

## Ağır Metallerin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Orhan YILMAZ<sup>1</sup> Hikmet DİNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 09.01.2013

Kabul Tarihi: 11.01.2013

### ÖZET

Üreme sistemi, çevreye yayılan kimyasal kirleticiler karşı duyarlıdır. Endüstrileşme, son kırk yılda çevre kirliliğinin artmasından sorumlu önemli bir etkidir. Bazı ağır metaller maruz kalma, infertilite de dahil çok farklı istenmeyen etkilere yol açar. Ağır metallerin üreme sistemi üzerine olan etkileri büyük sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle bu derlemenin amacı, üreme sistemi üzerine bazı metallerin etkilerine dikkat çekmektir.

### Anahtar Kelimeler

Ağır metal, Üreme sistemi, Kısırlık

## The Effects of Heavy Metals on Reproductive System

### SUMMARY

The reproductive system is sensitive to chemical pollutants that are widely distributed in the environment. Industrialization is an important factor responsible for boom in the environmental pollution in last four decades. Exposure to some heavy metals has been associated to a huge variety of adverse effects including infertility. The effects of heavy metals on reproductive system have become great health problem. Hence, the aim of this review is to highlight the effects of some metals on reproductive system.

### Key Words

Heavy metal, Reproductive system, Infertility

## GİRİŞ

Hayatın devamlılığı için anahtar olan organizmanın 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. Kimyasal maddeler, anormal sperm konsantrasyonu ve hareketliliğe, bozulmuş spermatogenezis ve hormonal dengesizliğe yol açarak fertilitiyi olumsuz etkilerler (Hamlin ve Guilette 2010; Tiwari ve ark. 2011). Üreme sağlığı üzerine etkili kimyasal maddeler ağır metaller, pestisitler, halojenli hidrokarbonlar, aromatik hidrokarbonlar ve plastisizerler olarak sınıflandırılabilir (Tiwari ve ark. 2011).

Ağır metaller doğada maden cevheri olarak bulunurlar; insan aktiviteleri ve endüstriyel kullanımları sonucu çevreye salınırlar. Endüstrinin hızlı gelişimi, kimyasal madde üretim ve tüketiminin fazlalığı, işletmelerde arıtmaya önem verilmemesi, çevre kirliliğinin boyutlarını artırmaktadır. Çevreye yoğun bir şekilde salınan ağır metaller besin zincirine girerek, en son insanda artan yoğunlukta birikir ve değişik sağlık sorunu oluştururlar (Yılmaz 1995; Yılmaz 2002). Bu derlemede ağır metaller bireysel olarak incelenirken, endüstride kullanım yerleri hakkında da bilgi verilmiştir.

**Ağır metallerin etki yerleri:** Toksik metallerin bir kısmı kimi enzimlerin tiyol gruplarıyla etkileşerek enzimatik aktiviteyi azaltırlar. Kurşun ALAD, platin ve nikel ise ALAS enzimini inhibe eder. Kadmiyum GSH-Px, SOD ve GSH düzeylerini azaltarak testislerin antioksidan sistemini bozar. Hücre içine giren metaller, selüler fonksiyonları

bozarlar. Metilçiva ve kobalt mikrozomal enzimleri inhibe ederken, kadmiyum lizozomları etkiler. Kurşun proksimal hücre çekirdeklerinde akümüle olarak DNA, RNA ve protein sentezini stimüle (adenokarsinom) eder (Bu ve ark., 2011; Lavranos ve ark., 2012; Şener ve Yıldırım 2000). On üç hafta boyunca Cd, Pb ve As' e maruz bırakılan ratlardan alınan birinci spermatozoidlerde belirgin bir DNA hasarı saptanmış; bu metallerin testisler üzerine etkilerinin bu şekilde gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Nava-Hernandez ve ark. 2009)

**Arsenik:** Endüstride boya, cam, seramik ve yarı iletkenlerin üretiminde arsenik bileşikleri yaygın olarak kullanılır. Kanserojen olmasının yanı sıra, kronik zehirlenmelerde cinsel güçte azalma da meydana getirir (Dökmeci 2001). İnsanlarda mesleki olarak arseniğe maruz kalmanın, sperm anomalileri ve prostat kanserlerine, serum testosteron düzeyinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (Mathur ve ark. 2010). Arsenik düşük semen hacmi için bir risk faktörüdür. Kan As değerleri 5.8 µg L<sup>-1</sup> den yüksekse, sperm motilitesinde azalma ortaya çıkar (Pizent ve ark. 2012). Farelerde arseniğin testislerde biriktiği, sperm sayısında, motilitesinde ve canlılık oranında önemli düşmeler olduğu belirlenmiştir (Wirth ve Mijal 2010).

**Bor:** Bu maden uçak, gemi endüstrisinde çok dayanıklı metalik parçaların yapımında, birçok metalle alaşım yapılmasında, metalurjide gaz yok edici olarak ve nükleer endüstride ise elektron emici olarak kullanılmaktadır. Bor kullanılan işletmelerde çalışan işçilerde meydana gelen kronik zehirlenmelerde kısırlık, mensturasyon bozuklukları, iktidarsızlık ve oligospermi belirtileri ortaya çıkmış ve deney hayvanlarında ise testis atrofisine yol

açtığı bildirilmiştir (Dökmeci 2001). Karşıt görüş olarak düşük dozlarda rodentler için testiküler toksisitesi bulunan borun, endüstride çalışan işçilerde böyle etkilerinin bulunmadığı ileri sürülmüştür (Bonde 2010).

**Cıva:** Endüstride klor alkali fabrikalarında, elektrik aletleri, pil, boya, termometre, kağıt üretiminde, dişçilikte amalgam dolgu yapımında ve tarımda fungusit olarak kullanılır. 0.1 ppb düzeyindeki cıva, zoo- ve fitoplanktonları etkileyerek doğal dengenin bozulmasına yetecek kirlilik oluşturur. Biyomagnifikasyon özelliği ile en son insanda yüksek konsantrasyonlarda birikir (Kaya ve ark. 1998; Yılmaz 1995). İnsanlarda mesleki olarak metil cıvaya maruz kalma sonucu sperm canlılığında, motilitesinde ve sayısında düşmeler bildirilmiştir. İçme suyuyla 12 hafta boyunca 4 ppm düzeyinde cıva (II) klorür verilen farelerde testis ağırlıklarında ve epididimal sperm sayısında azalma ile histopatolojik olarak testis dokusunda dejeneratif lezyonlar bildirilmiştir (Mathur ve ark. 2010). İn vitro olarak insan spermleri 800  $\mu\text{mol}^{-1}$  konsantrasyonda cıva ile muamele edildiğinde, sperm disfonksiyonu ile sonuçlanan DNA kırılmalarına, akrozom reaksiyon oranında ve sperm canlılığında azalmaya neden olmuştur (Arabi ve Heydarnejad 2007). İçme suyuyla 90 gün boyunca cıva (II) klorür verilerek ratlarda yapılan bir çalışmada (Boujbiha ve ark. 2011), serum ve testiküler 17  $\beta$ -östradiol düzeylerinde azalma ve serum testosteron düzeyinde artış görülmüştür. Doza bağlı olarak epididimal sperm sayısında, motilitesinde ve antioksidan enzimlerin aktivitesinde belirgin bir azalma saptanmıştır. Cıva (II), Sertoli hücreleri spesifik hormonu inhibin B üretimini önemli derecede düşürmüştür; ayrıca Sertoli hücresi canlılığını % 10-15 oranında azaltmıştır (Monsees ve ark. 2000). Cıva fertilité indeksinde yetersizlik, sperm sayısında düşme, terato ve astenozoospermiye yol açarken, dişilerde fertilitéde düşme meydana getirir (Kumar 2008). Yüksek oranda cıvaya maruz kalmanın libidoda azalmaya neden olabileceği ve patolojik immun reaksiyonlara yol açarak fertilitéyi etkileyebileceği ileri sürülse de, erkek ejakulatında bulunan cıva düzeyi ile ejakulat kalitesi ve fertilité indeksi arasında pozitif korelasyon olmadığı, aksi görüş olarak sunulmuştur (Küçükşemen 2007).

Kuş türlerinin cıvadan etkilenmesinin sonucu olarak kabuksuz yumurta veya ince kabuklu yumurta yumurtladığı, erkeklerde gonadal atrezi, çiftleşme sayısında azalma ve teratojenik etkiler şekillendiği bildirilmiştir (Scheuhammer 1987, Thaxton ve Parkhurt 1973). Çeşitli ülkelerde terk edilmiş kuş yuvalarından toplanan yumurtalarda, embriyonun şekillenmeme nedeni olarak içerdikleri yüksek cıva kalıntısı gösterilmiştir (Westermarck 1975). Yüksek kan Hg düzeyine sahip ağaç kırlangıçlarının yumurtadan civciv çıkarma oranı kontrollere göre yaklaşık yarı yarıya düşük bulunmuştur (Hallinger ve Cristol 2011).

Yürüyen kedi balık türünde Hg, semifer tübüllerinde küçülme, Leydig hücrelerinde piknozis, gonadal aktivitenin engellenmesi gibi bozukluklar meydana getirir (Kayhan ve ark. 2009)

**Kadmiyum:** Çeşitli metallerin korozyona karşı koruma amaçlı kaplanmalarında, pil ve akü yapımında, kurşunla alışım halinde kabloların kaplanmalarında, boya, cam yapımında kullanılan kadmiyum, reproduktif toksikoloji açısından en çok araştırılan metal olmuştur (Kaya ve ark. 1998). Kadmiyum 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 insan koryonik gonodotropinin stimüle ettiği testosteron üretimini ve aynı zamanda hipotalamus ve hipofizde birikerek prolaktin seviyesini düşürdüğü saptanmıştır (Wirth ve Mijal 2010). Spermatogenezisin erken evresinde spermatozoalarda hasar meydana getirirken, tek sefer maruz kalmayı takiben birkaç saat içinde nekroz, soysuzlaşma ve spermanın tamamen kaybı şekillenebilir. Dişilerde ise ovaryumda folliküler atreziye, uterus ödemine yol açabilir. Ovarian granuloza hücrelerinin kültür ortamına eklenen Cd, FSH'ü baskılamış ve progesteron üretiminde azalma meydana getirmiştir (Bu ve ark. 2011; Çevik ve Tuncer 2005; Kaya ve ark. 1998; Paksy ve ark. 1996). İnsanlarda mesleki olarak kadmiyuma maruz kalma, testiküler nekroz ile serum testosteron seviyesi ve sperm sayısında azalma meydana getirir. Kan Cd seviyesi  $1.5\mu\text{g L}^{-1}$  den daha düşük olan erkeklerde, her ejakulat başına sperm sayısında, motilitesinde ve yoğunluğunda azalma, immatur sperm formu ve orta kısmı hasarlı sperm oranında artışa rastlanmıştır (Mathur ve ark. 2010; Mendiola ve ark. 2011; Pizent ve ark. 2012). Sigara kullanımı önemli Cd kaynaklarından. Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada (Jurasovic ve ark. 2004), Cd düzeyi sigara içmeyen erkeklerin kanında  $0.59\mu\text{g L}^{-1}$ , içenlerin ise  $2.94\mu\text{g L}^{-1}$  olarak saptanmıştır. Yüksek kan Cd değerinin, testis büyüklüğünde azalma, serum östradiol, FSH ve testosteron düzeyinde artış ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Sigara kullanımı, serum prolaktin düzeyinde önemli derecede düşüş meydana getirmiştir.

Yumurta embriyoları için en zehirli ( $\text{LD}_{50}$  2  $\mu\text{g}$ /yumurta) metallere biridir (Kaya ve ark. 1998).

**Krom:** Endüstride kromaj, krom çeliğinin üretiminde, kaynakçılık, dericilik, fotoğrafçılık, boya ve pil yapımında kullanılan krom semen kalitesi ile üreme hormonlarında değişim ve sperm morfolojisinde bozulmalar meydana getirir (Kaya ve ark. 1998; Kumar 2008). Hekzavalent formdaki kromun (VI) kan-testis bariyerini bozarak testis hasarına, değişmiş spermatogenezise, sperm motilitesinde azalmaya ve primatlarda serbest radikal oluşumu nedeniyle sperm ölümüne, puberte öncesi maruz kalan ergin ratlarda testis fizyolojisinin değişimine ve sanayiye çalışan işçilerde teratospermiye yol açtığı bildirilmiştir (Tiwari ve ark. 2011, Mathur ve ark. 2010). Krom (VI) a maruz kalan kaynak işçilerinin sperm konsantrasyonlarında kontrollere göre % 67 oranında azalma saptanmıştır. Yüksek serum FSH konsantrasyonu ve anormal sperm oranı ile sperm konsantrasyonu ve motilitesinde düşme dikkat çekmiştir (Pizent ve ark. 2012).

**Kurşun:** Boya, vernik, emaye, kristal ve akümülatör endüstrisinde yaygın olarak kullanılan kurşun, akaryakıtlara da antidetonant olarak katılmaktadır. 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 gelir; dişilerde spontan abortlar, nöyral tüp defektleri göze çarpar (Çevik ve Tuncer 2005; Kumar 2008, Wirth ve Mijal 2010 ). Mesleki olarak kurşuna maruz kalan erkeklerin kan Pb düzeyi  $400\mu\text{g L}^{-1}$  veya daha fazla olduğunda sperm sayısında azalma, düşük motilite ve özellikle baş kısmında olmak üzere anormal sperm yapısı görülür (Ashiru ve Odusanya 2009; Giaccio ve ark. 2012; Pizent ve ark. 2012). Danimarka'da kan Pb düzeyi ortalama  $35.9\mu\text{g/dL}$  olan akü fabrikası işçilerinde yapılan bir çalışmaya göre (Bonde ve Kolstad 1997), bu miktarlardaki Pb maruziyetinin fertilitéyi azaltmadığı saptanmıştır. Başka araştırmacılar

(Meeker ve ark. 2008) da, kan Pb düzeyi ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Deneysel olarak dişi ratlara, laktasyondaki 21. güne kadar toplam 120 gün içme suları ile kurşun asetat verilmiş; bunlardan doğan erkek yavrularda testis hacmi ve ağırlığı, seminiferöz tubulus çapları ve germinal epitelyum yüksekliğinde azalma, ergenliğe ulaştıklarında ise ortalama sperm yoğunluğu ve testosteron seviyesinde azalma saptanmıştır (Dorostghoal ve ark. 2011). Kurşunun tavuk embriyolarında LD<sub>50</sub> değeri 30 µg/ yumurta civarındadır (Kaya ve ark. 1998)

**Mangan:** Çeşitli bileşikleri endüstride pil, seramik, elektrik malzemesi ve cam yapımında kullanılır. Kronik zehirlenmelerde (manganik parkinson), diğer belirtilerin yanında libido azalması da görülür. Mesleki olarak mangana maruz kalan işçilerde impotens ve cinsel istek azlığı ortaya çıkmıştır. Yüksek kan Mn düzeyi, sperm motilitesi, konsantrasyonu ve prolaktin seviyesinde düşmeye, inhibin B'de ise yükselmeye neden olur (Dökmeci 2001; Pizent ve ark. 2012). Klinik olarak infertil 200 hastada çevresel kaynaklı yüksek mangan düzeylerine maruz kalma, sperm motilitesi ile konsantrasyonunda azalmaya neden olmuştur (Wirth ve ark. 2007).

**Nikel:** Endüstride elektronik malzemeler, cam, seramik, boya vernik ve çelik yapımında kullanılan bu metal, sperm üretimini azaltır; aynı zamanda teratojendir. Sıçanlara nikel sülfat enjekte edilmesinin seminifer tubüllerde nekroz oluşturduğu gözlenmiştir (Dökmeci 2001; Kaya ve ark. 1998). Hintli kaynak işçilerinde kan Ni konsantrasyonu ile spermatozoadaki kuyruk defektleri yüzdesi arasında doğru bir orantı bulunmuş; sperm anomalileri şekillendiği bildirilmiştir (Mathur ve ark. 2010).

**Selenyum:** Bakır işlenmesinde, elektronik, fotoğraf malzemeleri, cam, seramik ve boya yapımında yaygın olarak kullanılır. Kronik zehirlenmelerde kısırılık ortaya çıkar. 5 ppm düzeyde yumurtaya geçerek, embriyonun gelişmesi ve yumurtadan civciv çıkma oranını düşürür. Beş hafta boyunca 2 ve 4 ppm düzeyinde yemle verilen selenyum, ratların testis ve Cauda epididimis ağırlıklarında, sperma konsantrasyonu, motilitesinde ve canlı spermatozoa oranında azalma meydana getirmesine karşı, anormal spermatozoa sayısında artış gözlenmiştir (Kaya ve ark. 1998; Mathur ve ark. 2010).

**Vanadyum:** Cam, seramik ve kimya endüstrisi ile kaynakçılık atıkları başlıca kirlenme nedenidir (Dökmeci 2001). Fosil yakıtlarının yanması sonucu atmosfere salınan vanadyuma inhalasyon yoluyla maruz bırakılan farelerde, yapılan spermatogonyum, spermatositler ve Sertoli hücrelerinde nekroz belirlenmiştir (Fortoul ve ark. 2007). Oral yolla 60 gün boyunca 9.4 ppm vanadyum tetraoksit verilen farelerde seminifer tubullerde dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmış ve testosteron seviyeleri düşmüştür (Mathur ve ark. 2010). Ağır metallerin invitro reproduktif toksisitesini belirlemek için yapılan çalışmada (Castellini ve ark. 2009) vanadyum, krom ve civadan sonra spermatozoalarda hasar meydana getiren en önemli metal olarak gösterilmiştir. İçme suyuyla 70 gün boyunca amonyum metavanadat verilen gebe ratlarda, canlı fötüs sayısı önemli derecede azalmış, buna karşın ölü fötüs, rezorbsiyon ve postimplantasyon kayıpları artmıştır (Morgan ve El-Tawil 2003). Vanadyumun ratlarda spermatogenezi etkilediği, spermatozitlerde ölüme (%30), gebelerde de embriyoner ölümlere yol açtığı bildirilmiştir. Bildiricilerde 300 ppm vanadyum içeren rasyon, yumurtadan çıkış oranında azalmaya neden olmuştur (Şener ve Yıldırım 2000).

**Diğer metaller:** Doza bağlı olarak molibden ile sperm konsantrasyonu, normal morfolojisinde ve serum testosteron seviyesinde azalma saptanmıştır (Meeker ve ark. 2008). Molibden trioksit, fare spermatogonia stem hücreleri için toksik bulunmuştur (Pizent ve ark. 2012).

Yüksek kalay konsantrasyonu ile düşük semen kalitesi arasında çok güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Giaccio ve ark. 2012).

Finlandiya' da yapılan bir çalışmada (Hovatta ve ark. 1998), spermatozoada yüksek alüminyum bulunmuş ve bu oran düşük sperm motilitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu metal, semen kalitesinin bozulmasına neden olan önemli bir çevre kirleticisi olarak değerlendirilmiştir.

Farelere verilen 400-800 ppm düzeyinde kobaltın gebe kalma sayısında, canlı fötüs sayısında azalma yaptığı, erkeklerde ise epididimis, testis ağırlığında ve sperm sayısında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik olarak interstisyel Leydig hücrelerinde hipertrofi, spermatogonial hücrelerde dejenerasyon, interstisyel doku ile seminiferöz tubüllerde nekroz belirlenmiştir. (Elbetieha ve ark. 2008).

Sağlıklı insanların semenlerine ilave edilen 5 ppm düzeyindeki demir, seminal lipid peroksidasyona bağlı olarak sperm motilitesini inhibe etmiştir (Huang ve ark. 2001).

Bakırın toksik etkisi, malforme sperm oranında artış ve motil spermatozoa oranında azalma şeklinde ortaya konmuştur (Çevik ve Tuncer 2005).

Titanyum oksite solunum yoluyla maruz kalan gebe farelerden doğan yavruların testislerinde histopatolojik değişikliklere ve spermatogenezis üzerinde ters etkilerle rastlanmıştır; in vitro çalışmalarda ise Leydig hücrelerinin canlılığının olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir (Ema ve ark. 2010; Pizent ve ark. 2012).

## SONUÇ

Ağır metallerle akut ve kronik zehirlenmelerde, hayati önem taşıyan klinik belirtiler öne çıkarken, üreme sistemi üzerindeki etkileri gözden kaçabilmektedir. Bazı ağır metaller maruz kalma, infertilite de dahil 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.

## KAYNAKLAR

- Arabi M, Heydarnejad MS (2007). In vitro mercury exposure on spermatozoa from normospermic individuals. *Pakistan J Biol Sci*, 10, 2448-2453.
- Ashiru OA, Odusanya OO (2009). Fertility and occupational hazards: review of the literature. *African J Reprod Health*, 13, 159-165.
- Bonde JP, Kolstad H (1997). Fertility of Danish battery workers exposed to lead. *Int J Epidemiol*, 26, 1281-1288.
- Bonde JP (2010). Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian J Androl*, 12, 152-156.
- Boujbiha MAM, Hamden K, Guerhazi F, Bouslama A, Omezzine A, El Feki A (2011). Impairment of spermatogenesis in rats by mercuric chloride: involvement of low 17β-estradiol level in induction of acute oxidative stress. *Biol Trace Elem Res*, 142, 598-610.
- Bu TL, Mi YL, Zeng WD, Zhang CQ (2011). Protective effects of quercetin on cadmium induced oxidative toxicity on germ cells in male mice. *Anat Rec Adv Integ Anat Evol Biol*, 294, 520-526.
- Castellini C, Mourvaki E, Sartini B, Cardinali R, Moretti E, Collodel G, et al. (2009). In vitro toxic effects of metal compounds on kinetic traits and ultrastructure of rabbit spermatozoa. *Reprod Toxicol*, 27, 46-54.

- Çevik M, Tuncer PB (2005).** Evcil hayvanlarda seminal plazmanın fiziko-kimyasal yapısı ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri. *Lalahan Hay Arş Ens Derg*, 45, 63-72.
- Dorostghoal M, Dezfoulian A, Sorooshnia F (2011).** Effects of maternal lead acetate exposure during lactation on postnatal development of testis in offspring wistar rats. *Iranian J Basic Med Sci*, 14, 122-131.
- Dökmeci I (2001).** Toksikoloji, Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Elbetieha A, Al-Thani AS, Al-Thani RK, Darmani H, Owais W (2008).** Effects of chronic exposure to cobalt chloride on the fertility and testes in mice. *J App Biol Sci*, 2, 01-06.
- Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S, Nakanishi J (2010).** Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials. *Reprod Toxicol*, 30, 343-352.
- Fortoul TJ, Bizarro-Nevores P, Acevedo-Nava S, Pinon-Zarate G, Rodriguez-Lara V, Colin-Baranque L, et al. (2007).** Ultrastructural findings in murine seminiferous tubules as a consequence of subchronic vanadium pentoxide inhalation. *Reprod Toxicol*, 23, 588-592.
- Giaccio L, Cicchella D, De Vivo B, Lombardi G, De Rosa M (2012).** Does heavy metals pollution affects semen quality in men? A case of study in the metropolitan area of Naples (Italy). *J Geo Exp*, 112, 218-225.
- Hallinger KK, Cristol DA (2011).** The role of weather in mediating the effect of mercury exposure on reproductive success in tree swallows. *Ecotoxicol*, 20, 1368-1377.
- Hamlin HJ, Guilette LJ (2010).** Birth defects in wildlife: The role of environmental contaminants as inducers of reproductive and developmental dysfunction. *Sys Biol Reprod Med*, 56, 113-121.
- Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimäki L, Heikkilä J, Reima I (1998).** Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Human Reprod*, 13, 115-119.
- Huang YL, Tseng WC, Lin TH (2001).** In vitro effects of metal ions (Fe<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>) on sperm motility and lipid peroxidation in human semen. *J Toxicol Environ Health, Part A*, 62, 259-267.
- Jurasovic J, Cvitkovic P, Pizent A, Colak B, Telisman S (2004).** Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *Biometals*, 17, 735-743.
- Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (1998).** Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji, Medisan, Ankara.
- Kayhan FE, Muşlu MN, Koç ND (2009).** Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar. *J Fisheries Sci*, 3, 153-162.
- Kumar S (2008).** Is environmental exposure associated with reproductive health impairments? *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 9, 60-69.
- Küçükşenmen Ç (2007).** Dental amalgamın insan organizması üzerindeki etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 14, 52-61.
- Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R (2012).** Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. *Reprod Toxicol*, 34, 298-307.
- Mathur N, Pandey G, Jain GC (2010).** Male reproductive toxicity of some selected metals: A review. *J Biol Sci*, 10, 396-404.
- Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Diamoand MP, Puscheck E, Daly D, et al. (2008).** Cadmium, lead and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. *Environ Health Perspect*, 116, 1473-1479.
- Mendiola J, Moreno JM, Roca M, Vergara-Juarez N, Martinez-Garcia MJ, Garcia-Sanchez A, et al. (2011).** Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environ Health*, 10 (6), 1-7.
- Monsees TK, Franz M, Gebhardt S, Winterstein U, Hayatpour J (2000).** Sertoli cells as a target for reproductive hazards. *Androl*, 32, 239-246.
- Morgan AM, El-Tawil OS (2003).** Effects of ammonium metavanadate on fertility and reproductive performance of adult male and female rats. *Pharmacol Res*, 47, 75-85.
- Nava-Hernandez MP, Hauad-Marroquin LA, Bassol-Mayagoitia S, Garcia-Arenas G, Mercado-Hernandez R, Echavarrri-Guzman M et al. (2009).** Lead-, cadmium-, and arsenic-induced DNA damage in rat germinal cells. *DNA Cell Biol*, 28, 241-248.
- Paksy K, Varga B, Lazar P (1996).** Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *BioMetals*, 10, 27-36.
- Pizent A, Tariba B, Zivkovic T (2012).** Reproductive toxicity of metals in men. *Arh Hig Rada Toksikol*, 63, Supplement 1, 35-46.
- Scheuhammer AM (1987).** The chronic toxicity of aluminium, cadmium, mercury and lead in birds: A review. *Environ Pollut*, 46, 263-295.
- Şener S, Yıldırım M (2000).** Veteriner Toksikoloji. Teknik Yayıncılık, İstanbul.
- Thaxton JP, Parkhurst CR (1973).** Abnormal mating behavior and reproductive dysfunction caused by mercury in Japanese quail. *Proc Soc Exper Biol Med*, 144, 252-255.
- Tiwari AK, Pragma P, Ram KR, Chowdhuri DK (2011).** Environmental chemical mediated male reproductive toxicity: *Drosophila melanogaster* as an alternate animal model. *Theriogenology*, 76, 197-216.
- Yılmaz O (1995).** Bursa yöresinden sağlanan insan karaciğer ve böbreklerinde ağır metal kalıntı düzeyleri : I. Cıva. *YYU Sağ Bil Enst Derg*. 1, 6-11.
- Yılmaz O (2002).** Cadmium and lead levels in human liver and kidney samples obtained from Bursa Province. *Int J Environ Health Res*, 12, 181-185.
- Westermarck T (1975).** Mercury content of bird feathers before and after Swedish Ban on alkyl mercury in agriculture. *Ambio*, 4, 87-92.
- Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, Paneth N, Puscheck E, Potter RC, Diamond MP (2007).** Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration. *Epidemiol*, 18, 270-273.
- Wirth JJ, Mijal RS (2010).** Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Sys Biol Reprod Med*, 56, 147-167.