

21. Yüzyılda Dünya Çapında Sperm Parametrelerinde Düşüş: Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörlerin Güncel Etkileri Üzerine Sistematik Bir Analiz

Oya Korkmaz¹

Özet

İnfertilite, en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorununu teşkil etmektedir. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinde birincil etken olarak yer alırken, toplam infertilite olgularının %30-40'ına önemli katkı sağlamaktadır. Erkek infertilitesinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için semen analizi gibi temel tanı yöntemleri ile sperm parametrelerinin analiz edilmesi gereklidir. Anormal bulgular söz konusu olduğunda, hormonal değerlendirme ve ileri tetkiklere başvurulması önerilmektedir. Son yıllarda, erkek fertilitesinde küresel çapta önemli bir azalma gözlemlenmiş olup, bu azalmanın çok faktörlü bir etiyojisi olduğu ortaya konmuştur. Çevresel toksinler, obezite, sigara, alkol kullanımı gibi bireysel yaşam tarzı faktörleri, sperm üretimi ve kalitesini olumsuz etkileyen ana etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle endokrin bozucu kimyasallar, ağır metaller ve mikroskopik toksinlere maruz kalma, spermatogenezi olumsuz yönde etkileyerek semen kalitesinde ciddi düşüslere yol açmaktadır. Yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, çevresel maruziyetin spermatogenetik süreçler üzerindeki toksik etkilerini doğrulamaktadır. Erkek fertilitesindeki bu azalma, biyolojik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin birleşik etkilerinden kaynaklanmakta olup, bu faktörlerin detaylı bir şekilde ele alınarak uygun tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu bölümde, erkek üreme sistemini olumsuz etkileyebilecek faktörlerin üreme toksisitesine olan etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve çeşitli açılardan değerlendirilmiştir.

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

1. Giriş

İnfertilite, bir çiftin en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebeliğin sağlanamaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir ve dünya çapında en az 180 milyon çifti etkilemektedir. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinden tek başına sorumlu olup, tüm infertilite olgularının %30-40'ına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Erkek ve kadın kaynaklı nedenlerin sıklıkla birlikte görülmesi nedeniyle, infertilite sürecinin her iki partnerin kapsamlı değerlendirilmesini içerecek şekilde ele alınması gerekmektedir. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi, sistematik bir yaklaşımla yürütülmeli ve öncelikli olarak ayrıntılı bir cinsel ve medikal öykü alınmalıdır. Bu süreç, kapsamlı bir fizik muayene ile desteklenmelidir. Tanısal değerlendirmede ilk basamak, en az iki ayrı semen analizi ile semen parametrelerinin incelenmesidir. Yapılan analizlerde anormallikler tespit edilmesi halinde, hormonal değerlendirme ve skrotal ultrasonografi gibi ileri tetkiklere başvurulması önerilmektedir. Bu temel değerlendirme yöntemleri, infertiliteye yol açan altta yatan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi açısından büyük ölçüde yeterli kabul edilmektedir.

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesindeki temel amaç, infertiliteye katkıda bulunan potansiyel faktörleri saptamak, hastalara uygun tedavi seçenekleri sunmak ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) açısından hastaların adaylık durumlarını belirlemektir. Ayrıca, tedavi edilebilir infertilite nedenlerinin tespit edilmesi halinde, hastalara uygun danışmanlık sağlanarak fertilitite potansiyelinin artırılması hedeflenmektedir.

Erkek fertilitesindeki azalma ve bu durumun etiyolojik nedenleri, bilim dünyasında uzun yıllardır tartışılan önemli konular arasında yer almaktadır. Yapılan çok sayıda çalışma, son elli yıl içerisinde erkeklerde sperm sayısında ve semen kalitesinde belirgin bir düşüş yaşandığını ortaya koymaktadır (Levine ve ark., 2017; Sengupta ve ark., 2018). Bu düşüş, tek bir faktöre indirgenemeyecek kadar karmaşık olup, multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir.

Deneyssel ve epidemiyolojik çalışmalar, erkek fertilitesindeki azalmanın, çevresel ve bireysel risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Obezite, ağır metaller, sigara kullanımı, alkol bağımlılığı, yasadışı madde kullanımı, mikroplastikler, plastikleştiriciler, kalıcı organik kirleticiler ve mikotoksinler gibi çeşitli çevresel toksinlere maruz kalma, spermatogenez ve semen kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahip faktörler arasında gösterilmektedir (Han ve Huang, 2021; Yang ve ark., 2024). Bunlara ek olarak, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar da erkek infertilitesinin en

önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Wang ve ark., 2021; Delli Muti ve ark., 2022).

Çevresel toksinlerin fertilité üzerindeki etkilerini inceleyen deneysel hayvan çalışmaları, maruziyetin doza bağımlı olarak spermatogenezi olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle, çevresel ortamda bulunan konsantrasyonlardan daha yüksek miktarlarda toksine maruz kalan deney hayvanlarında sperm üretiminde ve kalitesinde önemli azalmalar tespit edilmiştir. İnsan popülasyonunda yapılan retrospektif çalışmalar da benzer şekilde, çevresel toksinlerin sperm parametreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu doğrulamakta ve deneysel bulgularla örtüşen sonuçlar sunmaktadır (Gabrielsen ve Tanrikut, 2016).

Bu bulgular, erkek fertilitésindeki düşüşün çok yönlü nedenlere bağı olduğunu göstermekte olup, çevresel maruziyetin en aza indirilmesi ve bireysel risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Erkek fertilitésinin dünya genelinde azaldığına dair ilk bilimsel bulgular, 1974 yılında Nelson ve Bunge tarafından yapılan çalışma ile gündeme getirilmiştir (Nelson ve Bunge, 1974). Söz konusu çalışmada, katılımcıların ortalama sperm konsantrasyonunun 48 milyon/ml olduğu belirlenmiş ve bu değerin, 1951 yılında MacLeod ve Gold tarafından bildirilen 107 milyon/ml'lik ortalamaya kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu vurgulanmıştır (MacLeod ve Gold, 1951).

Nelson ve çalışma arkadaşları, sperm konsantrasyonundaki belirgin azalmanın yanı sıra, katılımcıların semen hacminde de dikkate değer bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca, sperm morfolojisinin önceki çalışmalarda bildirilen verilere kıyasla daha yüksek oranda anormallik gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, erkek fertilitésinin zaman içerisinde gerilediğini ve bu değişimde çevresel, biyolojik ya da yaşam tarzına bağı çeşitli faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Nelson ve Bunge, 1974).

Bu çalışma, erkek fertilitésindeki küresel azalmanın bilimsel temellerinin atılmasına öncülük etmiş ve ilerleyen yıllarda gerçekleştirilen çok sayıda araştırma, benzer eğilimleri doğrularak bu konunun halk sağı açısından önemini ortaya koymuştur.

Erkek fertilitésindeki azalmaya yönelik ilk kapsamlı sistematik inceleme, 1992 yılında Carlsen ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olup, seminal hacmin ve ortalama sperm konsantrasyonunun 1938-1990 yılları arasında belirgin bir düşüş gösterdiği sonucuna varılmıştır (Carlsen ve ark., 1992). Bu önemli bulgunun ardından, sperm parametrelerinde benzer bir düşüşü ortaya koyan çok sayıda çalışma yayımlanmıştır (Lackner ve ark.,

2005; Sengupta ve ark., 2017a; Sengupta ve ark., 2017b; Mínguez-Alarcón ve ark., 2018; Sengupta ve ark., 2018; Yuan ve ark., 2018; Centola ve ark., 2016).

Bu bulguların güncellenmesi amacıyla Levine ve arkadaşları, 1973-2011 yılları arasında 42.935 erkeğe ait sperm sayısı verilerini içeren 185 çalışmayı kapsamlı bir sistematik inceleme ile analiz etmişlerdir (Levine ve ark., 2017). Söz konusu inceleme, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da sperm sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ortaya koymuştur.

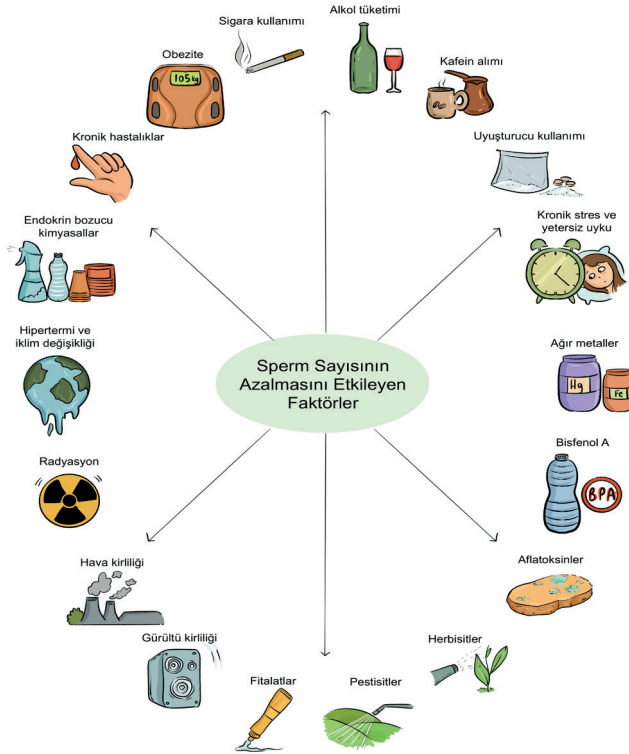
Buna ek olarak, Tiegs ve arkadaşları, 2002-2017 yılları arasında 119.972 erkeğin toplam hareketli sperm sayısındaki eğilimleri retrospektif bir analizle incelemiş ve son 16 yılda yaklaşık %10'luk bir düşüş olduğunu tespit etmiştir (Tiegs ve ark., 2019). Çeşitli araştırmalar bu eğilimi doğrularken, bazı coğrafi bölgelerde sperm parametrelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği veya iyileşme bildirildiği de belirtilmiştir (Jouannet ve ark., 2001). Ancak, 2023 yılında Levine ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 228 çalışmayı kapsayan kapsamlı bir meta-analiz, 1973-2018 yılları arasında 6 kıtadan ve 53 ülkeden 57.168 erkeğin verilerini inceleyerek, ortalama sperm konsantrasyonunun dünya genelinde %51,6 oranında azaldığını göstermiştir (Levine ve ark., 2023). Aynı dönemde toplam sperm sayısında %62,3'lük bir azalma gözlenmiş ve bu düşüş, incelenen tüm bölgelerde tekrarlanabilir şekilde saptanmıştır.

Dolayısıyla, erkek fertilitesindeki düşüşü gösteren mevcut veriler ve bu düşüşün olası etiyolojik faktörleri bilimsel açıdan göz ardı edilmemeli ve daha ayrıntılı araştırmalarla desteklenmelidir.

Erkek infertilitesinin etiyolojisi, karmaşık ve multifaktöriyel bir yapıya sahip olup, üreme anatomisindeki bozukluklar, endokrin sistem düzensizlikleri ve genetik faktörler gibi çeşitli biyomedikal nedenlere dayanmaktadır. Bu faktörler arasındaki ayrımların belirgin şekilde yapılabilmesi ve toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi, etkili önleme stratejileri ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Obezite, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, yüksek dozda kafein alımı, eğlence amaçlı uyuşturucuların kullanımı, kronik stres ve kötü uyku kalitesi gibi yaşam tarzı faktörleri, sperm parametrelerinde bozulmalara yol açabilmektedir (**Şekil 1**). Yapılan çalışmalarda, bu faktörlerin sperm hareketliliğini ve morfolojisini olumsuz yönde etkilediği, aynı zamanda oksidatif stres seviyelerini artırarak DNA bütünlüğünü bozabileceği gösterilmiştir (Jensen ve ark., 2014; El Golli ve ark., 2016; Amjad ve ark.,

2018). Endokrin bozucu kimyasallar, iyonize radyasyon, ağır metaller (örneğin kurşun, cıva, kadmiyum), hipertermi (ısıya maruziyet), hava kirliliği, mikroplastikler, plastikleştiriciler (fitalatlar, Bisfenol A), pestisitler ve herbisitler, aflatoksinler gibi çevresel toksinlerin, erkek fertilitesi üzerinde toksik etkiler oluşturduğu bilinmektedir (Radwan ve ark., 2016; Min ve Min, 2017; Panara ve ark., 2019; Sciorio ve ark., 2022). Bu maddelerin testis fonksiyonlarını bozarak sperm üretimini ve kalitesini düşürdüğü, hormonal dengeyi etkileyerek hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) aks üzerinde negatif geri bildirim mekanizmalarına yol açtığı gösterilmiştir. Petrol ve doğal gaz sanayisinde çalışan erkeklerin, üreme sağlığı açısından yüksek risk altında olduğu tespit edilmiştir. Bu sektörde çalışan bireylerin, petrol türevleri, ağır metaller ve diğer endüstriyel kimyasallara maruziyetleri sonucunda sperm kalitesinde bozulmalar, sperm DNA hasarı ve hormon seviyelerinde değişimler meydana gelebilmektedir.



Şekil 1: Sperm parametrelerinin azalmasını etkileyen olası faktörler

Erkek infertilitesine neden olan bu faktörlerin kapsamlı bir şekilde ele alınması, önleyici sağlık stratejilerinin geliştirilmesi ve infertiliteye sahip bireylerde tedavi etkinliğinin artırılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu bölümde, erkek üreme sistemine zarar verebilecek faktörlerin etkileri geniş bir perspektiften ele alınarak incelenmiştir.

2. Erkek İnfertilitesinde Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

DSÖ, erkek infertilitesini fertil bir kadınla en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik sağlanamaması durumu olarak tanımlamaktadır. Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %20'sinden tek başına sorumlu olup, tüm infertilite vakalarının %30-40'ına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Erkek infertilitesi multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir ve yaş, farmakolojik ajanlara maruziyet, geçirilmiş cerrahi girişimler, çevresel toksinler, genetik mutasyonlar ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli nedenlerle ilişkilendirilmektedir. Yapılan araştırmalara göre, infertilite nedeniyle değerlendirilen erkeklerin yaklaşık %6'sında alta yatan ciddi patolojiler, özellikle kanser gibi sistemik hastalıklar tespit edilmektedir (Mancini ve ark., 2007; Hanson ve ark., 2016). Bu nedenle, infertil çiftlerin erkek partnerlerinin kapsamlı bir değerlendirmeye tabi tutulması, alta yatan tıbbi durumların erken teşhis ve tedavisini mümkün kılarak hem fertilitate yönetimini optimize etmek hem de genel sağlık durumlarını iyileştirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

İnfertilitenin yaygınlığı değişkenlik göstermekte olup, epidemiyolojik veriler özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınırlı kalmaktadır. Bu durum, temel sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlılıklar, tedavi maliyetlerinin yüksekliği, kültürel faktörler, tabular ve infertiliteye yönelik toplumsal algılar gibi çeşitli etmenlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, gelişmekte olan ülkelerde infertilitenin tespiti ve yönetimi, gelişmiş ülkelere kıyasla çok daha karmaşık ve zorlayıcı bir süreçtir.

Dünya genelinde infertilite, tüm çiftlerin yaklaşık %13-15'ini etkileyen yaygın bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, her beş çiftten biri gebe kalma denemelerine başladıktan sonraki ilk yıl içinde başarılı olamamaktadır (Esteves ve ark., 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen ilk yıl içinde gebelik elde edemeyen genç ve sağlıklı çiftlerin yaklaşık %50'sinin, herhangi bir özel tedavi uygulanmaksızın, takip eden 12 ay içinde doğal yollarla gebelik sağlayabildiğini ortaya koymuştur (Evers, 2002).

Erkek infertilitesinin yaygınlığını kesin sınırlarla belirlemek güç olup, farklı coğrafi bölgelerde ve metodolojik yaklaşımlarda değişkenlik

gösterebilmektedir. Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir incelemede, erkek faktörüne bağlı infertilitenin prevalansının %2,5-12 arasında değiştiği bildirilmiştir (Agarwal ve ark., 2015). Bölgesel farklılıklar dikkate alındığında, Kuzey Amerika'da erkek infertilitesi oranının %4,5-6 arasında olduğu tahmin edilirken, Avustralya'da bu oranın %9'a, Doğu Avrupa'da ise %8-12 arasına kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (Agarwal ve ark., 2015).

Bölgesel çalışmalar da erkek faktörüne bağlı infertilitenin farklı oranlarda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bayasgalan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, yalnızca erkek faktörüne bağlı infertilite oranının %25,6 olduğu belirlenmiştir (Bayasgalan ve ark., 2004). Benzer şekilde, Thonneau ve arkadaşlarının Fransız nüfusu üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, tüm infertilite vakalarının %20'sinin yalnızca erkek faktöründen kaynaklandığı rapor edilmiştir (Thonneau ve ark., 1991). Diğer yandan, Philippov ve arkadaşları Batı Sibirya'da anket yöntemine dayalı bir çalışmada erkek infertilitesi oranını %6,4 olarak bildirirken, Nijerya'da Ikechebelu ve arkadaşları bu oranın %42,4 gibi oldukça yüksek bir düzeyde olduğunu saptamıştır (Philippov ve ark., 1998; Ikechebelu ve ark., 2003). Bu bulgular, erkek infertilitesinin prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında önemli ölçüde değişebildiğini ve bu farklılıkların genetik, çevresel, sosyoekonomik ve metodolojik faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve DSÖ'nün insan semen değerlendirmesi kılavuzu, son 20-30 yıl içinde sperm sayısında belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan araştırmalar, bu dönemde sperm sayısının neredeyse yarı yarıya azaldığını bildirmektedir (Tournaye ve ark., 2017; Capogrosso ve ark., 2018; De Jonge ve Barratt, 2019; Levine ve ark., 2023).

Son yıllarda dünya genelinde sperm sayısındaki azalmaların yaygın olduğu bildirilmekte ve bu durum küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (Sengupta ve ark., 2017a; Levine ve ark., 2023). 1940 yılında ortalama sperm konsantrasyonu 113 milyon/ml olarak belirlenmişken, 1990'lı yıllarda bu değer 66 milyon/ml'ye gerilemiştir (Carlsen ve ark., 1992). Söz konusu düşüş eğilimi, küresel ölçekte devam etmiş ve 1973-2018 yılları arasında ortalama sperm sayısında %51,6 oranında azalma kaydedilmiştir (Levine ve ark., 2023). Daha da kaygı verici olan ise, 2000 yılından sonra düşüş hızının belirgin şekilde artmasıdır. 1972 sonrası yıllık %1,16 oranında azalan sperm konsantrasyonu, 2000 sonrası dönemde yıllık %2,64'lük bir azalış göstermiştir (Levine ve ark., 2023).

Tam olarak belirlenemeyen etiyolojik mekanizmalara rağmen, çevresel toksinlere uzun süreli maruziyetin erkek infertilitesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnfertilite sorunu yaşayan erkeklerin, fertil bireylere kıyasla daha fazla sistemik hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir (Olesen ve ark., 2017; Del Giudice ve ark., 2020; Chen ve ark., 2022). Semen parametrelerinde anormallikler bulunan infertil erkeklerde testis kanseri riski artmakta olup, en yüksek riskin azospermik bireylerde olduğu bildirilmiştir (Eisenberg ve ark., 2013; Hanson ve ark., 2016; Barbonetti ve ark., 2019). Azospermik erkeklerin, normal sperm parametrelerine sahip erkeklere kıyasla daha yüksek kanser insidansına ve mortalite oranına sahip olduğu ortaya konmuştur (Eisenberg ve ark., 2013; Del Giudice ve ark., 2021). Bununla birlikte, infertilite sorunu yaşayan erkeklerin birinci ve ikinci derece akrabalarında da kanser gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (Anderson ve ark., 2016; Del Giudice ve ark., 2021). Ayrıca, testis kanseri teşhisi alan hastaların yaklaşık %5-8'inin azospermik olduğu rapor edilmiştir (Petersen ve ark., 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren erkeklerde fertilitenin azaldığını ve infertilite riskinin arttığını ortaya koymuştur. SARS-CoV-2'nin testis dokusuna olan olumsuz etkileri, doğrudan viral invazyon, sitokin fırtınası ve tedavide kullanılan antiviral ve immünosupresif ajanların yan etkileri ile ilişkilendirilmiştir (Ardestani ve ark., 2021).

Mevcut epidemiyolojik veriler, erkek infertilitesi ile genel sağlık durumu arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Danimarka'da 4712 erkek üzerinde gerçekleştirilen kapsamlı bir araştırma, semen parametrelerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların uzun vadeli morbidite ve mortalitesi açısından biyolojik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini öne sürmektedir (Latif ve ark., 2017). Çalışmanın bulgularına göre, semen analizinde düşük toplam sperm sayısı ve azalmış sperm hareketliliği gösteren erkeklerde, normal semen parametrelerine sahip bireylere kıyasla hastaneye yatış oranları önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Özellikle, genel sağlık sorunları nedeniyle hastaneye başvuran bireyler arasında sperm konsantrasyonu 195-200 milyon/ml seviyesinde olan erkeklerin, sperm sayısı 1 milyon/ml'nin altında olan bireylere kıyasla ortalama yedi yıl daha geç hastaneye yatırıldığı rapor edilmiştir. Çalışmayı yürüten araştırmacılar, elde edilen verilerin sosyoekonomik statü ve yaşam tarzı faktörlerinden bağımsız olarak değerlendirildiğini bildirmiştir (Latif ve ark., 2018). Bu sonuçlar, erkek fertilitesi ile genel sağlık durumu arasındaki ilişkiye dair önemli kanıtlar

sunan bir diğer çalışmanın bulgularıyla da desteklenmiştir (Capogrosso ve ark., 2018).

Erkek infertilitesinin patofizyolojisi incelendiğinde, etiyolojik faktörler pre-testiküler, testiküler ve post-testiküler olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. Pre-testiküler nedenler arasında varikosel, hipogonadotropik hipogonadizm, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon, genetik faktörler ve kromozomal anormallikler yer almaktadır. Testiküler düzeyde ise testis tümörleri, orşiektomi, testiküler disfonksiyon, kriptorşidizm ve testis atrofisi infertiliteye yol açabilen temel patolojiler arasındadır (Hikim ve ark., 2000). Post-testiküler etiyolojiler ise seminal kanal obstrüksiyonları, inflamatuvar hastalıklar, konjenital bilateral vas deferens agenezisi, erektil disfonksiyon ve erken boşalma gibi faktörleri içermektedir.

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı etkileyen herhangi bir ilaç, tümör, sistemik hastalık veya genetik mutasyon, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) düzeylerini değiştirerek ya da gonadotropin eksikliğine yol açarak erkek infertilitesine neden olabilir. Örneğin, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu ve hipofiz hormonu eksiklikleri bu mekanizma ile infertiliteye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, hipofiz bezi neoplazmaları, makroadenomlar ve prolaktinomalar, gonadotropin üretiminde bozulmalara yol açarak spermatogenezi olumsuz etkileyebilir. Bunun yanı sıra, Prader-Willi, Young ve Laurence-Moon-Biedl sendromları gibi genetik sendromlar da gonadal disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Endokrinolojik olarak, primer androjen aşırı üretimi veya ekzojen testosteron takviyesi gibi edinilmiş hormonal bozukluklar, negatif geri bildirim mekanizması ile gonadotropin sekresyonunu baskılayarak sperm üretimini azaltmakta ve dolayısıyla infertiliteye neden olmaktadır.

2.1. Semen Analizinin Önemi ve Değerlendirme Kriterleri

Semen analizi, erkek infertilitesinin laboratuvar düzeyinde değerlendirilmesinde temel bir basamak olup, erkek faktörüne bağlı infertilitenin şiddetinin belirlenmesi ve sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Semen analizlerinin varyabilitesi yüksek olduğundan, tanısal doğruluğun artırılması amacıyla en az iki ayrı semen örneğinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Örneklerin optimal değerlendirilmesi için her analiz öncesinde en az 3-5 günlük bir cinsel perhiz süresi gereklidir. Semen örnekleri, toksik madde içermeyen özel kondomlar kullanılarak ya da mastürbasyon yöntemiyle toplanabilir.

Toplanan semen örneklerinin analiz için laboratuvara ulaştırılması kritik öneme sahiptir; bu nedenle numunelerin, ejakülasyondan itibaren en geç

bir saat içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Semen analizi kapsamında; semen hacmi, pH, lökosit varlığı, immatür germ hücreleri ve sıvılaşma süresi gibi parametreler değerlendirilirken; sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, canlılık, hareketlilik, progresyon, rezidüel cisim varlığı ve morfolojik özellikler incelenmektedir. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde DSÖ kriterleri temel alınmaktadır.

DSÖ, semen parametrelerine ilişkin altı revizyon gerçekleştirmiş olup, en güncel düzenleme COVID-19 pandemisi nedeniyle dört yıllık bir hazırlık sürecinin ardından 20 Temmuz 2021 tarihinde yayınlanmıştır. Günümüzde in vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarlarında DSÖ 2021 semen parametreleri referans olarak kabul edilmektedir (**Tablo 1**). Dünya genelinde androloji laboratuvarları, erkek üreme fonksiyonlarını değerlendirmek ve infertilite tedavisinde en uygun yaklaşımı belirlemek amacıyla semen analizlerini rutin olarak uygulamaktadır.

Tablo 1: Alt referans limitleri ve %95 güven aralıkları ile DSÖ 2021 erkek semen parametreleri raporu (WHO, 2021). DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Semen parametresi	DSÖ 2010	DSÖ 2021
Semen hacmi (ml)	1.5 (1.4-1.7)	1.4 (1.3-1.5)
Toplam sperm sayısı (milyon/ejekülat)	39 (33-46).	39 (35-40)
Toplam motilite (ileri + yerinde %)	40 (38-42)	42 (40-43)
İleriye doğru hareketlilik (%)	32 (31-34)	30 (29-31)
İlerlemeyen hareketlilik (%)	1	1 (1-1)
Hareketsiz sperm (%)	22	20 (19-20)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)	54 (50-56)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3-4)	4 (3.9-4)

2.2. Semen Analizi Sonrası Semen Kalitesine İlişkin Terminoloji

Normospermi: Tüm semen parametrelerinin DSÖ tarafından belirlenen referans sınırları içinde olması durumu olarak tanımlanır. Ancak, normal semen parametrelerine sahip erkeklerde de idiyopatik infertilite gözlemlenebilir. Bu tür olgularda klasik IVF ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri düşünülebilir.

Aspermi: Ejakülasyon sırasında semen çıkışının tamamen olmaması olarak tanımlanır. Bu durum, ejakülatör kanal tıkanıklıkları, nörolojik bozukluklar veya hipogonadizm gibi çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilir.

Azoospermi: Semen analizinde hiç sperm hücresine rastlanmaması durumu olarak tanımlanır. Spermatogenez eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, obstrüktif nedenlerle de gelişebilir. Ancak, ileri mikroskopik teknikler ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) gibi prosedürlerle minimal düzeyde bile olsa uygulanabilir sperm hücreleri tespit edilebilirse, klasik IVF ve ICSI yöntemleri başarıyla uygulanabilir.

Astenozoospermi: Progresif hareketli sperm oranının %32'nin altında olması durumu olarak tanımlanır. Sperm düşük hareketliliği, epididimal bozukluklar, sperm kuyruğunda yapısal anormallikler veya oksidatif stres gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilir.

Oligozoospermi: Sperm konsantrasyonunun <15 milyon/ml ve toplam sperm sayısının <39 milyon olması durumu olarak tanımlanır. Şiddetli oligozoospermi, sperm konsantrasyonunun <5 milyon/ml'nin altına düşmesi olarak kabul edilir. Şiddetli oligozoospermili erkeklerin yaklaşık %10-18'inde Y kromozomu mikrodelsiyonları tespit edilmiştir (Fisch ve Braun, 2013). Bu mikrodelsiyonlar, ICSI yöntemiyle erkek çocuklara geçebilen genetik anomalilerden biri olduğundan, ICSI uygulamaları genetik danışmanlık ile birlikte değerlendirilmelidir (Grigorova ve ark., 2008).

Kriptozoospermi: Taze semen örneğinde sperm hücresine rastlanmaması, ancak santrifüj sonrası oluşan pellet içerisinde sperm hücrelerinin gözlemlenmesi durumu olarak tanımlanır.

Lökospermi (Piyospermi, Lökositospermi): Semen içinde beyaz kan hücresi (lökosit) sayısının 1 milyon/ml'nin üzerinde olması durumu olarak ifade edilir. Yüksek lökosit varlığı, genellikle genital enfeksiyonlar veya inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir.

Nekrospermi (Nekrozoospermi): Taze semen örneğinde tüm sperm hücrelerinin canlılığını kaybetmiş olması durumu olarak tanımlanır. Nekrospermi, ciddi testiküler disfonksiyon, oksidatif stres veya genetik faktörlere bağlı olabilir.

Oligo-asteno-teratozoospermi (OAT): Düşük sperm sayısı, düşük sperm hareketliliği ve düşük sperm morfolojisi olmak üzere üç temel semen parametresinde bozukluk gözlemlenmesi durumudur. OAT, erkek infertilitesinde en sık karşılaşılan anormal semen analizi sonuçlarından biridir. Şiddetli vakalarda spontan gebelik ihtimali oldukça düşük olup, tedavi genellikle klasik IVF ve ICSI yöntemleri ile gerçekleştirilir.

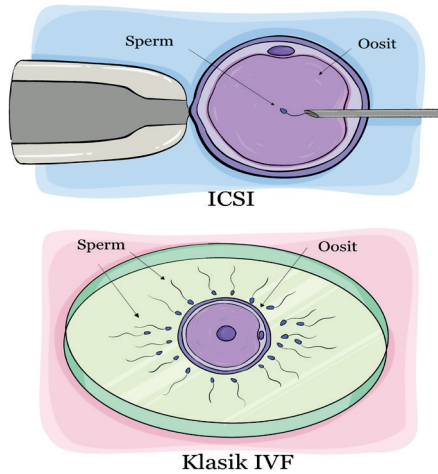
Teratozoospermi: Morfolojik olarak normal sperm oranında olması durumu olarak tanımlanır. Bu anomali, genellikle spermatogenez sürecindeki bozukluklarla ilişkilidir. Teratozoospermi, lökosit varlığı ile

kariştirilmemelidir; çünkü semen örneğinde yüksek oranda olgunlaşmamış germ hücresi bulunması, spermatogenezin bozulduğunu gösterebilir. Şiddetli teratozoospermi vakalarında klasik IVF ve ICSI, tercih edilen tedavi yöntemleridir.

3. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

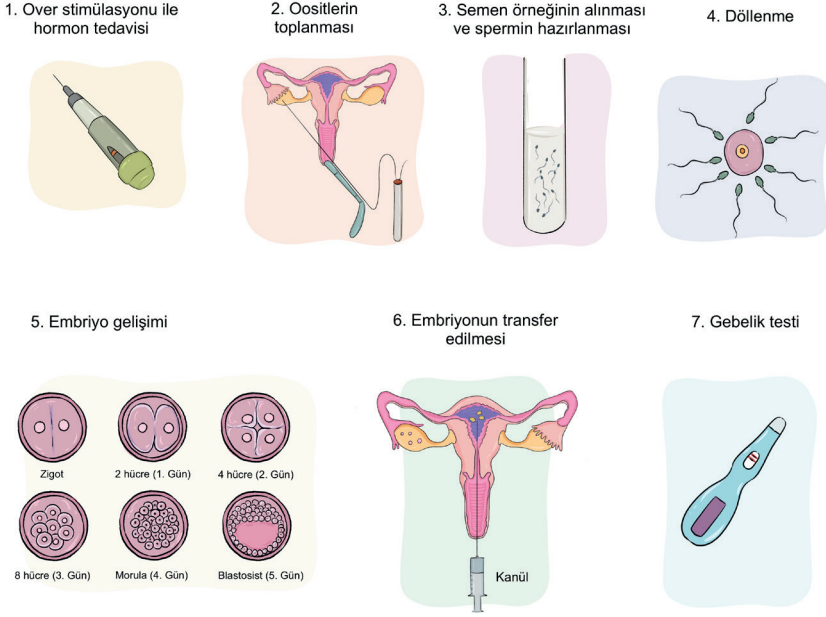
İnfertilite sorunu yaşayan çiftler, yardımcı üreme teknikleri kapsamında infertilite merkezlerine başvurarak tüp bebek tedavisi alabilmektedir. IVF, oositlerin vücut dışında döllenmesini içeren bir prosedür olup, laboratuvar ortamında her oosite yaklaşık 100.000 sperm hücresi eklenerek fertilizasyon sağlanmaya çalışılır. IVF’de optimal sonuçlar elde edebilmek için genellikle en az 50.000-500.000 hareketli sperm hücresine ihtiyaç duyulmaktadır; bu kriter sağlanmadığında, alternatif olarak İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) yöntemi uygulanmaktadır.

ICSI, IVF’e benzer bir süreç izler ancak döllenme, mikroenjeksiyon yöntemiyle gerçekleştirilir. Erkek partnerden alınan tek bir sperm hücresi, mikromanipülasyon teknikleri kullanılarak doğrudan oositin sitoplazmasına enjekte edilir (Şekil 2). Bu yöntemde, sperm seçimi ve enjeksiyon işlemi mikropipetler ve mikroskop altında hassas bir şekilde gerçekleştirilir. Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (micro-TESE), ICSI için tercih edilen sperm elde etme yöntemlerinden biridir ve hem taze hem de kriyoprezervasyon uygulanmış (dondurulmuş) sperm kullanılabilir.



Şekil 2: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve klasik İn Vitro Fertilizasyon (IVF) arasındaki fark

Bir IVF veya ICSI döngüsünde, ortalama olarak yaklaşık 12 oosit toplanır. Fertilizasyon başarılı bir şekilde gerçekleştiğinde, zigotlar laboratuvar ortamında kültüre alınarak 3-8 hücre aşamasına kadar geliştirilmektedir. Daha sonra, en uygun embriyo seçilerek kadın partnere transfer edilir ve transfer edilmeyen embriyolar gelecekteki olası kullanımlar için dondurularak saklanır (Şekil 3).



Şekil 3: Tüp bebek tedavisi süreci

ICSI yöntemiyle elde edilen fertilizasyon oranı yaklaşık %60 olup, başlangıç gebelik oranı döngü başına %20-30 arasında değişmektedir (Zarinara ve ark., 2020). Birden fazla döngü uygulandığında, toplam gebelik oranı %45'e kadar yükselebilmektedir. Ancak, IVF ve ICSI ile elde edilen gebeliklerin %30-40'ında birden fazla fetüs gözlemlenmekte olup, çoğul gebelik riski bu yöntemlerin önemli bir klinik çıktısıdır (Zheng ve ark., 2018; Jain ve Singh, 2023).

Genel olarak, şiddetli erkek faktörlü infertilite vakalarında ICSI yöntemi ilk tercih olarak uygulanmaktadır. Özellikle sınırlı sayıda canlı sperm elde edilebilen olgularda, ICSI yöntemi fertilizasyon sağlamak için en etkili seçenek olarak değerlendirilmektedir.

4. Sağlıksız Yaşam Tarzları ve Erkek Üreme Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Dünya genelinde sperm kalitesindeki düşüş, multifaktöriyel etiyojjiye sahip olup çevresel, genetik ve yaşam tarzı faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu bölümde, erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilimsel çalışmalarla desteklenen obezite, sigara kullanımı, alkol tüketimi, kafein alımı, eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı, kronik stres ve yetersiz uyku düzeni detaylı olarak ele alınacaktır.

4.1. Obezite

Obezitenin küresel yaygınlığı 1975 yılından bu yana önemli ölçüde artış göstermiş olup, yapılan bilimsel çalışmalar aşırı kilo ve obezitenin erkek infertilitesine neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin 30 kg/m² veya daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır. DSÖ istatistiklerine göre, 1975-2016 yılları arasında dünya genelinde obezite prevalansı yaklaşık üç katına çıkmıştır. Aynı dönemde, 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde aşırı kilo ve obezite oranı %4-18'e yükselmiş, 5-19 yaş arası erkeklerde obezite prevalansı ise sekiz kat artış göstermiştir (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>) (Mann ve ark., 2020).

Hem insan hem de hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, erkek obezitesi ile azalmış sperm parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Amjad ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, infertil erkeklerin fertil erkeklere kıyasla daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu ve bu bireylerde folikül stimulan hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosteron seviyelerinin belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (Amjad ve ark., 2018). Pearce ve arkadaşları ise VKİ ile sperm DNA hasarı ve oksidatif stres arasında pozitif bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir (Pearce ve ark., 2019).

Obezite ve sperm parametreleri arasındaki ilişki, hayvan çalışmaları ile de desteklenmektedir. Abdel-Fadeil ve arkadaşları, obezitenin sıçanlarda sperm konsantrasyonu, hareketliliği, canlılığı ve morfolojik olarak normal sperm oranı gibi semen kalitesi parametrelerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Abdel-Fadeil ve ark., 2019). Ayrıca, 501 çiftin dahil edildiği ve iki yıl içinde gebelik elde etmeyi amaçlayan bir çalışmada, obezite ve bel çevresi ile ejakulat hacmi ve toplam sperm sayısı arasında negatif doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak, sperm hareketliliği, konsantrasyonu, morfolojisi veya DNA fragmantasyon indeksi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Eisenberg ve ark., 2014). Bununla

birlikte, aşırı kilolu ve obez erkeklerde akrozom reaksiyonunda değişiklikler olabileceği de gösterilmiştir (Samavat ve ark., 2014).

Proinflamatuvar durum ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Kolb ve ark., 2016; Huang ve ark., 2016). Beyaz yağ dokusu hücreleri tarafından üretilen interlökinler (IL-1, IL-6 ve IL-18) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), inflamatuvar sürecin temel araçları olup makrofajları aktive eden proinflamatuvar sitokinler olarak tanımlanmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu proinflamatuvar sitokinlerin glikoz homeostazını ve insülin direncini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Özellikle TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin serum, testis dokusu ve seminal plazmadaki seviyelerinin obez farelerde arttığı belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2015; Huang ve ark., 2016). Proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) ekseninde çeşitli etkiler oluşturduğu ve fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (Tsatsanis ve ark., 2015). Örneğin, romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalıkların testosteron üretiminde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (Huang ve ark., 2016). TNF- α 'nın doğrudan LH fonksiyonunu inhibe ettiği ve bunun sonucunda testosteron seviyelerinde düşüşe ve erkek fertilitesinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (Iwasa ve ark., 2009). Bu bağlamda, obez erkeklerde artan sistemik inflamatuvar sitokin düzeyleri, hipotalamus-hipofiz-Leydig hücre ekseninin çeşitli seviyelerinde androjen üretimini olumsuz etkileyebilir.

Testis seviyesinde, proinflamatuvar sitokinlerin seminifer epiteli doğrudan bozduğu gösterilmiştir. Sertoli hücreleri, özellikle IL-1, TNF- α ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt vermektedir. Bu moleküller, hücreler arası bağlantı proteinleri olan zonulin/zonula okludens-1 (ZO-1), okludin, klaudinler ve aktin-miyozin sitoskeletal proteinlerinin ekspresyonunu ve birleşmesini etkileyerek bitişik Sertoli hücreleri arasındaki hücresel bağlantıların bozulmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda, seminifer epitel bütünlüğü zarar görmekte ve sperm üretimi olumsuz yönde etkilenmektedir (Zhang ve ark., 2014; Chojnacka ve ark., 2016; Stanton, 2016). Ayrıca, obezitenin neden olduğu proinflamatuvar durumlar epididim ortamını da değiştirerek epididimozom içeriğini modifiye etmekte ve nötrofillerin ve makrofajların epididim lümenine akışını artırmaktadır. Bu süreç, artan sitokin ekspresyonu ve epitel apoptozu ile sonuçlanarak sperm olgunlaşmasını ve dölleme yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Sullivan, 2015).

Yağ dokusu, endokrin açıdan aktif bir organ olup, obez bireylerde aşırı beyaz yağ dokusu birikimi, hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) ekseninde olumsuz etkiler yaratarak kolesterolün testosterona dönüşüm

sürecini uzatmakta ve gonadotropin salınımını azaltarak sperm üretimini olumsuz etkilemektedir (Jing ve ark., 2023; Korkmaz ve ark., 2024). Obeziteye bağlı olarak artan leptin salınımı, kisspeptin nöronlarını etkileyerek nöroendokrin disfonksiyonuna yol açmakta ve doğrudan LH ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörleriyle etkileşime girerek üreme fonksiyonlarını bozabilmektedir (Geronikolou ve ark., 2021; Korkmaz, 2024; Korkmaz ve ark., 2024). Bu bağlamda, Lin ve arkadaşları tarafından Çin'de yaklaşık 30.000 erkek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma, gebelik dönemindeki paternal VKİ ile yenidoğan sonuçları ve uzun vadeli prognoz arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma bulgularına göre, gebelik döneminde obez erkeklerden doğan kız çocuklarının gebelik sürecinde hipertansif bozuklukların yüksek oranda gözlemlendiği, sezaryen doğum oranlarının arttığı ve maternal kilo alımının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Lin ve ark., 2023).

Öte yandan, sperm kalitesi üzerinde etkili olan bir diğer önemli faktör beslenme alışkanlıklarıdır. Son 50 yılda, Batı ülkelerinde beslenme kalitesinin önemli ölçüde azaldığı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının daha iyi semen parametreleri ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Nassan ve ark., 2020). Crean ve Senior (2019), hayvan modelleri üzerine gerçekleştirdikleri sistematik bir incelemede, yüksek yağlı diyetin sperm sayısı, sperm hareketliliği, ilerleyici hareketlilik, sperm morfolojisi ve sperm canlılığı gibi temel sperm parametreleri üzerinde güçlü olumsuz etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek yağlı beslenmenin daha küçük testisler, daha düşük seminal vezikül kütlesi ve epididim kütlesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Crean ve Senior, 2019).

Nematollahi ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, obez ve obez olmayan fare modelinde düşük yağlı ve yüksek yağlı diyetin testis dokusu ve sperm parametreleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Diyetin, obez ve obez olmayan gruplarda testis morfolojik özelliklerinde, sperm morfolojisinde ve DNA parçalanmasında herhangi bir değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir. Jurewicz ve arkadaşları (2018), 336 erkek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada beslenme düzenlerini, semen parametrelerini ve sperm DNA fragmentasyonunu incelemiştir. Araştırmada, katılımcılar iki farklı beslenme grubuna ayrılmıştır: İhtiyatlı (Prudent) diyet ve Batı (Western) tipi diyet. İhtiyatlı diyet; yüksek miktarda balık, tavuk, meyve, sebze, domates ve tam tahıl içeren bir beslenme modeli olarak tanımlanırken, Batı tipi diyet; kırmızı ve işlenmiş et, tereyağı, yüksek yağlı süt ürünleri, atıştırmalıklar, mayonez ve tatlı tüketiminin yüksek olduğu bir beslenme düzeni olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, Batı tipi diyet ile karşılaştırıldığında, ihtiyatlı diyetin sperm konsantrasyonunda

artış, serum testosteron seviyelerinde yükselme ve sperm DNA parçalanma yüzdesinde azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Jurewicz ve ark., 2018).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Akdeniz diyetinin sperm parametreleri üzerindeki olumlu etkilerine odaklanmış ve bu beslenme modelinin erkek fertilitasını iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Salas-Huetos ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen 106 erkeği kapsayan kesitsel analiz, Akdeniz diyetine daha fazla bağlı kalan erkeklerin toplam sperm hareketliliğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Salas-Huetos ve ark., 2019).

Akdeniz diyetinin sağladığı faydaların, büyük ölçüde antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklerinden kaynaklandığı ve bunun sonucunda kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Rosato ve ark., 2019). Montano ve arkadaşları (2022) tarafından yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, İtalya'da yaşayan 263 genç erkekte diyet ve fiziksel aktivitenin semen parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, Akdeniz diyeti ve fiziksel aktivitenin sperm sayısını, toplam hareketliliği ve sperm morfolojisini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, hareketsiz bir yaşam tarzının, sperm hareketliliğinin azalmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Montano ve ark., 2022).

Öte yandan, aşırı miktarda et, yağlı süt ürünleri ve şekerli içecek tüketiminin düşük semen kalitesiyle ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Bu beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olabilecek ciddi sağlık sorunları arasında testis kanseri, ürogenital maligniteler, diabetes mellitus, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (Salas-Huetos ve ark., 2017; Montano ve ark., 2022). Düşük vücut ağırlığının da erkek fertilitesi için olası bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Chavarro ve ark., 2010; Maskey ve Rijal, 2022). Ayrıca, balık yağı takviyelerinin erkek infertilitesi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği öne sürülmüştür (Chavarro ve ark., 2010).

Mevcut çalışmaların genel değerlendirmesi, obezitenin farklı mekanizmalar aracılığıyla sperm parametrelerini olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması, erkek fertilitésinin korunması ve iyileştirilmesi açısından önemli stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

4.2. Sigara

Sigara kullanımı, birçok hastalığa katkıda bulunan ve erken ölüme neden olan küresel bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Tütün ürünleri, 4000'den fazla farklı kimyasal madde ve bileşen içermekte olup, bu maddelerin birçoğunun toksik ve kanserojen olduğu bilinmektedir. Sigara

tüketimi, erkek infertilitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekte ve semen hacmi, sperm sayısı ve hareketliliğinde azalmaya yol açarak yardımcı üreme tekniklerinin başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Kovac ve ark., 2015).

Bu konuya ilişkin yapılan kapsamlı meta-analizler, sigara kullanımının sperm parametreleri üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Bundhun ve arkadaşları (2019) tarafından yürütölen bir meta-analiz, erkek faktörlü infertiliteye sahip bireyleri içeren 16 çalışmanın verilerini incelemiş ve sigara içen erkeklerde sperm sayısında ve morfolojisinde belirgin bir azalma olduğunu tespit etmiştir. Aynı çalışmada, semen pH'ının korunmasına rağmen sperm hareketliliğinin de olumsuz etkilendiğı bildirilmiştir (Bundhun ve ark., 2019). Benzer şekilde, Sharma ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen ve 5000'den fazla erkeğın verilerini içeren bir başka meta-analiz, sigara tüketiminin sperm sayısı ve hareketliliğinde belirgin bir düşüşle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Sharma ve ark., 2016).

Sigara dumanında bulunan ve sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğı düşünölen başlıca toksik bileşenler arasında nikotin, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller yer almaktadır. Bu maddeler, oksidatif stres seviyelerini artırarak sperm DNA bütünlüğünü bozabilmekte ve sperm fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Kovac ve ark. 2015). Sonuç olarak, sigara kullanımının erkek fertilitesi üzerindeki zararlı etkileri bilimsel çalışmalarla geniş çapta desteklenmektedir ve sigaranın bırakılması, üreme sağlığıının korunması açısından önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Sigara kullanımının yaygın olması, bu konuda geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmaların yürütölmüne olanak tanımış ve sigaranın üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini daha net bir şekilde ortaya koymuştur. Sigaranın en büyük zararlı etkilerinden biri genom bütünlüğü üzerindedir. Literatürdeki çalışmaların yaklaşık %70'i, sigara tüketiminin genom ve epigenom üzerinde çeşitli derecelerde hasara yol açtığını ve bu durumun kromozomal bozulma oranını artırabileceğini ortaya koymaktadır (Beal ve ark., 2017; Jenkins ve ark., 2018).

Ayrıca, meta-analizlerden elde edilen bulgular, baba adaylarının gebelik öncesinde sigara kullanmasının yavrularda kanser gelişme riskini önemli ölçüde artırdığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Beal ve ark., 2017). Bu durum, sigaranın yalnızca bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda nesiller arası genetik sağlık üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Sigara kullanımı ile semen bozukluğu arasındaki temel mekanizmalardan biri, reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artış ile ilişkilendirilmektedir. Sigara içimi, oksidatif stres seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve periferik kanda redoks dengeleyici mekanizmaların zayıflamasına yol açarak sperm hücrelerinde oksidatif hasarı artırmaktadır (Frei ve ark., 1991). Sigara dumanında bulunan prooksidanlar ve serbest radikal üreticileri, sperm hücre zarında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücresel fonksiyonları bozmakta ve sperm DNA'sında kırılmalara neden olarak fertilitiyi olumsuz etkilemektedir. Bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda, sigara kullanımının erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yarattığı ve bu nedenle sigaranın bırakılmasının fertilitiyi koruma açısından kritik bir önem taşıdığı söylenebilir.

Elektronik sigaralar, geleneksel sigaralara kıyasla daha az zararlı olduğu düşüncesiyle son yıllarda giderek daha fazla tercih edilmektedir (Talhout ve ark., 2011). Ancak, yapılan araştırmalar elektronik sigara kullanımının semen parametrelerinde azalmaya neden olabileceğini göstermektedir. Nikotin ve semen parametreleri arasındaki olumsuz ilişki göz önünde bulundurulduğunda, elektronik sigaraların da erkek fertilitesi üzerinde potansiyel bir risk oluşturabileceği öne sürülmektedir.

El Golli ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, hem nikotin içeren hem de nikotin içermeyen elektronik sigaraların sperm sayısında azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (El Golli ve ark., 2016). Bu bulgu, elektronik sigaraların erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, elektronik sigara kullanımının insan semen parametreleri üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak belirlemek amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca, literatürde yer alan birçok çalışma, sigara kullanımının DNA metilasyon paternlerini olumsuz yönde etkileyebileceğini, sperm DNA parçalanmasını artırabileceğini ve anöploidiye yol açabileceğini göstermektedir (Beal ve ark., 2017; Jenkins ve ark., 2018). Erkek germ hattındaki DNA hasarı ise genetik bütünlüğün bozulması, düşük döllenme oranları, zayıf embriyo gelişimi ve artmış düşük riski ile ilişkilendirilmektedir (Aitken ve ark., 2009). Bu bağlamda, elektronik sigaraların erkek üreme sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerinin daha kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kiziler ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, 50 infertil erkek ile 45 sağlıklı fertil bireyin seminal plazma antioksidan savunma seviyelerini, özellikle glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon (GSH) düzeylerini incelemiştir. Çalışmanın bulgularına göre, sigara içen

infertil bireylerde GSH ve GST aktiviteleri, fertil erkeklere ve sigara içmeyen infertil bireylere kıyasla anlamlı ölçüde azalmıştır (Kiziler ve ark., 2007). Ayrıca, sigara içen infertil gruptaki sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji parametrelerinin hem fertil erkek grubuna hem de sigara içmeyen infertil bireylere kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, sigara kullanımının seminal plazmadaki antioksidan savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek sperm kalitesini düşürebileceğini ve erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Sigara kullanımının, preterm doğum ve plasenta dekolmanı gibi çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu ve doza bağlı olarak fertilitte üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Baird ve Wilcox, 1985). Çalışmalar sigara içmenin gebelik süresini uzatabileceğini bildirmiştir. Yardımcı üreme tedavisi uygulanan infertil çiftlerde, erkeklerin sigara içmesi in vitro fertilizasyondan sonra gebelik oranında %44'lük bir azalmaya katkıda bulunmaktadır (Jenkins ve ark. 2018). Kadın bireyin kendisi sigara kullanmasa bile, sigara içen bir bireyle aynı ortamda yaşaması infertilite riskini artırabilmektedir (Zenzes ve ark., 1995; Zenzes ve ark., 1996). Yapılan bir hayvan model çalışmasında, sigara maruziyetinin spermin dölllenme sürecinde zona pellucida'ya bağlanma kapasitesini azaltabileceği bildirilmiştir (Pasqualotto ve ark., 2008). Yardımcı üreme tekniklerine yönelik gerçekleştirilen yedi çalışmanın meta-analizinde, sigara kullanan bireylerin sigara kullanmayanlara kıyasla gebelik elde edebilmek için iki kat daha fazla IVF döngüsüne ihtiyaç duyduğu tespit edilmiştir (Soares ve ark., 2007).

Mevcut literatürde sigara içmenin semen parametreleri üzerinde belirgin bir bozulmaya yol açmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Beal ve arkadaşları (2017) tarafından gerçekleştirilen bir analiz, incelenen çalışmaların yaklaşık yarısında sigara tüketiminin semen parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmaların yaklaşık %40'ı, günlük sigara tüketim miktarı arttıkça sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisinde hafif düzeyde bozulmalar meydana geldiğini rapor etmiştir. Ayrıca, Beal ve arkadaşları (2017), babanın gebelik öncesi dönemde sigara içmesinin yavrularda artmış kanser riski ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (Beal ve ark., 2017). Sharma ve arkadaşları (2016) tarafından 5865 erkeğin dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışma ise sigara tüketiminin sperm sayısı ve hareketliliğinde azalma ile ilişkili olduğunu ve bu etkinin sigara içen bireylerde daha belirgin olduğunu göstermiştir (Sharma ve ark., 2016).

Günümüzde dünya çapında yetişkin erkeklerin üçte birinden fazlası sigara kullanmaya devam etmektedir ve bu durum, sigaranın erkek fertilitesine

olası en yaygın zarar verici faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, mevcut bilimsel kanıtlar tütün tüketiminin sperm yoğunluğu, hareketliliği, canlılığı, morfolojisi ve semen hacminde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

4.3. Alkol

Jensen ve arkadaşları tarafından 8.344 sağlıklı erkeğin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, alkol tüketimi ile semen parametreleri arasında orta düzeyde bir ilişkinin bulunduğu bildirilmiştir (Jensen ve ark., 2014). Ancak, başka bir çalışmada orta miktarda alkol tüketen erkeklerin %63'ünde teratozoospermi bulunurken, yüksek miktarda alkol tüketenlerde bu oranın %72'ye çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek miktarda alkol tüketen erkeklerin hiçbirinde normal sperm parametrelerinin bulunmadığı ve bu grubun %64'ünün oligozoospermik olduğu gözlemlenmiştir.

Benzer bulgular, alkolün ön hipofiz bezine zarar vererek üreme işlevi için temel hormonlar olan LH ve FSH seviyelerinde değişikliklere yol açabileceğini ve hipotalamustaki hormon üretimini bozarak erkek fertilitasını olumsuz etkileyebileceğini gösteren insan çalışmalarında da gözlemlenmiştir (Condorelli ve ark. 2015; Finelli ve ark. 2021). Bu bulgular, alkol tüketiminin erkek üreme sağlığı üzerinde önemli etkileri olabileceğini ve özellikle yüksek miktarda alkol tüketiminin sperm kalitesini ciddi şekilde bozabileceğini göstermektedir.

Muthusami ve Chinnaswamy (2005) tarafından yapılan bir çalışmada, fazla miktarda alkol tüketen erkeklerin semen parametreleri, LH, FSH, östrojen ve testosteron düzeyleri bakımından alkol tüketmeyen erkeklerle karşılaştırılmıştır. Çalışmada, yüksek düzeyde alkol kullanımının LH seviyelerinde artışa neden olduğu ve bunun da testosteron düzeylerinin düşmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, alkol bağımlılığı olan grupta tüm sperm parametrelerinin önemli ölçüde olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Seminifer tübül fonksiyon kaybı nedeniyle aşırı alkol tüketen bireylerde FSH seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Muthusami ve Chinnaswamy, 2005). Bu bulgular, hipogonadizm ve azalmış spermatogenez ile ilişkilendirilmiş ve önceki çalışmalar tarafından da benzer şekilde rapor edilmiştir (Heinz ve ark., 1995; Gümüş ve ark., 1998). Alkolün, testislerde testosteron üreten Leydig hücrelerinin ve sperm olgunlaşmasında kritik rol oynayan Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğu da bildirilmiştir (Emanuele ve Emanuele, 1998).

Bu doğrultuda, erkek fertilitisini değerlendirmek amacıyla başvuran hastalara alkol tüketimini en aza indirmeleri ve özellikle aşırı alkol tüketiminden kaçınmaları tavsiye edilmektedir.

4.4. Kafein

Kafein tüketiminin erkek üreme sağlığı üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Ricci ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir inceleme, kafein alımı ile azalmış semen hacmi, sperm sayısı ve konsantrasyonu ile artmış DNA hasarı arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüştür (Ricci ve ark., 2017). Ancak, literatürdeki bir meta-analiz kahve tüketimiyle ilgili iki çalışmayı değerlendirmiş ve kahvenin semen parametreleri üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak önemsiz olduğu sonucuna varmıştır (Li ve ark., 2011).

Bununla birlikte, Karmon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, günlük 272 mg kafein tüketiminin ICSI döngülerinde azalmış canlı doğum oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Karmon ve ark., 2017). Bu bulgular, yüksek kafein alımının potansiyel olarak üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Ancak, konuya ilişkin farklı çalışmaların çelişkili sonuçları nedeniyle, kafein tüketimi ve erkek fertilitesi arasındaki ilişkinin netleşmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.5. Uyuşturucu

Uyuşturucu maddelerin erkek fertilitesi üzerindeki etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Batı ülkelerinde yasadışı uyuşturucu kullanımı yaygın olup, özellikle esrar kullanımının yasallaştırılmasıyla birlikte bu maddenin sperm kalitesine olan etkileri daha fazla incelenmeye başlanmıştır. Esrar, HPG eksenini bozarak ve testis hasarına yol açarak sperm üretimini ve işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (Fronczak ve ark., 2012). Carroll ve arkadaşları, esrar kullanan erkeklerin anormal sperm hareketliliği ve morfolojisine sahip olma olasılığının yüksek olduğunu bildirmiştir (Carroll ve ark., 2019). Payne ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir inceleme, esrar kullanımının sperm sayısı, konsantrasyonu, hareketliliği ve canlılığı üzerinde olumsuz etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Payne ve ark., 2019).

Esrarın kanabinoid ve vanilloid reseptörleri üzerinden doğrudan sperm fonksiyonlarını etkilediği belirlenmiştir. Kanabinoid 1 ve 2 reseptörlerinin aktivasyonu sperm hareketliliğini ve canlılığını azaltırken, Kanabinoid 1 reseptörlerinin aktivasyonu kapasitasyon sırasında akrozomal reaksiyonu inhibe edebilir ve fertilizasyonu engelleyebilir (Agirregoitia ve ark., 2010; Amoako ve ark., 2013).

Anabolik-androjenik steroidlerin (AAS) kötüye kullanımı, özellikle ergenler, sporcular ve vücut geliştiriciler arasında yaygındır (Sagoe ve ark., 2014). AAS kullanımı, HPG eksenini üzerinde negatif geri bildirim mekanizması ile gonadotropinlerin ve içsel testosteron üretiminin baskılanmasına yol açarak oligospermiye ve azospermiye neden olabilir. LH ve FSH'nin baskılanması, Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve spermatogenezin azalmasına sebep olmaktadır (Tatem ve ark., 2020). Vücut geliştiricilerde AAS kullanımının oligoteratospermi oranını artırdığı bildirilmiştir (Avant ve ark., 2018). Bu maddelerin kullanımı ile ilişkili hipogonadotropik hipogonadizm genellikle geçici olsa da, normal spermatogenezin yeniden sağlanmasının uzun sürebileceği rapor edilmiştir (McBride ve Coward, 2016).

Esrarın suç olmaktan çıkarılması ve yasallaştırılmasıyla birlikte, akut ve kronik kullanım arasındaki farkları daha iyi anlamak, klinik olarak önemli dozları belirlemek ve esrar kaynaklı kısırlık mekanizmalarını daha iyi tanımlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.6. Stres ve Kötü Uyku

Stres ve yaşam tarzı faktörleri erkek fertilitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Modern toplumda, fiziksel, sosyal ve psikolojik stres yaygın olarak görülümekte ve genellikle sağlıksız alışkanlıklarla ilişkilendirilmektedir. Stres, maruz kalınan sürenin uzunluğuna bağlı olarak akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Akut stres sık görülen bir durum olmakla birlikte, sürekli tekrarlandığında kronik strese dönüşebilir ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Lakatos ve ark., 2015). Yuan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, 9.357 sağlıklı erkekte beş yıllık süre içinde stresin sperm konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Yuan ve ark., 2018). Stresli bireylerde hareketsiz yaşam tarzı ve uyku eksikliği gibi faktörler, sperm parametrelerinde daha belirgin düşüşlerle ilişkilendirilmiştir.

Zihinsel stresin hormonal değişiklikler üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Sharma ve ark., 2013; Lakatos ve ark., 2015). Zoe ve arkadaşları, psikososyal stresin sperm kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (Zou ve ark., 2019). Ciddi zihinsel stres altındaki erkeklerde, daha düşük testosteron seviyeleri ve daha yüksek FSH ve LH seviyelerinin yanı sıra sperm sayısında, morfolojisinde ve hareketliliğinde azalma gözlenmiştir. Kortizol gibi stres hormonlarının yükselmesi, sperm üretimi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir (Sharma ve ark., 2013; Prasad ve ark., 2016). Ayrıca, stresin ROS üretimini artırarak testis içindeki

oksidatif stresi yükselttiği ve sperm fonksiyonunu bozarak hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (Sharma ve Agarwal, 1996; Prasad ve ark., 2016).

Uyku düzenindeki bozukluklar da sperm kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Viganò ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, infertilite tedavisi gören 400 İtalyan erkekte uyku bozuklukları ile sperm kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir (Viganò ve ark., 2017). Uykuya dalmada zorluk yaşayan erkeklerde semen hacminde ve sperm hareketliliğinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Diğer araştırmalar, sınırlı uyku süresinin düşük testosteron seviyeleri ve azalmış fertilite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Patel ve ark., 2018; Green ve ark., 2020; Demirkol ve ark., 2021). Ayrıca, geceleri medya cihazlarından yayılan ışığın hem uyku kalitesini hem de sperm parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (Green ve ark., 2020). Fareler üzerinde yapılan deneyler, uyku kısıtlamasının kan-testis bariyerinde değişikliklere neden olarak fertiliteyi olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (Domínguez-Salazar ve ark., 2020).

Stres ve uyku düzensizliği gibi faktörlerin olumsuz etkilerini en aza indirmek için sağlıklı bir yaşam tarzı benimsenmelidir. Özellikle fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketiminden kaçınılması, düzenli uyku düzeninin sağlanması önerilmektedir. Bu önlemler, sperm kalitesinin ve genel erkek fertilitésinin korunmasına yardımcı olabilir.

5. Çevresel Toksinler ve Erkek Üreme Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Çevresel toksinler, erkek infertilitesine neden olan ve sperm parametrelerinde bozulmaya yol açan önemli etmenler arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, çeşitli kimyasal bileşiklerin sperm kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almış ve bu bileşiklerin üreme sağlığı üzerindeki potansiyel zararlarını ortaya koymuştur. Literatürde en fazla incelenen çevresel toksinler arasında endokrin bozucu kimyasallar, ağır metaller, Bisfenol A (BPA), aflatoksinler, pestisitler/herbisitler ve ftalatlar öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, hava kirliliği, gürültü kirliliği, fosil yakıt emisyonları, iyonizan radyasyon, hipertermi ve iklim değişikliği gibi çevresel faktörlerin de erkek üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin, sperm yoğunluğu, hareketliliği, morfolojisi ve genel fonksiyonları üzerinde çeşitli mekanizmalar aracılığıyla bozucu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir.

Bu bölümde, çevresel toksinlerin ve ilgili çevresel faktörlerin sperm parametreleri üzerindeki etkileri bilimsel veriler ışığında ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

5.1. Endokrin Bozucu Kimyasallar

Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), çevrede yaygın olarak bulunan ve insan endokrin fonksiyonları üzerinde bozucu etkiler gösterebilen eksojen bileşiklerdir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2010 yılında oluşturulan bir veri tabanına göre, östrojenik, androjenik veya tiroid fonksiyonları üzerinde etkili olduğu belirlenen 1800'den fazla EBK tanımlanmıştır (Ding ve ark., 2010). Bu kimyasallar, günlük yaşamda yaygın olarak kullanılan şampuanlar, giysiler, diş macunları, sabunlar, tekstil ürünleri, halılar, çarşaflar, oyuncaklar, deodorantlar ve kozmetikler gibi çeşitli tüketim malzemelerinde, ayrıca kalıcı makyaj ve implante edilebilir materyallerde bulunabilmektedir.

EBK'ler, fitoöstrojenler (soya ürünleri), endüstriyel kimyasallar (pestisitler), plastik bileşenleri (bisfenol A ve ftalatlar), bitkisel içerikli ev tüketim ürünleri (çay ve lavanta yağları) ve farmasötik ajanlar (dietilstilbestrol ve estradiol) gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Bu bileşikler arasında dietilstilbestrol (DES), üreme sağlığı üzerindeki ciddi olumsuz etkileri nedeniyle en bilinenlerden biridir. 1950-1960'lı yıllarda gebelik kayıplarını önlemek amacıyla reçete edilen bu sentetik östrojen, anne karnında maruz kalan kız çocuklarında vajinal berrak hücreli adenokarsinom gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Fetal dönemde DES maruziyeti, erkek ve dişi fetüslerde üreme sistemi anomalileri ve gebelik komplikasyonları gibi uzun vadeli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Günümüzde DES maruziyetinin, ilerleyen yaşlarda berrak hücreli adenokarsinom ve serviks kanseri riskini artırmaya devam ettiği bildirilmiştir (Troisi ve ark., 2016). Son yıllarda, plastik ve plastikleştiricilerden kaynaklanan çevresel kirliliğin küresel ölçekte ciddi ekolojik ve halk sağlığı sorunlarına yol açtığı açıkça gözlemlenmektedir. Plastik atıkların nehirlerden okyanuslara kadar geniş bir ekosistem üzerinde yarattığı tahribat, içme suyu ve gıda zinciri aracılığıyla insan sağlığını, özellikle de erkek fertilesini olumsuz yönde etkilemektedir. Plastik üretiminde yaygın olarak kullanılan ve plastikleştirici olarak adlandırılan bazı bileşikler, polimerlere esneklik, şeffaflık ve dayanıklılık kazandırmak amacıyla eklenen kimyasal maddelerdir. Ancak, bu bileşiklerin endokrin bozucu özellikler taşıdığı ve biyolojik sistemlerde toksik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir.

Plastiklerin biyolojik olarak parçalanamaması, çevrede uzun süre kalıcı olmalarına ve küresel çapta yaygın olarak bulunmalarına neden olmaktadır. Endüstriyel kullanımına 20. yüzyılın başlarında başlanan plastiklerin üretimi, 2015 yılı itibarıyla yıllık %8,4'lük bileşik büyüme oranıyla hızla artmıştır (Geyer ve ark., 2017). Plastik atıkların fiziksel ve kimyasal süreçler sonucu parçalanması, çapı ≤ 5 mm olan mikroplastiklerin oluşumuna yol açmaktadır

(Ziani ve ark., 2023). Mikroplastikler; hava, toprak ve su ekosistemlerinde yaygın olarak bulunmakta ve küçük boyutları nedeniyle solunum, sindirim veya deri teması yoluyla biyolojik organizmalara kolaylıkla geçebilmektedir (Haque ve Fan, 2023).

İklim değişikliğine bağlı olarak artan aşırı hava olayları ve şiddetli yağışlar, mikroplastiklerin çevreye yayılımını hızlandırmakta ve bu partiküllerin ekosistemler içerisindeki hareketliliğini artırmaktadır. Ayrıca, çevresel faktörlere maruz kalan mikroplastiklerin zamanla daha küçük boyutlara ayrılarak nanoplastiklere dönüşmesi, biyolojik sistemler üzerindeki toksik etkilerini daha da artırmakta ve insan sağlığı için ciddi bir risk oluşturmaktadır (Haque ve Fan, 2023).

Polistiren mikroplastikler, çevrede en yaygın bulunan mikroplastik türlerinden biridir ve hayvan modellerinde üreme sağlığı üzerinde potansiyel toksik etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bir çalışmada, erkek farelerin polistiren mikroplastiklere maruz kalmasının seminifer tübüllerde dökülme ve nükleer atrofiye yol açtığı bildirilmiştir (Wei ve ark., 2022). Ayrıca, bu farelerde kontrol grubuna kıyasla Sertoli hücrelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (Wei ve ark., 2022). Polistiren mikroplastikler ile Sertoli hücrelerindeki azalma arasındaki bu ilişki, diğer fare ve sıçan çalışmalarında da doğrulanmış olup (Ilechukwu ve ark., 2022a; Ilechukwu ve ark., 2022b; Hassine ve ark., 2023), mikroplastiklerin erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra, mikroplastiklerin prenatal testis gelişimi üzerinde de olumsuz etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Zhao ve arkadaşları (2023), polistiren mikroplastiklere maruz kalmanın testis gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırdıkları çalışmada, gebe farelerin gebeliğin 1. gününden başlayarak, erkek yavrularının doğum sonrası 70. güne kadar polistiren mikroplastiklere maruz kalmalarının anormal spermatogenez ve testis gelişimi ile sonuçlandığını bildirmiştir (Zhao ve ark., 2023). Bu bulgular, polistiren mikroplastiklerin erkek üreme sağlığı üzerindeki potansiyel zararlarını desteklemektedir.

EBK, doğal hormonların reseptörlerine bağlanarak bu hormonların etkilerini taklit edebilir veya bloke edebilir. Bu bileşikler, endojen hormonların üretimini artırarak, azaltarak veya endojen hormonların periferik dağılımını değiştirerek insan endokrin sistemini bozabilmektedir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009). EBK'lerin etkisi, önerilen birden fazla moleküler mekanizma ile gerçekleşebilir; ancak nükleer reseptör yolu, en iyi bilinen ve yerleşik olan mekanizmadır. Bu mekanizmada, endokrin bozucu bileşikler, östrojenler, progesterinler, androjenler ve tiroid hormonları için özel olarak tasarlanmış

hormon reseptörlerine bağlanarak hücrel aktiviteyi bozabilir veya artırabilir.

Ayrıca, testis içindeki gonadotropinlerin endokrin bozucu bileşiklerle modülasyonu, testosteron üretimi ve spermatogenez üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Bu bağlamda, Leydig hücrelerinde bulunan LH reseptörleri, testosteron üretimini ve salgılanmasını düzenlerken; Sertoli hücrelerinde bulunan FSH reseptörleri, hücrelerin çoğalmasını ve spermatogenezin başlatılmasını sağlar.

Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışma, çeşitli endokrin bozucu bileşiklere maruz kalmanın sperm DNA hasarını artırmakta, sperm sayısında azalmaya ve sperm apoptozunda artışa yol açmaktadır (Tiwari ve Vanage, 2013; Li ve ark., 2019). Bununla birlikte, insanlarda endokrin bozucu kimyasallar ile erkek fertilitesi arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine anlayabilmek için ilave araştırmalar yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

5.2. Ağır metaller

Ağır metallere aşırı maruz kalmanın infertilite ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ağır metaller, HPG eksenini, testis fonksiyonlarını ve spermatogenezini etkileyerek toksik etkilere yol açabilir (Rana, 2014). Ağır metal maruziyeti, boya (kurşun), yiyecek ve su (civa ve arsenik) yoluyla, doğal çevreden veya konut ve iş ortamlarından kaynaklanabilir. Üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyen ağır metaller arasında kurşun, civa, kadmiyum ve arsenik yer almaktadır.

Artan kurşun maruziyeti, spontan düşük ve erken doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir (Borja-Aburto ve ark., 1999; Jelliffe-Pawlowski ve ark., 2006). Kurşuna maruz kalmak, aynı zamanda önemli bir üreme ve halk sağlığı tehdidi oluşturduğundan, endüstriyel ortamlarda çalışan erkeklerde düşük seviyede kurşun maruziyeti bile semen konsantrasyonunda, hareketliliğinde ve canlılık oranlarında belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir (Hernández-Ochoa ve ark., 2005). Ayrıca, kurşunun Sertoli ve germ hücrelerine karşı sitotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir (Adhikari ve ark., 2000). Bir başka çalışmada ise yüksek seviyede kurşuna maruz kalmanın aşırı inhibin B üretimine yol açtığı rapor edilmiştir (Mahmoud ve ark., 2005).

Civa maruziyeti, insanların en çok deniz ürünleri tüketimi yoluyla karşılaştığı bir durumdur; ancak bazı dış bileşenleri, piller, floresan ampuller ve cilt aydınlatıcı kremler gibi ürünler de civa maruziyeti kaynakları arasında yer almaktadır. Gebe kadınlarda civa toksisitesi genellikle nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilse de, kadın infertilitesi ile de bağlantılı olduğuna dair bulgular bulunmaktadır (Grandjean ve ark., 1997; Maeda ve ark., 2019).

Henriques ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik incelemede, yüksek civa seviyelerinin erkek subfertilitesi, yüksek spontan abortus oranları, semen kalitesinde bozulma ve artan DNA hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Henriques ve ark., 2019).

Kadmiyum, şarj edilebilir piller, belirli boyalar ve plastikler gibi ürünlerden kaynaklanabilir. Ayrıca toprakta emilim yoluyla gıdalara (pirinç, buğday, yapraklı sebzeler ve kabuklu deniz ürünleri gibi) geçebilir, bu da çeşitli gıdalarda kadmiyuma maruz kalmayı artırır. Kadmiyumun HPG eksenini, Leydig ve Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak sıkı bağlantıları zayıflattığı ve hücrel apoptozu indüklediği bilinmektedir. Ayrıca, kadmiyumun sperm sayısını ve konsantrasyonunu azalttığı ve sperm DNA hasarını artırdığı düşünülmektedir (de Angelis ve ark., 2017). Sigara içenlerde kadmiyum seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. IVF tedavisi gören infertil çiftler üzerinde yapılan bir çalışmada, kadmiyum seviyeleri yüksek olan hastalarda oosit dölleme oranlarının ve implantasyon oranlarının azaldığı bildirilmiştir (Bloom ve ark., 2010; Bloom ve ark., 2012).

Arsenik, doğurganlığı etkileyebilen bir diğer ağır metal olarak öne çıkmaktadır. Arsenik maruziyeti genellikle yeraltı suyu kaynaklarından kaynaklanırken, belirli pestisitler ve endüstriyel maruziyetler de önemli kaynaklar arasında yer alır. Arsenik, esas olarak açıklanamayan erkek faktörü kısırlığı ile ilişkilendirilmektedir (Wang ve ark., 2016). Çeşitli araştırmalar, arseniğin mikro-testis ortamında oksidatif stresi artırarak semen kalitesinde bozulmaya, farelerde serum testosteron seviyelerinde düşüşe ve Sertoli hücrelerinde apoptoza yol açan hücre sinyalizasyonunu aktive ettiğini bildirmiştir (Boujbiha ve ark., 2009; Kim ve Kim, 2015; Guvvala ve ark., 2016). Arsenik, steroidogeneizde önemli bir rol oynayan 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe eder. Ancak bu etki, ROS'a karşı koruyucu olan askorbik asit ve diğer antioksidanlarla tersine çevrilebilir (Chang ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2013). Ağır metallere maruz kalmanın fertilitte bozukluklarının altında yatan mekanizmaları belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.3. Bisfenol A (BPA)

Bisfenol A (BPA), plastik ürünler ve epoksi reçinelerinde bulunan ve endokrin bozucu etkileri olduğu kanıtlanmış, toplumda yaygın olarak kullanılan bir kimyasaldır. BPA'nın sperm parametreleri üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Ji ve arkadaşları, BPA'ya maruz kalmanın sperm konsantrasyonlarını azalttığını ve sperm hareketliliğini bozduğunu ileri sürmüşlerdir (Ji ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada ise, sperm sayısı ile

BPA'ya maruz kalma arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte, anormal sperm kuyruğu morfolojisine sahip erkeklerde normal morfolojiye sahip erkeklere kıyasla daha yüksek BPA maruziyetinin olduğu rapor edilmiştir (Pollard ve ark., 2019). Radwan ve arkadaşları, 315 erkekten alınan semen örneklerini inceleyerek BPA'ya maruz kalmanın olgunlaşmamış sperm ve sperm cinsiyet kromozomu disomisi yüzdesinde artış, sperm hareketliliğinde ise azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Radwan ve ark., 2018).

Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada, BPA'ya artan maruziyetin testislerde apoptoz oranlarını artırdığı ve testosteron seviyelerinin düştüğü bulunmuştur (Srivastava ve Gupta, 2018). Özellikle, Srivastava ve arkadaşları daha yüksek BPA seviyeleriyle beslenen sıçanların testis ağırlıklarının daha düşük, sperm sayılarının daha az, seminifer tübüllerin germinal tabakasındaki dejeneratif değişikliklerin arttığını ve testosteron seviyelerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca, BPA'ya maruz kalan sıçanların testislerinde ve epididimal spermalarında apoptoz oranlarının artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışma, BPA maruziyetine bağlı olarak sperm sayısında azalma potansiyeli taşıyan mekanizmalar hakkında önemli bulgular sunmaktadır.

İn vitro çalışmalar, konjuge edilmemiş BPA'nın östrojen reseptörlerine bağlanarak zayıf bir östrojenik aktivite sağladığını göstermiştir (Gould ve ark., 1998). BPA'ya maruz kalmanın sonucu olarak farelerde ve sıçanlarda sperm sayısında azalma, sperm hareketliliğinde bozulma ve sperm DNA hasarının artışı üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (Minamiyama ve ark., 2010; Tainaka ve ark., 2012; Dobrzyńska ve ark., 2013; Liu ve ark., 2013; Tiwari ve Vanage, 2013; Wu ve ark., 2013). Bu çalışmalar, azalmış androjen reseptör ekspresyonunun sıçanlarda spermatogenez eksikliğine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (Qiu ve ark., 2013).

Klinik öncesi çalışmalar, BPA'nın öncelikle testosteron ve FSH aktivitesi üzerindeki olumsuz etkisi aracılığıyla spermatogenezini inhibe ettiğini göstermektedir; ancak klinik çalışmalar daha değişken ve genellikle daha az kesin sonuçlar ortaya koymaktadır (Castellini ve ark., 2020). Özellikle, 2011 yılında Avrupa Birliği, yenidoğan gonadının artan duyarlılığına ilişkin olası endişeler nedeniyle, ihtiyati bir tedbir olarak BPA'nın bebek biberonlarında kullanılmasını yasaklamıştır. BPA'ya maruz kalma, azalmış sperm konsantrasyonları, bozulmuş sperm parametreleri, olgunlaşmamış sperm yüzdesinde artış ve testosteron seviyelerinin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Jurewicz ve ark., 2018).

Bununla birlikte, hayvan modelleri BPA'nın ovaryum kistleri, rahim polipleri, vajinal adenozis ve IVF hastalarında bozulmuş implantasyon ile ilişkisini öne sürmüştür (Newbold ve ark., 2009; Peretz ve ark., 2014).

Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda daha yüksek serum BPA konsantrasyonları gözlemlenmiş ve artan insülin direnci ve hiperandrojenizm kanıtları, artan BPA konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Kandaraki ve ark., 2011). Ayrıca, BPA maruziyetinin epidemiyolojik çalışmalarda sperm kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Li ve ark., 2011).

BPA'nın insan üreme sağlığı üzerindeki etkisiyle ilgili yapılan çalışmalar, birbirini çelişen sonuçlar ortaya koymuştur. Mevcut literatürün en kapsamlı incelemesi, 2016 yılında Mínguez-Alarcón ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Mínguez-Alarcón ve ark., 2016). Bu grup, BPA ve insan doğurganlığı ile ilgili toplamda 11 çalışmayı değerlendirmiş ve bu çalışmalar alt kategorilere ayrılmıştır. Beş çalışma, BPA ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışmada, artan idrar BPA seviyelerinin, azalmış sperm konsantrasyonu, azalmış toplam sperm sayısı, azalmış sperm canlılığı ve azalmış sperm hareketliliği ile anlamlı şekilde ilişkilendirildiği bulunmuştur (Li ve ark., 2011). Ancak, geri kalan dört çalışma, artan BPA seviyelerinin yalnızca azalmış progresif sperm hareketliliği ile ilişkili olduğunu ve diğer parametrelerle herhangi bir ilişki tespit etmediğini bildirmiştir (Meeker ve ark., 2011; Lassen ve ark., 2014). Metodolojik farklılıklar, çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların bazılarını açıklayabilir; buna karşın, karşılaştırılabilir idrar BPA konsantrasyonlarına sahip popülasyonlar arasında bile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Beş çalışma, erkeklerin BPA maruziyeti ile testosteron, LH, FSH, inhibin B, östrojen ve testosteron gibi üreme hormonları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Her çalışmada en az bir üreme hormonu ile anlamlı ilişkiler bulunmuş; ancak tüm çalışmalarda tutarlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Son olarak, erkek idrar BPA seviyeleri ile üreme sonuçlarını inceleyen üç çalışmada, döllenme, embriyo kalitesi, implantasyon, canlı doğum veya gebelik süresi ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (Buck ve ark., 2014; Dodge ve ark., 2015). Hayvan modelleri, BPA maruziyetinin doğurganlık üzerinde önemli olumsuz etkiler yarattığını öne sürerken, insanlarda BPA maruziyeti ile olumsuz erkek üreme sağlığı sonuçları arasındaki ilişkiyi destekleyen genel kanıtlar sınırlı ve tutarsızdır.

5.4. Aflatoksin

Günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gıda güvenliği önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar, 1985 yılı öncesinde gıda ürünlerinin yaklaşık %25'inin mikotoksinlerle kontamine olduğunu, ancak bu oranın 2020 yılı itibarıyla %60-80 seviyelerine yükseldiğini ortaya koymuştur (Eskola ve ark., 2020). Aflatoksinler (AFT), yüksek toksisite ile öne çıkan en önemli mikotoksin sınıflarından biridir. Mikotoksinler, başta Fusarium, Aspergillus ve Penicillium olmak üzere

çeşitli filamentli mantarlar tarafından sentezlenen ikincil metabolitlerdir. Günümüzde doğal çevrede yaklaşık 500 farklı mikotoksin türü tespit edilmiştir. Bunlar arasında fumonisinler, T-2 toksini, deoksinivalenol, HT-2 toksini, aflatoksinler, okratoksin A, zearalenon, sitokalazininler, penisilik asit, sitrinin, fusarin C, patulin ve tenuazonik asit gibi bileşikler bulunmaktadır (Eskola ve ark., 2020; Dai ve ark., 2022).

Mikotoksin kontaminasyonu, gıda güvenliği açısından küresel çapta ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Bu toksinler, insan ve hayvan sağlığı üzerinde çeşitli zararlı etkilere yol açarak ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır (Dai ve ark., 2024; Khan ve ark., 2024). Özellikle, mikotoksin maruziyetinin erkek fertilitesi üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Kumar ve Singh, 2015; Pang ve ark., 2016; Yang ve ark., 2024). Epidemiyolojik çalışmalar, aflatoksinlere maruziyetin kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve immünolojik düzensizlikler gibi çeşitli kronik rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Benkerroum, 2020; Pickova ve ark., 2021; Chen ve ark., 2022). Ayrıca, infertil erkeklerde ortalama aflatoksin konsantrasyonunun fertil erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (Ibeh ve ark., 1994).

Önceki araştırmalar, aflatoksin maruziyetinin germ hücreleri, Sertoli hücreleri ve Leydig hücreleri üzerinde toksik etkilere yol açtığını ve bunun yanı sıra LH ve FSH gibi gonadotropin seviyeleri ile testosteron düzeylerini de önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu etkiler, fareler, sığanlar, domuzlar ve koyunlar gibi çeşitli erkek hayvan modellerinde incelenmiştir (Chen ve ark., 2019; Zamir-Nasta ve ark., 2021; Han ve ark., 2023). Mikotoksinlerin neden olduğu bu zararlar, sperm kalitesinde ve miktarında azalmaya yol açarak erkek fertilitésinin bozulmasına ve dolayısıyla infertiliteye neden olmaktadır. Konuyla ilgili yapılan çalışmalar, erkek hayvanlarda aflatoksin maruziyetine bağlı olarak gelişen üreme toksisitesinin altında yatan olası moleküler mekanizmaları araştırmış ve oksidatif stres, hücre döngüsü durması, apoptoz, otofaji ve inflamatuvar yanıtların bu süreçte önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (Ijaz ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2024).

Aflatoksinler, toplamda 21 bilinen bileşikten oluşan bir mikotoksin grubudur. Bu bileşikler arasında Aflatoksin B1 (AFB1), Aflatoksin B2 (AFB2), Aflatoksin G1 (AFG1), Aflatoksin G2 (AFG2) ve Aflatoksikol M1 (AFM1) en yaygın olarak incelenen alt türlerdir (Dai ve ark., 2022). Bunlar arasında en toksik ve en yaygın olarak karşılaşılan bileşik AFB1 olup, güçlü hepatokarsinogenik etkileriyle öne çıkmaktadır. AFB1'in evcil hayvanlarda

ve kemirgenlerde genotoksisite, gastrointestinal toksisite, immünotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, kardiyotoksisite ve karsinotoksisite gibi çok yönlü toksik etkilere neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Yu ve ark., 2018; Jallow ve ark., 2021; Qiao ve ark., 2023; Wang ve ark., 2023; Jin ve ark., 2023).

Mevcut bilimsel veriler, AFBI'e maruziyetin erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır (Owumi ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2024). Özellikle hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu toksinin testis fonksiyonlarını, sperm kalitesini ve miktarını doğrudan etkileyerek üreme toksisitesine yol açtığını göstermektedir. Örneğin, bir sıçan modeli üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, oral yolla 56 gün boyunca günde 50 µg/kg dozunda AFBI uygulamasının, testis fonksiyonlarında belirgin bir bozulmaya, sperm sayısı ve hareketliliğinde ise anlamlı bir azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (Ijaz ve ark., 2023). Benzer şekilde, Owumi ve arkadaşları tarafından yürütölen bir araştırma, sıçanlara 28 gün boyunca aynı dozda AFBI uygulanmasının, redoks sisteminde ve inflamatuvar yanıt mekanizmalarında ciddi bir dengesizlik meydana getirerek belirgin testis dokusu hasarına yol açtığını ortaya koymuştur (Owumi ve ark., 2022).

Bununla birlikte, histopatolojik analizler, AFBI'in kan-testis bariyerinin bütünlüğünü bozarak toksinin testis dokusuna doğrudan nüfuz etmesine olanak sağladığını ve bunun sonucunda testis ve epididim dokularında yapısal anomalilere yol açtığını göstermektedir. Bu patolojik değışiklikler, sperm üretiminin azalmasına ve sperm morfolojisinde bozulmalara neden olmakta, dolayısıyla erkek fertilitésinin ciddi şekilde olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır (Huang ve ark., 2021; Lin ve ark., 2022).

Ashraf ve arkadaşları (2022) tarafından yürütölen bir çalışmada, yeme 100, 200 ve 400 ppm konsantrasyonlarında AFBI ilave edilerek 10 hafta boyunca uygulanan maruziyetin, testis ağırlığında ve hacminde doza bağılı olarak belirgin bir azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, genç beyaz Leghorn erkek kuşlarda spermatogenezin kısmen veya tamamen durmasına yol açtığı rapor edilmiştir (Ashraf ve ark., 2022). Bu sonuçlar, AFBI'in erkek kuşlarda üreme organları üzerinde ciddi morfolojik ve fizyolojik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde, Supriya ve arkadaşları (2014), erkek sıçanların 60 gün boyunca intramüsküler enjeksiyon yoluyla vücut ağırlıklarının 20-50 µg/kg'ı oranında AFBI'e maruz bırakılmasının, testis ve yardımcı cinsel organların (cauda epididimis, caput epididimis, prostat) ağırlığında ve indekslerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir (Supriya ve ark., 2014). Bu

bulgu, AFB1'in sistemik dolaşım yoluyla testis dışındaki erkek üreme organlarını da etkileyebileceğini ve böylece üreme sisteminin tamamında fizyolojik dengesizliklere neden olabileceğini ortaya koymaktadır.

Lin ve arkadaşları (2022) tarafından erkek koyunlar üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek dozda (1 mg/kg) AFB1 maruziyetinin testis dokusunda hücre içi vakuolleşme, vas deferens çapında daralma ve spermatogenik epitelin incilmesi gibi ciddi morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark., 2022). Bu değişiklikler, spermatogenezin bozulmasına ve dolayısıyla sperm üretim kapasitesinin düşmesine yol açmaktadır.

Moleküler düzeyde yapılan analizler, AFB1'in testis dokusunda belirgin apoptotik ve inflamatuvar yanıtları tetiklediğini ortaya koymuştur (Owumi ve ark., 2022; Owumi ve ark., 2023). Apoptozun artışı, spermatogenik hücre kaybını hızlandırarak testis dokusunun yapısal bütünlüğünü bozmakta ve sperm üretimini doğrudan olumsuz etkilemektedir. İnflamatuvar yanıtın aktivasyonu ise testis mikroçevresinde oksidatif stresin artmasına ve hücre hasarın şiddetlenmesine neden olmaktadır.

Bu bulgular, AFB1 maruziyetinin erkek üreme organlarının yapısal ve işlevsel bütünlüğü üzerinde bozucu etkiler yarattığını, sperm kalitesinde düşüşe, spermatogenezin aksamasına ve infertilite dahil olmak üzere üreme performansında ciddi azalmalara yol açtığını göstermektedir. Ancak, bu süreçleri yönlendiren moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Özellikle, AFB1'in hücrel sinyal yollarındaki spesifik etkilerinin, gen ekspresyon düzenlemeleri üzerindeki rolünün ve oksidatif stres ile inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşimin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu mekanizmaların tam olarak anlaşılmasını sağlayarak, AFB1 kaynaklı üreme toksisitesinin önlenmesi ve tedavisine yönelik potansiyel koruyucu stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

5.5. Pestisitler/Herbisitler

Pestisitler, tarımsal üretimde verimi artırmak, hasat sonrası kayıpları önlemek ve depolama sürecinde ürün güvenliğini sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Genel tanımıyla pestisitler, gıda ve tarımsal ürünlerin üretimi, işlenmesi, depolanması, taşınması veya pazarlanması aşamalarında, insanlar, hayvanlar, yabani otlar, mantarlar ve diğer zararlı organizmalar dahil olmak üzere istenmeyen böcekleri önlemek veya yok etmek amacıyla kullanılan herhangi bir madde veya madde kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ancak, pestisitlerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, özellikle de üreme sağlığı üzerindeki potansiyel

zararları giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Son yıllarda yapılan çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel çalışma, pestisit maruziyetini sperm parametrelerindeki azalmayla ilişkilendirmiştir.

Bu bağlamda, pestisitlerin erkek üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerini gösteren en önemli örneklerden biri, ABD’de yasaklanmasına rağmen daha sonra az gelişmiş ülkelere ihraç edilmeye devam edilen dibromokloropropan (DBCP)’dir. DBCP’nin, HPG eksenini üzerindeki negatif geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla FSH seviyelerinde düşüşe yol açtığı ve spermatogenezi baskıladığı uzun zamandır bilinmektedir (Potashnik, 1983). Bu durum, özellikle testis fonksiyonlarının bozulmasına ve sperm üretiminin ciddi oranda azalmasına neden olmaktadır.

DBCP’nin üreme sağlığı üzerindeki zararlarını ortaya koyan en kapsamlı çalışmalarından biri Slutsky ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 12 farklı ülkede ortalama üç yıl boyunca DBCP’ye maruz kalan 26.400 erkek incelenmiş ve katılımcıların %64,3’ünde azospermi veya oligozoospermi tespit edilmiştir (Slutsky ve ark., 1999). Bu sonuç, pestisit maruziyetinin erkek fertilitesi üzerindeki yıkıcı etkisini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Pestisitlerin üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri yalnızca mevcut nesille sınırlı kalmamakta, aynı zamanda kuşaklararası epigenetik değişimlere de neden olabilmektedir. Sadler-Riggleman ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, gebe sığınlar diklorodifenil-trikloroetan (DDT) ve vinklozolin gibi yaygın pestisitlere geçici olarak maruz bırakılmış ve bunun sonucunda Sertoli hücrelerindeki DNA metilasyon paternlerinde, kodlamayan RNA ekspresyonlarında ve testis anormallikleriyle ilişkili gen ifadelerinde kuşaklararası değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (Sadler-Riggleman ve ark., 2019). Bu bulgu, pestisitlerin yalnızca maruziyet döneminde değil, ilerleyen nesiller boyunca üreme sağlığını olumsuz etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Genel olarak, pestisitlerin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri, endokrin bozucu özellikleri, oksidatif stres indüksiyonu, DNA metilasyon değişiklikleri ve sperm üretimi ile ilişkili gen ekspresyonundaki epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ancak, spesifik moleküler mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, farklı pestisit türlerinin uzun vadeli etkilerini belirlemek ve bunların maruziyet dozlarına bağlı olarak üreme sağlığı üzerindeki değişken etkilerini aydınlatmak, gelecekteki çalışmaların önemli hedeflerinden biri olmalıdır.

Pestisitlerin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri giderek daha fazla ilgi görmekte olup, piretroidler, organofosfatlar, fenoksiasetik asitler, karbamatlar ve organoklorinler gibi farklı pestisit sınıfları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Perry, 2008). Özellikle organofosfatlar, sperm sayısı, hareketliliği, morfolojisi ve DNA bütünlüğü üzerindeki zarar verici etkileri nedeniyle üreme toksisitesi açısından büyük endişe oluşturmaktadır.

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, organofosfat maruziyetinin sperm sayısında, motilitesinde, canlılığında ve yoğunluğunda anlamlı azalmalar ile sperm DNA hasarında ve anormal morfolojide belirgin artışa yol açtığını ortaya koymaktadır (Mehrpour ve ark., 2014). Ayrıca, organofosfatların testis hacminde azalmaya neden olduğu ve bu değişimin spermatogenez üzerindeki etkileri açısından kritik bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (Mehrpour ve ark., 2014).

Endokrin sistem üzerindeki etkileri incelendiğinde, organofosfatların serum üreme hormon seviyelerinde değişikliklere yol açtığı, özellikle total testosteron düzeylerini düşürürken, LH ve FSH seviyelerinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Malgarejo ve ark., 2015; Panuwet ve ark., 2018). Bununla birlikte, HPG eksenindeki etkileri hâlâ tam olarak anlaşılammış ve tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Örneğin, İranlı çiftçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, organofosfatlara maruz kalan bireylerde düşük LH ve FSH seviyeleriyle birlikte testosteron düzeylerinin paradoksal olarak arttığı rapor edilmiştir (Ghafouri-Khosrowshahi ve ark., 2019). Bu bulgu, organofosfatların farklı maruziyet dozları ve sürelerine bağlı olarak HPG eksenindeki etkilerinin değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Moleküler düzeyde, organofosfatların erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkileri iki ana mekanizma ile ilişkilendirilmektedir: 1) *Testiküler Düzeyde Etkiler*: Antioksidan kapasitenin azalması, oksidatif stresin artması ve testiküler testosteron üretiminin bozulması yoluyla spermatogenezin doğrudan baskılanması. 2) *Endokrin Bozucu Etkiler*: Sistemik olarak testosteron metabolizmasının değişmesi veya merkezi düzeyde gonadotropin üretiminin düzensizleşmesi aracılığıyla üreme hormonlarında dengesizliklere neden olması (Ghafouri-Khosrowshahi ve ark., 2019).

En yaygın kullanılan ikinci organofosfat olan atrazin, çevresel maruziyet açısından dikkat çeken pestisitlerden biridir ve bazı tarım topluluklarında semen parametrelerinde bozulmalarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Swan, 2006). Atrazinin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri deneysel hayvan modelleri ile de desteklenmiştir. Kniewald ve arkadaşları (2000) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 60 gün boyunca intraperitoneal olarak enjekte

edilen atrazinin sperm hareketliliğinde %55'lik bir azalmaya neden olduğu ve bu etkinin Leydig hücrelerinde boyut ve morfolojik değişikliklere, Sertoli hücrelerinde ise belirgin vakuolizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kniewald ve ark., 2000). Bu sonuçlar, atrazin maruziyetinin testis histolojisinde geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere yol açabileceğini ve bunun da fertilitte üzerinde kalıcı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak, organofosfat pestisitler erkek üreme sağlığını sperm üretimi, testiküler morfoloji ve endokrin fonksiyonlar üzerinden çok yönlü bir şekilde bozmakta olup, uzun vadeli maruziyetin fertilitte üzerindeki olası kalıcı zararlarını tam olarak anlamak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.6. Fitalatlar

Fitalatlar, sperm parametrelerinde düşüşe neden olduğu düşünülen ve yaygın çevresel maruziyet oluşturan önemli bir endokrin bozucu kimyasal sınıftır. Bu bileşikler, plastikleştiriciler olarak kullanılan endüstriyel kimyasallar olup, yapıştırıcılar, duvar kaplamaları, kozmetikler, kokular, boyalar ve kişisel bakım ürünleri gibi geniş bir ürün yelpazesinde bulunmaktadır. Ayrıca, gıda ambalajlarından ve su kaynaklarından geçiş yoluyla insan tüketimine girebilmektedir. İnsanlar bu kimyasallara sindirim, solunum veya cilt yoluyla maruz kalabilmektedir.

Fitalatların üreme sistemi üzerindeki potansiyel etkileri hem in vitro hem de in vivo çalışmalarla desteklenmiştir. Sumner ve arkadaşları (2019), hem köpek hem de insan spermi üzerinde yaptıkları çalışmada, sperm belirli bir fitalat olan di-(2-etilheksil) fitalat (DEHP) ile in vitro inkübasyonunun, sperm ilerleyici hareketliliğinde anlamlı bir azalma ve sperm DNA hasarında belirgin bir artışa yol açtığını rapor etmiştir (Sumner ve ark., 2019). Bu bulgular, fitalatların sperm fonksiyonları üzerindeki toksik etkilerini göstermesi açısından önemlidir. Benzer şekilde, Marchiani ve arkadaşları (2019) bir başka fitalat bileşiği olan diizobütil fitalat (DiBP) maruziyetini in vitro olarak incelemiş ve sperm ilerleyici hareketliliğinde belirgin bir düşüş ve akrozom reaksiyonunda artış tespit etmiştir (Marchiani ve ark., 2019). Akrozom reaksiyonunun erken tetiklenmesi, sperm dölleme yeteneğini kaybetmesine neden olabileceğinden, bu bulgu fertilitte üzerindeki olumsuz etkilerin mekanizmasını anlamak açısından kritik öneme sahiptir.

Fitalat maruziyetinin prenatal dönemdeki etkilerini inceleyen Barakat ve arkadaşları (2019), doğum öncesi dönemde fitalatlara maruz kalan farelerin gonadlarının, prostatlarının ve seminal veziküllerinin kontrol grubuna kıyasla daha küçük olduğunu belirlemiştir. Bununla birlikte, bu anatomik

değişikliklere ek olarak serum testosteron seviyelerinde belirgin bir düşüş tespit edilmiş ve spermatogenezin bozulduğu gözlemlenmiştir (Barakat ve ark., 2019). En dikkat çekici bulgulardan biri ise, sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinin doğum öncesi fetal maruziyetinden olumsuz etkilendiğinin rapor edilmesidir. Bu sonuçlar, fetal dönemde fetalatlar maruziyetinin, erişkin dönemde üreme sağlığı üzerinde geri dönüşü zor olabilecek olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar da fetalatlar kronik maruziyetinin, sperm parametreleri üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan geniş çaplı araştırmalar, fetalatlar uzun süre maruz kalan erkeklerde sperm sayısında ve hareketliliğinde düşüş, sperm DNA bütünlüğünde bozulma ve DNA hasarında artış, testosteron seviyelerinde azalma, FSH ve LH düzeylerinde düzensizlikler gibi etkilerin gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Maqbool ve ark. 2016). Fitalatların erkek üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan temel mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmış olmasa da, mevcut veriler bu bileşiklerin endokrin sistem aracılığıyla üreme fonksiyonlarını bozabileceğini ve oksidatif stres yoluyla sperm DNA hasarına neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, fetalatların üreme toksisitesi üzerindeki moleküler etkilerinin daha ayrıntılı araştırılması, insan sağlığı üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını anlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Fitalat maruziyetinin çocuklar için yetişkinlere kıyasla daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmektedir. Bunun temel nedenleri, çocukların gelişim döneminde olmaları, metabolizma hızlarının daha yüksek olması, solunum oranlarının yetişkinlere göre fazla olması ve sıkça ağız yoluyla nesnelere keşfetme eğiliminde olmalarıdır. Fitalatlar, plastik içeren oyuncaklar, gıda ambalajları, kişisel bakım ürünleri, tekstil ürünleri ve ev içi tozlar gibi çeşitli kaynaklardan alınabilir.

Fitalatlar, endojen hormonları taklit ederek, hormon reseptörlerine bağlanarak veya bunları bloke ederek ve reseptör metabolizmasına müdahale ederek hormonal dengesizliklere yol açabilmektedir (Kay ve ark., 2014; Katsikantami ve ark., 2016). Bu etki mekanizmaları sonucunda fertilitate potansiyeli olumsuz yönde etkilenmekte ve erkek üreme sağlığı ciddi şekilde zarar görebilmektedir. Etki mekanizmaları arasında Leydig hücrelerinde testosteron sentezinin azalması, steroidogenez ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunun bozulması, büyüme faktörlerinin regülasyonunda düzensizlikler, germ hücrelerinde apoptozun tetiklenmesi yer almaktadır (Lin ve ark. 2008; Lin ve ark. 2010; Chauvigné ve ark. 2011; Zhao ve ark. 2012). Bu mekanizmalar, spermatogenezin bozulmasına, sperm sayısında

ve hareketliliğinde azalmaya ve sperm DNA bütünlüğünün zarar görmesine neden olarak erkek fertilitasını doğrudan tehdit etmektedir.

Fitalat maruziyeti ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren en kapsamlı çalışmalar arasında Cai ve arkadaşları (2015) tarafından yürütölen meta-analiz yer almaktadır. Bu çalışma, idrar ve kandaki fitalat metabolit seviyeleri ile insan semen parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 bağımsız çalışmayı içermektedir. Meta-analiz sonuçlarına göre, fitalat maruziyeti sperm konsantrasyonunda azalma, sperm motilitesinde ve ilerleyici hareketlilikte düşüş, sperm DNA hasarında artış parametreleri ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (Cai ve ark., 2015). Bu bulgular, fitalatların erkek üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini ve spermatogenezi bozabilecek potansiyel mekanizmalarını doğrulamaktadır. Mevcut veriler, fitalatların sperm parametreleri üzerindeki negatif etkilerini gösteren güçlü kanıtlar sunmakta olup, bu kimyasalların üreme sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha ileri moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

5.7. Hava kirliliği

Partikül madde (PM) olarak da bilinen partikül kirliliği, atmosferde asılı kalan katı veya sıvı haldeki mikroskobik parçacıklardan oluşur. Bu partiküller, doğal kaynaklardan (volkanik patlamalar, orman yangınları, deniz tuzu) veya insan faaliyetlerinden (endüstriyel üretim, fosil yakıtların yanması, tarım ilaçları ve taşıt emisyonları) kaynaklanabilir. PM10 ve PM2.5 olarak sınıflandırılan partiküller, çapları sırasıyla 10 mikrometreden küçük ve 2.5 mikrometreden küçük olan partikülleri ifade eder. PM2.5, daha küçük olduğu için solunum yoluyla akciğerlere ve kan dolaşımına daha kolay girerek sistemik inflamasyona ve oksidatif strese neden olur.

DSÖ, hava kirliliğini dünyanın en büyük çevresel sağlık riski olarak tanımlamaktadır. Hava kirliliği, bireylerin ince partikül madde ve ağır metallere maruz kalmasına neden olarak kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü), akciğer kanseri ve testis kanseri, epigenetik değişiklikler, germ hücrelerinde genetik mutasyonlar ve sperm DNA hasarı gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Loomis ve ark., 2013; Cosselman ve ark., 2015; Vecoli ve ark., 2016). Hava kirliliği, özellikle sperm morfolojisi ve semen parametreleri açısından incelendiğinde, erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Çeşitli çevresel kirleticiler, sperm kalitesinde düşüşe yol açan oksidatif stres, inflamasyon ve hormonal dengesizlikler gibi mekanizmalar üzerinden etki etmektedir.

Hava kirliliğini oluşturan ana toksik bileşenler şunlardır:

Azot dioksit (NO₂): Solunum yollarına zarar verir, oksidatif stres oluşturur.

Sülfür dioksit (SO₂): Sanayi ve fosil yakıt yanması kaynaklıdır; sperm sayısını azaltabilir.

Karbon monoksit (CO): Hemoglobin ile bağlanarak oksijen taşımamını engeller ve testis fonksiyonlarını bozabilir.

Karbon dioksit (CO₂): İklim değişikliğine katkıda bulunur ve dolaylı olarak fertilitiyi etkileyebilir.

Ozon (O₃): Solunum sistemi üzerinde toksik etki yapar ve sperm konsantrasyonunu azaltabilir.

Ağır metaller (kurşun, kadmiyum, cıva, arsenik): Endokrin sistem bozucular olarak hormon seviyelerini etkileyerek sperm üretimini olumsuz yönde etkiler.

Xu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde, sülfür dioksit (SO₂) maruziyetinin toplam sperm sayısı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Xu ve ark., 2023). Bu bulgu, SO₂'nin doğrudan testis fonksiyonlarını bozabileceğini ve sperm üretimini azaltabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, ozon (O₃) maruziyetinin sperm konsantrasyonuyla negatif bir korelasyona sahip olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2019). Bu çalışma, ozon kirliliğinin sperm üretimini doğrudan etkileyebileceğini ve semen kalitesini düşürebileceğini göstermektedir.

Mevcut veriler, hava kirliliği ve partikül madde maruziyetinin erkek üreme sağlığı üzerinde ciddi etkileri olduğunu göstermektedir. Hava kirliliğine bağlı olarak sperm parametrelerinde görülen değişiklikler, özellikle sperm sayısında ve konsantrasyonunda azalma, sperm hareketliliğinde düşüş, sperm morfolojisinde bozulmalar, sperm DNA bütünlüğünün zarar görmesi şeklinde özetlenebilir.

Hava kirliliğinin sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve hormonal dengesizlikler gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla erkek fertilitasını nasıl etkilediğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, şehirleşme ve sanayileşmenin hızla arttığı modern dünyada, üreme sağlığı üzerindeki bu risklerin göz ardı edilmemesi gerektirir.

DSÖ tarafından 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, küresel nüfusun yalnızca %0,001'inden daha azının güvenli düzeyde partikül madde kirliliğine

sahip bir ortamda yaşadığı belirtilmiştir (WHO 2021; Yu ve ark., 2023). Bu bulgu, hava kirliliğinin günümüzde yaygın ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Birçok bilimsel çalışma, hava kirliliğine bağlı partikül madde maruziyeti ile sperm sağlığı arasında olumsuz bir ilişki olduğunu göstermektedir. Özellikle spermatogenezde bozukluklar, sperm hareketliliğinde azalma ve sperm morfolojisinde bozulmalar bu ilişkide öne çıkan faktörlerdir (Jurewicz ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2022; Wu ve ark., 2022; Xu ve ark., 2023).

Radwan ve arkadaşları (2016) tarafından yürütölen bir çalışmada, normal semen konsantrasyonuna sahip ancak infertil olan erkekler analiz edilmiş ve hava kirliticilerine maruziyet ile sperm morfolojisi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Radwan ve ark., 2016). Bu çalışma, hava kirliliğinin sperm morfolojisini bozabileceğini gösteren önemli bir bulgudur (Radwan ve ark., 2016). Lafuente ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen sistematik bir derleme, hava kirliliği ile sperm DNA parçalanması, sperm hareketliliği, sperm sayısı ve morfolojisi gibi semen kalitesi parametreleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Lafuente ve ark., 2016). Rubes ve arkadaşları (2005), hava kirliliğinin insan sperminde DNA parçalanmasını artırabileceğini, ancak diğer semen parametreleri üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmayabileceğini öne sürmüştür (Rubes ve ark., 2005). Deng ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan benzer bir sistematik inceleme ve meta-analizde, hava kirliliğine maruz kalma ile sperm hareketliliği ve morfolojisindeki bozulmalar arasındaki bağlantıya dair çelişkili sonuçlar bulunduğu ancak genel olarak bir ilişki yönünde eğilim olduğu bildirilmiştir (Deng ve ark., 2016). Bu, konunun daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Mevcut bilimsel veriler, hava kirliliğine bağlı partikül madde maruziyetinin erkek fertilesini olumsuz etkilediğini ve sperm sayısında, morfolojisinde ve hareketliliğinde belirgin bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir. Ancak, bazı çalışmalarda hava kirliliği ile semen kalitesi arasındaki ilişkinin net olmadığı veya sonuçların heterojenlik gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle, hava kirliliğinin üreme sağlığı üzerindeki mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve bireysel faktörlerin dikkate alındığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.8. Gürültü Kirliliği

Gürültü kirliliği, çevresel kirliliğin önemli bir bileşeni olup, özellikle kentleşme ve sanayileşmenin artmasıyla birlikte küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Bu tür çevresel stresörler, yalnızca işitsel

sağlık üzerinde değil, aynı zamanda genel fizyolojik ve psikolojik süreçler üzerinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. Gürültü kirliliğinin ruh sağlığı, uyku kalitesi ve bilişsel işlevler üzerindeki zarar verici etkileri iyi belgelenmiş olup, son yıllarda yapılan araştırmalar, üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerine de dikkat çekmektedir.

Hayvan modeli çalışmalarında, kronik gürültü maruziyetinin testis histolojisinde belirgin değişikliklere neden olduğu, özellikle de germ hücre olgunlaşmasının duraksaması ve serum testosteron seviyelerinde anlamlı bir düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Swami ve ark., 2007). Bu bulgular, gürültü kirliliğinin endokrin sistem üzerinde bozucu bir etki yaratabileceğini ve dolayısıyla erkek fertilitesi üzerinde doğrudan bir tehdit oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Min ve Min (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada, bireylerin yaş, ikamet ettikleri bölge ve diğer yaşam tarzı faktörleri gibi değişkenler kontrol edildikten sonra, gündüz veya gece saatlerinde meydana gelen 1 desibellik (dB) küçük gürültü artışlarının infertilite riski ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak daha yüksek maruziyet seviyelerinde infertilite olasılığının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Min ve Min, 2017). Bu çalışma, özellikle gürültü maruziyetinin ikinci ila dördüncü çeyreğinde yer alan bireylerde infertilite riskinin önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir. Bu bağlamda, yüksek düzeyde gürültü kirliliğine maruz kalan erkeklerde gözlemlenen infertilite riskinin artışının, stres yanıtının aktivasyonu ve bunun sonucunda HPG ekseninde meydana gelen nöroendokrin değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Dzhambov, 2016; Min ve Min, 2017). Özellikle, sürekli yüksek ses seviyelerine maruziyetin, hipotalamus kaynaklı kortikotropin salgılatıcı hormon salınımını artırarak hipofiz-adrenal eksenini aktive ettiği ve bunun neticesinde gonadotropin salgılanmasının baskılanmasıyla sonuçlandığı öne sürülmektedir. Bu fizyolojik mekanizma, serum testosteron seviyelerinde düşüşe yol açarak spermatogenez sürecinin bozulmasına neden olabilir.

Sonuç olarak, mevcut bilimsel veriler, gürültü kirliliğinin yalnızca işitsel sağlık sorunlarına yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda erkek üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, çevresel gürültü maruziyetinin azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi, üreme sağlığının korunması açısından önemli bir halk sağlığı önlemi olarak değerlendirilmektedir.

5.9. Doğal gaz ve petrol

Günümüzde fosil yakıtlara, özellikle doğal gaz ve petrole olan küresel bağımlılığın devam etmesi, insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri

artırmaya devam etmektedir. Bu bağlamda, petrol ve gaz endüstrisi faaliyetlerinden kaynaklanan kimyasal maruziyetin üreme sağlığı üzerindeki olası etkileri, son yıllarda giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Balise ve arkadaşları (2016) tarafından yürütölen sistematik bir derlemede, erkeklerin petrol ve gaz endüstrisine bağılı çevresel maruziyetlerinin semen kalitesi, fertilitite oranları ve doğum sonuçları üzerindeki etkilerini inceleyen yedi çalışma analiz edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, maruziyetin sperm konsantrasyonu ve canlılığı üzerindeki etkileri konusunda çelişkili bulgular elde edildiğı görölmektedir (Balise ve ark., 2016). Ancak, maruziyet ile sperm hareketliliğinin azalması arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğı tespit edilmiştir. Buna karşın, sınırlı sayıda çalışmada sperm morfolojisi üzerinde kayda değer bir değışiklik bildirilmemiştir.

Petrol ve gaz endüstrisine ait kimyasallara yönelik ex vivo deneysel çalışmalar incelendiğinde, sperm DNA hasarı üzerindeki etkileri araştıran yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, petrol sanayinde yaygın olarak bulunan iki benzen metabolitine maruz bırakılan sperm hücrelerinde, sağlam çift iplikli DNA miktarında azalma ve denatüre tek iplikli DNA seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu bulgular, benzen türevlerine maruziyetin genetik materyal bütünlüğü üzerinde bozucu etkiler yaratabileceğini ve bunun da üreme fonksiyonları açısından önemli sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, mevcut bilimsel kanıtlar, fosil yakıt endüstrisine bağılı kimyasal maruziyetin sperm hareketliliğı başta olmak üzere bazı semen parametreleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, bu alandaki araştırmaların sınırlı sayıda olması ve mevcut çalışmaların metodolojik farklılıklar içermesi nedeniyle, konuya ilişkin daha kapsamlı ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.10. Radyasyon

Son yirmi yıl içerisinde, cep telefonlarının kullanımında kayda değer bir artış gözlemlenmiş olup, bu durum radyo frekansı elektromanyetik radyasyonun (RF-EMR) çevresel kirliliğe olan katkısını önemli ölçüde artırmıştır. Kamusal alanlar, eğitim kurumları ve yaşam alanlarında RF-EMR seviyelerinin yükseldiğı tespit edilmiş ve bilim camiası, bu radyasyonun erkek üreme sistemi üzerindeki olası olumsuz etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiştir (Dasdag ve ark., 2015; Kim ve ark., 2021; Sciorio ve ark., 2022).

Cep telefonları, 800-2.200 MHz frekans aralığında RF-EMR yaymakta olup, bu elektromanyetik dalgaların hızlı termal etkilere yol açtığı, ROS

oluşumunu tetiklediği ve DNA hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, yapılan deneysel çalışmalar, RF-EMR maruziyetinin hayvan modellerinde sperm hücre ölümü ile testiküler dokuda histolojik değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır (Adams ve ark., 2014). İnsan testisleri RF-EMR'ye karşı duyarlı bir yapı sergilemekte olup, temel patofizyolojik mekanizmalardan birinin testiküler sıcaklık artışı olduğu ve bunun da sperm kalitesinde düşüşe neden olduğu öne sürülmektedir (Foster ve Colombi, 2017; Kim ve ark., 2021).

Testisler, spermatogenez süreci açısından yüksek düzeyde duyarlılık gösteren organlar olup, RF-EMR maruziyeti hem spermatozoanın germinal hücre öncüllerini hem de olgun spermatozoayı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Othman ve ark., 2017). Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, RF-EMR'ye maruz kalmanın testiküler sıcaklık artışı ile seminifer tübül epitelde histolojik bozulmalara yol açtığını, sperm sayısında azalma ve morfolojik anomalilere neden olduğunu göstermektedir (Singh ve ark., 2018; Rizzoto ve ark., 2020). Bunun yanı sıra, germ hücrelerinde apoptoz, otofaji ve oksidatif stres kaynaklı hücre hasarının meydana geldiği tespit edilmiştir (Singh ve ark., 2018; Barati ve ark., 2020).

Agarwal ve arkadaşları cep telefonu kullanımı ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve cep telefonu kullanımının sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi üzerinde olumsuz etkiler yarattığını bildirmiştir. Ayrıca, bu azalmanın günlük cep telefonu maruziyet süresiyle ilişkili olduğunu ve başlangıçtaki semen kalitesinden bağımsız olarak meydana geldiğini rapor etmişlerdir (Agarwal ve ark., 2009). Agarwal ve arkadaşları tarafından elde edilen bu bulgular, diğer birçok araştırmacı tarafından da desteklenmiştir (Dasdag ve ark., 2015; Kesari ve ark., 2018; Kim ve ark., 2021). Adams ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz, cep telefonu maruziyetinin sperm kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren 10 çalışmayı kapsamlı bir şekilde incelemiş ve cep telefonu kullanımının sperm hareketliliği ve canlılığında azalmayla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Adams ve ark., 2014).

Ancak mevcut literatür incelendiğinde, cep telefonu kullanımının sperm parametreleri üzerindeki etkisine dair kesin bir görüş birliğine varılamadığı görülmektedir. Bazı çalışmalar, cep telefonu maruziyetinin sperm hareketliliğinde azalma, sperm konsantrasyonunda düşüş ve anormal morfoloji ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Adams ve ark., 2014; Dasdag ve ark., 2015; Kesari ve ark., 2018; Kim ve ark., 2021). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar ise cep telefonu kullanımının sperm kalitesi ve miktarı üzerinde belirgin bir etkiye yol açmadığını bildirmiştir (Dasdag ve ark.,

2003; Liu ve ark., 2014). Konunun tüm yönleriyle aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dizüstü bilgisayarlar, 300 Hz ile 10 MHz arasında değişen frekansta RF-EMR yaymakta olup, kablosuz bağlantı sinyalleri ise 2,4 GHz frekansında iletilmektedir. Kablosuz internete bağlı dizüstü bilgisayarların, hem termal etkiler hem de testislerin RF-EMR maruziyetiyle ilişkili olarak sperm hareketliliğinde azalma ve DNA parçalanmasında artışa yol açtığı bildirilmiştir (Sheynkin ve ark., 2005; Avendaño ve ark., 2012; Kesari ve ark., 2018). Avendaño ve ark., hareketli insan spermlerini dört saat boyunca aktif olarak çalışan ve kablosuz internete bağlı bir dizüstü bilgisayar altında inkübe etmiş ve maruziyetin ardından DNA parçalanması, sperm canlılığı ve hareketliliğini değerlendirmiştir (Avendaño ve ark., 2012). RF-EMR'ye maruz bırakılan ve kontrol numuneleri için ortam sıcaklığı 25°C'de sabit tutulmuş olup, maruziyetin genel sperm canlılığı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmazken, sperm hareketliliğinde belirgin bir azalma ve DNA parçalanmasında artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, diğer çalışmalar da 3G kablosuz internet iletimi ve dizüstü bilgisayar kullanımına bağlı olarak sperm hareketliliğinde olumsuz etkiler ortaya koymuştur (Kamali ve ark., 2017). Hayvan modelleri ve insan spermi üzerinde gerçekleştirilen in vitro çalışmalar, termal ısı ve RF-EMR'nin sperm hareketliliğinde bozulmaya ve artan DNA fragmantasyonuna neden olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Ancak, bu faktörlerin erkek fertilitesi üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha kesin bir şekilde belirleyebilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.11. Hipertermi ve İklim değişikliği

Skrotal hipertermiye uzun süreli maruziyetin erkek fertilitasını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Normal fizyolojik koşullarda, testis sıcaklığı vücut sıcaklığından daha düşük seviyelerde tutulmaktadır ve bu durum iki temel mekanizma ile sağlanmaktadır. Birincisi, skrotal rugae tarafından gerçekleştirilen termoregülasyondur. Skrotal rugae, alttaki Dartos fasyası tarafından kontrol edilen değişken bir yüzey alanı oluşturarak çok sayıda apokrin bez yoluyla ısı kaybını düzenlemektedir. İkinci mekanizma ise pampiniform pleksus aracılığıyla sağlanmakta olup, arteriyel ve venöz kan arasında ters akımlı ısı değişimi gerçekleştirilerek testis sıcaklığını düşürmektedir.

Hipertermi, spermatogenezi ve testis fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Hem geçici hem de kronik hipertermi, sperm konsantrasyonunda ve hareketliliğinde azalmaya yol açmaktadır (Mieusset

ve ark., 1995; Rao ve ark., 2015). Skrotal sıcaklıktaki 2°C'lik hafif geçici artışların bile sperm kromatin bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir (Ahmad ve ark., 2012). Sürekli hipertermi ise artan sperm hücresi DNA hasarı ve apoptozis ile ilişkilendirilmiştir (Rao ve ark., 2016). Skrotal hipertermiyle ilişkili çevresel faktörler arasında sauna kullanımı, giyim tercihi, uyku pozisyonu ve uzun süreli araç kullanımı yer almaktadır (Bujan ve ark., 2000; Jung ve ark., 2005; Sheynkin ve ark., 2005; Mieusset ve ark., 2007; Panara ve ark., 2019). Sauna, jakuzi ve sıcak su banyolarının düzenli kullanımının testis sıcaklığında artışa neden olarak semen parametrelerinde geçici bozulmalara yol açtığı rapor edilmiştir (Panara ve ark., 2019).

Budzinska ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, termal değişimin semen parametrelerinde belirgin bir bozulmaya neden olduğu saptanmış ve artan sperm DNA fragmantasyonu ile azalan mitokondriyal membran potansiyeli arasında güçlü bir apoptotik ilişki olduğu bildirilmiştir (Budzinska ve ark., 2023). Aynı araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, hiperterminin sperm kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiş ve uzun süreli ısı stresine maruziyetin seminal oksidatif sistemde, DNA bütünlüğünde ve inflamatuvar yanıt faktörlerinde belirgin değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (Fraczek ve ark., 2022). Bu bulgular, testislerin hipertermiye maruz kalmasının sperm parametrelerinde bozulmaya yol açtığını, plazma membran akışkanlığını, mitokondriyal homeostazı ve DNA bütünlüğünü olumsuz etkilediğini ortaya koymaktadır.

İklim değişikliği ve buna bağlı olarak artan çevresel ısı stresi, sperm kalitesinde düşüğe neden olan önemli faktörler arasında yer almaktadır. Testis sıcaklığındaki her 1,8°C'lik artışın spermatogenezde yaklaşık %14 oranında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hoang-Thi ve ark., 2022). Hoang-Thi ve arkadaşları tarafından 1992-2017 yılları arasında yayımlanmış 916 çalışmayı içeren bir meta-analizde, yüksek ortam sıcaklıklarının düşük sperm konsantrasyonu, azalmış hareketlilik ve bozulmuş morfoloji ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hoang-Thi ve ark., 2022).

Xiao ve arkadaşları tarafından 33.234 erkekten alınan semen örnekleri üzerinde yürütülen retrospektif bir kohort çalışması, hem yüksek hem de düşük ortam sıcaklıklarının sperm konsantrasyonu ve toplam hareketli sperm sayıları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Xiao ve ark., 2024). Bu kapsamda gerçekleştirilen sistematik bir derlemede, yüksek ısıya maruziyetin embriyonik gelişim potansiyelini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Tokat ve ark., 2023). Isı stresinin olumsuz etkilerinin geri döndürülebilir olabileceği öne sürülmektedir. Finlandiya'da 10 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, iki ay boyunca haftada

iki kez 15 dakikalık sauna maruziyeti sonrasında sperm sayılarında azalma gözlemlenmiş, ancak tüm katılımcılarda semen parametreleri altı ay içinde normal seviyelere dönmüştür (Garolla ve ark., 2023).

Isı stresinin spermatogenez üzerindeki olumsuz etkilerinin mekanizması halen araştırılmaktadır. Hayvan modellerinde, 40-43°C arasında değişen ısı stresinin kan-testis bariyerini bozduğu, sperm DNA bütünlüğünü etkilediği ve apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (Catriona ve ark., 2009; Kim ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2024). Domuzlar üzerinde yürütölen bir çalışmada, yalnızca bir saat boyunca 44°C'ye maruz kalmanın Sertoli hücre hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2024). İnsanlarda ise, testis sıcaklığının 43°C'ye yükselmesinin sperm hareketliliğini ve enerji metabolizmasından sorumlu proteinleri değiştirdiği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2020). Mevcut veriler, ısı stresinin sperm hücrelerine ve spermatogenez sürecine doğrudan zarar verdiğini ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sperm üretimini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

6. Kronik Hastalıklar ve İlaçların Erkek Fertilitesi Üzerindeki Etkileri: Diyabet, Hipertansiyon ve İlaç Kullanımı Bağlantıları

Yapılan araştırmalar, kronik hastalıklar ile azalan sperm parametreleri arasındaki ilişkileri kapsamlı bir şekilde incelemiştir. DSÖ'ye göre, diyabetin küresel prevalansı 1980-2014 yılları arasında neredeyse dört kat artarak dünya genelinde 400 milyondan fazla bireyi etkilemiştir (WHO, 2016). Abdel-Fadeil ve arkadaşları tarafından sıçan modelleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, diyabetik sıçanların diyabetik olmayan kontrollere kıyasla daha düşük sperm konsantrasyonu, hareketli sperm oranı, LH ve testosteron seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir (Abdel-Fadeil ve ark., 2019).

Condorelli ve arkadaşlarının ise diyabetin insan sperm fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (Condorelli ve ark., 2018). Çalışmalarının bulguları, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş erkeklerin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük sperm konsantrasyonu ve progresif hareketlilik sergilediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, tip 1 diabetes mellituslu bireylerin seminal sıvı hacminin de belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Araştırmacılar, tip 1 diabetes mellituslu bireylerde gözlenen düşük ejakülat hacminin epididimal kasılma eksikliğinden kaynaklanabileceğini, tip 2 diabetes mellitus hastalarında ise inflamatuvar süreçlerin sperm parametrelerinde bozulmaya neden olabileceğini öne sürmüştür.

Hipertansiyon, son yıllarda sperm parametrelerindeki düşüşle ilişkilendirilen bir diğer kronik hastalık olarak öne çıkmaktadır. Hipertansiyon

prevalansı, 2000-2010 yılları arasında yüksek gelirli ülkelerde %2,6 oranında azalmasına rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde %7,7 oranında artış göstermiştir (Mills ve ark., 2016). Guo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonu olan erkeklerin semen hacminin, sperm hareketliliğinin, toplam sperm sayısının ve toplam hareketli sperm sayısının, hipertansiyonu olmayan erkeklere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Guo ve ark., 2017).

Shiraishi ve Matsuyama tarafından gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada, 3700'den fazla erkek değerlendirilmiş ve infertil erkeklerde komorbidite prevalansının, fertil erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Shiraishi ve Matsuyama, 2018). Spesifik olarak, infertil erkeklerin %17,8'ine hipertansiyon teşhisi konulurken, fertil erkeklerde bu oran yalnızca %7,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca, yeni hipertansiyon teşhisi almış bireylerde, altı aylık antihipertansif tedavi sonrasında başlangıç seviyelerine kıyasla ve yetersiz tedavi edilmiş ya da tedavi edilmemiş bireylere oranla toplam hareketli sperm sayısında anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Hipertansiyona ek olarak, Shiraishi ve arkadaşları hiperlipidemi, hiperürisemi ve cilt hastalıklarının infertil erkeklerde fertil erkeklere kıyasla daha yaygın olduğunu belirlemiştir. Çalışmalarının sonuçları, çeşitli kronik hastalıkların etkin tedavisinin toplam hareketli sperm sayısında belirgin bir iyileşmeye yol açtığını ortaya koymaktadır. Hipertansiyon, artmış bel çevresi ve yükselmiş serum glikoz seviyeleri, normal sperm morfolojisi yüzdesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Metabolik sendrom ve sperm kalitesi arasındaki ilişki, Tayvan'da yaklaşık 8.000 erkek üzerinde Chen ve ark. tarafından detaylı bir şekilde araştırılmıştır (Chen ve ark., 2019). Araştırmacılar, metabolik sendromun özellikle kan basıncı, serum glikoz düzeyi ve bel çevresi ile normal sperm morfolojisinin azalması ve azalan sperm hareketliliği arasında anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle idiyopatik infertilite tanısı almış erkeklerde, metabolik sendrom ve sperm parametreleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Dupont ve ark., 2019; Chen ve ark., 2019). Metabolik sendrom, artmış bel çevresi, arteriyel kan basıncı, açlık kan glukozu, hipertansiyon, yüksek trigliserit seviyeleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi gibi metabolik bozukluklardan en az üçünün bir arada bulunmasıyla karakterize edilmektedir. Mevcut literatür, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısındaki

artışın, anormal morfolojiye sahip sperm üretme riskini artırdığını ve sperm motilitesinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

Dupont ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, infertil erkeklerin fertil erkeklere kıyasla daha yüksek VKİ, bel çevresi ve açlık kan glukozu seviyelerine sahip olduğu, buna karşın HDL kolesterol düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Dupont ve ark., 2019). Bununla birlikte, çalışmada iki grup arasında hipertansiyon prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmanın bulguları, metabolik sendromun idiyopatik erkek infertilitesinde bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Benzer şekilde, Chen ve arkadaşları (2019) tarafından yürütölen çalışmada, metabolik sendromun normal sperm morfolojisi yüzdesindeki azalma ile anlamlı bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Metabolik sendrom bileşenlerinin sayısındaki artış ile sperm ilerleyici hareketliliğinde ve normal morfolojiye sahip sperm yüzdesinde belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. Özellikle hipertansiyon, abdominal obezite (artmış bel çevresi) ve yükselmiş serum glukoz düzeyleri, sperm morfolojisindeki bozulmalarla doğrudan ilişkili bulunmuştur (Chen ve ark., 2019).

Çeşitli reçeteli ve reçetesiz farmakolojik ajanların erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Bu ilaçlar, HPG ekseninde düzensizliklere yol açarak kortizol seviyelerini değiştirebilir, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), prolaktin veya tiroid hormonlarının üretimini modöle edebilir. Ayrıca, Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonlarını bozarak testis dokusuna doğrudan zarar verebilir, ejakölasyon mekanizmasını sekteye uğratabilir ve fertilizasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilir (Drobnis ve Nangia, 2017).

Mevcut literatür, özellikle antidepresanlar, alfa blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve antiretroviral ajanların erkek fertilitesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar içermektedir (Brezina ve ark., 2012; Beeder ve Samplaski, 2020). Bunlara ek olarak, opioid kullanımının da erkek infertilitesi ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, uzun süreli opioid kullanımının GnRH sekresyonunu baskıladığını ve dolayısıyla HPG ekseninin işlevini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır (Bawor ve ark., 2015; Semet ve ark., 2017).

Özellikle tramadol kullanımının sperm motilitesinde azalmaya yol açtığı, primer hipogonadizm ve hiperprolaktinemi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Farag ve ark., 2018). Opioidlerin yalnızca HPG ekseninde etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda sperm motilitesinde ve konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu, dolayısıyla sperm fonksiyonunu doğrudan

bozabileceği öne sürülmektedir (Agirregoitia ve ark., 2006; Safarinejad ve ark., 2013).

Sonuç olarak, çeşitli reçeteli ve reçetesiz ilaçların erkek fertilitesi üzerinde önemli olumsuz etkiler yaratabileceği, özellikle HPG eksenini bozarak testis fonksiyonlarını ve sperm parametrelerini olumsuz yönde etkileyebileceği görülmektedir. Bu nedenle, ilaç kullanımı ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak ve yönetmek için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Erkek fertilitesindeki azalma, günümüzde tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Mevcut literatür, semen parametrelerinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır. Sperm sayısındaki düşüşün arkasında obezite, diyet, kronik hastalıklar ve çevresel toksinlere maruz kalma gibi potansiyel etiyolojik faktörler bulunmaktadır. Bu doğrultuda, infertilite yaşayan erkeklere sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bu değişiklikler arasında sigara kullanımının sonlandırılması, alkol alımının sınırlandırılması veya tamamen ortadan kaldırılması, dengeli ve besleyici bir diyetin benimsenmesi, obezite var ise kilo kontrolü sağlanması, düzenli egzersiz yapılması, cinsel aktivite sırasında toksik yapay kayganlaştırıcılardan kaçınılması, stres seviyelerinin azaltılması, yasadışı uyuşturucu kullanımının sonlandırılması, reçeteli ilaçların kullanımının minimize edilmesi, çevresel faktörler olarak pestisitler ve ağır metallerden (kurşun, cıva, bor ve kadmiyum gibi) kaçınılması ve gereksiz kimyasal maruziyetlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Ayrıca, giyim tercihlerinin de erkek fertilitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, skrotum sıcaklığını etkileyebilecek olan dar iç çamaşırları, sıcak banyolar ve saunalardan kaçınılması gerektiği vurgulanmalıdır. Erkek fertilitésinin iyileştirilmesine yönelik bu yaşam tarzı değişikliklerinin tam olarak ne ölçüde etkili olduğu konusunda hala bazı belirsizlikler mevcuttur. Bununla birlikte, potansiyel spermatotoksik etkilere kaçınmanın ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesinin, genel erkek fertilitésini iyileştireceği öngörülmektedir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan randomize çalışmalar bulunmakla birlikte, insanlarda benzer deneylerin yapılması etik açıdan zorluklar taşımaktadır. Bu nedenle, konuyla ilgili gözlemsel ve kesitsel çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Erkek fertilitésindeki değişimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

- Abdel-Fadeil MR, Abd Allah ESH, Iraqy HM, Elgamal DA, Abdel-Ghani MA. Experimental obesity and diabetes reduce male fertility: Potential involvement of hypothalamic Kiss-1, pituitary nitric oxide, serum vaspin and visfatin. *Pathophysiology*. 2019 Sep-Dec;26(3-4):181-189.
- Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2014 Sep;70:106-12.
- Adhikari N, Sinha N, Saxena DK. Effect of lead on Sertoli-germ cell coculture of rat. *Toxicol Lett*. 2000 Jul 27;116(1-2):45-9.
- Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1318-1325.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26;13:37.
- Agirregoitia E, Carracedo A, Subirán N, Valdivia A, Agirregoitia N, Peralta L, Velasco G, Irazusta J. The CB(2) cannabinoid receptor regulates human sperm cell motility. *Fertil Steril*. 2010 Mar 15;93(5):1378-87.
- Ahmad G, Moınard N, Esquerré-Lamare C, Miecusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril*. 2012 Mar;97(3):546-53.
- Aitken RJ, De Iuliis GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl*. 2009 Feb;32(1):46-56.
- Amjad S, Baig M, Zahid N, Tariq S, Rehman R. Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility. *Andrologia*. 2019 Feb;51(1):e13147.
- Amoako AA, Marczylo TH, Marczylo EL, Elson J, Willets JM, Taylor AH, Konje JC. Anandamide modulates human sperm motility: implications for men with asthenozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2058-66.
- Anderson RE, Hanson HA, Patel DP, Johnstone E, Aston KI, Carrell DT, Lowrance WT, Smith KR, Hotaling JM. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):731-8.
- Ardestani Zadeh A, Arab D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *J Mol Histol*. 2021 Oct;52(5):869-878.
- Ashraf A, Saleemi MK, Mohsin M, Gul ST, Zubair M, Muhammad F, Bhatti SA, Hameed MR, Imran M, Irshad H, Zaheer I, Ahmed I, Raza A, Qureshi

- AS, Khan A. Pathological effects of graded doses of aflatoxin B1 on the development of the testes in juvenile white leghorn males. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Jul;29(35):53158-53167.
- Avant RA, Charchenko CM, Alom M, Westerman ME, Maldonado F, Miest T, Trost L. Medication patterns and fertility rates in a cohort of anabolic steroid users. *Transl Androl Urol.* 2018 May;7(Suppl 2):S198-S204.
- Avendaño C, Mata A, Sanchez Sarmiento CA, Doncel GE. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):39-45.e2.
- Baird DD, Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. *JAMA.* 1985 May 24-31;253(20):2979-83.
- Balise VD, Meng CX, Cornelius-Green JN, Kassotis CD, Kennedy R, Nagel SC. Systematic review of the association between oil and natural gas extraction processes and human reproduction. *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):795-819.
- Barakat R, Seymore T, Lin PP, Park CJ, Ko CJ. Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts testicular steroidogenesis in adult male mice. *Environ Res.* 2019 May;172:194-201.
- Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jan;77(1):93-113.
- Barbonetti A, Martorella A, Minaldi E, D'Andrea S, Bardhi D, Castellini C, Francavilla F, Francavilla S. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 21;10:164.
- Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Marsh DC, Steiner M, Anglin R, Coote M, Pare G, Thabane L, Samaan Z. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Apr 1;149:1-9.
- Bayasgalan G, Naranbat D, Tsedmaa B, Tsogmaa B, Sukhee D, Amarjargal O, Lhagvasuren T, Radnaabazar J, Rowe PJ. Clinical patterns and major causes of infertility in Mongolia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Oct;30(5):386-93.
- Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Jul;773:26-50.
- Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. *Int J Urol.* 2020 Jan;27(1):39-46.

- Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 8;17(2):423.
- Bloom MS, Fujimoto VY, Steuerwald AJ, Cheng G, Browne RW, Parsons PJ. Background exposure to toxic metals in women adversely influences pregnancy during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*. 2012 Nov;34(3):471-81.
- Bloom MS, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Schisterman EF, Browne RW, Kim K, Cocco GA, Conti GC, Narayan N, Fujimoto VY. Toxic trace metals and human oocytes during in vitro fertilization (IVF). *Reprod Toxicol*. 2010 Jun;29(3):298-305.
- Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Rojas Lopez M, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 1999 Sep 15;150(6):590-7.
- Boujbiha MA, Hamden K, Guermazi F, Bouslama A, Omezzine A, Kammoun A, El Feki A. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol*. 2009 Jul;28(1):81-9.
- Brezina PR, Yunus FN, Zhao Y. Effects of pharmaceutical medications on male fertility. *J Reprod Infertil*. 2012 Jan;13(1):3-11.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1359-66.
- Budzinska M, Kamieniczna M, Wojnar L, Gill K, Piasecka M, Kups M, Fraczek M. The role of the intrinsic pathway of apoptosis in human ejaculated sperm damage under a state of scrotal heat stress. *J Assist Reprod Genet*. 2024 Jan;41(1):99-108.
- Bujan L, Daudin M, Charlet JP, Thonneau P, Mieusset R. Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15(6):1355-7.
- Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M, Huang F. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019 Jan 8;19(1):36.
- Cai H, Zheng W, Zheng P, Wang S, Tan H, He G, Qu W. Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis. *Environ Res*. 2015 Oct;142:486-94.
- Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Jun;70(3):286-299.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.

- Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V. Marijuana use and its influence on sperm morphology and motility: identified risk for fertility among Jamaican men. *Andrology*. 2020 Jan;8(1):136-142.
- Castellini C, Totaro M, Parisi A, D'Andrea S, Lucente L, Cordeschi G, Francavilla S, Francavilla F, Barbonetti A. Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 12;11:353.
- Centola GM, Blanchard A, Demick J, Li S, Eisenberg ML. Decline in sperm count and motility in young adult men from 2003 to 2013: observations from a U.S. sperm bank. *Andrology*. 2016 Mar;4(2):270-6.
- Chang SI, Jin B, Youn P, Park C, Park JD, Ryu DY. Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jan 15;218(2):196-203.
- Chauvigné F, Plummer S, Lesné L, Cravedi JP, Dejucq-Rainsford N, Fostier A, Jégou B. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate directly alters the expression of Leydig cell genes and CYP17 lyase activity in cultured rat fetal testis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27172.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2222-31.
- Chen T, Liu J, Li Y, Wei S. Burden of Disease Associated with Dietary Exposure to Aflatoxins in China in 2020. *Nutrients*. 2022 Feb 28;14(5):1027.
- Chen X, Li C, Chen Y, Ni C, Chen X, Zhang L, Xu X, Chen M, Ma X, Zhan H, Xu A, Ge R, Guo X. Aflatoxin B1 impairs leydig cells through inhibiting AMPK/mTOR-mediated autophagy flux pathway. *Chemosphere*. 2019 Oct;233:261-272.
- Chen YY, Kao TW, Peng TC, Yang HF, Wu CJ, Chen WL. Metabolic syndrome and semen quality in adult population. *J Diabetes*. 2020 Apr;12(4):294-304.
- Chojnacka K, Bilinska B, Mruk DD. Interleukin 1alpha-induced disruption of the Sertoli cell cytoskeleton affects gap junctional communication. *Cell Signal*. 2016 May;28(5):469-480.
- Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*. 2015 May;47(4):368-79.
- Condorelli RA, La Vignera S, Mongioì LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 25;9:268.
- Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Nov;12(11):627-42.

- Crean AJ, Senior AM. High-fat diets reduce male reproductive success in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):921-933.
- Dai C, Sharma G, Liu G, Shen J, Shao B, Hao Z. Therapeutic detoxification of quercetin for aflatoxin B1-related toxicity: Roles of oxidative stress, inflammation, and metabolic enzymes. *Environ Pollut*. 2024 Mar 15;345:123474.
- Dai C, Tian E, Hao Z, Tang S, Wang Z, Sharma G, Jiang H, Shen J. Aflatoxin B1 Toxicity and Protective Effects of Curcumin: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Oct 14;11(10):2031.
- Dasdag S, Taş M, Akdag MZ, Yegin K. Effect of long-term exposure of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on testes functions. *Electromagn Biol Med*. 2015 Mar;34(1):37-42.
- Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics*. 2003 Apr;24(3):182-8.
- de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, Lenzi A, Colao A, Pivonello R. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017 Oct;73:105-127.
- De Jonge C, Barratt CLR. The present crisis in male reproductive health: an urgent need for a political, social, and research roadmap. *Andrology*. 2019 Nov;7(6):762-768.
- Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, Sciarra A, De Berardinis E, Belladelli F, Salonia A, Eisenberg ML. Clinical correlation among male infertility and overall male health: A systematic review of the literature. *Investig Clin Urol*. 2020 Jul;61(4):355-371.
- Del Giudice F, Kasman AM, Li S, Belladelli F, Ferro M, de Cobelli O, De Berardinis E, Busetto GM, Eisenberg ML. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. *Urology*. 2021 Jan;147:143-149.
- Delli Muti N, Finocchi F, Tossetta G, Salvio G, Cutini M, Marzioni D, Balercia G. Could SARS-CoV-2 infection affect male fertility and sexuality? *AP-MIS*. 2022 May;130(5):243-252.
- Demirkol MK, Yıldırım A, Gıca Ş, Doğan NT, Resim S. Evaluation of the effect of shift working and sleep quality on semen parameters in men attending infertility clinic. *Andrologia*. 2021 Sep;53(8):e14116.
- Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, An J, Wang N, Fan Z, Zhao X, Li X. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2016 Jan;208(Pt B):663-9.

- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342.
- Ding D, Xu L, Fang H, Hong H, Perkins R, Harris S, Bearden ED, Shi L, Tong W. The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals. *BMC Bioinformatics.* 2010 Oct 7;11 Suppl 6(Suppl 6):S5.
- Dobrzy-ska MM, Radzikowska J. Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice. *Drug Chem Toxicol.* 2013 Jan;36(1):19-26.
- Dodge LE, Williams PL, Williams MA, Missmer SA, Toth TL, Calafat AM, Hauser R. Paternal Urinary Concentrations of Parabens and Other Phenols in Relation to Reproductive Outcomes among Couples from a Fertility Clinic. *Environ Health Perspect.* 2015 Jul;123(7):665-71.
- Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Medina-Flores F, Dorantes J, González-Flores O, Contis-Montes de Oca A, Velázquez-Moctezuma J, Gómez-González B. Chronic sleep loss disrupts blood-testis and blood-epididymis barriers, and reduces male fertility. *J Sleep Res.* 2020 Jun;29(3):e12907.
- Drobnis EZ, Nangia AK. Male Reproductive Functions Disrupted by Pharmaceutical Agents. In: *Impacts of Medications on Male Fertility.* Cham: Springer, 2017.
- Dupont C, Faure C, Daoud F, Gautier B, Czernichow S, Lévy R; ALIFERT collaborative group. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. *Basic Clin Androl.* 2019 Jul 1;29:9.
- Dzhambov AM. Workplace noise exposure and serum testosterone in men enrolled in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Sep 1;67(3):247-258.
- Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):681-5.
- Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014 Feb;29(2):193-200.
- El Golli N, Rahali D, Jrad-Lamine A, Dallagi Y, Jallouli M, Bdiri Y, Ba N, Lebret M, Rosa JP, El May M, El Fazaa S. Impact of electronic-cigarette refill liquid on rat testis. *Toxicol Mech Methods.* 2016 Jul;26(6):427-34.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(3):195-201.
- Eskola M, Kos G, Elliott CT, Hajšlová J, Mayar S, Krska R. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(16):2773-2789.

- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691-700.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):151-9.
- Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 29;19(1):328.
- Fisch H, Braun SR. Trends in global semen parameter values. *Asian J Androl*. 2013 Mar;15(2):169-73.
- Foster K, Colombi D. Thermal response of tissue to RF exposure from canonical dipoles at frequencies for future mobile communication systems. *Electron. Lett*. 2017, 53, 360–362.
- Fraczek M, Lewandowska A, Budzinska M, Kamieniczna M, Wojnar L, Gill K, Piasecka M, Kups M, Havrylyuk A, Chopryak V, Nakonechnyy J, Nakonechnyy A, Kurpisz M. The Role of Seminal Oxidative Stress Scavenging System in the Pathogenesis of Sperm DNA Damage in Men Exposed and Not Exposed to Genital Heat Stress. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 25;19(5):2713.
- Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J*. 1991 Jul 1;277 (Pt 1)(Pt 1):133-8.
- Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. 2012 Jul-Aug;33(4):515-28.
- Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):648-61.
- Garolla A, Torino M, Sartini B, Cosci I, Patassini C, Carraro U, Foresta C. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):877-85.
- Geronikolou S, Pavlopoulou A, Lambrou GI, Koutelekos J, Cokkinos D, Albanopoulos K, Chrousos GP. Kisspeptin and the Genetic Obesity Interaçtome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1339:111-117.
- Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv*. 2017 Jul 19;3(7):e1700782.
- Ghafouri-Khosrowshahi A, Ranjbar A, Mousavi L, Nili-Ahmadabadi H, Ghafari F, Zeinvand-Lorestani H, Nili-Ahmadabadi A. Chronic exposure to organophosphate pesticides as an important challenge in promoting reproductive health: A comparative study. *J Educ Health Promot*. 2019 Aug 30;8:149.
- Gould JC, Leonard LS, Maness SC, Wagner BL, Conner K, Zacharewski T, Safe S, McDonnell DP, Gaido KW. Bisphenol A interacts with the estrogen

- receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 Jul 25;142(1-2):203-14.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997 Nov-Dec;19(6):417-28.
- Green A, Barak S, Shine L, Kahane A, Dagan Y. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures. *Chronobiol Int*. 2020 Mar;37(3):414-424.
- Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2160-6.
- Gümüş B, Yiğitöğlü MR, Lekili M, Uyanik BS, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Effect of long-term alcohol abuse on male sexual function and serum gonadal hormone levels. *Int Urol Nephrol*. 1998;30(6):755-9.
- Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and Male Fertility. *World J Mens Health*. 2017 Aug;35(2):59-64.
- Guvvala PR, Sellappan S, Parameswaraiiah RJ. Impact of arsenic(V) on testicular oxidative stress and sperm functional attributes in Swiss albino mice. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Sep;23(18):18200-10.
- Han S, Zhang H, Liu X, Wen F, Li B, Bie Z, Qiu H, Hu J. Enhanced autophagy reversed aflatoxin B1-induced decrease in lactate secretion of dairy goat Sertoli cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023 Jul 1;259:115063.
- Han X, Huang Q. Environmental pollutants exposure and male reproductive toxicity: The role of epigenetic modifications. *Toxicology*. 2021 May 30;456:152780.
- Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):322-8.e1.
- Haque F, Fan C. Fate of microplastics under the influence of climate change. *iScience*. 2023 Aug 16;26(9):107649.
- Hassine MBH, Venditti M, Rhouma MB, Minucci S, Messaoudi I. Combined effect of polystyrene microplastics and cadmium on rat blood-testis barrier integrity and sperm quality. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Apr;30(19):56700-56712.
- Heinz A, Rommelspacher H, Gräf KJ, Kürten I, Otto M, Baumgartner A. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: comparison with healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 1995 Jan 31;56(1):81-95.

- Henriques MC, Loureiro S, Fardilha M, Herdeiro MT. Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. *Reprod Toxicol*. 2019 Apr;85:93-103.
- Hernández-Ochoa I, García-Vargas G, López-Carrillo L, Rubio-Andrade M, Morán-Martínez J, Cebrián ME, Quintanilla-Vega B. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reprod Toxicol*. 2005 Jul-Aug;20(2):221-8.
- Hikim AP, Lue YH, Wang C, Reutrakul V, Sangsuwan R, Swerdloff RS. Post-testicular antifertility action of triptolide in the male rat: evidence for severe impairment of cauda epididymal sperm ultrastructure. *J Androl*. 2000 May-Jun;21(3):431-7.
- Hoang-Thi AP, Dang-Thi AT, Phan-Van S, Nguyen-Ba T, Truong-Thi PL, Le-Minh T, Nguyen-Vu QH, Nguyen-Thanh T. The Impact of High Ambient Temperature on Human Sperm Parameters: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2022 Apr;51(4):710-723.
- Hu Y, Li Q, Qian Z, BeiXiao, Luo K, Luo N. Joint Analysis of Genome-wide DNA Methylation and Transcription Sequencing Identifies the Role of BAX Gene in Heat Stress-Induced-Sertoli Cells Apoptosis. *Reprod Sci*. 2024 May;31(5):1311-1322.
- Huang G, Yuan M, Zhang J, Li J, Gong D, Li Y, Zhang J, Lin P, Huang L. IL-6 mediates differentiation disorder during spermatogenesis in obesity-associated inflammation by affecting the expression of Zfp637 through the SOCS3/STAT3 pathway. *Sci Rep*. 2016 Jun 22;6:28012.
- Huang W, Liu M, Xiao B, Zhang J, Song M, Li Y, Cao Z. Aflatoxin B1 disrupts blood-testis barrier integrity by reducing junction protein and promoting apoptosis in mice testes. *Food Chem Toxicol*. 2021 Feb;148:111972.
- Ibeh IN, Uraih N, Ogonar JI. Dietary exposure to aflatoxin in human male infertility in Benin City, Nigeria. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994 Jul-Aug;39(4):208-14.
- Ijaz MU, Ishtiaq A, Tahir A, Alvi MA, Rafique A, Wang P, Zhu GP. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of genkwanin against aflatoxin B1-induced testicular toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023 Dec 15;481:116750.
- Ikechebelu JI, Adinma JI, Orié EF, Ikegwuonu SO. High prevalence of male infertility in southeastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2003 Nov;23(6):657-9.
- Ilechukwu I, Ehigiator BE, Ben IO, Okonkwo CJ, Olorunfemi OS, Modo UE, Ilechukwu CE, Ohagwa NJ. Chronic toxic effects of polystyrene microplastics on reproductive parameters of male rats. *Environ Anal Health Toxicol*. 2022 Jun;37(2):e2022015-0.
- Iwasa T, Matsuzaki T, Murakami M, Kinouchi R, Ogata R, Kuwahara A, Yasui T, Irahara M. Neonatal lipopolysaccharide exposure attenuates the ho-

- motypic stress-induced suppression of LH secretion in adulthood in male rat. *Int J Dev Neurosci.* 2009 Jun;27(4):345-9.
- Jain M, Singh M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 7, 2023.
- Jallow A, Xie H, Tang X, Qi Z, Li P. Worldwide aflatoxin contamination of agricultural products and foods: From occurrence to control. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2021; 20:2332–2381.
- Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):154-62.
- Jenkins TG, Aston KI, Cairns B, Smith A, Carrell DT. Paternal germ line aging: DNA methylation age prediction from human sperm. *BMC Genomics.* 2018 Oct 22;19(1):763.
- Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, Irvine DS, Wang C, Jouannet P, Brazil C, Paasch U, Salzbrunn A, Skakkebak NE, Andersson AM. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod.* 2014 Aug;29(8):1801-9.
- Ji H, Miao M, Liang H, Shi H, Ruan D, Li Y, Wang J, Yuan W. Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Sci Rep.* 2018 Dec 3;8(1):17548.
- Jin X, Li QH, Sun J, Zhang M, Xiang YQ. Porcine β -defensin-2 alleviates AF-B1-induced intestinal mucosal injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023 Jun 23;262:115161.
- Jing J, Peng Y, Fan W, Han S, Peng Q, Xue C, Qin X, Liu Y, Ding Z. Obesity-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction negatively affect sperm quality. *FEBS Open Bio.* 2023 Apr;13(4):763-778.
- Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS.* 2001 May;109(5):333-44.
- Jung A, Leonhardt F, Schill WB, Schuppe HC. Influence of the type of underwear and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):1022-7.
- Jurewicz J, Dziewirska E, Radwan M, Hanke W. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 23;16(1):109.
- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. *Am J Mens Health.* 2018 May;12(3):575-583.

- Kalender S, Uzun FG, Demir F, Uzunhisarcıklı M, Aslanturk A. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food Chem Toxicol.* 2013 May;55:456-62.
- Kamali K, Atarod M, Sarhadi S, Nikbakht J, Emami M, Maghsoudi R, Salimi H, Fallahpour B, Kamali N, Momtazan A, Ameli M. Effects of electromagnetic waves emitted from 3G+ wi-fi modems on human semen analysis. *Urologia.* 2017 Oct 25;84(4):209-214.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E480-4.
- Karmon AE, Toth TL, Chiu YH, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE; Earth Study Team. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology.* 2017 Mar;5(2):354-361.
- Katsikantami I, Sifakis S, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Kalantzi OI, Tsatsakis AM, Rizos AK. A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int.* 2016 Dec;97:212-236.
- Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol.* 2014 Jul;44(6):467-98.
- Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 9;16(1):118.
- Khan R, Anwar F, Ghazali FM. A comprehensive review of mycotoxins: Toxicology, detection, and effective mitigation approaches. *Heliyon.* 2024 Mar 23;10(8):e28361.
- Kim JH, Park SJ, Kim TS, Park HJ, Park J, Kim BK, Kim GR, Kim JM, Huang SM, Chae JI, Park CK, Lee DS. Testicular hyperthermia induces Unfolded Protein Response signaling activation in spermatocyte. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 May 17;434(4):861-6.
- Kim S, Han D, Ryu J, Kim K, Kim YH. Effects of mobile phone usage on sperm quality - No time-dependent relationship on usage: A systematic review and updated meta-analysis. *Environ Res.* 2021 Nov;202:111784.
- Kim YJ, Kim JM. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod.* 2015 Dec;19(4):167-80.
- Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, Akyolcu MC. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res.* 2007 Winter;120(1-3):82-91.

- Kniewald J, Jakominić M, Tomljenović A, Simić B, Romać P, Vranesić D, Kniewald Z. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *J Appl Toxicol*. 2000 Jan-Feb;20(1):61-8.
- Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016 Aug;29:77-89.
- Korkmaz O, Karaşör ÖF, Soleimanzadeh A, Bucak MN, Küçükgünay S, Kul M. Üremede Leptinlerin Etkisi. *J Cumhuriyet Univ Health Sci Inst*. 2024;9(1):98-114.
- Korkmaz, O. (2024). The role of kisspeptin in female and male reproduction. *Journal of Medical Topics and Updates*, 3(1), 31-39.
- Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med*. 2015 Apr;127(3):338-41.
- Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Oct-Dec;8(4):191-6.
- Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: experience over 18 years. *Fertil Steril*. 2005 Dec;84(6):1657-61.
- Lafuente R, García-Blàquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):880-96.
- Lakatos E, Szabó G, F Szigeti J, Balog P. A pszichés jóllét, az életmód és a termékenység összefüggései [Relationships between psychological well-being, lifestyle factors and fertility]. *Orv Hetil*. 2015 Mar 22;156(12):483-92. Hungarian.
- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson AM. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect*. 2014 May;122(5):478-84.
- Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol*. 2017 Oct 15;186(8):910-917.
- Latif T, Lindahl-Jacobsen R, Mehlsen J, Eisenberg ML, Holmboe SA, Pors K, Brinth L, Skouby SO, Jørgensen N, Jensen TK. Semen quality associated with subsequent hospitalizations - Can the effect be explained by socio-economic status and lifestyle factors? *Andrology*. 2018 May;6(3):428-435.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2023 Mar 1;29(2):157-176.

- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):646-659.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):625-30.e1-4.
- Li J, Pang G, Ren F, Fang B. Chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in rats could be partly relieved under high-fat diet. *Chemosphere*. 2019 Aug;229:94-102.
- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):116-23.
- Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ, Hardy DO, Sottas CM, Li XK, Hardy MP. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 20;105(20):7218-22.
- Lin LX, Cao QQ, Zhang CD, Xu TT, Yue K, Li Q, Liu F, Wang X, Dong HJ, Huang SC, Jian FC. Aflatoxin B1 causes oxidative stress and apoptosis in sheep testes associated with disrupting rumen microbiota. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022 Mar 1;232:113225.
- Lin Y, Chen Z, Qian Q, Wang Y, Xiu X, Ou P, Fang J, Li G. Effects of paternal obesity on maternal-neonatal outcomes and long-term prognosis in adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 30;14:1114250.
- Lin YC, Yao PL, Richburg JH. FasL gene-deficient mice display a limited disruption in spermatogenesis and inhibition of mono-(2-ethylhexyl) phthalate-induced germ cell apoptosis. *Toxicol Sci*. 2010 Apr;114(2):335-45.
- Liu C, Duan W, Li R, Xu S, Zhang L, Chen C, He M, Lu Y, Wu H, Pi H, Luo X, Zhang Y, Zhong M, Yu Z, Zhou Z. Exposure to bisphenol A disrupts meiotic progression during spermatogenesis in adult rats through estrogen-like activity. *Cell Death Dis*. 2013 Jun 20;4(6):e676.
- Liu K, Li Y, Zhang G, Liu J, Cao J, Ao L, Zhang S. Association between mobile phone use and semen quality: a systemic review and meta-analysis. *Andrology*. 2014 Jul;2(4):491-501.
- Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Talaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1262-3.
- Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. *Fertil Steril*. 1951 May-Jun;2(3):187-204.

- Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, Izumo K, Tatsuta N, Sakamoto M, Terada Y. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. *Environ Res.* 2019 Jan;168:357-363.
- Mahmoud A, Kiss P, Vanhoorne M, De Bacquer D, Comhaire F. Is inhibin B involved in the toxic effect of lead on male reproduction? *Int J Androl.* 2005 Jun;28(3):150-5.
- Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, Sagone P, Gadda F, Bosari S, Rocco F, Colpi GM. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):1042-6.
- Mann U, Shiff B, Patel P. Reasons for worldwide decline in male fertility. *Curr Opin Urol.* 2020 May;30(3):296-301.
- Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci.* 2016 Jan 15;145:265-73.
- Marchiani S, Tamburrino L, Farnetani G, Muratori M, Vignozzi L, Baldi E. Acute effects on human sperm exposed in vitro to cadmium chloride and diisobutyl phthalate. *Reproduction.* 2019 Sep 1;158(3):281-290.
- Maskey S, Rijal H. Correlation of Body Mass Index on Semen Parameters. *J Nepal Health Res Counc.* 2022 Mar 13;19(4):838-843.
- McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):373-80.
- Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):252-7.
- Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett.* 2014 Oct 15;230(2):146-56.
- Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ Res.* 2015 Feb;137:292-8.
- Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl.* 2007 Jan-Feb;28(1):170-5.
- Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995 Aug;18(4):169-84.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016 Aug 9;134(6):441-50.

- Min KB, Min JY. Exposure to environmental noise and risk for male infertility: A population-based cohort study. *Environ Pollut*. 2017 Jul;226:118-124.
- Minamiyama Y, Ichikawa H, Takemura S, Kusunoki H, Naito Y, Yoshikawa T. Generation of reactive oxygen species in sperms of rats as an earlier marker for evaluating the toxicity of endocrine-disrupting chemicals. *Free Radic Res*. 2010 Dec;44(12):1398-406.
- Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):864-70.
- Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Chiu YH, Gaskins AJ, Nassan FL, Dadd R, Petrozza J, Hauser R, Chavarro JE; Earth Study Team. Secular trends in semen parameters among men attending a fertility center between 2000 and 2017: Identifying potential predictors. *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 2):1297-1303.
- Montano L, Ceretti E, Donato F, Bergamo P, Zani C, Viola GCV, Notari T, Pappalardo S, Zani D, Ubaldi S, Bollati V, Consoles C, Leter G, Trifuoggi M, Amoresano A, Lorenzetti S; FASt study group. Effects of a Lifestyle Change Intervention on Semen Quality in Healthy Young Men Living in Highly Polluted Areas in Italy: The FASt Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus*. 2022 Jan;8(1):351-359.
- Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):919-24.
- Nassan FL, Jensen TK, Priskorn L, Halldorsson TI, Chavarro JE, Jørgensen N. Association of Dietary Patterns With Testicular Function in Young Danish Men. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 5;3(2):e1921610.
- Nelson CM, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril*. 1974 Jun;25(6):503-7.
- Nematollahi A, Kazeminasab F, Tavalaei M, Marandi SM, Ghaedi K, Nazem MN, Nasr-Esfahani MH. Effect of aerobic exercise, low-fat and high-fat diet on the testis tissue and sperm parameters in obese and nonobese mice model. *Andrologia*. 2019 Jul;51(6):e13273.
- Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect*. 2009 Jun;117(6):879-85.
- Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):74-82.e7.
- Othman H, Ammari M, Sakly M, Abdelmelek H. Effects of prenatal exposure to WIFI signal (2.45GHz) on postnatal development and behavi-

- or in rat: Influence of maternal restraint. *Behav Brain Res.* 2017 May 30;326:291-302.
- Owumi SE, Akinwunmi AO, Nwozo SO, Arunsi UO, Oyelere AK. Aflatoxin B1-induced dysfunction in male rats' reproductive indices were abated by *Sorghum bicolor* (L.Moench) hydrophobic fraction. *Reprod Toxicol.* 2023 Sep;120:108425.
- Owumi SE, Irozuru CE, Arunsi UO, Faleke HO, Oyelere AK. Caffeic acid mitigates aflatoxin B1-mediated toxicity in the male rat reproductive system by modulating inflammatory and apoptotic responses, testicular function, and the redox-regulatory systems. *J Food Biochem.* 2022 May;46(5):e14090.
- Panara K, Masterson JM, Savio LF, Ramasamy R. Adverse Effects of Common Sports and Recreational Activities on Male Reproduction. *Eur Urol Focus.* 2019 Nov;5(6):1146-1151.
- Pang J, Cao QF, Sun ZY. [Impact of zearalenone on male fertility: An update]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016 Nov;22(11):1034-1037.
- Panuwet P, Ladva C, Barr DB, Prapamontol T, Meeker JD, D'Souza PE, Maldonado H, Ryan PB, Robson MG. Investigation of associations between exposures to pesticides and testosterone levels in Thai farmers. *Arch Environ Occup Health.* 2018 Jul 4;73(4):205-218.
- Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E Jr, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2008 Aug;90(2):278-83.
- Patel P, Shiff B, Kohn TP, Ramasamy R. Impaired sleep is associated with low testosterone in US adult males: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *World J Urol.* 2019 Jul;37(7):1449-1453.
- Paul C, Teng S, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. *Biol Reprod.* 2009 May;80(5):913-9.
- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol.* 2019 Oct;202(4):674-681.
- Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. *Basic Clin Androl.* 2019 May 13;29:6.
- Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol a and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007-2013. *Environ Health Perspect.* 2014 Aug;122(8):775-86.

- Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008 May-Jun;14(3):233-42.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchietomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):941-7.
- Philippov OS, Radionchenko AA, Bolotova VP, Voronovskaya NI, Potemkina TV. Estimation of the prevalence and causes of infertility in western Siberia. *Bull World Health Organ*. 1998;76(2):183-7.
- Pickova D, Ostry V, Toman J, Malir F. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 3;13(6):399.
- Pollard SH, Cox KJ, Blackburn BE, Wilkins DG, Carrell DT, Stanford JB, Porucznik CA. Male exposure to bisphenol A (BPA) and semen quality in the Home Observation of Periconceptional Exposures (HOPE) cohort. *Reprod Toxicol*. 2019 Dec;90:82-87.
- Potashnik G. A four-year reassessment of workers with dibromochloropropane-induced testicular dysfunction. *Andrologia*. 1983 Mar-Apr;15(2):164-70.
- Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016 Mar 29;23:36.
- Qiao B, He Y, Gao X, Liu H, Rao G, Su Q, Ruan Z, Tang Z, Hu L. Curcumin attenuates AFB1-induced duck liver injury by inhibiting oxidative stress and lysosomal damage. *Food Chem Toxicol*. 2023 Feb;172:113593.
- Qiu LL, Wang X, Zhang XH, Zhang Z, Gu J, Liu L, Wang Y, Wang X, Wang SL. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett*. 2013 May 23;219(2):116-24.
- Radwan M, Jurewicz J, Pola-ska K, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Exposure to ambient air pollution--does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? *Ann Hum Biol*. 2016;43(1):50-6.
- Radwan M, Wielgomas B, Dziewirska E, Radwan P, Kałużny P, Klimowska A, Hanke W, Jurewicz J. Urinary Bisphenol A Levels and Male Fertility. *Am J Mens Health*. 2018 Nov;12(6):2144-2151.
- Rana SV. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals--a review. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jul;160(1):1-14.
- Rao M, Xia W, Yang J, Hu LX, Hu SF, Lei H, Wu YQ, Zhu CH. Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. *Andrology*. 2016 Nov;4(6):1054-1063.

- Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 2015 Jul-Aug;17(4):668-75.
- Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, Parazzini F. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J.* 2017 Jun 24;16(1):37.
- Rizzoto G, Boe-Hansen G, Klein C, Thundathil JC, Kastelic JP. Acute mild heat stress alters gene expression in testes and reduces sperm quality in mice. *Theriogenology.* 2020 Dec;158:375-381.
- Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2019 Feb;58(1):173-191.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2776-83.
- Sadler-Riggelman I, Klukovich R, Nilsson E, Beck D, Xie Y, Yan W, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of testis pathology and Sertoli cell epimutations: generational origins of male infertility. *Environ Epigenet.* 2019 Aug 29;5(3):dvz013.
- Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 May;24(5):383-98.
- Salas-Huetos A, Babio N, Carrell DT, Bulló M, Salas-Salvadó J. Adherence to the Mediterranean diet is positively associated with sperm motility: A cross-sectional analysis. *Sci Rep.* 2019 Mar 4;9(1):3389.
- Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2017 Jul 1;23(4):371-389.
- Samavat J, Natali I, Degl'Innocenti S, Filimberti E, Cantini G, Di Franco A, Danza G, Seghieri G, Lucchese M, Baldi E, Forti G, Luconi M. Acrosome reaction is impaired in spermatozoa of obese men: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1274-1281.e2.
- Sciorio R, Tramontano L, Esteves SC. Effects of mobile phone radiofrequency radiation on sperm quality. *Zygote.* 2022 Apr;30(2):159-168.
- Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology.* 2017 Jul;5(4):640-663.
- Sengupta P, Borges E Jr, Dutta S, Krajewska-Kulak E. Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Hum Exp Toxicol.* 2018 Mar;37(3):247-255.

- Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. *Am J Mens Health*. 2017a Jul;11(4):1279-1304.
- Sengupta P, Nwagha U, Dutta S, Krajewska-Kulak E, Izuka E. Evidence for decreasing sperm count in African population from 1965 to 2015. *Afr Health Sci*. 2017b Jun;17(2):418-427.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Jul 16;11:66.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. 2016 Oct;70(4):635-645.
- Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*. 1996 Dec;48(6):835-50.
- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):452-5.
- Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1006-1011.e2.
- Singh R, Nath R, Mathur AK, Sharma RS. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian J Med Res*. 2018 Dec;148(Suppl):S92-S99.
- Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health*. 1999 Apr-Jun;5(2):116-22.
- Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod*. 2007 Feb;22(2):543-7.
- Srivastava S, Gupta P. Alteration in apoptotic rate of testicular cells and sperms following administration of Bisphenol A (BPA) in Wistar albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Aug;25(22):21635-21643.
- Stanton PG. Regulation of the blood-testis barrier. *Semin Cell Dev Biol*. 2016 Nov;59:166-173.
- Sullivan R. Epididymosomes: a heterogeneous population of microvesicles with multiple functions in sperm maturation and storage. *Asian J Androl*. 2015 Sep-Oct;17(5):726-9.
- Sumner RN, Tomlinson M, Craigon J, England GCW, Lea RG. Independent and combined effects of diethylhexyl phthalate and polychlorinated biphenyl 153 on sperm quality in the human and dog. *Sci Rep*. 2019 Mar 4;9(1):3409.

- Supriya C, Girish BP, Reddy PS. Aflatoxin B1-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats: Possible Mechanism of Action. *Int J Toxicol.* 2014 May;33(3):155-161.
- Swami CG, Ramanathan J, Charan Jeganath C. Noise exposure effect on testicular histology, morphology and on male steroidogenic hormone. *Malays J Med Sci.* 2007 Jul;14(2):28-35.
- Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):62-8; discussion 105-8.
- Tainaka H, Takahashi H, Umezawa M, Tanaka H, Nishimune Y, Oshio S, Takeda K. Evaluation of the testicular toxicity of prenatal exposure to bisphenol A based on microarray analysis combined with MeSH annotation. *J Toxicol Sci.* 2012;37(3):539-48.
- Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Feb;8(2):613-28.
- Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2020 Apr;38(2):141-150.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991 Jul;6(6):811-6.
- Tiegs AW, Landis J, Garrido N, Scott RT Jr, Hotaling JM. Total Motile Sperm Count Trend Over Time: Evaluation of Semen Analyses From 119,972 Men From Subfertile Couples. *Urology.* 2019 Oct;132:109-116.
- Tiwari D, Vanage G. Mutagenic effect of Bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reprod Toxicol.* 2013 Sep;40:60-8.
- Tokat MA, Bilgic D, Yagcan H, Demirdag C. A factor whose effects on fertility are overlooked: climate change and its consequences. *Reprod Biomed Online* 2023; 47:103551.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):544-553.
- Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Titus L, Robboy SJ, Strohsnitter WC, Herbst AL, Adam E, Hyer M, Hoover RN. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):322.e1-8.
- Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypo-

- thalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones* (Athens). 2015 Oct-Dec;14(4):549-62.
- Vecoli C, Montano L, Andreassi MG. Environmental pollutants: genetic damage and epigenetic changes in male germ cells. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Dec;23(23):23339-23348.
- Viganò P, Chiaffarino F, Bonzi V, Salonia A, Ricci E, Papaleo E, Mauri PA, Pazzini F. Sleep disturbances and semen quality in an Italian cross sectional study. *Basic Clin Androl*. 2017 Aug 21;27:16.
- Wang S, Zhang K, Yao Y, Li J, Deng S. Bacterial Infections Affect Male Fertility: A Focus on the Oxidative Stress-Autophagy Axis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Oct 21;9:727812.
- Wang X, Zhang J, Xu W, Huang Q, Liu L, Tian M, Xia Y, Zhang W, Shen H. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk. *Sci Total Environ*. 2016 Nov 15;571:307-13.
- Wang Z, Li X, Wang T, Liao G, Gu J, Hou R, Qiu J. Lipidomic profiling study on neurobehavior toxicity in zebrafish treated with aflatoxin B1. *Sci Total Environ*. 2023 Nov 10;898:165553.
- Wei Z, Wang Y, Wang S, Xie J, Han Q, Chen M. Comparing the effects of polystyrene microplastics exposure on reproduction and fertility in male and female mice. *Toxicology*. 2022 Jan 15;465:153059.
- WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016; 88.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, 2021.
- Wu HJ, Liu C, Duan WX, Xu SC, He MD, Chen CH, Wang Y, Zhou Z, Yu ZP, Zhang L, Chen Y. Melatonin ameliorates bisphenol A-induced DNA damage in the germ cells of adult male rats. *Mutat Res*. 2013 Apr 15;752(1-2):57-67.
- Wu W, Chen Y, Cheng Y, Tang Q, Pan F, Tang N, Sun Z, Wang X, London SJ, Xia Y. Association between ambient particulate matter exposure and semen quality in fertile men. *Environ Health*. 2022 Jan 16;21(1):16.
- Wu YQ, Rao M, Hu SF, Ke DD, Zhu CH, Xia W. Effect of transient scrotal hyperthermia on human sperm: an iTRAQ-based proteomic analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Aug 12;18(1):83.
- Xiao L, Wang Q, Ni H, Xu T, Cai X, Dai T, Wang L, Song C, Li Y, Li F, Meng T, Sheng H, Yu X, Zeng Q, Guo P, Zhang X. Effects of temperature anomaly on sperm quality: A multi-center study of 33,234 men. *Heliyon*. 2024 Feb 22;10(5):e26765.

- Xu R, Zhong Y, Li R, Li Y, Zhong Z, Liu T, Wang Q, Lv Z, Huang S, Duan YG, Zhang X, Liu Y. Association between exposure to ambient air pollution and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2023 Apr 20;870:161892.
- Yang C, Ning X, Wang B, Tian T, Chen Y, Ma L, Wang L. Association between spectrum of mycotoxins and semen quality: A cross-sectional study in Beijing, China. *J Hazard Mater.* 2024 Sep 5;476:135124.
- Yu K, Zhang J, Cao Z, Ji Q, Han Y, Song M, Shao B, Li Y. Lycopene attenuates AFB1-induced renal injury with the activation of the Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice. *Food Funct.* 2018 Dec 13;9(12):6427-6434.
- Yu W, Ye T, Zhang Y, Xu R, Lei Y, Chen Z, Yang Z, Zhang Y, Song J, Yue X, Li S, Guo Y. Global estimates of daily ambient fine particulate matter concentrations and unequal spatiotemporal distribution of population exposure: a machine learning modelling study. *Lancet Planet Health.* 2023 Mar;7(3):e209-e218.
- Yuan HF, Shangguan HF, Zheng Y, Meng TQ, Xiong CL, Guan HT. Decline in semen concentration of healthy Chinese adults: evidence from 9357 participants from 2010 to 2015. *Asian J Androl.* 2018 Jul-Aug;20(4):379-384.
- Zamir-Nasta T, Pazhouhi M, Ghanbari A, Abdolmaleki A, Jalili C. Expression of cyclin D1, p21, and estrogen receptor alpha in aflatoxin G1-induced disturbance in testicular tissue of albino mice. *Res Pharm Sci.* 2021 Mar 5;16(2):182-192.
- Zarinara A, Zeraati H, Kamali K, Mohammad K, Rahmati M, Akhondi MM. The Success Rate and Factors Affecting the Outcome of Assisted Reproductive Treatment in Subfertile Men. *Iran J Public Health.* 2020 Feb;49(2):332-340.
- Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril.* 1995 Sep;64(3):599-603.
- Zenzes MT, Reed TE, Wang P, Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril.* 1996 Oct;66(4):614-9.
- Zhang FL, Ma HH, Dong PY, Yan YC, Chen Y, Yang GM, Shen W, Zhang XF. *Bacillus licheniformis* ameliorates Aflatoxin B1-induced testicular damage by improving the gut-metabolism-testis axis. *J Hazard Mater.* 2024 Apr 15;468:133836.
- Zhang H, Yin Y, Wang G, Liu Z, Liu L, Sun F. Interleukin-6 disrupts blood-testis barrier through inhibiting protein degradation or activating phosphorylated ERK in Sertoli cells. *Sci Rep.* 2014 Mar 3;4:4260.
- Zhang HT, Zhang Z, Cao J, Tang WH, Zhang HL, Hong K, Lin HC, Wu H, Chen Q, Jiang H. Ambient ozone pollution is associated with decreased

- semen quality: longitudinal analysis of 8945 semen samples from 2015 to 2018 and during pollution-control period in Beijing, China. *Asian J Androl.* 2019 Sep-Oct;21(5):501-507.
- Zhao T, Shen L, Ye X, Bai G, Liao C, Chen Z, Peng T, Li X, Kang X, An G. Prenatal and postnatal exposure to polystyrene microplastics induces testis developmental disorder and affects male fertility in mice. *J Hazard Mater.* 2023 Mar 5;445:130544.
- Zhao Y, Ao H, Chen L, Sottas CM, Ge RS, Li L, Zhang Y. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate affects the steroidogenesis in rat Leydig cells through provoking ROS perturbation. *Toxicol In Vitro.* 2012 Sep;26(6):950-5.
- Zhao Y, Zhu Q, Lin J, Cai J. Association of Exposure to Particulate Matter Air Pollution With Semen Quality Among Men in China. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5(2):e2148684.
- Zhao Z, Cai Y, Lin X, Liu N, Qin Y, Wu Y. The Role of Heat-Induced Stress Granules in the Blood-Testis Barrier of Mice. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 25;25(7):3637.
- Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):472-482.
- Ziani K, Ioniță-Mîndrican CB, Mititelu M, Neacșu SM, Negrei C, Moroșan E, Drăgănescu D, Preda OT. Microplastics: A Real Global Threat for Environment and Food Safety: A State of the Art Review. *Nutrients.* 2023 Jan 25;15(3):617.
- Zou P, Sun L, Chen Q, Zhang G, Yang W, Zeng Y, Zhou N, Li Y, Liu J, Ao L, Cao J, Yang H. Social support modifies an association between work stress and semen quality: Results from 384 Chinese male workers. *J Psychosom Res.* 2019 Feb;117:65-70.