

Fiziksel ve kimyasal etkenlere maruziyet doğumlardaki cinsiyet oranını etkileyebilir mi?

Can exposure to chemicals and physical factors alter the sex ratio at birth?

Can Özgür Yalçın

ÖZ

Toplumun üreme sağlığının gözlenmesi açısından, doğumlardaki cinsiyet oranı (erkek çocuk sayısı/kız çocuk sayısı) önemli bir değişkendir. Doğum cinsiyet oranlarındaki farklılıklar ve meydana gelen değişimler, araştırmacılar için uzun yıllardan beri merak konusu olmuştur. Zaman içerisinde bir veya birden çok kimyasal ve fiziksel etkenlere maruziyet sonrası küçük bir grupta gözlemlenen farklılık, o grubun ait olduğu popülasyon ile karşılaştırılmış ve ilginç sonuçların ortaya çıktığı bulunmuştur. Buna karşın, cinsiyet oranının değişmesini açıklayabilmek için ileri sürülen birçok hipotez ispatlanamamıştır. Çevresel endüstriyel kirleticiler (poliklorobifeniller, triklorodibenzodiyoksın, diklorodietildikloroetilen, ağır metaller), fizikokimyasal (radyasyon) ve fiziksel (yüksek sıcaklık, G-kuvveti) etkiler ve yüksek konsantrasyonlarda bora maruziyetin cinsiyet oranı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede, cinsiyet oranını etkileyebileceği düşünülen bazı durumlardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Doğum cinsiyet oranı, sperm Y:X oranı, endokrin bozucular

ABSTRACT

In terms of observing the reproductive health of the population, the sex ratio at birth (number of male children/number of female children) is an important factor. Differences in birth sex ratios and changes in the sexes have been a curiosity for researchers for many years. The difference observed in a small group after exposure to one or more chemical and physical factors over time was compared to the population to which that group belonged and interesting results were found. However, many hypotheses to explain the changing sex ratio have not been proven. There are studies investigating the effects of environmental industrial pollutants (polychlorobiphenyls, tetrachlorodibenzo-p-dioxin, dichlorodiphenyldichloroethylene, heavy metals), physicochemical (radiation) and physical (high temperature, G-force) and high concentrations of boron exposure on the sex ratio. In this review, some cases that are thought to affect the sex ratio have been mentioned.

Keywords: Sex ratio at birth, sperm Y:X ratio, endocrine disrupters

Yaklaşık yüzyıl kadar önce, kromozomların keşfedilmesi ile ve ilerleyen zaman içerisinde bunların rollerinin daha iyi anlaşılması neticesinde, bugün doğacak bir çocuğun cinsiyetinin, yumurtaya ilk ulaşan sperm hücresinin taşıdığı Y ve X kromozomlarına bağlı olduğunu bilmekteyiz.^[1] Cinsiyetin belirlenmesi doğrudan babaya ait gibi görünse de, annenin de bu seçimde rol aldığı düşünülmektedir. Memeli olmayan türlerde, doğacak yavrunun cinsiyetinin belirlenmesine yönelik bazı epigenetik faktörlerin bulunması, memelilerde de benzeri evrimsel mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir. Trivers ve

Willard hipotezlerinde (1973), anne adayının kötü yaşam, beslenme, sağlık koşulları gibi baskılar altında kaldığında, kız çocuk sahibi olmaya daha yatkın ve böylece neslin devamını daha az risk olarak sürdürme eğiliminde olduğunu; koşullar iyi olduğunda ise bu durumun tam tersinin geçerli olduğunu öne sürmüşlerdir.^[2] Grant ise kendi hipotezinde (1996), diğer kadınlardan daha baskın olan annelerin erkek çocuğu sahibi olmaya daha yatkın olduğunu iddia etmiştir. Baskınlık karakterinde özellikle rol oynayan testosteron ve diğer çevresel faktörlerin cinsiyet seçiminde etkili olduğu düşünülen bu teoriye, annesel-baskınlık hipotezi ismini vermiştir.^[3] Bugün belki de en fazla destek gören hipotez ise, cinsel birleşme sırasında anne ile babanın östrojen ve testosteron hormon seviyelerinin doğacak çocuğun cinsiyetini belirlenmesindeki en büyük etken olduğudur.^[4] Doğumlardaki cinsiyet oranında değişikliği neden olabilecek mekanizmalar halen bilinmiyor olsa da, meydana gelen farklılıklar sperm hücrelerinin taşıdığı Y ve X kromozomlarının dağılım oranıyla da ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Her ne kadar spermatogenez sonunda Y ve X kromozomu taşıyan gamet oranının 1:1 olması beklense de, bu durumun değişkenliğe açık olduğu bilinmektedir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Yazışma Adresi / Correspondence:

Can Özgür Yalçın

Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Tel. +90 462 325 67 62-8823

E-mail: canozguryalcin@hotmail.com

Geliş / Received: 29.06.2017

Kabul / Accepted: 03.08.2017

Yapılan çalışmalar, spermatogenez sırasında sürekli ve olağan germ hücresi ölümü gerçekleştiğini ve hatta hücrelerin %75 kadarının apoptozise uğrayabileceğini göstermiştir.^[5] Bugün dünya genelinde, doğumlarda erkek/kız cinsiyet oranınının 107/100 (1,07) olduğu tahmin edilmektedir.^[6]

Endokrin bozucular

Özellikle endokrin bozucu kimyasal maddelerin, hormonal düzey ile ilgili hipotezleri destekler nitelikte cinsiyet oranında değişimlere neden olabileceği bulunmuştur. İtalya'nın Seveso kasabasında 1976 yılında 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) üretimi yapan bir fabrikada, kaza sonucu çevreye çok miktarda TCDD yayılmış; tesis işçilerinde ve yakın çevrede yaşayan halkta kimyasala bağlı bazı istenmeyen durumlar gelişmiştir. Seveso kazası sonrası, özellikle 19 yaşın altına olduğu dönemde TCDD'ye maruz erkeklerin daha fazla kız çocuğuna sahip olduğu bulunmuştur.^[7-8] Potashnik ve arkadaşları, 1,2-dibromo-3-kloropropan (DBCB) üretiminde çalışan erkek işçilerin daha fazla kız çocuğu olduğunu rapor etmişlerdir.^[9] Kalıcı organik pestisitlerden poliklorobifenillere (PCB) düşük konsantrasyonda ve uzun süreli maruziyet sonucu, doğumlarda erkek/kız oranında azalma gözlemlenmiştir.^[10] del Rio Gomez ve arkadaşları, benzer olarak, PCB ve poliklorodibenzofuran (PCDF) maruziyetinin doğumlardaki erkek/kız oranını azalttığını bulmuşlardır.^[11] Vietnam savaşında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ordusu bitki örtüsünü yok etmek amacıyla yoğun miktarda Turuncu Ajan (2,4,5-triklorofenoksi asetik asit) kullanmıştır. Savaş sırasında bu kimyasal maddenin ardında bıraktığı dioksine maruz kalan erkek ABD askerlerinin görev bitiminden sonraki 1 ay içerisinde hamile kalan eşlerinden doğan çocukların erkek/kız oranında artış bulunmuştur.^[12] Bir başka çalışmada, Michigan bölgesinde diklorodifenil-dikloroetilen (DDE) ve PCB ile kontamine olan balıkların tüketilmesi sonucu yüksek PCB kan konsantrasyonu (>8,1 µg/L) olan babaların erkek çocuk sahibi olmaya daha yatkın olduğu bulunmuştur (erkek çocuk oranı %57,1).^[13] Garry ve arkadaşları, ABD Minesota'da (Red River Valley) klorofenoksi bileşikler başta olmak üzere yaklaşık 15 farklı tür pestisit kullanan tarım işçilerinin çocuklarındaki erkek/kız cinsiyet oranını (0,91) normal popülasyondan düşük bulunmuştur (normal popülasyon 1,13).^[14] Farklı bir çalışmada İsviçre, Grönland, Ukrayna ve Polonya'da 2,2,4,4,5,5-hegzaklorobifenil (PCB-153) ve DDE kimyasallarına maruz kalan 547 erkeğin sperm Y:X kromozom oranları floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) yöntemi ile karşılaştırılmış; İsveç ve Grönland'da sırasıyla ortalama 260 ng/g ve 350 ng/g (lipid) serum PCB-153 konsantrasyonu olan erkeklerin sperm Y:X kromozom oranları sırasıyla 22 ng/g ve 54 ng/g

PCB-153 konsantrasyonu olan Polonya ve Ukrayna'daki erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.^[15] Kvist ve arkadaşları, Danimarka'nın Farore adasında yüksek düzeyde PCB ve DDE'ye maruz kalan erkeklerin Y kromozomu taşıyan sperm oranını %50; maruziyetin düşük olduğu Grönland ve İsveç balıkçılarıninkini ise %51,2 bulmuşlardır (p<0,001). Bununla birlikte, 449 kişinin katıldığı bu çalışmada üreme sistemi üzerinde herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir.^[16] Bir başka çalışmada, çevresel endokrin bozucu kimyasallardan olan ftalatlar, sentetik pretroidler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) insan vücudundaki metabolitlerinin artan konsantrasyonlarının, Y kromozomu taşıyan sperm sayısındaki azalma ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.^[17] Ikeda ve arkadaşları, dişi ratların *in utero* ve laktasyonel dönemde tekrarlayan dozlarda TCDD'ye maruz bırakılmasından sonra doğan erkek ratların (F1) gonadlarının etkilediğini; bu erkeklerin yetişkin olduktan sonra normal dişilerle çiftleştirilmesi sonucu doğan F2 neslinde dişi oranının arttığını bulmuşlardır (maruziyet grubu: %38 erkek, %62 dişi; kontrol grubu: %52,2 erkek, %47,8 dişi).^[18]

G-Kuvveti

Snyder'in yaptığı çalışmada, ABD ordusunda yüksek hız ve irtifalarda G-kuvvetine maruz kalan pilotların çocuklarında cinsiyet oranını 0,59 bulunmuştur (ABD popülasyonu 1,05).^[19] Farklı bir grup araştırmacı, jet, kargo uçağı ve helikopter pilotlarında 1000 saatin altındaki uçuş süresinde cinsiyet oranını 1,31 bulurlarken; 1000–2000 saat uçuş süresine sahip grupta 0,73 bulmuşlardır. İki bin saatin üzerindeki uçuşlarda ise, cinsiyet oranında bir önceki gruba göre daha fazla düşüş gözlemlenmemişlerdir.^[20] Diğer bir çalışmada, yüksek düzeyde G-kuvvetine maruz kalan 44 jet pilotu ve 18 astronotun çocuklarında cinsiyet oranı 0,66 bulunurken; diğer askeri personelin çocuklarında bu oranın 1,03 olduğunu görülmüştür.^[21] Norveç ordusunda görev yapan pilotlarda yapılan benzer bir çalışmada, cinsiyet oranının 0,59 olduğu bulunmuştur.^[22] Fujita ve arkadaşları ise Japonya'da G-kuvvetine maruz kalan pilotların çocuklarında cinsiyet oranını 0,91 bulmuşlardır (Japonya popülasyonu 1,06).^[23]

Radyasyon

Mesleki iyonizan radyasyon maruziyetin erkek/kız oranına etkisini araştıran Macht ve Lawrence, ABD'de çalışan radyologların çocuklarında erkek/kız cinsiyet oranını 1,03 bulmuşlardır. Bu sonuç, kontrol grubuna göre anlamsız bulunmuştur (1,09).^[24] Japonya'da yapılan benzer bir çalışmada, radyasyona maruz kalan babaların çocuklarında erkek/kız cinsiyet oranı (1,25) yüksek bulunmuştur (Ja-

ponya popülasyonu 1,05).^[25] Japonya'da yapılan bir diğer araştırmada, radyologlar ve X-ışını kullanan röntgen teknisyenleri arasında iyonizan radyasyona maruz kalan grupta 246 doğumda erkek/kız oranı 1,14 bulunurken; kontrol grubunda bu oran 1,04 bulunmuştur.^[26] Farklı bir araştırmada, Britanya'da çalışan ve sürekli X-ışınına maruz kalan ortopedik cerrahların çocuklarında düşük cinsiyet oranı (0,89) bulunmuştur.^[27] Hama ve arkadaşları, işyerinde radyasyona maruz kalan erkek çalışanları kişisel dozimetri sonuçlarına göre gruplandırmışlardır. Buna göre, en yüksek doza maruz kalan grupta erkek/kız cinsiyet oranı 0,53 bulunmuştur (kontrol grubu 0,94).^[28] Birleşik Krallık'ta nükleer endüstride 1937–1996 yılları arasında görev yapmış 46.000'den fazla kişiden elde edilen verilere göre, çalışanların çocuklarının cinsiyet oranı (1,06) ile genel popülasyondaki doğum erkek/kız oranı (1,03) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.^[29]

Bor

ABD Kaliforniya'da boraks üretim tesisinde görev yapan 542 erkek işçinin çocuklarında cinsiyet dağılımı, %47,3 erkek, %52,7 kız olarak bulunmuştur. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, fakat tam sınırdaki bir değer olduğu belirtilmiştir.^[30] Şaylı ve arkadaşları, ülkemizde içme suyunda yüksek miktarda bor içeren yerleşim yerlerinde, bor alımının fertilité üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bölgeleri 8,5–29 mg Bor/L (Bölge-I); 2,05–2,5 mg Bor/L (Bölge-II) ve 0,03–0,40 mg Bor/L olacak şekilde üç bölgeye ayırmışlardır. Bölge-I'de bulunan 1068 aile ve Bölge-II'de bulunan 610 aileden elde edilen verilere göre, fertilité oranı Türkiye ortalamasında bulunmuştur. Bölge-I'de doğan tüm çocukların erkek/kız oranı 0,89 bulunmuş; Bölge-II'de bu oranın 1,04 olduğu görülmüştür. İçme sularındaki artan bor konsantrasyonuna bağlı olarak, borun üreme üzerine etkisi olabileceği düşünülmüştür.^[31] Farklı bir çalışmada, Balıkesir, Kütahya ve Eskişehir il sınırlarında bulunan ve bor cevherince zengin altı alanda, içme suyunda 0,7–29 mg Bor/L ve 0,05–0,45 mg Bor/L olan yerlerde yaşayan kişilerin üreme fonksiyonları araştırılmıştır. Dokuz yüz yirmi yedi vaka üzerinden yürütülen çalışmada, doğumlardaki erkek/kız cinsiyet oranı 0,989 olarak bulunurken, Türkiye popülasyonu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark çıkmamıştır.^[32] Çöl ve arkadaşları, ülkemizdeki üç bor işletme tesisinde görevli 642 üretim çalışanı ve 157 ofis personelinin katıldığı çalışmalarından elde ettikleri fertilité ve cinsiyet oranları (1,12) değerlerinde anlamlı fark bulamamışlardır (Türkiye genel popülasyonu 1,08).^[33] Bandırma'daki boraks ve borik asit fabrikalarında çalışan 191 kişi ile yapılan diğer bir çalışmada, üreme fonksiyonları üzerinde mesleki maruziyete bağlı herhangi bir olumsuz etkinin olmadığı vurgula-

nırken; toplam 307 doğumun cinsiyet oranı 1,0 olarak bulunmuştur.^[34] Kuzey Fransa'da içme sularında 0,30 mg/L ve daha fazla bor içeren bölgelerde yaşayanların, 0,00–0,09 mg/L'ye kadar bor içeren bölgelerde yaşayanlara göre nispeten daha fazla kız çocuğuna sahip olduğu rapor edilmiştir. Bor konsantrasyonu yüksek su tüketen bölgedeki 72.993 doğumda kız oranı %49,1 bulunurken; düşük maruziyet olan bölgedeki 84.305 doğumda kız oranı %48,8 bulunmuş; aradaki fark anlamlı çıkmamıştır ($p=0,45$).^[35] Çin'de, bor madeni çıkarılması ve işlenmesinde çalışan 936 işçi ve 251 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada, maruziyet grubunda erkek oranı %52,45; kontrol grubunda ise %54,35 bulunmuştur. Maruziyet grubunda ($n=843$) erkek çocuğu daha fazla olan aile oranı %55,52; kontrol grubunda ($n=244$) %60,31 bulunmuştur ($p=0,234$).^[36] Robbins ve arkadaşları, Çin'de bor endüstrisinde çalışan ve yüksek dozda bora maruz kalan 63 işçi, çalışmayan fakat yüksek düzeyde bora maruz kalan 39 kişi ve kontrol grubu olarak daha az bora maruz kalan 44 işçinin sperm Y:X kromozom oranlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada, yüksek doza maruz kalan işçilerin sperm Y:X kromozom oranı (0,93) kontrol grubuna (0,99) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).^[37] Bu çalışma, istatistiksel yöntem eleştirileri nedeniyle farklı bir grup tarafından tekrar değerlendirilmiş; menide artan bor konsantrasyonlarına karşın sperm Y:X kromozom oranında anlamlı bir değişimin olmadığı bulunmuştur.^[38]

Metaller

Milham'ın yaptığı araştırmada, alüminyum endüstrisinde çalışan ve işyeri ortamında kirli hava, yüksek ısı ve güçlü manyetik alana maruz kalan karbon anot dizicilerinin çocuklarının doğum cinsiyet oranı 0,62 bulunurken; diğer bölümlerde çalışanların çocuklarında oran 1,05 (genel popülasyonla aynı değer) bulunmuştur.^[39] İtalya'da darphane çalışanlarında krom ve nikel maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, artan maruziyetle beraber doğumlardaki cinsiyet oranının azaldığı; en yüksek maruziyet grubunda cinsiyet oranı 0,50 iken; maruziyetin olmadığı kontrol grubunda 1,40 olduğu bulunmuştur.^[40] Danimarka'da akü fabrikasında kurşuna maruz kalan işçilerle Belçika, İtalya, İngiltere ve Finlandiya'daki akü fabrikası işçilerinin çocuklarının cinsiyet oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, kan kurşun konsantrasyonu $>60 \mu\text{g/dL}$ olan erkeklerin çocuklarında 26 doğum için cinsiyet oranı 0,86 bulunurken; $0-20 \mu\text{g/dL}$ konsantrasyon aralığında olan işçilerde 1,24 bulunmuştur.^[41] Japonya'nın Minamata körfezinde 1950'lerde çevre kirliliği nedeniyle birçok kişi metil cıvaya maruz kamıştır. Maruz kalan bireylerde görülen nörolojik hastalık, Minamata hastalığı olarak isimlendirilmiştir. Ola-

yın meydana geldiği 1955–1959 yılları arasında Minamata şehrinde doğum cinsiyet oranı 0,97 bulunurken; maruziyetin daha yüksek olduğu Minamata körfezinde 0,85 bulunmuştur. Bu popülasyonun çocuklarındaki cinsiyet oranı, sadece annelerin Minamata hastalığı taşıdığı durumlarda 0,65; sadece babaların hasta olduğu durumda 1,06; ebeveynlerin her ikisinin de hasta olduğu durumlarda ise 0,63 bulunmuştur. Maruziyetin en yüksek olduğu bölge balıkçılarınin çocuklarında ise en düşük doğum cinsiyet oranı (0,62) tespit edilmiştir.^[42]

Doğal Afetler

Cinsiyet oranını değiştirebildiği düşünülen bir diğer durumda, savaş, sel, deprem gibi doğal afetlerin neden olduğu yıkımlardır. 1952 yılında Londra şehrinin üzerinin aylarca dumanla kaplandığı büyük çaplı hava kirliliği (The Great London Smoke) ve 1965'deki Brisbane su baskını sonrasında cinsiyet oranında belirgin bir düşüş yaşanmıştır.^[43] Japonya tarihinin son 50 yılının en güçlü ve yıkıcı depremi olan 1995 Kobe depreminden dokuz ay sonra doğan çocuklarda erkek oranı %51,6'dan %50,1'e inmiştir.^[44] Nisan 1986'daki Çernobil reaktör kazasından sonra, Çek Cumhuriyeti'nin 1950–1999 yılları arasındaki verilerine göre, 1986 yılının Kasım ayında erkek/kız oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Erkek çocuk doğum sayısındaki bu düşüşün nedeninin, kazanın meydana gelmesinden sonraki altı ay içerisinde erkek fetüslerin negatif seçilimle elenmesi olduğu iddia edilmiştir.^[45] Benzer bir çalışmada, Çernobil-Ukrayna'ya komşu sekiz ülkede 1982–1992 yılları arasındaki doğum istatistikleri incelenerek yapılmış; farklı olarak, anlamlı bir sıçrama ile erkek doğum oranının arttığı bulunmuştur.^[46]

Diğer

İlerleyen yaşın sperm parametrelerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 4822 semen örneği incelenmiş ve 259 FISH analizi yapılmıştır. Sonuç olarak, 34 yaşından sonra toplam sperm sayısı ve motil sperm sayısında gerileme olduğu görülmüştür. Kırk yaşından sonra sperm konsantrasyonunda ve normal morfolojiye sahip sperm oranında düşüş gözlenmiştir. Meni hacminde 45 yaşından sonra azalma gözlenmiştir. Elli beş yaşından sonra sperm Y:X kromozom oranının düşmesi (1,00) anlamlı bulunmuştur (-34 yaş grubu sperm Y:X kromozom oranı 1,08).^[47] Perez-Crespo ve arkadaşları, farelerin skrotum ısılarını 30 dakika süreyle 42°C'ye çıkartarak; altı saat, 7, 14, 21, 28

ve 60 gün sonra spermlerin konsantrasyon, canlılık, motilite DNA bütünlüğü ve ısı artışının doğum cinsiyet oranı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Isı maruziyetinin olduğu gün gerçekleştirilen çiftleştirmelerden doğan nesilde erkek oranı anlamlı düzeyde düşük bulunurken (-%40); sperm Y ve X kromozom dağılımlarının incelenmesi neticesinde anlamlı fark çıkmamıştır.^[48] İnsan menisinde farklı inkübasyon şartlarında (zaman, sıcaklık, pH) cinsiyet kromozomlarına bağlı sperm canlılık sürelerinin araştırıldığı bir çalışmada, apoptozis ile ilişkili proteinler (Bcl, Bax, Kaspa-3) ve DNA hasarı ölçülmüş; tüm koşullarda Y kromozomu taşıyan spermlerdeki canlılık seviyesinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Stres altındaki koşullarda Y kromozomu taşıyan spermlerin daha fazla etkilendiği, bu durumun da cinsiyet oranını kız çocuk lehine bozabileceği vurgulanmıştır.^[49] Brezilya - Sao Paulo'da, havadaki PM-10 (havada bulunan 10 µm ve daha küçük partikül maddeler) konsantrasyonunun (<30 µg/m³) düşük olduğu bölgelerde doğum cinsiyet oranı 34.795 doğumda 106,8 [(erkek:dişi) x100] bulunurken; kirliliğin yüksek düzeyde (PM-10 kons.=31–61 µg/m³) yaşandığı bölgelerde 48.023 doğumda 102,9 olarak bulunmuştur.^[50] Hung ve arkadaşları, makak maymunlarının spermlerinde, çevresel tütün dumanına maruziyetleri sonucu, süre ve maruziyet seviyesine bağlı olarak metabolik bazı değişikliklerin meydana geldiğini, fakat Y:X kromozom oranlarının etkilenmediğini bulmuşlardır.^[51] Farklı bir çalışmada, erkek kıvılcık geyiklerde üreme kapasitesi ve normal morfolojiye sahip sperm oranı arttıkça, döllerin erkek olmaya daha yatkın olduğu bulunmuş; bunun tüm memeli erkeklerinin doğum cinsiyet oranı üzerinde benzer şekilde etkili olabileceği vurgulanmıştır.^[52]

Sonuç

Popülasyonlardaki cinsiyet oranlarının çeşitli maruziyetler neticesinde etkilendiği düşünülse de bu durum kesin olarak kanıtlanmış değildir. Özellikle, insanların üreme fonksiyonları ve üreme sistemleri üzerindeki olumsuz etkileri olan kimyasalların, doğan çocukların cinsiyet oranlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalara daha fazla bireyin katılımı, anne ve babanın ayrı ayrı fiziksel ve/veya kimyasal etkene maruziyet koşullarının ve düzeylerinin belirlenmesi, ebeveynlerin hormon düzeylerinin ölçülmesi, gebeliğe kadar geçen dönemin araştırılması, gen-çevre etkileşimlerinin aydınlatılması, özellikle sperm kalitesi ve menide sperm Y:X oranının belirlenmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- Mittwoch U. Sex determination in mythology and history. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:7–13. doi: /S0004-27302005000100003
- James WH. Evolution and the variation of mammalian sex ratios at birth: reflections on Trivers and Willard(1973). *J Theor Biol* 2013;334:141–8. doi: 10.1016/j.jtbi.2013.06.023
- Grant VJ. Sex determination and the maternal dominance hypothesis. *Hum Reprod* 1996;11:2371–5.
- Maconochie N, Roman E. Sex ratios: are there natural variations within the human population?. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1050–3.
- Huckins C. The morphology and kinetics of spermatogonial degeneration in normal adult rats: an analysis using a simplified classification of the germinal epithelium. *Anat Rec* 1978;190:905–26. doi: 10.1002/ar.1091900410
- CIA. The World Factbook. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2018.html> Erişim Tarihi: 07/06/2017.
- Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996;348:409.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858–63. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02290-X
- Potashnik G, Goldsmith J, Insler V. Dibromochloropropane-induced reduction of the sex-ratio in man. *Andrologia* 1984;16:213–8.
- Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:368–75.
- del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai P, Shao YS, Guo YL. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet* 2002;360:143–4.
- Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA. Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1998;9:474–5.
- Karmaus W, Huang S, Cameron L. Parental concentration of dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls in Michigan fish eaters and sex ratio in offspring. *J Occup Environ Med* 2002;44:8–13.
- Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, et al. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 3:441–9.
- Tiido T, Rignell-Hydbom A, Jönsson B, Giwercman YL, Pedersen HS, et al. Impact of PCB and p,p'-DDE Contaminants on Human Sperm Y:X Chromosome Ratio: Studies in Three European Populations and the Inuit Population in Greenland. *Environ Health Perspect* 2006;114:718–24. doi: 10.1289/ehp.8668
- Kvist L, Giwercman A, Weihe P, Kold Jensen T, Grandjean P, et al. Exposure to persistent organic pollutants and sperm sex chromosome ratio in men from the Faroe Islands. *Environ Int* 2014;73:359–64. doi: 10.1016/j.envint.2014.09.001
- Jurewicz J, Radwan M, Sobola W, Radwan P, Jakubowski L, et al. Exposure to widespread environmental endocrine disrupting chemicals an human sperm sex ratio. *Environ Pollut* 2016;213:732–40. doi: 10.1016/j.envpol.2016.02.008
- Ikeda M, Tamura M, Yamashita J, Suzuki C, Tomita T. Repeated in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure affects male gonads in offspring, leading to sex ratio changes in F2 progeny. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206:351–5. doi: 10.1016/j.taap.2004.11.019
- Snyder RG. The sex ratio of offspring of pilots of high performance military aircraft. *Hum Biol* 1961;33:1–10.
- Goerres HP, Gerbert K. Sex ratio in offspring of pilots: a contribution to stress research. *Aviat Space Environ Med* 1976;47:889–92.
- Little BB, Rigsby CH, Little LR. Pilot and astronaut offspring: possible G-force effects on human sex ratio. *Aviat Space Environ Med* 1987;58:70–9.
- Irgens A, Irgens LM. Male proportion in offspring of military air pilots in Norway. *Nor Epidemiol* 1999;9:47–9.
- Fujita M, Kobayashi H, Arai T, Kikuchi M, Yoshizu H, et al. Sex ratio in offspring of fighter-pilots and fighter-radar-technicians. *Nat Defense Med J* 1999;46:12–6.
- Macht SH, Lawrence PS. National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955;73:442–66.
- Tanaka K, Ohkura K. Evidence for genetic effects of radiation in offspring of radiological technicians. *Jap J Hum Genet* 1958;3:135–45.
- Kitabake T. Sterility, stillbirth, infant death, and sex-ratio of offspring of X-ray workers. *Nagoya J Med Sci* 1960;23:227–37.
- Zadeh HG, Briggs TW. Ionising radiation: are orthopaedic surgeons' offspring at risk? *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:214–20.
- Hama Y, Uematsu M, Sakurai Y, Kusano S. Sex ratio in the offspring of male radiologists. *Acad Radiol* 2001;8:421–4. doi: 10.1016/S1076-6332(03)80550-0
- Maconochie N, Roman E, Doyle P, Davies G, Smith PG et al. Sex ratio of nuclear industry employees' children. *Lancet* 2001;357:1589–91. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04748-6
- Whorton D, Haas J, Trent L. Reproductive effects of inorganic borates on male employees: birth rate assessment. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 7:129–31.
- Sayli BS, Tüccar E, Elhan AH. An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. *Reprod Toxicol* 1998;12:297–304.
- Sayli BS. An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations: 2. Evidence that boron has no effect on human reproduction. *Biol Trace Elem Res* 1998;66:409–22. doi: 10.1007/BF02783152
- Çöl M, Sayli BS, Genç Y, Erçevik E, Elhan AH, et al. An assessment of fertility in boron-exposed workers in Turkey: an epidemiological approach. *T Klin J Med Res* 2000;18:10–6.
- Sayli BS. Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biol Trace Elem Res* 2003;93:19–30. doi: 10.1385/BTER:93:1-3:19
- Yazbeck C, Kloppmann W, Cottier R, Sahuquillo J, Debotte G, et al. Health impact evaluation of boron in drinking water: A geographical risk assessment in northern France. *Environ Geochem Health* 2005;27:419–27. doi: 10.1007/s10653-005-1796-6
- Chang BL, Robbins WA, Wei F, Xun L, Wu G, et al. Boron workers in China: exploring work and lifestyle factors related to boron exposure. *AAOHN J* 2006;54:435–43.
- Robbins WA, Wei F, Elashoff DA, Wu G, Xun L, et al. Y:X sperm ratio in boron-exposed men. *J Androl* 2008;29:115–21. doi: 10.2164/jandrol.107.003541
- Scialli AR, Bonde JP, Brüske-Hohlfeld I, Culver BD, Li Y, et al. An overview of male reproductive studies of boron with an emphasis on studies of highly exposed Chinese workers. *Reprod Toxicol* 2010;29:10–24. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.10.006

39. Milham S Jr. Unusual sex ratio of births to carbon setter fathers. *Am J Ind Med* 1993;23:829–31.
40. Figa-Talamanca I, Petrelli G. Reduction in male births among workers exposed to metal fumes. *Int J Epidemiol* 2000;29:381.
41. Simonsen CR, Roge R, Christiansen U, Larsen T, Bonde JP. Effects of paternal blood lead levels on offspring sex ratio. *Reprod Toxicol* 2006;22:3–4. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.12.005
42. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 2001;87:92–8. doi: 10.1006/enrs.2001.4293
43. Lyster WR. Altered sex ratio after the London smog of 1952 and the Brisbane flood of 1965. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:626–31.
44. Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Møller H. Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. *Hum Reprod* 1998;13:2321–2.
45. Peterka M, Peterkova R, Likovsky Z. Chernobyl: prenatal loss of four male fetuses in the Czech Republic. *Reprod Toxicol* 2004;18:75–9. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.010
46. Scherb H, Voigt K. Trends in the human sex odds at birth in Europe and the Chernobyl Nuclear Power Plant accident. *Reprod Toxicol* 2007;23:593–9. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.03.008
47. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril* 2013;100:952–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046
48. Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol Reprod Dev* 2008;75:40–7. doi: 10.1002/mrd.20759
49. You YA, Kwon WS, Saidur Rahman M, Park YJ, Kim YJ, et al. Sex chromosome-dependent differential viability of human spermatozoa during prolonged incubation. *Hum Reprod* 2017;32:1183–91. doi: 10.1093/humrep/dex080
50. Lichtenfels AJ, Gomes JB, Pieri PC, El Khouri Miraglia SG, Hallak J, et al. Increased levels of air pollution and a decrease in the human and mouse male-to-female ratio in Sao Paulo, Brazil. *Fertil Steril* 2007;87:230–2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.023
51. Hung PH, Froenicke L, Lin CY, Lyons LA, Miller MG, et al. Effects of environmental tobacco smoke in vivo on rhesus monkey semen quality, sperm function, and sperm metabolism. *Reprod Toxicol* 2009;27:140–8. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.007
52. Gomendio M, Malo AF, Soler AJ, Fernández-Santos MR, Estes MC, et al. Male fertility and sex ratio at birth in red deer. *Science* 2006;314:1445–7. doi: 10.1126/science.1133064