

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**ELBİSTAN TERMİK SANTRALİNİN
ETRAFINDA YETİŞTİRİLEN SIĞIRLARIN
FOLİKÜL SIVILARINDA AĞIR METAL VE
OKSİTADİF STRES PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serkan Ali AKARSU

2014

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN _____

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Cahit KALKAN _____

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali RİŞVANLI _____

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Cahit KALKAN _____

Prof. Dr. Kadir SERVİ _____

Prof. Dr. Ali RİŞVANLI _____

.....

.....

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesinde büyük katkısı olan danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Ali RİŞVANLI'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca mesleki anlamda beni yetiştiren, her konuda olduğu gibi tez kapsamında da yardımlarını esirgemeyen Fırat Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Doğum ve Jinekoloji ABD Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlilerine katkılarından dolayı, Yüksek Lisans programımın her aşamasında, desteklerini esirgemedен hep yanımda olan aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
3.1. Ağır Metal Kirliliğinin Önemi.....	4
3.2. Ağır Metal Kirliliğinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi.....	6
4. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4.1. Folikül Sıvılarının Toplanması.....	15
4.2. Deney Düzeni.....	16
4.2.1. Deney 1.....	16
4.2.2. Deney 2.....	16
4.3. Folikül Sıvısında Ağır Metal Ölçümleri.....	16
4.4. Folikül Sıvısında Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümleri.....	16
4.5. İstatistiki analizler	18
5. BULGULAR.....	19
6. TARTIŞMA.....	22
7. KAYNAKLAR.....	26
8. ÖZGEÇMİŞ	31

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Folikül sıvıları içindeki ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 2. Folikül sıvıları içindeki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Elbistan Termik Santrali'nin çevreye saldığı gazlar.....	4
Şekil 2. Ovaryum üzerindeki foliküllerden folikül sıvısının aspire edilmesi.....	16
Şekil 3. Folikül sıvıları içindeki ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması	20
Şekil 4. Folikül sıvıları içindeki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.....	21

KISALTMALAR LİSTESİ

Al:	Alüminyum
ALA-D:	Delta aminolevülinik asit dehidraz
ALA-S:	Delta aminolevülinik asit sentetaz
As:	Arsenik
Cd:	Kadmiyum
CdCl₂:	Kadmiyum klorür
Co:	Kobalt
Cu:	Bakır
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
Fe:	Demir
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
GSH:	Glutasyon
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
Hg:	Cıva
HgCl₂:	Cıva klorür
LH:	Luteinleştirici hormon
Mg:	Magnezyum
MDA:	Malondialdehit
Ni:	Nikel
PGE₂:	Prostoglandin E ₂
Pb:	Kurşun
RNA:	Ribo Nükleik Asit
SOD:	Süperoksit dismutaz
Zn:	Çinko

1. ÖZET

Termik santraller, çevreye saldıkları zararlı gazlar ve tozlar aracılığıyla ağır metaller yaymaktadır. Bu ağır metallerden su, hava, toprak etkilenmektedir. Buna bağlı olarak insan ve hayvan sağlığı da zarar görmektedir. Çiftlik hayvanları her geçen yıl daha fazla artan yoğunlukta bu kirliliğe maruz kalmaktadır. Bu kirliliğin olası etkilerinden birisi de hayvanların üreme sistemi üzerine olmaktadır. Bu tezde Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen ineklerde ovaryum folikül sıvılarının ağır metal düzeylerinin tespit edilmesi ve folikül sıvısının biyokimyası üzerine olası etkilerini belirlemek için oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Elbistan Termik Santrali çevresindeki (n=25) ve Elâzığ'daki (n=14) mezbahalarda kesilen ineklere ait folikül sıvıları kullanıldı. Folikül sıvısında kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ölçümleri atomik absorpsiyon spektrometresi ile malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzey ölçümleri ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi spektrofotometre ile kolorimetrik olarak ölçüldü. Daha sonra elde edilen parametrelerin istatistikî analizleri yapıldı. Sonuç olarak; Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen ineklerin folikül sıvılarında Pb konsantrasyonunun ($22,27 \pm 1,73 \mu\text{g/dl}$, $P < 0,05$) ve Elazığ yöresinde yetiştirilenlerde ise MDA konsantrasyonun ($85,77 \pm 10,40 \mu\text{mol}$, $P < 0,05$) yüksek olduğu, ancak Cd, Hg, GSH düzeylerinin ve GSH-Px aktivitesinin farklı olmadığı tespit edildi ($P > 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Termik Santral, Foliküler Sıvı, Ağır Metal, Oksidatif Stres.

2. ABSTRACT

Evaluation of Heavy Metal and Oxidative Stress Parameter Levels in Follicular Fluid Grown Cattles around Elbistan Thermal Power Plant.

Thermal power plants release heavy metals to the environment through harmful gases and dust. Water, soil and weather have been affected by this gas and dust. According to this human and animal healthy have harmed. Livestock's have exposed to this pollutions various concentration passing every year. One of the possible effects of this pollution has been on the animals' reproductive system. In this thesis was aimed detection to the level of heavy metal in cattle, which are rising around Elbistan Thermal Power Plant and measuring the oxidative stress parameters to determine the possible effect of this heavy metal on the biochemistry of follicular fluid. For this purpose have been used follicular fluid which is belong to cow which is slaughtered in slaughter house Elbistan (n=25) and Elazig (n=14). In follicular fluid cadmium (Cd), lead (Pb) and mercury (Hg) have been measured with atomic absorption spectrometry and malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activity levels with measured with calorimetric spectrometer. After have been made in statistical analysis parameters was procured. As a result; Elbistan Thermal Power Plant breeding in cow follicular fluid Pb concentration ($22,27 \pm 1,73 \mu\text{g/dL}$, $P < 0.05$) and in Elazig reared in MDA concentration ($85,77 \pm 10,40 \mu\text{mol}$, $P < 0.005$) is high, but Cd, Hg, GSH levels and GSH-PX activity was found to be different ($P > 0,05$).

Key Words: Thermal plant, Follicular fluid, Heavy metal, Oxidative stress.

3. GİRİŞ

Gelişen teknoloji beraberinde çevresel kirliliği de getirmektedir. Çevre kirliliği insan ve diğer canlıların yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Çevre kirliliğinin olduğu yerlerde gerek insan gerekse hayvan ve bitki sağlığında olumsuzlukların görüldüğü aşikârdır. Bu kirlilik hava, su ve toprağın kirlenmesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla bu yörelerde yetişen hayvanlar sürekli olarak bu kirliliğe maruz kalmaktadır. Çevre kirliliğinin oluşmasında termik santrallerin payı büyüktür. Termik santraller çevreye toz ve zararlı gazlar yaymaktadır. Bu termik santrallerinin etrafındaki çiftlik hayvanları her geçen yıl bu kirliliğe çeşitli oranlarda daha fazla maruz kalmaktadır. Bu kirlilikten hayvanların iç organları da dolayısıyla üreme sistemi de olumsuz etkilenmektedir.

Sığır yetiştiriciliğinde döl tutmama, abortus ve seksüel siklulardaki düzensizlikler fertiliteye, dolayısıyla ekonomiye büyük zararlar vermektedir. Bu hayvanlarda bu tür problemlere sebep olan hormonal, enfeksiyöz çok sayıda faktör sayılabilmektedir. Ancak reproduktif toksikoloji içerisinde değerlendirilen nedenler üzerinde çok fazla durulmamıştır. Toksik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan infertilite içerisinde çevre kirliliğinin özellikle termik santrallerin önemli etkilerinin olması beklenebilir.

Hayatın devamlılığı için anahtar rol oynayan üreme fonksiyonu, yaş, beslenme, yaşam şekli, davranışlar, üreme kanalı enfeksiyonları, stres ve kimyasallar gibi pek çok faktör tarafından etkilenir. Üreme fonksiyonunun

herhangi bir nedenle sekteye uğraması, infertilite ve nüfus azalmasına, hatta bazı türler için soyun tükenmesine yol açabilir.

3.1. Ağır Metal Kirliliğinin Önemi

Her ülke teknolojisini ve enerji kaynaklarını sürekli olarak geliştirmesi gerekmektedir. Ancak gelişen teknoloji, canlılar üzerinde tehlikeli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu tehlikeyi ağırlıklı olarak enerji üretmek amacıyla kurulan santraller yaratmaktadır. Çevre kirliliği canlıların yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Hayvanlar ve bitkiler konumu itibariyle çevre kirliliğine daha çok maruz kalmaktadır. Hayvanlardan bu kirlilikten dolayı yeterli verim alınamamakta aynı zamanda bu hayvanlardan sağlanan hayvansal ürünlerin tüketilmesinden dolayı insan sağlığı da etkilenmektedir.



Şekil 1. Elbistan Termik Santrali'nin çevreye saldığı gazlar.

Kirlenmenin en önemli göstergelerinden biri gittikçe artmakta olan ağır metal kirliliğidir. Ağır metallerin doğadaki dolaşımlarında döngüsel bir yollarının olmaması, hem çevreye hem de insan sağlığına daha fazla etki etmesine neden olmaktadır. Toksik etkilerinin, uzun yıllar yok olmaması, doğada ve biyosferde birikmeleri nedeniyle ağır metaller, kirleticiler arasında önemli bir yere sahiptirler. Tarımsal bölge atmosferine özellikle termik santraller aracılığıyla ağır metal salınması bu bölgedeki toprağın metal yüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Topraktaki ağır metal içeriğinin artışı bitki dokularındaki ağır metal birikimini artırmaktadır. Bu durum bitkilerin fizyolojik fonksiyonlarını inhibe veya bloke etmektedir ya da bitkileri beslenme için kullanılamaz hale getirmektedir. Ağır metaller bitkiler vasıtasıyla gıda zincirine girmekte ve bu şekilde insan ve hayvan vücuduna taşınmaktadır. Yemler vasıtasıyla hayvan vücuduna taşınan ağır metaller meme bezlerine kadar geçmekte ve bu yolla süt ve süt ürünlerine bulaşmaktadır (72).

Çevre kirleticileri hava, kara, su, toprak ve bitkilerde bulunur. Bu kirleticiler kimyasal stabilite ve lipofilik karakteri nedeniyle hayvansal gıdalar ve insan dokularında birikirler (27).

Ağır metaller çok çeşitli kaynaklardan ortaya çıkabilmeleri, yaygın kirlenme nedeni oluşturmaları, çevre koşullarına dayanıklı olmaları, daima biyolojik sistemlere yönelik etki göstermeleri ve kolaylıkla besin zincirine girerek canlılarda artan yoğunluklarda birikebilmeleri nedeniyle diğer kimyasal kirleticiler arasında ayrı bir önem taşırlar (13).

Cıva, Pb ve Cd yaygın olarak görülen çevresel kirleticilerdir. Bu kirleticilerle aynı ortamlarda uzun dönem bulunan canlıların birçok doku ve organında tespit edilebilirler (14).

Vücuda çeşitli yollarla giren ağır metallerin değişik biyolojik fonksiyonları etkilediği ve hücrel strese sebep olduğu bilinmektedir. Ağır metal toksisitesinin hücrel hedefleri arasında böbrek, karaciğer, immün sistem ve sinir sistemi yer almaktadır (37).

3.2. Ağır Metal Kirliliğinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi

Çağımızda doğal dengeyi, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden en önemli tehlikelerin başında çevre sorunları gelmektedir. Hızla artan dünya nüfusunun beslenmesi, gelişen endüstrilerin ve daha uygar yaşam düzeyi sağlama amacı ile sürdürülen çabaların istenilmeyen bir sonucu olarak ortaya çıkan bu konu günümüzde giderek artan boyutlarda önemini korumaktadır. Artan çevre kirliliği insan ve hayvanların sağlığını tehdit etmektedir. Özellikle çevre kirliliğinin yaygın olduğu bölgelerde çiftlik hayvanlarının sürekli bu kirliliğe maruz kalması sonucu hayvanların sağlığı ve buna bağlı olarak insan sağlığı olumsuz etkilenmektedir.

Hayvanlarda çevre kirliliğinin önemli zararlarından biri de üreme sistemi üzerine olmaktadır. Bu durum değişik çalışmalarla ortaya konmuştur. Çevre kirliliğinin artmasına yol açan önemli faktörlerden birisi de termik santrallerdir. Termik santrallerin havaya saldıgı gazlar ve tozlar çevreye Hg, Cd ve Pb gibi elementleri yaymaktadır. Söz konusu bu elementler vücut içerisine alındıktan sonra hayvanların üreme sistemine

kadar ulaşabilir. Eğer bu ağır metaller folikül sıvısına kadar ulaşıyorsa ovumu da etkileyerek fertilizasyonun aksamasına, abortusa, ölü doğumlara ve anomalili yavruların doğmasına yol açabilir. Çünkü bu ağır metaller folikül sıvısının biyokimyasal yapısını bozarak bu tür döl verimi aksamlarına sebep olabilir (37).

Ayrıca bilindiği gibi çoğu in vitro fertilizasyon çalışmalarında oosit kaynağı olarak mezbaha materyalleri kullanılmaktadır. Son zamanlarda mezbahalardan elde edilen oositlerle yapılan bu biyoteknolojik çalışmaların başarı oranlarının düşük olduğu da belirtilmektedir. Oositin içerisinde bulunduğu folikül sıvısının biyokimyasal özellikleri elbette ki oositin kalitesini ve yaşayabilirliğini etkileyebilecektir (27).

Çeşitli kimyasal maddelerin erkeklerde, anormal sperm konsantrasyonu ve hareketliliğine, bozulmuş spermatogenezise ve hormonal dengesizliğe yol açarak fertilitiyi olumsuz etkiledikleri bilinmektedir (24, 65).

Cıva, Pb ve Cd'un değişik türlerde çeşitli reproduktif faaliyetlere olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (44, 45, 62). Kurşunun koyunlarda ovaryumda değişikliklere sebep olduğu, mekanizması tam anlaşılmassa da seksüel olgunlaşmayı geciktirdiği ileri sürülmektedir (8). Massányi ve ark. (38) Cd'a maruz kalan dişilerin uterus ve ovaryumunda vakuolizasyon, konjesyon ve nekroz şekillendiğini bildirmektedirler. Lafuente ve ark. (34) ise Cd'un uygulama dozuna bağlı olarak hipofiz hormonlarının sekresyon mekanizmalarının aksattığını ileri sürmektedirler. Kadmiyum'un sıçan, kedi

ve gebe sığır miyometriyumunda kalsiyum kanallarını inhibe ederek kasılmaları tamamen engellediği saptanmıştır (28).

Cıvanın insan folikül sıvısı içinde biriktiği tespit edilmiştir (1). Cıva, Pb ve Cd'un küçük foliküllerin sıvılarında büyük foliküllerinkine göre farklı konsantrasyonlarda olduğu ileri sürülmektedir. Foliküler gelişim sırasında folikül sıvısının bileşimi kanın bileşimiyle benzerdir. Küçük foliküllerin sıvılarındaki elementlerin konsantrasyonlarının fazlalığı bu elementlere uzun süre maruz kaldığını göstermektedir (63). Hem kan serumunda hem de folikül sıvısında bulunan ağır metallerin konsantrasyonları kıyaslandığında, kan serumunda bu ağır metallerin konsantrasyonunun 2 katı kadar daha fazla olduğu bildirilmektedir (74).

Ağır metal kirliliğinin hem hayvan hem de insan üreme fonksiyonları üzerine önemli olumsuz etkileri vardır. Bu toksik elementlerin fertilité üzerine olan olumsuz etkilerinin, folikül sıvısı içerisinde miktarlarının artması ve granüloza hücrelerine zarar vermelerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu da dişi fertilité için önemli rol oynayan hormonların üretiminde aksaklıklara yol açmaktadır. Ayrıca folikül sıvısı içinde artan ağır metallerin oosit kalitesini de olumsuz etkilediği bilinmektedir (11).

Cıva biyomagnifikasyon özelliği ile en son olarak insanda yüksek konsantrasyonlarda birikir. İnsanlarda mesleki olarak metil cıvaya maruz kalma sonucu sperm canlılığında, motilitesinde ve sayısında düşmeler bildirilmiştir (29). İçme suyuyla 12 hafta boyunca 4 ppm düzeyinde $HgCl_2$ verilen farelerde testis ağırlıklarında ve epididimal sperm sayısında azalma ile histopatolojik olarak testis dokusunda dejeneratif lezyonlar tespit

edilmiştir (39). İn vitro olarak insan spermeleri 800 µmol konsantrasyonda Hg ile muamele edildiğinde, sperm disfonksiyonu ile sonuçlanan DNA kırılmalarına, akrozom reaksiyon oranında ve sperm canlılığında azalmaya neden olmuştur (4). İçme suyuyla 90 gün boyunca HgCl₂ verilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada (9), serum ve testiküler 17 β-östradiol düzeylerinde azalma ve serum testosteron düzeyinde artış görülmüştür. Doza bağlı olarak epididimal sperm sayısında, motilitesinde ve antioksidan enzimlerin aktivitelerinde belirgin bir azalma saptanmıştır. Yine HgCl₂, sertoli hücresi spesifik hormonu inhibin B üretimini önemli derecede düşürmüştür; ayrıca sertoli hücresi canlılığını %10-15 oranında azaltmıştır (43). Cıva fertilité indeksinde yetersizlik, sperm sayısında düşme, terato ve astenozoospermiye yol açarken, dişilerde fertilitéde düşme meydana getirir (31). Yüksek oranda Hg'ya maruz kalmanın libidoda azalmaya neden olabileceği ve patolojik immün reaksiyonlara yol açarak fertilitéyi etkileyebileceği ileri sürülse de, ejakülatta bulunan Hg düzeyi ile ejakülat kalitesi ve fertilité indeksi arasında paralellik olmadığı, aksi görüş olarak sunulmuştur (32).

Ağır metal olan kurşun geçmişte şimdi olandan daha az oranda kullanılmasına rağmen diğer ağır metallere göre yaşam alanında daha uzun süre kalmaktadır. Kurşun metal, madencilik, arıtma, asit pilleri gibi endüstrileri içeren çoğu alanda kullanılır ve çevrede geniş bir alana dağılarak önemli bir sağlık problemi oluşturur. Bu nedenle insan ve hayvanlar düşük miktarda da olsa Pb ile kontamine olmuş yiyecek, su ve yakıt katkılarına maruz kalmaktadır (15). Kurşun insan ve deney

hayvanlarında reproduktif toksin olarak bilinir. Sterilite, tekrarlayan abortus, düzensiz menstruasyon durumlarına kurşun bazlı endüstrilerde çalışan kadınlarda daha sık rastlandığı görülmüştür. Kurşunun 40 µg/100 ml'lik bir kan konsantrasyonunun ovulasyon mekanizmalarında bozukluklara ve aksamalara sebep olduğu bildirilmektedir (69). Angell ve Lavary (2) yaklaşık 25 µg/100 ml Pb konsantrasyonuna sahip gebe kadınlarda prematüre membran yırtığı, erken doğum ve preeklampsiya riskinin daha fazla olduğunu bildirmektedirler.

Kurşun toksitesinin ana hedefi kırmızı kan hücreleri (20), merkezi ve çevresel sinir sistemi (71), böbrekler (21) ve reproduktif sistemdir. Kurşun sıçanlarda (25) ve insanlarda (3) testiküler hasara (6, 48), düşen sperm üretimine ve böylece steriliteye sebep olur. Reprodüktif toksin olarak geniş bir geçmişe sahip olan Pb'un etkisi ya gebelik başlangıcında direk fetüsün üzerine ya da indirek olarak baba tarafından veya anne tarafından çiftleşme sırasında veya öncesinde görülmüştür (5, 61).

Deneyisel çalışmalarda Pb'un farelerde ovaryan siklusa düzensizliklere sebep olduğu (33) ya da fare ve sıçanlarda gebe kalma oranlarını düşürdüğü (60) belirlenmiştir. Yine Pb'a maruz kalan ratlarda östrüs siklusunda değişiklik, korpus luteum sayısında düşme ve streroidojeneziste azalma gözlemlenmiştir (69).

Kurşun bazlı endüstrilerde çalışan kadınlar üzerine yapılan birkaç çalışmada bu ağır metalin artan sterilite insidensine, abortus oranının artmasına, prematüre doğuma, postnatal ölümlerin artmasına (19, 57, 69) ve bununla birlikte pubertasta gecikmeye (56) sebep olduğu gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerine yapılan birkaç çalışmada da aynı bozukluklara rastlanmıştır. Menstrurasyonun çeşitli dönemlerinde uzun süreli olarak Pb'ye maruz kalan *Rhesus* maymunlarında plazma progesteron konsantrasyonunda düşme (36) ve lüteal fonksiyonlarda azalma gözlemlenmiştir (18). Aynı şekilde kronik bir şekilde Pb'ye maruz bırakılan *Sinomolgus* maymunlarında ovulasyonun bozulmamasına rağmen plazma LH, FSH, PGE₂ konsantrasyonunda düşme görülmüştür (17).

Kurşuna maruz kalan kadınlarda yapılan çalışmalarda spontan abortuslar, bebeklerin doğum ağırlığında düşüklük (47), minör konjenital bozukluklar (55), infertilite ve ovaryan fonksiyonlarda bozukluklara (49) rastlandığı bildirilmektedir.

Hilderbrand ve ark. (25) kan Pb seviyesi 30 ile 53 µg/100 ml olan dişi sıçanlarda en çok sırayla östrüs siklusunda düzensizlik, korpus lüteum sayısında düşüklük ve ovaryumun folikül kist sayısında artışı rapor etmişlerdir.

Pillai ve ark. (53) yaptıkları bir çalışmada Pb'un hipofiz membran fonksiyonlarını etkileyebileceği, reseptör ilişkisinde ve hipofiz hormonlarının salgı mekanizmasını değiştirebileceği gösterilmiştir.

Sperm Pb konsantrasyonu yüksek olan erkeklerde, sperm kromatin yapısı bozulmaktadır. Sperm sayısı, motilite ve normal morfolojide azalma, testiküler atrofi, eklenti bezlerinin ağırlıklarında değişimler ve hipotalamus-testis-hipofiz aksisinde bozulmalar meydana gelirken dişilerde spontan abortuslar, nöral tüp defektleri göze çarpar (12, 31).

Bilindiği gibi selenyum sperm üretiminde ve fonksiyonlarında önemli rol oynayan antioksidan bir maddedir (68, 74). Gustafson ve ark. (23) Pb'un selenyum metabolizmasına etki ettiğini ve dolayısıyla indirek olarak hormon sekresyonunu engellediğini ileri sürmektedir.

Toksik metallerin bir kısmı kimi enzimlerin tiyol gruplarıyla etkileşerek enzimatik aktiviteyi azaltırlar. Kurşun delta aminolevülinik asit dehidraz, platin ve Ni ise delta aminolevülinik asit sentetaz enzimini inhibe eder. Kadmiyum GSH-Px, süperoksit dismutaz ve GSH düzeylerini azaltarak testislerin antioksidan sistemini bozar. Hücre içine giren metaller hücresel fonksiyonları bozarlar. Metilcıva ve Co mikrozomal enzimleri inhibe ederken, Cd lizozomları etkiler. Kurşun proksimal hücre çekirdeklerinde birikerek DNA, RNA ve protein sentezini uyarır (10, 36, 64). On üç hafta boyunca Cd, Pb ve As'e maruz bırakılan sıçanlardan alınan primer spermatositlerde belirgin bir DNA hasarı saptanmış; bu metallerin testisler üzerine etkilerinin bu şekilde gerçekleştiği ileri sürülmüştür (46).

Kadmiyum periyodik tabloda IIb grubuna ait bir toksik metaldir. Kadmiyum doğada düşük konsantrasyonda ağırlıklı olarak Zn, Pb ve Cu ile ilişkili olarak bulunur. Doğada var olan bu ağır metal çeşitli yollarla insan ve hayvan vücuduna girmektedir (67).

Kadmiyum daha çok endüstrileşmiş ülkelerde gözlenen önemli kirleticilerden biridir (7). Nampoothiri ve Gupta (45) tarafından yapılan çalışmada Cd ve Pb gonadotropin ilişkisini değiştirerek granüloza hücrelerinin steroidojenik enzim aktivitesinde azalmaya, hormonların üretiminde disfonksiyona dolayısıyla infertiliteye sebep olduğunu ileri

sürülmektedir. Toplumda Cd kirliliğinin iki ana kaynağı yiyecekler ve sigara içiciliğidir. Zenzes ve ark. (75) Cd'un sigara içenlerin ovaryumunda biriktiğini ve oosit kalitesini doza bağımlı olarak etkilediğini ileri sürmektedirler. Mlynarcikova ve ark. (42) sigara içenlerde sigara bileşenlerinin (Cd, nikotin ve kotinin) zararlı etkilerini rapor ettikleri çalışmada, intrafoliküler gelişimi bozabileceğini ve infertiliteye sebep olacağını bildirmektedirler.

Otuz gün boyunca çeşitli konsantrasyonlarda günde $\geq 1,0$ mg/l Cd maruz kalan *Xenopus leavis* cinsi Amerikan kurbağasında gelişen oosit sayısında düşme gözlemlenmiş; $\geq 2,5$ mg/l konsantrasyonunda maruz kalanlarda ise total oosit sayısında azalma ve ovaryum nekrozları görülmüştür (16).

Saksena ve Salmonsens (58) tarafından Golden hamsterlerinde yapılan bir çalışmada, 5 mg/kg veya daha yüksek dozlarda CdCl₂, LH dalgasına yakın verildiğinde ovulasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir. Ovulasyondaki bu başarısızlığın ovaryum nekrozu, hemoraji ve düşük serum LH konsantrasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Diöstrüsün farklı dönemlerinde günde 10-15 mg/kg CdCl₂'ye maruz kalan farelerde uygulama sonrası serum prolaktin oranı artmasına, FSH, LH ve progesteron seviyesi düşmesine bağlı olarak hipotalamo hipofiz ovaryum yolağın etkilendiği tespit edilmiştir (51).

Kadmiyumun üreme sistemi üzerine olan etkilerini hem doğrudan (testiküler ve hipofiz-hipotalamus toksisitesi) hem de dolaylı (hormon salgılanmasını değiştirerek) yolla yapar. İn vitro olarak Leydig

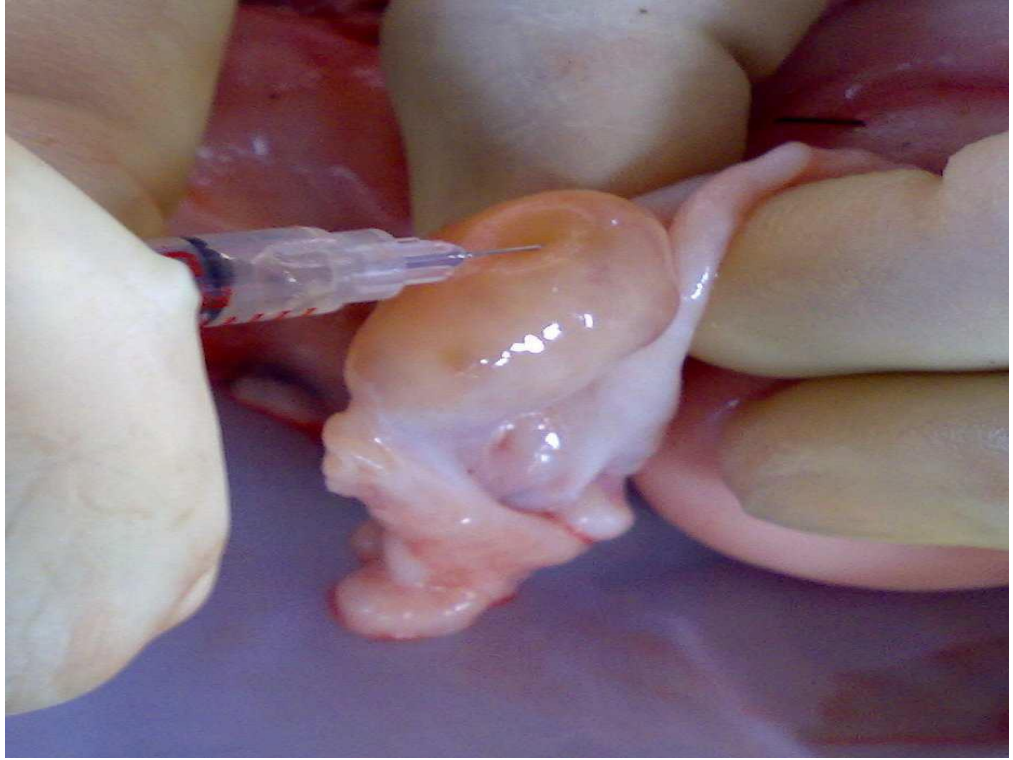
hücrelerinden testosteron üretimini ve aynı zamanda hipotalamus ve hipofizde birikerek prolaktin seviyesini düşürdüğü saptanmıştır (70). Spermatogenezisin erken evresinde spermatozoalarda hasar meydana getirirken, tek sefer maruz kalmayı takiben birkaç saat içinde nekroz, dejenerasyon ve spermanın tamamen kaybı şekillenebilir. Dişilerde ise ovaryumda foliküler atreziye, uterus ödemine yol açabilir. Ovaryan granüloza hücrelerinin kültür ortamına eklenen Cd, FSH'ü baskılamış ve progesteron üretiminde azalma meydana getirmiştir (10, 12, 29, 51). İnsanlarda mesleki olarak Cd'a maruz kalma, testiküler nekroz ile serum testosteron seviyesi ve sperm sayısında azalma meydana getirir. Kan Cd seviyesi 1,5 µg/l'den daha düşük olan erkeklerde, her ejakülat başına sperm sayısında, motilitesinde ve yoğunluğunda azalma, immatür sperm formu ve orta kısmı hasarlı sperm oranında artışa rastlanmıştır (39, 41, 54).

Bu çalışmada, Elbistan yöresindeki termik santralin çevresinde yetiştirilen sığırların, folikül sıvısında ağır metal ve oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde termik santrallerin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkilerinden biri araştırılıp alınabilecek önlemler tartışılacaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Folikül Sıvılarının Toplanması

Bu çalışmada materyal olarak farklı yaş ve ırklardaki 78 adet ineğe ait folikül sıvısı kullanıldı. Ovaryumlar Elbistan Termik Santrali çevresindeki ve Elâzığ'daki mezbahalarda kesilen hayvanlardan elde edildi. Elbistan Termik Santraline 300 km mesafede bulunan ve termik santral bulunmayan Elazığ'daki mezbahaneden alınan ovaryumlar tezin kontrol grubunu oluşturmaktadır. Kesilen hayvanların Elbistan Termik Santrali çevresinde ve Elâzığ'da yetiştirildiğine dair hayvan sahiplerinden adres bilgisi alındı. Özellikle Elbistan Termik Santrali'nin çevresindeki 10 km'lik alanda yetiştirilen, genel durum muayeneleri yapılarak klinik olarak sağlam hayvanlar çalışmaya dâhil edildi. Hayvanlar kesildikten sonra en geç bir saat içerisinde ovaryumlar buz içerisinde laboratuvara getirildi. Kistik veya diğer patolojilere sahip foliküller kullanılmadı. Büyüklüğü 4 mm ve üzerindeki foliküllerden 19 gauge'lik iğnelerle folikül sıvıları aspire edildi (Şekil 2). Elde edilen folikül sıvıları ölçümler yapılınca kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı (27).



Şekil 2. Ovaryum üzerindeki foliküllerden folikül sıvısının aspire edilmesi.

4.2. Deney Düzeni

4.2.1. Deney 1

Elbistan Termik Santrali çevresindeki mezbahalarda kesilen hayvanlardan elde edilen 25 adet folikül sıvısından Cd, Pb ve Hg miktarları ölçüldü (Grup 1). Elâzığ'daki mezbahalarda kesilen hayvanlardan elde edilen 14 adet folikül sıvısı da ağır metal ölçümleri için kontrol grubunu oluşturdu (Grup 2).

4.2.2. Deney 2

Deney 1 için elde edilen folikül sıvılarından farklı olarak yine MDA, GSH düzeyleri ve GSH-Px aktivitesi ölçümü için Elbistan Termik Santrali çevresindeki mezbahalarda kesilen hayvanlardan elde edilen 25 adet (Grup 3) ve kontrol grubu olarak ta Elâzığ'daki mezbahalarda kesilen hayvanlardan elde edilen 14 adet folikül sıvısı toplandı (Grup 4).

4.3. Folikül Sıvısında Ağır Metal Ölçümleri

Kadmiyum, Pb ve Hg ölçümleri endüktif atomik absorpsiyon spektrometresi ile yapıldı (52).

4.4. Folikül Sıvısında Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümleri

Malondialdehit, GSH düzeyleri ölçümleri ve GSH-Px aktivitesi Tietz Textbook of Clinical Chemistry kitabında anlatıldığı gibi ve Türk ve ark. (66) tarif ettiği şekilde spektrofotometre ile kolorimetrik olarak yapıldı.

Folikül sıvısındaki tüm ölçümler akredite özel bir laboratuvardan hizmet alımı şeklinde yapıldı. Yapılan fiyat araştırmaları sonucu tüm

ölçümlerin özellikle ağır metal ölçümlerinin yapılabilmesi için gerekli olan sarf malzemesinin toplam fiyatının çok yüksek olması nedeniyle hizmet alımı yoluna gidilmesinin daha yararlı olduğu kanaatine varılmıştır (Bilim Laboratuvarları, Ankara).

4.5. İstatistiki Analizler

Gruplar arasındaki foliküler sıvı parametre değerlerinin karşılaştırılması için bağımsız t testi kullanıldı. İstatistikî analizler, bilgisayar ortamında SPSS 11,5 programında yapıldı.

5. BULGULAR

Yapılan analizler sonucunda Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen hayvanların folikül sıvılarındaki Pb konsantrasyonu $22,27 \pm 1,73$ $\mu\text{g/dl}$ Elazığ'da ise $20,42 \pm 8,90$ olarak tespit edildi. Cıva ($<0,075$ $\mu\text{g/dl}$) ve Cd (<1 $\mu\text{g/dl}$) konsantrasyonları her iki bölgede de tespit edilebilir düzeylerin altında belirlenmiştir (Tablo 1).

Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen hayvanların folikül sıvılarındaki MDA, GSH ve GSH-PX konsantrasyonları ise sırasıyla $10,60 \pm 2,19$ μmol , $3,40 \pm 1,48$ μmol ve $77,20 \pm 8,836$ nmol/min/ml olarak tespit edilirken, Elazığ'da yetiştirilen hayvanlarda ise $85,77 \pm 10,40$ μmol , $2,47 \pm 0,20$ μmol ve $107,42 \pm 22,50$ nmol/min/ml olarak belirlendi (Tablo 2).

Yapılan istatistiki hesaplamalar sonucunda Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen hayvanların folikül sıvılarındaki Pb ortalamalarının Elazığ Bölgesindeki ineklere nazaran fazla, MDA konsantrasyonun ise Elazığ Bölgesinde Elbistan'a oranla daha yüksek olduğu ($P<0,05$), Hg, Cd, GSH ve GSH-PX konsantrasyonlarının ise farklı olmadığı gözlemlendi (Tablo 1, 2), ($P> 0,05$).

Tablo 1. Folikül sıvıları içindeki ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması

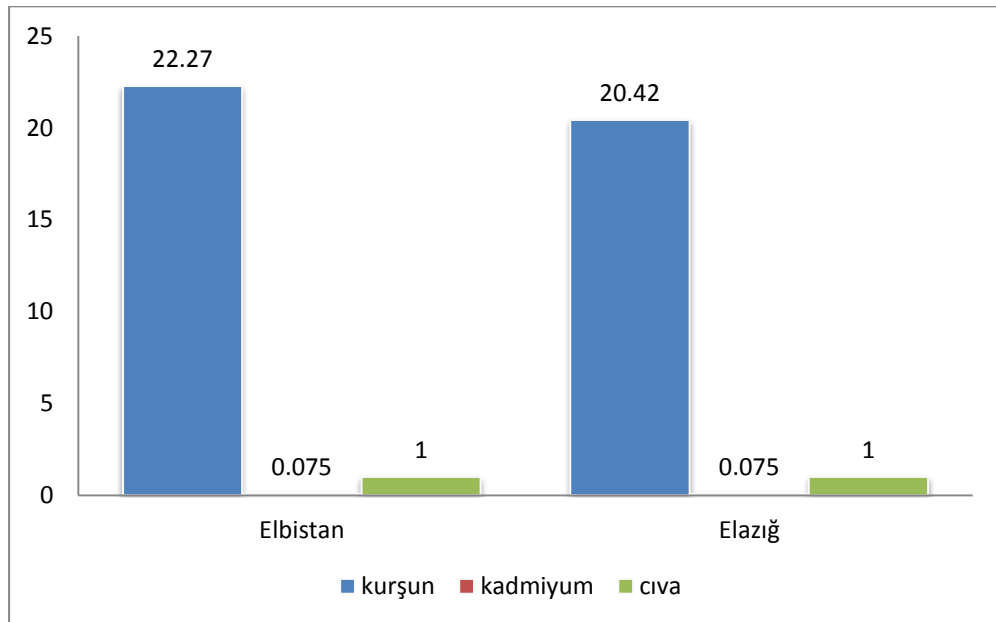
	Kurşun	Kadmiyum	Cıva
	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$	$\mu\text{g/dl}$
Grup 1 (n=25)	22,27 $\pm$ 1,73 ^a	TDA	TDA
Grup 2 (n=14)	20,42 $\pm$ 8,90 ^b	TDA	TDA
P	*	-	-

- Gruplar arasındaki fark önemsiz ($P>0,05$).

* Gruplar arasındaki fark önemli ($P<0,05$).

^{ab}Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark önemli ($P<0,05$).

TDA :Tespit edilebilir düzeylerin altında.



Şekil 3. Folikül sıvıları içindeki ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması

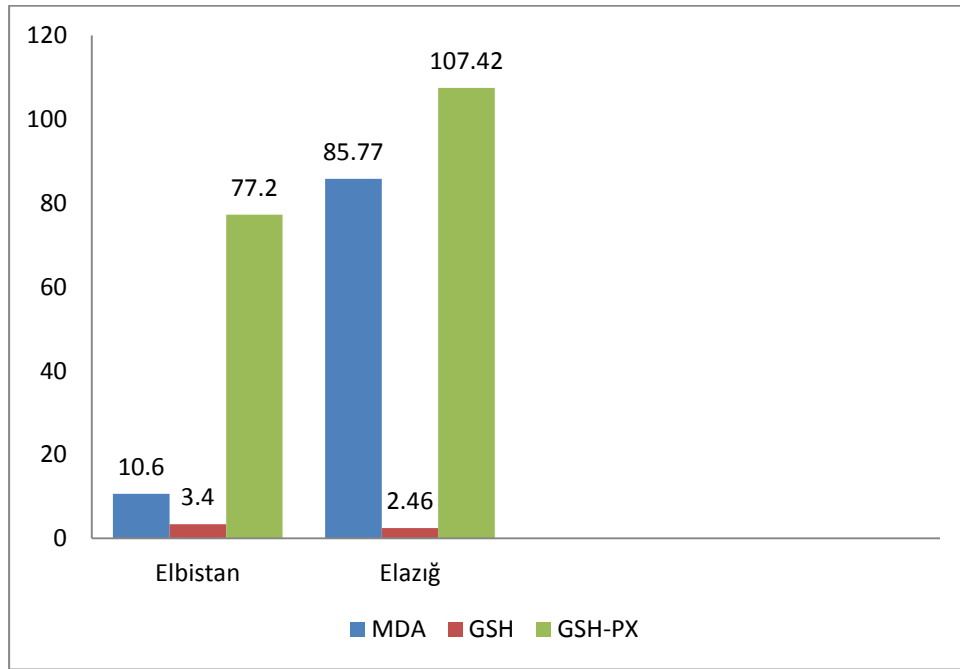
Tablo 2. Folikül sıvıları içindeki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	MDA	GSH	GSH-PX
	μmol	μmol	nmol/min/ml
Grup 3 (n=25)	$10,60 \pm 2,19^a$	$3,40 \pm 1,48$	$77,20 \pm 8,83$
Grup 4 (n=14)	$85,77 \pm 10,40^b$	$2,47 \pm 0,20$	$107,42 \pm 22,50$
P	*	-	-

- Gruplar arasındaki fark önemsiz ($P>0,05$).

* Gruplar arasındaki fark önemli ($P<0,05$).

^{ab}Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark önemli ($P<0,05$).



Şekil 4. Folikül sıvıları içindeki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

6. TARTIŞMA

Ağır metallere kronik bir şekilde maruz kalma, hayati önem taşıyan klinik belirtiler öne çıkartırken, üreme sistemi üzerindeki etkileri gözden kaçabilmektedir. Bazı ağır metallere maruz kalma, infertilite de dâhil bir çok farklı istenmeyen etkilere yol açar. Ağır metallerin üreme sistemi üzerine olan etkileri büyük sağlık sorunu haline gelmiştir. Gelecekte daha büyük sorunlara yol açacak olan çevre kirliliğinin önlenmesi için, hayvan ve insan organizmasındaki kirleticilerin düzeylerinin belirlenmesi, toplum ve çevre sağlığı açısından taşıdıkları risklerin ortaya konması gereklidir.

Vidovic ve ark.'nın (72) yaptıkları bir çalışmada tarımsal bölge atmosferine özellikle termik santraller aracılığıyla ağır metal salınması bu bölgedeki toprağın metal yüklenmesinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Topraktaki ağır metal içeriğinin artışı bitki dokularındaki ağır metal birikimini artırmaktadır. Bu durum bitkilerin fizyolojik fonksiyonlarını inhibe veya bloke etmektedir ya da bitkileri beslenme için kullanılamaz hale getirmektedir. Ağır metaller bitkiler vasıtasıyla gıda zincirine girmekte ve bu şekilde insan ve hayvan vücuduna taşınmaktadır. Yemler vasıtasıyla hayvan vücuduna taşınan ağır metaller meme bezlerine kadar geçmekte ve bu yolla süt ve süt ürünlerine bulaşmaktadır. Bu ağır metaller içerisinde önemli olanlar Cd, Pb ve Hg'dir. Nitekim Elbistan yöresinde termik santral varlığı ve görülen belirtiler yörede ağır metal kirliliği olduğunu düşündürmektedir. Yetiştirilen ürünlerde de termik

santralin bu zararlı etkileri sayesinde gerek verim düşüklüğü gerekse sağlığa zararlı ağır metal içerikleri bulunması olasılığı vardır.

Massányi ve ark. (38) Cd'a maruz kalan dişi ratların uterus ve ovaryumunda vakuolizasyon, konjesyon ve nekroz şekillendiğini bildirmektedirler. Kara ve ark. (28) ise Cd'un sıçan, kedi ve gebe sığırmiyometriyumunda kalsiyum kanallarını inhibe ederek kasılmaları tamamen engellendiğini ileri sürmektedirler. Gelişim döneminde Pb'a maruz kalan sıçanlarda pubertasta ve östrüs siklusunda gecikme şekillenmektedir (22, 30, 40). Hilderbrand ve ark. (25) kan Pb seviyesi 30 ile 53 µg/100 ml arasında olan dişi sıçanlarda sırayla östrüs siklusunda düzensizlik, korpus lüteum sayısında azalma ve ovaryan folikül kist sayısında artış olabileceğini bildirmektedir.

Ağır metal kirliliğinin üreme sağlığı üzerine olan etkileri o kadar ileri seviyelere ulaşmıştır ki, yüksek seviyede Pb'a maruz kalmış erkeklerde fertilitenin azalmasının yanı sıra bu erkeklerden gebe kalan kadınlarda da, spontan abortus riskinin arttığı ve fetal büyümenin azaldığı görülmüştür. Kan Pb seviyesinin yaklaşık olarak 10 µg/dL olduğu kadınlarda hamilelik hipertansiyonu ve spontan abortus riskinin arttığı ayrıca bebekte de sinir sisteminin gelişmesinde azalma görüldüğü bildirilmektedir (5). Jacquet ve ark. (26) farelerde yaptıkları bir çalışmada Pb'un ovaryum ve endometriyuma olan direk etkisi sebebiyle progesteron salgısının azaldığı ve implantasyonun engellendiği ileri sürülmektedir.

Doganoc (14) Pb, Cd ve Hg'nin yaygın olarak görülen çevresel kirleticiler olduğunu ve bu kirleticilerle aynı ortamlarda uzun dönem

bulunan canlıların birçok doku ve organında tespit edilebileceği gibi bu ağır metallerin ovaryum üzerinde gelişmiş veya gelişmekte olan foliküller içerisinde de bulunabileceğini ileri sürmektedir. Capcarova ve Kolesarova'nın (11) yaptıkları bir çalışmada folikül sıvısı içinde artan ağır metallerin oosit kalitesini olumsuz etkilediğini ileri sürülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda kadınların folikül sıvılarında Cd, Hg ve Pb tespit edildiği bildirilmiştir (73). Yapılan diğer bir çalışmada ise (8) koyunların ovaryum dokularında Pb birikimi olduğu belirtilmektedir. Yapılan tüm taramalara rağmen bir termik santralin etrafında yetiştirilen ineklerin folikül sıvılarındaki ağır metal kirliliği ile ilgili herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Sunulan çalışmada da folikül sıvılarında ölçülen parametrelerden Pb düzeyinin termik santralin bulunduğu Elbistan Bölgesinde yetiştirilen hayvanlarda ($22,27 \pm 1,73 \mu\text{g/dL}$) Elazığ Bölgesine nazaran ($20,42 \pm 8,90 \mu\text{g/dL}$) daha yüksek olduğu tespit edildi.

Vücuttaki fizyolojik dengenin devamlılığında önemli rol oynayan oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki ilişkinin bozulmasının yansımalarından biri de üreme sistemi üzerine olmaktadır. Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucunda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres parametrelerinin takibi hedef organ doku ve sistemin durumu hakkında bilgi vermektedir (2, 29, 36). Sunulan tezde de oksidatif stres parametreleri olarak MDA, GSH düzey ölçümleri ve GSH-Px aktivitesi hesaplanmıştır. Buna göre, MDA oranının Elazığ'da ($85,77 \pm 10,40 \mu\text{mol}$) Elbistan Bölgesine ($10,60 \pm 2,19 \mu\text{mol}$) kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. Malondialdehit

konsantrasyonunun Pb ortalamalarının yüksek olduğu termik santralin bulunduğu Elbistan Bölgesinde yetiştirilen hayvanlarda değil de Elazığ Bölgesinde daha yüksek çıkması ağır metal kirliliğinin oksidatif stres parametrelerine etki etmediği şeklinde yorumlanabilir. Ancak Elazığ Bölgesinde ortaya çıkan bu durumun yapılacak başka çalışmalarla incelenmesi gerekliliği de ortadadır. Zira gerek kanda ve gerekse de diğer dokularda MDA konsantrasyonunun artmasına sebep olacak çok sayıda fizyolojik ve patolojik durum bulunmaktadır.

Tüm bu yayınlar ve sunulan çalışmadaki veriler ağır metallerin reproduktif sisteme olumsuz etkilerini kanıtlamaktadır. Ayrıca, Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen ineklerin folikül sıvılarındaki Pb konsantrasyonun yüksek çıkması ağır metal kirliliğinin bölgede ne düzeylere geldiği noktasında bilgi vermektedir. Sonuç olarak; elde edilen bu bulguların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenerek Elbistan Termik Santrali çevresinde yetiştirilen ineklerde mevcut döl verimi sorunlarına yeni bir yaklaşım tarzı getirilmesi, yine bölgedeki hayvan yetiştiricileri ve konu ile ilgili yetkililerin uyarılması gerektiği kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, et al. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 560-579.
2. Angell NJ, Lavery JP. The relationship of blood levels to obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 1983; 142: 40-46.
3. Apostoli P, Porru S, Bisanti L, Critical aspects of male fertility in the assessment of exposure to Pb. *Scand J Work Environ Health* 1999; 3: 25-40.
4. Arabi M, Heydarnejad MS. In vitro mercury exposure on spermatozoa from normospermic individuals. *Pakistan J Biol Sci* 2007; 10: 2448-2453.
5. Bellinger DC. Teratogen update, lead and pregnancy, birth defects. *Res A Clin. Mol Teratol* 2005; 73: 409-420.
6. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to Pb and cadmium. *Hum Reprod* 2000; 6: 107-121.
7. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium, biomarkers of critical effects. *BioMetals* 2004; 17: 519-523.
8. Bires J, Maracek I, Bartko P, Biresova M, Weisssova T. Accumulation of trace elements in sheep and the effects upon qualitative and quantitative ovarian changes. *Vet Human Toxicol* 1995; 37: 349–356.
9. Boujbiha MAM, Hamden K, Guermazi F, Bouslama A, Omezzine A, El Feki A. Impairment of spermatogenesis in rats by mercuric chloride: Involvement of low 17 β -estradiol level in induction of acute oxidative stres. *Biol Trace Elem Res* 2011; 142: 598-610.
10. Bu TL, Mi YL, Zeng WD, Zhang CQ. Protective effects of quercetin on cadmium induced oxidative toxicity on germ cells in male mice. *Anat Rec Adv Integ Anat Evol Biol* 2011; 294: 520-526.
11. Capcarova M, Kolesarova A. Trace element in follicular fluid and their effect on reproductive functions. *J Microbiol Biotechn Food Sci* 2012; (February Special issuse): 1039-1044.
12. Çevik M, Tuncer PB. Evcil hayvanlarda seminal plazmanın fiziko-kimyasal yapısı ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg* 2005; 45: 63-72.
13. Ceylan S, Şanlı Y. Çevre ve besin kirlenmesi. *Gıda Bilim Tekn Derg* 1980; 3: 76-92.
14. Doganoc DZ. Distribution of lead, cadmium and zinc in tissues of hens and chickens from Slovenia. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980; 57: 932-937.

15. El Feki A, Ghorbel F, Smaoul M, Makni-Ayadi F, Kammoun A. Effets du plomb d'origine automobile sur la croissance générale et l'activité sexuelle du rat. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 1: 51-59.
16. Fort DJ, Stover EL, Bantle JA, Dumont JN, Finch RA. Evaluation of a reproductive toxicity assay using *Xenopus laevis*: boric acid, cadmium and ethylene glycol monomethylether. *J Appl Toxicol* 2001; 21: 41-52.
17. Foster WG. Reproductive toxicity of chronic Pb exposure in the female *Cynomolgus* monkey. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 123-131.
18. Franks PA, Laughlin NK, Dierschke DJ, Bowman RE, Meller PA. Effects of Pb on luteal function in Rhesus monkey. *Biol Reprod* 1989; 41: 1055-1062.
19. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, Runnebaum B. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod* 1998; 4: 301-309.
20. Goering PL. Pb-protein interaction as a basis for Pb toxicity. *Neurotoxicol* 1993; 14: 45-60.
21. Goyer RA. Mechanism of Pb and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1989; 46: 153-162.
22. Grant LD, Kimmel CA, Martinez-Vargas CM, West GL. Assessment of developmental toxicity associated with chronic lead exposure. *Environ Health Perspect* 1976; 290-295.
23. Gustafson A, Schitz A, Andersson P, Skerfving S. Small effect on plasma selenium by occupational lead exposure. *Sci Tot Environ* 1987; 66:39-43.
24. Hamlin HJ, Guilette LJ. The role of environmental contaminants as inducers of reproductive and developmental dysfunction. *Sys Biol Reprod Med* 2010; 56: 113-121.
25. Hilderbrand DC, Der RD, Griffin WT, Fahim MS. Effect of Pb acetate on reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 1058-1065.
26. Jacquet P, Gerber GB, Leonard A, Maes J. Plasma hormone levels in normal and lead treated pregnant mice. *Experientia*, 1977; 33: 1375–1376.
27. Kamarianos A, Iossifidou EG, Batzios C, Psomas IE, Kilikidis S. Residues of organochlorine pesticides and PCBs in human adipose tissues in Greece. *Frese Environ Bull* 1997; 6: 383–389.
28. Kara H, Servi K, Akar Y. Farklı türlerde in vitro uterus kontraksiyonları üzerine kadmiyumun etkisi. *Turk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 529-534.
29. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji, Medisan, Ankara 1998.
30. Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, Sladen BC. Chronic low-level lead toxicity and perinatal effects. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 28–41.
31. Kumar S. Is environmental exposure associated with reproductive health impairments. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2008; 9: 60-69.

32. Küçükeşmen Ç. Dental amalgamın insan organizması üzerindeki etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2000; 14: 52-61.
33. Lach H, Srebro Z. The oestrus cycle of mice during lead and mercury poisoning. *Acta Biol Crac Ser Zool* 1972; 15: 121–191.
34. Lafuente AP, Cano P, Esquifino A. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent. *BioMetals* 2003; 16: 243-250.
35. Laughlin NK, Bowman RE, Franks PA, Dierschke DJ. Altered menstrual cycles in Rhesus monkeys induced by Pb. *Fund App Toxicol* 1987; 9: 722-729.
36. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility a common end for numerous pathways. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 298-307.
37. Lynes MA, Kang J, Sensi SL, Perdrizet GA, Hightower LE. Heavy metal ions in normal Physiology. *Tox Stress Cytopro* 2007; 1113: 159-172.
38. Massányi P, Lukac N, Uhrin V, et al. Female reproductive toxicology of cadmium. *Acta Biol Hung* 2007; 58: 287-299.
39. Mathur N, Pandey G, Jain GC. Male reproductive toxicity of some selected metals: A review. *J Biol Sci* 2010; 10: 396-404.
40. McGivern RF, Sokol RZ, Berman NC. Prenatal lead exposure in the rat during the third week of gestation: Long-term behavioral, physiological and anatomical effects associated with reproduction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 206–215.
41. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, et al. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ Health* 2011; 10: 1-7.
42. Mlynarcikova A, Fickova M, Scsukova S. Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul* 2005; 39: 21-32.
43. Monsees TK, Franz M, Gebhardt S, Winterstein U, Hayatpour J. Sertoli cells as a target for reproductive hazards. *Androl* 2000; 32: 239-246.
44. Monsefi M, Fereydouni B. The effects of cadmium pollution on female rat reproductive system. *J. Infer Reprod Biol* 2013; 1: 1-6.
45. Nampoothiri LP, Gupta S. Simultaneous effect of lead and cadmium on granulosa cells: a cellular model for ovarian toxicity. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 179-185.
46. Nava-Hernandez MP, Hauad-Marroquin LA, Bassol-Mayagoitia S, et al. Lead, cadmium, and arsenic induced DNA damage in rat germinal cells. *DNA Cell Biol* 2010; 28: 241-248
47. Nordstrom S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risk in and around a smelter in northern Sweden V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas* 1979; 90: 291-296.

48. Oldereid NB, Thomassen Y, Attramadal A, Olaisen Purvis K. Concentrations of Pb, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Reprod Fertil* 1993; 99: 421-425.
49. Panova, Z. Early changes in the ovarian function of women in occupational contact with inorganic lead. Ministry of Public Health. Works of the United Research Institute of Hygiene and Industrial Safety 23. Medicina I Fizkultura Sofia.
50. Paksy K, Varga B, Horvath E, Tatrai E, Ungvary G. Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH, and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in estrous rats. *Reprod Toxicol* 1989; 3: 241-247.
51. Paksy K, Varga B, Lazar P. Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *BioMetals* 1996; 10: 27-36.
52. Patra RC, Swarup D, Kumar S, et al. Milk trace elements in lactating cows environmentally exposed to higher level of lead and cadmium around different industrial units. *Sci. Total Environ* 2008; 404: 36–43.
53. Pillai A, Laxmi Priya PN, Gupta S. Effects of combined exposure to lead and cadmium on pituitary membrane of female rats. *Arch Toxicol* 2002; 76: 671-675.
54. Pizent A, Tariba B, Zivkovic T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012; 1: 35-46.
55. Rabinowitz M. Lead and pregnancy. *Birth* 1988; 14: 236–241.
56. Richter J, Hajek Z, Pfeifer I, Subert P. Relation between concentration of Pb, zinc and lysozyme in placentas of women with intrauterine foetal growth retardation. *Centr Eur Publ Health* 1999; 1: 40-42.
57. Rom WN. Effects of Pb on the female and reproduction. A review. *Mt Sinai J Med* 1976; 43: 542-552.
58. Saksena SK, Salmosen RR. Effects of cadmium chloride on ovulation and on induction of sterility in the female golden hamster. *Biol Reprod* 1983; 29: 249-256.
59. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1099-1103.
60. Schroeder HA, Mitchner M. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health* 1971; 23:102-106.
61. Silbergeld EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991; 91: 63-70.
62. Silberstein T, Saphier O, Paz-Tal O, et al. Lead concentrates in ovarian follicle compromises pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20: 148: 205-207.
63. Silberstein T, Saphier O, Paz-Tal O, et al. Trace element concentrations in follicular fluid of small follicles differ from those in blood serum, and may represent long-term exposure. *Fert Steril* 2009; 91: 1771-1774.

64. Şener S, Yıldırım M. Veteriner Toksikoloji, Teknik Yayıncılık, İstanbul 2000.
65. Tiwari AK, Pragma P, Ram KR, Chowdhuri DK. Environmental chemical mediated male reproductive toxicity, *Drosophila melanogaster* as an alternate animal model. *Theriogenology* 2011; 76: 197-216.
66. Turk G, Sonmez M, Ceribasi AO, Yuce A, Atessahin A. Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 177-182.
67. WHO. Cadmium (Environmental Health Criteria No. 134). Geneva, WHO; 1992.
68. Wiebe JP, Barr KJ, Buckingham KD. Effect of prenatal and neonatal exposure to Pb on gonadotropin receptors and steroidogenesis in rat ovaries. *J Toxicol Environ Health* 1988; 24: 461–476.
69. Winder C. Pb, reproduction, and development, *Neurotoxicol* 1993; 14: 303-318.
70. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Sys Biol Reprod Med* 2010; 56: 147-167.
71. Viala A, Le plomb. In Lavoisier Tec and Doc ed. *Éléments de toxicologie*. Paris. Editions médicales internationales, 1998; 289 –299.
72. Vidovic M, Sadibasic A, Cubic S, Lausevic M. Cd and Zn in atmospheric deposit, soil, wheat and milk. *Environ Res* 2005; 97: 26-31.
73. Younglai EV, Foster WG, Hughes EG, Trim K, Jarell JF. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. In *Arc Environ Contam Toxicol* 2002; 43: 1:121-126.
74. Yuan X, Tang C. The accumulation effect of lead on DNA damage in mice blood cells of three generations and the protection of selenium. *J Environ Sci Health Part A, Tox Hazard Subst Environ Eng* 2001; 36: 501-508.
75. 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; 64: 599–603.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adana'da 1988 yılında doğdum. İlk ve orta öğretimimi Anamur İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Doğanşehir Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne giriş yapıp 2011 yılında mezun oldum. 2011-2012 yılları arasında Bursa Gemlik Askeri Veteriner Okulunda askerlik hizmetimi yerine getirdim. 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Elbistan Meslek Yüksekokulu Laborant ve Veteriner Sağlık Programına Öğretim Görevlisi olarak atandım ve halen aynı göreve devam etmekteyim. 2013 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladım.