

Kadmiyumun erkek üreme sistemi üzerine etkisi

The effects of cadmium on male reproductive system

Özlem Güner¹, Oya Kavlak¹

ÖZ

Üreme sistemi fonksiyonları, hem endojen kaynaklı faktörlerin hem de son zamanlarda giderek artan çevre kirliliği gibi eksojen kaynaklı kimyasal ajanlar nedeniyle daha duyarlı hale gelmiştir. Çevresel kirleticilerin içinde önemli bir yere sahip olan ağır metallerle maruziyet, başta üreme sistemi olmak üzere çok farklı sistemlerde istenmeyen etkilere yol açarak büyük sağlık sorunu haline gelmiştir. Günlük yaşamımızda yer alan ağır metallerden olan kadmiyumun üreme sağlığına olan etkileri konusunda bilgi, sınırlı sayıdaki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Literatüre bakıldığında; kadmiyuma düşük seviyelerde maruz kalınması durumunda erkek fertilitesi (sperm kalitesi ve üreme hormonu düzeyleri) üzerindeki olumsuz etkilerini deneysel ve mesleki araştırmalar tarafından destekleyici kanıtlar göze çarpmakla birlikte, bu konu hakkındaki bilgilerin sınırlı ve yetersizliği dikkat çekmektedir. Kadmiyumun zararlı etkilerinden korunabilmek için, konuyla ilgili deneysel çalışmalara ağırlık verilmeli ve elde edilen bulgular epidemiyolojik araştırmalarda ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu nedenle, bu derlemenin amacı, kadmiyumun erkek üreme sistemi üzerine etkilerine dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, erkek infertilitesi, üreme sağlığı

ABSTRACT

Reproductive system functions have become more sensitive due to both endogenous factors and exogenous chemical agents, such as the increasing environmental pollution in recent times. Exposure to heavy metals which have an important place in environmental pollutants, has become a worldwide health problem leading to undesirable effects in many different systems, especially in the reproductive system. In our everyday life, the information on the effects of cadmium exposed from different sources on reproductive health effects are based on a limited number of epidemiological and experimental studies. In the literature, along with supporting experimental and occupational evidence for adverse effects of low levels of cadmium on male fertility (sperm quality and reproductive hormone levels), the limited and inadequate information on this subject is noteworthy. In order to be protected from harmful effects of cadmium, relevant experimental studies should be given weight, and the findings obtained should be examined in detail in epidemiological studies. For this reason, the aim of this review is to draw attention to the effects of cadmium on the male reproductive system.

Keywords: Cadmium, male infertility, reproductive health

GİRİŞ

İnfertilite, cinsel yönden aktif ve kontrasepsiyon uygulamayan bir çiftin bir yıl içerisinde gebelik elde edememesi durumudur.^[1]

Çiftlerin yaklaşık %25'i bir yıl içerisinde gebelik elde edememektedirler ve bunların da %15'i infertilite için medikal tedavi arayışında olup, %5'i istemelerine rağmen çocuksuz kalmaktadırlar. İnfertilite, hem erkeği hem de kadını et-

kileyen bir durumdur. İstemelerine rağmen çocuk sahibi olamayan infertil çiftlerin %50'sinde erkeğe ait nedenler bulunur. Eğer infertiliteden sorumlu sadece bir faktör söz konusuysa, fertil olan eş diğerinin durumunu kompanse edebilir. Ancak, çoğu çiftte, erkek ve kadına ait faktörler bir arada bulunur. İnfertilite, her iki eşin de subfertil ya da fertilitelerinin azalmış olması durumlarında belirgin hale gelir.

Erkek fertilitesinde azalma; konjenital ya da kazanılmış ürogenital bozukluklardan, genital sistem enfeksiyonlarından, skrotal ısı artımından (varikosel), endokrin bozukluklardan, genetik hastalıklardan ve immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir. Olguların %60-75'inde sorumlu bir faktör bulunmaz (idiyopatik erkek infertilitesi). Böyle erkekler fertilitate problemiyle ilgili olabilecek geçmişe ait bir hikaye vermeksizin, normal fizik muayene bulguları ve endokrin laboratuvar sonuçlarıyla başvururlar. Semen analizinde; spermatozoa sayısında azalma (oligozoospermi),

¹Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Asistan Özlem Güner
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Bornova/İzmir 35100, Türkiye
Tel. +90 0554 990 90 60
E-mail: ozcerziciozlem@gmail.com

Geliş / Received: 24.11.2016

Kabul / Accepted: 17.04.2017

Tablo 1. Erkek subfertilitesinin başlıca etiyolojik nedenleri

	%
• Cinsel faktörler	1,7
• Ürogenital enfeksiyonlar	6,6
• Konjenital anomaliler	2,1
• Kazanılmış faktörler	2,6
• Varikosel	12,3
• Endokrin bozukluklar	0,6
• İmmünolojik faktörler	3,1
• Diğer hastalıklar	3,0
• İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu	75,1

motilite azalması (astenozoospermi) ve morfolojik incelemede çok sayıda anormal form (teratozoospermi) görülür. Genellikle bu bozukluklar bir arada bulunur ve oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu şeklinde tanımlanır. Erkek subfertilitesinin başlıca etiyolojik nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.^[1,2]

Erkek fertilitesi, belirtilen faktörlerin dışında; yaş, beslenme durumu, hayat tarzı davranışlar, üreme sistemi enfeksiyonları, stres ve çevresel kimyasallar gibi pek çok faktörden de etkilenmektedir. İnsan popülasyonlarında, birden fazla çevresel ajana maruziyetin üreme ve gelişimsel bozukluklara neden olduğu son zamanlarda sıklıkla belirtilmektedir. Özellikle etiyolojisi bilinmeyen erkek infertilitesinin en az yarısının, çevresel ve mesleki zararlı ajanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.^[3,4] Üreme sağlığı üzerine olumsuz etkileri olan kimyasal maddelerden olan ağır metallerin, hormonal denge, sperm parametreleri ve erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.^[5,6]

Ağır metaller, yaygın kullanımları nedeniyle, en zararlı çevresel kimyasal kirleticilerdendir. İnsan aktiviteleri ve endüstriyel kullanımları sonucu çevreye salınan ağır metaller, doğada serbest maden cevheri formunda yer almaktadır. Endüstriyel hayatın hızlı gelişimi, kimyasal çevresel zararlı madde üretim ve tüketiminin fazlalığı, işletmelerde arıtmaya önem verilmemesi, çevre kirliliğinin boyutlarını arttırmaktadır. Doğaya hızla artan miktarlarda salınan ağır metaller, besin zincirine girerek, en son insanda yoğun miktarda birikir ve farklı sağlık sorunları meydana getirir.^[7,8] Birçoğunun hormon karşıtı özellikleri olup, bunlar canlıların üretkenliğini etkileyebilir. Üretkenlik üzerine pek çok olumsuz etkinin doğada birikmiş artık kimyasallardan kaynaklandığını gösteren kanıtlar son yıllarda artış göstermiştir. Erkeklerde sperm kalitesinde bozulma, kriptorşidizm, hipospadias, testis-prostat kanserleri olgula-

rının artması ve cinsel organ bozuklukları gibi üretkenlik performansında bozulmalar, bu konuda verilebilecek örneklerdir.^[9,10]

Bu makalenin amacı, son 50 yıldır yapılan araştırmalarda semen kalitesinde düşme eğilimi olmasından dolayı, üreme sistemi üzerindeki toksik etkisi en çok araştırılan çevresel kimyasal zararlılardan olan kadmiyumun, artan erkek infertilitesi ile ilişkisi hakkında literatür doğrultusunda bilgi sağlamaktır.

KADMIYUM

Kadmiyum (Cd), Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı’nın (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry –ATSDR*) en son 2007’de bildirdiği öncelikli tehlikeli maddeler içerisinde ilk 10’da yer alan toksik ağır metaldir. Günümüzde ağır metaller, vücuttaki toksikokinetiğine göre; tam kan, tükürük, diş, tırnak, kemik, gaita, idrar, kordon kanı ve anne sütü gibi birçok biyolojik materyalde analiz edilmektedir.^[11]

Kadmiyum, gümüş beyazı renginde en zararlı kimyasal ağır metallerden biridir; atom ağırlığı 112,40 g/mol, yoğunluğu 8,64 g/cm³, erime noktası 320,9°C ve kaynama noktası 767,3°C’dir. Normal hava şartlarındaki sıcaklığa dayanıklı olan kadmiyumun, sıcaklık arttıkça dayanıklılığı azalır; havada hızla kadmiyum oksite dönüşür. Kadmiyumun asetat, bromid, florid ve iyodit gibi metal ve tuzları, serbest ya da nikel, çinko, gümüş ve kurşunla alaşım şeklinde, sanayileşmede günden güne fazlalaşan miktarda kullanılmaktadır. Kadmiyum, nükleer reaktörlerde nötron tutucu olarak, elektroplatin, fotoğraf malzemelerinde, kadmiyum lambaları, nikel kadmiyum pilleri, alüminyum lehimleri, fotoelektrik hücreler, akümülatör, boya ve cam üretiminde kullanılır; meyve ağaçlarının ilaçlanmasında kullanılan insektisitlerin bileşimine girer ve plastiklerde de stabilizatör olarak özellikli kullanım alanları vardır.^[12] İnsan yaşamını bire bir etkileyen önemli kadmiyum kaynakları ise; sigara ve tütün ürünleri, elektrik endüstrisi, su boruları, kömür yanması, seramik, lastik, cam, tekstil, deri sektörü, kadmiyum içeren boyalar, plastikler, kadmiyumlu piller, rafine edilmiş yiyecek maddeleri, meyveler, kahve, çay, kabuklu deniz ürünleri gibi ürünlerdir.^[13] Kadmiyumun günden güne artan bu kullanım alanları, toksikolojik önemini arttırmaktadır.^[12]

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre, içme suyunda kadmiyum 0,005 mg/L’yi geçmemelidir.^[14] Alınan gıdalar, tütün ürünleri ve hava ile, günde yaklaşık olarak 18–200 µg kadmiyum alındığı belirtilmektedir. Bir paket sigaranın içilmesi ile, 2–4 µg kadmiyumun solunum yolu ile alındığı sanılmaktadır.^[13] Kadmiyumun ağız yolu ile alınması du-

rumunda, yaklaşık olarak %5'inin absorbe ve karaciğerde inaktive olduğu bilinmektedir. Solunum yoluyla alınan kadmiyumun yaklaşık olarak %10–30'u akciğerlerde depolanmaktadır. Solunum yoluyla alınırsa daha da tehlikelidir. İnsanda itai itai hastalığı, akciğer hastalıkları, prostat kanseri, böbreküstü bezi rahatsızlıkları gibi sorunlara neden olur.^[14] Kadmiyumun vücuttan atılımının az olması ve birikim yapması nedeni ile, zaman içinde insan sağlığı üzerine olan negatif etkileri gözlenir. Yaşın ilerlemesiyle vücuttaki kadmiyum birikimi doğru orantılıdır. Uzun süreli maruziyetten en fazla etkilenecek organın böbrekler olduğu ve deneysel araştırmalarda kadmiyum tuzlarının üreme sisteminde özellikle vasküler hasara bağlı testiküler nekroza yol açtığı gösterilmiştir.^[15]

KADMIYUMUN ERKEK ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kadmiyum, üreme sistemi üzerindeki toksik etkisi en çok araştırılan ağır metallere birisidir.^[16,17] Kadmiyum, üreme sistemi üzerine olan etkilerini direkt (testiküler ve hipofiz-hipotalamus toksisitesi) ve indirekt (hormon salgılanmasını değiştirerek) yolla yapar. Organizma, toksik maddelerin olumsuz etkilerinden korunmak için çeşitli önleyici mekanizmalar geliştirmiştir. Bu önleyici mekanizmalardan biri, Sitokrom P450 enzim ailesidir. Kadmiyum, bir katalizör olan demire bağlı birçok enzim üzerinde toksik bir etkiye sahiptir ki bu enzimlerden biri de sitokrom P450'dir. Leyding hücreleri, Sertoli hücrelerinden on kat daha fazla P450 içerir; dolayısı ile kadmiyuma karşı daha duyarlıdır.^[4] Kadmiyumun sebep olduğu testiküler nekroz, kalıcı infertiliteye neden olabilmektedir. Kadmiyumun erkek infertilitesindeki moleküler etkileri tartışmalı olmakla birlikte; kronik kadmiyum uygulamasında, kadmiyumun sperm kromatinine katılarak fertilitede azalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Aşağıda, kadmiyumun etkileri hayvan çalışmaları ve insan çalışmaları olarak incelenecektir.

HAYVAN ÇALIŞMALARI

Ağır metallere en çok çalışılmış olan kadmiyumun, tek ve yüksek doz olarak uygulandığı zaman, erkek üreme sistemi üzerinde toksisitesi söz konusudur.^[18,19] Bununla birlikte birçok çalışmada, çevresel olarak düşük doza maruz kalındığında da olumsuz etkileri olduğu rapor edilmiştir. Çilenk ve ark. (2016) 32 albino rat ile yaptıkları çalışmada; günlük olarak 1 mg/kg Cd verilmesi halinde, Cd'nin seminifer tübüllere ve interstisyuma ciddi hasar verdiği bulunmuştur.^[20] Adamkovicova ve ark.'nın (2016) 40 adet yetişkin erkek *wistar*'la yaptığı çalışmada, 90 gün boyunca 30 mg/L Cd uygulanması sonucunda, sperm motilite ve normal morfolojisinde anlamlı derecede azalma görül-

müştür ($p < 0,001$).^[21] Kadmiyumun düşük tek doz (0,05 ve 1,0 mg/kg) uygulandığı yetişkin erkek ratlarda, spermiyasyon başarısızlığı, son aşamada sperm diferansiyasyonu, düşük sperm konsantrasyonu ve motilitede azalma olduğu saptanmıştır.^[22,23] Düşük dozlarda (1,6 ve 7,4 mg/kg, 14 gün) kronik olarak kadmiyuma maruz bırakılan yetişkin ratlarda, sperm konsantrasyonu, serum testosteronun uyandırılması ve human koryonik gonodotropinin anlamlı derecede baskılandığı saptanmıştır.^[24] İçme sularına kadmiyum (5 mg/L ve 50 mg/L, 4 hafta) eklenen ratlarda, doza bağlı sperm motilitesinde anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, sperm kuyruklarındaki kalsiyum L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal mRNA türevlerinin ekspresyonunu etkilediğini de ortaya konmuştur.^[25] Kadmiyumun farklı dozlarının çoğunda diğer organlar etkilenmez iken, testis üzerinde 24–48 saat içinde hasar meydana geldiği rapor edilmektedir. Ayrıca, spesifik sinyal iletim yolları ve sinyal molekülleri, örneğin p38 mitojen-aktif ve protein kinaz (MAPK) bozulması ile, kadmiyumun kan testis bariyerinde hasara neden olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte; kadmiyumun bir endokrin bozucu ve Zn^{2+} ve/veya Ca^{2+} aracılığıyla hücresel olayları bozarak oksidatif stres indükleyicisi olarak, testise zarar verdiği bildirilmektedir.^[26] *In vivo* ve *in vitro* olarak canlılığı etkilemeyecek düzeyde uygulanan kadmiyumun, Sertoli hücreleri ve spermatozoid hücreleri arasındaki bağlantılarını bozduğu, Leyding hücreleri tarafından salınan serum testosteron ve human koryonik gonadotropin salımını anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır.^[27–29] Bu nedenle, hem Sertoli hem de Leyding hücrelerinin kadmiyumun toksik etkileri için hedef ve aynı zamanda hipotalamus ve hipofizde birikerek, prolaktin seviyesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.^[30]

Bu sonuçlar doğrultusunda; hem doğrudan (testis, kan-testis bariyeri ve hipotalamus-hipofiz yolu) hem de dolaylı (değişen hormon salınımı) olarak, kadmiyumun üreme sistemi üzerine olan toksik etkileri görülmektedir. Bu sonuçlar, kadmiyumun metalik hormon görevi üslendiği hipotezini tutarlı bir şekilde doğrulamaktadır.^[31]

İNSAN ÇALIŞMALARI

Buna göre, ATSDR kaydında; inhale kadmiyumun insan üreme sistemi üzerine etkilerini belirleyen yeterli kanıt bulunmamakta olduğu bildirilmektedir.^[32] Literatürde, kadmiyuma maruz kalan birkaç meslek grubunda, bu maddenin üreme sistemi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır.^[15,33] Bununla birlikte, düşük seviyelerde kadmiyuma maruz bırakılan ve erkek üreme üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalarda, sperm kalitesinde azalma ve üreme hormonlarının seviyelerinde değişimi

desteklemeyen bazı kanıtlar bulunmuştur. İnfertilite kliniklerine başvuran 221 Asya erkeğini içeren çalışmada, kan kadmiyum seviyesi (0,78ug/L ve 1,31ug/L) ile sperm yoğunluğu ($r=-0,24$, $p<0,05$), her ejakülât başına sperm sayısı ($r=-0,27$, $p<0,05$) ve meni miktarı ($r=-0,29$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.^[34] Kurşun, kadmiyum, cıva, çinko ve bakırın kan konsantrasyonları ve insan sperminin parametrelerini 35 erkek üzerinde inceleyen çalışmada; kan kadmiyum düzeyi (ortalama 1,35 mg/L) ile meni hacmi ($r= -0,37$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon, sperm boyun anomalileri ($r= 0,42$, $p<0,05$) ve immatür sperm (0,45 ile korelasyon $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kan kadmiyum seviyesinin, düşük sperm motilitesi olan erkeklerde normal sperm motilitesine sahip erkeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,025$).^[35] Bu çalışmalarda, sigara da dahil olmak üzere potansiyel etkileyici değişkenler kontrol edilmemiştir.

Nijerya'da, alkol, sigara tüketimi ile steroid ve fertilite ilaçları kullananların dahil edilmediği bozulmuş spermatogenez olan 60 erkek üzerinde yürütülen diğer bir randomize çalışmada, erkeklerdeki serum kadmiyum seviyesi normal sperm sayısına sahip erkeklerden daha yüksek bulunurken, seminal kadmiyum seviyesi yalnızca azospermili hastalarda daha yüksek bulunmuştur.^[4] LH, FSH, TE ve prolaktin seviyeleri, azospermili veya oligospermi olan erkeklerde anlamlı derecede yükselmiştir. Bu sonuçlar ışığında, mevcut sonuçların mesleki maruziyetten ziyade kadmiyum gibi toksik metal maruziyetinin sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir.^[4] Hindistan'da da benzer bir çalışmada, fertil erkeklerde seminal sıvıdaki kadmiyum seviyesi (0,5 µg/L) infertil erkeklere göre (10,4 µg/L) daha az tespit edilmiştir. Bununla birlikte, oligospermi ($r= -0,50$ ve $r= -0,63$, $p<0,05$) olan infertil erkeklerde sperm motilitesi ve konsantrasyonu ile kadmiyum arasında negatif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur.^[36]

Hırvatistan'da 123 infertil erkek üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, kadmiyum seviyesi tütün ürünü kullanan erkeklerin kanında 0,59 µg/L, kullananlarda ise 2,94 µg/L olarak bulunmuştur. Yüksek kan kadmiyum düzeyinin, testis boyutlarında küçülme ($p<0,03$), serum östradiol ($p<0,005$), FSH ($p<0,03$) ve testosteron ($p<0,04$) seviyesinde artma ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Tütün ürünlerinin kullanımı sonucunda, serum prolaktin seviyesinde önemli ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda prostat fonksiyon indikatörü olan seminal sıvı asit fosfataz da kadmiyumla pozitif ilişki göstermiştir.^[37] Erkeklerde kurşun, kadmiyum, çinko ve bakırın biyolojik belirteçleri ile ilişkili olarak sperm kalitesi ve üreme endokrin fonksiyonunu inceleyen 20–43 yaş aralı-

ğında 149 sağlıklı endüstri işçisi ile yapılan retrospektif bir çalışmada, ortalama kan kadmiyum düzeyiyle, sperm patolojisi, LH ve TE düzeyleri arasında pozitif; prolaktin düzeyi arasında ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.^[38]

Sri Lanka Colombo Üniversitesinde, ortalama 34,8 yaşında olan 300 infertil erkek üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada da, kadmiyuma maruz kalan bireylerin sperm incelemesinde spermin canlılığı ($p=0,001$), hareketliliği ($p=0,007$) ve morfolojisinin ($p=0,029$) olumsuz yönde etkilendiği rapor edilmiştir.^[39]

Finli 27 rafineri işçisi ve 45 sperm verici adayın dahil olduğu retrospektif bir çalışmada, işçilerin spermlerindeki kadmiyum düzeyi (ortalama 0,04 mg/kg) sperm bankası donörlerinininkinden ortalama 0,005 mg/kg daha yüksek bulunmuştur.^[40] Fakat, hem bu çalışmada hem de yürütülen diğer çalışmalarda, kadmiyumun semen düzeyleri, anormal sperm motilitesi, morfoloji ve konsantrasyonuna önemli bir katkısının olmamasının, tüm katılımcıların sigara öyküsünün sağlıklı alınmamasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu da, fertilite durumunu etkileyebilecek herhangi bir faktörün maskelenmiş olabileceğini düşündürmektedir.^[41] *In vitro* olarak Leyding hücrelerinden human koryonik gonodotropinin stimüle ettiği testosteron üretimini ve eş zamanlı olarak hipotalamus ve hipofizde birikerek prolaktin seviyesini azalttığı bulunmuştur.^[42] Spermatogenezin erken evresinde spermatozalarda dejenerasyon oluştururken, tek doz uygulamayı izleyen birkaç saat içinde, nekroz, dejenerasyon ve spermin tümünün yok olması gözlemlenebilir.^[43–45]

Kadmiyumun erkek üreme sistemi üzerine etkilerinin incelendiği insan çalışmaları sonucunda, özetle; testiküler nekroz ile serum testosteron düzeyinde ve sperm sayısında azalma olduğu, serum kadmiyum seviyesi 1,5 µg/L'den daha fazla olan erkek bireylerde, oluşan her ejakülatta, sperm sayısında, hareketliliğinde ve yoğunluğunda azalma, olgunlaşmamış sperm şekli ve anomalili sperm oranında artma gözlemlendiği belirtilmektedir.

SONUÇ

Kadmiyum gibi çevresel kirleticilerle akut ve kronik zehirlenmelerde, acil müdahale gerektiren klinik belirtiler göze çarparken, üreme sistemine olan etkileri dikkatten kaçabilmektedir. Bu derlemede, kadmiyumun erkek fertilitesi üzerine etkileri tartışılmıştır. Kadmiyum alımı ile meydana gelen oksidatif stres sonucunda, bunun genetik ve epigenetik değişiklikler, sperm sayısında azalma ve fertilitede azalma ile direkt olarak ilişkili olabileceği düşünülmekte olup, bu hipotezin deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kadmiyum, semen kalitesi ve sperm işlevleri

arasında, doz miktarı ile alakalı bir ilişkinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ele alındığında, çevresel kadmiyum maruziyetinin sperm parametreleri ve hormon düzeylerinde değişikliğe yol açtığı, fakat sigara tüketimi gibi hasta öyküsü sağlıklı alınmayan çalışmalarda farklılıklar gözlenmediği ortaya konulmuştur. Aynı zamanda, hayvan çalışmalarında kadmiyumun semen parametrelerinde oluşturduğu değişiklik ortaya konulabilmekte olup, bu etkinin daha fazla insan çalışmasıyla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
2. Rosenwaks Z, Davis OK, Damario MA. The role of maternal age in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10(Suppl 1):165–73.
3. Yılmaz O, Dinç H. Ağır metallerin üreme sistemi üzerine etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2013;24:91–4.
4. Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Anetor JI. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. *Reprod Biol* 2006;6:17–30.
5. Hamlin HJ, Guilette LJ Jr. Birth defects in wildlife: the role of environmental contaminants as inducers of reproductive and developmental dysfunction. *Sys Biol Reprod Med* 2010;56:113–21. doi: 10.3109/19396360903244598
6. Tiwari AK, Pragma P, Ravi Ram K, Chowdhuri DK. Environmental chemical mediated male reproductive toxicity: *Drosophila melanogaster* as an alternate animal model. *Theriogenology* 2011;76:197–216. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.12.027
7. Yılmaz O. Cadmium and lead levels in human liver and kidney samples obtained from Bursa Province. *Int J Environ Health Res* 2002;12:181–5. doi: 10.1080/09603120220129355
8. Yılmaz O. Bursa yöresinden sağlanan insan karaciğer ve böbreklerinde ağır metal kalıntı düzeyleri: I. Cıva. *YYU Sağ Bil Enst Derg* 1995;1:6–11.
9. Kumar S. Is environmental exposure associated with reproductive health impairments? *J Turkish German Gynecol Assoc* 2008;9:60–9.
10. Drbohlov P, Bencko V, Masata J, Bendl J, Rezacova J, Zouhar T, 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.
11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). CERCLA Priority List of Hazardous Substances. US Department of Health and Human Services. Atlanta, GA; 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/SPL/index.html>
12. Dökmeci İ. Toksikoloji Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1988.
13. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:73; 1984.
14. Koizumi T, Waalkes MP. Effects of zinc on the distribution and toxicity of cadmium in isolated interstitial cells of the rat testis. *Toxicology* 1989;56:137–46.
15. Saaranen M, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Human seminal plasma cadmium: comparison with fertility and smoking habits. *Andrologia* 1989;21:140–5.
16. Amanak K, Karaöz B, Sevil Ü. Modern yaşamın infertilite üzerine etkisi. *TAF Prev Med Bull* 2014;13:345–50.
17. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Ankara: Medisan; 1998.
18. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update* 2000;6:107–21.
19. Thompson, J, Bannigan, J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol* 2008;25:304–15. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.02.001
20. Çilenk KT, Öztürk İ, Sönmez MF. Ameliorative effect of propolis on the cadmium-induced reproductive toxicity in male albino rats. *Exp Mol Pathol* 2016;101:207–13. doi: 10.1016/j.yexmp.2016.08.004
21. Adamkovicova M, Toman R, Martiniakova M, Omelka R, Babosova R, Krajcovicova V, et al. Sperm motility and morphology changes in rats exposed to cadmium and diazinon. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:42. doi: 10.1186/s12958-016-0177-6
22. Hew KW, Ericson WA, Welsh MJ. A single low cadmium dose causes failure of spermiation in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;121:15–21. doi: 10.1006/taap.1993.1123
23. Xu LC, Wang SY, Yang XF, Wang XR. Effects of cadmium on rat sperm motility evaluated with computer assisted sperm analysis. *Biomed Environ Sci* 2001;14:312–7.
24. Laskey JW, Rehnberg GL, Laws SC, Hein JF. Reproductive effects of low acute doses of cadmium chloride in adult male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:250–5.
25. Benoff S, Auburn K, Marmar JL, Hurley IR. Link between low-dose environmentally relevant cadmium exposures and asthenozoospermia in a rat model. *Fertil Steril* 2008;89(2 Suppl):e73–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.035
26. Siu ER, Mruk DD, Porto CS, Cheng CY. Cadmium induced testicular injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:240–9. doi: 10.1016/j.taap.2009.01.028
27. Siu ER, Wong EW, Mruk DD, Sze KL, Porto CS, Cheng CY. An occludin-focal adhesion kinase protein complex at the blood-testis barrier: a study using the cadmium model. *Endocrinology* 2009;150:3336–44. doi: 10.1210/en.2008-1741
28. Chung NP, Cheng CY. Is cadmium chloride-induced interstitial tight junction permeability barrier disruption a suitable in vitro model to study the events of junction disassembly during spermatogenesis in the rat testis? *Endocrinology* 2001;142:1878–88. doi: 10.1210/endo.142.5.8145
29. Laskey JW, Phelps PV. Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:296–306.
30. Lafuente A, Marquez N, Pérez-Lorenzo M, Pazo D, Esquifino AI. Cadmium effects on hypothalamic-pituitary-testicular axis in male rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:605–11.
31. Byrne C, Divekar SD, Storch GB, Parodi DA, and Martin MB. Cadmium –a metallo hormone? *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:266–71. doi: 10.1016/j.taap.2009.03.025
32. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol* 1992;135:1208–19.
33. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Cadmium. Atlanta, USA: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
34. Xu B, Chi SE, Tsakok M, Ong CN. Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reprod Toxicol* 1993;7:613–8.

35. Chia SE, Ong CN, Lee ST, Tsakok FH. Blood concentrations of lead, cadmium, mercury, zinc, and copper and human semen parameters. *Arch Androl* 1992;29:177–83.
36. Pant N, Banerjee AK, Pandey S, Mathur N, Saxena DK and Srivastava SP. Correlation of lead and cadmium in human seminal plasma with seminal vesicle and prostatic markers. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:125–8. doi: 10.1191/0960327103ht336oa
37. Jurasovic J, Cvitkovic P, Pizent A, Colak B, Telisman S. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *Biometals* 2004;17:735–43.
38. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, and Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* 2000;108:45–53.
39. Wijesekara GU, Fernando DM, Wijerathna S, Bandara N. Environmental and occupational exposures as a cause of male infertility. *Ceylon Med J* 2015;60:52–6. doi: 10.4038/cmj.v60i2.7090
40. Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimäki L, Heikkilä J, Hirvi T, Reima I. Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod* 1998;13:115–9.
41. Keck C, Bramkamp G, Behre HM, Müller C, Jockenhovel F, Nieschlag E. Lack of correlation between cadmium in seminal plasma and fertility status of nonexposed individuals and two cadmium-exposed patients. *Reprod Toxicol* 1995;9:35–40.
42. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Sys Biol Reprod Med* 2010;56:147–67. doi: 10.3109/19396360903582216
43. Pizent A, Tariba B, Zivkovic T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63:35–46. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2151
44. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, Vergara-Juarez N, Martinez-Garcia MJ, Garcia-Sanchez A, et al. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ Health* 2011;10:6. doi: 10.1186/1476-069X-10-6
45. Mathur N, Pandey G, Jain GC. Male reproductive toxicity of some selected metals: A review. *J Biol Sci* 2010;10:396–404. doi: 10.3923/jbs.2010.396.404