
7. KAYNAKLAR.....	86

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

AOA	Anti over antikorları
Cd	Kadmiyum
Cu	Bakır
DMPA	Depo Medroksiprogesteron Asetat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E <sub>2</sub>	Estradiol
FSH	Follikül Stimüle Edici Hormon
HSG	Histerosalpingografi
İUA	İntrauterin Adezyon
LH	Lüteinize Edici Hormon
LS	Laparoskopi
MR	Magnetik Resonans
MT	Metallotiyonein
Pb	Kurşun
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKT	Postkoital Test
RIA	Rahim İçi Araç
SHG	Sonohisterografi
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
T <sub>3</sub>	Tirosin
T <sub>4</sub>	Tiroksin
TVS	Transvaginal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	Yardımlı Üreme Teknikleri
Zn	Çinko

## TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2. 1. İnfertilite nedenleri:.....	4
Tablo 2. 2. AFS'ye göre Uterin Malformasyonların Sınıflaması .....	11
Tablo 4. 1. İnfertil olguların etyolojilerine göre dağılımı .....	35
Tablo 4. 2. İnfertil olguların yaş dağılımı .....	36
Tablo 4. 3. Gurupların eğitim düzeylerine göre dağılımı.....	36
Tablo 4. 4. Gurupların mesleklere göre dağılımı.....	37
Tablo 4. 5. Gurupların sigara kullanımına göre dağılımı .....	37
Tablo 4. 6. İnfertil ve kontrol guruplarında hastaların infertilite süresi, haftalık koit sayısı, kilo, boy, VKİ, bazal FSH ve LH düzeyleri.....	38
Tablo 4. 7. İnfertil ve kontrol guruplarında kan plazması çinko düzeyleri...	39
Tablo 4. 8. İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs çinko düzeyleri.	39
Tablo 4. 9. İnfertil ve kontrol guruplarında kan plazması bakır düzeyleri...	40
Tablo 4. 10. İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs bakır düzeyleri.	40
Tablo 4. 11. İnfertil ve kontrol guruplarında tam kan kurşun düzeyleri.....	41
Tablo 4. 12. İnfertil ve kontrol guruplarında kan plazması çinko düzeyleri..	41
Tablo 4. 13. İnfertil ve kontrol guruplarında tam kanda kadmiyum düzeyleri.....	42
Tablo 4. 14. İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs kadmiyum düzeyleri .....	42
Tablo 4. 15. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında kan plazması çinko düzeyleri .....	43
Tablo 4. 16. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs çinko düzeyleri .....	43
Tablo 4. 17. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında kan plazması bakır düzeyleri .....	44

Tablo.4. 18. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs bakır düzeyleri.....	45
Tablo 4. 19. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında tam kan kurşun düzeyleri .....	45
Tablo 4. 20. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs kurşun düzeyleri .....	46
Tablo 4. 21. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında tam kan kadmiyum düzeyleri .....	46
Tablo 4. 22. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs kadmiyum düzeyleri .....	47
Tablo 4. 23. Tüm olgularda sigara kullanımına göre kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin dağılımları ...	48
Tablo 4. 24. Bazal FSH değerine göre ayrılan guruplarda kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin dağılımları .....	49
Tablo 4. 25. Bazal FSH değerine göre ayrılan infertil olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin dağılımları.....	50
Tablo 4.26. Primer ve sekonder infertil olguların kanda ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin dağılımları.....	51
Tablo 4.27. 30 yaş altı ve üstüne göre kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin dağılımları .....	52
Tablo 4.28. Tüm olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin birbirleri arasında korelasyon testi sonuçları.....	53
Tablo 5.1 Çalışma gurubumuz ile literatürde yer alan fertil ve infertil kadınlardaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerin karşılaştırılması.....	79

## ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2. 1	AFS'ye göre uterin malformasyonların sınıflaması.....	11
Şekil 4.1	Kan plazması çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği.....	54
Şekil 4.2	Kan plazması çinko ile servikal müküs kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	54
Şekil 4.3	Servikal müküs çinko ve kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği.....	55
Şekil 4.4	Servikal müküs çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği.....	55
Şekil 4.5	Kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	56
Şekil 4.6	Tam kan ve servikal müküste kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.....	56
Şekil 4.7	Tam kan ve servikal müküs kurşun düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	57
Şekil 4.8	Kan plazması ve servikal müküs bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	57
Şekil 4.9	Kan plazması bakır ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	58
Şekil 4.10	Servikal müküs bakır ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	58
Şekil 4.11	Servikal müküste bakır ve kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	59
Şekil 4.12	Servikal müküste çinko ve bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	59
Şekil 4.13	Tam kan kurşun ve servikal müküs çinko düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	60
Şekil 4.14	Tam kan kurşun ve servikal müküs bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği .....	60
Şekil 4.15	Tam kan kurşun ve kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği .....	61

## 1. GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebe kalamama olarak tanımlanmaktadır. Daha önce hiç gebelik olmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlanmış veya sonuçlanmasın en az bir gebelik olmuş ancak üzerinden bir yıl geçmesine rağmen gebe kalamamışsa sekonder infertiliteden söz edilir.

Değişen sosyoekonomik şartlar, evlenme yaşının gecikmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması, gebeliğin ertelenmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması nedeniyle infertilite insidansı giderek artmaktadır. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına *fekundabilite* denir. Genç sağlıklı çiftlerde her ovuluar siklus başına gebe kalabilme şansı, yani fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer. İlk 6 ay içerisinde sorunsuz çiftler için gebe kalabilme %50-60, bir yıl için ise % 80-85'dir. Buna göre sağlıklı çiftlerin düzenli cinsel ilişkide bulunmaları ile %90'ının 12 ayda gebe kalması gerektiği düşünülmektedir. İnfertilite reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15'inde görülür (1-2).

İnfertilitenin görülme sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozukluğu, ileri yaşlarda açıklanamayan infertilite daha sıktır. Nedenlerine bakıldığında toplumlar arasında farklılıklar görülür. İnfertil çiftlerin %15'inde ovuluar, %35'inde tuboperitoneal, %35'inde erkek faktörü, %10'unda açıklanamayan infertilite, %35'inde hem kadın hem erkek faktörünün beraber olduğu saptanmıştır (3).

Açıklanamayan infertilite diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulan bir tanıdır ve üreme sağlığı kliniklerinde araştırılan olguların % 25'inden fazlası bu tanıyı alır. Klinikte infertil çiftlerin %5 ile %37'si açıklanamayan infertilite grubuna girer (4).

İnfertilitede kadınının yaşı önemlidir. 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha da hızlı olur (5,6).

Son yıllarda infertilite etyolojisinde çevresel çok sayıda ajan özellikle de çeşitli kimyasal maddeler, sigara, alkol, estrogen, ısı, elektromanyetik enerji ve

radyasyon, üreme sistemi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle, suçlanmaya başlanmıştır. Maruz kalınan maddenin cinsi yanında maruz kalma süresi ve şekli bu faktörlerin üreme sağlığına olan etkilerini belirlemektedir. Söz konusu kimyasallar cinslerine, etkilenim süre ve şiddetlerine göre erkek ve/veya kadın üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturabilirler. Yoğunlukları nedeniyle **ağır metalller** diye tanımlanan kurşun, alüminyum, krom, kalay, kadmiyum, titanyum, stronsiyum gibi metallerden oluşan 70 kadar element, hava, su, toprakta bulunur ağız yolu ile vücuda alınır (7).

İnsan vücudunun temel yapı taşı olan karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor ve kükürt'den başka, miktarları daha az bulunan elementlere **eser elementler** denir. Eser elementlerin vücuttaki düzeylerinde artış, azalma veya oranlarındaki değişmelerin bazı hastalıkların etyopatogenezinde, seyrinde, tedaviden alınan cevabın değerlendirilmesinde ve prognozunda önemli olduğu düşünülmektedir. Bu eser elementlerden bazılarının üreme sistemi üzerinde toksik, bazılarının da üreme sistemi için olumlu ve yararlı etkileri olduğu yönünde araştırma sonuçları yayınlanmıştır

Gelişen embriyo ve fetus intrauterin çevredeki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Prenatal ve erken postnatal hayatta kimyasallara maruziyet erişkin yaşamında hastalıklara yatkınlık oluşturabilecek gen ekspresyonlarına neden olur (8).

Çevresel etkilerin infertilite üzerine etkisi tamamen bilinmemektedir. Mevcut literatür incelendiğinde çevresel faktörler hem fetal hemde neonatal dönemde bir çok mekanizmayla fertilitiyi etkileyebilmektedir. Çevresel faktörlerin gonad gelişimi, germ hücrelerinin maturasyonu, fertilizasyon ve endokrin sistemini etkileyip erişkin dönemde fertilitiyi değiştirdiği saptanmıştır (9).

Ağır metallere maruziyet insan fertilitisini etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır (10). Ağır metaller ovulasyonu etkileyebileceği gibi anormal sperm üretimine de neden olabilmektedir (11,12). Subfertiliteye neden olan çevresel faktörler ve yaşam tarzı, genetik nedenlerin aksine tedavi edilebilir ve önlem alınabilir etkenlerdir. Besin maddeleri ile alınan çinko ve B vitaminlerinin spermatozoa ve oosit üretimindeki DNA sentezinde önemli yeri olduğu

saptanmıştır (13). Hayvan çalışmalarında A, C, D vitamini eksikliğinde ratların fertilitésinin azaldığı gösterilmiştir (14). Subfertilitési olan erkek olgularda folik asit ve çinko desteğiyle spermlerde iyileşme %74; morfolojide iyileşme ise %3 oranında saptanmıştır (15).

Bakır elementi organizma içinde birçok enzim sisteminde görev almaktadır. Hipotalamusta GnRH'nın hücre içinden salınmasında rol alıp aktivitesini düzenler. Michaluk ve ark. (16) yaptıkları çalışmada GnRH ile bakır bileşiminin doğal GnRH'dan daha etkin FSH-LH salınımına neden olduğunu ve bakır eksikliğinin fetus gelişiminde biyokimyasal bozukluklara yol açtığını göstermişlerdir.

Çalışmada, değerlendirmeler sonrasında klinik ve laboratuvar tetkikleri ile bir tanının konulmadığı açıklanamayan infertil çiftlerde kadın olgularda kanda ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin fertilité üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

**Çalışmamızda şu soruların yanıtını bulmaya çalıştık:**

- a) Mesleksel açıdan ve yaşam tarzı olarak kimyasal maddelere maruz kalan kadınların fertilité potansiyeli etkilenir mi?
- b) Kan ve servikal müküs çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri infertil olgularda fark göstermekte midir?
- c) Toksik olan kurşun ve kadmiyumun over rezervine etkisi var mıdır?
- d) Primer infertil ile sekonder infertil kadınlar arasında kan ve servikal müküs çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri fark göstermekte midir?
- e) Kandaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri servikal müküsün salgısına yansımakta mıdır?
- f) Sigara kullanımının infertilite ile ilişkisi var mıdır?
- g) Sigara kullanan olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri etkilenmekte midir?
- h) Çinko, bakır, kurşun ve kadmiyumun birbirleriyle etkileşimi var mıdır? Bu etkileşim kan ve servikal müküse nasıl yansımaktadır?



## 2. GENEL BİLGİLER

Bir çiftin sağlıklı bir gebelik elde edebilmesi için kadının ovulasyonun olması, ovulasyon sonrası oositin fimbrialarca alınıp tubaya taşınması, sağlıklı bir spermin ilişki sonrasında serviksten ve uterusdan geçerek ampulla bölgesinde oositle birleşmesi ve döllenmesi gerekmektedir. Normal koşullarda zigot oluşunca uterus endometriumuna implante olması beklenir. Anlatılan bu basamakların infertilitenin nedenini saptanmaya yönelik yapılan araştırmalarda düşünülmesi ve bu basamakları etkileyebilecek bozuklukların incelenmesi gerekmektedir. Araştırmamızla ilgili genel bilgilere geçmeden önce kadın infertilitesi ve kadında infertiliteye neden olabilecek çeşitli faktörler hakkında kısa bilgiler vermek uygun olacaktır.

### 2. 1. KADIN İNFERTİLİTESİ:

Genel yaklaşım, olguya ilk başvurusunda propödotik tıp ilkeleri içinde hareket ederek öykü, fizik muayene, pelvik muayene ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin dikkatlice ve eksiksiz olarak uygulanmasıdır. Bu bilgiler ışığında ayırıcı tanı yapılmalı ve tedavi planlanmalıdır. Tablo 2. 1’de infertilite nedenleri verilmiştir.

#### Tablo 2. 1. İnfertilite nedenleri (17):

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kadına ait nedenler (% 40 -55) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovulatuvar Bozukluklar (%25)</li> <li>• Tubal/Peritoneal Faktör (%20)</li> <li>• Servikal ve İmmunolojik Faktörler (%3)</li> <li>• Uterin Faktör (&lt;%1 )</li> <li>• Diğer Faktörler(Endometriosis %5, Koital aktivite sorunları %5)</li> </ul> </li> <li>2. Erkeğe ait nedenler (%30)</li> <li>3. Açıklanamayan (%25)</li> </ol> |
|--|

### ÖYKÜ:

Öykünün dikkatli alınması bazen sorunu en baştan yakalanmasına neden olabilir. Çiftlerin ne kadar süreyle korunmasız cinsel ilişkide buldukları, öncesinde kullandıkları, kontraseptif yöntem ve kullanılan yönteme göre beklenen kontraseptif etkinin ne zaman geçtiği, ovulasyon dönemleri hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları ve bu dönemde cinsel ilişkide bulunup bulunmadıkları, ilişki sırasında kayganlaştırıcı maddeler kullanıp kullanmadıkları, cinsel ilişki sonrası vajinal duş yapıp yapmadıkları sorgulanmalıdır.

Yaş, fertilitite potansiyelini belirlemek açısından en önemli parametredir. Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervinde azalma olduğu bilinmektedir. Fekundabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Overin gonadotropinlere verdiği cevabın düşmesiyle tedavi başarısı olumsuz etkilenmekte ve aneuploidi oranı artmaktadır.

35 yaş üzeri olgularda over rezervinde azalma başlamakta ve 38 yaşından itibaren de primordial folliküllerde artan atrezi ile gebelik oranlarında da hızla azalma olmaktadır. Artan yaşla beraber oosit kalitesinde düşme, aneuploidi oranında artış, oosit dejenerasyonunda hızlanma, uterin reseptivitede azalma meydana gelir (18).

Oositte kromozomal dejenerasyon oranlarına bakıldığında 34 yaş altında %23; 35-39 yaşlar arasında %52; 40 yaş üstünde %95 olduğu tespit edilmiştir(19).

İnfertilitenin primer mi yoksa sekonder mi olduğu öğrenilmelidir. Kadının öncesinde evliliği varsa sorgulanmalı eğer varsa gebeliklerine yönelik anamnezi alınmalıdır. Önceden termde gebeliği olanlarda bu durum, genital organların ve fetusun intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Abortus ve sonrasında revizyone ve tahliye küretajlar, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar ve geçirilmiş cerrahiler kadın fertilitelerini engelleyebilecek faktörlerdir.

Olguların adet düzeni öğrenilmelidir. Adet düzeninin özelliği irdelenmeli ne kadar zamanda bir kanamasının olduğu/ kaç gün sürdüğü/ kanama miktarı (ped/gün), ilk adet yaşı, son adet tarihi sorgulanmalıdır. Düzenli adet kanaması görmesi çoğu kez ovuluar sikluslar olduğunu düşündürür. Buna karşılık siklus bozukluğu varlığında (oligo/amenore) anovulasyonun akılda tutulması

gerekmektedir. Dismenorenin varlığı sorgulanmalı, yakınması varsa endometriosis, geçirilmiş intraabdominal cerrahiler ve infeksiyon sonrası pelvik yapışıklık düşünülmelidir. Adet kanamalarının düzenli olması hormonal eksenin (hipotalamus, hipofiz ve overler) ve anatomik yapıların (endometrium, serviks, vajen ve hymen) düzenli çalıştığını düşündürerek etyoloji hakkında yol gösterir.

Anamnezde galaktore, hirsutismus olup olmadığı sorulmalıdır. Sigara ve alkol kullanımı da sorgulanması önemli bir konudur. Kadınlarda sigara kullanımı fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir. Bu maddelerin kullanım süresi ve miktarı not edilmeli ve zararları konusunda bilgilendirilme yapılmalıdır.

Sistemik hastalıklardan özellikle geçirilmiş tüberküloz, diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonları gibi kronik hastalıklar bilinmelidir. Bu hastalıkların süresi ve kullandığı tedaviler not alınmalı gerekli görüldüğü takdirde ilgili bölümlerden görüş alınmalıdır.

Geçirilmiş infeksiyonların varlığı; geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık (PID) atakları ve tedavi alıp almadığı ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır.

Öyküde varsa cerrahi operasyonların bilgileri elde edilmelidir. Endoskopik mi yoksa laparotomi ile mi yapıldığı, anatomik yapıların durumu not edilmelidir. Operasyon sonrası oluşabilecek adezyonlardan infeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan problemler tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir. Geçirilmiş ektopik gebeliği mevcutsa yerleşim yeri, tedavi şekli sorulmalıdır. Servikal bölgeye uygulanmış cerrahi işlemler varsa kaydedilmelidir.

Daha önce kontraseptif yöntem kullandıysa, hangi yöntemi, ne kadar süreyle kullandığı sorgulanmalıdır. Yöntemlerin kesildikten sonra doğurganlığın dönüşüne kadar geçen süreleri göz önüne alınmalıdır. Çoğu yöntem kesildikten sonra doğurganlık geri döner. Oral kontraseptif (OKS) kullanan bayanların ilacı bıraktıktan sonra, hipotalamus- hipofiz sisteminin baskılı kalmasına ve yüksek dozlu prepatların kullanımına bağlı olarak gebe kalmalarında bir gecikme olduğu bildirilmiştir. İmplant ve enjektabl kontraseptif yöntem kullananlarda fertilitenin geri dönüşü biraz daha uzun sürebilir (20-22).

Daha önce infertilite tetkikleri yapıp yapılmadığı, yapılan tetkiklere ait veriler (Histerosalpingografi, hormon analizleri, diagnostik laparoskopi vb.)

bilinmelidir. İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçlar, alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcı olur.

Özellikle psikiyatrik (anti depresanlar) ve tiroid ilaçları olmak üzere ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Çiftler örneğin vaginismus gibi koital aktivite sorunu yaşıyorlarsa psikolojik destek olmalıdırlar.

#### **Fizik Muayene:**

Olgunun boy, kilo ve kan basıncı ölçülmeli, genel fizik muayenesi özellikle tiroid muayenesi yapılmalıdır. Endokrin problemlerin açığa çıkarılmasında galaktore, hirsutizm varlığı önem taşır.

#### **Pelvik Muayene:**

Dış ve iç pelvik yapıların detaylı değerlendirilmesi, var ise anormal bulguların belirlenmesi gerekir. Koital aktiviteye engel olabilecek anatomik bozukluk olup olmadığı saptanmalıdır.

## **2. 2. Kadın İnfertilitesine neden olan Faktörler:**

### **2. 2. a. Servikal Faktörler:**

Çiftlerin %3-5'inde infertilite nedeni olarak görülür. Serviks, uterus kavitesi ile vajen kubbesi arasında bağlantıyı sağlayan uterusun bir parçasıdır. Servikal kanal, uterus kavitesini vajenle birleştiren basit ve düz bir kanal değildir. Servikal kanal, serviks dokusu içine ondüler girintiler yapan bir yapıyla karakterizedir. Bu girintilere *kripta* denir. Servikal kanalın yüzeyi silyalı ve silyasız hücrelerle kaplıdır. Bu hücrelerin % 5'i silyalıdır. Silyalı olmayan hücrelerin iyi gelişmiş endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği vardır. Fertilizasyon için gerekli olan servikal müküs bu hücreler tarafından salgılanır.

#### **Servikal Müküs:**

Estradiol müküs üretimini artırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın servikal müküs miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal müküsün elastikiyeti ve uzama özelliği artmıştır. Bu özellik *Spinnbarkeit testi* ile değerlendirilir. Lam-lamel arasına alınan müküs uzatılır, müküsün kopmadan önceki boyu cm olarak ölçülerek yapılır. Ayrıca müküsün kalitesini gösteren ve estrogen etkisini yansıtan *Fern testi* pozitiftir. Fern testinde

servikal müküs bir lam üzerine yayılarak kurumaya bırakılır. Sonrasında yapılan mikroskopik incelemede, estrogenlerin etkisiyle müküs içinde artan sodyum klorürün kristalleşmesi sonucu, eğrelti otu manzarası görülür. Kristalleşmenin miktarına göre 0 ile +4 arasında değerlendirme yapılır.

#### **Servikal Müküsün Yapısı:**

Servikal müküs temel bileşeni müköz glikoproteinden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı kolloiddir. Servikal müküsün kimyasal bileşenleri hormonal ve fiziksel değişimlerle zaman içinde değişimler gösterir. Semisolid mükoid bir temel yapı ile servikal plazmanın karışımından oluşur, %85-98'ini (ovulasyon zamanında %95'ini) su oluşturur. Mükoid kısmın esas yapısını uzun zincirler halinde protein ve glikoproteinler oluşturur. Bu uzun zincirlere yanlardan oligosakkaritler, oligosakkaritlere yanlardan sialik asit zincirleri bağlanmaktadır. Sialik asit progesteron etkisi ile artar, protein yapıları birleştirerek halka oluşturur, spermatozoidlerin geçişine engel olur. Ayrıca servikal müküste albumin, prealbumin, alfa antitripsin, haptoglobulin, transferin ve immünoglobulinlerin (IgG, IgA, IgM) varlığı ortaya konmuştur (23).

Servikal müküste kalsiyum, bakır, çinko, demir, magnezyum gibi metaller mevcuttur. Ayrıca potasyum fosfat, sülfat, bikarbonat, NaCl tuzları da tespit edilmiştir.

#### **Servikal Müküs Fizyolojik İşlevi:**

Vajen pH'sı 3.5-4 arasındadır. Bu ortam spermatozoidler için uygun bir ortam değildir. Müküsün pH'sı alkalendir ve spermatozoidlerin yaşayabilmesi için iyi bir ortamdır. Ovulasyon olduğu dönemlerde artan müküs ile beraber vajen pH'sı da 6.0'ya kadar yükselir. pH 6'nın altına indiği zaman spermatozoidlerin hareketleri birden kaybolur. Spermatozoidlerin yaşayabilmesi için pH'nın 7-8.5 arasında olması idealdir (24).

Spermatozoidlerin müküs içine penetrasyonu siklusun 10. gününden ovulasyondan sonra 24-48 saate kadar devam eder. Bunun dışındaki sürede müküsün içine girmesi zordur. Servikal kanalın silyalı hücreleri, servikal müküsün de etkisiyle spermlerin lökositlerden uzaklaştırılmasını ve anormal spermlerin geçişini sınırlayıp dışarı atılmasını sağlarlar. Spermler servikal müküs

içinden geçerken seminal plazmadan temizlenmektedir. Servikal müküs uterin kaviteye bakterilerin geçişini engeller ve antibakterial etki oluşturur. Siklusun başında ve adet dönemine yakın lökosit salgısı artar.

Serviksin enfeksiyonu müküsü etkilemektedir. Servikte laserasyon, erozyon, ektopion olduğu zaman akıntı daha da artar. Akut enfeksiyon daha çok Klamidy, N.Gonorrhoeae, Streptokok, Stafilokok, Enterokok, E. Coli ile meydana gelir, tedavi edilmesi gerekir. Enfeksiyon eklenmesi ile müküs opaklaşır, vizkositesi artar ve pH'sı aside kayar. Bu durumda spermin canlılığı ve hareketi etkilenir: artan lökositler spermleri fagosite eder ve migrasyonları bozulur.

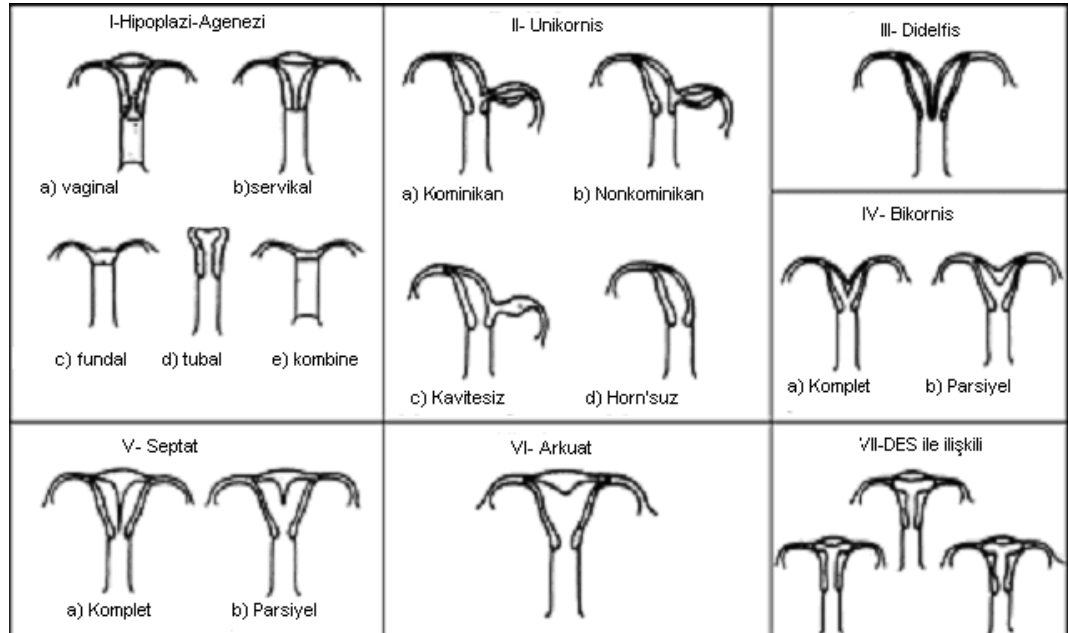
Sperm-müküs etkileşimini değerlendirmek için *Postkoital Test (PKT)* ya da *Sims-Huhner testi* kullanılmaktadır. 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitusdan sonra, servikal kanaldan eksternal os ve posterior fornixsden alınan, servikal müküs ve akıntı örneğinin incelenmesine dayanır. Postkoital ilk 4-6 saat içinde materyalin mikroskopta incelenmesinde hareketli spermlerin görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. Yani spermle müküs arasında herhangi bir uyumsuzluk yoktur. Mikroskopta canlı spermin izlenememesi ise testin negatif olduğunu gösterir. Bu durumda, spermlerin müküse penetrasyonu yok, müküs içinde ölmekte ya da tümü serviksden geçiş yapmış olabilir. PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, normal ve anormal sonuçların tahminsel değerinin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir. 2834 infertil kadın olguda yapılan bir çalışmada servikal müküs içinde yüzdürülen spermlerde %2.6 oranında sperm hareketlerinin durmasına neden olan antikorların olduğu saptamışlar (25). Ayrıca intrauterin inseminasyonla servikal müküs geçilebilmektedir. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (26).

## 2. 2. b. Uterin Faktörler:

Doğurganlık dönemindeki kadınların %1'inden azında uterin anomali mevcuttur (17). Uterin anomali tek başına nadiren primer infertilite nedenidir. İnfertil olgularda konjenital ve sonradan oluşmuş uterus anormallileri saptanabilmektedir. Bu olguların uterin kavitelerinin değerlendirilmesinde USG, SHG (Sonohisterografi), HSG (Histerosalpingografi), MR (magnetik rezonans) ve histeroskopi kullanılan yöntemlerdir. Uterin kavitenin servikal kanal yoluyla doğrudan incelenmesi anlamına gelen 'Histeroskopi' günümüzde ofis şartlarında yapılabilen, minimal rahatsızlığa yol açan, hastanede gözleme gerek duyulmayan, maliyeti düşük, teşhisin hemen konulabildiği, güvenli ve etkin bir yöntem olması nedeniyle önemli bir tanı aracı olarak görülmektedir. HSG'nin diagnostik etkinliğini tamamlayan histeroskopi, normal HSG saptanan olguların %20'sinde intrauterin patoloji saptanmasını sağlarken, HSG'de saptanabilen yada yoğun kontrast madde nedeniyle gözden kaçabilen lezyonların kesin tanısı, doğası ve yerleşimini belirleyebilmektedir. Hinckley ve ark. (27)'lerinin yaptığı in-vitro fertilizasyon (IVF) öncesi ofis histeroskopi değerlendirilmesi yapılan 1000 olguluk çalışmada, olguların %62'sinde normal bulgular saptanırken %38'inde intrauterin patoloji tespit etmiştir. Kelekçi ve ark. (28) ofis histeroskopinin intrakaviter lezyonların araştırılmasında sensitivitesinin TVS ve SHG'den daha yüksek olduğunu saptamışlardır (TVS %56.3, SHG %72 ve ofis histeroskopi %81.3). İnfertil kadınların yaklaşık %34-%62'sinde intrauterin patoloji saptanabilir (29). Bu yüksek intrauterin patoloji prevalansı nedeni ile uterin kavite değerlendirmesi rutin yapılmalıdır. Uterin konjenital anomalilerin American Fertility Society'nin (AFS) 1988 yılında sınıflandırması Tablo 2. 2 ve Şekil 2. 1'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2. 2: AFS'ye göre Uterin Malformasyonların Sınıflaması

<p><b>Klas I (Hipoplazi/ Agenezi)</b></p> <p>A. Vaginal</p> <p>B. Servikal</p> <p>C. Fundal</p> <p>D. Tubal</p> <p>E. Kombine</p> <p><b>Klas II (Unikornuat)</b></p> <p>A. İlişkili</p> <p>B. İlişkisiz</p> <p>C. Kavitesiz</p> <p>D. Kornu yokluğu</p> <p><b>Klas III (Didelphys)</b></p> <p><b>Klas IV (Bikornuat)</b></p> <p>A. Tam</p> <p>B. Kısmi</p> <p><b>Klas V (Septat)</b></p> <p>A. Tam</p> <p>B. Kısmi</p> <p><b>Klas VI (Arkuat)</b></p> <p><b>Klas VII (DES ilişkili)</b></p>
---



Şekil 2. 1: AFS'ye göre Uterin Malformasyonların Sınıflaması



En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon, uterin septumdur. Bu olgularda septumun kaviteyi daraltmasına bağlı endometriumda azalma, fibroz doku üzerine gebeliğin implante olmasıyla gelen kan akımında azalma sonucunda infertilite, rekürren abortus ve intrauterin fetal ölüm gözlenebilir. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır. Histeroskopik septum insizyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (31).

Uterin anomalisi olan kadınların gebeliklerine tekrarlayan düşükler, prematür eylem ve doğumlar, anormal fetal prezentasyonlar ve diğer komplikasyonlar eşlik eder; ancak kimi vakada gebelik komplikasyonsuz seyredebilir ve normal doğum eylemi ile sonuçlanabilir (32).

İnfertilite ile ilişkili olabilecek edinsel uterin patolojiler endometriyal polipler, intrauterin sineşiler ve submüköz myomlardır. İnfertil hastaların değerlendirilmesinde geleneksel yaklaşım HSG'dir. Buna karşılık uterin malformasyon ve intrauterin sineşileri saptamadaki sensitivitesi %85 dir (33). Endometriyal polipler merkezi bir damarla birlikte damarı çevreleyen glandüler hiperplazi ile karakterizedir. 20 yaş altında çok nadir görülürler. 50'li yaşlarda pik yaparlar. Endometrial polip prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (34).

İntrauterin sineşi (Asherman Sendromu) genellikle endometrial kavitenin küretajı ve intrauterin infeksiyonlar sonrasında oluşur. Klinik bulgular arasında amenore, hipomenore, adet düzensizliği ve spontan abortuslar görülebilir. İntrauterin adezyonlu kadınlarda blastokistin implante olduğu bölgede anomali mevcutsa implantasyonu etkileyebilir. İntrauterin adezyon (İUA) değerlendirilmesinde TVS'nin sensitivitesi %0 iken SHG ve HSG'nin sensitiviteyi %75'tir (35). İntrauterin adezyon tanısı konulmasında altın standart ofis histeroskopidir (36). IVF tedavisi planlanmış 78 infertil kadının yaklaşık %13'ünde diagnostik histeroskopi ile intrauterin adezyon gösterilmiştir (37).

Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakta ise de uterin kontraktiliteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliklere sebep olarak infertiliteye neden olabilirler (38). İnfertilite

nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın meta analizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları %57-67 olduğu tespit edilmiştir. Preoperatif olarak saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir (39).

İmplantasyon, embriyo ve endometrium arasında oluşan etkileşim aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu etkileşimi sağlayan, adezyonu engelleyici faktörleri, prostaglandinleri, sitokinleri, ekstrasellüler matriks proteinlerini ve immunolojik faktörleri kapsayan komplike bir sistemdir. Bu sistemde meydana gelen herhangi bir aksaklık, implantasyonu engellemektedir. Transfer edilen iyi kalitede bir blastokistte dahi implantasyon olasılığının halen %50-70 oranında olması, implantasyon konusunda aydınlatılması gereken daha çok şeyin var olduğunu göstermektedir (40).

### **2. 2. c. Ovulatuvar Bozukluklar:**

Kadına bağlı infertilitenin %25'ini oluşturur (17). Anovulasyon, amenore veya adet düzensizlikleriyle kendini gösterebilir. Ovulasyon düzeni hipotalamus, hipofiz ve over ekseninin düzenli çalışmasıyla sağlanır. Düzenli adet görülmesi kadınlarda %91-97 olasılıkla ovulasyonun var olduğunu gösterir (41). Bu eksenin herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı konulur ise, ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu (PCOS), anoreksiya nervosa, prematür over yetmezliği, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi gibi hastalıklar düşünülmelidir. Premenstrüel dönemde memelerde hassasiyet, gerginlik gibi semptomlar ovulasyonun varlığını destekleyen bulgulardır.

İnfertil olgularda menstrüel siklusun 21. gününde kan progesteron düzeyinin ölçülmesi ovulasyonu saptamada oldukça güvenilir bir testtir. Orta luteal fazda 10 ng/ml (31.8 nmol/l) olan progesteron düzeyi, luteal faz endometrial histolojisi ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24. günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (42). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) beklenen adet zamanından 7 gün önce progesteron düzeyinin >18 nmol/l olmasını, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ise bir kez 32 nmol/l'den fazla yada en

az 5 gün süreyle 16nmol/l'den daha yüksek kan progesteron değerini ovulasyon bulgusu olarak değerlendirmektedir (43).

Progesteronun termojenik etkisi sonucu bazal vücut ısısında 0.2 -0.3 °C artış izlenir. Uygulanmasının zor olması ve diğer tekniklerin gelişmesi nedeniyle ovulasyonun saptanmasında kullanılmayan bir yöntemdir.

Transvaginal USG'de over hacminin ve 2-10 mm çaplarında antral folliküllerin sayısının belirlenmesi over rezervini yansıtan hızlı, invaziv olmayan bir testtir. Her iki overde 6'dan az antral follikül olması düşük; 6-10 arası orta ve 10'dan fazla olması ise yüksek over rezervi olarak değerlendirilir. Over rezervini değerlendirilmek amacıyla antral follikül sayısı ile bazal FSH'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada antral follikül sayısının daha üstün olduğu bulunmuştur (44). Ayrıca, dominant follikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovulasyonun olduğunu göstermektedir. Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin olması da ovulasyonun olabileceğini gösterir.

Menstrüel siklusun 2 ve 5. günleri arasında yapılan FSH, LH, Estradiol (E<sub>2</sub>), prolaktin, serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub>, TSH ölçümleriyle anovulatuvar olgular 4 grup içinde değerlendirilir. Anovulasyonun tipine göre, tedavi protokolleri değişmektedir (45, 46).

- a. Hipogonadotropik hipogonadizm
- b. Normogonadotropik anovulasyon
- c. Hipergonadotropik hipogonadizm
- d. Hiperprolaktinematik anovulasyon

#### **Hipogonadotropik Hipogonadizm:**

DSÖ'nün grup I olarak sınıflandırdığı bu olgularda hipotalamo-hipofizer işlevlerde bozukluk vardır. FSH ve LH değerinin 5 mIU/ml'nin ve E<sub>2</sub>'nin 40 pg/ml'nin altında olduğu olgulardır. Bu kadınlarda endojen estrojen sekresyonu yoktur. Prolaktin düzeyleri normaldir. En yaygın idiyopatik olmakla beraber, sebep hipofiz veya hipotalamus düzeyindedir. Kallmann Sendromu, tümör nedenli cerrahi bir operasyon sonrası hipofiz ablasyonu, aşırı kilo kaybı, aşırı egzersiz programında olan olgularda görülebilir (47).

### **Normogonadotropik Anovulasyon:**

DSÖ'nün gurup II olarak sınıflandırdığı bu olgularda FSH normal, LH normal veya yüksek olabilir. Menstruel siklusta çeşitli bozukluklar vardır. Bu gurubun çoğunluğunu polikistik over sendromu (PCOS) olan olgular oluşturmaktadır. Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon ile karakterize olup, infertilite, hirsutizm, insülin direnci, tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalık ve endometrial kanser risklerinde artış ile ilişkilidir (48,49). Sendromun oluşmasında birden çok faktör ve genin rol oynadığı düşünülmektedir (50). PCOS hastaları klinik, biyokimyasal ve metabolik açıdan heterojenite gösterirler. PCOS teşhis kriterleri, Mayıs 2003 Rotterdam'da ESHRE ve ASRM ortak toplantısında gözden geçirilip düzenlenmiştir (51).

Yeni tanımlamada şu üç kriterden en az ikisine gereksinim duyulmaktadır:

- (i) Oligo ve/veya anovulasyon
- (ii) Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)
- (iii) Diğer etyolojik faktörlerin dışlanmasıyla beraber polikistik overlerin (PCO) ultrasonografide şu özellikler ile görülmesi:
  - a) Bir düzlemde 2–9 mm çapında 12 veya üzerinde follikül bulunması
  - b) Ovaryan volüm artışı (>10 cm<sup>3</sup>)
  - c) Follikül dağılımı ve stroma tanımı teşhiste gerekli değildir.

Bununla beraber farklı yorumlara neden olabilen ve semptomların az veya çok tahmin edilebildiği, diğer hiperandrojenizm nedenlerinin gözden kaçırılabilceği düşüncesiyle tanı ölçütlerinin iyileştirilmesi taraftarları da vardır (52). Bu kriterler göz önüne alındığında üreme çağındaki kadınların %5-10'u PCOS tanısı almıştır (53).

### **Hipergonadotropik Hipogonadizm:**

DSÖ'nün gurup III olarak sınıflandırdığı bu olgular ovarian yetmezlik gösterirler. FSH, LH yüksekliği ve E<sub>2</sub> düşüklüğü ile seyreder. FSH ve LH'nin 20 mIU/ml'nin üzerinde, E<sub>2</sub>'nin 40 pg/ml'nin altında, prolaktin düzeylerinin normal olduğu olgular bu guruba girer. 40 yaş altında %1 oranında prematür ovarian yetmezlik (POY) görülür.

### **Hiperprolaktinematik Anovulasyon:**

Oligomenore ve amenoreesi olan kadınların yaklaşık %15-20'sinde hiperprolaktinemi bulunmaktadır. Kanda artmış prolaktin salınım ve kontrol mekanizmasında değişiklikler sonucu infertilite ve menstrüel düzensizliklerle seyreden bir patolojidir. Prolaktin yüksek olan olgularda en sık görülen neden %40-50 oranında mikroprolaktinoma iken, %30 olguda ise bir neden bulunamaz. Bir hastada en az iki kez hiperprolaktinemi saptanırsa, fizyolojik ve farmakolojik nedenler dışlandıktan sonra, hipotalamus ve hipofiz yapısı radyolojik olarak incelenmelidir.

### **2. 2. d. Tubal /Peritoneal Faktör:**

Kadına bağlı infertilite olgularının %20'sini oluşturur (17). Tubaların anatomik olarak uterus kası içinde sabit ve batında serbest olmak üzere iki kısmı vardır. Tubanın myometrium içindeki interstisyel parçasından sonra, istmus, ampulla ve infundibulum olmak üzere toplam dört parçası vardır.

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Pelvik inflamatuvar hastalık
2. Pelvik operasyonlar
3. Pelvik adezyonlar
4. Ekstragenital kökenli enfeksiyonlar
5. Genital tuberküloz
6. Endometriosis
7. Tubal nedenler (Tubal polipler, hidrosalpenks)

Öyküde geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık (PID), ektopik gebelik ve intaabdömal cerrahi varsa tubal/ peritoneal faktörlerden kuşulanır. Geçirilmiş PID, pelvik enfeksiyon varlığında veya risk varken RIA kullanımı, en sık C. Trachomatis, N. Gonorrhoeae ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Bir çalışmada bir PID atağı sonrası tubal infertilite insidansı % 12, iki atak sonrası % 23 ve üç atak sonrası ise % 54 olarak bulunmuştur (54).

Pelvik ya da tubal cerrahi işlemler, apendisit veya septik abortus, fallop tüplerinde hasar ve oklüzyonla sonuçlanabilir. Salpingitis istmica nodosa, tubal endometriosis, tubal lümendeki polipler, intratubal mukoza artıkları ve tubal spazm, tubal tıkanıklığın diğer nedenleridir.

Peritoneal faktörler ise genellikle PID, endometriosis ya da cerrahi sonrası oluşan peritubal ve periovarian adezyonlardır. Ancak tubal hasar gösterilmiş kadınlarda yapılan bir incelemede, olguların % 50 'sinde herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır (55).

Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografi (HSG)dir. HSG menstrüel kanamanın bitiminden 2-5 gün içinde yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80'lerde iken spesifitesi %90'a yakındır (56). Dezavantajı ise işlemin ağrılı olması ve adezyonlar ya da endometriosis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa laparoskopik inceleme gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi teknik laparoskopidir. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olması, gerekirse aynı seansta cerrahi müdahale yapılabilmesidir. Pelvik bölgeyi değerlendirerek tubal geçirgenliği, peritoneal inceleme ile özellikle endometriosisi ortaya koyar.

Endometriosis genellikle üreme çağı kadınlarda görülmektedir. Kesin insidans asemptomatik olguların tanısı yapılamadığından bilinmemektedir. İnfertilite, kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, pelvik kitle ile başvuran olgularda endometriosis varlığından şüphelenilmelidir. Genel olarak fertil olgular arasında %5-10, infertil olgular arasında %20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriosisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşılmaktadır (57, 58).

Tubal faktörlere bağlı infertilitede yardımcı üreme tekniklerindeki başarı oranlarının artmasıyla cerrahi yaklaşım giderek azalmaktadır. Canadian Infertility Treatment Evaluation Study (CITES)'in 1999 yılında 11 klinikte yürüttüğü prospektif kohort çalışmasında HSG ve laparoskopi (LS)'nin fertilite prognozu açısından karşılaştırmaları yayınlamıştır. Buna göre tubal oklüzyon açısından

HSG'si normal ya da tek taraflı tıkalı olgularda ek olarak LS kontrolünün bulguları değiştirici ve istatistiksel önemli ölçüde katkısı bulunmuştur (59).

Tubal sterilizasyon etkin kontrasepsiyon yöntemlerinden olmasına rağmen kalıcı bir yöntemdir. Ancak pişmanlık nedeniyle kadınların %14.3'ü tüplerini yeniden açtırmak istemektedir. Bu olgularda IVF veya tubal reversal operasyonu yapılabilir. Boeckxstaens ve ark. (60) toplam doğum oranları ve maliyete bakılarak cerrahi reversal ameliyatının 37 yaşından genç hastalara önerilmesini belirtmektedirler.

Hidrosalpenks, fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın sıvı ile distansiyonuna denilir. Tanı sıklıkla HSG ile konur. Laparoskopi tanı için değerlidir. Ayrıca tanı USG ve laparotomi sırasında da konabilir.

### **2. 2. e. İmmünolojik Faktörler**

İmmünolojik faktörler infertilite nedenleri arasında yaklaşık %3'lük bir yere sahiptir (17). İmmün faktörler fertilitte üzerindeki etkileri ile gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Antifosfolipid antikorlar, antinükleer antikorlar, antitiroid ve antisperm antikorları açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları olan olgularda yaygın olarak üzerinde çalışılan antikorlardır (61).

Prematür ovaryan yetmezlik ve açıklanamayan infertilitede anti over antikorları (AOA) suçlanmış, IVF sikluslarına kötü yanıt alınan olgularda otoimmün bozukluk belirteci olarak gösterilmiştir (62). AOA'ları olan bazı olgularda aynı zamanda FSH'ya karşı antikorlar gösterilmiş ise de FSH antikorlarının kadın infertilitesindeki rolü hakkında bilgilerimiz sınırlıdır (63).

Antisperm antikorları (ASA) infertil kadın ve erkeklerde %9-12.8 oranında saptanmış olmasına karşın bu oran fertil kadınlarda %1.4, fertil erkeklerde %2.5 olarak bulunmuştur. Hem fertil hem de infertil çiftlerde ASA gösterilmiş olmasına karşın açıklanamayan infertil çiftlerde bu oran daha yüksek saptanmıştır (64). İmmün testlerin seçimi, sonuçlarının yorumlanması ve tedavi yönetiminde büyük farklılıklar olduğundan bu konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir (61).

## 2. 2. f. Açıklanamayan İnfertilite:

Açıklanamayan infertilite diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulan bir tanıdır ve üreme sağlığı kliniklerinde araştırılan olguların % 25'inden fazlası bu tanıyı alır (65). Klinikte infertil çiftlerin %5-37'si açıklanamayan infertilite grubuna girer (4). İnfertil çiftin değerlendirmeleri sonrasında kadında normal uterin kavitenin olması, tubal geçişin ve ovulasyonun olması, erkeğin semen analizinin normal olması durumunda bu tanı sıklıkla konulur (65). İnfertiliteye yönelik incelemeleri normal olan olgularda yapılan tanısal laparoskopi ile %68 olguda bir neden saptanmış, bunların %43'ünde endometriosis, %24'ünde tubal hasar, %34'ünde peritubal adezyon bulunmuştur (66).

Açıklanamayan infertilitede kesin neden bilinmemekte fakat bazı olasılıklar öne sürülmektedir. Follikül gelişimindeki değişiklikler, ovulasyon, luteal faz bozuklukları, sperm konsantrasyonları yanında motilite ve normalin altındaki sayı aralığı bazı açıklanamayan infertil çiftlerde rapor edilebilmektedir (67,68).

## 2. 3. Eser Elementler ve Çevresel Kimyasalların İnfertilite Üzerine Etkileri

### Eser Elementler:

Vücutta 50 mg/kg'dan düşük konsantrasyonda bulunan inorganik elementlerdir. Bunların toplam ağırlığı vücutta 4 gramı geçmez (69). Enzim aktivitesinde kofaktör, enzim aktivatörleri veya sekonder moleküler yapı stabilizatörleri olarak görev yaparlar. Protein ve enerji metabolizması arttığında gereksinimleri artar. Dokularda ve vücut sıvılarında toplam 60 kadar elementin varlığı saptanmıştır. Demir, flor, bakır, çinko, selenyum, kobalt, manganez, krom, iyot, molibden v.b. maddelerden oluşan bu elementlere *eser elementler* denir. Element eksikliği özellikle de üretkenlikte önem kazanmaktadır. Geviş getiren hayvanlarda eser elementin fizyolojik fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu, eksikliği halinde üreme fonksiyonlarında bozukluğa neden olabileceği gösterilmiştir (70).

Doğal halde bulunan, üretilen veya herhangi bir işlem sonrası atık olarak ortaya çıkan veya kazara oluşan her türlü element, bileşik veya karışımlara



**kimyasal madde** denir. Genellikle havanın ve toprağın kirliliği zaman içinde suyla yıkanarak yeraltındaki içme suyu kaynaklarına ulaşır. Solunum yolu, sindirim yolu, deri yolu ile canlı organizmalar bu ajanlara maruz kalır. Kimyasal maddelerin etkisi ile insanların üreme fonksiyon ve kapasitesini azaltan ve/veya doğacak çocuğu olumsuz etkileyecek veya etkilerini hızlandıran kimyasal maddelere **üreme için toksik kimyasal madde** denir (71). Kimyasal maddenin vücut içinde dağılımı büyüklüğüne ve yağda çözünme özelliğine göredir. Bu maddeler depolandığı dokuda inaktif olup serbest hale geçerek toksik özellik gösterebilirler (72).

Dünyada her yıl binlerce ton yapay kimyasal üretilmektedir. Bunlar, doğaya bırakıldığında uzun yıllar varlıklarını sürdürmektedir. Bütün canlılar doğada kalıcı çeşitli kimyasallara değişik yollardan maruz kalmaktadır. Birçoğunun hormon karşıtı özellikleri olup canlıların üretkenliğini etkileyebilir. Üretkenlik üzerine pek çok olumsuz etkilerin doğada birikmiş atık kimyasallardan kaynaklandığını gösteren kanıtlar son senelerde artış göstermektedir. Erkeklerde sperm kalitesinde bozulma, kriptorşidizm, hipospadias ve testis-prostat kanserleri olgularının artması ve kadınlarda meme kanserinde artış, endometriosis, adet düzensizlikleri ve her iki cinsten de cinsel organ bozuklukları gibi üretkenlik performansında bozulmalar bu konuya verilebilecek örneklerdir (73,74).

Metaller çok sayıda sanayi işleminde kullanılmakta ve yan ürün olarak ortaya çıkıp çevre kirliliğine yol açmaktadır. İnsan sağlığını olumsuz yönde etkileyen metaller arasında atmosferde yaygın olarak bulunan kurşun, kadmiyum, nikel, arsenik, civa ve asbest önem taşımaktadır. Belirli limitlerin dışında toksik olabilecek her türlü metal, insan sağlığı üzerinde olumsuz etki gösterir. Bakır, gümüş, kalay, kobalt ve lityum tuzlarının hayvanlarda testis üzerine toksik olduğu gösterilmiştir (75). Kadmiyum, civa, kurşun ve arsenik gibi toksik olan elementlerin sağlık üzerinde olumsuz etkisi vardır. Kadmiyum, organizma içindeki olumsuz etkilerine karşılık hayati önem taşıyan çinko ile organizma içinde çekişmeye girmektedir (74).

### 2. 3. a. Çinko (Zn):

Çinko mavimsi beyaz renkli olan bir metaldir. Çinko doğada daima bileşikleri halinde bulunur. İnsan vücudunda en çok bulunan ikinci eser elementtir. Hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır.

Çinko, doğada, bitki, hayvanlarda ve deniz ürünlerinde çok yaygındır. Çinkonun başlıca kaynağı süt ve kırmızı ettir. Ayrıca balık ve istiridye gibi deniz ürünleri de çinkodan oldukça zengindir. Çinko erişkin bir insan vücudunda 1.4-2.4 gr miktarında bulunur, günlük diet ihtiyacı 15 mg'dır ve ince bağırsaklardan absorbe edilmektedir. Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. Kan çinkosunun % 88'i eritrositlerde bulunur. Kanda çinko albumine bağlanıp taşınır, ancak çok az bir kısmı iyonik haldedir (76).

Proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin çinko emilimini artırırken; lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltır (77). Ayrıca karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de çinko eksikliği görülebilir

Vücutta en çok bulunduğu organlar prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, kas, pankreas, dalaktır. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde önemli rolü vardır. Gen ekspresyonunda, enzimlerin aktivite göstermesinde, membranların ve iyon kanallarının bütünlüğünü korunmasında etkilidir. Hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır. Çinko ultraviyole radyasyonundan korur, yara iyileşmesini kolaylaştırır, immün ve nöropsikiyatrik fonksiyonlara katkıda bulunur, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Karbonhidrat, protein, lipid, hemoglobin sentezi, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (78). Bu nedenle çinko eksikliğinde, hücre çoğalması, kemik oluşumu, membran stabilitesi, gebelik, fertilité, beyin fonksiyonları, tat ve iştah gibi pek çok fizyolojik işlevlerde aksamalar ortaya çıkmaktadır.

Çinkonun, DNA transkripsiyonu ve protein senteziyle ilgili 80'den fazla metalloenzim için ko-faktör görevi vardır. Çinkonun üreme fonksiyonu üzerindeki önemi germ hücre gelişiminde gerekli olan DNA transkripsiyonudur (13).

**Zinc finger protein**, protein transkripsiyonunda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör IIIA)'da çinkonun yerleştiği bölgedir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler, nükleik asit polimeraz ve süperoksit dismutazın yapısında yer alır. Dolayısıyla çinkonun antioksidan güçleri vardır. Bu antioksidan işlev için iki mekanizma tanımlanmıştır.

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer. Lipid, protein ve DNA'daki demir ve bakır alanlarına bağlanarak oksidasyonu önleyebilir.
2. Sülfidrilden zengin, antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır, onların sentezini indükler. Ayrıca proteinlerdeki sülfidril guruplarına bağlanarak da oksidasyonu engeller.

**Metallothioneinler (MT)** sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Bakır, kadmiyum, civa, çinko, kobalt gibi ağır metalleri seçici bağlayıp, çinko seviyelerini düzenleme ve depolama yoluyla kadmiyum, civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltmaktadır (79,80). Kadmiyum metallothioneine olan ilgisi nedeniyle çinko ile yer değiştirerek çinkonun emilimini, dokulara dağılımını ve fonksiyonlarını yerine getirmesine engel olmaktadır.

Ağır çinko eksikliği embriyotoksik ve teratojendir, ölümcül anormal fetal gelişime neden olur. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yetersiz çinko alımı nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur. Ekolojik nedenlerle kronik çinko eksikliği olan Mısır ve Orta Doğu'da nöral tüp defekti prevalansının arttığı bilinmektedir (78).

İnsan overinde apoptoz fetal hayatta ve doğum sonrasında sürekliliği olan bir durumdur. İnsan üreme sisteminde folliküllerin %99.9'u atreziye uğramakta ve sadece %0.1'i fertilizasyon için hazırlanmaktadır (81). Çinko apoptozu iki mekanizma ile önlemektedir. Çinko bunlardan birincisinde (erken yol) programlı

hücre ölümünde rol alan proteinleri (caspas) inhibe etmektedir. İkincisinde ise (geç yol), çinko, kalsiyum ve magnezyum bağımlı DNA kırıklarına neden olan endonükleazları inhibe ederek korumaktadır. Ancak yüksek çinko konsantrasyonları apoptozu artırarak nekroza neden olabilecek toksik etki yapabilir. Çinko eksikliğinde apoptozun artabileceği, çinko desteği ile programlı hücre ölümünün önlenebileceği saptanmıştır (82).

Özellikle hayvan çalışmalarında bakır ve çinko eksikliği ile infertilite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çinko eksikliği çeşitli malformasyonlara ve özellikle erkek hayvanlarda cinsel fonksiyon kaybına neden olur. Çinko eksikliği sonrasında vitamin desteği verilen hayvanlarda üretkenlik performansında iyileşme olduğu saptanmıştır (70). Shaw ve ark.(83) tavşanlar üzerine yaptıkları çalışmada çinko eksikliğinde dişi tavşanların libidosunda ve ovulasyonda azalma saptamışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar tavşan overinde Graaf follikülleri mevcutken corpus luteum oluşmadığını göstermişlerdir.

Swenerton ve ark. (84) maymunlarda yapılan bir çalışmada çinko eksikliği sonrasında yüzde, abdomende, ekstremitelerde dermal lezyonlar olduğu menstrüel siklusların ve üreme fonksiyonlarının bozulduğunu, aynı araştırmacılar daha önceki bir araştırmalarında, dişi ratlarda çinko eksikliğinin benzer bulgular yanında libidoda azalma ve endometriumun fonksiyon kaybı ve gebe kalmada güçlüklerle neden olduğunu saptamışlardır (85).

Hayvanlarda en yüksek çinko konsantrasyonu semen ve spermedir. Çinko eksikliğinin spermatogenezi etkilediği birçok çalışmada saptanmıştır. Çinko eksikliği olan hayvanlarda testiküler atrofi ve libidoda azalma bulunmuştur (86). Favier ve ark.(87) klinik çalışmalarda infertil erkeklere çinko verildikten sonra sperm kalitesinin iyileştiğini göstermiştir.

### **2. 3. b. Bakır (Cu):**

Normal vücut işlevleri için son derece önemli olan bakırın canlılara giriş için tek yolu sindirim sistemidir. Batı ülkelerinde erişkin günlük diyetlerinde bulunan ortalama bakır 0.6-1.6 mg/gün olup ana kaynağı deniz ürünleri, et ve çekirdeklerdir (88).

Organizmada yaşam süreci açısından gerekli olan bakır miktarı minimaldir, tüm insan bedeni sadece yaklaşık 100 mg bakır içerir (89). Bakırın serum düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Normal bir erişkinin günlük bakır ihtiyacı 2 mg'dır. Vücuttaki total bakırın %60'ı adale dokusunda, %20'si ise karaciğerde bulunur. Bakır yoğunluğunun en fazla olduğu organlar sırası ile karaciğer, kalp, böbrek, beyin, pankreas, göz ve saçtır. İntrasellüler olarak da başlıca mitokondrilerde bulunur.

Bakırın birçok enzim ve biyolojik katalizörde görevi vardır. Çok sayıda spesifik proteinde fizyolojik olarak anahtar rol oynar. Bakır vücut fonksiyonları açısından önemli olmasının yanı sıra beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Bakır canlılarda kırmızı kan hücrelerinin, amino asitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki reaksiyonlarının vazgeçilmez ögesidir. Birçok enzim ve proteinin yapısında bulunan bakır, demirin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aktivatör görevi üstlenir.

Hayvan çalışmaları özellikle bakır ve çinko gibi element eksikliği ile fertilitite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (70). Koyunlarda bakır eksikliğinin erken bulgusu fertilitenin azalması olduğu, bakır uygulaması ile anlamlı iyileşme sağlandığı gözlenmiştir (90). Ancak bakırın üreme fonksiyonunda etkisi tamamen anlaşılammıştır. Hayvan çalışmalarında diyetle bakır içeriğinin az olmasının implantasyonu önlediği ya da embriyonun ölümünü tetiklediği saptanmıştır. Bakırın sperm üzerinde toksik etkisi vardır.

Zipper ve ark. (91)'nin RİA'ya ek olarak Cu ve Zn kullanımının kontraseptif etkinliği artırdığını bulmasından beri, bakırın üreme toksikolojisi ilişkisiyle ilgili çalışmalarda artış olmuştur. Metal içeren RİA ile servikal müküsün metalik içeriğinin arttığı ve müküsün olası sperm hareketlerinde değişimlere neden olduğu gösterilmiştir (92).

Subfertilitite multifaktöriyel nedenlerden kaynaklanır. Molibden organizma içinde bakır elementine bağlanıp bakır eksikliğine neden olmaktadır. Bakır eksikliği ile konsepsiyon oranının düştüğü, anovulasyon oluştuğu, LH düzeyi ve frekansının azaldığı saptanmıştır (93).

Du Plessis ve ark. (94) bakır eksikliği sonucunda hipotalamus-hipofiz eksenini üzerinden LH salgısının azaldığını, FSH ile olan ovülasyon indüksiyonlarının başarısının zayıfladığını, over boyutlarında azalma ve estradiol düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Kendall ve ark. ise (95), tiyomolibdenin bakır bağlayıcı özelliğiyle in vitro ortamda teka hücre kültüründe androstenedion düzeyinin azaldığını ve steroidogenez üzerine olumsuz etkisi olduğunu bulmuşlardır.

### **2. 3. c. Kurşun (Pb):**

Kurşun gri renkli olup metalik parlaklığa sahiptir. Havada yoğun olarak bulunmasına rağmen duygularımızla hissedemeyiz. Bu metali canlılar solunum yoluyla alır. Biyokimyasal ve fizyolojik bir görevi olmayan toksik bir metaldir.

Kurşun, temas sonrasında endokrin, immün ve reproduktif sistem üzerine subklinik olumsuz etkiler oluşturur. Kurşun hipofiz hormonlarının reseptörlere bağlanmasını ve sekretuar mekanizmalarını etkileyerek infertilite patogenezinde önemli rol oynamaktadır (96). Doğrudan fetusu etkileyebileceği gibi, dolaylı olarak maternal veya paternal etkilenme ile fizyolojik değişikliğe neden olabilir (97).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre (1993) kurşun birinci sınıf kanserojen maddedir. Gelişen ve sanayileşen toplumlarda kurşun teması artmaktadır. Kurşunlu benzin kullanımı (egzos gazları ile), boya maddeleri (kurşunlu ev boyaları), yiyecekler, su kaynakları, dekoratif nesnelere süslenmesi ve kurşun kaplamalı çanakların kullanılması canlıları etkileyebilmektedir (98,99).

Çocuklarda kurşunun vücutta absorpsiyonu daha yüksek olmakla beraber normalde % 5 gibi düşük bir oranda gerçekleşmektedir. Kana karışan kurşun, buradan kemiklere ve diğer dokulara gitmekte ya da dışkı ve böbreklerle vücuttan atılmaktadır. Kemik, kurşunun toksik etkisi için hedef organdır. Erişkinlerde alınan kurşunun % 94'ü kemikte, yaklaşık %2'si ise kanda birikir. Kandaki kurşunun %95'e yakını eritrositlerde toplanmaktadır. (100)

Kurşunun farklı enzim sistemleri ile etkileşim göstermesi nedeniyle birçok organ veya sistem, kurşun birikimi için odak noktalarını oluştururlar. Kurşun,

kalsiyum, fosfor, demir ve bakır gibi mineraller, ince barsak villuslarından kana geçer. Emilim sırasında villuslar bu elementler arasında bir öncelik tanımadıklarından, yeterince kalsiyum, demir, çinko ve protein alamayan gebelerin, genç ve çocukların kurşun zehirlenmesine daha duyarlı olacağı; dengeli mineral alan bireylerin ise, kurşuna karşı nispeten korunmuş olacakları düşünülmektedir (101).

2000-2005 yılları arası New York kentinin ağır metal kayıtlarında, kan kurşun seviyesi  $\geq 25$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  olarak rapor edilen mesleksel olmayan maruziyet vaka sayısının çok fazla olduğu saptanmıştır (102). DSÖ'nün dünya çapında yaptığı bir incelemede büyük şehirlerde havadaki Pb konsantrasyonu 2- 4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  olmasına karşın, kırsal kesimlerde bu miktar 0.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  civarındadır.

Çalışmalara göre, paternal kurşun düzeyi 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ise veya uzun yıllar 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  üzerindeki maruziyet sonucunda fertilitite azalmakta, spontan abortus oranı artmakta, fetal büyüme azalmaktadır (103). Kurşun maruziyetinin gebelik oluşması için gereken sürenin uzamasına, intrauterin büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, spontan abortusa veya kadın infertilitesine neden olabileceği saptanmıştır (104). Erkeklerde kurşun temasına bağlı spontan abortus ve anormal sperm gelişimi sonucunda infertilite olabileceği bildirilmiştir (105).

Yapılan hayvan çalışmalarında kurşunun over üzerine olan olumsuz etkisi ortaya konulmuştur. Silberstein ve ark. (106) kurşunun over dokusunda biriktiğini ve IVF sonuçlarını etkilediğini saptamışlar. Junaid ve ark. da, (107) oral yoldan kurşuna maruz bıraktıkları farelerin ovarian follikül gelişim ve matürasyonunun olumsuz etkilendiğini saptamışlardır. Taupeau ve ark. (108) kronik olarak kurşuna maruz bırakılan farelerde follikülogenezin bozulduğunu, premordial folliküllerin azaldığını ve atretik folliküllerin arttığını saptamışlardır. Avazeri ve ark.(109) kurşun tozlarının in vitro ortamda fare oositlerinde mayozu bozduğunu göstermişlerdir.

### **2. 3. d. Kadmiyum (Cd)**

Kadmiyum gümüş beyazı renginde bir metaldir. Kadmiyum doğada çinko ile birlikte bulunur, fakat en yaygın kaynak sigara kullanımıdır. Metal sanayiinde çinkonun saflaştırılmasıyla çıkan baca dumanları da kaynak oluşturur.

Kadmiyumun metal ve tuzları (asetat, bromid, florid, iyodit, karbonat, klorür, oksit, salisilat, siyanit, tungstat) serbest ya da çinko, nikel, gümüş ve kurşunla alaşım şeklinde endüstride gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır. Kadmiyum birçok kaynaktan oluşan kirlilik nedeniyle çevreye yayılan bir ağır metaldir. Kadmiyum diğer ağır metaller içinde suda çözünme özelliği en yüksek olan elementtir. Metalin bilinen bir faydalı biyolojik işlevi yoktur, insan yaşamı için gerekli elementlerden değildir. Kadmiyum, çinko, bakır, demir ve kalsiyumun barsaktan emilme şekilleri benzerdir. Kadmiyum emilim aşamasında metalotiyonine olan ilgisi nedeniyle bu proteinin sentezlenmesini sağlayarak çinko emilimini bozar.

İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynakları, elektrik endüstrisinde, su boruları, kömür yanması, seramik, lastik, cam, tekstil, deri sektöründe, kadmiyum içeren boyalar, plastikler, kadmiyumlu piller, rafine edilmiş yiyecek maddeleri, meyveler, kahve, çay, kabuklu deniz ürünleri, gibi ürünlerin yoğun kullanılmasıdır. Bir paket sigara ile 2-4 µg kadmiyumun solunum yolu ile alındığı; besinlerle, sigara, hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg kadmiyum alındığı saptanmıştır (72).

Kadmiyumun 15-30 yıllık uzun bir biyolojik yarı ömrü vardır, temel olarak bedenden atılma oranı düşüktür ve kan, karaciğer, böbrek, plasenta, testis ve over gibi üreme organlarında uzun süre birikir. İnsanların kadmiyuma maruz kalması renal hastalık, hipertansiyon, osteoporoz, lösemi ve akciğer, karaciğer, mesane, pankreas, meme ve prostat kanseri insidansını artırır (110). Uzun süre kadmiyuma maruz kalmanın hem insanlarda hem de hayvanlarda toksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (111). Kadmiyum ve çinko bir arada ve benzer yapılarda bulunurlar ve yaşamsal önem taşıyan birçok enzimatik reaksiyonda yer değiştirirler. Önemli enzim ve organ fonksiyonlarında çinkonun yerini alabilmekte ve fonksiyonlarını engellemektedir. Kadmiyum ve yüksek dozda çinko toksik etki gösterir. Vücuda giren toksik elementler gerekli olan elementlerle kimyasal reaksiyonlar sonucunda yer değiştirmektedir. Bazen bir enzim sisteminde aktif rol oynayan elementin yerine geçerek enzim inhibisyonuna neden olmaktadır (72).



Hormon sekresyonunun düzenlenmesinde kalsiyum seviyesi önemlidir. Smith ve ark. (112), kadmiyumun hücre içinde kalsiyumu serbest bıraktığını, çinkonun ise kadmiyum taşınması ve birikimi sürecini engellediğini saptamışlardır.

Kurşun ve kadmiyum organizma içinde serbest radikaller oluşturarak oksidatif dengeyi bozarlar. Serbest radikalleri organizmadan temizleyen glutationun tükenmesi over fonksiyonunun azalması açısından önemlidir. Kurşun ve kadmiyum maruziyeti sonrasında estrogen üretiminin azaldığı, estrogenin süperoksit dismutazı düzenlediği bildirilmiştir (113).

Varga ve ark. (114) kadmiyum düzeyinin 30-65 yaş grubundaki kadınların overlerinde yükseldiğini ve ovulasyonu azalttığını saptamışlardır. Piasek ve ark. (115) kadmiyuma maruz bırakılan sıçanlarda Leydig hücrelerinde testosteron üretiminin azaldığını rapor etmişlerdir. Kadmiyumun subkütan enjeksiyonundan 2 gün sonra estrus fazındaki sıçanların over venöz kanlarında hCG'nin stimüle ettiği progesteron sekresyonunu azalması ile over fonksiyonunu direkt olarak etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Nampoothini ve ark. (116) yaptıkları çalışmada kadmiyum ve kurşunun gonadotropinlerin bağlanmasını ve granülosa hücre steroidogenez enzim aktivitesini azaltarak ve hormon üretimini bozarak infertiliteye neden olduğunu saptamışlardır.

Kadmiyumun laboratuvar kemirgenlerinde hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen içinde farklı düzeyde işlev bozukluğu oluşturduğu bildirilmiştir. Kadmiyum uygulaması sonrasında hipofizde kadmiyum birikimi gösterilmiş ve hipofizer dokuda LH miktarının azaldığı tespit edilmiştir. Günümüzde hiçbir farmakolojik ajanın kadmiyum intoksikasyonunun tedavisinde etkili olmadığı, ancak hayvan çalışmalarında kadmiyumun neden olduğu hepatotoksisite, karsinogenisite, testiküler hasar ve over lezyonlarına karşı çinkonun koruyucu bir özelliği olduğu saptanmıştır (117).

## 2. 4. Sigara

Toplumda sigara kullanımının giderek artması, sosyal, ekonomik ve yasal bileşenleride olan önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (118). Sigara içerisindeki maddelerin farmakolojik olarak aktif, toksik, mutajenik, karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı içerisinde 4700'den fazla bileşik içermektedir. Bunlardan başlıcaları, oksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehit, asetaldehit, akrolein, ketonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, karboksilik asitler, steroidler, nitrozamin ve kadmiyum'dur (119). Sigara içenlerin içmeyenlere göre kan kadmiyum düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (120).

Sigara kullanımının gebelik oranlarını azalttığı, erken menopoz ve over rezervinde azalma oluşturarak kadın fertilitesi üzerine olumsuz etki yaptığı saptanmıştır (121,122). Zenzes ve ark. (123) sigara kullanan IVF hastalarında doza bağlı olarak kadmiyumun folliküler sıvıda biriktiğini, tam maturasyona ulaşan oosit sayısının düşük kaldığını ve kromozom anomalilerinin arttığını saptamışlardır. Mlynarcikova ve ark. (124) sigara içinde bulunan nikotin, kotinin ve kadmiyumun intrafolliküler sıvı oluşumunu bozduğunu ve infertiliteye neden olduğunu saptamışlardır. Sigara içenlerin semenlerinde sigara içmeyenlere göre apoptotik hücrelerde anlamlı derecede artış bulunurken, DNA kalitesinin olumsuz etkilendiği ancak istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (125). Hughes ve ark. (126) ise gebelik oluşumunda sigara içiminde kadın faktörünün erkeğe göre daha önemli bir etken olduğunu, kadın, erkek veya her ikisinin de sigara kullanımının yardımcı üreme teknikleri üzerine olumsuz etkileri olduğunu saptamışlardır. Özellikle erkeğin sigara kullanımı halinde prezigotik evrede DNA hasarına bağlı azalmış gebelik oranları söz konusu olmaktadır (127). Klonoff-Cohen ve ark. (128) kadın ve erkeğin sigara kullanımının doğal gebelikler açısından olumsuz etkilerini göstermişlerdir.

Sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre gebelik oluncaya kadar geçen sürenin uzadığı, infertilite görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada bir yıl içinde gebelik oluşmaması sigara içenlerde %16.4, içmeyenlerde ise %10.3 oranında görülmüştür (129). Ancak üreme üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (130).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2007 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi (ESOGÜTF-ÜSM)'inde yapıldı. ESOGÜTF Etik Kurulu'nun 15/03/2007 tarih ve 19 sıra numaralı izninin alınmasından sonra kliniğe başvuran olgulara çalışma hakkında bilgi verip, alınacak örneklerin bilimsel amaçlar içinde kullanılacağı bilgisinde aydınlatılmış onamları alındıktan sonra olgular çalışmaya dahil edildi.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Sağlığı Merkezi'ne (ESOGÜ-ÜSM ) infertilite nedeni ile başvuran hastalar arasından yapılan değerlendirmeler sonrasında eşlerinde infertilite nedeni olabilecek sperm bozukluğu olan olgular dışlandıktan sonra rastgele seçilen 35 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Genel jinekoloji polikliniğine başvuran infertilite sorunu olmayan, hormonal kontraseptif ajanlar ve rahim içi araç kullanmayan 15 olgu kontrol grubunu olarak alındı ve toplam 50 olgu değerlendirilmeye alındı.

Bu olguların tümünde infertiliteye yönelik değerlendirme yapıldı ve çalışma amacına yönelik öyküde olgunun yaşı, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, ilk adet tarihi, adet düzeni (aralık/süre/miktar), geçirilmiş cerrahi operasyonlar, tanı almış diyabet ve tiroid hormon bozuklukları, dispareni, post koital ağrı, akıntı, koku, kaşıntı, galaktore, kıllanma artışı, sigara-alkol alışkanlıkları, geçirilmiş pelvik enfeksiyon, kullandığı ilaçlar, kurşun ve boya gibi çevresel etkenlere mesleki veya yaşam koşullarında maruziyeti olup olmadığı değerlendirildi.

Fizik muayenede kilo, boy, vücut kitle indeksi VKİ ( $\text{kg/m}^2$ ), kıllanma artışı olanlarda Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre değerlendirildi. Pelvik muayenede koital aktiviteye engel olabilecek anatomik değerlendirme, dış genital organlar, vajen, serviks, uterus ve adneksiyal alanlar değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde adet kanamasının 2-5 günler arası FSH, LH, estradiol, prolaktin, tiroid stimule edici hormon düzeyleri, ultrasonografi ile uterin, ovaryan ve adneksiyal alanların değerlendirilmesi yapıldı.

Tam kanda, kan plazmasında ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri bakılması, fertil ve infertil kadınlarda bu elementlerin düzeylerinin ilişkisinin araştırılması planlandı.

Menstüel siklusun 14-21 günü arasında gelen çalışma kriterlerine uyan kadın olgularda jinekolojik muayene öncesinde bir tüberkülin enjektörünün ucuna Gynetics Medical'in 4502-B'nolu intrauterin inseminasyon aparatı takıldı. Toplanan servikal müküsün örneği standart oranda olması amacıyla 1 cc toplandı. Örneklerden çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri bakılana kadar -20°C de derin dondurucuda saklandı.

Aynı zamanda çalışmaya alınan hastalardan çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri bakılmak üzere antikoagulanlı (Etilendiamin tetraasetikasit) tüp içerisine alınan tam kan ve antikoagulanlı (Liyofilize Heparin) tüp içerisine alınan kanın 2000 g'de 5 dakika santrifüj edilmesi sonrasında üstteki kısmı ayrılarak inceleme yapılanaya kadar -20°C de derin dondurucuda saklandı(131,132).

Alınan tam kan, kan plazması ve servikal müküs örneklerinde çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Hitachi (180-70) Polarized Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde değerlendirildi.

### **3. 1. Analiz Ön İşlemleri**

Derişimin çok düşük olması nedenli güç olan analizin her aşamasında element kaybı ve kirlenme sorunu nedeniyle hassas bir çalışma ile kullanılacak malzemeler ön işlemlerden geçirilerek metalsiz hale getirildi.

#### **Cam Malzemelerin Temizliği**

Çalışmada kullanılan deney tüpü, beher, pipet gibi malzemeler kullanılmadan önce %10 (v/v) luk HNO<sub>3</sub> çözeltilisinde bir gece bekletildi sonra distile sudan geçirildi ve bir gece boyunca 100 °C de etüvde kurutuldu (72). Malzemelerin temizliğinde kullanılan asitin analizde kullanılacak olan asitle aynı olmasına dikkat edildi.

### Örneklerin Hazırlanması

Yapılan çalışmada element analizi için; kan plazma ve servikal müküs örneklerinde distile su ile seyreltme yapılarak, tam kan örneklerinde ise organik kısımların uzaklaştırılması amacıyla ilk olarak, yakma ve daha sonra asit ilavesi işlemleri uygulanarak analiz çözeltileri hazırlandı (133-135). Servikal müküs örneklerinde asit ilavesi (100µL der HNO<sub>3</sub> )yapılıp örnekler belirli hacimlere distile su ile seyreltilerek örnekler hazırlandı.

Belirtildiği gibi tam kan örneklerine ilk olarak 600°C'de sabit ağırlığa gelinceye kadar yakma işlemi uygulandı (133,134). Yakma 700°C'ye kadar ısıtılabilen bir fırın içerisinde yapıldı. Yakma işlemi tamamlandıktan sonra her bir örneğe 0.5 derişik HNO<sub>3</sub> (Merck) asit ve 0.5 ml asit karışım çözeltisi( %2 v/v HClO<sub>4</sub>/ HNO<sub>3</sub>) ilave edildi (133). Örnekler asit ilavesinden sonra 60 °C'deki su banyosunda bekletildi ve kan örnekleri için analiz çözeltileri hazırlandı. Elde edilen analiz çözeltilerinin elementel analizi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde (AAS) yapıldı.

### 3. 2. Çinko Analiz Metodu

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

Cihazın kalibrasyonu ise 1000±0,002 g Zn/ml, ZnCl<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>O, (9953 Merck) çinko standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Ayrıca her yedi örnekte bir kullanılan standart çözeltiler analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

Kan plazma ve servikal müküsteki çinko miktarları cihazın alev (flame) ünitesinde analiz edildi. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlandı. Yakıcı gaz olarak hava (1.60 kg/cm<sup>2</sup>- 9.4 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen (0.40 kg/cm<sup>2</sup>) kullanıldı.

### 3. 3. Bakır Analiz Metodu

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

Cihazın kalibrasyonu ise  $1000 \pm 0,002$  g Cu/ml,  $\text{CuCl}_2$  in  $\text{H}_2\text{O}$ , (9987 Merck) bakır standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı.

Çalışma cihazın alev (flame) ünitesinde yapıldı. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlandı. Yakıcı gaz olarak hava ( $1.60 \text{ kg/cm}^2$ -  $9.4 \text{ l/min}$ ), yanıcı gaz olarak ise asetilen ( $0.30 \text{ kg/cm}^2$ ) kullanıldı.

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

### 3. 4. Kurşun Analiz Metodu

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

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

### 3. 5. Kadmiyum Analiz Metodu

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

Cihazın kalibrasyonu ise  $1000 \pm 0,002$  g Cd/ml, (CdCl<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>O) (9960 Merck), kadmiyum standart çözeltisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Çalışma cihazın grafit ünitesinde yapıldı. Taşıyıcı gaz olarak Argon (200ml/min) kullanıldı. Küvet tipi olarak cup küvet cihaza yerleştirildi ve belirtilen küvete 10 µL örnek enjekte edilerek tayin gerçekleştirildi.

### 3. 6. İstatistiksel Analiz

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

#### 4. BULGULAR

Şubat 2007 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi'ne (ESOGÜ-ÜSM) infertilite nedeni ile başvuran hastalar değerlendirmeye alındı. Eşlerinde infertilite nedeni olabilecek sperm bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutulup sonra rastgele seçilen 35 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Genel jinekoloji polikliniğine başvuran infertilite sorunu olmayan 15 olgu kontrol grubu olarak alındı ve toplam 50 olgu değerlendirildi.

Çocuk sahibi olamama nedeniyle başvuran olgularda yapılan değerlendirme sonrasında bunlardan 6'sının (%17.14) sekonder infertil olduğu tespit edildi. Bu 6 olgunun üçünün daha önceki gebeliğinden çocuk sahibi olduğu, diğer üçünün gebeliklerinin abortus ile sonuçlandığı saptandı.

Tablo 4.1'de çocuk sahibi olamama nedeniyle başvuran olguların infertilite nedenlerine yönelik dağılımı görülmektedir. Olguların 12'sinde (%34.28) ovulasyon bozukluğu, 13'ünde (%37.14) açıklanamayan infertilite ve 10'unda (%28.57) tubal bozukluk saptandı.

**Tablo 4. 1: İnfertil olguların etyolojilerine göre dağılımı**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ovulasyon Bozukluğu</b>	12	34.28
<b>Açıklanamayan İnfertilite</b>	13	37.14
<b>Tubal Bozukluk</b>	10	28.57
<b>Toplam</b>	35	100



İnfertilite nedeniyle başvuran olguların yaş ortalamaları  $29.23 \pm 4.39$ , kontrol grubunun yaş ortalamaları  $28.68 \pm 4.97$  arasında idi ( $P > 0.05$ ). Tablo 4.2’de gösterilen infertilite etyolojilerine göre bakılan alt guruplar arasında yaş ortalamaları dağılımının değerlendirilmesi sonrasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

**Tablo 4. 2: İnfertil olguların yaş dağılımı**

	<b>Ortalama Yaş</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>Ovulasyon Bozukluğu</b>	30.00	$\pm 5.10$
<b>Açıklanamayan İnfertilite</b>	27.08	$\pm 3.55$
<b>Tubal Bozukluk</b>	31.10	$\pm 3.58$
<b>Kontrol grubu</b>	28.67	$\pm 4.97$

Kontrol gurubu ile infertilite gurubunun çoğunluğunu ilköğretim ve lise mezunları oluştururken guruplar arasında istatistiksel bir fark saptanamadı ( $P > 0.05$ ). Olguların eğitim düzeyleri Tablo 4. 3’de görülmektedir.

**Tablo 4. 3: Gurupların eğitim düzeylerine göre dağılımı**

	<b>İnfertil Gurup</b>		<b>Kontrol Gurup</b>		<b>Total</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Okur yazar</b>	2	5.7	0	0	2
<b>İlkokul</b>	19	54.3	12	80.0	31
<b>Ortaokul</b>	4	11.4	0	0	4
<b>Lise</b>	8	22.8	1	6.6	9
<b>Üniversite</b>	2	5.7	2	13.3	4
<b>Total</b>	35	100	15	100	50

Ki-Kare  $X^2 = 5.982$ , SD:5 ( $P > 0.05$ )

Olguların meslek gurupları açısından yapılan değerlendirmede Tablo 4.4'de görüldüğü üzere infertil gurubun %85.7'sini ve kontrol gurubunun %80'ini ev hanımları oluşturmakta idi. Meslekler arasında dağılım yetersizliği mevcuttu, guruplar arasında istatistiksel bir fark saptanamadı ( $P>0.05$ ).

**Tablo 4. 4: Gurupların mesleklere göre dağılımı**

	İnfertil Gurup		Kontrol Gurup		Total
	n	%	n	%	
<b>Teknik eleman</b>	0	% 0.0	2	% 13.3	2
<b>Satış personeli</b>	2	% 5.7	0	% 0.0	2
<b>Memur</b>	3	% 8.6	1	% 6.6	4
<b>Ev hanımı</b>	30	% 85.7	12	% 80.0	42
<b>Toplam</b>	35		15		50

Ki-Kare  $X^2= 5.612$ , SD:3 ( $P>0.05$ )

Sigara kullanımı açısından yapılan değerlendirmede Tablo 4. 5'de görüldüğü gibi infertil olgular ve kontrol gurubu arasında istatistiksel bir fark saptanamadı ( $P>0.05$ ). Alkol kullanımı sorgulandığında olgulardan hiçbirinin alkol kullanmadığı öğrenildi.

**Tablo 4. 5: Gurupların sigara kullanımına göre dağılımı**

	İnfertil gurup(%)	Kontrol gurup(%)
<b>Sigara kullanan</b>	4 (11.42)	4 (26.66)
<b>Sigara kullanmayan</b>	31 (88.57)	11 (73.33)
<b>Toplam</b>	35	15

Tablo 4. 6'da infertil ve kontrol guruplarında hastaların infertilite süresi, haftalık koit sayısı, kilo, boy, VKİ ile bazal FSH, bazal LH düzeylerinin ortalama değerleri verilmiştir. Buna göre; haftalık koit sayısının  $3\pm 1.05$ ; infertilite süresinin

7.71±4.73 yıl olduğu, vücut kitle indekslerinin (kg/m<sup>2</sup>) infertil grupta 25.93±4.84; kontrol grubunda 25.52±4.99 olduğu (P>0.05), infertil hastaların değerlendirilme sonrasında bazal FSH düzeyinin 6.82±3.33 mIU/mL; kontrol grubunda ise 8.34±7.44 mIU/mL olduğu (Mann Whitney U test, P>0.05) gösterildi. Ayrıca infertil grupta ovulasyon zamanını bilen 18 (%51.4) olgu, ovulasyon zamanını bilmeyen 17 (%48.6) olgu olduğu belirlendi.

**Tablo 4. 6: İnfertil ve kontrol guruplarında hastaların infertilite süresi, haftalık koit sayısı, kilo, boy, VKİ, bazal FSH, bazal LH düzeyleri**

	İnfertil gurubu		Kontrol gurubu	
	Ortalama değer	Standart Sapma	Ortalama değer	Standart Sapma
<b>İnfertilite süresi (yıl)</b>	7.71	±4.73	-	-
<b>Haftalık koit sayısı</b>	3	±1.05	2.86	±0.64
<b>Kilo (kg)</b>	65.85	±11.02	67.66	±11.77
<b>Boy (cm)</b>	160.57	±5.95	161.46	±4.95
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.93	±4.84	25.52	±4.99
<b>FSH (mIU/ml)</b>	6.82	±3.33	8.34	±7.44
<b>LH (mIU/ml)</b>	5.55	±3.47	4.96	±2.44

İnfertil olgulardan birinin daha önce geleneksel kontraseptif yöntemlerden coitus interruptus (geri çekme), ikisinin rahim içi araç (RİA) kullandığı öğrenildi. RİA kullanan olgular daha önce çocuk sahibi olan grupta idi. RİA kullanan olguların özgeçmişlerinde pelvik inflamatuvar hastalık (PID) geçirmediği öğrenildi. İnfertil olan grup içinde 3 olguda (% 8.57) bir defa PID geçirme öyküsü olduğu

ve tedavi aldığı öğrenildi. Olgularda radyasyon maruziyeti ve çalışma ortamlarında toksik etkisi olabilecek her hangi bir maddeyle temasın olmadığı belirlendi.

İnfertil gurup ile kontrol gurubu kan plazmasında çinko düzeyleri karşılaştırıldığında infertillerde ileri düzeyde düşük bulundu (P=0.001) (Tablo 4.7).

**Tablo 4. 7: İnfertil ve kontrol guruplarında kan plazması çinko düzeyleri (µg/L)**

Gurup	N	Ortanca değer	25%	75%
İnfertil	35	790.00	632.50	947.50
Kontrol	15	1560.00	862.50	1720.00

T-test, Mann-Whitney Rank Sum Analiz testi

İnfertil olgularda servikal müküs çinko düzeyleri kontrol gurubuna göre ileri düzeyde düşük bulundu (P<0.001) (Tablo 4. 8).

**Tablo 4. 8: İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs çinko düzeyleri (mg/L)**

Gurup	N	Ortanca değer	25%	75%
İnfertil	35	10.90	7.12	13.82
Kontrol	15	32.40	15.15	34.05

T-test, Mann-Whitney Rank Sum Analiz testi

Kan plazması bakır düzeyleri infertil olgularda kontrol gurubuna göre ileri derecede düşük olduğu görülmüştür ( $P<0.001$ )(Tablo 4. 9).

**Tablo 4. 9: İnfertil ve kontrol guruplarında kan plazması bakır düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortalama	Standart Sapma
İnfertil	35	1408.57	$\pm 455.09$
Kontrol	15	1785.33	$\pm 537.45$

T-test

Servikal müküs bakır düzeyleri, infertil olgularda kontrollere göre ileri derecede düşük bulunmuştur ( $P<0.001$ )(Tablo 4. 10).

**Tablo 4. 10: İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs bakır düzeyleri ( $\text{mg/L}$ )**

Gurup	N	Ortalama	Standart Sapma
İnfertil	35	0.72	$\pm 0.30$
Kontrol	15	1.32	$\pm 0.49$

T-test

İnfertil olgularda tam kanda bakılan kurşun düzeyleri kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında infertillerde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $P=0.023$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4. 11: İnfertil ve kontrol guruplarında tam kan kurşun düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

<b>Gurup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>İnfertil</b>	35	39.77	$\pm 14.05$
<b>Kontrol</b>	15	29.17	$\pm 16.05$

T-test

İnfertil gurupta bakılan servikal müküs kurşun düzeyleri kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4. 12: İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs kurşun düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

<b>Gurup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>İnfertil</b>	35	17.26	$\pm 5.05$
<b>Kontrol</b>	15	16.11	$\pm 4.35$

T-test

İnfertil olgularda bakılan tam kan kadmiyum düzeylerinin kontrol gurubu ile karşılaştırılmasında daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4. 13).

**Tablo 4. 13: İnfertil ve kontrol guruplarında tam kanda kadmiyum düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortanca değer	25%	75%
İnfertil	35	1.10	$\pm 0.93$	$\pm 1.25$
Kontrol	15	0.76	$\pm 0.60$	$\pm 1.38$

T-test, Mann-Whitney Rank Sum Testi

İnfertil olgularda servikal müküs kadmiyum düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında daha yüksek olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir ( $P=0.008$ ) (Tablo 4. 14).

**Tablo 4. 14: İnfertil ve kontrol guruplarında servikal müküs kadmiyum düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortalama	Standart Sapma
İnfertil	35	14.10	$\pm 3.04$
Kontrol	15	11.47	$\pm 3.22$

T-test

Kan plazması çinko düzeyleri, Ovulasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite ve tubal bozukluk alt gurupları ile kontrol gurubu arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Tablo 4. 15). Kan plazmasında çinko düzeylerinin her üç infertilite alt gurubunda daha düşük olduğu saptandı. Sadece açıklanamayan infertilite gurubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde düşük olduğu tespit edildi ( $P=0.008$ ). Ovulasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite ve tubal bozukluk alt gurupları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık göstermediler.

**Tablo 4. 15: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında kan plazması çinko düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortanca değer	25%	75%	
Ovulasyon bozukluğu	12	800.00	715.00	910.00	P>0.05
Açıklanamayan infertilite	13	640.00	607.50	952.50	P<0.05
Tubal bozukluk	10	840.00	690.00	980.00	P<0.05
Kontrol	15	1560.00	862.5	1720.0	

Kruskal-Wallis Analiz testi

Servikal müküs çinko düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol grubunda karşılaştırıldığında her üç infertil grupta servikal müküs çinko düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (P<0.001). Ovulasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite ve tubal bozukluk olan olgular arasında farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4. 16)

**Tablo 4. 16: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs çinko düzeyleri (mg/L)**

Gurup	N	Ortalama	St. Sapma	
Ovulasyon bozukluğu	12	11.20	$\pm 3.59$	P<0.001
Açıklanamayan infertilite	13	10.07	$\pm 4.34$	P=0.001
Tubal bozukluk	10	12.99	$\pm 7.61$	P=0.004
Kontrol	15	26.43	$\pm 10.56$	

One Way Analiz testi, Tukey Testi



Plazma bakır düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında her üç infertil gurupta plazma bakır düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Açıklanamayan infertilite gurubunda, plazma bakır düzeyi kontrol olgularına göre istatistiksel olarak daha düşüktür ( $P=0.001$ ). İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında açıklanamayan infertilite olgularında plazma bakır düzeyi ovulatuvar bozukluğu olan olgulara göre düşük saptanmıştır ( $P=0.034$ ) (Tablo 4. 17).

**Tablo 4. 17: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında kan plazması bakır düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

<b>Gurup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>St. Sapma</b>	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	1602.50	$\pm 496.46$	$P>0.05$
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	1099.23	$\pm 281.73$	$P=0.001$
<b>Tubal bozukluk</b>	10	1578.00	$\pm 393.78$	$P>0.05$
<b>Kontrol</b>	15	1785.33	$\pm 537.45$	

One Way Analiz testi, Tukey Testi

Servikal müküs bakır düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında daha düşük olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir ( $P<0.001$ ). İnfertilite etyolojilerine göre alt gurupların kendi aralarında ise farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4. 18)

**Tablo 4. 18: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs bakır düzeyleri (mg/L)**

Gurup	N	Ortalama	St. Sapma	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	0.64	±0.26	P<0.001
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	0.75	±0.37	P=0.001
<b>Tubal bozukluk</b>	10	0.77	±0.25	P=0.004
<b>Kontrol</b>	15	1.32	±0.49	

One Way Analiz testi, Tukey Testi

Tam kan kurşun düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel farklılık saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo 4. 19).

**Tablo 4. 19: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında tam kan kurşun düzeyleri (µg/L)**

Gurup	N	Ortalama	St. Sapma	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	38.23	±13.06	P>0.05
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	41.01	±17.79	P>0.05
<b>Tubal bozukluk</b>	10	40.01	±10.46	P>0.05
<b>Kontrol</b>	15	29.17	±16.05	

One Way Analiz testi

Servikal müküs kurşun düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmasına karşın kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo 4.20).

**Tablo 4. 20: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs kurşun düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortalama	St. Sapma	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	19.30	$\pm 5.34$	$P > 0.05$
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	15.42	$\pm 4.32$	$P > 0.05$
<b>Tubal bozukluk</b>	10	17.22	$\pm 5.12$	$P > 0.05$
<b>Kontrol</b>	15	16.11	$\pm 4.35$	

One Way Analiz testi

Tam kan kadmiyum düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında, daha yüksek bulunmuş olup fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4. 21).

**Tablo 4. 21: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında tam kan kadmiyum düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

Gurup	N	Ortalama	St. Sapma	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	1.08	$\pm 0.34$	$P > 0.05$
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	1.15	$\pm 0.31$	$P > 0.05$
<b>Tubal bozukluk</b>	10	1.13	$\pm 0.43$	$P > 0.05$
<b>Kontrol</b>	15	1.00	$\pm 0.54$	

One Way Analiz testi

Servikal müküs kadmiyum düzeyleri infertilite etyolojilerine göre alt guruplar ile kontrol gurubunda karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ( $P = 0.049$ ). Ancak ovulasyon bozukluğu ve tubal bozukluğun olduğu olgularda

kontrol gurubuna göre istatistiksel farklılık saptanmıştır (P=0.015, P=0.022) (Tablo 4. 22).

**Tablo 4. 22: İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda ve kontrol olgularında servikal müküs kadmiyum düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ )**

<b>Gurup</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>St. Sapma</b>	
<b>Ovulasyon bozukluğu</b>	12	14.53	$\pm 3.29$	P=0.015
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	13	13.39	$\pm 2.53$	P=0.113
<b>Tubal bozukluk</b>	10	14.50	$\pm 3.46$	P=0.022
<b>Kontrol</b>	15	11.47	$\pm 3.22$	

One Way Analiz testi, Tukey Testi

Tüm çalışma gurubunda sigara kullanan 8 (%16) ve kullanmayan 42 (%84) olgu kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri açısından incelendi (Tablo 4. 23). Sigara kullananlarda kan kadmiyum düzeyinin yüksek saptanmasına karşılık, servikal müküste düşük bulundu (P>0.05). Kan ve servikal müküste bakılan diğer elementler arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

**Tablo 4. 23: Tüm olgularda sigara kullanımına göre kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin dağılımları**

	Sigara kullanmayan		Sigara kullanan		
	Ort. değer	St. Sapma	Ort. değer	St. Sapma	
<b>Kan Zn (µg/L)</b>	943.33	±371.78	986.2	±504.57	P>0.05
<b>S. Müküs Zn (mg/L)</b>	15.63	±9.90	16.91	±11.22	P>0.05
<b>Kan Cu (µg/L)</b>	1571.68	±514.15	1258.75	±392.77	P>0.05
<b>S. Müküs Cu (mg/L)</b>	0.88	±0.43	0.96	±0.59	P>0.05
<b>Kan Cd (µg/L)</b>	1.08	±0.49	1.13	±0.47	P>0.05
<b>S. Müküs Cd (µg/L)</b>	13.40	±3.33	12.85	±3.29	P>0.05
<b>Kan Pb (µg/L)</b>	37.92	±15.68	29.62	±11.67	P>0.05
<b>S. Müküs Pb (µg/L)</b>	16.83	±4.91	17.4	±4.65	P>0.05

T-test, Ort. D:Ortalama değer

Tüm olgular bazal FSH'sı 7.9 mIU/mL'a kadar olanlar ile 8 mIU/mL ve üzeri olanlar olarak ayrıldı. Kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri karşılaştırıldı. FSH değeri 1-7.9 mIU/mL arasında olan 16 (%32) olgu, 8 mIU/mL ve üzerinde olan 34 (%64) olgu saptandı (Tablo 4. 24). Bazal FSH değerine göre bu elementler arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (P>0.05).

**Tablo 4. 24: Bazal FSH değerine göre ayrılan guruplarda kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin dağılımları**

	Bazal FSH 1-7.9 (mIU/mL)		Bazal FSH 8 ve üzeri (mIU/mL)		
	Ort.	St. Sapma	Ort.	St. Sapma	
<b>Kan Zn (µg/L)</b>	906.18	±389.99	1043.75	±386.15	P>0.05
<b>S. Müküs Zn (mg/L)</b>	15.33	±9.19	16.90	±11.83	P>0.05
<b>Kan Cu (µg/L)</b>	1484.12	±525.06	1601.25	±471.10	P>0.05
<b>S. Müküs Cu (mg/L)</b>	0.91	±0.49	0.87	±0.39	P>0.05
<b>Kan Cd (µg/L)</b>	1.12	±0.46	1.01	±0.27	P>0.05
<b>S. Müküs Cd (µg/L)</b>	13.06	±3.30	13.85	±3.31	P>0.05
<b>Kan Pb (µg/L)</b>	35.93	±16.52	37.99	±12.77	P>0.05
<b>S. Müküs Pb (µg/L)</b>	16.68	±5.10	17.44	±4.33	P>0.05

T-test, Ort: Ortalama değer

İnfertilitesi olan olgular bazal FSH'sı 7.9 mIU/mL'ye kadar olanlar ile 8 mIU/mL ve üzeri olanlar olarak değerlendirildiği zaman 23 (%65) olgunun FSH değeri 1-7.9 µg/L arasında, 12 (%34) olgunun FSH değeri 8 µg/L ve üzerinde bulundu Kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri karşılaştırıldı. Bazal FSH değerine göre bu elementler arasında istatistiksel bir fark saptanmadı(P>0.05). (Tablo 4. 25).

**Tablo 4. 25: Bazal FSH değerine göre ayrılan infertil olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin dağılımları**

	Bazal FSH 1-7.9 (mIU/mL)		Bazal FSH 8 ve üzeri (mIU/mL)		
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	
<b>Kan Zn (<math>\mu\text{g/L}</math>)*</b>	756.95	$\pm 151.40$	$\pm 853.33$	$\pm 186.90$	P>0.05
<b>S. Müküs Pb (<math>\mu\text{g/L}</math>)*</b>	17.10	$\pm 5.50$	$\pm 17.58$	$\pm 4.24$	P>0.05
<b>S. Müküs Cd (<math>\mu\text{g/L}</math>)*</b>	41.27	$\pm 8.80$	$\pm 44.22$	$\pm 9.82$	P>0.05
<b>S. Müküs Cu (mg/L)*</b>	0.72	$\pm 0.31$	$\pm 0.71$	$\pm 0.27$	P>0.05
<b>Kan Pb (<math>\mu\text{g/L}</math>)**</b>	39.77	$\pm 14.04$	41.10	$\pm 11.20$	P>0.05
<b>Kan Cd (<math>\mu\text{g/L}</math>)**</b>	3.47	$\pm 1.15$	3.11	$\pm 0.82$	P>0.05
<b>Kan Cu (<math>\mu\text{g/L}</math>)**</b>	1405.2	$\pm 510.36$	1415	$\pm 345.16$	P>0.05
<b>S.Müküs Zn (mg/L)**</b>	11.19	$\pm 3.95$	11.47	$\pm 7.38$	P>0.05

\*T-Test, \*\* Mann- Whitney Testi

Primer ve sekonder infertil olguların kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinde farklılık saptanmamıştır.(Tablo 4. 26)

**Tablo 4. 26: Primer ve sekonder infertil olguların kanda ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin dağılımları**

	Primer infertil		Sekonder infertil		
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	
<b>Kan Zn (µg/L)</b>	783.10	±174.42	823.33	±142.78	P>0.05
<b>S. Müküs Zn (mg/L)</b>	11.46	±5.39	10.47	±4.97	P>0.05
<b>Kan Cu (µg/L)</b>	1581.43	±499.17	1207.5	±450.48	P>0.05
<b>S. Müküs Cu (mg/L)</b>	0.75	±0.31	0.58	±0.22	P>0.05
<b>Kan Cd (µg/L)</b>	1.05	±0.43	1.26	±0.30	P=0,06
<b>S. Müküs Cd (µg/L)</b>	13.41	±3.24	12.81	±3.78	P>0.05
<b>Kan Pb (µg/L)</b>	41.8	±14.41	32.00	±9.53	P>0.05
<b>S. Müküs Pb (µg/L)</b>	17.34	±4.87	16.90	±6.37	P>0.05

T-test

Tüm olgular 30 yaş altı ve üstü olarak iki grupta ele alınarak kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri karşılaştırıldı. 28 olgu (%56) 20-29 yaş arası, 22 olgu (%44) 30-42 yaş aralığında idi. Bu iki grupta kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinde farklılık saptanmamıştır.(P>0.05).(Tablo 4. 27)



**Tablo 4. 27: 30 yaş altı ve üstüne göre kan ve servikal müküste çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin dağılımları**

	20-29 yaş aralığı		30-42 yaş aralığı		
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	
<b>Kan Cd (µg/L)*</b>	3.16	±1.28	3.35	±1.23	P>0.05
<b>S. Müküs Cd (µg/L)*</b>	39.92	±10.57	39.95	±9.10	P>0.05
<b>Kan Pb (µg/L)*</b>	35.78	±15.45	37.61	±15.43	P>0.05
<b>S. Müküs Pb (µg/L)*</b>	17.07	±4.81	16.72	±4.97	P>0.05
<b>Kan Cu (µg/L)*</b>	1511.42	±487.15	1534.54	±541.68	P>0.05
<b>S. Müküs Cu (mg/L)*</b>	0.87	±0.48	0.93	±0.43	P>0.05
<b>Kan Zn (µg/L)**</b>	939.64	±398.39	936.63	±388.47	P>0.05
<b>S. Müküs Zn(mg/L)**</b>	17.27	±9.98	13.99	±9.97	P>0.05

\*T-Test, \*\*Mann- Whitney Testi

Tüm olguların kan ve servikal müküs çinko, bakır, kurşun, kadmiyum düzeylerinin kendi aralarında korelasyonu yapılarak tablo halinde sunuldu (Tablo 4. 28).

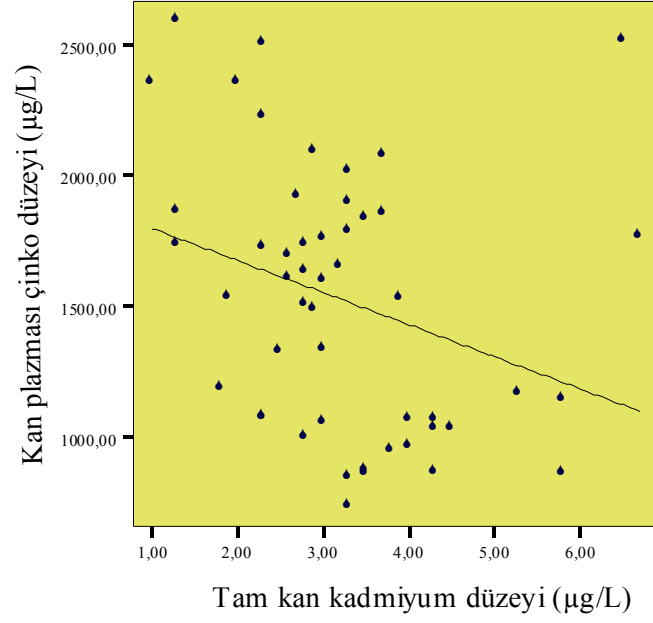
**Tablo 4. 28: Tüm olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin birbirleri arasında korelasyon testi sonuçları**

	TK Pb	SM Pb	TK Cd	SM Cd	KP Zn	SM Zn	KP Cu
<b>SM Pb</b>	KK:-0.1 P>0.05	-	-	-	-	-	-
<b>TK Cd</b>	KK:0.42 P<0.05**	KK:-1.2 P>0.05	-	-	-	-	-
<b>SM Cd</b>	KK:0.16 P>0.05	KK:0.1 P>0.05	KK:0.16 P>0.05	-	-	-	-
<b>KP Zn</b>	KK:-0.2 P<0.05**	KK:-0.1 P>0.05	KK:-4.7 P<0.05**	KK:-5.5 P<0.05**	-	-	-
<b>SM Zn</b>	KK:-3.7 P<0.05**	KK:1.5 P>0.05	KK:-3.8 P<0.05**	KK:-0.2 P>0.05	KK:0.5 P<0.05**	-	-
<b>KP Cu</b>	KK:-1.3 P>0.05	KK:0.36 P>0.05	KK:-3.9 P<0.05**	KK:-0.2 P>0.05	KK:0.39 P<0.05**	KK:0.3P >0.05	-
<b>SM Cu</b>	KK:-0.2 P>0.05*	KK:0.05 P>0.05	KK:-3.2 P<0.05*	KK:-0.2 P>0.05	KK:0.53 P<0.05	KK:0.42 P<0.05**	KK:0.1 P >0.05

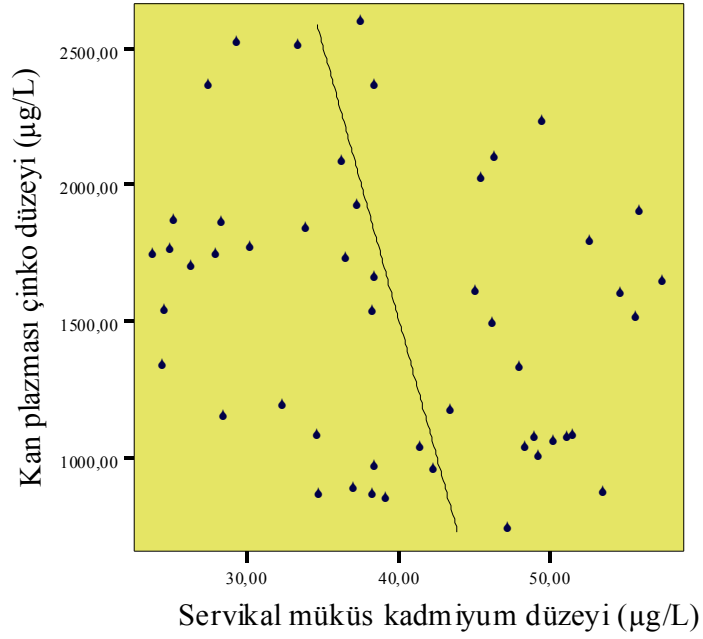
TK: Tam kan, KP: Kan plazması, SM: Servikal müküs, Pb: Kurşun, Zn: Çinko, Cu: Bakır, Cd: Kadmiyum, \*P<0,05 \*\*P≤0,01, KK: Korelasyon Katsayısı, Non-parametrik korelasyon testi yapılmıştır.

Tüm olgularda kan ve servikal müküs çinko ve kadmiyum düzeylerinin negatif korelasyon, bakır ve çinko düzeylerinin ise pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kan plazması ve servikal müküs bakır düzeyleri ile kan plazması ve servikal müküs kadmiyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tam kan kurşun düzeyi ile servikal müküs çinko düzeyi arasında negatif korelasyon görülmüştür. Kan plazması bakır düzeyi ile tam kan kurşun düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm parametreler değerlendirildiğinde, bir tarafta çinko-bakır, diğer tarafta ise kurşun-kadmiyumun oluşturduğu; biri artarken diğerinin azaldığı bir denge görülmektedir.

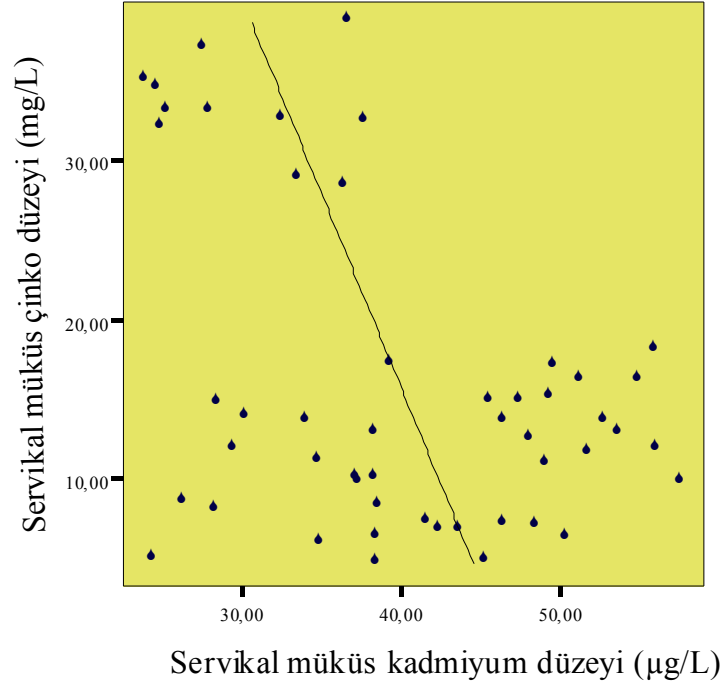
Çalışmamızda kan ve servikal müküste bakılan elementlerin düzeyleri, kendi aralarındaki korelasyon grafikleri Şekil 4.1- 4.15 arasında görülmektedir.



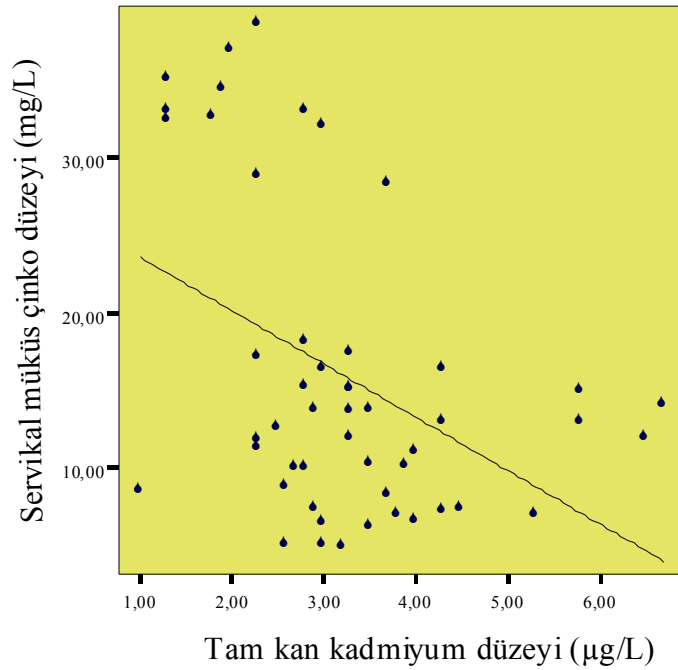
**Şekil 4.1: Kan plazması çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği. P:0.001, r:-4.70**



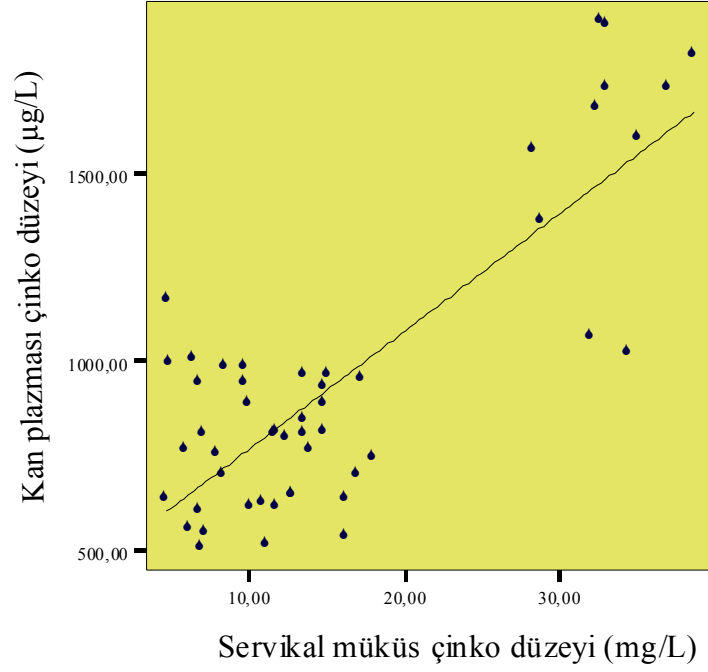
**Şekil 4.2: Kan plazması çinko ile servikal müküs kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.001, r:-5.50**



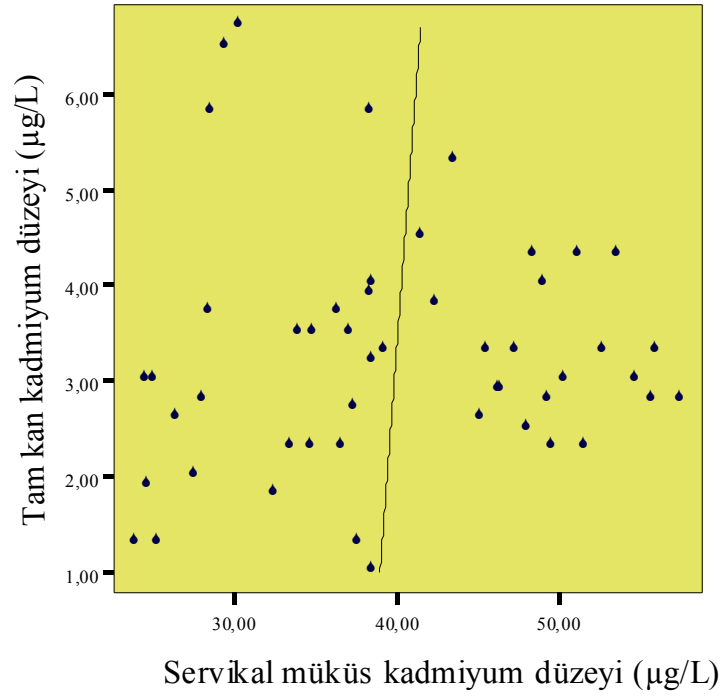
**Şekil 4.3: Servikal müküs çinko ve kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.09, r:-2.44**



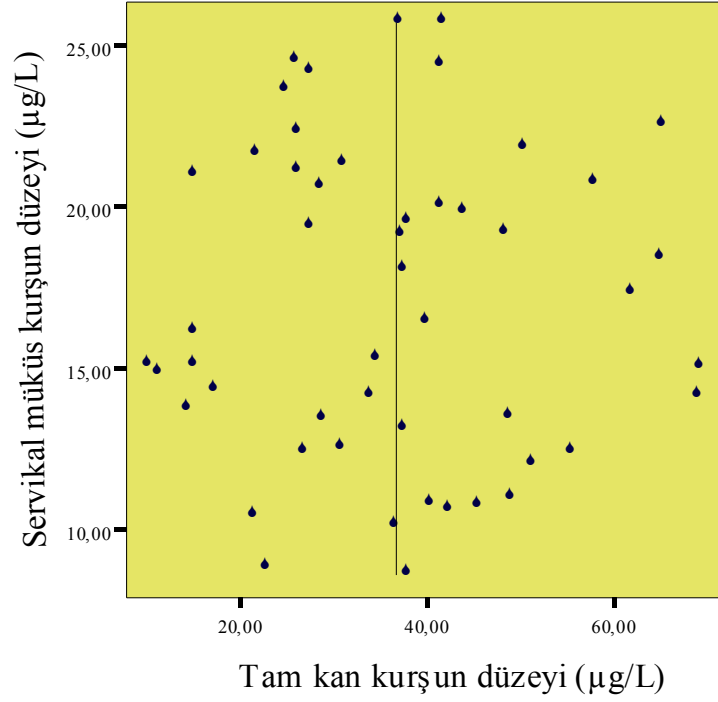
**Şekil 4.4: Servikal müküs çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.05, r:-3.89**



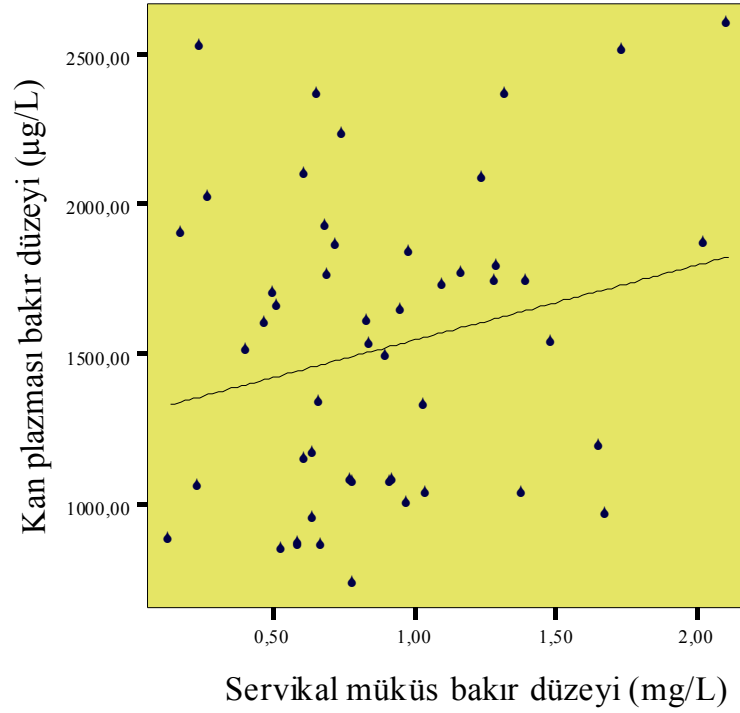
**Şekil 4.5: Kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.001, r:0.50**



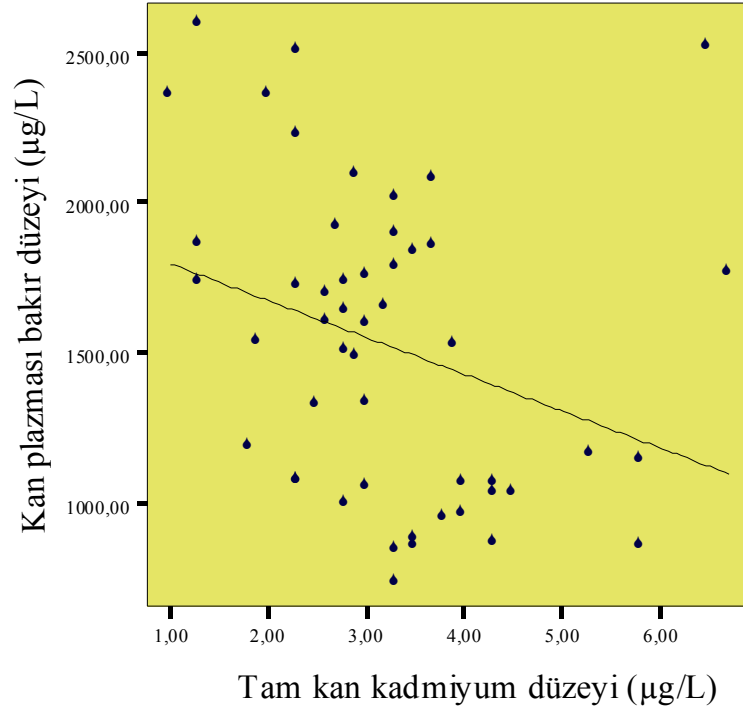
**Şekil 4.6: Tam kan ve servikal müküste kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği P>0.05, r:0.165**



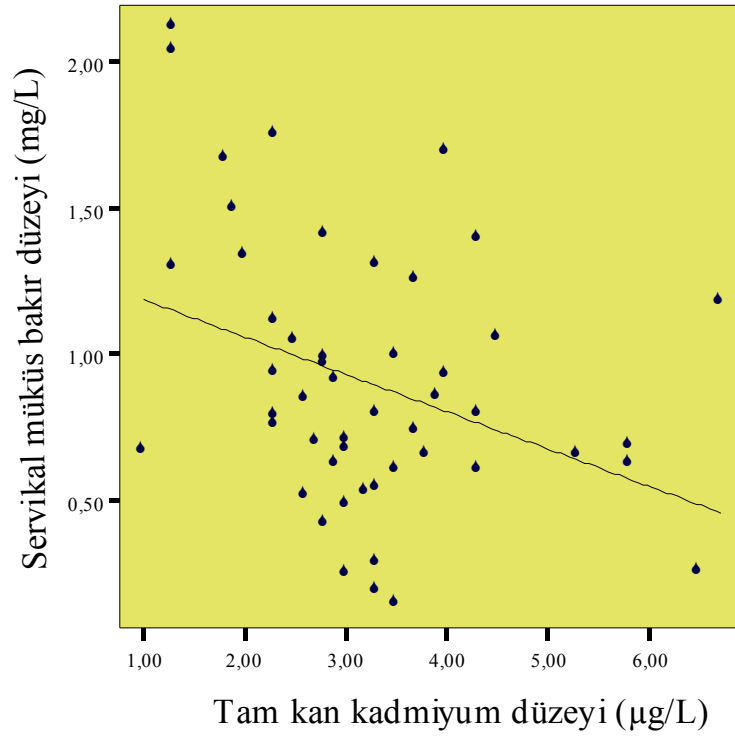
**Şekil 4.7: Servikal müküs ve tam kan kurşun düzeyi arasındaki korelasyon grafiği  $P>0.05$ ,  $r:-0.001$**



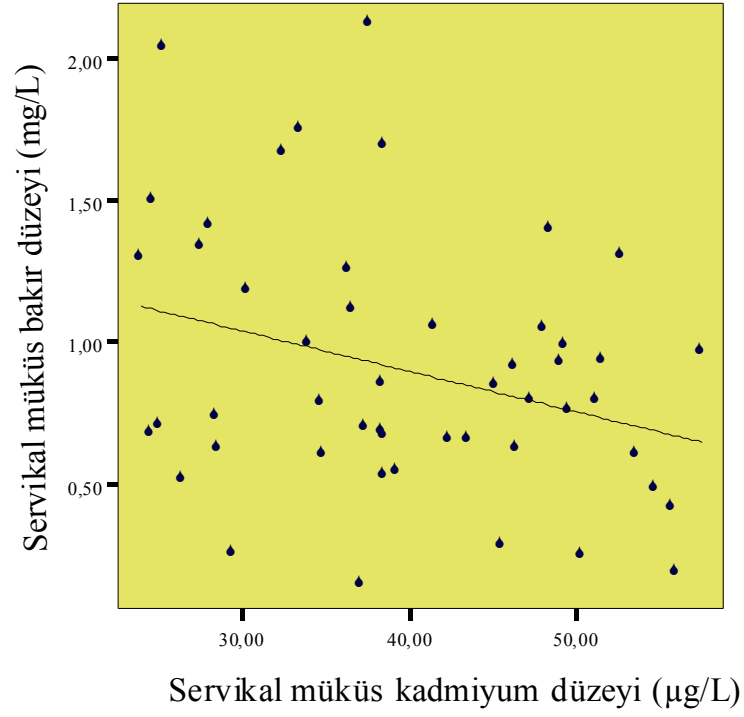
**Şekil 4.8: Kan plazması ve servikal müküs bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği  $P>0.05$ ,  $r:1.78$**



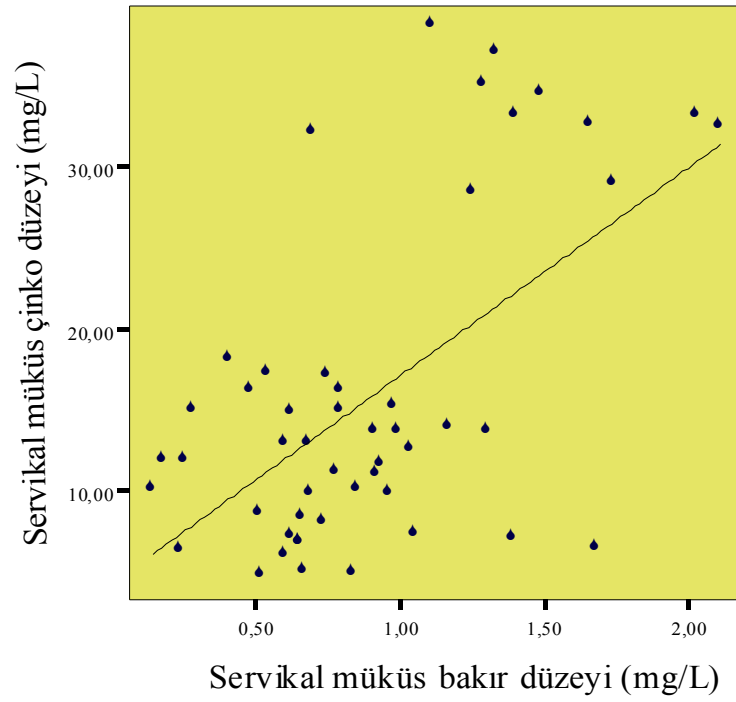
**Şekil 4.9: Kan plazması bakır ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.004, r:-3.98**



**Şekil 4.10: Servikal müküs bakır ile tam kan kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.02, r:-3.24**

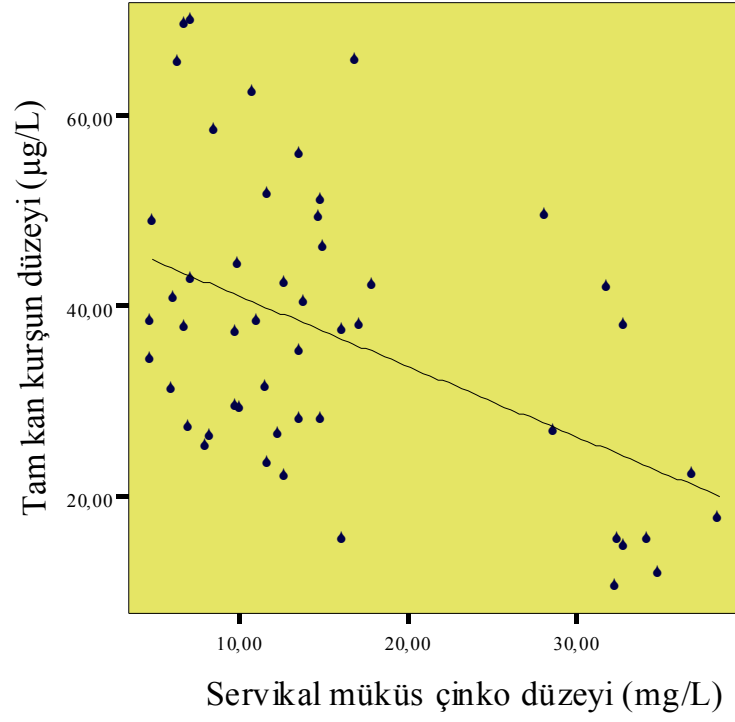


**Şekil 4.11: Servikal müküs bakır ve kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.056, r:-2.73**

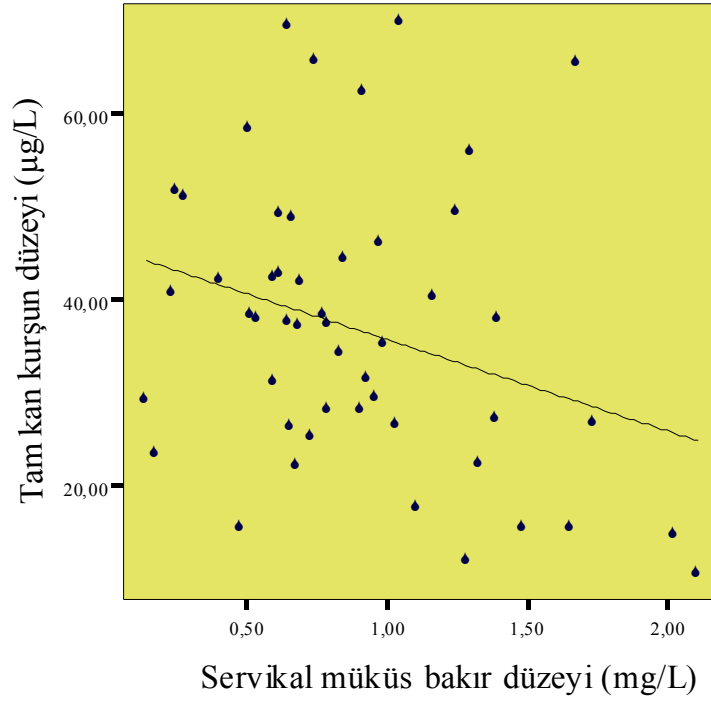


**Şekil 4.12: Servikal müküs çinko ve bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.002, r:0.42**

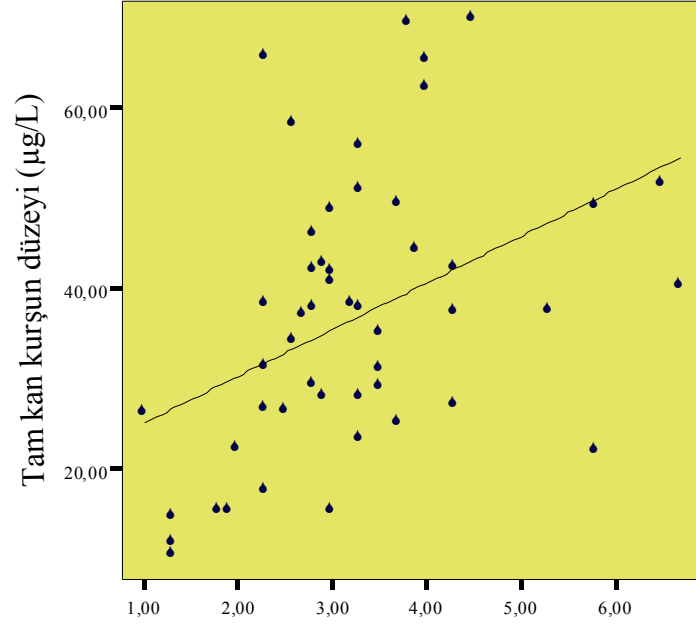




**Şekil 4.13: Tam kan kurşun ve servikal müküs çinko düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P:0.008, r:-3.72**



**Şekil 4.14: Tam kan kurşun ve servikal müküs bakır düzeyi arasındaki korelasyon grafiği P>0.05, r:-2.87**



**Şekil 4.15: Tam kan kurşun ve kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği P:0.002, r:0.421**

## 5. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun hızla artmasına paralel olarak, artan enerji kullanımı, endüstrinin gelişimi ve şehirleşmeyle açığa çıkan zararlı kimyasalların etkisi ile hava, su ve gıda maddeleri kirlenmektedir. Zararlı kimyasallara karşı eser elementleri (örneğin çinko, bakır, selenyum) yeteri kadar alamaması sonucunda canlılar olumsuz etkilenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda selenyum ve çinkonun, kadmiyum ve kobalt gibi toksik metallerin yaptığı hasarı önlediği gösterilmiştir (136).

Uterus boşluğuna yerleştirilen metallerin gebelik oranlarını anlamlı oranda azalttığı öğrenildikten sonra elementlere karşı ilgi artmıştır. Roblero ve ark. (137) in vitro çalışmalarında konsepsiyonu önlemede rahim içi araçlara sarılan bakırın etkisini göstermişlerdir. Eser elementler ve ağır metallerin insan sağlığı üzerine etkileri hakkında çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen fertilité üzerine olan etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Elementlerin üreme fonksiyonlarına etkileri sonucu fertilité kapasitesini etkileyebileceği düşünüldüğü için bu konu hakkında yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir. Biz bu çalışmada elementlerin kadın infertilitesi üzerine olan etkilerini inceledik.

Çiftlerin daha önceden gebe kalabilmiş olmaları infertilite araştırılmasında ve prognozunda önem arz etmektedir. Çalışmamızda çocuk sahibi olamama nedeniyle başvuran olguların 6 (%17.14)'sının sekonder infertil olduğu saptanmıştır. 2004 yılında, kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran olguların retrospektif değerlendirilmesinde olguların %27.8'i sekonder infertil kadınlardan oluşturmaktadırlar (139).

Olgular infertilite nedenlerine göre guruplara ayrıldığında, 12'sinde (%34.2) ovülasyon bozukluğu, 13'ünde (%37.1) açıklanamayan infertilite, 10'unda (%28.5) tubal bozukluk saptandı (Tablo 4.1). 2004 yılında kliniğimizde yapılan bir araştırmada olgular infertilite nedenlerine göre guruplandırıldığında %35'inde ovülasyon bozukluğu, %18'inde açıklanamayan infertilite, %23.7'sinde tubal bozukluk olduğu saptanmış olup bizim verilerimizle uyumluydu (139). Açıklanamayan infertilite tanısının sıklığı klinikler arasında farklılıklar oluşturmaktadır. Açıklanamayan infertilite sıklığı yaklaşık olarak %15 olup, %0

ile % 37 arasında değiştiği belirtilmiştir (140,141). Bizim alışma gurubumuzun infertilite etyolojilerinin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

İnfertil kadınların değerlendirilmesinde yaş önemlidir. Fertilitate birçok faktörden etkilenmekle birlikte bunlardan en önemlilerinden biri olan kadın yaşının artması ile fertilitate beklentisi düşmektedir. Yaşla birlikte kromozom anomali insidansı ve spontan abortus oranı artmakta, overlerde follikül kalitesi ve fertilize olan ovumun implantasyon şansı azalmaktadır. 15-24 yaş arasındaki kadınların % 4'ünde azalmış fekditeye rastlanırken, bu oran 25-34 yaş arasında %13'dür. 40 yaşındaki kadınların %33'ü, 45 yaşındakilerin ise % 87'si infertildir (138). Çalışmamızda infertilite nedeniyle başvuran olguların yaş ortalamaları  $29.23 \pm 4.39$ , kontrol gurubunun yaş ortalamaları  $28.68 \pm 4.97$  arasında olup yaş faktörü açısından fertilitenin yüksek olduğu dönemde idiler ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 3'de görüldüğü üzere olguların çoğunluğunu (İnfertil gurupta %54.3, kontrol gurubunda ise % 80'ini) ilköğretim mezunları oluştururken guruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ).

Olguların mesleksel ya da yaşamsal olarak kimyasallarla temaslarının sorgulanması önemlidir. Çalışmamızda Tablo 4.4'de görüldüğü üzere infertil gurupta %85.71'nin, kontrol gurubunda ise % 80'nin ev hanımı olduğu, hiç birinde kimyasallarla veya ağır metallerle karşılaşma öyküsü olmadığı belirlenmiştir. Ancak sigara kullanımı sorgulandığında; infertil olgularımızın % 11.4'ü, kontrol gurubunun %26.6'sının sigara kullandığı öğrenildi (Tablo 4.5). şenses ve ark. (139)'nın yaptığı çalışmada sigara kullanımı %18.3 olup, bu oran bizim verilerimizden daha yüksektir.

Tablo 4.5'de görüldüğü üzere bazal FSH düzeyi infertil gurupta 6.82 mIU/ml, kontrol gurubunda ise 8.34 mIU/ml olarak saptandı. VKİ ortalaması infertil gurupta  $25.9 \text{ kg/m}^2$ , kontrol gurubunda ise  $25.5 \text{ kg/m}^2$  olup her iki gurup arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki tüm kadınlar fazla kilolu olup, obez kadınların gebe kalmada daha fazla güçlük yaşadığı ve infertilite tedavisine daha az cevap verdiği bilinmektedir (142).

Elementlerin üreme fonksiyonları üzerine etkileri incelendiğinde; çinko eksikliğinin hem erkek hem de kadın fertilitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu

bilinmektedir. Çinko desteği verilmesinin üreme fonksiyonlarını artırdığı gösterilmiştir.

Olguların infertilite nedenleri araştırılırken servikal faktörler ve müküsün düşünülmesi gerekmektedir. Kesserü ve ark. (143) metal tellerin (Cu, Zn, Ag, Au) yerleştirildiği insan servikal müküsünde sperm migrasyonunu incelemişler, bakır, gümüş ve çinkonun servikal müküste spermiostatik etkisi olduğunu saptamışlardır. Spermiostatik etki sırasıyla  $Cu > Zn > Ag > Au$  olarak bulunmuştur. Çinkonun spermiostatik etkisi olduğunu fakat bakır kadar yoğun olmadığını göstermişlerdir.

Literatür incelendiğinde hayvan çalışmalarının daha ağırlıkta olduğu görülmektedir. Nedyjlkov ve ark. (144) hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada, çinko eksikliğinin fertilize olan ovumun endometriuma implante olmasını bozduğunu, çinko desteği verilen hayvanların over çinko içeriği ve konsepsiyon oranlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Swenerton ve ark. (145) çinko eksikliğinin dişi ratlarda anormal estrus siklusuna, libidonun azalmasına, ovülasyonun bozulmasına, endometrium fonksiyon kaybına ve gebe kalmada güçlüklerle neden olduğunu bulmuşlardır.

**Çinko** eksikliğinin kadınlarda FSH ve LH'nın sekresyon ve sentezini bozduğu, gebelik kayıplarını artırdığı, gebelik kalma süresini uzattığı, teratojenite, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu saptanmıştır (146). Yapılan bir çalışmada malabsorbsiyona sahip infertil kadınlarda düşük serum çinko düzeyi saptanmış olup bu kadınların tümünün normal menstrüel siklusa sahip oldukları görülmüştür. Çinko düzeyi azalmış olan gebelerde ise obstetrik sorunlarda (uterin atoni, konjenital malformasyon) artış saptanmıştır (147).

Bu çalışmalara karşıt olarak, Ng ve ark. (148) yaptıkları çalışmada folliküler sıvıda çinko düzeyinin toplanan oosit sayısı ve fertilizasyon oranına etkisi olmadığını bulmuşlardır. Drbohlav ve ark. (74), toksik elementlerin fertilitate bozukluğunun olası bir nedeni olarak granuloza hücre hasarı sonucunda steroid hormonlarının üretimini etkileyebileceği düşüncesiyle 100 infertil kadında kan ve folliküler sıvı içindeki kadmiyum ve çinko konsantrasyonlarını araştırdıkları

çalışmada kan ve folliküler sıvıda çinko seviyesinde anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Paksy ve ark. (117) yaptıkları hücre kültürü çalışmasında, çinkonun iki farklı etkisi olduğunu göstermişlerdir. Düşük çinko düzeyi, FSH'nın progesteron sentezi etkisini artırırken, çinko düzeyinin artmasıyla birlikte bu etkinin azaldığı gösterilmiştir.

Hagenfeldt ve ark. (149) kadınlarda endometrium, servikal müküs ve kan plazmasında çinko düzeylerini çalıştıkları araştırmalarında, menstrüel siklusun 14-15. günlerinde kan çinko düzeyini 74.0 µg/dl (=740 µg/L), 16-18. günlerinde ise 78 µg/dl (=780 µg/L) olarak saptamışlardır. Kan plazma çinko düzeyleri menstrüel siklusun farklı dönemlerinde belirgin farklılık göstermemiştir. Rügauer ve ark. (150) eser elementler için plazma referans değerlerini belirlemek amacıyla farklı yaş guruplarındaki kişilerde çalışma yapmışlardır. Yetişkinlerde kan plazma çinko düzeyi 16.6 µmol/L (=1085 µg/L) olarak bulunmuştur.

Chuang ve ark. (151) Tayvan'da sağlıklı kadınlarda yaptıkları bir çalışmada servikal müküste çinko düzeyini ortalama 60.33±71.68 mg/L saptamışlardır. Endometrial salgılar ve hücrelerle servikal müküs çinko düzeyinin etkilenebileceği düşünülülerek yapılan bir çalışmada, endometriumun çinko konsantrasyonu geç proliferatif fazda (siklusun 10-12. günleri) en düşük, geç sekretuar fazda ise en yüksek düzeyde saptanmıştır. Ovülasyonun beklendiği dönemde (siklusun 14-15. günleri) servikal müküs çinko düzeyi 1.9 µg/g bulunmuş olup bu değer diğer siklus fazlarına göre en düşük değer olarak saptanmıştır (P<0.001). Örneğin 16-18. günlerde 3.0 µg/g bulunmuştur. Endometriumda çinko düzeyindeki değişimlerin kan ve servikal müküs çinko düzeyleri ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (149).

Çalışmamızda infertil olan olguların kan plazmasında çinko düzeyinin ortanca değerinin 790.00 µg/L, kontrol gurubunda ise 1560.00 µg/L olduğu bulundu. İnfertil olan kadınlarda kan çinko düzeyinin düşük olduğu saptandı(P=0.001). (Tablo 4.7)

İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplardaki (ovülasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite ve tubal bozukluk) olguların kan plazmalarındaki çinko düzeyleri kontrol gurubuna göre daha düşük bulunmuştur. Sırasıyla ortanca değerleri ovülasyon bozukluğunda 800.00µg/L, açıklanamayan infertilitede 640.00µg/L ve tubal bozuklukta 690.00µg/L idi. (Tablo 4.15) Sadece açıklanamayan infertilite gurubunda kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde düşük olduğu saptandı (P=0.008).

Çalışmamızda infertil gurupta bakılan servikal müküs çinko düzeyinin ortanca değeri 10.90 mg/L, kontrol gurubunda ise 32.40 mg/L saptanmış olup, infertil olgularda servikal müküs çinko düzeyi istatistiksel olarak düşüktür (P<0.001), (Tablo 4.8). Servikal müküste çinko düzeyi infertilite etyolojilerine göre bakıldığında ortalama değerleri, ovülasyon bozukluğunda 11.20±3.59 mg/L, açıklanamayan infertilitede 10.07±4.34 mg/L ve tubal bozuklukta 12.99±7.61 mg/L saptanmıştır. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak her üç gurupta da ileri düzeyde fark vardı (P<0.001), (Tablo 4. 16).

İnfertil olguların kan plazması ve servikal müküslerinde çinko düzeylerinin istatistiksel olarak düşük çıkması bize çinkonun infertilitede önemli bir faktör olduğunu düşündürmüştür. Açıklanamayan infertilitesi olan olguların kan plazmasındaki çinko düzeyinin diğer infertilite nedenlerini taşıyan olgulardakine göre daha düşük saptanması bu düşüncemizi güçlendirmektedir.

Kan plazma çinko düzeyi konusunda literatürde sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber bulduğumuz sonuçlar bu çalışmalarla uyumludur (72, 149, 150, 191, 192, 195). Daha önce yapılan çalışmalarda, çinko düzeyi servikal müküsün kuru ağırlığında bakılmıştır (149, 154).Bu konuyla ilgili tek çalışma Chuang ve ark.(151)'nin fertil olgularda yaptıkları araştırmadır. Çalışmamızda hem fertil hemde infertil olgularda servikal müküs çinko düzeyi, bu çalışmada bulunan çinko düzeyinden daha düşük saptanmıştır.

**Bakır** erkek ve kadın üreme fonksiyonları üzerine önemli etkileri olan bir diğer elementtir. Menstrüel siklusun ovulatuvar fazında servikal müküs bakır düzeyinin azaldığı tespit edilmiş, bundan sorumlu olan fizyolojik mekanizmaların spermin hayatta kalması ve taşınması açısından önemli olduğu düşünülmüştür

(152). Oster (153) solid bakır ile inkübe edilen servikal müküsü incelemiş, sperm geçişinin olmadığını, müküsün ciddi anlamda değiştiğini saptamıştır. Bunun üzerine bakırın rahim içi araçların etkinliğini arttırmada rolü olabileceği düşünülmüştür. Zipper ve ark. (152) bakırın spermatotoksik etkisiyle RİA'nın kontraseptif etkinliğini artırabileceğini belirtmişlerdir. Hagenfeldt ve ark. (149) bakırlı RİA kullanan kadınlarda servikal müküs bakır içeriğinin 6 aylık kullanım sonrasında maksimuma yükseldiğini, daha sonra sabit kaldığını saptamışlardır. Daunter ve ark. (154) bakırlı RİA kullanan kadınlarda servikal müküs bakır düzeyini sadece 6 ay kullanan kadınlarda yüksek, 13. ayda ise normal düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Tagi ve ark. (155) bakırlı RİA takılan olgularda Lippes loop takılan guruba göre servikal müküs bakır düzeyinin anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Bakırlı RİA kullanan kadınların servikal müküs çinko seviyelerinin ise değişmediğini göstermişlerdir (149,155). Sonuç olarak, bakırlı RİA kullanımı servikal müküsün metal dengesinde değişimlere neden olur. Fakat bu değişimler direkt bir spermatotoksik etkiye neden olmamaktadır (156).

Bakırlı RİA kullanan kadınlardan alınan müküs örneklerinde menstrüel siklusun tüm fazlarında bakır içeriğinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bakır içeren ve içermeyen RİA'larla menstrüel siklus ortasında servikal müküs bakır düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Bakırlı RİA kullanan kadınların servikal müküs bakır düzeyi proliferatif fazda  $15.4 \pm 6.54 \mu\text{g/dl}$ , siklus ortasında  $11.2 \pm 8.84 \mu\text{g/dl}$ , sekretuar fazda  $17.6 \pm 12.24 \mu\text{g/dl}$ ; bakır içermeyen RİA kullanan kadınların servikal müküs bakır düzeyi ise proliferatif fazda  $8.9 \pm 8.02 \mu\text{g/dl}$ , siklus ortasında  $5.0 \pm 4.12 \mu\text{g/dl}$ , sekretuar fazda  $13.8 \pm 9.28 \mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur ( $P < 0.05$ ) (132).

Yine aynı araştırmacılar, menstrüel siklusun farklı fazlarında servikal müküste bakır düzeyi değişimlerini incelemiş ve anlamlı farklılık saptamışlardır. En düşük değer genellikle ovülasyon fazında, en yüksek değer ise sekretuar fazda saptanmış. Her 100 mg'lık kuru servikal müküsteki bakır düzeyleri, proliferatif faz için ortalama  $7.03 \pm 4.18 \mu\text{g}$ , fertil period için  $3.20 \pm 1.11 \mu\text{g}$  ve sekretuar faz için  $19.35 \pm 11.23 \mu\text{g}$  olarak bulunmuştur ( $P < 0.01$ ) (157).

Bakır aynı zamanda süperoksit uzaklaştırıcı sistemlerin önemli bir parçasını oluşturmakta; birçok önemli enzim aktivitesinde kofaktör ve katalizör



olarak rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında bakır düzeyi ile infertilite arasında açık bir ilişki gösterilememiş olmakla beraber bazı çalışmalarda sığırlarda düşük kan bakır seviyesi ile fertilitenin bozulduğu saptanmıştır (158). Sığırlarda bakır desteğiyle üreme performansında hızlı ve dramatik bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (159). Öte yandan estrogen ve bakır arasında bir etkileşim olduğu, dietilstilbestrol verilmesi ile rat serumundaki bakır düzeyinin arttığı saptanmıştır. Ratlarda plazma bakır düzeyinin değişimi estrus siklus süresince plazma estrogen değişimlerine paralel seyretmektedir. Ancak koçlara ve dişi koyunlara estrogen verilmesi kan ve karaciğerlerindeki bakır düzeyini etkilememiştir (70).

Hunter (160) bakır ile tedavi edilen ve edilmeyen sığırların karşılaştırıldığı bir çalışmada konsepsiyon oranının %72'ye karşı %53 olduğunu saptamışlardır. İnfertil koyunlarda parenteral bakır glisinat tedavisi sonrası konsepsiyon oranlarında iyileşme gözlenmiştir. Boğalarda bakır uygulaması ile semen kalitesinin iyileştiği, bu iyileşmenin sperm motilitesinin artması ve spermatozoa ölümünün azalması şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (161).

İnfertil kadınlarda plazma bakır düzeyindeki düşüklüğün Graaf folliküllerinin büyümesindeki destekleyici kollajen yapı ve fonksiyonlarına zarar verebileceği belirtilmiştir (162).

Hagenfeldt ve ark. (149) siklusun 14-15. günlerinde kan bakır düzeyini 108.0 µg/dl (=1080 µg/L), 16-18. günlerinde ise 106.0 µg/dl (=1060 µg/L) bulmuşlardır. Bu araştırmacılar kan plazmasında bakır düzeylerinin, menstrüel siklusun farklı dönemlerinde istatistiksel bir farklılık göstermediğini saptamışlardır. Rükbauer ve ark. (150) yetişkinler için bakır plazma referans değerlerini  $1.65 \pm 8.6$  mumol/l (104.85 µg/L) saptamışlardır. Kan bakır düzeyi ile cinsiyet arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Hagenfeldt ve ark. (149) çalışmalarında, servikal müküs bakır düzeylerinin farklı menstrüel siklus dönemlerinde farklılık göstermediğini ortaya koydular. Bu çalışmada siklus ortası 14-15. günlerde servikal müküsün kuru ağırlığında bakır düzeyi 0.22 µg/dl ile ufak bir düşüklük göstermiş olup ( $P < 0.05$ ), 16-18. günlerde ise 0.61 µg/dl olarak saptanmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada servikal

müküs bakır düzeyi  $1.08 \pm 1.14$  mg/L bulunmuştur. Yaşa bağlı bakır düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (151).

Farklı menstrüel dönemlerde değişen servikal müküs bakır düzeylerine sekretuar dönemde endometriumun artan salgısının neden olduğu düşünülmüştür. Ancak Hagenfeldt ve ark. (149) erken proliferatif fazda endometriumdaki ortalama bakır değerinin  $14.8$  ug/dl, geç proliferatif fazda ise  $13.8$  ug/dl olduğunu, bu seviyenin sekretuar fazda  $16.3$  ug/dl iken geç sekretuar fazda  $16.6$  ug/dl'ye yükseldiğini ancak istatistiksel farklılık olmadığını saptamışlardır.

Çalışmamızda infertil grupta bakılan kan plazmasının bakır düzeyi ortanca değerlerinin  $1408.57 \pm 455.09$  µg/L, kontrol gurubunda  $1785.33 \pm 537.45$  µg/L olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ( $P < 0.001$ ) (Tablo 4. 9). İnfertilite etyolojilerine göre değerlendirildiğinde kan plazması bakır düzeylerinin ortanca değerleri ovülasyon bozukluğunda  $1602.50 \pm 496.46$  µg/L, açıklanamayan infertilitede  $1099.23 \pm 281.73$  µg/L ve tubal bozuklukta  $1578.00 \pm 393.78$  µg/L olarak bulundu. Değerlerin her üç grupta kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu, ancak sadece açıklanamayan infertil guruptaki düşüklüğün kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde farklı olduğu saptandı ( $P = 0.001$ ). Açıklanamayan infertil olguların plazma bakır düzeyleri ovulatuar bozukluğu olan olgulara göre daha düşük saptanmıştır. ( $P = 0.034$ ) (Tablo 4. 17)

İnfertilitesi olan grupta servikal müküs bakır düzeyi  $0.72 \pm 0.30$  mg/L, kontrol gurubunda ise  $1.32 \pm 0.49$  mg/L olduğu saptanmıştır ( $P < 0.001$ ), (Tablo 4.10). İnfertilite etyolojilerine göre değerlendirildiğinde servikal müküs bakır düzeylerinin ortanca değerlerinin ovülasyon bozukluğunda  $0.64 \pm 0.26$  mg/L, açıklanamayan infertilitede  $0.75 \pm 0.37$  mg/L ve tubal bozuklukta  $0.77 \pm 0.25$  mg/L olduğu saptanmıştır. Servikal müküs bakır değerleri her üç grup içinde kontrol gurubuna göre daha düşük saptanmıştır ( $P < 0.001$ ). İnfertilite etyolojilerine göre bakılan alt grupların kendi aralarında farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4. 18)

İnfertil olguların kan plazması ve servikal müküs bakır düzeylerinin kontrol gurubuna göre daha düşük saptanması bakır düzeylerinin infertiliteye neden olan önemli bir faktör olabileceğini düşündürmüştür. Açıklanamayan

infertil olgularda diğ er alt guruplara göre kan plazmasındaki bakır düzeyi daha düşük saptanması bu düşüncemizi güçlendirmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz kan plazma bakır düzeyleri, literatürde sınırlı sayıda yayın olmasına karşın uyumlu olarak bulunmuştur.(149, 150, 162, 191, 192, 195). Daha önce yayınlanmış bazı çalışmalarda, bakır düzeyi servikal müküsün kuru ağırlığında bakılmıştır (132, 149, 154). Fertil olgularda sıvı çözeltide yapılan iki çalışmada saptanan servikal müküs bakır düzeyi, bizim çalışmamızla benzer olarak saptanmıştır (92, 151).

**Kurşun** canlı organizmasında yararlı bir görevi olmayan zararlı bir ağır metaldir. Üreme sağlığı açısından bakıldığında hem kadın hem de erkekte olumsuz etkileri vardır. Özellikle büyükşehirlerde, endüstrinin geliştiği ve trafiğ in yoğun olduğu yerleşim yerlerinde yaşayan insanlar risk altındadır. Kurşun vücuda solunum, sindirim ve deri yoluyla alınır. Kan dolaşımına karışan kurşunun %90'ı eritrositlerde bulunur ve dokulara geçiş yapar.

Genel toplumda ortalama kan kurşun düzeyi 1994 yılında ABD'de 28 µg/L (163) ve 1996 yılında Japonya'da 23.2 µg/L (164) olduğu saptanmıştır. Çevresel kirlilik önlemleri ve kurşunsuz benzin kullanımıyla ilgili CDC (Centers for Disease Control)'nin 2005 yılı verilerine bakıldığında New York şehrinde yaşayan yetişkinlerin ortalama kan kurşun düzeylerinin 1.79 µg/dl olduğu bulunmuştur (165).

Literatürde kurşunla ilgili hayvan çalışmaları ağırlıkta olmakla birlikte, kadın fertilitesi üzerine olumsuz etkilediği yönünde de yayınlar vardır. Fareler üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında kronik kurşun maruziyetine bağlı olarak LH, FSH, progesteron, estrojen üzerine subklinik bir supresyon olduğu, follikülogenezin azaldığı, over fonksiyonunun etkilendiği ve fertilitite kapasitesinin azaldığı bulunmuştur (166,167). İn-vitro hücre kültürlerinde kurşun maruziyetinin over üzerinde gonadotropin bağlanmasını ve steroid üretimini azalttığı saptanmıştır (168). Foster ve ark. (169) kurşun maruziyetinin maymunlarda luteal faz fonksiyonunu etkileyerek progesteron konsantrasyonunu azalttığı ve menstrüel siklusu değiştirdiğini saptamışlardır. Kronik olarak kurşuna maruz kalan ratlarda yapılan bir çalışmada, besin tüketiminde, vücut ağırlığında, fertilitede değişme bulunmamış, buna karşın yenidoğan ratların yaşama oranları, doğum ağırlıkları ve

boylarında azalma gözlenmiştir. Kronik kurşun maruziyeti uzaklaştırıldığında olumsuz etkilerin gerilediği gözlenmiştir (170).

Mesleki nedenlerle yüksek derecede kurşuna maruz kalan kadınlarda infertilite gelişme riskinin, maruz kalmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (171). Chang ve ark. (104), yaptıkları bir çalışmada kan kurşun düzeyi  $\leq 2.5$   $\mu\text{g/dL}$  olan kadınlara kıyasla  $>2.5$   $\mu\text{g/dL}$  olan kadınlarda infertilite riskini iki kat yüksek bulmuşlardır. Guerra-Tamayo ve ark. (172), kanda ortalama 9.3  $\mu\text{g/dl}$ 'den yüksek kurşun düzeyi olmasının gebe kalma için gereken zamanı etkileyen önemli bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır.

Kurşuna maruz kalma riskinin fazla olduğu akü fabrikalarında çalışan kadınlar arasında yapılan bir çalışmada polimenore, hipermenore gibi anormal uterin kanamalar daha fazla saptanmıştır. Kontrol gurubunda libido azalması %3 iken, kronik kurşun maruziyeti halinde bu oran %10'a çıkmaktadır ( $P>0.05$ ) (173). Sallmen ve ark. (174) yaptıkları bir çalışmada kadınların düşük düzey kan kurşunu ile spontan abortus arasında ilişkili saptamamışlardır. Hamilton ve ark. (175) kurşuna maruz kalan bayan işçilerde ve kendileri çalışmayan sadece eşlerinin mesleksel olarak kurşuna maruz kalması halinde de spontan düşüklüklerin insidansının arttığını göstermişlerdir. Lerda ve ark. (176) çalışmalarında kurşun düzeyi artışıyla semen volümünde azalma, sperm dansitesinde ve sayısında azalma, ayrıca anormal sperm morfolojisi ve motilitesi arasında ilişki olduğunu gösterdiler. Buna karşı, erkeklerin kurşuna maruz kalmasıyla fertiliteleri üzerinde olumsuz ilişki olmadığını, kurşunun fertilitenin azalması üzerindeki rolünün sınırlı olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (177).

Chang ve ark. (104) kan kurşunu ortalama düzeylerini infertil kadınlarda  $3.55 \pm 1.39$   $\mu\text{g/dL}$ , fertillerde ise  $2.78 \pm 2.05$   $\mu\text{g/dL}$  olduğunu bulmuşlardır. Kadınlarda infertilite üzerinde kan kurşun düzeyinin önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda infertil kadınlarda tam kan kurşun düzeyini  $39.77 \pm 14.05$   $\mu\text{g/L}$ , kontrol gurubunda ise  $29.17 \pm 16.05$   $\mu\text{g/L}$  olarak saptadık ( $P=0.023$ ) (Tablo 4.11). İnfertilite etyolojilerine göre, alt guruplarda ise tam kan kurşun düzeylerinin ortanca değerleri ovülasyon bozukluğu olanlarda  $38.23 \pm 13.06$   $\mu\text{g/L}$ , açıklanamayan infertilitesi olanlarda  $41.01 \pm 17.79$   $\mu\text{g/L}$  ve tubal bozukluğu

bulunanlarda  $40.01 \pm 10.46 \mu\text{g/L}$  olarak bulunmuştur. İnfertilitenin etyolojik alt guruplarında kan kurşun değerleri kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek ise de istatistiksel fark saptanmamıştır ( $P>0.05$ ) (Tablo 4. 19).

Çalışmamızda servikal müküs kurşun düzeylerini ise infertil olan grupta  $17.26 \pm 5.05 \mu\text{g/L}$ , kontrol gurubunda ise  $16.11 \pm 4.35 \mu\text{g/L}$  olarak saptadık ( $P>0.05$ ) (Tablo 4. 12). Elde edilen değerler karşılaştırıldığında infertil gurubun servikal müküs kurşun düzeyi kontrol gurubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda servikal müküs kurşun düzeyleri, ovülasyon bozukluğu olanlarda  $19.30 \pm 5.34 \mu\text{g/L}$ , açıklanamayan infertilitesi olanlarda  $15.42 \pm 4.32 \mu\text{g/L}$  ve tubal bozukluğu bulunanlarda  $17.22 \pm 5.12 \mu\text{g/L}$  olarak bulunmuştur ( $P>0.05$ ) (Tablo 4.20).

İnfertil olguların tam kan kurşun düzeyleri, kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Bulduğumuz kan kurşun düzeyleri, yapılan çalışmalarda infertil olgularda bakılan kan kurşun düzeyleri ile benzerdi (104, 181). Literatür araştırmamızda infertil olgularda servikal müküs kurşun düzeylerini araştıran bir yayına rastlamadık. Verdiğimiz sonuçlar servikal müküsteki kurşun düzeyinin ilk verileri olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

**Kadmiyumun** başlıca vücuda girişi, sigara alışkanlığı başta olmak üzere, gıdalar, atık bölgelerinde veya kadmiyumu havaya serbest bırakan fabrikalara yakın yerlerde yaşama şeklinde gerçekleşmektedir. Kadmiyum maruziyeti üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında dişilerde gonadotropin salgılanmasını azalttığı, granüloza hücreleri üzerine toksik etkisi olduğu görülmektedir. Erkeklerde spermatogenezi bozduğu, testiküler dokuya hasar verdiği ve erkek fertilitasını azalttığı gösterilmiştir (178).

Gonadotropinler (FSH-LH) overdeki reseptörlere bağlanıp, ovülasyonu ve estrus sikluslarını kontrol eder. İn vitro kurşun veya kadmiyum maruziyetinin gonadotropinlerin bağlanmasını ve steroid üretimini azalttığı saptanmıştır (168). Nampoothiri ve ark. (179)'nın yaptıkları çalışmada hem in vivo hem de in vitro kurşun, kadmiyum ve her ikisine maruz kalan dişi ratlarda gonadotropin bağlanmasının azaldığı; bu azalmanın membran yapısındaki değişime bağlı

olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kadmiyum verilen dişi ratların granüloza hücrelerinde serbest radikallerde artış, glutasyon seviyesinde düşüş olduğu ve membranların lipid peroksidasyonunda hafif yükselme olduğunu ortaya koydular. Serbest radikallerde artış olmasıyla membran hasarı sonrası gonadotropin bağlanmasında azalma olduğu ve bunun reproduktif disfonksiyona neden olan majör mekanizma olduğunu ileri sürdüler. Paksy ve ark. (180) erişkin ratlarda yapılan bir çalışmada 2.5, 5, 10 mg/kg kadmiyum klorür uyguladıkları ratlarda 5 ve 10 mg/kg uygulanlarda sırasıyla %40 ve %87 oranında infertilite görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunun nedenini geri dönüşümsüz hipofiz disfonksiyonu olarak ileri sürmüşlerdir.

Sigara içen kadınların over dokularında yüksek düzeyde kadmiyumun granüloza hücrelerinde steroidogenezi azalttığı saptanmıştır (114). Kurşun ve kadmiyumun granüloza hücrelerine LH ve FSH bağlanmasında azalmaya yol açarak steroid üretimini direkt olarak etkilediği gösterilmiştir. Granüloza hücre kültüründe yapılan bir çalışmada glutasyon koruyuculara veya çinkoya maruz kalan hücrelerde gonadotropin bağlanmasında artış olduğu tespit edilmiştir (168).

Bu çalışmalardan yola çıkarak, toksik elementlerin granuloza hücre hasarı ve infertiliteye neden olabileceği düşüncesiyle Drbohlav ve ark. (74) tarafından infertil kadınlarda kan ve folliküler sıvı kadmiyum düzeyleri araştırılmıştır. IVF programına alınan infertil kadınlarda, gebelik oluşan ve oluşmayan olguların kan ve folliküler sıvı kadmiyum konsantrasyonu arasında fark saptanmamıştır.

Yeni bir çalışmada New York şehrindeki kadınlarda ortalama kan kadmiyum düzeyi 0.79 µg/L olarak saptanmıştır (181). Tayvan'da yapılan bir çalışmada servikal müküste kadmiyum düzeyi 29.72±40.43 µg/L bulunmuştur. Yaşa göre kadmiyum düzeyinde bir değişim izlenmemiştir (151). Bizim çalışmamızda da yaşa göre kadmiyum düzeylerinde hem kanda hem de servikal müküste değişim saptanmamıştır.

Çalışmamızda infertil olan grupta tam kan kadmiyum düzeyi 1.10 ±0.93 µg/L, kontrol gurubunda ise 1.00±0.54 µg/L olarak saptanmıştır (P>0.05) (Tablo 4. 13). İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda bakıldığında tam kan kadmiyum düzeyleri ovülasyon bozukluğu olanlarda 1.08 ±0.34 µg/L,

açıklanamayan infertilitesi olanlarda  $1.15 \pm 0.31 \mu\text{g/L}$  ve tubal bozukluğu bulunanlarda ise  $1.13 \pm 0.43 \mu\text{g/L}$  olarak saptanmıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.21). Kan kadmiyum değerleri her üç infertil grupta daha yüksek olmasına rağmen, kontrol gurubuna göre istatistiksel fark göstermemektedir.

İnfertilitesi olan grupta bakılan servikal müküs kadmiyum düzeyi  $14.10 \pm 3.04 \mu\text{g/L}$ , kontrol gurubunda ise  $11.47 \pm 3.22 \mu\text{g/L}$  olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P = 0.008$ ) (Tablo 4.14). İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda tam kan kadmiyum düzeyleri bakıldığında ovülasyon bozukluğu olanlarda  $14.53 \pm 3.29 \mu\text{g/L}$ , açıklanamayan infertilitesi olanlarda  $13.39 \pm 2.53 \mu\text{g/L}$  ve tubal bozukluk gösterenlerde  $14.50 \pm 3.46 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edildi. Alt guruplara göre bakıldığında, sadece ovülasyon bozukluğu ve tubal bozukluğun olduğu olgularda kontrol gurubuna göre istatistiksel farklılık saptandı ( $P = 0.015$ ,  $P = 0.022$ ) (Tablo 4. 22).

İnfertil olguların tam kanda bakılan kadmiyum düzeyleri kontrol gurubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla kendi sonuçlarımız karşılaştırıldığında, çalışmamızda kan kadmiyum düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur (11, 16-18, 21, 23, 24, 72). Chuang ve ark.(151)'nin yaptığı çalışmada ise servikal müküs kadmiyum düzeyleri bizim çalışmamızla benzerdir.

Kadmiyum ve çinko yaşamsal önem taşıyan birçok enzimatik reaksiyonda yer değiştirir. Kadmiyum önemli enzim ve organ fonksiyonlarında çinkonun yerini alabilmekte ve fonksiyonlarını engellemektedir (72). Kurşun ve kadmiyum organizmada glutatyonun tükenmesine neden olup, serbest radikallerin oluşmasıyla oksidatif dengenin bozulmasına yol açar. Çinko antioksidan özellikleri ile kurşun ve kadmiyuma karşı koruma sağlar. Drbohlav ve ark. (74), kadmiyumun çinko ile organizma içinde çekişmeye girdiğini göstermişlerdir. Paksy ve ark. (182)'nin yaptıkları çalışmada ise kadmiyum maruziyetinde çinkonun önemli bir koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda;

- Kan plazması çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon ( $P:0.001$ ,  $r:-4.70$ ) (Şekil 4.1)

- Kan plazması çinko ile servikal müküs kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon (P:0.001, r:-5.50) (Şekil 4.2)
- Servikal müküs çinko ve kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon (P:0.09, r:-2.44) (Şekil 4.3)
- Servikal müküs çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (P:0.05, r:-3.89) (Şekil 4.4).

Elementlerin kan düzeylerinin servikal müküse yansımalarının olup olmadığı değerlendirildiğinde; Chuang ve ark.(151) servikal bezlerdeki eser element salgısını serumdaki konsantrasyonundan bağımsız olarak salgılandığını saptamışlardır. Kaczmarek ve ark. (183) reproduktif dönemdeki kadınların çinko ve bakır seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu elementlerin kan serumu ve servikal müküs düzeyleri arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır. Hagenfeldt ve ark. (149) ise yaptıkları çalışmada kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyleri arasında istatistiksel farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise;

- Kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyi arasında pozitif bir korelasyon (P:0.001, r:0.503) (Şekil 4.5)
- Tam kan ve servikal müküste kadmiyum düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon (P>0.05, r:0.165) (Şekil 4.6)
- Tam kan ve servikal müküs kurşun düzeyi arasında negatif bir korelasyon (P>0.05, r:-0.001) (Şekil 4.7)
- Kan plazması ve servikal müküs bakır düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (P>0.05, r:1.78) (Şekil 4.8).

Verilerimizin korelasyon analizini yaptığımızda, kan ve servikal müküste kurşun haricindeki elementlerin kan düzeyi ile servikal müküse geçişleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdik. Kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyleri arasında pozitif yönde bir artış olduğunu, kan plazmasındaki çinko düzeyinin servikal müküse yansıdığını saptadık (P=0.001, Şekil 4.5). Kan plazması ve servikal müküste bakır düzeyi ve yine kan plazması ve servikal müküste kadmiyum düzeyi arasındaki korelasyonun pozitif olduğu ancak istatistiksel bir farklılık göstermediğini ortaya koyduk (P>0.05, Şekil 4. 6, Şekil



4.8). Biz yaptığımız çalışmada mevcut literatürden farklı olarak çinko ve bakır kan plazma düzeyinin servikal müküse yansıdığını gösterdik.

Bulduğumuz bu sonuçlara göre organizma için gerekli olan çinko ve bakırın kendi aralarında pozitif korelasyon içindeyken, organizmada fonksiyonu olmayan kadmiyum ve kurşun ile negatif korelasyon içinde olduğu düşünülebilir. Kadmiyum ve kurşunun da kendi aralarında pozitif korelasyon içinde olduğunu söyleyebiliriz. Buradan yola çıkarak, çinko ve bakırın fertilité üzerine olumlu etkileri varken, kadmiyum ve kurşunun ise olumsuz etkilerinin olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu etkinin olgularda çevresel kirlilik sonrasında artan ağır metallerin organizmada çinko ve bakır düzeyini düşürmesinden mi yoksa çinko ve bakırın yetersiz alımından mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Bu açıdan özellikle açıklanamayan infertil olgularda daha geniş çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Sigara** dumanı 3000'den fazla farklı kimyasal madde içermesi sebebiyle neden olduğu sağlık sorunları içinde üreme fonksiyonlarına da olumsuz etkiye bulunmaktadır. Ancak fertil ve infertil olgular arasında sigara içimi arasında çarpıcı düzeyde farklılıklar her zaman gösterilememiştir. Dolayısıyla hangisinin ne oranda olumsuz etkiye sahip olduğu, etkili olsa bile düzeyinin ne kadar olduğu, daha da önemlisi bu etkilerin klinik anlamının ne olduğu tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (184).

Kadında sigara kullanımının fertilizasyon hızını, oosit sayısını, gebelik hızlarını azalttığı ve abortus oranlarını artırdığı gösterilmiştir (122,185). Buna karşılık sigara kullanımının fertilizasyon ve gebelik hızlarına etki etmediğini gösteren çalışmalar da vardır (186).

Çalışmamızda olguların sigara kullanımı açısından yapılan değerlendirmesinde infertil olguların 4'ü (%11.4), kontrollerin de 4'ünün (%26.6) sigara kullandığı görülmektedir. İnfertil olgularda sigara kullanım sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Sigara kullanan hastalarda kanda ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerine bakıldığında yapılan değerlendirmede istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 4.23). Tüm olgular arasında kan kadmiyum düzeyi sigara kullanan 8 (%16) olguda  $1.13 \pm 0.47 \mu\text{g/L}$ , sigara kullanmayan 42 (%84) olguda ise  $1.08 \pm 0.49 \mu\text{g/L}$  olarak saptandı. Sigara kullanan olguların servikal

müküs kadmiyum oranı  $12.85 \pm 3.29 \mu\text{g/L}$  iken, sigara kullanmayan olgularda  $13.40 \pm 3.33 \mu\text{g/L}$  olduğu görüldü. Kan kadmiyum düzeyi sigara kullanan olgularda yüksek, servikal müküste düşük bulundu, ancak her iki değerlendirmede istatistiksel bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 4.23).

Kadmiyumun vücuda giriş yollarından birinin sigara dumanı olduğuna değinmiştik. Sigara kullanımı ve kan kadmiyum arasında güçlü ilişki vardır. Sigara içen kadınlarda sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. Bizde pratik uygulamada infertil çiftlerimize bilgilendirme vermekteyiz ve sigara kullanımını bırakmalarını önermekteyiz.

Bazal FSH değerinin  $15 \text{ mIU/ml}$ 'den yüksek olanlarda gebelik hızının düştüğü bilinmektedir (187). Bizim olgularımızın ortalama bazal FSH düzeyi  $7.2 \text{ mIU/ml}$  (En küçük =  $2 \text{ mIU/ml}$ , En büyük =  $33 \text{ mIU/ml}$ ) idi. Bu nedenle olguları, ağır metallerin over fonksiyonu üzerine olan etkisini değerlendirmek için bazal FSH  $8 \text{ mIU/mL}$ 'nin altında ve üstünde olacak şekilde guruplandırıldık. Tüm çalışma gurubunda kan ve servikal müküsteki çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin bazal FSH üzerine etkisinin olmadığı gösterildi ( $P > 0.05$ ), (Tablo 4.24, 25).

Soltan ve ark. (162) primer infertil ve sekonder infertil 48 olguda ve benzer yaşlarda 35 fertil kadında plazma çinko ve bakır düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, infertil kadınlar ile kontrol guruplar arasında plazma çinko düzeyleri arasında farklılık olmadığını; infertil kadınlarda plazma bakır düzeyinin  $17.9 \pm 0.43 \text{ mmol/L}$ , kontrol gurubunda ise  $22.44 \pm 0.82 \text{ mmol/L}$  olduğunu ortaya koymuşlardır ( $P < 0.01$ ). Sekonder infertil kadınların ( $17.46 \pm 0.55 \text{ mmol/L}$ ) primer infertil ( $18.27 \pm 0.64 \text{ mmol/L}$ ) kadınlara göre plazma bakır düzeyini daha düşük saptanmış ancak istatistiksel farklılık saptanamamıştır. Çalışmacılar çinko eksikliğinin anlamlı bir subfertilite nedeni olmadığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda primer infertilitesi ve sekonder infertilitesi olan guruplar karşılaştırıldığında, aralarında kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun değerleri arasında fark olmadığını gördük (Tablo 4. 26).

Çalışmamızda, kendi popülasyonumuzun çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum değerleri ile literatürde verilen eşik değerleri Tablo 5.1'de

karşılaştırıldı. Ancak literatürde kadın infertilitesi konusunda yapılan çalışmalar sınırlı olup, servikal müküste kurşun düzeyi bakılmamıştır.

İnfertiliteden korunmada yaşam içinde yada mesleksel olarak kimyasal ajanlara maruz kalmayı en aza indirmek veya kimyasal temastan korunmak gerekmektedir. Çalışmamızın tüm verileri değerlendirildiğinde, çevresel kirlilik sonrasında insan vücudunda biriken ağır metallerin subklinik infertiliteye neden olabileceği sonucuna varmaktayız.

**Tablo 5.1:Çalışma gurubumuz ile literatürde yer alan fertil ve infertil kadınlardaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerin karşılaştırılması**

	Çalışmamızda ki değerler		Literatürdeki olgularında saptanan değerler	
	Fertil	İnfertil	Fertil	İnfertil
KP Zn	1560 µg/L	790 µg/L	470 µg/L(191), 653 µg/L(192), 740 µg/L (149), 1085 µg/L(150), 5548 µg/L(72), 5800 µg/L(195)	
SM Zn	32.4 mg/L	10.90 mg/L	60 mg/L(151), 23 µg/100g (149,¥), 149 µg/100g (154,¥)	
KP Cu	1785 µg/L	1408 µg/L	104 µg/L(150), 736 µg/L(192), 1060 µg/L (149), 1370 µg/L(191), 1800 µg/L(195)	1137 µg/L(162)
SM Cu	1.32 mg/L	0.72 mg/L	0.22 mg/100mg (149,¥), 1.08 mg/L(151), 1.38µg/L(92), 19.35 µg/100mg (132,¥), 190µg/100mg (154,¥)	
TK Pb	29.17 µg/L	39.77 µg/L	1.1 µg/L(195), 6.8 µg/L(193), 23.2 µg/L (164), 25 µg/L(189), 28 µg/L(163), 27.8µg/L (104), 156 µg/L(165), 63.7 µg/L(190), 93 µg/dl (172), 148 µg/L(194), 372 µg/L(188)	15.4 µg/L(181) 35.5 µg/L(104)
SM Pb	16.11 µg/L	17.26 µg/L	Veri saptanamadı.	
TK Cd	0.76 µg/L	1.10 µg/L	0.5 µg/L(189), 0.7 µg/L(195), 1.3 µg/L(193), 2.24 µg/L(72), 5.3 µg/L(190)	0.77 µg/L(181), 2.82 µg/L(74)
SM Cd	11.47 µg/L	14.10 µg/L	29.72 µg/L (151)	

¥: Müküsün kuru ağırlık KP:Kan plazması, TK:Tam kan, SM:Servikal müküs

## 6. SONUÇLAR

1. İnfertil olguların, 12'sinde (%34.28) ovülasyon bozukluğu, 13'ünde (%37.14) açıklanamayan infertilite ve 10'unda (%28.57) tubal bozukluk olduğu saptandı.
2. İnfertilite nedeniyle başvuran olguların yaş ortalamaları  $29\pm 4$ , kontrol gurubunun  $28\pm 4$  idi.
3. İnfertil gurubun %85'ini, kontrol gurubunun ise % 80'ini ev hanımları oluşturmakta idi.
4. İnfertil olguların kan plazma çinko düzeyleri ileri derecede düşük bulundu ( $P=0.001$ , Tablo 4.7).
5. İnfertil olguların servikal müküs çinko düzeyleri ileri derecede düşük bulundu ( $P<0.001$ , Tablo 4. 8).
6. İnfertil olguların kan plazma bakır düzeyleri ileri derecede düşük bulundu ( $P<0.001$ , Tablo 4.9).
7. İnfertil olguların servikal müküs bakır düzeyleri ileri derecede düşük bulundu ( $P<0.001$ , Tablo 4.10).
8. İnfertil olguların tam kan kurşun düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ( $P=0.023$ , Tablo 4.11).
9. İnfertil olguların tam kan kadmiyum düzeyleri daha yüksek olmasına karşın istatistiksel fark saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 4.13).
10. İnfertil olguların servikal müküs kadmiyum düzeyleri daha yüksek tespit edildi ( $P=0.008$ , Tablo 4.14).
11. İnfertilite etyolojilerine göre alt gurupların (ovülasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite ve tubal bozuk) kan plazmasında çinko düzeyleri her üç infertilite alt gurubunda daha düşük saptandı. Ancak sadece açıklanamayan infertilite gurubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0.008$ , Tablo 4.15).

12. İnfertilite etyolojilerine göre alt gurupların servikal müküs çinko düzeyleri her üç infertil gurubunda düşük saptandı ( $P<0.001$ , Tablo 4. 16).
13. İnfertilite etyolojilerine göre alt gurupların kan plazma bakır düzeyleri her üç infertilite alt gurubunda daha düşük saptandı. Ancak sadece açıklanamayan infertilite gurubunda plazma bakır düzeyi kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P=0.001$ , Tablo 4.17).
14. İnfertilite etyolojilerine göre alt gurupların servikal müküs bakır düzeyleri daha düşük saptandı ( $P<0.001$ , Tablo 4. 18).
15. İnfertilite etyolojilerine göre alt guruplarda servikal müküs kadmiyum düzeyi daha yüksek saptandı ( $P=0.049$ , Tablo 4. 22).
16. Sigara kullanan olgularda kan kadmiyum düzeyi yüksek, servikal müküs kadmiyum düzeyi düşük saptandı ( $P>0.05$ , Tablo 4. 23).
17. Sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında kan ve servikal müküste çinko, bakır ve kurşun düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 4. 23).
18. Bazal FSH değeri düşük ve yüksek olan olguların çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 4. 24).
19. Primer ve sekonder infertil olguların kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ , Tablo 4.26).
20. Kan plazma çinko düzeyi ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.001$ , Şekil 4.1).
21. Kan plazma çinko düzeyi ile servikal müküs kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.001$ , Şekil 4.2).
22. Servikal müküste çinko ile kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.09$ , Şekil 4.3).
23. Servikal müküs çinko ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.05$ , Şekil 4.4).
24. Kan plazması ve servikal müküs çinko düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $P:0.001$ , Şekil 4.5).

25. Tam kan ve servikal müküs kadmiyum düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $P>0.05$ , Şekil 4.6).
26. Servikal müküste çinko ile bakır düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptandı ( $P:0.002$ , Şekil 4.7).
27. Kan plazması ve servikal müküs bakır düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $P>0.05$ , Şekil 4.8).
28. Kan plazması bakır düzeyi ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.004$ , Şekil 4.9).
29. Servikal müküs bakır düzeyi ile tam kan kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.02$ , Şekil 4.10).
30. Servikal müküste bakır ve kadmiyum düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.056$ , Şekil 4.11).
31. Tam kan ve servikal müküs kurşun düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P>0.05$ , Şekil 4.12).
32. Tam kan kurşun düzeyi ile servikal müküs çinko düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.008$ , Şekil 4.13).
33. Tam kan kurşun düzeyi ile servikal müküs bakır düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P>0.05$ , Şekil 4.14).
34. Tam kan kurşun ve kadmiyum düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $P:0.002$ , Şekil 4.15).
35. Çalışmamızın başında belirttiğimiz ve yanıtlarını bulmaya amaçladığımız soruları tek tek irdelersek:

**a) Meslekel açıdan ve yaşam tarzı olarak kimyasal maddelere maruz kalan kadınların fertilitite potansiyeli etkilenir mi?**

Kentlerde yaşayan insanların artmasıyla ve endüstrideki gelişmelerle açığa çıkan zararlı kimyasalların etkisi ile hava, su ve gıda maddeleri kirlenmekte ve bu zararlı kimyasallar doğada uzun yıllar varlıklarını sürdürmektedir. Çevre kirliliği varsa, insanlar toksik maddelerden ne kadar uzak kalsalar da mutlaka etkilenmektedirler. Doğada birikmiş kimyasal atıkların sperm üzerine toksik etkisi olduğuna, kadınlarda endometriosis ve adet düzensizliği sonucunda üretkenliğin olumsuz etkilendiğine işaret eden kanıtlar son yıllarda artmıştır (73).

Çalışmamızda olguların meslek gurupları açısından yapılan değerlendirmelerinde infertil ve kontrol gurubunun %80'ini ev hanımları oluşturmakta idi. Kalan olguların hiçbirinin çalışma ortamında kimyasal maddelere maruz kalmadığı saptandı (Tablo 4.4).

**b) Kan ve servikal müküs çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri infertil olgularda fark göstermekte midir?**

Literatürdeki araştırmalarda hayvan çalışmaları ağırlıkta olmakla birlikte bu metallerin infertilite üzerine olan etkilerini tek tek inceleyecek olursak; Hayvan çalışmalarında özellikle bakır ve çinko eksikliği ile fertilité arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (70). Çinkonun DNA transkripsiyonu ve protein sentezinde önemli görevleri olduğu saptanmıştır. Çinkonun germ hücrelerinin gelişiminde gerekli olan DNA'nın transkripsiyonunda önemlidir (13). Ayrıca apoptozu önlemektedir (82). Bakır eksikliği sonucunda LH salgısı, ovülasyon indüksiyon başarısı, over boyutları ve estradiol düzeyinin azaldığı saptanmıştır. (93,94). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada da bakır eksikliğinin fertilitenin azalmasına neden olduğu gözlenmiştir (90). Kurşun ve kadmiyum organizma içinde serbest radikaller oluşturup oksidatif dengeyi bozar. Kurşun endokrin, immün ve reproduktif sistem üzerine subklinik olumsuz etkiler oluşturur. Kurşun hipofiz hormonlarının sekresyonunu ve reseptörlere bağlanmasını engelleyerek infertilite patogenezinde önemli rol oynamaktadır (96). Kurşunun over dokusunda biriktiği ve IVF sonuçlarını etkilediği saptanmıştır (106). Yapılan hayvan çalışmalarında kurşuna maruz bırakılan farelerde follikül gelişimi ve matürasyonunun olumsuz etkilendiği ve atrezinin arttığı saptanmıştır (107-109). Kadmiyumun kadınlarda ovulasyonu azalttığı gösterilmiştir (114). Yapılan hayvan çalışmalarında ise kadmiyumun overlerden testosteron ve progesteron üretimini azalttığı bulunmuştur (115). İn vitro çalışmalarda kadmiyum ve kurşunun gonadotropinlerin bağlanmasını ve granülosa hücrelerinde hormon üretimini bozarak infertiliteye neden olduğu gözlenmiştir (116). Çinko ise kadmiyumun taşınmasını ve birikimini engellemektedir (112).

Yaptığımız araştırmanın sonucunda infertil gurubun kan plazma ve servikal müküs çinko ve de bakır düzeyleri ileri düzeyde düşük bulundu (P=0.001, Tablo 4.7-4.10). İnfertil olgularda tam kan ve servikal müküs kurşun



ve kadmiyum düzeyleri ise yüksek bulundu. Ancak infertil ve kontrol gurupları arasında tam kan kadmiyum düzeyi ve servikal müküs kurşun düzeyleri istatistiksel farklılık göstermedi (Tablo 4.11- 4.14).

**c) Toksik olan kurşun ve kadmiyumun over rezervine etkisi var mıdır?**

Gonadotropinler (FSH-LH) overdeki reseptörlere bağlanır ve ovülasyonun kontrolünde görev alırlar. Kurşun veya kadmiyum maruziyetinin, gonadotropinlerin bağlanmasını ve steroid üretimini azalttığına ilişkin çoğu hayvan deneyi olan in vivo ve in vitro çalışmalar vardır (168,179). Çalışmamızda olgular, istatistiksel olarak uyumlu iki gurup oluşturmak ve ağır metallerin over fonksiyonu üzerine olan etkisini değerlendirmek için bazal FSH 8 mIU/ml'nin altında ve üstünde olacak şekilde guruplandırıldı. Kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeylerinin bazal FSH düzeyi üzerine etkilerinin olmadığı saptandı ( $P>0.05$ , Tablo 4.24). Sonuç olarak çalışmamızda kurşun ve kadmiyumun over rezervi üzerine etki yapmadığı görüldü.

**d) Primer infertil ile sekonder infertil kadınlar arasında kan ve servikal müküs çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri fark göstermekte midir?**

Literatür araştırmamızda konuyla ilgili bulduğumuz tek bir kaynakta, primer ve sekonder infertil olgularda plazma çinko ve bakır düzeylerinde farklılık olmadığı saptanmıştır (162). Çalışmamızda primer ve sekonder infertil guruplar karşılaştırıldığında, kan ve servikal müküste çinko, bakır, kadmiyum, kurşun değerleri arasında fark olmadığı saptandı (Tablo 4. 26).

**e) Kandaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri servikal müküsün salgısına yansımakta mıdır?**

Eser elementlerin serum konsantrasyonundan bağımsız olarak salgılandığı, kan serumu ve servikal müküs düzeyleri arasında korelasyon olmadığı literatürde saptanmıştır (151,149,183). Ancak bizim çalışmamızda kan ve servikal müküste çinko, bakır ve kadmiyum düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. Bulgularımız kan düzeyinin servikal müküse yansıdığını düşündürmektedir (Şekil 4.5, 4.6, 4.8). Tam kan ve servikal müküs kurşun düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı (Şekil 4.12).

**f) Sigara kullanımının infertilite ile ilişkisi var mıdır?**

Kadında sigara kullanımı sonucunda maruz kalınan kimyasal maddelerin ağırlıklı olarak gebelik hızını azalttığı ve abortus oranlarını artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (122,185). Ancak bunlara karşıt olan çalışmalar da vardır (186). Çalışmamızda infertil olgular içinde sigara kullanan 4 kişi olması nedeniyle istatistiksel bir araştırma yapılamadı.

**g) Sigara kullanan olgularda kan ve servikal müküs çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri etkilenmekte midir?**

Sigara kullanan kişilerin kan kadmiyum ve kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (120,196). Sigara kullanmayanlarda ise çinko ve bakırın daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (196). Bizim çalışmamızda sigara kullanan olguların kan ve servikal müküslerinde çinko, bakır, kadmiyum, kurşun düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 4.23).

**h) Çinko, bakır, kurşun ve kadmiyumun birbirleriyle etkileşimi var mıdır? Bu etkileşim kan ve servikal müküse nasıl yansımaktadır?**

Kadmiyum, önemli enzim ve organ işlevlerinde çekişme inhibisyonu yoluyla çinkonun yerini alabilmekte ve çinkodan beklenen görevleri engellemektedir (72, 74). Çinko ve bakırın fertilité üzerine olumlu, ağır metallerin ise olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak bu metallerin kan ve servikal müküsteki miktarlarının birbirleriyle etkileşimi ve bunun fertilité üzerine etkileri, literatürde açık olarak sonuca varılmış konular değildir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, kan plazması ve servikal müküste çinko ve kadmiyum düzeylerinin biri azalırken diğeri artmaktadır. Birbirleriyle ters yönde etkileşim gösterirler (Şekil 4.1- 4.4). Çinko ve bakır kendi aralarında pozitif korelasyon içindeyken, bunların herbirinin kadmiyum ve kurşun ile ayrı ayrı negatif korelasyon içinde olduğu saptandı. Kadmiyum ve kurşunun da kendi aralarında pozitif korelasyon içinde olduğunu ortaya koyduk (Şekil 4.5- 4.15).

## 7. KAYNAKLAR

1. Mosher MD, Pratt W. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991; 56(2):192-3.
2. Palep SM, Mook K, Barth J. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004; 30 (3): 163-5.
3. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL. et al. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(4): 952-7.
4. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. et al. Management of long-standing unexplained infertility: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(2): 371-5.
5. Soules MR. Prevention of infertility. *Fertil Steril*. 1988; 49(4): 582-4.
6. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(12): 4177-88.
7. Tekbaş ÖF. Kimyasallar ve Üreme Sağlığı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2006: 5(1), Ankara.
8. Grandjean P, Bellinger D, Bergman A. The faroes statement: Human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *NPS. Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102: 73–5.
9. Guillette LJ, Moore BC. Environmental contaminants, fertility and multioocytic follicles: a lesson from wildlife? *Semin Reprod Med*. 2006; 24: 134–141.
10. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril*. 1998; 70: 613–622.

11. Choi SM, Yoo SD, Lee BM. Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals: developmental toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. *J Toxicol Environ Health B*. 2004; 7: 1–24.
12. Sinawat S. The environmental impact on male fertility. *J Med Assoc Thailand*. 2000; 83: 880–5.
13. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility *Hum Reprod Update*. 2007; 13(2): 163–174.
14. Van Pelt AM, De Rooij DG. Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. *Endocrinology*. 1991; 128: 697–704.
15. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM. et al. Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002; 77: 491–8.
16. Michaluk A, Kochman K. Involvement of copper in female reproduction. *Reprod Biol*. 2007; 7( 3): 193-205.
17. Cahill DJ, Wardle PG. Management of infertility. *BMJ*. 2002; 325: 28–32.
18. Meldrum DR. Female reproductive ageing ovarian and uterine factors. *Fertil Steril*. 1993; 59(1): 1-5.
19. Ast L. et al. Age related decline in fertility: a link to degenerative oocytes ? *Fertil Steril*. 1997; 68: 265-71.
20. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. et al. Delay in conception for former 'pill' users. *JAMA*. 1982; 247(5): 629-32.

21. Farrow A, Hull MGR, Northstone K. et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Human Reproduction*. 2002; 17(10): 2754–61.
22. Pardthaisong T. Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo-Provera: updated analysis. *J Biosoc sci*. 1984; 16: 23-34.
23. Moghissi KS, Neuhaus OW. Composition and properties of human cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol*. 1962; 83:149-55.
24. Makler A, David R, Blumenfeld DZ. et al. Sperm viability as affected by change of pH and osmolarity of semen and urine specimens. *Fertil Steril*. 1981; 36(4): 507-11.
25. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y. et al. Relationship between level of serum sperm immobilizing antibody and its inhibitory effect on sperm migration through cervical mucus in immunologically infertile women. *Am J Reprod Immunol*. 2007; 57(2): 142-6.
26. Oei SG. et al. Effectiveness of the postcoital test: randomized controlled trial. *Br Med J*. 1988; 317: 502-5.
27. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *Journal Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2004; 8: 103-7.
28. Kelekci S, Kaya E, Alan M. et al. Comparison of transvaginal sonography, infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-age women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril*. 2005; 84: 682-6.
29. Lindeman H, Mohr J. CO2 hysteroscopy, diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124(2): 129-33.

30. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988; 49(6): 944-55.
31. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2000; 73(1): 1-14
32. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:157-62.
33. Filho HAG, Mattar R, Pires CR. et al. Comparison of hysterosalpingography, hysterosonography and hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent pregnancy losses. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274: 284-8.
34. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988;71(5): 771-3.
35. Soares SR, Dos Reis MMB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patient with uterine cavity diseases. *Fertil Steril.* 2000; 73(2): 406-11.
36. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J Reprod Med.* 2006; 51: 169-76.
37. Shalev J, Meizner I, Bar HI. et al. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril.* 2000; 73(2): 412-7.
38. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod.* 1998; 4: 520-5.
39. Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 873-9.

40. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D. et al. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2004; 81(3): 551-5.
41. Gurgan T, Yaralı H. İnfertil çiftin değerlendirmesi. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı.* Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gurgan T, Önderoğlu L. Güneş Kitapevi, Ankara,1996: 1239-49.
42. The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reprod.* 2000; 15(3): 723-32.
43. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Human Reprod.* 1996; 11(8): 1775-807.
44. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF. et al. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared with basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22(2): 65-73.
45. Mylene WMY, Daniel JS, İnfertilite. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji 13. baskı, 2004 (Çeviri Ed: Doc. Dr.A. Erk) Williams & Wilkins, Baltimore.
46. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T. Female Partner. *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertil Couple.* Cambridge: Press syndicate of the University of Cambridge. 2000. S.40-67.
47. Hassa H. IVF için olgu seçimi. Hassa H, (Ed): İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuar Uygulamaları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi. 2003: 5-24.
48. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003; 361: 1810-2.

49. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Long term sequelae and management. *Minerva Ginecol.* 2002; 54: 97-114.
50. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2001; 7: 405-10.
51. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19: 41-7.
52. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7: 602-5.
53. Norman RJ, Stankiewicz WR. Polycystic ovary syndrome. *Med J Australia.* 2004; 180 (3): 132-7.
54. Weström L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequence in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138: 880-92.
55. Rosenfeld DL, Seidman SM, Bronson RA. Unsuspected chronic pelvic inflammatory disease in the infertile female. *Fertil Steril.* 1983; 39(1):44-8.
56. Krynicki E, Kaminski P, Szymanski R. et al. Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation. *J Am Assoc Gynec Laparascopy.* 1996; 3(4): 22-3.
57. Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved ? *Seminars in Reprod Med.* 2003; 21(2): 243-53.
58. Halme J, Surrey ES. Endometriosis and infertility: the mechanisms involved. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 323: 157-78.



59. Mol BW, Collins JA, Burrows EA. et al. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod.* 1999; 14(5): 1237-42.
60. Boeckxstaens A, Devroey P, Collins J. Et al. Getting pregnant after tubal sterilization: surgical reversal or IVF? *Human Reproduction.* 2007; 22(10): 2660-4.
61. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15 (3): 225-31.
62. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update.* 2004; 10: 163-75.
63. Gobert B, Jolivet-Reynaud C, Dalbon P. et al. An immunoreactive peptide of the FSH involved in autoimmune infertility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289: 819-24.
64. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril.* 1985; 43: 739-42.
65. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis and fibroids. *Br Med J.* 2003; 327: 721-4.
66. Corson SL, Cheng AG, Gutmann JN. Laparoscopy in the "normal" infertile patient: a question revisited. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopy.* 2000; 7(3): 317-24.
67. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril.* 1997; 67(3): 437-42.
68. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF. et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1997; 68(3): 413-20.

69. Çalışır K, Özkök Y, Kilciler M.ve ark. Fertil ve İnfertil Erkeklerde Seminal plazma bakır, çinko, selenyum ve kadmiyum düzeylerinin değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi. 1996; 22(3): 287-93.
70. Hıdıroglou M. Trace element deficiencies and fertility in ruminants: J Dairy Sci. 1979; 62; 1195-206.
71. Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. 26 Aralık 2003 Tarihli Resmi Gazete, Sayı: 25328.
72. Berber A, Demir TA. Eskişehir'de yaşayan sigara içen gebelerin kanlarında ve doğum sonrası kord kanlarında kadmiyum, çinko düzeylerinin incelenmesi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı; (Doktora tezi) , Eskişehir, 2003.
73. Kumar S. Is Environmental exposure associated with reproductive health impairments? J Turkish-German Gynecol Assoc. 2008; 9(1); 60-9.
74. Drbohlav P, Bencko V, Masata J et al. Detection of cadmium and zinc in the blood and follicular fluid in women in the IVF and ET program. Ceska Gynekol. 1998; 63(4): 292-300.
75. Hoey MJ, The effect of metallic salts on the histology and functioning of the rat testis. J Reprod Fertil. 1966; 12: 461-72.
76. Solomons NW. Biological availability of zinc in humans. Am J Clin Nutr. 1982; 35(5):1048-75.
77. Prasad AS. Zinc in human health, effect of zinc on immune cells. Mol Med. 2008; 14(5-6): 353-7.
78. Velie EM, Block GS, Gary MS. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. Am J Epidemiol. 1999; 150(6): 605-16.

79. Kusakabe T, Nakajima K, Suzuki K. et al. The changes of heavy metal and metallothionein distribution in testis induced by cadmium exposure. *Biometals*. 2008; 21(1):71-81
80. Sato M, Kondoh M. Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med*. 2002; 196(1): 9-22.
81. Tilly JL. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2: 838–48.
82. Chimienti F, Aouffen M, Favier A. Zinc homeostasis regulating proteins: new drug targets for triggering cell fate. *Curr Drug Targets*. 2003; 4:323–38.
83. Shaw NA, Dickey HC, Brugman HH. et al. Zinc deficiency in female rabbits. *Lab Anim*. 1974; 8(1): 1-7.
84. Swenerton H, Hurley LS. Zinc deficiency in rhesus and bonnet monkeys, including effects on reproduction. *J Nutr*. 1980; 110(3): 575-83.
85. Swenerton H, Hurley LS. Severe zinc deficiency in male and female rats. *J Nutr* 1968; 95(1): 8-18.
86. Neathery MW, Miller WJ, Blackmon DM. et al. Effects of long term zinc deficiency on feed utilization, reproductive characteristics, and hair growth in the sexually mature male goat. *J Dairy Sci*. 1973; 56(1): 98-105.
87. Favier AE. The role of zinc in reproduction: hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 1992; 32: 363-82.
88. Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod*. 1996; 1: 6–12.
89. Freiden E. The biochemistry of copper. *Scientific American*. 1968; 218(5): 103-14.

90. Hignett SL. The influence of minerals and vitamin-D on reproductive efficiency in cattle. *Int J Fertil.* 1959; 4: 133.
91. Zipper J, Tatum HJ, Pastane L, et al. Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the 'T' device. *Am J Obs Gynecol.* 1969;105:1274-8.
92. Brandic L, Musacchio I, Epstein JA. Copper levels in cervical mucus of women with copper-bearing and noncopper-bearing intrauterine devices. *Biol of Reprod.* 1973; 8: 499-503.
93. Du Plessis SS, Van Niekerk FE, Coetzer WA. The effect of dietary molybdenum and sulphate on the oestrous cycle and ovulation in ewes after manipulation with exogenous progesterone alone or in combination with FSH and LH. *S Rum Res.* 1999; 33: 63–9.
94. Du Plessis SS, Van Niekerk FE, Coetzer WA. The effect of dietary molybdenum and sulphate on the sexual activity and plasma progesterone concentrations of ewes. *S Rum Res.* 1999; 33: 71–6.
95. Kendall NR, Marsters P, Guo L. et al. Effect of copper and thiomolybdates on bovine theca cell differentiation in vitro. *J Endoc.* 2006; 189: 455–63.
96. Pillai A, Laxmi PPN, Gupta S. Effects of combined exposure to lead and cadmium on pituitary membrane of female rats. *Arch Toxicol.* 2002; 76: 671-5.
97. Silbergeld EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect.* 1991; 91: 63–70.
98. Kitman JL. The secret history of lead. *The Nation.* 2000; 20: 11-30.
99. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Blood lead levels United States, 1999-2002. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005(b); 54(20):513-6.
100. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics.* 2004; 113: 1016-22.

101. Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, et al. Blood lead and zinc in pregnant women and their offspring in intrauterine growth retardation cases. *J Anal Toxicol.* 2001; 25(6): 461-5.
102. New York State Heavy Metals Registry 2000-2005 Report. New York State Department of Health. 2006.
103. Bellinger DC. Teratogen update: lead and pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 409–20.
104. Chang SH, Cheng BH, Lee SL, et al. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environmen Res.* 2006; 101: 380–6.
105. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK. et al. Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders. *Scand J Work Environ Health.* 2000; 26(3): 187-92.
106. Silberstein T, Saphier O, Paz-Tal O. et al. Lead concentrates in ovarian follicle compromises pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2006; 20: 205–7.
107. Junaid M, Chowdhuri DK, Narayan R. et al. Lead-induced changes in ovarian follicular development and maturation in mice. *J Toxicol Environ Health.* 1997; 50: 31–40.
108. Taupeau C, Poupon J, Nome F. et al. Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 385–91.
109. Avazeri N, Denys A, Lefe B. Lead cations affect the control of both meiosis arrest and meiosis resumption of the mouse oocyte in vitro at least via the PKC pathway. *Biochimie.* 2006; 88: 1823–9.
110. Henson CM, Chedrese PJ. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction- Minireview. *Exp Biol Med.* 2004; 229: 383–92.

111. Zadorozhnaja TD, Little RE, Miller RK. et al. Concentrations of arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, and zinc in human placentas from two cities in Ukraine. *J Toxicol Environ Health*. 2000; 61(4): 255-63.
112. Smith JB, Dwyer SD, Smith L. Cadmium evokes inositol polyphosphate formation and calcium mobilization. *J Biol Chem*. 1989; 264: 7115–8.
113. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res* 2003; 93: 170-7.
114. Varga B, Zsolnay B, Paksy K, et al. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reprod Toxicol*. 1993; 7: 225–8.
115. Piasek M, Laskey JW. Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. *Reprod Toxicol*. 1994; 8: 495–507.
116. Nampoothini LP. Gupta, S. Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: a cellular model for ovarian toxicity. *Reprod Toxicol*. 2006; 21: 179–85.
117. Paksy K, Varga B, Lazar P. Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *Bio Metals*. 1997; 10(1): 27-36.
118. Hodgetts G, Broers T, Godwin M. Smoking behaviour, knowledge and attitudes among family medicine physicians and nurses in Bosnia and Herzegovina. *BMC: Fam Pract* 2004; 11(1):5-12.
119. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH. Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1058-64.
120. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*. 2004; 112: 1099–103.

121. Rosevear S, Holt DW, Lee TD et al. Smoking and decreased fertilisation in-vitro. *Lancet*. 1992; 340: 1195-6.
122. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT Jr. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1994; 62(2): 257-62.
123. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B. et al. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril*. 1995; 64: 599–603.
124. Mlynarcikova A, Fickova M, Scsukova S. Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul*. 2005; 39: 21–32.
125. Belcheva A, Ivanova-Kicheva M, Tzvetkova P. et al. Effects of cigarette smoking on sperm plasma membrane integrity and DNA fragmentation. *Int J Androl*. 2004; 27(5): 296-300.
126. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity ? *Fertil Steril*. 1996; 66(5): 679-89.
127. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1506-13.
128. Klonoff CH, Natarajan L, Marrs R. et al. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. 2001; 16(7): 1382-90.
129. Augood C, Ducitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod* 1998; 13: 1532-39.

130. Pattison HA, Taylor PJ, Pattison MH. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 1991; 5: 780-3.
131. Wong WY, Flik G, Pascal MW. et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reproductive Toxicology*. 2001; 15: 131–6.
132. Bandic L, Musacchio I, Epstein JA. Copper levels in cervical mucus during normal menstrual cycles. *Biol Reprod*. 1973; 8: 495-8.
133. Piasek M, Blanuso M, Kostial K, Laskey JW. Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. *Reprod Toxicol*. 2001; 15(6): 673-81.
134. Sanchez MN, Planells E, Aranda P. Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. *J Nutr Biochem*. 2000; 11(2): 103-8.
135. Galicia GV, Rojas LM, Rojas R. et al. Cadmium levels in maternal, cord and newborn blood in Mexico City. *Toxicology Letters*. 1997; 91: 57-61.
136. Anderson MB, Lepak K, Farinas V, George WJ. Protective action of zinc against cobalt-induced testicular damage in the mouse. *Reprod Toxicol*. 1993; 7: 49-54.
137. Roblero L, Guadarrama A, Lopez T. et al. Effect of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Reprod Fertil Dev*. 1996; 8: 871-4.
138. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986; 233: 1389-94.
139. Şenses T. İnfertil Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2004.



140. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982; 37: 175-82.
141. Collins JA, Corsignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992; 39(4): 267-75.
142. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: A review. *Reprod Fertil Dev*. 1998;10:55-63.
143. Kesserü E, Ortega PC. Influence of metals on invitro sperm migration in the human cervical mucus. *Contraception*. 1972; 6(3): 231-40.
144. Nedyjlkov K, Krustev E. The application of zinc in the control of cow sterility. *Vet Med Nauk*. 1969; 6: 79.
145. Swenerton H, Hurley LS. Severe zinc deficiency in male and female rats. *J Nutr*. 1968; 95(1): 8-18.
146. Shaw RW, Butt WR, London DR. et al. Variation in response to synthetic luteinizing hormone - releasing hormone (LH-RH) at different phases of the same menstrual cycle in normal women. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1974; 81(8): 632-9.
147. Jameson S. Effects of zinc deficiency in human reproduction. *Acta Med Scand Suppl*. 1976; 593: 4-89.
148. Ng SC, Karunanithy R, Edirisinghe WR. et al. Human follicular fluid levels of calcium, copper and zinc. *Gynecol Obstet Invest*. 1987: 23,129-32.
149. Hagenfeldt K, Platin LO, Diczfalusy E. Trace elements in the endometrium. *Acta Endocrin*. 1973; 72(1):115-126.
150. Rügauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents and adults. *J Trace Elem Med Biol*. 1997; 11(2): 92-8.

151. Chuang IC, Lee PN, Lin TH, et al. Determination of some elements in the cervical mucus of healthy Taiwanese women, by GF-AAS. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 86(2): 137-43.
152. Zipper J, Tatum HJ, Pastane L. et al. Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the 'T' device. *Am J Obs Gynecol.* 1969;105:1274-8.
153. Oster CK. Reaction of metallic copper with biological substrates. *Nature.* 1971; 234: 153-4.
154. Daunter B, Chantler EM, Elstein M. Trace metals (Cu, Mn, Zn, Fe) sulphhydryl and disulphide groups of cervical mucus. *Contraception.* 1977; 15(5): 543-52.
155. Tagi AH, Awad AH, El Hemaly AK. et al. Changes in cervical mucus copper and zinc in women using I.U.D.s. *Popul Sci.* 1985; 6: 35-40.
156. Daunter B, Chantler EN, Elstein M. The effect of a low dose progestagen on the trace metal content and disulphide and sulphhydryl groups in cervical mucus. *Contraception.* 1978; 17(1): 35-40.
157. Bandic L, Musacchio I, Epstein JA. Copper levels in cervical mucus during normal menstrual cycles. *Biology of Reproduction.* 1973; 8; 495-498.
158. Rowlands GJ, Little W, Kitchenham BA. Relationships between blood composition and fertility in dairy cows a field study. *J Dairy Res.* 1977; 44(1): 1-7.
159. Mahadevan V, Zubairy AW. The influence of copper sulphate supplement feeding on cows for early reproduction and reducing intercalving period. *Indian Vet J.* 1969; 46(10): 892-9.
160. Hunter AP. Some nutritional factors affecting the fertility of dairy cattle. *New Zealand Vet J.* 1977; 25: 305-8.

161. Tassel R. The effects of diet on reproduction in pigs, sheep and cattle. *Brit Vet J.* 1967; 123(12): 550-8.
162. Soltan MH, Jenkins DM. Plasma copper and zinc concentrations and infertility. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983; 90(5): 457-9.
163. Brodi DJ, Pirkle JL, Kramer RA. et al. Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *J Am Med Assoc.* 1994; 272: 277–83.
164. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S. et al. Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996; 68: 305–14.
165. CDC. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2005.
166. Pinon LG, Thoreux MA, Coffigny H. et al. Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice. *Hum Exp Toxicol.* 1995; 14(11): 872-8.
167. Taupeau C, Poupon J, Nome F. et al. Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. *Reprod Toxicol.* 2001;15(4):385-91.
168. Priya PN, Pillai A, Gupta S. Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study. *Indian J Exp Biol.* 2004; 42: 143–8.
169. Foster WG, McMahon A, Rice DC. Subclinical changes in luteal function in cynomolgus monkeys with moderate blood lead levels. *J Appl Toxicol.* 1996; 16(2): 159-63.
170. Piasek M, Kostial K. Reversibility of the effects of lead on the reproductive performance of female rats. *Reprod Toxicol.* 1998; 5(1): 45-51.

171. Landrigan PJ, Boffetta P, Aposstoli P. The reproductive toxicity and carcinogenicity of lead: a critical review. *Am J Ind Med.* 2000;38(3):231-43.
172. Guerra-Tamayo JL, Hernandez-Cadena L, Tellez-Rojo MM. et al. Time to pregnancy and lead exposure. *Salud Publica Mex.* 2003; 45(2): 189-95.
173. Tang N, Zhu ZQ. Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int J Occup Med Environ Health.* 2003; 16(4): 359-61.
174. Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML et al. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med.* 1995; 37(8): 931-4.
175. Hamilton A, Hardy HL. *Industrial Toxicology*, 3<sup>rd</sup> Ed. Publishing Sciences Group. Acton MA. 1974; p.274.
176. Lerda D. Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am J Ind Med.* 1992; 22: 567-71.
177. Coste J, Mandereau L, Pessione F. et al. Lead-exposed workmen and fertility: a cohort study on 354 subjects. *Eur J Epidemiol.* 1991;7(2): 154-8.
178. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod.* 2000; 6(2): 122-31.
179. Nampoothiri LP, Gupta S. Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: a cellular model for ovarian toxicity. *Reprod Toxicol.* 2006; 21(2): 179-85.
180. Paksy K, Varga B, Lazar P. Effect of cadmium on female fertility, pregnancy and postnatal development in the rat. *Acta Physiol Hung.* 1996; 84(2): 119-30.
181. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N. et al. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York City adults. *Envir H Perspect.* 2007; 115(10): 1435-41.

182. Paksy K, Varga B, Horvath E et al. Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in estrous rats. *Reprod Toxicol.* 1989;3(4):241-7.
183. Kaczmarek A, Robak-Chołubek D, Sowa I. Comparison of the levels of copper, zinc and iron in cervical mucus and in blood serum of women of childbearing age. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska .* 2004; 59(1):72-5.
184. Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril.* 1999; 72(2): 330-5.
185. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR. et al. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod.* 1998; 13(6): 1506-13.
186. Weigert M, Hofstetter G, Kaipl D. et al. The effect of smoking on oocyte quality and hormonal parameters of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1999; 16(6): 287-93.
187. Scott RT, Hoffmann GE. Prognostic assesment of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1995; 63: 1-11.
188. Lin S, Hwang S, Marshall EG. et al. Does paternal occupational exposure increase the risk of low birth weight or prematurity? *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 173-81.
189. Batariova A, Spevackova V, Benes B. et al. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health.* 2006; 209(4): 359-66.
190. Truska P, Rosival L, Balazova G. et al. Blood and placental concentrations of cadmium, lead and mercury in mothers and their newborns. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1989; 33(2): 141-7.

- 191.** Iqbal AS, Shahidullah M, Islam MN. et al. Serum zinc and copper levels in the maternal blood and cord blood of neonates. *Indian J Pediatr.* 2001; 68(6): 523-6.
- 192.** Alvarez S I, Castanon SG, Ruata ML. et al. Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21(1):49-52.
- 193.** Soong YK, Tseng R, Liu C. et al. Lead, cadmium, arsenic and mercury levels in maternal and fetal cord blood. *J Formos Med Assoc.* 1991; 90(1): 59-65.
- 194.** Truckenbrodt R, Winter L, Schaller KH. Effect of occupational lead exposure on various elements in the human blood. Effects on calcium, cadmium, iron, copper, magnesium, manganese and zinc levels in the human blood, erythrocytes and plasma in vivo. *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene.* 1984; 179(3) :187-97.
- 195.** Benes B, Spevackova V, Smid J. et al. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* 2000; 8(2):117-9.
- 196.** Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. Relationship among placental cadmium, lead, zinc and copper levels in smoking pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2006;114(1): 7-17