

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARELERDE KADMIYUM UYGULAMASININ
FERTİLİTE PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**KADIN SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Doktora Tezi

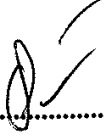
Banu KARAÖZ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şenay ÜNSAL ATAN**

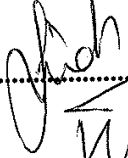
**İZMİR
2014**

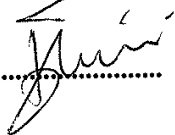
DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

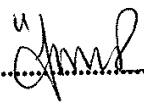
(Adı Soyadı) (İmza)

Başkan : Doç. Dr. Şenay Ünsal Atan.....

(Danışman)

Üye : Doç. Dr. Oya Kavlak.....

Üye : Prof. Dr. Ahsen Şirin.....

Üye : Yard. Doç. Dr. Özlem Demirel Bozkurt.....

Üye :Yard. Doç. Dr. Sezer Er Güneri.....

Doktora Tezinin Kabul Edildiği Tarih: 15.07.2014

ÖNSÖZ

Mesleki gelişimim için bilgi ve emeğini benden esirgemeyen, doktora tez çalışmamın hazırlanmasında sonsuz emek veren kıymetli tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Şenay ÜNSAL ATAN'a, jüri üyelerim Prof. Dr. Ahsen ŞİRİN, Doç. Dr. Oya KAVLAK, Yard. Doç. Dr. Özlem DEMİREL BOZKURT, Yard. Doç. Dr. Sezer ER GÜNERİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

“Deney Hayvanları” ile tanışmamı sağlayan ve tez konusunun olgunlaşması ile beni araştırmaya teşvik eden, değerli bilim insanı ve eğitmenleri Prof.Dr. Levent ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya, deney aşamasının gerçekleştirilmesinde değerli bilgileri ve imkânlarıyla yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Melike SAPMAZ METİN'e, Tıp Fakültemiz Hastanesi Merkez Laboratuvarı çalışanı Lab. Metin ALKAN'a, araştırmamın uygulanmasına olanak sağlayan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Araştırma Birimi Vet. Hek. Ziya ÇUKUR'a ve personeline teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca manevi desteklerini esirgemeyen, kendilerini tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocalarım Öğr. Gör. Sevil ESEN ve Öğr. Gör. Güzide DOĞANER'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince benden sabır ve anlayışlarını esirgemeyen, bana bu yolda destek ve güç veren annem Gülgün KARAÖZ'e, babam Eşref KARAÖZ'e, ağabeyim Ahmet Cenk KARAÖZ'e değerli katkıları için sonsuz teşekkür ediyorum.

İzmir, 2014

Banu KARAÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix

BÖLÜM I

GİRİŞ	
1.1. ARAŞTIRMANIN KONUSU	1
1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI	3
1.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ	3
1.4. SAYILTILAR	3
1.5. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ	3
1.6. SINIRLILIKLAR	4
1.7. TANIMLAR	4
1.8. GENEL BİLGİLER	5
1.8.1. Fertilite	5
1.8.2. Fertiliteyi Etkileyen Yaşam Tarzı Davranışları	5
1.8.2.1. Sigara	6
1.8.2.2. Obezite	9
1.8.2.3. Zayıflık	10
1.8.2.4. Egzersiz	10

1.8.2.5. Kafein.....	10
1.8.2.6. Alkol	11
1.8.2.7. Çevresel Zararlı Maddeler ve Eser Elementler.....	11
1.8.2.7.1. Kadmiyum (Cd)	12
1.8.3. Ovariyan Siklusun Hormonal Düzenlemesi	20
1.8.3.1. Östrus Siklusu	22
1.8.3.2. Farelerde Vajina.....	24
1.8.4. Kadın Üreme Sistemi Bozuklukları ve Çevresel Kimyasallar.....	25
1.8.5. Kimyasal Etkilenmeye Karşı Fertilitenin Korunmasında ve Sigara İle	
Mücadelede Hemşirenin Rolü	26
1.8.6. Hemşirelikte Hayvan Araştırmalarının Önemi	30

BÖLÜM II

2. GEREÇ VE YÖNTEM	
2.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	34
2.2. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER	34
2.2.1. Veri Toplama Araçları	34
2.2.2. Deney Hayvanları Özellikleri	34
2.2.3. Deney Hayvanı Takip Formu (EK-I)	34
2.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	34
2.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	35
2.5. ARAŞTIRMANIN BAĞIMLI VE BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLERİ	36
2.6. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ VE SÜRESİ	36
2.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BULGULARIN ANALİZİ	39
2.8. SÜRE VE OLANAKLAR	39
2.9. ETİK AÇIKLAMALAR	39

BÖLÜM III

3. BULGULAR	41
3.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	41
3.1.1. Kadmiyuma Maruz Kalma Öncesi Histopatolojik Bulgular	41
3.1.2. Kadmiyuma Maruz Kalma Sonrası Histopatolojik Bulgular	44
3.2. SERUM HORMON DEĞERLERİ BİYOKİMYA BULGULARI	46

BÖLÜM IV

4. TARTIŞMA	56
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	56
4.2. SERUM HORMON DEĞERLERİ BİYOKİMYA BULGULARI	58

BÖLÜM V

5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
5.1. SONUÇLAR.....	64
5.2. ÖNERİLER.....	66

BÖLÜM VI

6.1. ÖZET	67
6.2. ABSTRACT.....	69
YARARLANILAN KAYNAKLAR	72
EKLER	88
EK I Deney Hayvanı Takip Formu	88
EK II Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimsel Etik Kurul İzin Yazısı.....	89
ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
1 Kadmiyumun Fertilite Üzerine Olası Etkileri.....	18
2 Çevresel Kimyasalların Kadın ve Erkek Üreme Sistemi Üzerinde Oluşturduğu Olumsuz Etkiler	19
3 Vajinal Smeardeki Hücre Morfolojisi ile Östrus Siklus Safhalarının Sınıflandırılması..	25
4 Deney ve Kontrol Gruplarının Gösterimi	35
5 Deney Grubu 1'in 30 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri	46
6 Kontrol Grubu 1'in Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri.....	47
7 Deney Grubu 2'nin 60 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri	47
8 Kontrol Grubu 2'nin Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri.....	48
9 Deney Grubu 3'ün 90 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri	48
10 Kontrol Grubu 3'ün Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri.....	49
11 Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Dağılımları	51
12 Deney Grubu 1 ve Kontrol Grubu 1 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları	52
13 Deney Grubu 2 ve Kontrol Grubu 2 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları	53
14 Deney Grubu 3 ve Kontrol Grubu 3 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca,	

Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları	54
15 Deney Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Dağılımları.....	56
16 Kontrol Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Dağılımları.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

1 Ovarian Siklus Boyunca Ovaryumda Gözlenen Değişiklikler ve Hormonal Durum.....	22
2 Östrus Siklusu Fazlarına Ait Süreler	23
3 Deney ve Kontrol Grubu Farelerin Deney Süresi Boyunca Niceliksel Durum Göstergesi	38
4 Araştırmanın Zamanlaması.....	40
5 Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortanca Düzeylerinin Dağılımı.....	50

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa No
1 Proöstrus Fazına Ait Smear Fotoğraflı	41
2 Östrus Fazına Ait Smear Fotoğraflı	42
3 Metöstrus Fazına Ait Smear Fotoğraflı.....	43
4 Diöstrus Fazına Ait Smear Fotoğraflı	44
5 Deney grubu 1: 30 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus Hücre Görüntüleri	44
6 Deney grubu 2: 60 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus Hücre Görüntüleri	45
7 Deney grubu 3: 90 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus Hücre Görüntüleri	45

SİMGE VE KISALTMALAR

Ca⁺²	:	Kalsiyum
Cd	:	Kadmiyum
Cu	:	Bakır
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
E2	:	Estradiol
ER	:	Östrojen Reseptörü
FSH	:	Folikül Stimüle Edici Hormon
g/mol	:	Gram/Mol
Hg	:	Civa
IVF	:	İn-vitro Fertilizasyon
LH	:	Lüteinize Edici Hormon
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
mRNA	:	Messenger Ribonükleik Asit
µg	:	Mikrogram

µl : Mikrolitre

Pb : Kurşun

BMI : Vücut Kitle İndeksi

Zn : Çinko

BÖLÜM I

GİRİŞ

1.1. ARAŞTIRMANIN KONUSU

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 sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebelik olmuş, ancak üzerinden bir yıl geçmesine rağmen gebe kalınamamışsa sekonder infertiliteden söz edilir (1).

Değişen sosyoekonomik koşullar, 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 ovulatuvar siklus başına gebe kalabilme şansı, yani fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer. İlk altı 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. İnfertil çiftlerin %15'inde ovulatuvar, %35'inde tuboperitoneal, %35'inde erkek faktörü, %10'unda açıklanamayan infertilite, %35'inde hem kadın hem erkek faktörünün beraber olduğu saptanmıştır (3, 103). 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 (1, 107). İnfertilitede kadınının yaşı önemlidir. Otuzlu yaşların

sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilite de azalma daha da hızlı olur (5,6).

Son yıllarda infertilite etyolojisinde çevresel çok sayıda ajan özellikle de çeşitli kimyasal maddeler, sigara, alkol, östrojen, 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 veya kadın üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturabilirler. Yoğunlukları nedeniyle ağır metaller diye tanımlanan kadmiyum, kurşun, alüminyum, krom, kalay, titanyum, stronsiyum gibi metallerden oluşan 70 kadar element, hava, su, toprakta bulunur ve ağız yolu ile vücuda alınır (7, 159).

Çevresel etkilerin infertilite üzerine etkisi tamamen bilinmemektedir. Mevcut literatür incelendiğinde çevresel faktörler hem fetal, hemde neonatal dönemde bir çok mekanizmayla fertiliteyi etkileyebilmektedir. Çevresel faktörlerin gonad gelişimi, germ hücrelerinin maturasyonu, fertilizasyon ve endokrin sistemini etkileyip erişkin dönemde fertiliteyi değiştirdiği saptanmıştır (50). Gelişen embriyo ve fetüs intrauterin çevredeki değişikliklere oldukça duyarlıdır. Prenatal ve erken postnatal hayatta kimyasallara maruz kalma erişkin yaşamında hastalıklara yatkınlık oluşturabilecek gen ekspresyonlarına neden olur (51). Ağır metallere maruz kalma insan fertilesini etkileyen bir faktör olarak tanımlanmıştır (10, 142). Ağır metaller ovulasyonu etkileyebileceği gibi anormal sperm üretimine de neden olabilmektedir (29,145). 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 (41). Hayvan çalışmalarında A, C, D vitamini eksikliğinde farelerin

fertilitesinin azaldığı gösterilmiştir (163). Subfertilitesi olan erkek olgularda folik asit ve çinko desteğiyle spermelerde iyileşme %74; morfolojide iyileşme ise %3 oranında saptanmıştır (169).

Üreme çağındaki kadınlarda sigara içme sıklığının %25 olduğu kabul edilmektedir. Literatürde, üreme çağındaki kadınlarda günlük içilen sigara miktarının ve sigara içme süresinin doğurganlığı ve üreme yeteneğini doğrudan etkileyebildiği vurgulanmaktadır. Sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranı, içmeyenlere oranla on kat daha fazladır. Kadınların %13'ünde infertiliteye sigara içiminin neden olduğu belirtilmektedir (16).

Kadmiyum gümüş beyazı renğinde bir metaldir. Kadmiyum doğada çinko ile birlikte bulunur, fakat en yaygın kaynak sigara kullanımındır. Metal sanayisinde çinkonun saflaştırılmasıyla çıkan baca dumanları da kadmiyum için kaynak oluşturur (18).

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 farelerin içme suyuna kadmiyum uygulanması ve smear alınması ile östro siklusunun belirlenerek kan örneği alınıp bu örnekte fertilite parametreleri olan FSH, LH, Estrodiol, Prolaktin düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Kadmiyumun etkilerini farelerde fertilite parametreleri açısından histopatolojik yöntemle araştırmak bu çalışmanın konusunu oluşturmuştur.

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışma, östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerin fertilitite parametreleri üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla deneysel olarak planlanmıştır.

1.3. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

Araştırmanın amacına yönelik hipotezler;

H₀: Östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerin fertilitesi üzerine etkileri yoktur.

H₁: Östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerin fertilitesi üzerine etkileri vardır.

1.4. SAYILTILAR

Evren, örneklem, veri toplama teknikleri, analiz yöntemleri, kullanılan araç ve gereçler araştırmanın amaçlarını gerçekleştirilebilecek kapasitededir.

Araştırma deney hayvanlarının benzer oranda kadmiyuma maruz kaldığı varsayılarak yapılmıştır.

1.5. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ

Bu araştırma, kadmiyum gibi ağır bir metalin alımının üreme sağlığı, infertilite üzerine etkilerinin belirlenmesi, sigara kullanımının uzun dönem risklerinin azaltılması ve kadınların bu konuda farkındalığının artırılması ve konu ile ilgili bilgi verilmesinde hemşirelerin etkili bir role sahip olduğunun vurgulanması açısından önemlidir.

Ayrıca literatürde, sigara kullanımına bağlı ağır metale maruz kalma durumunun değerlendirilmesine yönelik yapılmış çalışmalar olmasına rağmen, kadmiyumun

fertiliteye olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmaya rastlanılmamış olmasının da araştırmaya önem kattığı öngörülmektedir.

Bu çalışmanın bir diğer önemi de deneysel hayvan araştırmaları konusunda hemşire araştırmacıların farkındalıklarını artırmak ve bilgilendirmektir. Gelişen çağla birlikte hemşirelik mesleğinden beklentilerin karşılanabilmesi için deneysel araştırmalara gereksinim artmaktadır. Deneysel araştırmaların önemli bir bölümünü hayvan araştırmalarının oluşturması nedeniyle, gelecekte hemşirelerin hayvan araştırmalarına yönelmesi gerekebilir.

Bu çalışma gelecekte hemşirelerin hayvan araştırmalarına yönelmesi konusunda ilham sağlayacaktır.

1.6. SINIRLILIKLAR

Araştırmanın Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Biriminde yapılması istenmiş ancak birimin kullanımda olmaması nedeni ile Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde yürütülmesine karar verilmiştir.

Araştırma için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek birimine başvurulmuştur. Araştırmacının başka bir üniversitenin çalışanı olması nedeni ile destek alınamamıştır.

Araştırma için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek birimine başvurulmuştur. Araştırma danışmanının başka bir üniversitenin çalışanı olması nedeni ile destek alınamamıştır.

Araştırma için Aliye Üster Vakfı proje desteği başvurusu yapılmıştır. Öncelikli araştırma desteği grubuna, araştırma uygun görülmediği için destek alınamamıştır.

Laboratuvar analizlerinde kullanılan biyokimya kan kitleri açısından proje desteği alınamadığı için yurtdışından özel fare kan kit'ine ulaşılamamıştır, sensivitesi

uyumlu insan kit'leri kullanılmak durumunda kalınmıştır.

1.7. TANIMLAR

İnfertilite: Bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebe kalamama olarak tanımlanmaktadır (1).

Primer İnfertilite: Daha önce hiç gebelik olmamışsa “Primer İnfertilite” olarak tanımlanmaktadır (1).

Sekonder İnfertilite: Daha önce canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebelik olmuş, ancak üzerinden bir yıl geçmesine rağmen gebe kalınamamışsa “Sekonder İnfertilite”den söz edilir (1).

Fekundabilite: Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite denir (120).

Kadmiyum (Cd): Kadmiyum gümüş beyazı renginde bir metaldir. Kadmiyum doğada çinko ile birlikte bulunur, fakat en yaygın kaynak sigara kullanımındır. Metal sanayisinde çinkonun saflaştırılmasıyla çıkan baca dumanları da kadmiyum için kaynak oluşturur (7).

Kimyasal Madde: 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 (7, 159).

Üreme İçin Toksik Madde: Kimyasal maddelerin etkisi ile insanların üreme fonksiyon ve kapasitesini azaltan ve/veya doğacak çocuğu olumsuz etkileyen veya etkilerini hızlandıran kimyasal maddelere üreme için toksik kimyasal madde denir (10).

1.8. GENEL BİLGİLER

1.8.1. Fertilite

Fertilite (doğurganlık) normal bir popülasyonda gözlenen doğurganlık oranının dağılımı üzerine temellenir. Normal fertilite, en fazla iki yıl içinde düzenli koital ilişki ile gebe kalmayı başarmak, olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir tanımla doğurganlık, bir kişinin siklusu içerisinde gebe kalma olasılığı ile karşı karşıya kalmasıyla canlı bir doğum gerçekleştirme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (18).

Çocuk sahibi olma düşüncesi genetik ve hormonal temele dayandığı kadar sosyo-kültürel faktörlerin bir sonucudur. Kadınların sadece çocuk sahibi olma isteğinin onay görmesi değil, aynı zamanda çocuksuz olmanın olağan dışı bir davranış şekli olarak görülmesi ve çocuğu olmayan özelliklerde evlenmiş olup çocuksuz olan kadınların toplum tarafından damgalanması konusu son yıllarda tartışılmaktadır. Bir toplumda infertil kişilerin sayısı o toplumun fertilesini etkileyebilmektedir. Bu yüzden fertilite sorunu toplumda ele alınması gereken önemli bir konudur (157).

1.8.2. Fertiliteyi Etkileyen Yaşam Biçimi Davranışları

Sağlıklı yaşam biçimi davranışları, sadece herhangi bir hastalık ya da rahatsızlığı önlemeye yönelik olmayıp, bireyin genel sağlık ve iyilik durumunu iyileştirmeyi amaçlayan davranışlardır. Bu anlamda fertilite ile ilgili sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının geliştirilmesi infertilitenin önlenmesi, genel sağlık durumunun iyileştirilmesi ve fertilite yeteneğinin optimum düzeye ulaştırılmasında önemli bir yere sahiptir (19).

Fertilite ile ilgili yaşam biçimi faktörleri, fertiliteyi olumsuz etkileyen değiştirilebilir alışkanlıklar, davranışlar ya da durumlardır. Bu faktörler, sigara içme, obezite gibi değiştirilebilir faktörler olabileceği gibi anne yaşı ve cinsel yolla bulaşan

enfeksiyonlar gibi önceden kontrol edilebilir ya da önlenabilir faktörler olabilir. Yaşam biçimi ve fertilité üzerine olan etkisi konusundaki kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Fertilité ile ilgili yaşam biçimi faktörleri olarak en fazla araştırılan ve sunulan faktörler; sigara içme, obezite, zayıflık, egzersiz, alkol, kafein, çevresel zararlı maddeler, stres anne yaşı ve cinsel yolla bulaşan hastalıklardır (19, 54).

1.8.2.1. Sigara

Toplumda sigara kullanımının giderek artması, sosyal, ekonomik ve yasal bileşenleri de olan önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (157). Sigara içerisindeki maddelerin farmakolojik olarak aktif, toksik, mutajenik, karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı içerisinde 4700'den fazla bileşik bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları, oksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehit, asetaldehit, akrolein, ketonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, karboksilik asitler, steroidler, nitrozamin ve kadmiyum'dur (71). Sigara içenlerin içmeyenlere göre kan kadmiyum düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (22, 140).

Sigara kullanımı, gebelik oranlarını azaltmakta, erken menopoza ve over rezervinde azalma oluşturarak kadın fertilitésini üzerine olumsuz etki yapmaktadır (23, 24, 135, 141). Zenzes ve arkadaşları (1995) sigara kullanan In Vitro Fertilizasyon (IVF) hastalarında doza bağlı olarak kadmiyumun folliküler sıvıda biriktiğini, tam maturasyona ulaşan oosit sayısının düşük kaldığını ve kromozom anomalilerinin arttığını saptamışlardır (178). Mlynarcikova ve arkadaşları (2005) sigara içinde bulunan nikotin, kotinin ve kadmiyumun intrafolliküler sıvı oluşumunu bozduğunu ve infertiliteye neden olduğunu belirlemişlerdir (104). Sigara içenlerin semenlerinde sigara içmeyenlere göre apoptotik hücrelerde anlamlı derecede artış bulunurken, DNA

kalitesinin olumsuz etkilendiği ancak istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (18). Hughes ve arkadaşları (1996) 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 (69). Özellikle erkeğin sigara kullanımı halinde prezigotik evrede DNA hasarına bağlı azalmış gebelik oranları söz konusu olmaktadır (73). Klonoff ve arkadaşları (2001) kadın ve erkeğin sigara kullanımının doğal gebelikler açısından olumsuz etkilerini göstermişlerdir (84). 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 (145). Ancak üreme üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (122, 145).

Sigara, en fazla oranda üreme çağındaki erkekler tarafından kullanılmaktadır. Sigara içenlerin yaklaşık üçte biri, 15 yaşın altındadır. Sigara içmek akciğer kanseri (%99), solunum hastalıkları (%99), kalp hastalıkları (%96) yanı sıra abortus (düşük) (%39), osteoporoz (kemik erimesi) (%30), ektopik gebelik (dış gebelik) (%27), infertilite (%22), erken menopoza (%17) gibi hem kadının hem de erkeğin üreme fonksiyonlarında olumsuz etkilere sahiptir (33, 69).

Sigara içen kadınlarda overden salgılanan östrojen hormonu düzeyindeki azalma, overlerin fonksiyonlarında azalmaya neden olmakta ve overlerde folikül hücrelerinin gelişmesini sağlayan hormon (FSH) düzeyini yükseltmektedir. Over hücrelerinin gelişmesini sağlayan hormon düzeyleri (FSH) sigara içen kadınlarda, içmeyenlere göre önemli oranda yüksektir (34). Hull ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında, over hücrelerinin gelişmesini sağlayan hormon (FSH) seviyesinin aktif

olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre %66; pasif olarak sigara dumanına maruz kalanlarda ise %39 oranında daha yüksek olduğu belirtilmektedir (70).

Epidemiyolojik çalışmalar sigara içenlerde infertilite ve erektil disfonksiyon oranının yüksek olduğunu göstermiştir (9, 150, 174). Seksüel disfonksiyon mekanizmasının olası sebebi düşük serum testosteron düzeyidir. Anderson ve arkadaşları (1984) sigara içenlerde serum testosteron düzeyinin içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (9). Ancak bu görüşü desteklemeyen araştırma sonuçları da mevcuttur (34). Yamamoto ve arkadaşları (1998) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada sigara dumanına maruz bırakılmış deneklerin serum testosteron, FSH ve LH düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Yine bu çalışmada sigaraya maruz bırakılan grupta spermatozoa sayı ve motilitesinin düştüğü ve Leydig hücre sekretuar fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (173).

Yardımcı ve arkadaşları (1997) 60 gün boyunca sigara dumanına maruz bırakılmış sıçanlarda serum testosteron düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve Leydig hücre dejenerasyonunun olduğunu göstermiştir (174). Aynı şekilde sigara dumanına maruz bırakılan sıçanlarda epididimdeki spermatid maturasyonunun eksik kaldığı gösterilmiştir. Sigara dumanına paternal maruz kalmanın reproduktif potansiyeli ve spermatozoa fertilizasyon kapasitesini düşürdüğünü gösteren bir çalışma mevcuttur. Sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada olası nedenler olarak spermatozoa motilitesinin yeterli olmaması, spermatozoal akrosin seviyesinin düşük olması ve azalmış zona pellucida penetrasyon kapasitesi gösterilmiştir (34).

Sofikitis ve arkadaşları (1995) tarafından yürütülen insanlar üzerindeki çalışmada sigaranın Sertoli ve Leydig hücrelerinde sekretuar disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (150). Sigara içenlerin semen örneklerinde DNA anomalili spermatozoa oranının sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (150).

Bu konudaki diğer çalışmalarda da sigaranın spermatozoa motilitesi ve morfolojisini olumsuz yönde etkilediği kanıtlanmıştır (37, 174, 176).

Üreme çağındaki kadınlarda sigara içme sıklığının %25 olduğu kabul edilmektedir. Literatürde, üreme çağındaki kadınlarda günlük içilen sigara miktarının ve sigara içme süresinin doğurganlığı ve üreme yeteneğini doğrudan etkileyebildiği vurgulanmaktadır. Sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranı, içmeyenlere oranla on kat daha fazladır. Kadınların %13'ünde infertiliteye sigara içiminin neden olduğu belirtilmektedir (158).

Sigara içen ve içmeyen kadınların karşılaştırıldığı çalışmalarda; sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranının yüksek, doğurganlığın düşük ve gebe kalma süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Özellikle günde 20 adetten fazla sigara içen kadınlarda yukarıda sayılan sorunlar daha fazla oranda görülebilmektedir (18, 164).

Van ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında, aktif olarak sigara içen kadınların bir günde içtikleri sigara sayısına bağlı olarak gebe kalmada sorun yaşamadıkları, ancak sigara içmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında, bu kadınların en az 3-12 ay daha geç bir sürede gebe kaldıkları belirlenmiştir. Bunun yanında, kadının eşinin sigara içmesi nedeniyle pasif sigara dumanına maruz kalması da kadınların üreme fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilemektedir (164).

Kadının sigara içmesi ya da sigara dumanına maruz kalmasının üreme fonksiyonlarına etkisi şunlardır;

1. Gebe kalma süresinin uzaması (ortalama 3-12 ay),
2. Primer ya da sekonder infertilite,
3. Menopoza daha erken yaşta girilmesi (ortalama iki yıl önce),
4. Spontan abortus riskinin artması (kendiliğinden düşük yapma),
5. Erken doğum eylemi,

6. Düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski (bebeğin doğum ağırlığı ortalama 150-300 gr daha az),

7. Overlerdeki foliküllerde tükenme (gebe kalmada sorun yaşama/erken menopoza girme)

8. Adet bozuklukları ve iki adet arası sürenin kısalması,

9. Mesane ve serviks kanseri riskinde artış (80).

Sigara içen kadınların overleri, sağlıklı ovum hücreleri üretmeye direnç gösterir. Sigara içerisinde bulunduğu bilinen toksinlerin çoğuna, sigara içen kadınların overlerinde ve/veya foliküler sıvısında rastlanmaktadır. Nikotinin, overlerden atılan ovumun uterusu doğru ilerlemesini ve ulaşmasını önlediği yada kadının ovumunda genetik anomalilere eğilimi artırdığı da bilinmektedir. Bunun sonucunda kadının gebe kalması güçleşmekte yada kadın gebe kaldığında abortus ile sonuçlanma riski artmaktadır (59).

Sigara içmek, doğal ve yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebeliklerde spontan abortuslara neden olmaktadır. Kyrklund-Bloomberg ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında, sigara içmenin %16 oranında spontan abortuslara neden olduğu belirlenmiştir. Sigara dumanı içinde bulunan nikotin, karbonmonoksit ve siyanür gibi bazı maddeler damarlarda vazokonstruksiyona neden olarak abortuslara, antimetabolik özellikleri plesental yetmezliğe, fetüsün gelişim geriliğine ve fetüsün ölümüne yol açabilmektedir (89).

1.8.2.2. Obezite

Obezitede artmış yağ hücreleri içinde androjenler östrojene daha çok çevrilir ve bu gereksiz östrojen artışı FSH salgısını bloke eder. Obezite ve insülin direnci ile artan insülin kanda androjen taşıyan proteinleri azaltır. Over fonksiyonları üzerindeki bu olumsuzluklar menstrual düzensizlik, erken menarş, oligo/amenore, kronik anovulasyon, androjenlerde artış, polikistik over sendromu, gebelikte morbidite riskinde artış, abortus riskinde artış, yardımcı üreme tekniklerinde düşük gebelik oranları ve erken doğumda daha olumsuz sonuçlar gibi sorunlara neden olarak fertilité şansını düşürmektedir (18, 19, 171).

Gebelik öncesi kilosu 80 kg ve üzeri yada (BMI>25) olanlarda gebelik için beklenen zamanın iki kat fazla olduğu bildirilmektedir. Morbid obezitede ise subfertilite dört kat daha fazladır (19, 54).

1.8.2.3. Zayıflık

Fazla kilolar kadar aşırı zayıflığın da fertilité üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. BMI<19 olan kadınlarda gebelik için beklenen zamanın dört kat daha fazla olduğu ve gebelik için ortalama 29 ay bekledikleri bildirilmiştir. Gebelik için beklenen bu süre normal BMI'li kadınlarda 6,8 aydır. Erkeklerde ise BMI<20 olduğunda sperm kalitesinin azaldığı bulunmuştur. Aynı zamanda kadınlarda zayıflığın gebelikte fetal gelişim geriliği ve gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu görülmüştür (18, 19, 171).

1.8.2.4. Egzersiz

Sağlıklı beslenme ile birlikte düzenli egzersizin genel sağlık durumunu iyileştirdiği ve normal kilonun korunmasını sağladığı düşünüldüğünde, fertilitenin de bundan olumlu etkilenmesi beklenmektedir. Egzersizin insülin duyarlılığını arttırarak ve

over fonksiyonlarını düzenleyerek gebelik şansını yükselttiği iddia edilmektedir. Orta ve ağır düzeyde düzenli egzersiz yapan kadınlarda luteal faz sorunları ve menstrual düzensizliklerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (18, 19).

1.8.2.5. Kafein

Kafeinin fertilité üzerine etkisi son zamanlarda çok araştırılan konulardan biridir ancak sonuçları tartışmalıdır. Erken foliküler fazda hormon düzeylerini değiştirerek (E2) ovulasyon ve korpus luteum fonksiyonunu bozabildiği söylenmektedir. Ayrıca kafein alımının tubal faktör, endometriozis ile ilişkisi olduğu iddia edilmiştir. Sonuç olarak normal, sağlıklı bir yetişkinde orta düzeyde kafein alımının risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak üreme çağındaki kadınlar risk grubu kabul edilmekte ve günde 300 mg'ın üzerinde kafein alımı önerilmemektedir (18, 19, 54).

1.8.2.6. Alkol

Alkol bilinen bir teratojen olmakla birlikte tüketilme miktarı ile infertilite riski ilişkisi net değildir. Alkol, östrojen düzeyini yükselterek FSH'ı azaltabilir. Bu nedenle folikülogenez ve ovulasyon düzeni bozulur, ovum maturasyonu, ovulasyon, blastosist gelişimi ve implantasyon etkilenebilir. Ayrıca alkolün spontan abortus riskini arttığı düşünülmektedir (19).

1.8.2.7. Çevresel Zararlı Maddeler ve Eser Elementler

Endüstriyel ve çevresel birçok etkenin (ısı, çeşitli kimyasal maddeler, elektromanyetik enerji, radyasyon, ultrason, kurşun, kadmiyum, manganez gibi ağır metallerle maruz kalma) üreme sistemine olumsuz etkileri saptanmıştır. Bununla birlikte toksik olduğu belirlenen 104 binin üzerinde kimyasal maddenin yaklaşık %95'inin üreme sistemine olan etkileri incelenmiştir. Maruz kalınan madde cinsinin yanında

maruz kalma süresi ve şekli de bu faktörlerin üreme sağlığına olan etkilerini belirlemektedir (18, 19, 54, 171).

Radyasyonun geçici yada kalıcı steriliteye neden olduğu bilinmektedir. Phthalat'a maruz kalma (plastik maddeler, kişisel bakım ürünleri vb. maddelerde bulunur) ve infertilite ilişkili bulunmuştur. Kozmetiklerde bulunan kimyasal maddelerin abortus riskini arttırdığı ve yapıştırıcılarda çalışanlarda fertilitenin azaldığı bildirilmiştir. Bunlar gibi çevremizde sıklıkla bulunan birçok kimyasal maddenin fertilité, gebelik kayıpları ve anomaliler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18, 19).

Eser elementler, demir, flor, bakır, çinko, selenyum, kobalt, manganez, krom, iyot, molibden v.b. maddelerden oluşan elementlere eser elementler denir. Vücutta 50 mg/kg'dan düşük konsantrasyonda bulunan inorganik elementlerdir. Bunların toplam ağırlığı vücutta 4 gramı geçmez (32). 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. 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 (64).

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 (82).

Kimyasal maddenin vücut içinde dağılımı büyüklüğüne ve yağda çözünme özelliğine göredir. Bu maddeler depolandığı dokuda inaktif olup serbest hale geçerek toksik özellik gösterebilirler (18).

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 etkileyebilirler. Üretkenlik üzerine pek çok olumsuz etkilerin, doğada birikmiş atık kimyasallardan kaynaklandığını gösteren kanıtlar son senelerde artış göstermiştir. Erkeklerde sperm kalitesinde bozulma, kriptorşidizm, hipospadias ve testis-prostat kanserleri olgularının artması ve kadınlarda meme kanserinde artış, endometriozis, adet düzensizlikleri ve her iki cinste de cinsel organ bozuklukları gibi üretkenlik performansında bozulmalar bu konuya verilebilecek örneklerdir (38, 86).

1.8.2.7.1. Kadmiyum (Cd)

Ağır metaller yaygın kullanımları nedeniyle en zararlı çevresel kirleticilerdendir. Kadmiyum (Cd) Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (Agency for Toxic Substances and Disease Registry: ATSDR)'nın en son 2007'de bildirdiği öncelikli tehlikeli maddeler içerisinde ilk 10'a alan toksik ağır metaldir. Günümüzde ağır metaller vücuttaki toksikokinetiğine göre tam kan (plazma, tam kan), tükürük, diş, tırnak, kemik, gaita, idrar, kord kanı ve anne sütü gibi birçok biyolojik materyalde analiz edilmektedir (2).

İnsanların toksik metallerle tanışması intrauterin dönemde başlar ve sonrasında başlıca anne sütü ve nefes aldıkları hava ile ağır metal teması sürer. Hızlı büyüme ve

gelişim sürecinde olan fetüs ve bebekler ağır metallerin toksik etkilerine karşı erişkinlerden daha hassastır (76).

Kadmiyum gümüş beyazı renginde bir metaldir. Kadmiyum doğada çinko ile birlikte bulunur, fakat en yaygın kaynak sigara kullanımıdır. Metal sanayisinde çinkonun saflaştırılmasıyla çıkan baca dumanları da kadmiyum için kaynak oluşturur (18).

Kadmiyumun metal ve tuzları (asetat, bromid, florid, iyodit, karbonat, klorür, oksit, salisilat, siyanit, tungstat) serbest yada 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 metallotiyonine olan ilgisi nedeniyle bu proteinin sentezlenmesini sağlayarak çinko emilimini bozar (18).

Kadmiyum batarya yapımında, reaktör kontrol çubuklarının üretiminde, boya ve plastik yapımında, metal kaplama işlemlerinde kullanılmaktadır (3). Havadaki Cd tozlarının atmosferde birikmesi, Cd içeren gübrelerin kullanılması ve tarım alanlarının sulanmasında lağım sularının kullanılması insanların tüketeceği ürünlerin kontaminasyonuna yol açarak Cd alımının artmasına yol açabilir (76). Özellikle Cd ile kontamine toprakta yetişen lifli yeşillikler, patates, havuç, kereviz gibi köklü sebzeler, pirinç, buğday gibi tahıllarda, yağlı tohumlarda yüksek konsantrasyonda bulunur. Ayrıca kabuklu deniz hayvanlarında (istridye, yengeç), yumuşakçalarda, hayvan sakatatlarında (özellikle yaşlı hayvanların karaciğer ve böbreklerinde), yabani

mantarlarda Cd düzeyi yüksektir. Diyetle kalsiyum, protein, çinko, demir ve bakırın az olması bağırsaktan Cd emilimini arttırmaktadır (121).

Günümüzde kullanılan biyolojik örnekler arasında idrar, kan, saç, tırnak ve anne sütü yer almaktadır. İdrardaki Cd konsantrasyonu böbrek Cd düzeyi ile orantılıdır. Kan ve idrar Cd düzeyleri arasında yüksek derecede ilişki vardır. Cd vücut yükünün tahmininde her iki biyolojik materyalinde kullanışlı olduğu düşünülmektedir (114). Kan Cd düzeyi son üç-dört aydaki Cd temasının en iyi göstergesidir. Kadmiyumun neden olduğu renal tubuler disfonksiyonun erken belirtisi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, retinol bağlayan protein) atılımının artmasıdır (76). Bu nedenle idrarda bu proteinlerin ölçümü kronik temasın göstergesi olarak kullanılmaktadır (106).

İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynakları, sigara, 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. Bir paket sigara ile 20-40 μ g, bir adet sigara ile 1-2 μ g kadmiyumun solunum yolu ile alındığı; besinlerle, sigara, hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 μ g kadmiyum alındığı saptanmıştır (18).

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 (62). Uzun süre kadmiyuma maruz kalmanın hem insanlarda hem de hayvanlarda toksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (175). 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 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 (18).

Kadmiyum, en zehirli ağır metallere dendir. Bozulan pillerden akan kadmiyum su yolu ile insana taşınır. Solunum yoluyla alınırsa daha tehlikelidir. İnsanda İtai itai hastalığı (şiddetli bir kemik erimesi hastalığıdır), akciğer hastalıkları, prostat kanseri, böbreküstü bezi rahatsızlıkları gibi sorunlara neden olur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre içme suyunda kadmiyum 0.005 mg/l't'i geçmemelidir (181). Hormon sekresyonunun düzenlenmesinde kalsiyum seviyesi önemlidir. Smith ve arkadaşları (1989), kadmiyumun hücre içinde kalsiyumu serbest bıraktığını, çinkonun ise kadmiyum taşınması ve birikimi sürecini engellediğini saptamışlardır (147).

Kurşun ve kadmiyum, organizma içinde serbest radikaller oluşturarak oksidatif dengeyi bozarlar. Serbest radikalleri organizmadan temizleyen glutationun tükenmesi over fonksiyonunun azalması açısından önemlidir. Kurşun ve kadmiyuma maruz kalma sonrasında östrojen üretiminin azaldığı, östrojenin süperoksit dismutazı düzenlediği bildirilmiştir (156).

Varga ve arkadaşları (1993) kadmiyum düzeyinin 30-65 yaş grubundaki kadınların overlerinde yükseldiğini ve ovulasyonu azalttığını saptamışlardır (165). Piasek ve arkadaşları (1994) kadmiyuma maruz bırakılan sıçanlarda Leydig hücrelerinde testosteron üretiminin azaldığını rapor etmişlerdir (126). Kadmiyumun subkütan enjeksiyonundan iki gün sonra, östrus fazındaki sıçanların over venöz kanlarında hCG'nin stimüle ettiği progesteron sekresyonunu azalması ile over fonksiyonunu direkt olarak etkilediğini ortaya koymuşlardır (126). Nampoothini ve

arkadaşları (2006) yaptıkları çalışmada, kadmiyum ve kurşunun gonadotropinlerin bağlanmasını ve granülosa hücre steroidogenez enzim aktivitesini azaltarak ve hormon üretimini bozarak infertiliteye neden olduğunu saptamışlardır (109).

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, karsinogeneziste, testiküler hasar ve over lezyonlarına karşı çinkonun koruyucu bir özelliği olduğu saptanmıştır (119).

Kadmiyum böbrek, akciğer ve gastrointestinal sistemi etkileyebilmektedir. Uzun süreli düşük dozlarda Cd teması kemik kaybına yol açmaktadır. Prenatal dönemde Cd teması olan hayvanlarda düşük doğum ağırlığı, iskelet anomallikleri, davranış ve öğrenme problemleri gözlenmiştir (151, 169). Hayvan deneylerinde gebelik döneminde Cd temasının en çok sinir sistemini etkilediği gözlenmiştir (151). Cd'un insan üzerindeki nörotoksik etkileri üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Birkaç çalışmada çocuklarda saç teli Cd düzeyi ile zekâ puanı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (115, 166).

Düşük dozda Cd'a maruz kalan deney hayvanlarında ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Cd'un, plasentada biriktiği ve plasental bozukluklara yol açtığı, doğum ağırlığını düşürdüğü, fetal büyümeyi geciktirdiği ve malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (168).

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 (10).

Uterus boşluğuna yerleştirilen metallerin gebelik oranlarını anlamlı oranda azalttığı öğrenildikten sonra elementlere karşı ilgi artmıştır. Roblero ve arkadaşları (1996) vitro çalışmalarında konsepsiyonu önlemede rahim içi araçlara sarılan bakırın etkisini göstermişlerdir (134). Eser elementler ve ağır metallerin insan sağlığı üzerine etkileri hakkında çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen fertilite üzerine olan etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Elementlerin üreme fonksiyonlarına etkileri sonucu fertilite kapasitesini etkileyebileceği düşünüldüğü için bu konu hakkında yeni araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kadmiyumun başlıca vücuda girişi, sigara alışkanlığı başta olmak üzere, gıdalar, atık bölgelerinde veya kadmiyumu havaya serbest bırakan fabrikalara yakın yerlerde yaşama şeklinde gerçekleşmektedir. Kadmiyuma maruz kalma üzerinde yapılan çalışmaya bakıldığında dişilerde gonadotropin salgılanmasını azalttığı, granüloza hücreleri üzerine toksik etkisi olduğu görülmektedir. Erkeklerde spermatogenezi bozduğu, testiküler dokuya hasar verdiği ve erkek fertilitelerini azalttığı gösterilmiştir (177).

Sağlıklı bir gebeliğin başlaması için ovle olmuş matür bir oosit, normal sperm üretilimi, sağlıklı ve reseptif bir endometriyum gerekmektedir. İlave olarak sperm ve oositin üreme kanalında karşılaşması spermin oositi döllemesi, sonrasında oluşan gebelik mahsulünün uterin kaviteye taşınması ve önceden hazırlanmış olan sağlıklı endometriyuma tutunması gerekmektedir. Bu karmaşık zincirin herhangi bir halkasında bir anormallik olması bu doğal süreci sekteye uğratarak ve infertiliteye neden olabilir. Ağır metallerin insan üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir

(52, 146, 160). Ağır metaller, hormonal düzensizliğe neden olarak, sperm üretiminde anormalliğe neden olabileceği gibi ovulasyonu ve gebeliği de önleyebilir (11, 12, 48).

Çevresel kadmiyum kirliliği olan bölgelerde yaşayan kadınlarda sterilitenin beş kat arttığı rapor edilmiştir (172). Ancak riskin, maruz kalma süresi ve ağır metal konsantrasyon düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (4, 139). Toplumda kadmiyum etkisinde kalmanın temel nedeni kontamine hava, kontamine yiyecekler, içme suyu, kozmetikler, endüstriyel kirlenme ve su'dur (113). Bununla birlikte mesleksel karşılaşma ve sigara da önemli etkilenme nedenleri arasında yer almaktadır (19, 85).

Toplumda kadmiyumun üreme sağlığı üzerine etkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıda, nispeten eski çalışmalar olup, çoğu erkekler üzerinde yapılan çalışmalardır. Yakın zamanda, erkekler üzerinde yapılan iki çalışmada kan ağır metal düzeylerinin, üreme sistemi dokularındaki ağır metal konsantrasyonlarını yansıtmadığı gösterilmiştir (19, 100).

İnsanlarda kadmiyumun fizyolojik konsantrasyonları, yaş ve sigara içimi ile artmakla birlikte, kanda 2.9 ± 2.5 µg/l, seminal plazmada 0.19 ± 0.2 µg/l ve foliküler sıvıda 6.73 ± 0.31 µg/l olarak tespit edilmiştir (92). Sigara içenlerde bu rakamlar iki katına çıkabilir (74). Bununla birlikte birçok çalışmada 10-30 µM konsantrasyonlardaki kadmiyumun hücre için toksik olabileceği, hatta hücre ölümüne yol açabileceği gösterilmiştir (22, 46, 56).

Literatürde insan endometriyumunda fizyolojik kadmiyum konsantrasyonuna ilişkin herhangi bir veriye rastlanmamaktadır. Kadmiyumun endometriyal hücreler (dolayısıyla endometriyal reseptivite) üzerine, uterin kaviteden geçen sperm üzerine ve implantasyona hazırlanmış blastokist üzerine toksik etkileri olabilir. Nitekim, kadmiyumun in-vitro olarak, oosit maturasyonu, canlı sperm ve fertilizasyon oranlarını

azalttığı, hatta yüksek dozlarda (20 µM) oositler için öldürücü (dejenerasyon yaparak) etki gösterdiği ve sperm membran bütünlüğünü bozarak akrozom reaksiyonunu başlattığı gösterilmiştir (92).

Şu ana kadar yapılan çalışmaların verileri dikkate alındığında (Tablo 1), endometriyal dokudaki kadmiyumun; kaviteden geçen spermelerin canlılık, motilite ve akrozom reaksiyonunu olumsuz etkileyerek fertilizasyon, endometriyal reseptivite ve implantasyon süreçlerinde aksaklıklara yol açabileceği ve bu nedenle açıklanamayan infertilitenin etyolojisinde olası nedenler arasında sayılması gerektiği savunulabilir.

Tablo 1: Kadmiyumun Fertilite Üzerine Olası Etkileri

Etkinin oluştığı yer	Olası etki mekanizması	Kaynaklar
Üreme sistemi hormonları	- Steroid hormon sentezinde aksaklık - Reseptör düzeyinde olumsuz etki	11, 15, 36, 74, 75, 83, 90, 126, 180
Sperm	- Lipid peroksidasyonu nedeniyle intrasellüler membran bütünlüğünde bozulma ve organellerde fonksiyon kaybı - Erken (prematür) akrozom reaksiyonu - Reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artış nedeniyle spermiyogenezde bozulma ve spermilerin sayı ve motilitesinde azalma - Spermatogoniya, spermatosit ve spermatidlerde nekroz	63, 92, 143
Over	- Lipid peroksidasyonu nedeniyle intrasellüler membran bütünlüğünde bozulma ve organellerde fonksiyon kaybı - Oksidan-antioksidan dengesinin bozulması sonucu foliküler atrezide artış, folikülogenez ve oosit maturasyonunda aksaklık - Reaktif oksijen radikallerinin üretimindeki artış nedeniyle sperm-oosit birleşmesinin inhibisyonu	91,92, 96, 101, 136
Endometriyum	- Hücresel etki ile endometriyal bezlerin gelişiminde defekt, epiteliyal hücrelerin gelişiminde aksama ve implantasyon için elverişsiz endometriyal yüzey - Oksidan-antioksidan dengesinin bozulması sonucu implantasyon sürecinde aksama - Erken desidualizasyon - Ca ²⁺ iyonlarının yerine geçerek E-kadherin gibi hücre adezyon moleküllerinin fonksiyonunda bozulma	93, 128, 161

Tablo 2: Çevresel Kimyasalların Kadın ve Erkek Üreme Sistemi Üzerinde Oluşturduğu Olumsuz Etkiler (158).

KADIN	Üreme Sağlığı/Fetüs Üzerindeki Etkiler	ERKEK
Menstrual düzensizlikler Fertilizasyon problemleri İmplantasyon problemleri Ovulasyon bozuklukları Postpartum hemoraji Toksemi Cinsel isteksizlik	Abortus Ölü doğum Düşük doğum ağırlığı Doğumsal anomaliler Doğumsal nörolojik bozukluk Doğumsal ciddi mental bozukluk Cinsel isteksizlik Psikolojik sorunlu aile	Sperm sayısında azalma Anormal yapıdaki sperm Sperm hareketliliğinde azalma Spermilerin dölleme yeteneğinde azalma Testislerde hasar Kromozomal hasar Cinsel isteksizlik İmpotans

Maruz kalınan maddenin cinsi yanında maruz kalma süresi ve şekli bu faktörlerin üreme sağlığına olan etkilerini belirlemektedir. Söz konusu kimyasalların cinsi, etkilenim süre ve şiddetine göre değişmekle birlikte erkek ve/veya kadın üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturabilirler (Tablo 2).

Sigara dumanı 3000’den fazla farklı kimyasal madde içermesi sebebiyle neden olduğu sağlık sorunları içinde üreme fonksiyonlarına da olumsuz etkide 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 (179).

Kadında sigara kullanımının fertilizasyon hızını, oosit sayısını, gebelik hızlarını azalttığı ve abortus oranlarını artırdığı gösterilmiştir (10, 24, 73). Buna karşılık sigara kullanımının fertilizasyon ve gebelik hızlarına etki etmediğini gösteren çalışmalar

da vardır (3).

Yapılan deneysel çalışmalarda sigaranın, tubal fonksiyon, oosit gelişimi ve embriyo transferi üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (122). Daha önce yapılmış olan bir çalışmada, nikotinin zararlı etkilerine bağlı olarak menstrual siklus ve tubal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerin meydana geldiği ifade edilmiştir (110). Alonso-Gonzales ve arkadaşları (2007), endüstri alanında çalışan ve sigaranın bileşenlerinden olan kadmiyuma maruz kalan kadınlarda infertilite ve meme kanseri insidansının yüksek olduğunu bildirmiştir (7).

Sigaranın uterus histolojik yapısında ve fonksiyonlarında da değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir. Sigaradan etkilenmenin ektopik gebelik, gebe kalmada güçlük, ovumun ilerlemesi ve taşınması üzerine olumsuz sonuçları olduğu bildirilmiştir (16). Bershtein ve arkadaşları (1999) araştırmalarında, tütün bileşiklerine maruz kalınma ile uterus ağırlığında ve östrus siklusunda değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (21). Ancak sigara içenlerde östrojen hormonu ve uterus dokusundaki progesteron reseptörlerinde azalma meydana geldiğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (20, 65). Magers ve arkadaşları (1995) fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, sigara solunması ile gebeliğin 7. gününde genital organların olumsuz etkilendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, sigaranın corpus luteum ve oviduktal epitel yapısını etkilediğini göstermişlerdir (94).

Kadmiyumun vücuda giriş yollarından birinin sigara dumanı olduğu belirtilmiştir. Sigara kullanımı ve kan kadmiyum arasında güçlü ilişki vardır. Sigara içen kadınlara sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. İnfertiliteden korunmada yaşam içinde ya da mesleki olarak kimyasal ajanlara maruz kalmayı en aza indirmek veya kimyasal temastan korunmak gerekmektedir.

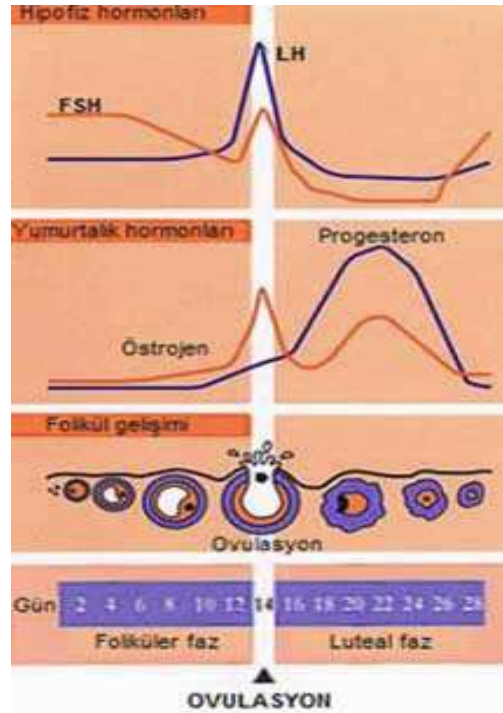
1.8.3. Ovariyan Siklusun Hormonal Düzenlemesi

Her menstrüel siklusta, ovaryum siklik değişikliklere uğrar ve foliküler fazdan luteal faza geçer. İki faz birbirinden ovulasyon ile ayrılır (Şekil 1). Foliküler fazın başlangıcında 10-20 adet preantral folikül FSH ve LH etkisiyle gelişmeye başlar (58, 98, 152). Siklusun ilk 8-10. günlerinde folikül büyümesini etkileyen başlıca hormon FSH'tır. FSH, teka ve granüloza hücrelerini uyararak foliküler lümene östrojen sentezlemelerini sağlar. Yüksek seviyelerdeki FSH'nun, erken antral foliküllere ait granüloza hücrelerinin bölünme ve farklılaşmalarının tamamlamalarına izin vererek, foliküllerin hayatta kalabilmelerini sağladığı görülmektedir. Böylece, söz konusu foliküller LH'a cevap olarak luteinize olma potansiyeli kazanırlar (102). İleri foliküler fazda, ovulasyondan önce LH'nın etkisi altında progesteron artmaya başlar. Folikül lümeninde östrojen birikmeye başlar. Sonunda öyle bir değere ulaşır ki, folikül sürekli büyüme ve gelişme için FSH'dan bağımsız hale gelir. Östrojen seviyesi adenohipofizden FSH salınımını inhibe eder. FSH'dan bağımsız aşamaya ulaşamayan foliküller dejenere olur. Hormonal olarak kontrol edilen gelişim sonucunda sadece bir folikül tam olarak mature olur ve ovaryumdan salınır. LH'nun pik seviyesi ovulasyonu başlatırken, FSH daha az oranda yükselir (102).

LH, ovulasyona gidecek dominant folikülün steroidojenik fonksiyonu için menstrüel siklusun ortasında salınır. Bu, folikül tarafından östrojen üretimi için iki hücre, iki gonadotropin modeli ile açıklanır (102). Teka interna hücreleri LH reseptörleri içerir ve artan LH'ya cevap olarak androjen üretimini artırır. Bunun yanında granüloza hücreleri FSH reseptörü bulundurur ve FSH'ya cevap olarak androjen-östrojen dönüşümünü artırır (111). Dolaşımdaki östradiol seviyesinin artması, hipotalamik-hipofizer aks gibi hedef organlarda siklusun ortasındaki gonadotropin salınımını sağlayarak olgun folikülde perioovulator olaylara neden olur. Bununla

birlikte, primatlarda gelişen folikülde LH'nın vital rol oynayıp oynamadığı netlik kazanmamıştır (111).

Ovulasyonun ardından luteal faz başlar ve granüloza ve tekal hücreler Korpus Luteum (KL) oluşturmak üzere hızlı bir morfolojik transformasyona uğrar. Korpus Luteum, östrojen ve büyük oranda progesteron salgılar. Bu iki hormonun etkisiyle (daha çok progesteron olmak üzere) endometrium sekretuar faza girer. Bu faz, fertilize olmuş ovumun implantasyonu için hazırlık fazıdır (102). Menstrüel siklus boyunca LH, KL'un gelişmesi ve sürekliliğinden sorumlu görülür. Fertilizasyon olmazsa, hormon seviyesi düşer ve KL birkaç gün içinde dejenere olur. Fertilizasyon olursa KL progesteron ve östrojenleri salgılamaya devam eder. HCG, fetüs tarafından daha sonra da plasenta tarafından salgılanarak KL'u uyarır ve gebelik boyunca sürekliliğinden sorumludur (102). LH'nın preovulatuvar dönemdeki salınımından önce ovaryumda üretilen başlıca hormon östrojendir. LH ile birlikte teka ve granüloza hücrelerinin luteinize olması sonucunda her iki hücreden salınan temel hormon artık progesterondur (111).



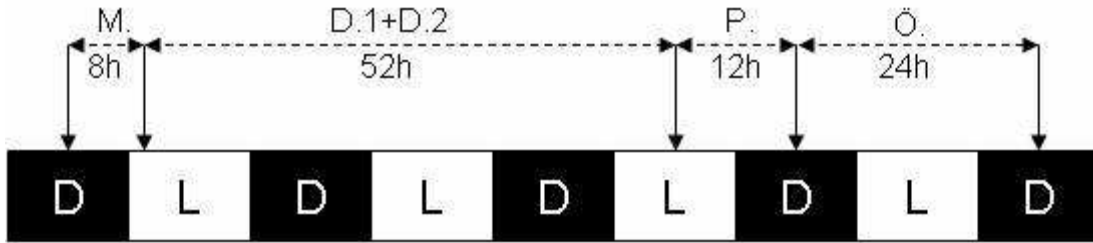
Şekil 1. Ovarian siklus boyunca ovaryumda gözlenen değişiklikler ve hormonal durum (49).

1.8.3.1. Östrus Siklusu

Farelerde genital siklus (östrus siklusu) post-natal 28-42. günlerde (47, 97, 98) vajinal açıklığın gözlenmesiyle, vajinal smear yöntemi kullanılarak takip edilebilir. Yaklaşık 4-5 gün sürer (47, 138).

Farelerde, insanlardakine benzer olarak, genital siklus çeşitli hormonlar ile kontrol edilir. Östrus siklusu, proöstrus (P), östrus (Ö), metöstrus (M) ve diöstrus (D) olmak üzere başlıca dört fazdan oluşur. Proöstrus fazı 12 saat, östrus fazı 12-24 saat, metöstrus fazı 6-8 saat, diöstrus fazı ise 52-60 saat sürer (67, 166, 168). Yaklaşık iki gün süren diöstrus fazı boyunca smearde farklı hücreler gözlemlendiğinden, diöstrus 1 (D1) ve diöstrus 2 (D2) olmak üzere iki alt faza ayrılır (27, 129).

Deney hayvanları laboratuvarlarında 12 saat aydınlık (L): 12 saat karanlık (D) uygulaması yapılır. Bu uygulamaya göre fazlar ve süreleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Östrus siklusu fazlarına ait süreler. L: Aydınlık siklus 12 saat (7:00-19:00), D: Karanlık siklus 12 saat (19:00-7:00). P: proöstrus, Ö: östrus, M: metöstrus, D1: diöstrus 1, D2: diöstrus 2 (27).

Siklusun düzenliliği, aydınlık-karanlık siklusunun kontrolü altındadır (27, 129). Östrus siklusu boyunca cinsiyet hormonlarının siklik değişimleri vajinal epitelin histolojik görünümünde belirgin değişiklikler meydana getirir. Prolaktin, LH ve FSH proöstrus fazının akşam saatlerinde yükselmeye başlar. Östradiol seviyesi metöstrusta

artmaya başlar, proöstrus fazında pik yapar ve östrus fazında tekrar bazal seviyeye ulaşır (27, 129).

Progesteron sekresyonu metöstrus ve diöstrus fazları süresince yüksektir, diöstrusun ardından azalır. Progesteron değeri ikinci pik seviyesine proöstrus fazının sonunda ulaşır (27, 129). Bu hormonal etki ile proöstrus ve östrus fazında ovaryumda folikül gelişimi, östrus fazının ortalarında ovulasyon, metöstrus fazında korpus luteum (KL) oluşumu gerçekleşir. Diöstrus fazı ise dinlenme fazıdır (68, 148).

İlk defa 1917’de Stockard ve Papanicolou tarafından, guinea pig’lerde başlayan östrus siklusu çalışmalarından bugüne kadar, farklı memeli türlerinde östrus aşamalarını belirlemek için kabul edilen yöntem ‘vajinal smear’dir (28). Bu yöntem, vajinal duvardan sürüntü alınması ya da vajinal yıkama sonucu elde edilen preparatlar üzerinde, her bir faz ile ilintili hücre tiplerinin (epitelial hücre, kornifiye hücre, lökositler) histolojik olarak tanınması esasına dayanır. Bu yöntem canlı hayatta iken, tekrarlayan siklusa ait gözlemler için güvenilir bir kayıt sağlar. Ayrıca hayvanlarda ovulasyon zamanı, kızgınlık dönemi (davranışsal östrus) ve gebeliğin tespiti için de kullanılan pratik bir yöntemdir (27, 95, 148, 153).

1.8.3.2. Farelerde Vajina

Genital kanalın hiçbir parçası, östrus siklusu boyunca, vajina epitelinin daha fazla değişikliğe uğramaz. Proöstrusta, epitel üç tabakadan oluşur (102). Dış tabaka, az ya da çok mukus içeren, piknotik nükleuslu hücrelerden oluşur. Bunun altında yer alan stratum granulozum, östrus fazının başlamasıyla birlikte stratum korneuma dönüşür. Üçüncü tabaka stratum germinativum’dur. Yaklaşık yedi hücre tabakası kalınlığındadır. Proöstrus süresince ve erken östrusta dış tabaka lümene dökülür ve karakteristik nükleuslu hücre smeari verir. İleri proöstrus ve devamında östrus hücreleri kornifiye

tabakadan ayrılırlar. Metöstrusun başlaması tüm tabakanın dökülmesiyle karakterizedir. Vajinal smearde de kornifiye hücre miktarı artar. Diöstrus-1’de nükleuslu hücre miktarı artar. Bu, dökülme işleminin sonlandığını gösterir. Stratum germinativumun birkaç süperficial tabakasında ise şiddetli lokosit infiltrasyonu gözlenir. Smearde de oldukça fazla görülür. Süperfiasial tabakanın aşınmasının sonucunda diöstrustaki vajina epiteli sadece bir hücre tabakası içerir. Diöstrus 2’de stratum germinativumda aktif büyüme başlar ve proöstrus ile birlikte stratum granülozum yüzeyin altında pek çok hücre tabakası içerir ve böylece siklus tamamlanır (28, 124) (Tablo 3).

Tablo 3. Vajinal smeardeki hücre morfolojisi ile östrus siklus safhalarının sınıflandırılması (44).

Hücre tipi^a				
Siklus Safhası	Lökositler	Nükleuslu Epitel	Kornifiye Epitel	Smear Yoğunluğu
Diöstrus	+/++	+	0/+	İnce
Proöstrus (DP)	(Predominant)	İyi gelişmiş		
Proöstrus (P)	0/+ Sık dejenere	+/+++ İyi gelişmiş (Predominant)	0/+	Orta
Proöstrus Östrus (PE)	0	+/++	++/+++ (Predominant)	Orta
Östrus	0	0	++/+++ Göreceli olarak küçük hücreler (Predominant)	Ortadan şiddetliye
Metöstrus (M)	0/++	0	++/+++ Östrustakilerden daha geniş, daha düz ve daha kümelenmiş (öbek)	Ortadan şiddetliye
Diöstrus 1 (D1)	++/+++ (Predominant)	++/+++ Çoğunlukla düzensiz şekilli ve vaküllü	+/++	Ortadan şiddetliye
Diöstrus 2 (D2)	+dan +++ya (Predominant)	+ Çoğunlukla düzensiz şekilli ve vakuollü	0	İnce

^aHücre yoğunluğu: 0 = yok, + = az, ++ : orta yoğunlukta, +++ : şiddetli.

1.8.4. Kadın Üreme Sistemi Bozuklukları ve Çevresel Kimyasallar

Sağlıklı gebelik ve doğumu etkileyen çeşitli bireysel ve çevresel etmenler olabilir. Bu etmenlerin sonucu olarak toplumdaki çiftlerin %15 kadarı çocuk sahibi olamaz, %10 kadarı da arzu ettiklerinden daha az sayıda çocuğa sahip olurlar. Gebeliklerin %10-20 dolayında bir bölümü abortus ile sonlanır. Doğan bebeklerin %7 kadarının doğum ağırlıkları normalden daha azdır ve %3 kadarında doğuştan anomaliler bulunur (7).

Üreme sağlığı ile ilgili sorunların yarısında kadına bağlı nedenler söz konusudur. Diğer yarısında ya yalnızca erkek (%30) ya da erkek ve kadın birlikte (%20) sorumludur. Bu rakamlar kadınların çevresel etkenlere daha duyarlı olmasının bir sonucudur. Erkekte spermatogenezin genellikle yaşam boyu sürmesine karşılık kadında oogenez belirli sayıda gerçekleşir (154).

Bugün için, gebelik üzerinde etkileri olabilecek 120 dolayında kimyasal madde varlığı bilinmektedir. Bazı etmenler de gebelik seyri üzerinde etki yaparak bebeklerin düşük ağırlıkta doğmasına, erken doğuma ya da abortusa yol açarlar. Organogenezisin gerçekleştiği ilk sekiz haftalık dönem bu bakımdan daha önemlidir. Gebeliğin erken dönemlerinde kimyasal madde etkilenimi daha önemlidir. Fertilite ve bebeğin sağlığı üzerinde etkisi olan etmenler gebelik öncesinde, gebelik sırasında ya da gebelikten sonraki dönemlerde farklı olabilmektedir. Gebelik öncesi dönemde hem erkeğe hem de kadına ait etmenler söz konusu olduğu halde gebelik ve gebelik sonrasında hemen daima kadına ait etmenler rol oynamaktadır. Örneğin gebelik öncesi dönemde erkek ya da kadının etkilenimleri spermatogenez ya da oogenez üzerinde etkili olabilir (23).

Oysa gebelik seyrinde yalnızca kadının birtakım etkilenimleri gebelik seyrini etkileyebilir. Erkek ve kadın arasındaki farklılıkları değerlendirmek önemlidir. Oluşum hücreleri ve oositler kadında doğum öncesinde görülür, doğumdan sonra hiçbir oluşum

hücreleri meydana gelmez. Böylece, doğumdan önceki dönem süresince, özellikle de her hangi bir kimyasal değişikliğe karşı kadın hassastır. Diğer yandan erkek hücreleri, doğum öncesi dönemde mitotik duraklama dönemine girer ve ergenlik çağına kadar miyoza girmekte başarısız olur. Erkeklerin doğum öncesi dönemde karşılaşması, olası mutajenik etkilerle birlikte, gamet üretimine müdahale ile sonuçlanabilir. Yetişkin erkeklerde sürekli bir işlev olan spermatogenezis, üreme hayatı süresince hassastır (125).

1.8.5. Kimyasal Etkilenmeye Karşı Fertilitenin Korunmasında ve Sigara İle Mücadelede Hemşirenin Rolü

Kadın sağlığı hemşireleri, kadınlara tüm yaşam dönemlerinde bakım verebilecek önemli fırsatlara sahiptir. Verdikleri bakım ve danışmanlık ile kadınların genel jinekolojik sağlığını ve fertilite yeteneğini olumlu etkileyebilirler. Yaşam biçimi davranışları gibi konularda verilen önemli kararlar uzun önemde kadınların fertilite şansını etkileyebilmektedir. Bu gibi durumlarda hemşireler doğru davranışa yönelme konusunda yardımcı olmalıdır. Ayrıca prekonsepsiyonel danışmanlıkta rutin öykü ve fiziksel muayene bulgularını ve potansiyel infertilite riskini değerlendirmelidir (26).

Fertilite danışmanlığı, fertilitenin korunması, yardımcı üreme teknikleri, genetik ve perinatoloji alanlarında mesleklaşma yoluna giden dinamik bir gelişme göstermektedir. İngiltere’de İnsan Fertilizasyon ve Embriyoloji Hareketleri (The Human Fertilisation and Embriology Act 1990) çiftlere uygun danışmanlık verilebilmesi için hemşirelere sertifika veya onay belgesi vermektedir. Fertilite danışmanlığı özel beceri ve eğitim gerektiren yeni bir alan olarak gelişmektedir (26, 34, 45, 57, 81, 108).

Fertilitenin korunması konusunda hemşireler anahtar rollere sahiptir. Hemşireler, kadınların üreme çağı boyunca aldıkları sağlık hizmetleri, doğum öncesi bakım, doğum

ve doğum sonrası bakım hizmetleri sırasında, kadınlara eğitim ve danışmanlık yapmak için son derece uygun konumdadırlar. Hemşireler, fertilité yeteneğini yakından etkileyen ağır metallerin hangi besinlerde veya hangi ürünlerde bulunduğu bilgisine sahip olmalıdırlar. İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynaklarının; sigara, 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 kaynaklarda olduğu bilgisini üreme çağındaki kadınlar ile paylaşmalıdırlar. Bir paket sigara ile 20-40 µg, bir adet sigara ile 1-2 µg kadmiyumun solunum yolu ile alındığını; besinlerle, sigara, hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg kadmiyum alındığını ifade etmelidirler (17). Hemşireler, bu konuda güncellenmiş bilgileri üreme çağında olan kadınlar ile paylaşarak fertilitenin korunmasını sağlamalıdırlar.

Günlük içilen sigara miktarı ve sigara içme süresi doğurganlığı ve üreme yeteneğini doğrudan etkilemekte ve yardımcı üreme tekniklerinin tedavi sürecini ve sonuçlarını negatif olarak etkilemektedir. Sigara içen ve içmeyen kadınların karşılaştırıldığı çalışmalarda; sigara içen kadınlarda infertilite görülme oranının %13 oranında daha yüksek, doğurganlığın düşük ve gebe kalma süresinin yaklaşık 3-12 ay daha uzun sürede gerçekleştiğı belirlenmiştir. Sigara dumanındaki kimyasal maddeler, üreme fonksiyonlarının azalmasına ve foliküler tükenmenin hızlanmasına neden olmaktadır. Nikotinin, overlerden atılan ovumun uterusu doğru ilerlemesini önlediğı ya da kadının ovumunda genetik anomalilere eğilimi ve düşük riskini artırdığı, menopozun yaklaşık iki-dört yıl daha erken olduğu bilinmektedir (33). Sigara içme, erkeklerde de üreme fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Spermdeki genetik hasara, sigara dumanının içeriğinde bulunan bileşenlerin DNA'ya direkt bağlanması sonucu hücre DNA'sını bozması neden olmaktadır. Ayrıca sigara erkeklerde

seminal plazma kotin konsantrasyonunu yükseltebilmektedir. Sigara içme süresinin uzaması, yardımcı üreme tedavisi ile gebelik olasılığını iki kat azaltmaktadır. Kadının sigara içtiği her yıl, yardımcı üreme tedavisinin %9 oranında başarısız olma olasılığını artırmaktadır (33, 69). Sigara kullanımı, üreme sağlığına zarar vermesinin yanı sıra infertilite sorununa yol açmakta ve yardımcı üreme teknikleri tedavi sürecinde başarı şansını da azaltmaktadır. Bu açıdan üreme çağındaki bireylerin sigaranın üreme fonksiyonlarına yönelik risklerin farkında olmalarının, yaşam biçimine ilişkin davranış tercihlerini yeniden gözden geçirmelerinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Over toksisitesinin önlenmesi ve reproduktif hücre ve dokuların korunması için hemşirelik bilimde hayvan araştırması sayısının hızla artması kadın fertilitésinin korunmasına yönelik yeni keşifler açısından değerli olacaktır.

Yaşam tarzı ve bireysel özelliklerdeki farklılıklar üreme sağlığı üzerine doğrudan etkiye sahiptir. Yaşam tarzına ve alışkanlıklarına bağlı olarak çeşitli risklerle karşı karşıya kalan kadının bu etkenlerin üreme sistemi üzerindeki etkileri olumsuz yönde olabilmektedir. Yaşam tarzına ilişkin faktörlerin üreme fonksiyonlarını etkilemesi özellikle kadınların doğurganlık özelliklerinin ön planda olması ve bu etkilerin yalnızca kadınla sınırlı kalmayarak gelecek kuşaklara aktarılması nedeniyle önem kazanmaktadır (171).

Bireyin sigara, alkol ve kafein tüketimi, kilosu, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, psikolojik stres düzeyi, çevresel teratojenlere ve kimyasallara maruz kalma düzeyi ile geleneksel uygulamalar gibi yaşam tarzına ilişkin özellikleri genel sağlık ve iyilik durumunu değiştirebilmektedir (171).

Sonuç olarak, yaşam tarzının üreme performansı üzerine olumsuz etkilerine dair oldukça fazla kanıt bulunmaktadır. Ancak bireyleri yaşam tarzını değiştirmeye yönlendirmek oldukça zor ve uğraştırıcı bir süreçtir. Toplumun tüm alanlarında bireyler

ile en fazla birlikte olan sağlık personeli olan hemşireler olarak olumlu sağlık alışkanlıklarının kazanılması ve sürdürölmesi konusunda etkin ve nitelikli danışmanlık ve eğitim hizmetlerinin sürdürölmesinin toplum sağlığının gelişmesine de katkıda bulunacağı düşünölmektedir (40).

Dünya Sigarasız Günü teması (2005) “Sağlık Profesyonelleri Sigaraya Karşı” olarak belirlenmiştir. DSÖ bu tema ile sağlık çalışanlarının bu konudaki rollerini tanımlamıştır. Rapora göre hekimler, hemşireler, eczacılar ve sağlık ekibinin diğer üyeleri çalıştıkları her alanda sigara salgınına önlemede ve sigara bağımlılığının tedavisinde üstlerine düşen görevleri yerine getirmelidirler. Bu raporda hemşirelerin sigarayla mücadele konusunda özel bir pozisyona sahip oldukları belirtilmektedir. Hemşireler, sigaranın etkilerine bağlı sağlığı bozulmuş kişilere hizmet verirken, yargılamadan sigara içme durumunu değerlendirme, hastalıklarla ilişkisini kurma, sigarayı bırakmaları için destekleme becerisi gösterebileceği belirtilmektedir (171).

Hemşireler ve hemşirelik örgütleri sigarayla mücadelede kendi stratejilerini kendileri belirlemektedirler. Uluslararası Hemşirelik Örgütü’nün (International Council of Nurses - ICN) yayınlandığı “Tütünsüz Bir Yaşam İçin Hemşireler” başlıklı yayınında, sigarayla mücadele konusunda hemşirenin rollerine şöyle dikkat çekilmektedir: “Hemşireler her gün çeşitli ortamlarda milyonlarca insanla karşılaştıkları için sigaradan korunma ve sigarayı bırakma konularındaki etkinlikler bakımından özel bir konuma sahiptirler. Bu ilişkiler sırasında hemşireler bireylerin sigara kullanma durumunu saptayabilir, sigara kullanımının sağlık üzerindeki etkileri konusunda bilgi verebilir, sigarayı bırakma konusunda yardımcı olabilirler” (40).

Dünyada ve ölkemizde sigara tüketimi en çok öldüren, en çok sakat bırakan ve en çok ekonomik kayıplara neden olan hastalıklara yol açmaktadır. Bu nedenle sigara kullanımı öncelikli ele alınması gereken önemli sorundur. Bu doğrultuda hemşireler

sigarayla ilgili mortalitenin ve morbiditenin azaltılmasında, sigarayı bırakma danışmanlık hizmetlerinde kritik öneme sahiptir. Yapılan çalışmalara bakıldığında hemşirelerin gerek kliniklerde, gerekse toplumun değişik kesimlerinde verdikleri sigara bıraktırma müdahalelerinin etkili olduğu görülmektedir (60, 130).

Sigara kontrolünde bireysel, toplumsal ve yönetsel düzeyde hemşireler şu görevleri alabilirler: Bireysel düzeyde, toplumu sigaranın neden olduğu sağlık sorunları konusunda eğitebilir ve sigara kullananların da bu bağımlılığı yenmelerine yardımcı olabilirler. Toplumsal düzeyde, sigarasız işyerleri çabalarına destek olarak veya sigarayı bırakma araç gereç ve kaynaklarının topluma ulaşmasını kolaylaştırarak bazı yasal yaptırımlara öncü olabilir ve onların savunuculuğunu yapabilirler. Yönetsel düzeyde, vergilerin artırılması gibi kampanyalarla seslerini ulusal ve küresel sigara kontrolü çabalarında duyurabilirler ve Dünya Sağlık Örgütü Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesinin desteklenmesi çabalarına katılabilirler. Bunlara ek olarak, sağlık kuruluşları Tütün Kontrolü Yasalarını destekleyerek diğer meslek kuruluşları için öncülük edebilir ve rol modeli olabilirler (40).

Hemşireliğin temel amacı, sağlığı geliştirmek ve iyilik halini özendirmeştir. Sağlıklı bir toplum yaratmaya yönelik olarak sigara içmeyen nesillerin yetişmesinde, sigara içen bireylere bırakma konusunda destek vermede hemşireliğe önemli görevler düşmektedir. Hemşirelerin sigara bırakma müdahalelerinde etkili kişiler arası iletişim becerilerini ve sigara bırakma bilgilerini kullanmaları önemlidir (42).

Sigarayı bırakmada hemşireler tarafından uygulanan danışmanlığın sigarayı bırakmada önemli etkisi olabilir. Hemşirelik müdahaleleri hastanede uygulandığı zaman genel nüfusa uygulanan müdahalelere göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Hemşire tarafından sigarayı bırakma konusunda uygulanan danışmanlık, genel sağlık taramasının bir parçası olarak verilirse, faydasız olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, müdahaleler

hastanın yaşam tarzından ya da sağlık taraması hizmetinin bir parçası olmasından ziyade yalnızca sigara bırakma üzerine olmalıdır (43).

1.8.6. Hemşirelikte Hayvan Araştırmalarının Önemi

Deney hayvanları; genetik araştırmalar, immünoloji, beslenme, yaşlılık, kardiyovasküler araştırmalar, aşı üretimi, organ transplantasyonları, şeker hastalığı, ilaç, toksisite (teratojenler) çalışmalarında hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (30, 149).

Deney hayvanları ile yapılan biyolojik türdeki araştırmalar kanıta dayalı hemşirelik bilgisini artıran ve hemşirelik uygulamalarının gelişmesini sağlayan, hemşireliğe yenilik getiren araştırmalardır. Klinik biyolojide ve davranış araştırmalarında farklı hayvan modellerinin kullanımı kliniğe yeni temel kavramların kazandırılmasını sağlar (117).

Deneysel araştırmalar kanıt değeri yüksek, tanımlayıcı ve yarı deneysel çalışmalar ise kanıt değeri düşük düzeyde olan araştırmalardır. Yakın gelecekte kanıt değeri taşıyan çalışmalara yönelmek ve dünyada yapılan çalışmaların bakım ortamına taşınmasına katkı sağlamak ve kaliteli bakım verebilmek için hemşirelik kararlarının kanıta dayandırılması gerekmektedir (88).

Hemşirelik alanında deney hayvanları ile ilgili hemşirelik bakımına pek çok yarar sağlayan araştırma mevcuttur. Genellikle hemşireler ağrı, enfeksiyon, yara iyileşmesi, beslenme, boyutsal ve mekansal öğrenme, barsak motilitesi, ergonomi, stres gibi hemşirelik bakım alanlarında problemlerin çözümüne yönelik bilimsel bilgi birikimine katkıda bulunan deneysel çalışmalar yürütmüştür (66, 78).

Hemşirelik alanında deney hayvanlarının ilk kullanımı Fen ve Mühendisler İçin Başkanlık Erken Kariyer Ödülü (PECASE/Presidential Early Career Award for

Scientists and Engineers) programı sayesinde önem kazanmıştır. PECASE Programı, Amerika’da (1996) hayvan kullanımını desteklemek amacıyla Sağlık Bakanlığı’na bağlı olarak kurulmuştur. Program dahilinde yürütülen araştırmalar Ulusal Bilim ve Teknoloji Konseyince (National Science and Technology Council) takip edilmektedir. Başarılı araştırmacılara ödüller veren bir programdır (123). İlk defa hemşire Janean Holden (1999) ve hemşire Leslie Ritter (2000) araştırmalarında deney hayvanı kullanmış ve ödül almışlardır (117). Bu çalışmalar primer hemşirelik bakımının önemini ortaya koyan çalışmalardır (66, 133). Rudy ve Grady (2005), hemşire araştırmacıların doktora ve doktora sonrası çalışmalarında deney hayvanlarını laboratuvar deneylerinde, hücre, hemşirelik eğitimi, insan psikolojisi ve insan davranışı çalışmalarında kullandığını saptamıştır (116, 137).

Yurt dışında hemşirelik alanında tamamlayıcı tedavi ve laboratuvar deneylerinde hayvan araştırmaları uygulanmasına rağmen, Türkiye’de hemşirelikte hayvan araştırmaları az sayıdadır. Ülkemizde hemşireliğin bilgi birikimi incelendiğinde araştırmaların tanımlayıcı ve yarı deneysel çalışmalardan oluştuğu görülmektedir (72).

Hemşirelik alanında yürütülen araştırmalarda da insanlarda denenmesi mümkün olmayan pek çok girişim mevcuttur. İlaç araştırmalarında olduğu gibi ilaç dışı klinik araştırmaların önemli bir bölümünde bu girişimlerin insan sağlığına zarar verebileceği göz önünde bulundurularak öncelikle hayvanlar üzerinde denenmesi eğilimi mevcuttur. Örneğin, yara iyileşmesinde uykunun etkisi gibi (72).

Hemşirelik biliminde sağlık ve hastalık sonuçlarının anlaşılması, bakımın öneminin vurgulanması amacıyla yapılan araştırmalarda hayvan modelleri kullanılmaya başlanmıştır. Hayvanları araştırmalarında kullanan hemşire bilim adamlarının sayısı oldukça azdır ve deneysel araştırmalarda hayvan kullanımı akımı hemşirelikte oldukça

yenidir. Literatürde hayvan modellerinin kullanımını destekleyici, kullanımının gerekliliğini belirten birçok yorum mevcuttur (72).

Hemşirelikte deney hayvanlarının kullanımı arttıkça hemşirelik bilimi zenginleşecek, güçlenecek ve bakım konusunda kanıta dayalı birçok uygulama standartları elde edilecektir. Yapılan çalışmalarda hemşire araştırmacılar tarafından kullanılan hayvan modelleri ile ağrı, yara iyileşmesi, gastrik motilite, kalp hastalığı, mekanik ventilasyon ve mobilizasyon konularında temel bilgiler elde edilmiştir. Hemşirelik uygulamalarında bu bilgilerin önemi yadsınamaz. Ayrıca, üretilen bilgi akut ve kronik hasta bakımı, ayaktan hasta bakımı gibi değişen hasta popülasyonlarında da kullanılarak geniş bir gruba ulaşmıştır (72).

Hayvan modelleri hemşire araştırmacılar için önemli avantajlar sunmaktadır. Birincisi kontrol edebilme düzeyi iyidir. Çevresel denetim istenilen düzeyde tutulabilir. Böylece istenmeyen çevresel değişkenlerin karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılır, kontrollü çalışma ortamı sağlanır, ayrıca hayvan modelleri spesifik hipotezler kurmaya fırsat verir. İkinci bir avantajı da, psikososyal faktörler, yorgunluk, ağrı gibi belirtilerin gözlemlenebilmesidir. Hayvan modelleri üzerinde enfeksiyon, tümör, diyabet, ateroskleroz gibi hastalıklar oluşturup, doku hasarları oluşturup hastalığın başlangıç süreci ve seyri hakkında bilgilenebilir. Üçüncü bir avantajı ise, çok sayıda manipülasyon insanlarda değerlendirilemez, ancak mantıklı hayvan modelleri ile test edilebilir. Böylelikle tedavi ve bakım standardize edilebilir, kontrollü denetim sağlanabilir (72, 117).

Hayvan deneyleri biyolojik/fizyolojik olayların araştırılmasında önemli olduğu kadar davranış ve nöro bilim alanında, serebral iskemi, hafıza bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, depresyon ve demans ile ilgili temel sorunlar hakkında fikir verip karmaşık sorunlara katkıda bulunabilir. Tarihsel olarak, hayvan modelleri “Biyodavranışsal

Adaptasyon” ilgili önemli soruların yanıtlarını vermiş ve stres, hastalık ilişkisini kanıt temellerine dayandırmıştır. Hemşirelikte yapılan bir çalışmanın kuramcılar tarafından desteklenmesi ne kadar önemli ise hayvan çalışmalarının hemşireliğe olan katkısı en az bir o kadar önemlidir (55, 72).

Ağırlıklı olarak biyolojik soruları çözmek için kullanılmasına rağmen, hayvan modelleri biliş, duygu ve akıl kavramlarına bütüncül bakabilmeyi de sağlamıştır. Hayvanları kullanarak yapılan bir dizi çalışma stresle başa çıkma, öğrenilmiş çaresizlik, stres kontrolü, kriz gibi temel kavramlarının keşfine de yol açmıştır. Ayrıca, bu temel hayvan araştırmaları, hemşirelerin liderliğinde yapılmış olup hemşirelik biliminde hayvan araştırmalarına ivme kazandırmıştır. Diğer bilimsel disiplinlerde farklı olarak, hemşire biliminde hayvan modellerini kullanmak bilimsel soruşturma için hemşireliğe eşsiz bir bakış açısı getirmiştir. Son zamanlarda, bu araştırmaların çoğu hemşirelik biliminde doktora ve doktora sonrası dereceye sahip hemşire bilimciler tarafından yönetilmektedir. Sınırlı da olsa, hemşirelik disiplini artık hastalıkları hayvan modelleri üzerinde geliştirip temel bilim yaklaşımlarını kullanarak hemşire bilim adamları eğitmeye ve yetiştirmeye başlamıştır (72).

Gelişen çağla beraber hemşirelik biliminden de beklentiler artmaktadır. Eğer hemşireler gelecekte kanıta dayalı hemşirelik uygulamaları için bilinen bir yöntemi yeni bir alana uygulamadan farklı olarak bilime yenilik getirmek istiyorlarsa hayvan araştırmalarına sıcak bakmaları gerekebilir. Bu nedenle hemşire araştırmacılar hayvan araştırmalarının öneminin farkında olmalı, bu araştırmaları yapabilecek bilgi ve beceri ile donatılmalı, mevzuata uygun sertifikalandırılmalı ve etik kurullardan izin alabilmelidir.

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma, östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerde fertilité üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla deneysel olarak planlanmıştır.

2.2. ARAŞTIRMADA KULLANILAN GEREÇLER

Araştırma verilerinin toplanmasında; deney hayvanları ve deney hayvanı takip formu kullanılmıştır (EK 1).

2.2.1. Veri Toplama Araçları

2.2.1.1. Deney Hayvanları: Çalışma için, ortalama ağırlıkları 20-30 gr olan, 54 adet dişi Balb/c türü erişkin dişi fare kullanılmıştır. Hayvanlar Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Birimi veteriner hekim gözetiminde, her kafeste 3-4 hayvan olacak şekilde, 22-25⁰C sıcaklıkta, % 60 nem oranında, gürültüsüz ve iyi havalandırılmış olan bir ortamda, 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü uygulanarak, besin (%21 ham protein içeren purina) ve günlük içme suyu alımı kısıtlanmaksızın barındırılmıştır.

2.2.2.2 Deney Hayvanı Takip Formu: Araştırmada, deney hayvanlarının siklusunu ve kadmiyum aldığı günü gösteren “Deney Hayvanı Takip Formu” (EK 1) kullanılmıştır.

2.3. ARAşTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırma, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi’nde Ekim 2013- şubat 2014 tarihleri arasında yapılmıştır.

2.4. ARAşTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmada denekler 3 kontrol, 3 deney grubu olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Kontrol grupları 8’er, deney grupları 10’ar deney hayvanından oluşmuştur. Araştırma toplam 54 adet dişi Balb/c türü erişkin dişi fare ile yürütülmüştür.  strus siklusu ve fertilite parametrelerinin deney hayvanlarında bireysel farklılıklar göstermemesi için tüm gruplara ait denekler rastgele seçilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Deney ve Kontrol Gruplarının Gösterimi

Kontrol Grubu 1 (n= 8)	Bu fareler serbest olarak beslendi. Fareler ovulasyonda iken 30. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.
Kontrol Grubu 2 (n= 8)	Bu fareler serbest olarak beslendi. Fareler ovulasyonda iken 60. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.
Kontrol Grubu 3 (n= 8)	Bu fareler serbest olarak beslendi. Fareler ovulasyonda iken 90. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.
Deney Grubu 1 (n= 10)	Farelerin içme suyuna 30 gün boyunca 200 ppm CdCl ₂ (cadmium chloride) eklenerek verildi. Fareler ovulasyonda iken 30. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.
Deney Grubu 2 (n= 10)	Farelerin içme suyuna 60 gün boyunca 200 ppm CdCl ₂ (cadmium chloride) eklenerek verildi. Fareler ovulasyonda iken 60. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.
Deney Grubu 3 (n= 10)	Farelerin içme suyuna 90 gün boyunca 200 ppm CdCl ₂ (cadmium chloride) eklenerek verildi. Fareler ovulasyonda iken 90. gün intrakardiyak kan örnekleri alınmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde etmek için en az 6 hayvan yeterlidir. Ancak cadmium chloride gibi ağır metallerin verildiği durumlarda ölüm ihtimali göz önünde bulundurulduğu için deney gruplarına 10 hayvan, kontrol grubuna ise 8 hayvan alınmıştır (14).

2.5. ARAŞTIRMANIN BAĞIMLI VE BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLERİ

Bağımsız değişkenler: Kadmiyuma maruz kalma

Bağımlı değişkenler: İntrakardiyak kandaki estrodiol, FSH, LH, prolaktin hormon düzeyleri

2.6. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ VE SÜRESİ

Araştırmanın verileri ‘Deney Hayvanları Kullanım Sertifası’ na sahip olan araştırmacı tarafından toplanmıştır.

Araştırma süresince her gün, sabah 9:00’da bir kez smear alınmak suretiyle, östrus fazları takip edilmiştir. Ovulasyonun gerçekleştiği, östrus fazından metöstrus fazına geçiş döneminin belirlenmesi için; sabah smealde östrus fazı tespit edilen deneklerden akşam saat 20:00’da tekrar smear alınarak ovulasyon zamanı teyit edilmiştir. Vajinal smear yöntemi aşağıda açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir.

Vajinal smear yöntemi:

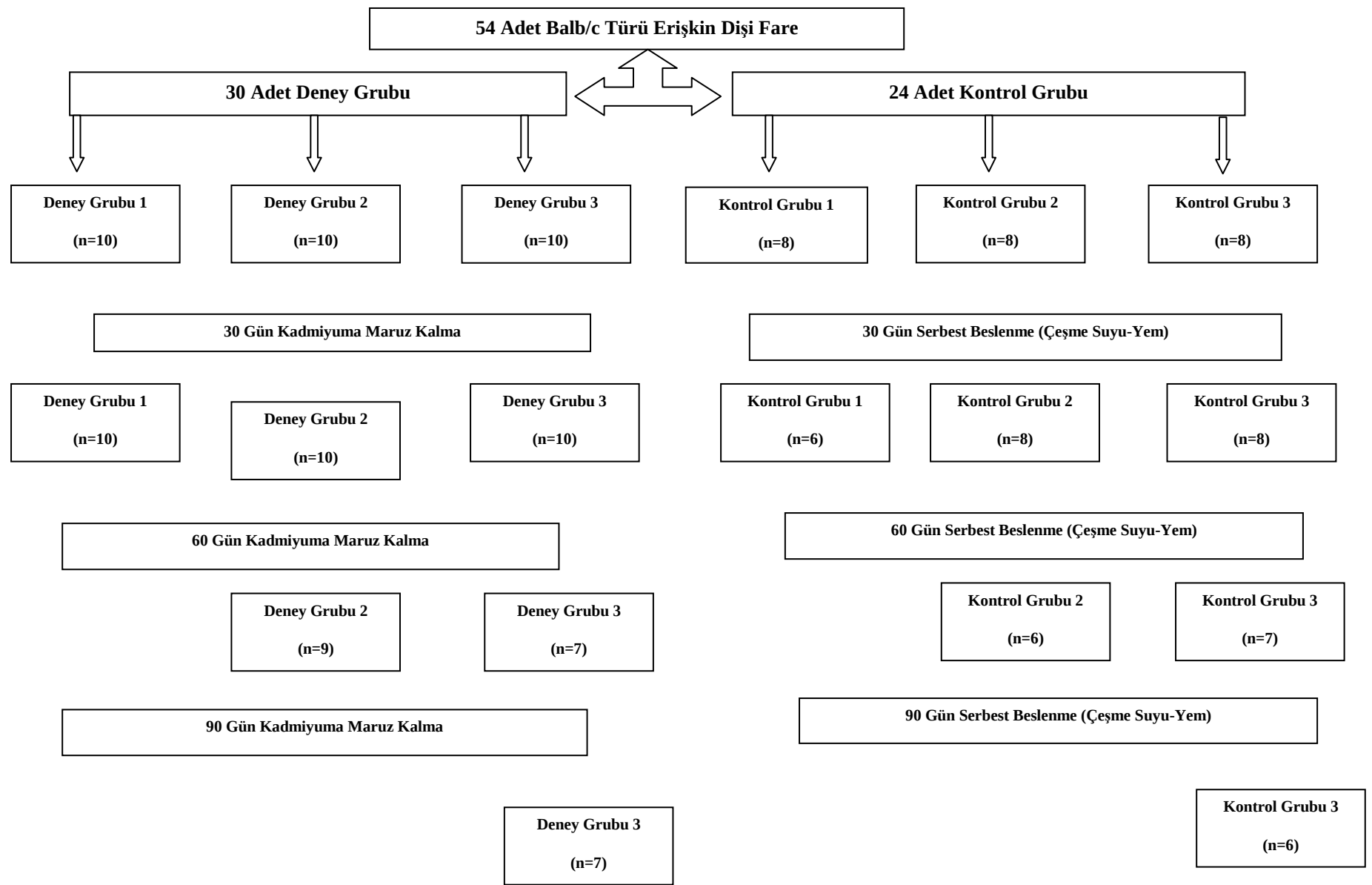
Deneklerin vulva bölgesi %70 etil alkolle (Merck) silindikten sonra, steril tahta çubukların pamukla kaplanmış uç kısımları nemlendirilmiştir. Vajina içerisinden, nazıkçe sürüntü alınıp, lam üzerine yayılmıştır. Oda sıcaklığında kuruyan smearlere %70 metanol (Merck) uygulanıp, yine oda sıcaklığında kurutularak fiksasyon sağlanmıştır. Yüzde birlik Toluidin mavisi (Sigma-USA) ile 5 dakika boyanan preparatlar distile su ile yıkanıp kurutulduktan sonra Kanada balsamı (Fluka-Almanya) ile kapatılmıştır (77). Fazlara ait fotoğrafların çekimi için, CX31 Olympus marka ışık mikroskobu ve C-5060 Olympus marka kamera kullanılmıştır. Alınan smear örnekleri, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı’nda incelenmiştir.

İntrakardiyak kan örneği alımı:

Tüm gruptaki fareler intraperitoneal (i.p.) yoldan, 50 mg/kg Ketamin HCl (10 ml Flakon, Sigma-USA), 5 mg/kg Xylazine HCl (50 ml Flakon, Sigma-USA) ile anestezi sağlandıktan sonra supin (sırtüstü) pozisyonunda sabitlenmiştir. Ovulasyon dönemlerinde ortalama 5-10cc intrakardiyak kanları alınarak Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin hormon düzeyleri ölçülmüştür. Kanlar sarı kapaklı tüplere alınarak soğutmalı santrifüj ile + 4 °C’de 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serumları alınmıştır. Kan örnekleri analizi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Beckman Coulter Analyzer LH 780 markalı cihaz ile orijinal kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Deney süresi boyunca kontrol grubundaki 24 hayvandan 6 tanesi sebebi bilinmeyen bir nedenden, deney grubundaki 30 hayvandan 3 tanesi sebebi bilinmeyen bir neden/kadmiyum toksisitesi sonucunda ölmüştür. Bu durumda araştırma deney grubu 1’ de 9 adet dişi fare, deney grubu 2’de 9 adet dişi fare ve deney grubu 3’de 7 adet dişi fare, kontrol grubu 1’de 6 adet dişi fare, kontrol grubu 2’de 6 adet dişi fare ve kontrol grubu 3’de 6 adet dişi fare ile sonuçlandırılmıştır (Şekil 3).

Çalışmada 200 ppm CdCl₂ (cadmium chloride) verilen deney grubu farelerde, maruz kaldıkları süre ilerledikçe kabin içerisinde sıçrama şeklinde agresif davranışlar gösterdikleri gözlemlenmiştir. Kontrol grubu farelerde ise böyle bir durum gözlenmemiştir.



Şekil 3: Deney ve Kontrol Grubu Farelerin Deney Süresi Boyunca Niceliksel Durum Göstergesi

2.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BULGULARIN ANALİZİ

Araştırmanın verilerinin analizi bilgisayarda Statistical Package For Social Science (SPSS) 16 paket programında gerçekleştirilmiştir. Estrodiol değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (min-maks) biçiminde gösterilmiştir.

Araştırmada her deney grubu kendi kontrol grubu ile Bonferroni düzeltmeli Mann whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan ikili kıyaslamanın istatistiksel yöntemi Kruskall Wallis testi olup, $p < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2.8. SÜRE VE OLANAKLAR

Araştırma, Ekim 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında planlanmıştır. Mayıs 2013 tarihinde planlanan araştırmanın tez önerisi sunumu yapılmıştır. Mayıs 2013-Ağustos 2013 tarihleri arasında gerekli izinler alınmıştır. Eylül 2013 tarihinde istenilen özellikteki hayvanlar deney hayvanı laboratuvarına gelmiştir. Ekim 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında, kadmiyum uygulaması deney ve kontrol grubu verileri toplanmıştır. Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi Mart 2014-Nisan 2014 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Rapor yazımı ve teslimi 25.07.2014 tarihinde tamamlanmıştır. Şekil 4’de çalışmanın planlanmasından tez raporunun hazırlanmasına ve sunumuna kadar olan araştırma süreci etkinlikleri pert serimi olarak gösterilmiştir.

2.9. ETİK AÇIKLAMALAR

Araştırmanın yürütülebilmesi için, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Bilimsel Etik Kurulu’ndan (EK II) yazılı izin alınmıştır.

FAALİYETLER	11.2012 01.2013	02.2013	05. 2013	05.2013 09.2013	05. 2013	10.2013 02.2014	03. 2014	04. 2014	04.2014 05.2014	07. 2014
Literatür İnceleme ve Konu Seçimi										
Araştırma Deseninin Seçimi										
Tez Önerisi										
Düzeltilmelerin Yapılması-Pilot Çalışma										
I.Tez İzleme Toplantısı										
Veri Toplama Aşaması										
Verilerin Değerlendirilmesi- Analizi										
II.Tez İzleme Toplantısı										
Tez Yazımı										
Tez Savunması										

Şekil 4: Araştırmanın Zamanlaması

BÖLÜM III

3. BULGULAR

3.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

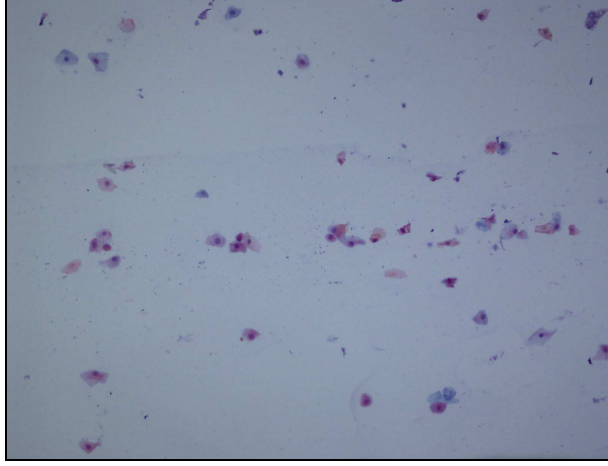
Fareler sosyal hayvanlardır ve grup halinde yaşayabilirler. On iki-on dört saat aydınlık ve 10-12 saat karanlık siklusu optimal üreme performansına neden olur. Östrus siklusu boyunca dişi hormon seviyeleri büyük farklılık gösterdiğinden, klinik ya da pek çok araştırma alanında östrus siklusu fazının göz önünde tutulması önemlidir.

İzole edilmiş dişilerde siklus süresi 4-5 gün iken, grup halindeki dişilerde daha uzun ve düzensiz seyreder. Proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere dört faz ile karakterize edilir. Her bir faz, vajinal sürüntüde gözlenen hücre tiplerine bağlı olarak tespit edilebilir.

3.1.1. Kadmiyuma Maruz Kalma Öncesi Histopatolojik Bulgular

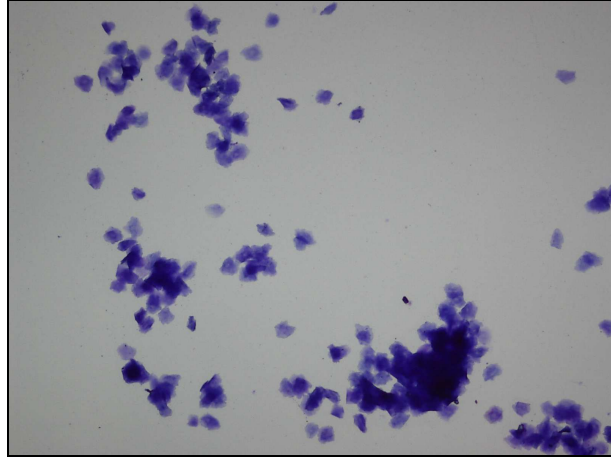
Bu çalışmada, deneye alınmadan önce yaklaşık üç siklus boyunca vajinal smear alınarak östrus siklusu takibi yapılan deneklerde, proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus fazları düzenli olarak gözlenmiştir.

Çalışmada, proöstrus fazına ait sürüntü örneği kümeler oluşturmuş nükleuslu epitel hücreleri ile karakterize olduğu görülmüştür. Proöstrus fazının ilerleyen döneminde ise kornifiye hücrelerle birlikte salgı yapma özelliğine sahip, apikal yerleşimli nükleus içeren musinöz hücrelere rastlanılmıştır (Resim 1).



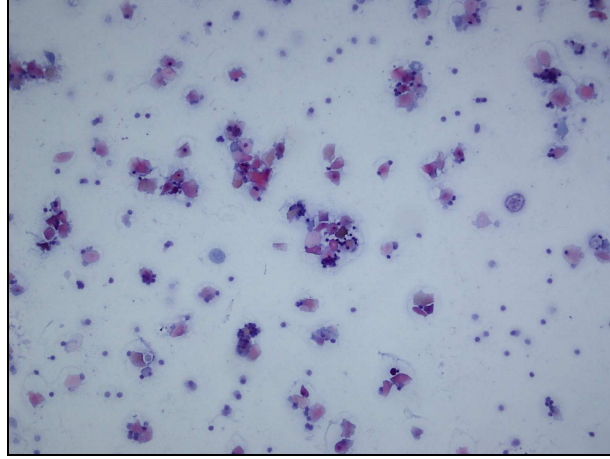
Resim 1. Proöstrus Fazına Ait Smear Fotoğrafı: Proöstrus aşamasındaki smearde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücresiyle birlikte, salgı hücresi özelliğine sahip musinöz hücrelere de rastlanmaktadır. Toluidin mavisi. X 100.

Araştırmada, hücre popülasyonunun %90'ını nükleussuz kornifiye hücrelerin oluşturduğu smearı veren denekler östrus fazında kabul edilmiştir. Aynı deneklerden akşam saat 20:00 civarında tekrar smear alındığında, östrus fazından metöstrus fazına geçiş döneminde, kornifiye hücrelerin hacimlerinin arttığı ve büyük kümeler oluşturduğu gözlenmiştir. Bu smearın elde edilmesi ovulasyonun belirtici kabul edilip bu dönemde denekler sakrifiye (deney hayvanının hayatına son verilmesi) edilmiştir (Resim 2).



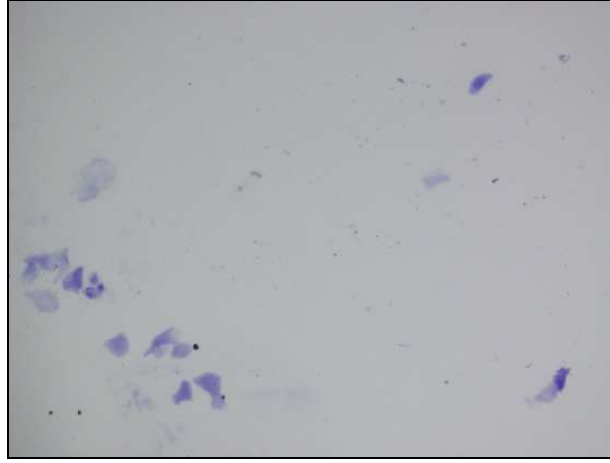
Resim 2. Östrus Fazına Ait Smear Fotoğrafı: Östrus fazına ait smear örneğinde kornifiye hücrelerin genellikle dağınık yerleştiği gözlenmektedir. Toluidin mavisi. X 100.

Metöstrus fazında, sürüntüde sıkıca paketlenmiş çok sayıda nükleuslu epitel hücresi gözlenirken, bu hücrelerin bir kısmında sitoplazmik vakuoller yer almıştır. Ayrıca sürüntüde epitel hücreleri arasında oldukça artmış sayıdaki nötrofiller de gözlenmiştir (Resim 3). Metöstrus fazının erken aşamasında yığınlar oluşturan kornifiye hücrelerin arasında nötrofillerin yer aldığı dikkati çekmiştir. Ayrıca smearde epitel hücreleri arasında oldukça artmış sayıdaki nötrofiller de gözlenmiştir.



Resim 3. Metöstrus Fazına Ait Smear Fotoğrafı: Metöstrus döneminde kümeler oluşturmuş kornifiye hücreler arasında nötrofillerin varlığı gözlenmektedir. Toludin mavisi. X 100. Fazın ilerleyen aşamalarında, nükleuslu epitel hücreleri ve nötrofillerin sayısının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, çok sayıda sitoplazmik vakuol içeren nükleuslu epitel hücrelerine de sıklıkla rastlanmaktadır. Toluidin mavisi. X 100.

Diöstrus aşamasında ise fazının erken aşamasında nötrofil sayısı daha da artarken nükleuslu epitelyum hücreleri azalmıştır. Fazın ileri aşamasında ise, vajina epiteli 1-2 tabakadan oluştuğundan, sürüntüde de az sayıda küçük çaplı, nükleuslu epitel hücresiyle birlikte, kornifiye hücreler ve nötrofiller gözlenmiştir (Resim 4).

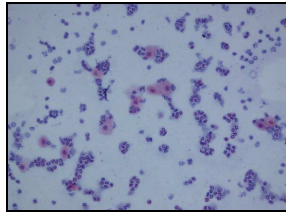


Resim 4. Diöstrus Fazına Ait Smear Fotoğrafı: Vajinal epitel kalınlığının en az olduğu bu fazda, smear örneklerinde de az sayıda epitel hücresi gözlenmektedir. Toluidin mavisi. X 100.

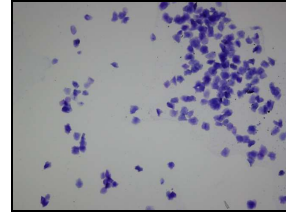
3.1.2. Kadmiyuma Maruz Kalma Sonrası Histopatolojik Bulgular

DENEY GRUBU 1 FARELERİ (30 GÜN 200 ppm CdCl₂ MARUZ KALMA)

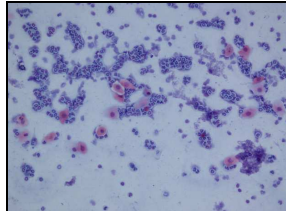
Araştırmaya dahil edilen deney grubu 1'deki farelerin 30 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus olmak üzere dört faz ile karakterize vajinal sürüntüde gözlenen hücre tipleri aşağıda görülmektedir (Resim 5).



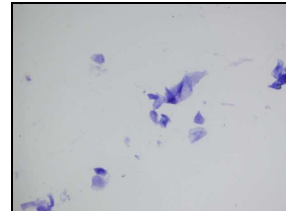
Proöstrus



Östrus



Metöstrus



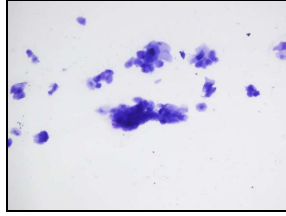
Diöstrus

Resim 5. Deney grubu 1: 30 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucu Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus hücre görüntüleri

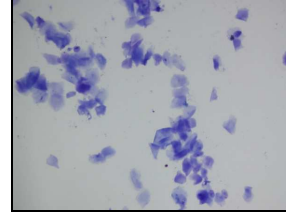
30 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus aşamasındaki smearde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücre varlığı gözlenmiştir. Diğer fazlarda belirgin düzeyde değişiklik gözlenmemiştir.

DENEY GRUBU 2 FARELERİ (60 GÜN 200 ppm CdCl₂ MARUZ KALMA)

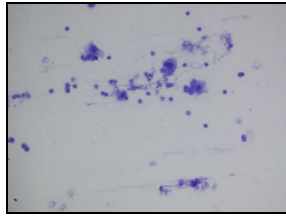
Araştırmaya dahil edilen deney grubu 2'deki farelerin 60 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus olmak üzere dört faz ile karakterize vajinal sürüntüde gözlenen hücre tipleri aşağıda verilmiştir (Resim 6).



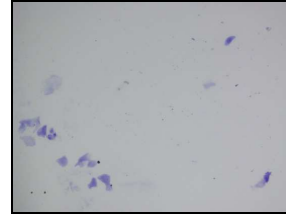
Proöstrus



Östrus



Metöstrus



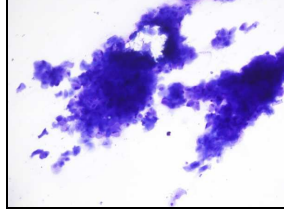
Diöstrus

Resim 6. Deney grubu 2: 60 günlük kadmiyuma maruz kalma Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus hücre görüntüleri

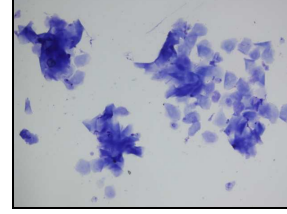
60 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 1'e kıyasla belirgin derecede arttığı gözlenmiştir.

DENEY GRUBU 3: FARELERİ (90 GÜN 200 ppm CdCl₂ MARUZ KALMA)

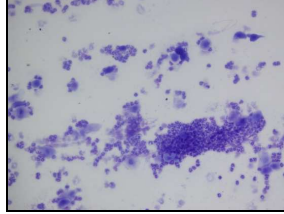
Araştırmaya dahil edilen deney grubu 3'deki farelerin 90 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus olmak üzere dört faz ile karakterize vajinal sürüntüde gözlenen hücre tipleri aşağıda gözlenmektedir (Resim 7).



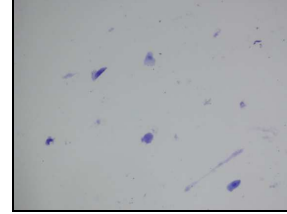
Proöstrus



Östrus



Metöstrus



Diöstrus

Resim 7. Deney grubu 3: 90 günlük kadmiyuma maruz kalma Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus hücre görüntüleri

90 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 2'ye benzer olduğu gözlenmiştir. Kadmiyuma kronik maruz kalınması durumunun östrojenik etki ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

3.2. SERUM HORMON DEĞERLERİ BİYOKİMYA BULGULARI

Tablo 5: Deney Grubu 1'in 30 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

Deney Hayvanı No	Siklus	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Deney Grubu 1-1	Östrus Siklus	25	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-2	Östrus Siklus	24	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-3	Östrus Siklus	26	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-4	Östrus Siklus	34	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-5	Östrus Siklus	26	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-6	Östrus Siklus	35	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-7	Östrus Siklus	20	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-8	Östrus Siklus	35	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 1-9	Östrus Siklus	24	0.05	0.01	0.6

Deney grubu 1'in 30 günlük kadmiyuma maruz kalması sonucunda Estrodiol alt sınırı 24 pg/mL, üst sınırı 35 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 6: Kontrol Grubu 1'in Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

Deney Hayvanı No	Siklus	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Kontrol Grubu 1-1	Östrus Siklus	34	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 1-2	Östrus Siklus	22	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 1-3	Östrus Siklus	28	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 1-4	Östrus Siklus	23	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 1-5	Östrus Siklus	34	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 1-6	Östrus Siklus	34	0.05	0.01	0.6

Kontrol grubu 1'in Estrodiol alt sınırı 22 pg/mL, üst sınırı ise 34 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 7: Deney Grubu 2'nin 60 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalma Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

Deney Hayvanı No	Siklus	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Deney Grubu 2-1	Östrus Siklusu	25	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-2	Östrus Siklusu	32	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-3	Östrus Siklusu	33	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-4	Östrus Siklusu	34	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-5	Östrus Siklusu	32	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-6	Östrus Siklusu	35	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-7	Östrus Siklusu	28	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-8	Östrus Siklusu	35	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 2-9	Östrus Siklusu	32	0.05	0.01	0.6

Deney grubu 2'nin 60 günlük kadmiyuma maruz kalması sonucunda Estrodiol alt sınırı 25 pg/mL, üst sınırı ise 35 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 8: Kontrol Grubu 2'nin Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

Deney Hayvanı No	Siklusu	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Kontrol Grubu 2-1	Östrus Siklusu	19	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 2-2	Östrus Siklusu	25	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 2-3	Östrus Siklusu	24	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 2-4	Östrus Siklusu	25	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 2-5	Östrus Siklusu	29	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 2-6	Östrus Siklusu	27	0.05	0.01	0.6

Kontrol grubu 2'nin sonucunda Estrodiol alt sınırı 19 pg/mL, üst sınırı ise 29 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Deney Grubu 3'ün 90 Günlük Kadmiyuma Maruz Kalması Sonucu Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

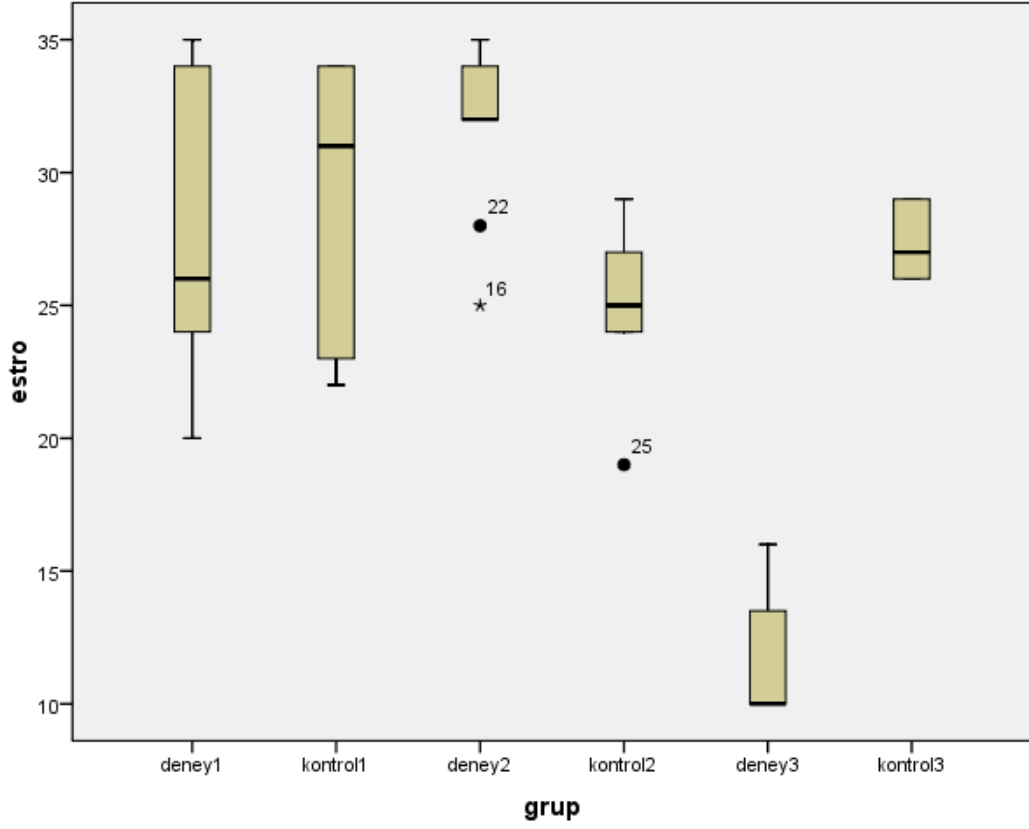
Deney Hayvanı No	Siklusu	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Deney Grubu 3-1	Östrus Siklusu	10	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-2	Östrus Siklusu	16	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-3	Östrus Siklusu	10	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-4	Östrus Siklusu	10	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-5	Östrus Siklusu	13	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-6	Östrus Siklusu	10	0.05	0.01	0.6
Deney Grubu 3-7	Östrus Siklusu	14	0.05	0.01	0.6

Deney grubu 3'ün 90 günlük kadmiyuma maruz kalması sonucunda Estrodiol alt sınırı 10 pg/mL, üst sınırı ise 16 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 10: Kontrol Grubu 3'ün Siklus, Estrodiol, FSH, LH, Prolaktin Düzeyleri

Deney Hayvanı No	Siklusu	Estrodiol (pg/mL)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Prolaktin (ng/mL)
Kontrol Grubu 3-1	Östrus Siklusu	29	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 3-2	Östrus Siklusu	26	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 3-3	Östrus Siklusu	26	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 3-4	Östrus Siklusu	29	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 3-5	Östrus Siklusu	28	0.05	0.01	0.6
Kontrol Grubu 3-6	Östrus Siklusu	26	0.05	0.01	0.6

Kontrol grubu 3'ün sonucunda Estrodiol alt sınırı 26 pg/mL, üst sınırı ise 29 pg/mL olarak bulunmuştur. FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır (Tablo 10).



Şekil 5: Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortanca Düzeylerinin Dağılımı

Şekil 5’de Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortanca Düzeylerinin Dağılımı incelenmiştir. Deney grubu 1’in Estrodiol ortancası 26 pg/mL, Deney grubu 2’nin Estrodiol ortancası 32 pg/mL, Deney grubu 3’ün Estrodiol ortancası 10 pg/mL, Kontrol grubu 1’in Estrodiol ortancası 31 pg/mL, Kontrol grubu 2’nin Estrodiol ortancası 25 pg/mL, Kontrol grubu 3’ün Estrodiol ortancası 27 pg/mL olarak bulunmuştur (Şekil 5).

Tablo 11: Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Dağılımları

Hormon	Deney Grubu	Deney Grubu	Deney Grubu	Kontrol Grubu	Kontrol Grubu	Kontrol Grubu
	1	2	3	1	2	3
	X±Ss	X±Ss	X±Ss	X±Ss	X±Ss	X±Ss
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca
	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)	(Min-Max)
ESTRODİOL	27.67±5.55	31.78±3.31	11.86±2.48	29.17±8.80	24.83±3.37	27.33±1.51
(pg/mL)	26	32	10	31	25	27
	(20-35)	(25-35)	(10-16)	(22-34)	(19-29)	(26-29)

*Ortalama değerler standart sapma ile birlikte verilmiştir.

Tablo 11’de Deney ve Kontrol Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Dağılımları incelenmiştir. Deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67 ± 5.55 pg/mL, Deney grubu 2 Estrodiol ortaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17 ± 8.80 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol Ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 12: Deney Grubu 1 ve Kontrol Grubu 1 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları

HORMON	Deney Grubu 1	Kontrol Grubu 1	p
	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)	
ESTRODİOL (pg/mL)	27.67 ± 5.55 26 (20-35)	29.17 ± 8.80 31 (22-34)	p= 0.952

Tablo 12’de Deney grubu 1 ve Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 1 ile Kontrol grubu 1 arasında yapılan Mann Whitney U Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($z = -0.06$, $p = 0.952$) (Tablo 12).

Tablo 13: Deney Grubu 2 ve Kontrol Grubu 2 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları

HORMON	Deney Grubu 2	Kontrol Grubu 2	p
	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)	
ESTRODİOL (pg/mL)	31.78±3.31 32 (25-35)	24.83±3.37 25 (19-29)	p= 0.005

Tablo 13’de Deney grubu 2 ve Kontrol grubu 2 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 2 ile Kontrol grubu 2 arasında yapılan Mann Whitney U Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (z= -2.733, p=0.005) (Tablo 13).

Tablo 14: Deney Grubu 3 ve Kontrol Grubu 3 Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları

HORMON	Deney Grubu 3	Kontrol Grubu 3	p
	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)	
ESTRODİOL (pg/mL)	11.86±2.48 10 (10-16)	27.33±1.51 27 (26-29)	p= 0.001

Tablo 14’de Deney grubu 3 ve Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 3 ile Kontrol grubu 3 arasında yapılan Mann Whitney U testi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (z= 3.064, p=0.001) (Tablo 14).

Tablo 15: Deney Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları

HORMON	Deney Grubu 1	Deney Grubu 2	Deney Grubu 3	KW	P
	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)		
ESTRODİOL (pg/mL)	27.67±5.55 26 (20-35)	31.78±3.31 32 (25-35)	11.86±2.48 10 (10-16)	15.693	0.001

Tablo 15’de Deney grubu 1, Deney grubu 2 ve Deney grubu 3 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Deney grupları arasında yapılan Kruskall Wallis testinde, estrodiol bakımından Deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiş olup (KW=15.693, p=0.001), yapılan ikili karşılaştırmalarda; bu farkın Deney grubu 3 ile; Deney grubu 1 ve Deney grubu 2 arasında olduğu bulunmuştur (sırasıyla; p=0.001, p=0.001) (Tablo 15).

Tablo 16: Kontrol Grupları Estrodiol Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Min-Max Düzeyleri Karşılaştırmaları

HORMON	Kontrol Grubu 1	Kontrol Grubu 2	Kontrol Grubu 3	KW	P
	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)	X±Ss Ortanca (Min-Max)		
ESTRODİOL (pg/mL)	29.17±8.80 31 (22-34)	24.83±3.37 25 (19-29)	27.33±1.51 27 (26-29)	2.620	0.270

Tablo 16’da Kontrol grubu 1, Kontrol grubu 2 ve Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Kontrol grupları arasında Kruskall Wallis testi yapılmış 2.620 değeri elde edilmiş olup, estrodiol bakımından kontrol grupları arasındaki istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0.270).

BÖLÜM IV

IV. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerin fertilite parametreleri üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Kadmiyum uygulamasının fare çalışmalarında; böbrek, larinks, karaciğer, tiroid ve erkek infertilitesine etkisi gibi faktörlerin incelenmesine rağmen, kadmiyumun dişi farelerin fertilite parametreleri üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır (13, 14, 19, 25, 61).

Kadmiyuma maruz kalmanın 15, 30, 45 ve 60 gün sağlandığı çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada 90 günlük maruz kalma ile uzun zaman etken maddeye maruz kalma kavramına yeni bir literatür kazandırılacağı düşünülmektedir.

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Araştırmada, 30 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus aşamasındaki smearde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücre varlığı gözlenmiştir. Diğer fazlarda belirgin düzeyde değişiklik gözlenmemiştir (Resim 5), 60 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 1'e kıyasla belirgin derecede arttığı gözlenmiştir (Resim 6), 90 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 2'ye benzer olduğu gözlenmiştir. Kadmiyuma kronik maruz kalmanın östrojenik etki ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Resim 7).

Nampoothiri ve arkadaşları (2006) 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, glutatyon seviyesinde düşüş olduğu ve membranların lipid peroksidasyonunda hafif yükselme olduğu bulunmuştur. Serbest radikallerde artış olmasıyla membran hasarı sonrası gonadotropin bağlanmasında azalma olduğu ve bunun reproduktif disfonksiyona neden olan majör mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (109).

Paksy ve arkadaşları (1996) erişkin ratlarda yapılan bir çalışmada 2.5, 5, 10 mg/kg kadmiyum klorür uyguladıkları ratlarda 5 ve 10 mg/kg uygulananlarda sırasıyla %40 ve %87 oranında infertilite görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunun nedenini geri dönüşümsüz hipofiz disfonksiyonu olarak ileri sürmüşlerdir (118).

Gonadal hücrelerde progesteron sentezinde, kolesterolün mitokondri içine alınmasına aracılık eden steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) ve mitokondri içindeki kolesterolün, yan zincirini kırarak, pregnenolona dönüşümünü sağlayan sitokrom p450 scc (side chain cleavage) hız kısıtlayıcı enzimlerdir. Kadmiyumun bu iki enzimi inhibe ederek ovaryan granüler hücrelerde progesteron sentezini azalttığı gösterilmiştir (36, 180). Başka çalışmalarda kadmiyumun trofoblast hücrelerde lizozomal vezikülasyon, nükleer kromatin kümelenmesi, nükleolar değişiklikler ve mitokondriyal kalsifikasyona neden olarak normal hücre yapısını bozduğu göstermiştir (37).

Çalışmalarda 10-30 μ M konsantrasyondaki kadmiyumun hücre ölümüne yol açabileceği gösterilmiştir (22, 46). Bu etki, lipid peroksidasyonunda artışa, reaktif oksijen radikallerinin (ROR) artmasına ve aynı zamanda katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan sistemlerde de azalmaya bağlanmıştır (87). ROR'ları hem canlı hücrelerdeki mitokondriyal solunum zinciri gibi biyokimyasal olaylar hem de dış faktörler sonucu üretilir (136). Oksidatif stres lipid peroksidasyonunu uyarır, fonksiyonel ve yapısal olarak protein ve DNA'da değişikliklere ve apoptozise neden olur (8). Hayvan modeli ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler oksidatif stresin hem erkek hem de kadının üreme sağlığını olumsuz

etkileyen bir etyolojik faktör olduğunu göstermektedir (39, 144, 167). ROR'ların neden olduğu sperm ile ilişkili bozukluklar; sayı ve motilite azalması ve sperm-oosit birleşmesinin inhibisyonudur (143). Ayrıca, oksidan-antioksidan dengesinin bozulması durumunda folikülogenez, spermatogenez, fertilizasyon ve implantasyon süreçlerinde aksama meydana gelebileceği gösterilmiştir (136). Ooferektomize hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kadmiyumun uterus ve meme dokusunda ER (Östrojen Reseptörü)'leri üzerinden östrojenik etkilerinin olduğu ve uterus ağırlığında artışa neden oldukları rapor edilmiştir. Uterus ağırlığındaki bu artışın toksisiteye değil, kadmiyumun mitojenik etkisine bağlı olduğu öne sürülmüş ve kadmiyumun in-vivo olarak güçlü bir nonsteroidal östrojen olduğuna kanaat getirilmiştir (74).

Massányi ve arkadaşları (2007), kadmiyumun over, tuba uterina ve uterus üzerine etkisini araştıran, ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada ise kadmiyumun bu organlarda nükleer kromatin dağılması, endoplazmik retikulum ve perinükleer aralıkta genişleme gibi hücresel düzeyde olumsuz bir takım değişikliklere neden olduğu, ayrıca damar duvar yapısında bozulmaya neden olarak ovaryan ve uterin stromada ve tuba uterina dokusunda ödeme yol açtığı gösterilmiştir. Bunların yanı sıra aynı çalışmada kadmiyum verilen ratlarda, kontrol grubuna göre, gelişmiş folikül hacminin göreceli küçük olduğu ve atretik folikül sayısında anlamlı biçimde artış olduğu saptanmıştır (96).

Desidulizasyon, yani endometriyal stromal farklılaşma, gelişmekte olan blastosist implantasyonu için vazgeçilmezdir (161). İnsan endometriyal stromal hücrelerin desidulizasyonu adet döngüsünün geç sekretuar fazında oluşur ve morfolojik ve fonksiyonel farklılaşma ile karakterizedir. Tsutsumi ve arkadaşları (2009) kadmiyumun insan endometriyumu üzerindeki etkisini araştırmak için in-vitro desidulizasyon modeli oluşturarak deneyler yapmıştır. Şaşırtıcı bir biçimde bu modelde kadmiyum, desidulizasyonun bir göstergesi olan prolaktinin seviyesini artırmıştır. İlave olarak, kadmiyuma maruz bırakılan

endometriyal stromal hücrelerde Prolaktin mRNA'nın up-regüle olduğu görülmüştür. Bu veri, desidualizasyonun transkripsiyonel olarak kadmiyum tarafından kontrol edildiğini düşündürmektedir (161).

Aynı çalışmada östrojenin progesteron mRNA ekspresyonunu arttırdığı, ancak kadmiyumun progesteron mRNA ekspresyonunu değiştirmedeği gözlenmiş ve sonuç olarak kadmiyumun desidualizasyonu progesteron üzerinden değil bilinmeyen başka bir mekanizma ile yaptığı düşünülmüştür (161). Endometrial stromal hücrelerinin desidualizasyon zamanlaması başarılı bir implantasyon için önemlidir ancak, bu çalışmanın önemli handikapları var; birincisi çalışmaya dahil edilen olgular 41-49 yaşları arasında, ikincisi, her ne kadar yazar sonuca etki etmeyeceğini savunsa da, örnekler alınırken siklus zamanı dikkate alınmamıştır. Bu çalışmada siklus dikkate alınarak ovulasyon zamanı tayin edilmiş ve kan örnekleri östrus siklusunda alınmıştır.

4.2. SERUM HORMON DEĞERLERİ BİYOKİMYA BULGULARI

Araştırmada, Deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67 ± 5.55 pg/mL, Deney grubu 2 Estrodiol ortaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17 ± 8.80 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol Ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur (Tablo 11).

Araştırmada, Deney ve Kontrol Grupları FSH, LH ve Prolaktin ortalama düzeylerine göre dağılımları incelendiğinde Deney grupları FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak, Kontrol grupları FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır. Deney ve Kontrol grupları FSH, LH ve

Prolaktin ortalama düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10). Hayvan modelli çalışmalar için Eliza kitleri kullanılamayıp, sensivitesi uyumlu insan kit'leri kullanılmak durumunda kalındığı için sonuçların hassasiyetinde azalma olduğu düşünölmektedir.

Sobhani ve arkadaşları (1992) kadmiyumun seks hormonları üzerine subakut etkisini inceledikleri çalışmada 15 gün boyunca CdCl₂ (10 mg/kg) Subkutan (SC) olarak enjekte edilmiş, serum FSH, LH ve prolaktin konsantrasyonun etkilenmediğini ancak, estrodiol seviyesinin düştüğü ve progesteron seviyesinin yükseldiğı bulunmuştur (149). Bu sonuç, çalışmada FSH, LH ve prolaktin düzeyindeki herhangi bir değişiklik olmaması bulgusu ile paralellik göstermektedir.

Monsefi'nin (2013) dişi ratlarda kadmiyumun üreme sistemine etkisini incelediğı çalışmada düşük doz 11-23 mg/kg, yüksek doz 35-50 mg/kg günlük doz kadmiyum uygulaması sonucunda düşük doz kadmiyum alan farelerin estriol değeri 13.0 pg/ml iken, yüksek doz kadmiyum alan farelerin estriol değeri 20.6 pg/ml bulunmuştur (105). Wood ve arkadaşlarının (2007) 35 dişi farenin östro sikluslarını dikkate alarak yaptıkları çalışmasında serum estrodiol değeri 9.4 pg/ml, prolaktin değeri 0.63 ng/mL çıkmıştır (170). Bu çalışmanın estrodiol ve prolaktin değeri sonuçları bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Araştırmada, 30 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucu, deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67±5.55 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17±8.80 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 1 Estrodiol ortanca değeri 26 pg/mL olup, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortanca değeri 31 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 1 ile Kontrol grubu 1 arasında Mann Whitney U Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (z= -0.06, p=0.952) (Tablo 12).

Araştırmada, 60 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucu deney grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, kontrol grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 32 pg/mL olup, kontrol grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 25 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 2 ile Kontrol grubu 2 arasında Mann Whitney U Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z = -2.733$, $p = 0.005$) (Tablo 13).

Araştırmada, 90 günlük kadmiyuma maruz kalma sonucu deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 10 pg/mL olup, kontrol grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 27 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 3 ile Kontrol grubu 3 arasında Mann Whitney U Testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z = 3.064$, $p = 0.001$) (Tablo 14).

Araştırma'da Deney grubu 1, Deney grubu 2 ve Deney grubu 3 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Deney grupları arasında yapılan Kruskal Wallis testinde, estrodiol bakımından Deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark elde edilmiş olup ($KW = 15.693$, $p = 0.001$), yapılan ikili karşılaştırmalarda; bu farkın Deney grubu 3 ile; Deney grubu 1 ve Deney grubu 2 arasında olduğu bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0.001$, $p = 0.001$) (Tablo 15).

Araştırma'da Kontrol grubu 1, Kontrol grubu 2 ve Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalama, standart sapma, ortanca, min-max düzeyleri karşılaştırmaları incelenmiştir. Kontrol grupları arasında Kruskal Wallis testi yapılmış 2.620 değeri elde edilmiş olup, estrodiol bakımından kontrol grupları arasındaki istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.270$) (Tablo 16).

Gonadotropinler (FSH-LH) overdeki reseptörlere bağlanıp, ovulasyonu ve östrus sikluslarını kontrol eder. İn vitro kurşun veya kadmiyuma maruz kalmanın gonadotropinlerin bağlanmasını ve steroid üretimini azalttığı saptanmıştır (127).

Sigara içen kadınların over dokularında yüksek düzeyde kadmiyumun granüloza hücrelerinde steroidogenezi azalttığı saptanmıştır (165). Kurşun ve kadmiyumun granüloza hücrelerine LH ve FSH bağlanmasında azalmaya yol açarak steroid üretimini direkt olarak etkilediği gösterilmiştir. Granüloza hücre kültüründe yapılan bir çalışmada glutatyon koruyuculara veya çinkoya maruz kalan hücrelerde gonadotropin bağlanmasında artış olduğu tespit edilmiştir (127).

Bu çalışmalardan yola çıkarak, toksik elementlerin granuloza hücre hasarı ve infertiliteye neden olabileceği düşüncesiyle Drbohlav ve arkadaşları (1998) infertil kadınlarda kan ve folliküler sıvıda kadmiyum düzeylerini araştırmıştır. In Vitro Fertilizasyon programına alınan infertil kadınlarda, gebelik oluşan ve oluşmayan olguların kan ve folliküler sıvı kadmiyum konsantrasyonu arasında fark saptanmamıştır (38).

McKelvey ve arkadaşları (2007) çalışmalarında New York şehrindeki kadınlarda ortalama kan kadmiyum düzeyi 0.79 µg/L olarak saptanmıştır (99). Tayvan'da yapılan bir çalışmada servikal müküste kadmiyum düzeyi 29.72±40.43 µg/L bulunmuştur. Yaşa göre kadmiyum düzeyinde bir değişim izlenmemiştir (31).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada, seminifer tüplerde kadmiyum varlığının spermatogoniya, spermatosit ve spermatidlerde nekroza yol açtığı gösterilmiştir (63). Kadmiyumun fertilite üzerine olası zararlı etkilerini araştıran çalışmaların çoğu in-vitro veya hayvan çalışmalarıdır. İnsan endometrium dokusu üzerine yapılan sınırlı sayıdaki in-vitro çalışmalarda, veriler tartışmalı olsa da, kadmiyumun steroid hormon sentezini etkileyebileceği gösterilmiştir (36, 74, 75, 126,180). Jolibois ve arkadaşları (1999) term plasentalardan alınan trofoblast hücrelerinin in-vitro olarak kadmiyuma maruz bırakılması durumunda, etki

mekanizması bilinmemekle birlikte, progesteron sentezini azaltabileceğini göstermiştir (75).

Buna karşın Piasek ve arkadaşları (1994) ise, yaptıkları deneysel bir çalışmada, kadmiyuma maruz kalmanın gebelik süreci boyunca progesteron düzeylerinde bir değişikliğe neden olmadığını rapor etmiştir (126). İlginç olarak, aynı çalışmada, östradiol düzeylerinin ise anlamlı biçimde azaldığı gösterilmiştir. Ancak kadmiyumun, steroid hormon sentezini hangi mekanizmayla bozduğu tam olarak bilinmemektedir (126).

Ayrıca, kadmiyumun lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve bunun sonucunda intrasellüler organellerin membran bütünlüğünde bozulma ve organellerde fonksiyon kaybı oluşturduğu da gösterilmiştir (92). Konu hala tartışmalı olsa da, bazı çalışmalarda kadmiyumun ER'lere yarışmasız (non-kompetitif) bağlanarak östradiolün reseptörlerine bağlanmasını bloke ettiği gösterilmiştir (155). Bazı çalışmalarda ise kadmiyumun östradiol-ER bağlanmasını bloke etmediği, östradiol reseptörlerinin transkripsiyon aktivitesini etkileyerek birçok östrojen sinyal yolağını bozmak suretiyle önemli bir endokrin bozukluğa neden olduğu rapor edilmiştir (53).

Steroid hormon sentezi ve steroid hormon reseptörleri üzerine bir takım olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş olan kadmiyumun, bu etkiyle genel olarak üreme sağlığı üzerine, özellikle de fertilizasyon ve implantasyon aşamalarına olumsuz etkilerinin olması kaçınılmaz görülmektedir.

Seminal plazma kadmiyum seviyeleri ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda birbiriyle çelişen pek çok bulgu vardır; seminal plazma kadmiyum seviyelerinin semen parametreleri ve fertilite durumu ile ilişkisinin olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, herhangi bir ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (19, 67, 79, 112).

Benoff ve arkadaşları (2009) yaptıkları bir çalışmada, infertil erkek olgularda seminal plazma kadmiyum seviyelerinin semen parametreleriyle ters korelasyon gösterdiğini ortaya

koymuştur. Aynı çalışmada seminal plazma kadmiyum seviyelerinin özellikle infertil hastalarda yüksek olduğu ve azalan sperm kalitesiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (17). Çalışmada kadmiyuma uzun süre maruz kalma Estriol düzeyini düşürerek fertilizasyonu olumsuz yönde etkilediği görüşünü ortaya atabilir.

Ooferektomize hayvan çalışmalarında kadmiyumun, muhtemelen inflamasyona yol açarak, östrojenden farklı bir mekanizmayla etki ettiği ne srlmştir. 17β-östradiol verilen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kadmiyumun doz bağımlı olarak (0.8 mg/kg/gün; çalışmadaki en yüksek dozda) stradiole benzer biçimde ancak daha az miktarda; uterus ağırlığında artış, epitelyum hücrelerinde nükleus/sitoplazma oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (36, 93, 180). Ancak strojenden farklı olarak kadmiyumun, luminal epitelyum hücrelerinin yüksekliklerinde ve endometriyal bezlerin sayısında bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

Aynı çalışmada her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı biçimde endometriyal kalınlıkta artış saptanmış olmakla birlikte, östradiol verilen grupta uterin kavite yüzeyinde çok sayıda epitel stnlarının olduğu ve bu nedenle kavitenin inişli-çıkışlı bir görünümde olduğu gösterilmiştir. Ancak kadmiyum verilen grupta endometriyumda atrofik ve düz bir görünüm olduğu ve yüzeyin hiyalin hücrelerle döşenmiş olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte kadmiyum alan grupta endometriyal bezlerin sayısında anlamlı bir azalma olduğu da rapor edilmiştir (93). Endometriyal reseptivite ve embriyo implantasyonunda rol alan karmaşık moleküler mekanizmalar göz önüne alındığında kadmiyumun neden olduğu bu şekildeki endometriyal değişikliklerin reseptiviteyi ve implantasyon sürecini olumsuz etkilemesi kaçınılmaz görünmektedir.

Çalışmalarda, kadınlardaki ortalama kan kadmiyum düzeyinin erkeklerinkinden daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu farkın menstrüasyon nedeniyle demir depolarının azalması ve demir bağlama kapasitesinin artması sonucunda oluştuğu savunulmuştur (162). Genetik

faktörlere bağılı olarak kan kadmiyum konsantrasyonlarında, erkelerde %13, kadınlarda %65'e varan değişiklikler olabileceği rapor edilmiştir (24). Spesifik genlerdeki mutasyonların kadmiyumun bazı infertil erkeklerin reproduktif organlarında birikmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (35). Kadmiyumun voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, intestinal iki değerlikli metal taşıyıcı ve demir taşıyıcıyı da kapsayan iyon taşıyıcıları yoluyla hücre içine girdiğine (18, 19) göre bu iyon kanallarındaki mutasyonlar kadmiyumun dokudaki birikimini açıklayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile fertilitenin korunmasında kadmiyumun, etyolojik bir faktör olabileceği gösterilmiştir. Kadmiyuma maruz kalmanın serum östrodiol seviyesini olumsuz etkileme potansiyeli taşıdığı, bu çalışma ile ortaya konulmuştur. Bilimsel çalışmalarla, özellikle kadmiyum başta olmak üzere, ağır metallerin, üreme sağlığı da dahil, insan sağlığı üzerine ciddi zararları olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle hükümetler toplum sağlığını korumak adına, sanayi kuruluşları için, atık temizleme ve emisyon tesislerinin kurulmasını zorunlu hale getirmeli ve bu bakımdan tüm sanayi kuruluşları sıkı bir biçimde denetlenmelidir.

BÖLÜM V

SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. SONUÇLAR

Östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerin fertilité parametreleri üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla deneysel olarak yapılan bu araştırma bulguları ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

Bu çalışmada kadmiyuma maruz bırakılan deney grubu farelerde, maruz kaldıkları süre uzadığında kabin içerisinde sıçrama şeklinde agresif davranışlar gösterdiklerini gözlenmiştir. Kontrol grubu farelerde ise böyle bir durum gözlenmemiştir.

Bu araştırmada, deneye alınmadan önce yaklaşık üç siklus boyunca vajinal smear alınarak östrus siklusu takibi yapılan deneklerde, proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus fazları düzenli olarak gözlenmiştir.

Araştırmada, proöstrus fazına ait sürüntü örneği kümeler oluşturmuş nükleuslu epitel hücreleri ile karakterize gözlenmiştir. Hücre popülasyonunun %90'ını nükleussuz kornifiye hücrelerin oluşturduğu smearı veren denekler östrus fazında kabul edilmiştir. Metöstrus fazında, sürüntüde sıkıca paketlenmiş çok sayıda nükleuslu epitel hücresi gözlenirken, bu hücrelerin bir kısmında sitoplazmik vakuoller yer almıştır. Diöstrus aşamasında ise fazının erken aşamasında nötrofil sayısı daha da artarken nükleuslu epitelyum hücreleri azalmıştır.

Kadmiyuma 30 günlük maruz kalınması sonucunda Proöstrus aşamasındaki smearde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücre varlığı gözlenmiştir. Kadmiyuma 60 günlük maruz kalınması sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 1'e kıyasla belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Kadmiyuma 90 günlük maruz kalınması sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus

fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 2'ye benzer olduğu gözlenmiştir. Kadmiyuma kronik maruz kalınmasının östrojenik etki ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67 ± 5.55 pg/mL, Deney grubu 2 Estrodiol ortaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17 ± 8.80 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol Ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur.

Deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67 ± 5.55 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17 ± 8.80 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 1 Estrodiol ortanca değeri 26 pg/mL olup, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortanca değeri 31 pg/mL olarak bulunmuştur.

Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 1 ile Kontrol grubu 1 arasında Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($z = -0.06$, $p = 0.952$).

Deney grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 32 pg/mL olup, Kontrol grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 25 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 2 ile Kontrol grubu 2 arasında istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile anlamlı bir fark bulunmuştur ($z = -2.733$, $p = 0.005$).

Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 10 pg/mL olup, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 27 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 3 ile Kontrol grubu 3 arasında istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile anlamlı bir

fark bulunmuştur ($z= 3.064$, $p=0.001$).

Deney ve Kontrol Grupları FSH, LH ve Prolaktin ortalama düzeylerine göre dağılımları incelendiğinde Deney grupları FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak, Kontrol grupları FSH ortalama düzeyi 0.05 mIU/ml, LH ortalama düzeyi 0.01 mIU/ml, Prolaktin ortalama düzeyi ise 0.6 ng/mL olarak saptanmıştır. Deney ve Kontrol grupları FSH, LH ve Prolaktin ortalama düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir.

Deney grupları arasında yapılan Kruskal Wallis testinde ($KW=15.693$, $p=0.001$) estrodiol bakımından Deney grupları arasındaki istatistiksel anlamlı bir fark elde edilmiş olup, yapılan ikili karşılaştırmalarda; bu farkın Deney grubu 3 ile; Deney grubu 1 ve Deney grubu 2 arasında olduğu bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$).

Kontrol grupları arasında Kruskal Wallis testi yapılmış, 2.620 değeri elde edilmiş olup, estrodiol bakımından kontrol grupları arasındaki istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($KW=2.620$, $p= 0.270$).

Sonuç olarak, bu çalışmayla, hipotez 1 ispatlanmıştır, fertilité nedenleri ve açıklanamayan infertilitede kadmiyumun, etyolojik bir faktör olabileceği gösterilmiştir. Kadmiyuma maruz kalmanın serum estrodiol seviyesini olumsuz etkileme potansiyeli taşıdığı, bu çalışma ile ortaya konulmuştur. Bilimsel çalışmalarla, özellikle kadmiyum başta olmak üzere, ağır metallerin, üreme sağlığı da dahil, insan sağlığı üzerine ciddi zararları olabileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada, uzun dönem kadmiyuma maruz kalmanın kandaki estrodiol seviyesinde bariz düşüş yaptığı, kadmiyuma 60 günlük maruz kalmanın kandaki estrodiol değerinin 31.78 ± 3.31 pg/mL'den, kadmiyuma 90 günlük maruz kalmanın estrodiol değerinin 11.86 ± 2.48 pg/mL'ya düştüğü saptanmıştır. Bu durumun açıklanamayan infertilite etyolojisinde rolü olabileceği belirlenmiştir.

5.2. ÖNERİLER

Araştırma süreci boyunca elde edilen deneyimler ve sonuçlar doğrultusunda öneriler şunlardır;

- 1- Bu tip çalışmalarda, kadmiyum düzeyinin ölçülmesi estrodiol seviyesindeki düşüş mekanizmanın aydınlatılmasına ışık tutabilir.
- 2- Sigara içen kadınlarda sigarayı bırakması tavsiye edilmelidir. İnfertiliteden korunmada yaşam içinde ya da mesleksel olarak kimyasal ajanlara maruz kalmayı en aza indirmek veya kimyasal temastan korunmak gerekmektedir.
- 3- Açıklanamayan infertilite olgularının etyolojisinde ağır metal gibi çevresel kirleticilerin de rolü olabileceği için, infertil çiftler değerlendirilirken mesleksel ve çevresel ağır metale maruz kalmanın sorgulanması,
- 4- Kadmiyumun alınma yolları konusunda bilincin artırılması ve önlemler alınması,
- 5- Hükümetler toplum sağlığını korumak adına, sanayi kuruluşları için, atık temizleme ve emisyon tesislerinin kurulmasını zorunlu hale getirmeli ve bu bakımdan tüm sanayi kuruluşları sıkı bir biçimde denetlenmesi,
- 6- Ayrıca anne adaylarının, gebelikte sigara içiminin hem anneye hem de bebeğe vereceği zararları konusunda sağlık personeli tarafından bilgilendirilmesi ve eğitilmesi, antenatal kontrollerde gebelerin sigara içme durum ve tutumlarının araştırılması, sigara içtiği belirlenen gebelerin/ailelerin sağlık personeli tarafından sigarayı bırakma kliniklerine yönlendirilmesi, gebelikte sigara içmeyenlerin/bırakanların, doğum sonu dönemde başlamamaları için sağlık profesyonellerince desteklenmesi, sigara içen gebelerin kendisi ve bebeklerinde olası sorunların erken tanınması için kontrol sıklığının artırılması ve bu araştırmanın geçerliliğini test etmek amacı ile daha büyük bir grupta tekrarlanması önerilir.

BÖLÜM VI

6.1. ÖZET

FARELERDE KADMİYUM UYGULAMASININ FERTİLİTE PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Araştırma, östrus siklusu fazlarından bağımsız olarak uygulanan kadmiyumun dişi farelerde fertilite üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla deneysel olarak planlanmıştır.

Araştırma, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde Ekim 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, 6-7 haftalık, ağırlıkları 25-30 g arasında değişen 54 adet dişi Balb/c türü fare kullanıldı. Deney süresi boyunca kontrol grubundaki 24 hayvandan 6 tanesi sebebi bilinmeyen bir nedenden, deney grubundaki 30 hayvandan 3 tanesi sebebi bilinmeyen bir neden/kadmiyum toksisitesi sonucunda ölmüştür. Bu durumda Deney Grubu 1 (9 adet dişi fare 30 gün 200 ppm CdCl₂ maruz kalma), Deney Grubu 2 (9 adet dişi fare 60 gün 200 ppm CdCl₂ maruz kalma), Deney Grubu 3 (7 adet dişi fare 30 gün 200 ppm CdCl₂ maruz kalma), Kontrol Grubu 1 (6 adet dişi fare), Kontrol Grubu 2 (6 adet dişi fare), Kontrol Grubu 3 (6 adet dişi fare) olmak üzere gruplandırılmıştır.

Araştırmanın verilerinin analizi bilgisayarda Statistical Package For Social Science (SPSS) 16 paket programında gerçekleştirilmiştir. Estrodiol değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$ standart sapma) ve ortanca (min-maks) biçiminde gösterilmiştir.

Her deney grubu kendi kontrol grubu ile Mann whitney U testi ile karşılaştırılmış, $p < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmada, proöstrus fazına ait sürüntü örneği kümeler oluşturmuş nükleuslu epitel hücreleri ile karakterize gözlenmiştir. Hücre popülasyonunun %90'ını nükleussuz kornifiye hücrelerin oluşturduğu smearı veren denekler östrus fazında kabul edilmiştir. Metöstrus fazında, sıkıca paketlenmiş çok sayıda nükleuslu epitel hücresi sürüntüde gözlenirken, bu hücrelerin bir kısmında sitoplazmik vakuoller yer almıştır. Diöstrus aşamasında ise fazının erken aşamasında nötrofil sayısı daha da artarken nükleuslu epitelyum hücreleri azalmıştır.

Kadmiyuma 30 günlük maruz kalma sonucunda Proöstrus aşamasındaki smearde kümeler oluşturmuş çok sayıda nükleuslu epitel hücre varlığı gözlenmiştir. Araştırmada, kadmiyuma 60 günlük maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 1'e kıyasla belirgin derecede arttığı gözlenmiştir. Araştırmada, kadmiyuma 90 günlük maruz kalma sonucunda Proöstrus, Östrus, Metöstrus ve Diöstrus fazlarında apoptotik hücrelerin deney grubu 2'ye benzer olduğu gözlenmiştir. Kadmiyuma kronik maruz kalınmasının östrojenik etki ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Deney grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.67 ± 5.55 pg/mL, Deney grubu 2 Estrodiol ortaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 1 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 29.17 ± 8.80 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol Ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur.

Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 1 ile Kontrol grubu 1 arasında istatistiksel olarak anlamsız bir fark bulunmuştur ($z = -0.06$, $p = 0.952$).

Deney grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 31.78 ± 3.31 pg/mL, Kontrol grubu 2 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 24.83 ± 3.37 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 32 pg/mL olup, Kontrol grubu 2 Estrodiol ortanca değeri 25 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney

grubu 2 ile Kontrol grubu 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z = -2.733$, $p=0.005$).

Deney grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 11.86 ± 2.48 pg/mL, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortalaması ve standart sapma değeri 27.33 ± 1.51 pg/mL olarak bulunmuştur. Deney grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 10 pg/mL olup, Kontrol grubu 3 Estrodiol ortanca değeri 27 pg/mL olarak bulunmuştur. Estrodiol düzeyi bakımından Deney grubu 3 ile Kontrol grubu 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($z = -3.064$, $p=0.001$).

Deney ve Kontrol grupları FSH, LH ve Prolaktin ortalama düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir.

Deney grupları arasında Kruskal Wallis testi yapılmış 15.693 değeri elde edilmiş olup, estrodiol bakımından Deney grupları arasındaki istatistiksel anlamlı bir fark olup, yapılan ikili karşılaştırmalarda; bu fark Deney grubu 3 ile Deney grubu 1 ve Deney grubu 2 arasındadır (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$).

Kontrol grupları arasında Kruskal Wallis testi yapılmış 2.620 değeri elde edilmiş olup, estrodiol bakımından kontrol grupları arasındaki istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır (KW=2.620, $p= 0.270$).

Sonuç olarak, bu çalışma ile kadmiyuma maruz kalmanın serum estrodiol seviyesini olumsuz etkileme potansiyeli taşıdığı ortaya konulmuştur. Fertilite nedenleri ve açıklanamayan infertilitede kadmiyumun, etyolojik bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kadmiyum, Fertilite Parametreleri, Fare, Östrus Siklusu

6.2. ABSTRACT

EFFECT OF CADMIUM APPLICATION IN MICE ON FERTILITY

PARAMETERS

The research has been planned experimentally in order to determine the effects of cadmium in female mice, which is applied independently of estrous cycle phases, on fertility.

The research was conducted in Trakya University Laboratory Animals Research Unit between October 2013 and February 2014. 54 BALB/c mice, which were raised in Trakya University Laboratory Animals Research Unit, the ages of which vary between 6 and 7 week and the weights of which vary between 25 and 30 g. During the experimental period, 6 out of 24 animals in the control group died because of an unknown reason and 3 out of 30 animals in the experimental group died as a result of an unknown reason/cadmium toxicity. In this situation, some groups were created as Experimental Group 1 (9 female mice, exposure to 200 ppm CdCl₂ for 30 days), Experimental Group 2 (9 female mice, exposure to 200 ppm CdCl₂ for 60 days), Experimental Group 3 (7 female mice, exposure to 200 ppm CdCl₂ for 30 days), Control Group 1 (6 female mice), Control Group 2 (6 female mice), Control Group 3 (6 female mice).

Analysis of the research data was carried out on computer via the packaged software of Statistical Package for Social Science (SPSS) 16. Compliance of estradiol variable with normal distribution was examined via Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics has been shown as average ($\pm$ standard deviation) and median (min-max).

Each experimental group was compared with its own control group via Mann-Whitney U test. When the situation was $p < 0.05$, it was considered as statistically significant.

In the research, the swab sample belonging to proestrus phase was observed as characterized by clustered nucleated epithelial cells. Experimental subjects providing the

smear, %90 of its cell population of which is formed by anuclear cornified cells, were considered as in estrus phase. In metestrus phase, while a large number of tightly packed nucleated epithelial cell was observed in the swab, cytoplasmic vacuoles also appeared in some of these cells. In diestrus phase, while the neutrophil number further increases in the early stages of the phase, nucleated epithelial cells decreased.

At the end of exposure to cadmium for 30 days, presence of numerous nucleated epithelial cells that formed clusters in the smear of Proestrus phase was observed. In the research, it was observed that apoptotic cells increased significantly compared to experimental group 1 in Proestrus, Estrus, Metestrus and Diestrus phases as a result of exposure to cadmium for 60 days. In the research, it was observed that apoptotic cells were similar to experimental group 2 in Proestrus, Estrus, Metestrus and Diestrus phases as a result of exposure to cadmium for 90 days. Chronic exposure of cadmium is associated with estrogenic effect.

Estradiol average and standard deviation of Experimental group 1 were found as 27.67 ± 5.55 pg/mL, Estradiol average and standard deviation of Experimental group 2 were found as 31.78 ± 3.31 pg/mL, Estradiol average and standard deviation of Experimental group 3 were found as 11.86 ± 2.48 pg/mL, Estradiol average and standard deviation of Control group 1 were found as 29.17 ± 8.80 pg/mL, Estradiol average and standard deviation of Control group 2 were found as 24.83 ± 3.37 pg/mL, Estradiol average and standard deviation of Control group 3 were found as 27.33 ± 1.51 pg/mL, respectively. In terms of Estradiol level, a statistically insignificant difference was found between Experimental group 1 and Control group 1 ($z = -0.06$, $p = 0.952$).

Estradiol average and standard deviation of Experimental group 2 were found as 31.78 ± 3.31 pg/mL and Estradiol average and standard deviation of Control group 2 were found as 24.83 ± 3.37 pg/mL, respectively. Estradiol median value of Experimental group 2 was found

as 32 pg/mL and Estradiol median value of Control group 2 was found as 25 pg/mL, respectively. In terms of Estradiol level, a statistically significant difference was found between Experimental group 2 and Control group 2 ($z = -2.733$, $p = 0.005$).

Estradiol average and standard deviation of Experimental group 3 were found as 11.86 ± 2.48 pg/mL and Estradiol average and standard deviation of Control group 3 were found as 27.33 ± 1.51 pg/mL, respectively. Estradiol median value of Experimental group 3 was found as 10 pg/mL and Estradiol median value of Control group 3 was found as 27 pg/mL, respectively. In terms of Estradiol level, a statistically significant difference was found between Experimental group 3 and Control group 3 ($z = 3.064$, $p = 0.001$).

It was determined that there was no change in the average FSH, LH and Prolactin levels of Experimental and Control groups.

Kruskal-Wallis test between the experimental groups were made of 15 693 was obtained value. The experimental group, a statistically significant difference between estradiol are. In pairwise comparisons; Experimental group 3 with the difference of the experimental group 1 and the experimental group 2. (respectively; $p = 0.001$, $p = 0.001$).

Kruskal-Wallis test between the control groups were made of 2.620 was obtained value. Between the control groups in terms of estradiol, there is no statistically significant difference ($KW = 2.620$, $p = 0.270$).

In conclusion, it was proved by this study that cadmium exposure has the potential to affect the serum estradiol level in a negative way. It is considered that cadmium may be an etiologic factor for fertility causes and unexplained infertility.

Keywords: Cadmium, Fertility Parameters, Mice, Estrous Cycle

KAYNAKLAR

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. et al. (1999). Management of long- standing unexplained infertility: A prospective study. American Journal of Obstetrics Gynecology. 181(2): 371-5.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). CERCLA Priority List of Hazardous Substances. U.S.Department of Health and Human Services. Atlanta, GA (<http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/07list.html>. (Ulaşılma Tarihi: 02.04.2014).
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2008). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health service (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>)
4. Alexander BH, Checkoway H, Faustman EM, van Netten C, Muller CH, Ewers TG. (1998). Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. Am J Ind Med; 34: 464-469.
5. Ali, M.M., Murthy, R.C., ve Chandra, S.V. (1986). Developmental and long term neurobehavioral toxicity of low level in utero cadmium exposure in rats. Neurobehav Toxicol Teratol. 8:463-468.
6. Allen E. (1992). The oestrous cycle in the mouse. American Journal of Anatomy. 30: 297-371.
7. Alonso-Gonzalez C, Gonzalez A, Mazarrasa O, et al. (2007). Melatonin prevents the estrogenic effects of sub-chronic administration of cadmium on mice mammary glands and uterus. J Pineal Res, 42: 403-410.
8. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM.(1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA; 90: 7915–7922.

9. Anderson AN, Semczuk M, Tabor A. (1984). Prolactine and pituitary-gonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia*. 16:391-396
10. Anderson MB, Lepak K, Farinas V, George WJ. (1993). Protective action of zinc against cobalt-induced testicular damage in the mouse. *Reprod Toxicol.*; 7: 49-54.
11. Anna Z. Pollack, Enrique F. Schisterman, Lynn R. Goldman, Sunni L. Mumford, Paul S. Albert, Robert L. Jones, and Jean Wactawski-Wende, (2011). Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women, *environ health perspect* 119:1156–1161.
12. Augood C, Ducitt K, Templeton AA. (1998). Smoking and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 13: 1532-39.
13. Aydoğdu N., Erbaş H., Kaymak K., (2007). Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin Kadmiyuma bağlı akciğer hasarındaki antioksidan etkileri. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2007; 24(1):43-48.
14. Aydoğdu N., Kanter M., Erbaş H., Kaymak K. (2007). Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri, *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*. 29(2):089-096
15. Baranski, B. (1985). Effect of exposure of pregnant rats to cadmium on prenatal and postnatal development of the young. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 29:253-262.
16. Barlow SM, Sullivan FM: *Reproductive Hazards Industrial Chemicals*, Academic Press Orlando 1998.
17. Benoff S, Hauser R, Marmar JL, Hurley IR, Napolitano B, Centola GM. (2009). Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers). *Mol Med.*; 15: 248-62.

18. Berber A, Demir TA. (2003). Eskişehir'de Yaşayan Sigara İçen Gebelerin Kanlarında ve Doğum Sonrası Kord Kanlarında Kadmiyum, Çinko Düzeylerinin İncelenmesi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı; (Doktora tezi) , Eskişehir.
19. Berlin M, Blanks R, Catton M, Kazantzis G, Mottet NK, Samiullah Y. (1992). Birth weight of children and cadmium accumulation in placentas of female nickel-cadmium (long-life) battery workers. In: Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, eds. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. Lyon: International Agency for Research on Cancer, no. 118; 257– 62.
20. Bershtein LM, Tsyrlina EV, Krjukova OG, Dzhumasultanova SV. (1998). Influence of tobacco smoke on DNA unwinding and uterotrophic effect of estrogens in rats. Cancer Lett, 127: 95-98.
21. Bershtein LM, Tsyrlina EV, Gamaiunova VB, et al. (1999). Effect of tobacco smoke on the level of estrogens and DNA in the rat uterus. Ross Fiziol Zh Im Sechenova, 85: 1440-1444.
22. Beyersmann D, Hechtenberg S. (1997), Cadmium, gene regulation, and signalling in mammalian cells. Toxicol Appl Pharmacol; 144: 246–7.
23. Bilir N. (2002). Çalışma hayatı ve üreme sağlığı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi STED;; 11(3): 86-90.
24. Bjorkman L, Vahter M, Pedersen NL. (2000). Both the environment and genes are important for concentrations of cadmium and lead in blood. Environ. Health Perspect.; 108: 719–22.
25. Bulan K Ö., Koyutürk M., Bolkent Ş., Yanardağ R., Oğuz T A., (2004). Tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyumun kombine kullanım etkileri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, Ekim-Aralık, 35 (4):174-180.

26. Burns, L. H., Covington, S. N. (2006). Psychology of infertility. Burns, L. H, Covington, S. N. (Eds.). Infertility Counseling a Comprehensive Handbook for Clinicians. 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1–20.
27. Campbell CS, Ryan KD, Schwartz NB. (1976). Estrous cycles in the mouse: relative influence of continuous light and the presence of male. *Biology of Reproduction*. 14: 292-9.
28. Champlin A.K., Dorr D.L. (1973). Determining the stage of the estrous cycle in the mouse by the appearance of the vagina. *Biology of Reproduction*. 8:491-4.
29. Choi SM, Yoo SD, Lee BM. (2004). Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals: Developmental toxicity, carcinogenicity and mutagenicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 7: 1–24.
30. Chow PKH, Ng RTH, Ogden BE. (2008). Using animal models in biomedical research: A primer for the investigator. Singapore: World Scientific; 8-18.
31. Chuang IC, Lee PN, Lin TH, et al. (2002). Determination of some elements in the cervical mucus of healthy Taiwanese women, by GF-AAS. *Biol Trace Elem Res.*; 86(2): 137-43.
32. Çalışır K, Özkök Y, Kilciler M.ve ark. (1996). Fertil ve infertil erkeklerde seminal plazma bakır, çinko, selenyum ve kadmiyum düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi*. 22(3): 287-93.
33. Çınar Ö., Dilbaz S., Terzioğlu F., Karahalil B., Yücel Ç., Türk R., Taşkın L., Köse S K., (2014). Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 174, March, 106–110.
34. Çoşkun, A., Yılmaz, S., Yılmaz, T. (2009). İnfertil çiftlerde eğitim ve danışmanlık süreci. Kızılkaya Beji, N. (Ed.). *İnfertilite Hemşireliği. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Hemşireliği Derneği Yayını, Acar Basım ve Cilt San., İstanbul*, 177-163.

35. Dalton TP, et al. (2000). Refining the mouse chromosomal location of Cdm, the major gene associated with susceptibility to Cadmium-induced testicular necrosis. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 141–51.
36. Dechanet C, T Anahory, J.C. Mathieu Daude, X. Quantin, L. Reyftmann, S. Hamamah, B. Hedon, and H. Dechaud (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update*, 17(1): 76–95.
37. Di Sant' Agnese PA, Jensen KD, Levin A, Miller RK. (1983). Placental toxicity of Cadmium in the rat: An ultrastructural study. *Placenta*; 4: 149–64.
38. Drbohlav P, Bencko V, Masata J et al. (1998). Detection of cadmium and zinc in the blood and follicular fluid in women in the IVF and ET program. *Ceska Gynekologie*. 63(4): 292-300.
39. Duru NK, Morshedi M, Schuffner A, Oehninger S. (2000). Semen treatment with progesterone and/or acetyl-L-carnitine does not improve sperm motility or membrane damage after cryopreservation-thawing. *Fertil Steril*; 74: 715–720.
40. Dünya Sağlık Örgütü. (2005). *Tütün Kontrolünde Sağlık Profesyonellerinin Rolü*. s. 1-20. (N. Bilir, Çev.). Ankara: Tütünsüz Yaşam Derneği.
41. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM. et al. (2007). The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproductive Update*. 13(2): 163–174.
42. Efraimsson EÖ, Fossum B, Ehrenberg A, Larsson K, Klang B. (2012). Use of motivational interviewing in smoking cessation at nurse-led chronic obstructive pulmonary disease clinics. *Journal of Advanced Nursing*, 68(4), 767–782.
43. Elliott L, Crombie IK, Irvine L, Cantrell J, Taylor J. (2004). The effectiveness of public health nursing: The problems and solutions in carrying out a review of systematic reviews. *J Adv Nurs*. 45(2):117-25.

44. Espey L.L, Ujioka T, Russell D.L. (2000). Induction of early growth response protein-1 gene expression in the rat ovary in response to an ovulatory dose of human chorionic gonadotrophin. *Endocrinology*; 141: 2385-91.
45. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2001). Guidelines for counselling in infertility. Special Interest Group & Psychology and Counselling, <http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=0kkyzhi03kkijyi kc4sfanyx/ psyguidelines.pdf> (10.04.2013).
46. Foote RH. (1999). Fertility of rabbit sperm exposed in vitro to cadmium. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 443–9.
47. Forti G, Krausz C. (1998). Evaluation and treatment of the infertile couple. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 83(12): 4177-88.
48. Gerhard, I, Runnebaum, B. (1992). The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders. *Z. Gynakologie*; 114: 593–602.
49. Gökmen O, Zeyneloğlu HB. Üreme Fizyolojisi. (Çev. Ed. Erez S.). (1997). Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. 7. baskı. İstanbul. Yüce Reklam Dağıtım A.Ş., 29-48.
50. Grandjean P, Bellinger D, Bergman A. (2008). The faroes statement: Human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment. *NPS. Basic Clinical Pharmacology Toxicology*. 102: 73–5.
51. Guillette LJ, Moore BC. (2006). Environmental contaminants, fertility and multioocytic follicles: A lesson from wildlife? *Seminars in Reproductive Medicine*. 24: 134–141.
52. Queiroz EK, Waissmann W (2006). Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*; 22: 485-493.
53. Guevel RL, Petit FG, Goff PL, Metivier R, Valotaire Y, Pakdel F. (2000). Inhibition of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) estrogen receptor activity by cadmium. *Biol Reprod.*; 63: 259–266.

54. Güngör İ., Beji N K., (2009). İnfertilite Hemşireliği Kitabı, İnfertil Çiftlerde Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Geliştirme ve Hemşirenin Rolü, Editör: Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji, ISBN: 978-605-88989-0-5, Acar Basım ve Cilt, 163, İstanbul.
55. Hackam DG., (2007). Translating animal research into clinical benefit, BMJ, 334: 163-164.
56. Hamada T, Tanimoto A, Sasaguri Y. (1997). Apoptosis induced by cadmium. Apoptosis; 2: 359–67.
57. Hamilton, M. (2003). Developing clinical standards and accrediting clinics in infertility care. The British Fertility Society, Human Fertility, 6: 32–33.
58. Hardy K, Wright C.S, Franks S, Winston R.M.L. (2000). In vitro maturation of oocytes. British Medical Bulletin. 56(3):588-602.
59. Hassan MA, Killick, SR (2004). Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertility and Sterility, 81, 384-392.
60. Health Development Agency. (2004). Smoking and public health: A review of reviews of interventions to increase smoking cessation, reduce smoking initiation and prevent further uptake of smoking, 2004. 1st. Ed. (p. 30) http://www.nice.org.uk/nicemedia/documents/smoking_evidence_briefing.pdf. Erişim: 15.05.2014.
61. Hellstrom, L., Elinder, C. G., Dahlberg, B., Lundberg, M., Jarup, L., Persson, B., Axelson, O. (2001). Cadmium exposure and end-stage renal disease. Am. J. Kidney. Dis., 38: 1001-1008.
62. Henson CM, Chedrese PJ. (2004). Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction- Minireview. Experimental Biology Medicine. 229: 383–92.

63. Hew KW, Heath GL, Jiwa AH, Welsh NJ. (1993). Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells. *Biol Reprod*; 49: 840–9.
64. Hidiroglou M. (1979). Trace element deficiencies and fertility in ruminants. *Journal of the American Dairy Science Association*. 62; 1195-206.
65. Hodgetts G, Broers T, Godwin M. (2004). Smoking behaviour, knowledge and attitudes among family medicine physicians and nurses in Bosnia and Herzegovina. *Bio Med Central: Family Practice*. 11(1):5-12.
66. Holden JE. Neurobiology of hypothalamic pain modulation. CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Project), Medical Surgical Nursing, University of Illinois at Chicago, National Institute of Nursing Research, 1999. (Online) Available from http://grants.nih.gov/grants/policy/pecase/%20holden_janean.pdf (Accessed 2010 20 October)
67. Hovatta O, et al. (1998). Aluminum, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum. Reprod*, 13: 115–9.
68. Hubscher C.H, Brooks D.L, Johnson J.R. (2005). A quantitative method for assessing stages of the rat estrous cycle. *Biotechnic & Histochemistry*. 80 (2):79-87.
69. Hughes EG, Brennan BG (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity?. *Fertility and Sterility*. 66, 679-89.
70. Hull M, North K., Taylor H, Farrow A, Ford W. (2000). The AVon longitudinal study of pregnancy and childhood study team. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertility and Sterility*. 74, 725-733.
71. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH. (1987). Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *The American review of respiratory disease Journal*. 136: 1058-64.

72. Janusek LW., (2004). Commentary on the importance of animal research to nursing science. *Nursing Outlook*, 52(2): 108-110.
73. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR. (1998). Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: Application of the modified cumulative embryo score. *Human Reproduction*. 13(6):1506-13.
74. Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, Clarke R, Sholler PF, Lirio AA, Foss C, Reiter R, Trock B, Paik S, Martin MB. (2003). Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med.*; 9: 1081-4.
75. Jolibois LS Jr, Shi W, George WJ, Henson MC, Anderson MB. (1999). Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Reprod Toxicol*, 13: 215-21.
76. Järup, L., ve Akesson, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1;238(3):201-8.
77. Kanter M, Öztaş E, Dalçık C. (1996). Sıçan, fare ve kobaylarda gebeliğin ilk gününü tayin etmede vaginal smear yönteminin kullanılması. *Van Tıp Dergisi*, 3(2): 112-6.
78. Kasper CE, Xun L. (2000). Expression of titin in skeletal muscle varies with hind-limb unloading. *Biol Res Nurs*. 2: 107-115.
79. Kasperczyk A, et al. (2002). Lead and cadmium concentration in human semen. *Ginekol. Pol.* 73:449–53. Abstract.
80. Kelly-Weeder S, O'Connor A. (2006). Modifiable risk factors for impaired fertility in women: L What nurse practitioners need to know, *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 18, 268-276.
81. Kızılkaya Beji, N. (2011). İnfertilite tanı ve tedavi sürecinde eğitim ve danışmanlık. 10. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi Bildiri Özet Kitabı, Bursa.

- 82.** Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. 26 Aralık 2003 Tarihli Resmi Gazete, Sayı: 25328.
- 83.** Klaassen CD, Liu J., Diwan BA., (2009). Metallothionein protection of cadmium toxicity, *Toxicology and Applied Pharmacology* 238, 215–220.
- 84.** Klonoff CH, Natarajan L, Marrs R. et al. (2001). Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Human Reproduction*. 16(7): 1382-90.
- 85.** Kuhnert BR, Kuhnert PM, Zarlingo TJ. (1988). Associations between placental Cadmium and Zinc and age and parity in pregnant women who smoke. *Obstet Gynecol.*; 71: 67–70.
- 86.** Kumar S. (2008). Is Environmental exposure associated with reproductive health impairments? *Journal of The Turkish German Gynecological Association*. 9(1); 60-9.
- 87.** Koizumi T, Li ZG. (1992). Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer. *J Toxicol Environ Health* 1992; 37: 25–36.
- 88.** Kocaman G. (2003). Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama. *HEMAR-G*; 2: 61-69.
- 89.** Kyrklund-Bloomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. (2001). Placental abruption and perinatal death. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15, 290-97.
- 90.** Jackson L.W., Howards P.P., Wactawski-Wende J., Schisterman E.F., (2011). The association between cadmium, lead and mercury blood levels and reproductive hormones among healthy, premenopausal women, *Human Reproduction*, 26(10): 2887–2895.
- 91.** Lafuente A., (2013). The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches, *Food and Chemical Toxicology*, 59, 395–404.
- 92.** Leoni G, Bogliolo L, Deiana G, Berlinguer F, Rosati I, Pintus PP, Ledda S, Naitana S. (2002). Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. *Reprod Toxicol.*; 16: 371-77.

93. Liu J, Huang H, Zhang W, Li H. (2010). Cadmium-induced increase in uterine wet weight and its mechanism. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 89: 43-9.
94. Magers T, Talbot P, DiCarlantonio G, et al. (1995). Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. *Reprod Toxicol*, 9: 513-525.
95. Mandl M. M. (1951). Cyclical changes in the vaginal smear of adult ovariectomized rats. *The Journal of Experimental Biology.* 28:585-92.
96. Massányi P, Lukác N, Uhrín V, Toman R, Pivko J, Rafay J, Forgács Z, Somosy Z. (2007). Female reproductive toxicology of cadmium. *Acta Biol Hung.* 58: 287-99.
97. Mazaud S, Guigon C.J, Lozach A, Coudouel N, Forest M.G, Coffigny H. et.al. (2002). Establishment of the reproductive function and transient fertility of female rats lacking primordial follicle stock after fetal gamma-irradiation. *Endocrinology.* 143(12):4775-87.
98. McGee E.A. , Hsueh A.J. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews.* 21(2): 200-14.
99. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N. et al. (2007). A biomonitoring study of lead, Cadmium, and Mercury in the blood of New York City adults. *Envir H Perspect.* 115(10): 1435-41.
100. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, Vergara-Juárez N, Martínez-García MJ, García-Sánchez A, Elvira-Rendueles B, Moreno-Grau S, López-Espín JJ, Ten J, Bernabeu R, Torres-Cantero AM. (2011). Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: A pilot study. *Environ Health.*; 10: 6
101. Metin MS., Normal ve Süperovule Farelerde İyonizan Radyasyonun Ovaryum Orfolojisi, Östrus Siklusu ve Ovulasyon Oranı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, 2008.
102. Michael H Ross, Edward J Reith, Lynn J Romrell. (1989). *Female Reproductive System. Histology: A text and Atlas.* 2. edition. USA. Williams&Wilkins. 649-62.

- 103.** Miller JH, Weinberg RK, Canino NL. et al. (1999). The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 181(4): 952-7.
- 104.** Mlynarcikova A, Fickova M, Scsukova S. (2005). Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocrine Regulations*. 39: 21–32.
- 105.** Monsefi M., Fereydouni B., (2013). The Effects of cadmium pollution on female rat reproductive system, *Journal of Infertility and Reproductive Biology*, 1 (1), 1-6.
- 106.** Mortada, W.I., Sobh, M.A., ve El-Defrawy, M.M. (2004). The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity. *Med Sci Monit* 10:CR112-116.
- 107.** Mosher MD, Pratt W. (1991). Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril.*; 56(2):192-3.
- 108.** Muirhead, M., Kirkland, J. (2007). Nursing care in an assisted conception unit. Brinsden, P. R. (Ed.). *Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. 3rd ed., The Bourn Hall Guide to Clinical And Laboratory Practice Informa Ltd., NewYork, 568–557.
- 109.** Nampoothini LP. Gupta, S. (2006). Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: A cellular model for ovarian toxicity. *Reproductive Toxicology*. 21: 179–85.
- 110.** Nas T, Barun S, Oztürk GS, Vural IM, Ercan ZS, Sarioğlu Y. (2007). Nicotine potentiates the electrical field stimulation-evoked contraction of non-pregnant rabbit myometriyum. *Tohoko J Exp Med*, 211: 187-193.
- 111.** Niswender G.D, Juengel J.L, Silva P.J, Rollyson M.K, McIntush E.W. (2000). Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *American Physiological Society Physiological Reviews*. 80: 1-29.

- 112.** Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H. (1993). Cadmium, Lead, Selenium, and Zinc in semen of occupationally exposed men. *Andrologia*; 25: 7–12.
- 113.** Nordberg GF, Nordberg M. (1988). Biological monitoring of cadmium. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR, eds. *Biological monitoring of toxic metals*. 151–68.
- 114.** Omarova, A., ve Phillips, C.J.C. (2007). A meta-analysis of literature data relating to the relationships between cadmium intake and toxicity in humans. *Environ Research* 103:432-440.
- 115.** Örün E, Y Songül. (2011), Kursun, Civa, Kadmiyum: Çocuk sağlığına etkileri ve temasın belirlenmesinde saç örneklerinin kullanımı, *Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi*, 3(2): 73-81.
- 116.** Özsoy S., Yıldırım JG. (2012). Hemşirelikte hayvan araştırmaları, *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 2012; 1: 56-69.
- 117.** Page GG. (2004). The importance of animal research to nursing science. *Nurs Outlook*; 52: 102-107.
- 118.** Paksy K, Varga B, Lazar P. (1996). Effect of cadmium on female fertility, pregnancy and postnatal development in the rat. *Acta Physiol Hung*. 84(2): 119-30.
- 119.** Paksy K, Varga B, Lazar P. (1997). Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *Bio Metals*. 10(1): 27-36.
- 120.** Palep SM, Mook K, Barth J. (2004). An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 30 (3): 163-5.
- 121.** Patrick, L. (2003). Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and toxicity. *Altern Med Rev*. 8(2); 112-116.

122. Pattison HA, Taylor PJ, Pattison MH. (1991). The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 5: 780-3.
123. PECASE Programı 1996. Retrieved May 01, 2011 from <http://grants.nih.gov/grants/policy/pecase.htm>
124. Petroianu A, Vasconcellos L.S, Alberti L.R, Nunes M.B. (2005). The influence of venous drainage on autologous ovarian transplantation. *The Journal of Surgical Research*. 124:175-9
125. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. (2004). The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia*. 36(6):337-45.
126. Piasek M, Laskey JW. (1994). Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. *Reproductive Toxicology*. 8: 495–507.
127. Priya PN, Pillai A, Gupta S. (2004). Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study. *Indian J Exp Biol*. 42: 143–8.
128. Prozialeck WC, Lamar PC. (1997). Cadmium (Cd²⁺) disrupts E-cadherindependent cell–cell junctions in MDCK cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 33: 516–26.
129. Rao R.P, Kaliwal B.B. (2002). Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial Health*. 40:237-44.
130. Rice, V.H., Stead, L.F. (2009). Nursing interventions for smoking cessat Cochrane Database Syst Rev. Erişim: 15.05.2014. <http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/World%20No%20Tobacco%20Day/CD001188.pdf>.
133. Ritter LS. Inflammatory and thrombotic cell interactions in stroke, CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Project), Medical Surgical Nursing, University of

- Arizona Tucson, National Institute of Nursing Research, 2000. (Online) Available from http://grants.nih.gov/grants/policy/pecase/ritter_leslie.pdf (Accessed 2010 20 October)
- 134.** Roblero L, Guadarrama A, Lopez T. et al. (1996). Effect of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Reprod Fertil Dev.*; 8: 871-4.
- 135.** Rosevear S, Holt DW, Lee TD et al. (1992). Smoking and decreased fertilisation in-vitro. *Lancet.* 340: 1195-6.
- 136.** Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. (2008). Oxidative stress and antioxidants: Exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update.* 14: 345-57.
- 137.** Rudy E, Grady P. (2005). Biological researchers: Building nursing science. *Nurs Outlook*; 53(2): 88-94.
- 138.** Safranski T.J, Lamberson W.R, Keisler D.H. (1993). Correlations among three measures of puberty in mice and relationships with estradiol concentration and ovulation. *Biology of Reproduction.* 48:669-73.
- 139.** Sallmen M. (2001). Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health*; 14: 219-222.
- 140.** Satarug S, Moore MR. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environmental Health Perspectives.* 112: 1099–103.
- 141.** Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT Jr. (1994). Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril.* 62(2): 257-62.
- 142.** Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. (1998). Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril.* 70: 613–622.

- 143.** Sharma RK, Agarwal A. (1996). Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996; 48: 835–850.
- 144.** Sikka SC. (2001). Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. *Curr Med Chem*; 8: 851–862.
- 145.** Sinawat S. (2000). The environmental impact on male fertility. *Journal of the Medical Association Thailand*. 83: 880–5.
- 146.** Sinclair S. (2000). Male infertility: Nutritional and environmental considerations. *Altern Med Rev*; 5: 28-38. 60
- 147.** Smith JB, Dwyer SD, Smith L. (1989). Cadmium evokes inositol polyphosphate formation and calcium mobilization. *The Journal of Biological Chemistry*. 264: 7115–8.
- 148.** Snell GD. (1956). Reproduction. In: Snell GD(Ed). *Biology of Mouse*. Second edition. USA. Dover Publications. 55-89.
- 149.** Sobhani A., Ghafghazi T., Haery A., (1992). The Subacute effects of cadmium on sex hormones in female rats, *MJIRI (Medicl Journal of the Islamic Republic of Iran*, 6 (2), 139-142.
- 150.** Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, HellstromW. (1995). Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *Journal of Urology*. 154:1030–1034.
- 151.** Soules MR. (1988). Prevention of infertility. *Fertil Steril*. 49(4): 582-4.
- 152.** Speroff L, Glars RH, Kase NG. Ortaç F, Aytaç R. (1996). *Menstruel Siklusun Regülasyonu*. Erk A. (Çev.Ed.). *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 5. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi. 183-230.
- 153.** Spornitz U.M., Socin C.D. , Dravid A.A. (1999). Estrous stage determination in rats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium. *The Anatomical Record*. 254:116-26.

- 154.** Steinberger E. (1992). Disorder of the Male Reproductive System. In: Environmental Medicine Ed: Tarcher A.B. Plenum Medical Book Company. Newyork.
- 155.** Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. (2000). Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. Mol Endocrinol. 4: 545-53.
- 156.** Strehlow K, Rotter S, Wassmann S. et al. (2003). Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. Circulation Research. 93: 170-7.
- 157.** Şahin N H., Bilgiç D., Demirgöz M., (2009). İnfertilite Hemşireliği Kitabı, Doğurganlığı Etkileyen Faktörler, Editör: Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji, ISBN: 978-605-88989-0-5, Acar Basım ve Cilt, 11, İstanbul.
- 158.** Talbot P, Riveles K. (2005). Smoking and reproduction: The oviduct as atarget of cigarette smoke. Reproductive Biology and Endocrinology. 3 (52) 1-17.
- 159.** Tekbaş ÖF. (2006). Kimyasallar ve üreme sağlığı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 5(1):50, Ankara.
- 160.** Thompson J, Bannigan J. (2008) Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. Reprod. Toxicol.; 25: 304–15.
- 161.** Tsutsumi R, Hiroi H, Momoeda M, Hosokawa Y, Nakazawa F, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. (2009). Induction of early decidualization by cadmium, a major contaminant of cigarette smoke. Fertil Steril. 91: 1614-7.
- 162.** Vahter M, Akesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. (2007). Gender differences in the disposition and toxicity of metals. Environ. Res. 104: 85–95.
- 163.** Van Pelt AM, De Rooij DG. (1991). Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. Endocrinology. 128: 697–704.

- 164.** Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall, DW, SParks AE, Syrop CH. (1996). The effect of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstetrics & Gynecology*, 88, 785-791.
- 165.** Varga B, Zsolnay B, Paksy K, et al. (1993). Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive Toxicology*. 7: 225–8.
- 166.** Viaene, M.K., Masschelein, R., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J., ve Roels, H.A. (2000). Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: A cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*. 57(1):19-27.
- 167.** Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ, (2000). 2nd. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J*; 14: 1289–1296.
- 168.** WHO (World Health Organization) (1992). *Environmental Health Criteria*, 134, IPCS, Geneva.
- 169.** Wong WY, Merkus HM, Thomas CM. et al. (2002). Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 77: 491–8.
- 170.** Wood G A., Fata j e., Watson K L M., Khokha R., (2007). Circulating hormones and estrous stage predict cellular and stromal remodeling in murine uterus, *Reproduction*. 133: 1035–1044
- 171.** World Health Organization, List of World No Tobacco Day Awardees 2005. Erişim:15.05.2014.<http://www.who.int/tobacco/communications/events/wntd/2005/awards/en/index4.html>.
- 172.** Wu SY, Tian J,Wang MZ, Pan BJ, L u HD, Wang ZM, et al. (2004). The effect of cadmium pollution on reproductive health in females. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*; 25: 852–5.

- 173.** Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Miyagawa I. (1998). Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urological Research*. 26:45-48.
- 174.** Yardımcı S, Atan A, Delibası T, Sunguroğlu K, Güven MC. (1997). Long term effects of cigarette-smoke exposure on plasma testosterone, luteinizing hormone and folliclestimulating hormone levels in male rats. *British Journal of Urology*. 79:66-69.
- 175.** Zadorozhnaja TD, Little RE, Miller RK. et al. (2000). Concentrations of arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, and zinc in human placentas from two cities in Ukraine. *Journal Toxicol Environ Health*. 61(4): 255-63.
- 176.** Zavos P, Correa JR, Karagounis CS, Ahparaki A, Phoroglou C, Hicks CL, Zarmakoupis-Zavos PN. (1998). An electron microscopy study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil Steril*. 69:430–434.
- 177.** Zenzes MT. (2000). Smoking and reproduction: Gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod.*; 6(2): 122-31.
- 178.** Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B. et al. (1995). Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril*. 64: 599–603.
- 179.** Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE. (1999). Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril*. 72(2): 330-5.
- 180.** Zhang W, Jia H. (2007). Effect and mechanism of cadmium on the progesterone synthesis of ovaries. *Toxicology*. 239: 204-12.
- 181.** http://mebk12.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/63/01/730469/icerikler/atikpil_205610_gorme_engelli.html. 01.05.2013

EKLER

EK 1:DENEY HAYVANI TAKİP FORMU

Deney Hayvanı No	Kadmiyum Günlüğü	Östrus siklusu	Estrodiol	FSH	LH	Prolaktin
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						

38						
39						
40						
41						
42						
43						

EK 2 Trakya Etik Kurul

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

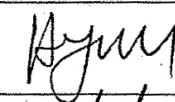
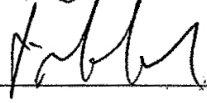
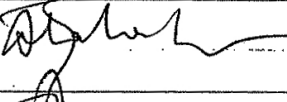
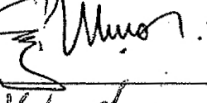
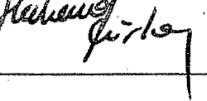
EDİRNE

Oturum Sayısı: 05

Karar Tarihi: 11.07.2013

KARAR NO: 2013.05.02

Yürütücülüğünü Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Şenay ÜNSAL ATAN'ın yaptığı Öğr. Gör. Banu KARAÖZ'ün Doktora tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2013/49 protokol nolu "Farelerde Kadmiyum Uygulamasının İnfertilite Parametreleri üzerine Etkisi." başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☐ evet ☒ hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	☐ var ☒ yok	☐ evet ☒ hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	☐ var ☒ yok	☐ evet ☒ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr.Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	☐ var ☒ yok	☐ evet ☒ hayır	

ÖZGEÇMİŞ

19.05.1980 yılında Milas'ta doğdu. İlk öğrenimini Uşak'ta, orta ve lise öğrenimini ise Milas'ta tamamladı, 1998-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'na devam etti, 2004 yılında Ege Üniversitesi Doğum Servisinde çalıştı, 2004 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Yüksekokulu Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı'na Araştırma görevlisi olarak atandı. 2007 yılında İtalya İnsubria Üniversitesinde Erasmus Öğrencisi olarak yüksek lisans eğitimi aldı. 2006-2008 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2009 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2011 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı'nda Doktora eğitimine başladı. Halen Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde Öğretim Görevlisi olarak çalışmakta ve doktora eğitimine devam etmektedir.

FOTOĞRAFLAR



Deney Hayvanı Kafesleri



Dişi Fareden Smear Alma İşlemi



Sürüntü Materyalinin
Lama Sürülmesi



Dişi Farenin Abdominal Yoldan Açılması



Östrus Siklusundaki Uterus Görüntüsü