

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI şEFLİĞİ

ANNE VE KORDON KANINDA
KADMİYUM, CIVA, KURşUN SEVİYELERİ VE BUNLARA
ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ONUR GÜNGÖR
J. TBP. KD.ÜTĐM.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi

2011
İSTANBUL

T.C.
GENELKURMAY BASKANLIğI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EğİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ŞEFLİğİ

ANNE VE KORDON KANINDA
KADMİYUM, CİVA, KURŞUN SEVİYELERİ VE BUNLARA
ETKİ EDEN FAKTÖRLER

ONUR GÜNGÖR

J.Tbp. Kd.Ütđm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakóltesi'nin
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlığı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Ferhan KARADEMİR
Doç.Svl.Tbp

İstanbul
2011

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“Anne ve kordon kanınında kadmiyum, cıva, kurşun seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı :Doç.Svl.Tbp. Ferhan KARADEMİR

Üye :Prof.Tbp.Kd.Alb. Rıdvan AKIN

Üye : Doç.Dz.Tbp.Kd.Alb. Selami SÜLEYMANOĞLU

Üye (YD.) :Doç.Hv.Tbp.Yb. Seçil AYDINÖZ

ONAY:

Tbp. Kd.Ütğm. Onur GÜNGÖR'ün 10.10.2011 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp. Tümgeneral Gülahane
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı Eğitim
Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Servis Şefliği tarafından 2010 yılında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır. Bu çalışmada ağır metallerin anne ve karnındaki bebeklerdeki düzeyleri ve bunlara etki eden faktörler incelenmiştir.

Tıp eğitimim sürecinde eğitimime emeği geçen şanlı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi öğretim görevlilerine ve özellikle uzmanlık eğitimimin mimarı olan saygı değer hocam Prof.Tbp.Kd.Alb.İsmail GÖÇMEN'e şükran ve saygılarımı sunuyorum. Bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım ve hekim olarak örnek aldığım saygıdeğer hocamız ve klinik şefimiz Doç.Tbp.Kd.Alb. Selami SÜLEYMANOĞLU'na şükran ve saygılarımı sunuyorum.

Tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam ve tez danışmanım Doç.Svl.Tbp. Ferhan KARADEMİR'e, uzmanlık eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç.Hv.Tbp.Yb. Seçil AYDINÖZ, Doç.Tbp.Alb. Mustafa KUL, Yrd.Doç.Tbp.Alb. Cihan MERAL, Yrd.Doç.Tbp.Bnb Gökhan AYDEMİR, Uzm.Tbp.Kd.Alb. Halit ÖZKAYA ve Uzm.Tbp.Bnb. İlhan Asya TANJU'ya teşekkürlerimi arz ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında benden yardımlarını esirgemeyen Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve Tıbbi Biyokimya Servisinin saygı değer öğretim üyelerine ve personeline çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım Serkan KEMER, Dinçer ÇELİK, Alparslan GENÇ, Erdoğan GÖNÜL, Ömer KARTAL, Suat ÖZDEK, Fatih ÇELİKEL ve Ozan KIZILIRMAK'a yardımları için teşekkürü borç bilirim.

Bana mesleğimi tanıtan babam İbrahim GÜNGÖR, desteğini ömrüm boyunca hissettiğim annem Naime Feryal GÜNGÖR'e fedakârlıkları için teşekkür ederim.

Sevgili eşim Burcu GÜNGÖR'e, çocuklarım Tuana ve Mert'e varlık ve sabırları için teşekkür ederim.

Dr. Onur GÜNGÖR

ÖZET

Sanayileşme ile beraber insanoğlunun normalde zararlı etki oluşturmayacak seviyelerde maruz kaldığı bazı maddelerin yaşadığı çevredeki miktarları artmıştır. Bunlardan önemi son yıllarda fark edilen ağır metaller insanların yaşamını doğum öncesinde de tehdit edebilmektedir. Anne karnındaki bebek, annenin maruz kaldığı ağır metallerden etkilenebilmektedir. Bununla beraber anneden bebeğe ağır metallerin geçiş oranı da birbirleri arasında fark gösterebilmektedir.

Ağır metallerden insan sağlığını en çok tehdit edenler cıva (Hg), kurşun (Pb) ve kadmiyum (Cd) dur. Bu metallere teması çalışılan iş, yaşanılan çevre, yaşam alanında bulunan sanayi yerleşimleri, barınılan ev ve ısınma şekli, kişinin amalgam dolgu sayısı, sigara kullanımı, yaşadığı şehir gibi değişkenler arttırabilmektedir.

Biz çalışmamızda Pb'un kordondan geçiş oranı ortalama %72, Cd'un %64, Hg'nin %104 bulduk. Annenin Pb düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Pb düzeyi 0,716 , annenin Cd düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Cd düzeyi 0,551 , annenin Hg düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Hg düzeyi 0,749 artmakta idi. Normal değerlerin üzerinde Cd değeri üç annede saptandı. Bunların ikisinin kaldığı yerlere yakın sanayi yerleşimi mevcuttu(%66). Tüm ailelerin %30'unun yakınlarında sanayi sitesi yerleşimi mevcuttu. Normal değerlerin üzerinde Pb değerine rastlanmadı. Normal değerlerin üzerinde Hg seviyesine saptanmadı. Siyah dolgu miktarı ile kordon kanından geçen Hg miktarı arttığını, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da deri fabrikası yakınlarında yaşayanlarda bebeğe Hg geçişinin arttığını, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 38 haftanın altındaki yeni doğanlara Cd'un geçiş daha fazla olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Kadmiyum, cıva, kurşun, kordon kanı

Yazar:Dr. Onur GÜNGÖR

Danışman: Doç.Svl.Tbp. Ferhan KARADEMİR

ABSTRACT

ABSTRACT

MATERNAL AND CORD BLOOD CADMIUM, MERCURY, LEAD LEVELS AND FACTORS THAT AFFECTING THEM

With the industrialization, human beings are exposed to increased amounts of some substances that normally did not constitute a harmful effect. Importances of these heavy metals are discovered in recent years, and they can also threaten people's lives before birth. The mother's unborn baby can be affected by mothers exposed heavy metals. However, the rate of migration of heavy metals from mother to baby can show the difference between them.

The most threaten human health heavy metals are mercury, lead and cadmium. The contact of these metals can be improved by working business, residential environment, industrial placements in the field of life, home and warming shape, the number of amalgam filling, residential city. In our study we found the average transition rate of lead 72% cord, cadmium 64% and mercury 104%. Mother's increasing lead level of 1 mg / dl is with the infants increasing of 0.716 mg / dl lead level. Mother's increasing cadmium level of 1 mg / dl is with the infants increasing of 0.551 mg / dl cadmium level. Mother's increasing mercury level of 1 mg / dl is with the infants increasing of 0.749 mg / dl mercury level.

Only three of mothers had cadmium levels above normal values. Two of them have been living at the places that close to industry placements(%66). 42% of the families are living in the houses that near the placements like factory, industrial sites, and military facilities. (30% of all families had a settlement near the industrial estate.)

There was no lead value above the normal values. There was no mercury value above the normal values. The amount of mercury in cord blood increased with the mothers number of black filling. Although there is not a statistically significant increase, infants living near the leather factory have higher mercury levels. Although there is not a statistically significant increase, cadmium transition to newborns is greater at under the 38 weeks of gestational age.

Key words: Cadmium, mercury, lead, cord blood

Author: Dr. Onur GÜNGÖR

Counsultant: Ferhan KARADEMİR M.D. Associate Professor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Cıva, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi.....	4
2.1.1. Cıva, genel özellikleri ve tarihçesi.....	4
2.1.2. Cıva kullanım alanları ve insanların teması.....	4
2.1.3. Cıva biyokemokinetiği.....	6
2.1.4. Cıva toksisitesi.....	6
2.1.5. Cıva toksitesi tedavisi ve önlem:.....	8
2.2. Kurşun, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi.....	9
2.2.1. Kurşun ve kullanım alanları.....	9
2.2.2. Kurşun epidemiyolojisi.....	10
2.2.3. Kurşun kaynakları.....	10
2.2.4. Kurşun toksikolojisi.....	11
2.2.5. Kurşun zehirlenmesinin klinik bulguları.....	12
2.2.6. Kurşun zehirlenmesinde tanı.....	14
2.2.6.1. Kurşun zehirlenmesinde hikaye.....	15
2.2.6.2. Kurşun zehirlenmesinde fizik muayene	15
2.2.6.3. Kurşun zehirlenmesinde laboratuvar değerlendirme.....	15
2.2.6.4. Kurşun zehirlenmesinde tanısal görüntüleme.....	16
2.2.6.5. Kurşun zehirlenmesinde tedavi.....	17
2.3. Kadmiyum, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi.....	17
2.3.1. Kadmiyum ve kullanım alanları.....	17
2.3.2. Kadmiyum insan maruziyeti.....	18

2.3.2.1. Kadmiyumun gıda ile alınması.....	18
2.3.2.2. Kadmiyumun sigara ile alınması.....	18
2.3.2.3. Kadmiyumun çalışma çevresinden alınması.....	18
2.3.3. Kadmiyum ve metallothionein metabolizması.....	18
2.3.4. Kadmiyum toksisitesi.....	19
2.3.4.1. Kadmiyum böbrek toksisitesi ve yaştın etkisi.....	18
2.3.4.2. Kadmiyuma bağı kemik hastalığı.....	23
2.3.4.3. Kadmiyuma bağı akciğer toksisitesi ve kanseri.....	24
2.3.5. Kadmiyum toksisitesinin önlenmesi.....	25
2.3.6. Kadmiyum toksisitesinin tedavisi.....	25
2.3.7. Kadmiyum toksisitesinde mortalite.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Amaç.....	26
3.2. Materyal ve metod	26
3.2.1. Dizayn.....	26
3.2.2. Mekan.....	26
3.2.3. Popölasyon.....	26
3.2.4. Uygulanacak işlem	26
3.2.5. Dâhil edilme-Çıkarılma kriterleri.....	26
3.2.6. Araştırma dışı kalma kriterleri.....	26
3.2.7. Araştırılan temel ölçüm.....	26
3.2.8. Örnek büyüklüğü.....	26
3.2.9. İstatistiksel yöntemler.....	26
3.3. Akış diyagramı.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Çalışmaya katılan anne ve babalar hakkında bilgiler.....	28
4.2. Gebelik süreci ve doğan bebek hakkında bilgiler.....	29
4.3. Ailenin yaşam alanı hakkında bilgiler.....	30
4.4. Ağır metal kan seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler.....	32
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR ve SİMGELER

Hg	: Cıva
Cd	:Kadmiyum
Pb	: Kurşun
HGS	:Cıva sülfür
mg	:Miligram
kg	: Kilogram
µg	: Mikrogram
TLV	: mesleki limit değer
CDC	: Merkezi sağlık örgütü
dL	: Desilitre
µL	: Mikro litre
L	:Litre
BLL	: Kan kurşun seviyesi
DNA	: Deoksi nükleik asit
RNA	: ribo nükleik asit
ALAS	: δ aminolevulinik asit sentetaz
ALAD	: δ-aminolevulinik asit dehidrataz
g	: Gram
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
ZPP	: Çinko protoporfirin
EP	: Eritrosit protoporfirin
WHO	: Dünya sağlık örgütü
DMSA	:2.3-meso-dimerkoprosüksimik asid
CaNa2Edta	:Kalsiyum disodyum Etilen Daimin Tetra Asetik Asit
BAL	: Biritish Anti-Lewiste
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.1 Ağır metallerin doğaya yayılması.....	1
Şekil 1.2 Marmara Körfezi'nde çevre kirliliğine yol açan metaller ve nedenleri.....	2
Şekil 1.3 Canlılarda biyomagnifikasyonla ağır metal birikimi.....	3
Şekil 2.1 Kadmiyuma bağlı GFR deki azalma.....	21
Şekil 3.1 Çalışmanın akış diyagramı.....	27
Şekil 4.1 Anneden bebeğe kurşun geçişi.....	33
Şekil 4.2 Anneden bebeğe kadmiyum geçişi.....	33
Şekil 4.3 Anneden bebeğe cıva geçişi.....	34

TABLÖLAR

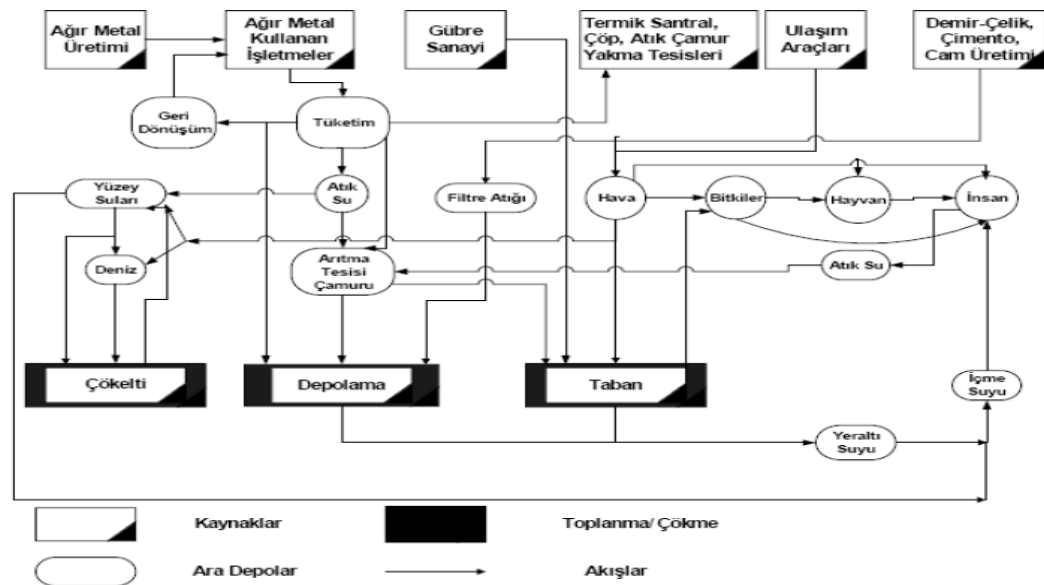
	Sayfa
Tablo 1.1 Endüstri sanayi türüne göre yayılan ağır metaller.....	1
Tablo 4.1 Anne yaşı ve gebelik haftası minimum-maksimum değerleri.....	28
Tablo 4.2 Anne işi.....	28
Tablo 4.3 Annenin ağızda siyah dolgu bulunması.....	28
Tablo 4.4 Babanın mesleği.....	29
Tablo 4.5 Hamileliğin gestasyonel yaşı.....	29
Tablo 4.6 Bebeklerin minimum-maksimum doğum ağırlıkları.....	29
Tablo 4.7 bebeklerin doğum ağırlığı dağılımı.....	30
Tablo 4.8 Bebek cinsiyeti.....	30
Tablo 4.9 Annenin yaşadığı ev yaşı.....	30
Tablo 4.10 Annenin lojmanda kalma durumu.....	30
Tablo 4.11 Ev içi ısınma şekli.....	31
Tablo 4.12 Evde pil bulundurma.....	31
Tablo 4.13 Ev içi böcek zehri kullanımı.....	31
Tablo 4.14 Annenin silahlı birliğe yakın yaşaması.....	31
Tablo 4.15 Barınılan evin ana yollara uzaklığı.....	32
Tablo 4.16 Hg, Cd, Pb plasenta geçiş oranları.....	32

GİRİŞ

İnsanlığın gelişim sürecinde ortaya çıkan sanayileşme ve bunun sonucu oluşan çevre kirliliği, insanların toksik maddelere daha yüksek oranda maruz kalmasına neden olmuştur.

Ağır metallerin kaynakları, doğaya yayılması ve insanlara teması çeşitli yollardan olmaktadır. Şekil 1.1 de insan yaşam alanı ve ağır metal kaynakları arasındaki ilişki özetlenmiştir (1).

Şekil 1.1 Ağır metallerin doğaya yayılması:



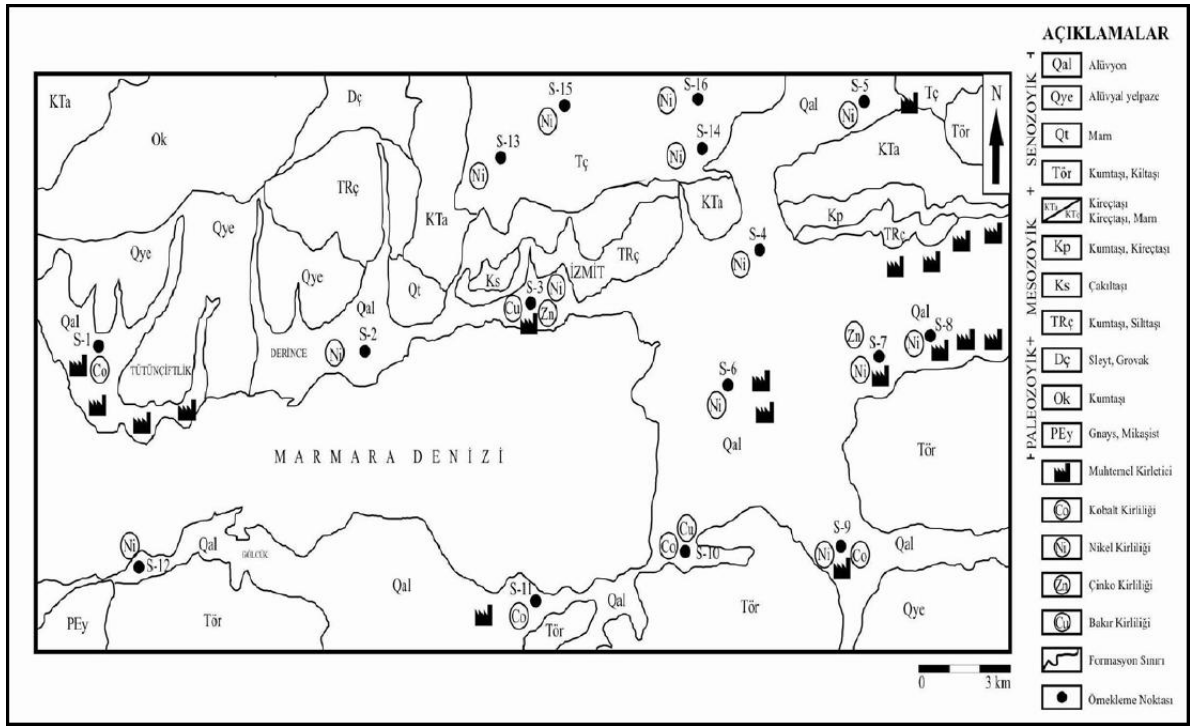
Çevre kirliliğine neden olan ağır metallerin yoğunluğu 5 g/cm^3 ten daha yüksektir. Bu gruba kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, cıva ve çinko olmak üzere 60'tan fazla metal dahildir. Sanayi türlerine göre doğaya yayılan ağır metal türleri değişmektedir (Tablo 1.1) (1).

Tablo 1.1 Sanayi türüne göre yayılan ağır metal türleri:

Endüstri	Cd	Cr	Cu	Hg	Pb	Ni	Sn	Zn
Kâğıt Endüstrisi	-	+	+	+	+	+	-	-
Petrokimya	+	+	-	+	+	-	+	+
Klor-Alkali Üretimi	+	+	-	+	+	-	+	+
Gübre Sanayi	+	+	+	+	+	+	-	+
Demir-Çelik Sanayi	+	+	+	+	+	+	+	+
Termik Santraller	+	+	+	+	+	+	+	+

Çalışmamızda Türkiye'nin en yoğun sanayileşmesinin yaşandığı Marmara Bölgesi'nde yaşayan annelerin ağır metal teması araştırılmıştır. Şekil 1.2'de çalışmamızın yapıldığı bölgedeki fabrikalar ve çevreye saldıkları ağır metaller gösterilmiştir (2).

Şekil 1.2 Marmara körfezi ve ağır metal kirliliği ve nedenleri:



Ağır metallerin zararlı etkileri en hassas dönemde, anne karnında etkisini göstermeye başlamakta ve daha sonraki nesilleri etkileyebilmektedir.

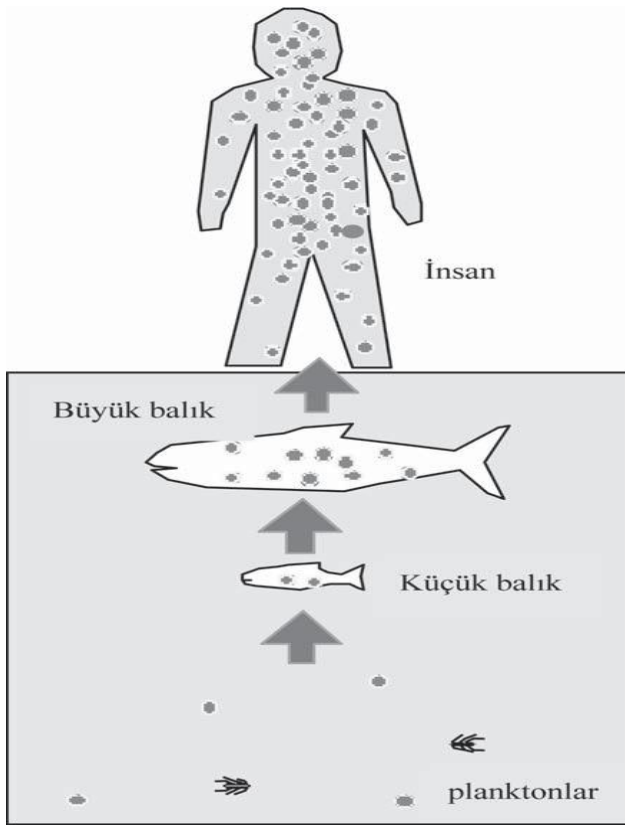
Toksik maddelerin vücuda alınmasını takiben birikimi, biyoakümülyasyon ve biyomagnifikasyon şeklinde olmaktadır.

Biyoakümülyasyon çevrede bulunan kimyasal maddenin, vücut içerisinde birikmesi, zamanla çevre havası ve suundaki oranlardan daha yüksek seviyeye çıkmasıdır (1).

Biyomagnifikasyon ise bu kimyasal maddelerin besin zinciri boyunca küçük canlıların büyük canlılarla beslenmesi ile daha büyük canlılarda daha çok kimyasal birikmesi ile olmaktadır. Küçük canlılardaki biriken kimyasal madde miktarı, bunlarla beslenen daha büyük canlılardaki birikimi artırır. Örneğin sudaki 1 ppm planktonda on, balık larvasında yüz, büyük balıklarda on binlere çıkabilir. Bu balıklarla beslenen insanlarda yüksek oranda toksik maddeyi vücutlarına almış olurlar (2). Şekil 1.3'de bu döngü özetlenmiştir (3).

Şekil 1.3 Canlılarda biyomagnifikasyonla

ağır metal birikimi:



Anne vücudunda bu şekilde biriken toksik kimyasallar anne karnında transplasental, doğum sonrası da anne sütü ile dünyaya gelecek olan bebeğin sağlığını etkileyebilir (4).

En zararlı çevre kirletici toksik maddelerin arasında ağır metaller bulunmaktadır. Bunların içinde en yaygın olanları ise Hg, Pb ve Cd'dur (5). Fetüsün santral sinir sistemi, anne karnında transplasental olarak geçebilecek olan ağır metallere oldukça duyarlıdır (4). Bu ağır metallerin kaynağı ise hamilelik öncesi vücudunda depolanan ve gebelik sırasında karşılaştığı metallerdir. Doğum sonrası anne sütü ile bu metallerin geçişi

devam etmektedir (6).

Ağır metallerin insan vücudunda tanımlanmış herhangi bir fonksiyonu yoktur, bununla beraber doğada ve biyolojik materyallerde kalıcıdır (7).

Annenin ağır metalleri vücutlarına alım yolları sindirim sistemi ile emilim (besin, içme suları), nefes ile soluma (endüstriyel kaynaklardan yayılan, havada uçan toksik metal parçacıkları, Hg buharı), deriden emilim (metallerin yüksek seviyede kutupsal olması nedeni ile daha nadir), dokulara direk biriktirme (lokal toksisite Hg'lı termometre kırılması, bazı kremler) şeklinde olabilmektedir (8).

Biz çalışmamızda ağır metallerden Hg, Pb, Cd'un anne ve bebeklerdeki seviyelerini ve bu seviyeyi arttıran nedenleri inceledik.

GENEL BİLGİLER

2.1. Cıva, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi

2.1.1. Cıva, genel özellikleri ve tarihçesi:

Cıva oda ısısında parlak sıvı olmasına rağmen, yüksek buharlaşma basıncı nedeni ile uçucu olabilmektedir. Farklı oksidasyon dereceleri mevcuttur ve farklı organomerkürik bileşikler oluşturabilmektedir. Bu özellikleri Hg'nın toksisitesine katkıda bulunmaktadır. Önem sırasına göre Hg zehirlenmesinde santral sinir sistemi ve böbrekler etkilenmektedir (9).

Cıva kullanımları:

Eşsiz fiziksel özellikleri nedeni ile Hg tarih öncesinden günümüze kullanım alanı bulmuştur.

Kırmızı Hg cevheri, 10000 yıl öncesinden kalan renkli mağara çizimlerinde (cinnabar, cıva sülfür-HGS) tespit edilmiştir.

Mesleki Hg zehirlenmeleri 19. yüzyılda ayna ve şapka üretim sanayilerinde olmuştur.

Cıva hala sfingomanometre, manometre, termometre, barometreler olmak üzere birçok teknik ve tıbbi alet imalatında kullanılmaktadır.

Sıvı Hg, ezilmiş cevher veya tortularından altın konsantre etmek için kullanılabilir. Bu teknik madenciler için tehlike oluşturmaktadır ve bazı ülkelerde hala kullanılmaktadır. Brezilyada 500.000 madenci hala tortulardan altın konsantre etmek için Hg kullanmaktadır (10). Buda önemli bir çevresel bulaşmaya neden olabilir (11).

Orta çağ boyunca Hg tuzları frengi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Psöriazis ve güçlü bir diüretik olarak kalp yetmezliğinde kullanımı 20. Yüzyıla kadar devam etmiştir. Bazı Hg bileşiklerinin kısıtlı kullanımı tıpta devam etmektedir (aşı, antiseptikler, cilt merhemleri).

Amalgam diş dolguları diş hekimliğinde dünya genelinde yüz milyonlarca insanda kullanılmaktadır. Amalgam veya gümüş dolgu %50 metalik Hg ve metal tozu (gümüş, kalay, bakır ve çinko) karışımından oluşmaktadır.

2.1.2. Cıva kullanım alanları ve insanların teması:

İnsanların Hg maruziyeti farklı formlarla ve yollarla olmaktadır. Genel nüfus temel olarak Hg'ya diyet ve amalgam dolgular ile maruz kalmaktadır. Kural olarak organik Hg'nın en önemli kaynağı balıklar, metillenmiş Hg'nın da en sık kaynağı amalgam dolgular olmaktadır (12).

Amalgam dolgular:

Amalgam dolgulardan Hg salınması dolgu sayıları ve toplam amalgam dolgu yüzey oranı ile orantılıdır. Bu dolgulardan Hg salınmasını doğru tahmin etmek zordur, ancak dünya sağlık örgütünden uzman bir kurul amalgam dolgudan salınımın ortalama 10 µg/gün olduğuna inanmaktadır (13). Diş gıcırdatma alışkanlığı bulunan kişilerin idrar Hg ölçümleri sonucu elde edilen bilgilere göre bu alışkanlık diğer kişilere göre daha fazla Hg salınımına yol açmaktadır (14).

Sağlık çalışmaları Hg'nin santral sinir sistemine erken etkisi üzerine odaklanmıştır. Genel olarak amalgam dolgu ve dejeneratif sinir hasarı arasında ilişkiyi doğrulayan kanıt yoktur. Mevcut dolguların kaldırılmasını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (14).

Diyet ile temas:

Cıva konsantrasyonu çoğu gıda malzemelerinde oldukça düşüktür (0.02 mg Hg/kg altında). Fakat kirli sularda yetişen balıklarda (kedi balığı, sazan) ve denizde yetişen balıklarda (tuna, köpekbalığı, kılıç balığı) Hg yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir. Bu durumda Hg'nin nerdeyse tamamı metil Hg şeklindedir. Metil Hg'nin bu balıklarda 1 mg/kg ve hatta üzerinde olması nadir değildir. Japonya Minamata da Hg'le kirlenmiş balık tüketimine bağlı ciddi salgınlar rapor edilmiştir (15).

Metil Hg maruziyetinin miktarını ölçmek için kan Hg seviyesinin ölçülmesi yaygın kullanılan bir yöntemdir (16). Özellikle bu tür balıkları yiyen ciddi balık tüketicilerde 20 µg/L üzerinde kan Hg seviyesi ölçülebilir (normal değer 5 µg/L altı).

Ayrıca diyetle çocuk ve fetusların (anne tarafından) Hg maruziyetinin nöropsikolojik zararlar ilişkisi mevcuttur (17).

Mesleki maruziyet:

Cıvanın mesleki maruziyeti oldukça yaygındır. Bunlar:

- Diş hekimliği
- Kloralkali sanayi
- Termometre fabrikaları
- Cıva madencileri

Maruziyetin derecesini ölçmekte kan ve idrar seviyesi ölçümü yararlıdır. Çoğu durumda hava ve idrar Hg konsantrasyonları arasında doğru orantı mevcuttur. İdrar Hg seviyesi (µg/L) hava Hg seviyesinin (µg/m³) bir-iki katı olmaktadır (16).

Cıva maruziyetini en aza indirmek için artan ilgi nedeniyle, son yıllarda temas azaltılmıştır. Diş hekimliğinde gelişmiş havalandırma yöntemleri ve amalgam dolgu

nedeni ile ortam Hg konsantrasyonları 1960-1970lerdeki 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'ten, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e düşmüştür.

Benzer şekilde Hg madeni çalışanları ve kloralkali sanayisinde çalışanlarda 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ üzerinde Hg'la karşılaşmaktadır (18). Bu seviyede bir maruziyetle olumsuz sağlık etkilerine yol açabilmektedir. Mesleki eşik değeri çoğu ülkede 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ veya daha düşüktür.

Aşılar:

Cıva maruziyetinin bir diğer potansiyel kaynağı da koruyucu olarak Hg içeren aşılardır. Hg içeren aşılarla karşı potansiyel bir risk olan tiyomersal içeren aşılarla karşı endişe mevcuttur.

2.1.3. Cıva biyokemokinetiği:

Cıva nın emilme, elimine edilmesi, doku birikimi Hg'nın kimyasal formu ile artmaktadır.

Cıva buharının akciğerden emilimi fazladır. Fakat bu formu gastrointestinal sistemden ve deriden emilimi azdır. Solunumla alınan Hg buharının depo edildiği en önemli bölge böbreklerdir. Solunumla alınan Hg buharının büyük kısmı nefesle geri atılırken emilen Hg dışkı ile atılır (10).

Cıvanın gastrointestinal sistemden emilimi %15 oranında olmaktadır. Böbrekler bu formdaki Hg birikiminin önemli yeridir.

Alkil Hg bileşikler yüksek bir oranda gastrointestinal sistemden emilir ve hızlıca alkil grubu ayrılır.

Saç, santral sinir sistemi, böbrekler Hg'nın büyük oranda depolandığı yerlerdir.

2.1.4. Cıva toksisitesi:

Ciddi ve bazen ölümcül olabilen intertisyel pnomoni buhar Hg'nın 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ üzeri konsantrasyonlarda solunumla alınması ile meydana gelebilir. Buna ek bulgu ve semptomlar oluşabilir:

İntensiyonel tremor

Aşırı tükürük artımı ile beraber diş eti iltihabı

Heyecanlanma, uykusuzluk, huzursuzluk gibi psikiyatrik belirtiler ve utangaçlık (10).

Daha düşük hava konsantrasyonlarında (100 - 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) Hg'nın solunumla alınması ile daha değişik semptom ve bulgular oluşabilir. Genellikle Hg zehirlenmesi oluşan bir hastada parmak ve elde meydana gelen intensiyonel tremora bağlı el yazısında bozulma mevcuttur. Ağız bulgularında iltihaplı diş etleri, tükürük salgısında

aşırı artma, şişmiş tükürük bezleri mevcuttur. Hg zehirlenmesinin üçüncü ana grubu kişilik değişimi ve psikiyatrik semptomlardır. Bunlar yorgunluk, hafıza kaybı, depresyon, utangaçlık, anksiyete, aşırı yorulma, sinirlilik, heyecanlanma, korkaklık, zayıflık, uyuşukluktur.

İş sağlığı ile ilgili çalışmalar Hg'nın santral sinir sistemine erken etkilerini belirlemeye odaklanmıştır. Bazı çalışmalarda doz bağımlı subjektif belirti ve / veya psikolojik testler bozulmuş performans gözlenmiştir. Nevrotik belirtilerin yaygınlığında artma, uzun süreli 25 µg/m³ üzeri Hg buharına temas edenlerde gözlenmiştir (10).

Akrodini:

Yüksek doz Hg buharına temas eden çocuklarda akrodini (pembe hastalığı) gelişebilmektedir. Akrodini kızarıklık, avuç içinde hassasiyet ve şişlik, bunu takiben ciltte soyulma, irritabilite, fotofobi, ateş, uykusuzluk, bol terleme ile karakterize bir semptomdur. Ağızdan alınan Hg bileşikleriyle de meydana gelebilir (19).

Acrodynia Amerika ve İngiltere'de 1940larda dolgu, antihelmintik ilaçlarda bulunan calomel maruziyeti nedeni (Hg klorid) ile yaygındı. Bireysel duyarlılıktaki değişkenliğin bazı alerjik reaksiyonlarla patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir, sendrom sadece infant ve küçük çocuklarda ve teması olanların küçük bir kısmında gelişmektedir (%1<) (19).

Organik cıva bileşikleri:

Organik Hg bileşikleri Irak ve Japonya'da zehirlenme salgınlarına yol açmışlardır (20). İlk etkilinim Hg buharında olduğu gibi santral sinir sisteminde olmasına rağmen, belirtileri farklıdır. Bunlar paresteziler (özellikle ağız çevresinde), halsizlik, görme alanında daralma, sağırılık ve ataksidir. Örnek olarak doğum öncesi düşük Hg maruziyeti olan çocuklar (anne saç telinde tespit edilen düzeylere göre) kognitif testlerde daha düşük performans göstermektedir (21).

Organik Hg bileşikleri onlara bağlı hidrokarbon kısımları tarafından tanımlanır. Bu bileşikler arasında dimetil Hg özellikle toksiktir . Bir vaka raporunda bir kazada 1,3 g. dimetil Hg'nın cilt temasının agresif tedavi ve desteğe rağmen ölümcül olduğu bildirilmiştir (21).

Nefrotoksisite:

Cıvanın insanlarda proteinüriye yol açtığı en erken 1818 yılında tespit edilmiştir (22). Hg'nin tubuler disfonksiyon ile nefrotik sendrom veya tubuler hasar yol açtığı anlaşılmıştır.

Nefrotik sendrom:

Cıvalı diüretik kullanımı veya Hg temasının diğer formları değişik patolojik yollarla nefrotik sendroma yol açabilir. Bir raporda Hg içeren diş tozu ve ilaçları en az üç ay kullanmaya bağlı beş nefroz vakası bildirilmiştir (22, 23). Cıva kümülatif dozu farklı gramlarda bildirilmiştir. Hg'nin idrarla atılımı tüm vakalarda oldukça yüksekti (1000 mg / L). Dört infant dimerkaprol tedavisi ile iyileşmişti.

Membranöz nefropati çoğu incelenen vakalarda tespit edilmiştir (22-23). Protein atılımları 44 g/gün gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (22). Geçmişteki çoğu vaka organik Hg içeren diüretiklerin yaygın ödemi olan hastalara enjeksiyonuna (chlormerodrin, Mersalyl®) bağlı olmaktaydı. Bu ilaçların yerini furosemid gibi loop diüretikler almıştır.

Bazı bildirilerde Kenya'da cilt parlatıcı kremlerin kullanımına bağlı olarak minimal değişiklik hastalığının membranöz nefropatiye göre daha sık olduğu gösterilmiştir (24). İdrar Hg miktarının yüksek olması nedeni ile bu hastalarda patogeneze ilişkili olduğu düşünülmüştür. Fakat sadece ışık mikroskobu ile değerlendirilen hastalarda membranöz nefropati tanısı kaçırılmış olabilir. Membranöz nefropati tanısı elektron mikroskobu ile Ig G'nin granüler tarzda (subepitelyal) immun depositlerin saptanması ile konulabilir. Hong Kong'dan da %3 Hg içeren cilt parlatıcı krem kullanımına bağlı minimal değişiklik glomerulonefritine bağlı nefrotik sendrom bildirilmiştir (25). Başlangıçta idrar Hg değeri 30 - 60 µg/L civarında iken krem kullanımının kesilmesi ve d-penisilamin kullanımı ile normale seviyelere gerilemiştir.

Acrodynia ve mesleki Hg maruziyeti nedeni ile de nefrotik sendrom gelişebilir (26). Hg bileşiklerine mesleki maruziyeti araştıran iki raporda 50 işçiden ikisinde ve 72 işçinin dördünde nefrotik sendrom bildirilmiştir. Membranöz nefropati ve minimal change olmak üzere iki vaka florasan geri dönüşüm sanayinde çalışan işçilerde belirtilmiştir (27). Bu ağır mesleki Hg maruziyeti idrarda Hg ölçümü ile belirlenebilmiştir. Hg teması kesilince bir hastada idrar Hg ve protein atılımı normal seviyelere gerilemiştir. Diğer hasta tedavi edilmiş, fakat takipten kaçmışlardır.

2.1.5. Cıva toksisitesi tedavisi ve önlem:

Şelatör tedavisi Hg zehirlenmesine bağlı olduğu ispatlanan (idrar ve kan Hg ölçümü) merkezi sinir sistemi kaynaklı akut semptomları olan hastalara verilir (16). Kan

ve idrar Hg konsantrasyonu 100 µg/L. altında ise anlamlı Hg zehirlenmesi mümkün değildir.

Cıva zehirlenmesinde kullanılan ilaçlar tiyol tabanlı şelat ilaçlar British Anti-Lewisite (BAL), penisilamin ve daha yeni 2,3 dimercaptopropane-1-sulphonate (DMPS), dimerkaptosüksinik asittir (DMSA). Bir çalışmada d-penisilamin ve DMSA'nın etkinliği karşılaştırıldığında DMSA'nın Hg atılımını daha fazla arttırdığı bulunmuştur.

Cıva şelasyonu için kullanılan standart doz rejimleri şunlardır:

1. Penisilaminin, parodoksenle beraber günde beş doz altı saatte bir beş gün verilmesi.

2. DMPS birinci gün 250 mg IM veya IV dört saatte bir, ikinci gün 250 mg altı saatte bir, üç ile beşinci gün 250 mg altı-sekiz saatte bir verilmesi.

3. DMSA beş gün 10 mg/kg sekiz saatte bir oral verilmesidir.

Şelasyon tedavisinin etkinliği tekrarlanan klinik değerlendirme ve kan ve idrar Hg ölçümü ile takip edilmelidir. Tedavi ciddi Hg zehirlenmesi vakalarında bir haftadan fazla gerekebilir (28).

Renal toksisite:

Cıva'nın renal toksisitesi için spesifik tedavi önerilmez. Fakat maruziyet yüksek seviyede olmuşsa şelatörler kullanılabilir. Temel ve en önemli hareket Hg maruziyetini Hg'ya bağlı oluşan nefrotik sendrom geçene kadar (aylar sürebilir) yok etmek veya minimum seviyeye indirmektir (29).

Mesleki Hg maruziyeti, Hg'nın daha az toksik maddelerle kullanılması, eğer kullanılacaksa da mesleki eşik değerinin altında olması ile yok edilebilecektir.

2.2. Kurşun, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi

2.2.1. Kurşun ve kullanım alanları.

Kurşun (Pb) atom numarasını 82 ve atom ağırlığı 207 olan kararlı metalik bir elementtir,. İlk kez M.Ö. 4000 yıllarında işlem olarak gümüş işlenirken eritilmiştir (30).

Kurşun zehirlenmesi etkileri son bin yıl içinde kabul edilmiştir. Zehirlenmesinin ilk komplikasyonları 20. yüzyılın başlarında bildirilmiştir. Bu bilgilere rağmen 1920'lerden itibaren Pb bezin karışımında bulunmaktaydı ve bu durum 1970'lere kadar devam etti (31).

Kurşun benzin ve boyalardan uzaklaştırıldıktan sonra ortalama kan Pb seviyesi 16 mcg/dL (0.77 micromol/L)'den 3 mcg/dL (0.14 micromol/L)'in altına inmiştir (32). Bu ve benzeri ürünlerin artıkları çevrede kalmaktadır, çünkü elemental Pb yıkılamaz. Gelişmekte olan dünyanın birçok yerinde, Pb hala benzin, pigment (boya, kozmetik, ve

boya kalemi), çanak çömlek sır, lehim, gemiler, pişirme ve hatta ilaçlarda kullanılmaya devam etmektedir.

2.2.2 Kurşun epidemiyolojisi:

Amerika Birleşik Devletlerin'de CDC merkezi ile Pb toplum toksisite ve komplikasyonları incelenmektedir. Toksik seviyeler 1970 ve 1991 arasında 60 mcg/dL (2.9 micromol/L) den 10 mcg/dL (0.48 micromol/L)'e gerilemiştir. toksisitenin kognitif ve davranış üzerindeki etkilerinde azalmanın 1991 deki bu düşüşle beraber kanıtlanması ile tarama, tedavi, korunma politikalarında da eşlik eden değişiklikler oluşmuştur (33).

Amerika Birleşik Devletlerin'de 1970'lerden itibaren okul tarama programları, artmış toplum duyarlılığı ve boya ile benzinden Pb çıkarılması ile toksisite prevalansında azalma olmuştur. Kan kurşun seviyesinin 10mcg/dl'nin üzerinde olması bir ve beş yaş arası çocuklarda 1976'dan 1994'e kadar %88 den %4,4 'e gerilemiştir (34). Bununla beraber 1999 ile 2002 yılları arasında %1,6'ya gerilemiştir (35). Amerika Birleşik Devletlerin'de Pb zehirlenmesi sıklık ve şiddetinde azalma olmasına rağmen yaklaşık 310,000 çocuk zararlı Pb'na maruz kalabilecek durumdadır (35).

Kurşun toksik etkisine altı yaşın altındaki çocuklar (özellikle 12-36 ay arası) daha duyarlıdır, çünkü daha olgunlaşmamış kan beyin bariyeri Pb'un gelişmekte olan beyine geçişine izin verir ve Pb zehirlenmesi ve Pb'un bağırsaklardan emiliminin artırılması ile ilişkilendirilen demir eksikliği daha sıktır (36). Buna ek olarak el ağız alışkanlıkları ve emekleme nedeni ile daha çok Pb'a maruz kalabilirler.

Artmış Pb seviyeleri 1970 öncesi yapılan ve bozulmakta olan şehir içi bölgelerde yaşayan çocuklarda olmaktadır (37). Kurşun zehirlenmesi şehirde yaşayanlarda, düşük gelir grubunda olanlarda ve yaşlı evlerde yaşayanlarda daha sık olmaktadır (35).

2.2.3. Kurşun kaynakları:

Çocuklar genelde çevresel Pb'a solunum veya sindirimle maruz kalır. Sık kaynaklar, lehimli kutular, Pb'lu tesisatlar, otomobil emisyonları, Pb ve lehim kullanılan sanayi, Pb sırlı tabaklarda satılan veya saklanan yiyecek ve içecek, Pb'lu boyalardır. 1980lerde Pb lehimli konserve kutuları ABD de kullanılmış olmasına rağmen ithal ürünlerde hala bulunabilmektedir. Türkiye'deki durum hakkında yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Kurşun maruz kalınmasının daha az yaygın diğer kaynakları bitkisel ve halk ilaçları, ithal boya kalemleri ve diğer oyuncaklar, mini panjur, kozmetik ve ithal tencerelerdir (37).

2.2.4. Kurşun toksikolojisi:

İnorganik Pb metabolize edilemez, fakat direkt emilir, dağılır ve atılır. Kurşun emilimi maruz kalınan miktara, maruz kalanın yaşına, beslenme durumuna bağlıdır. Alt solunum yoluna nefesle alınan Pb'un neredeyse tamamı emilir. Çocukların sindirim sisteminden erişkinlere göre daha yüksek oranda Pb emilir (%70'e %20) (62,63). Açlık, demir eksikliği, kalsiyum eksikliği de Pb'un sindirim sisteminden emilimini arttırabilir (37).

Solunum ve sindirim sisteminden alınan Pb kan, yumuşak dokular ve mineralize dokularda (kemik, diş) dağılır. Kurşunun yarı ömrü bulunduğu dokuya bağlı olarak değişir (37).

Kan - 28-36 gün

Yumuşak doku - 40 gün

Mineralize dokularda - 25 yıldan fazla

Bu dokularda birikmeyen Pb böbrekler veya safra yolu ile sindirim sistemine atılır. Çocuklar emilen Pb'un üçte birini vücutlarında korurken, erişkinlerde bu oran %1'in altındadır. Çocuklardaki Pb'u %70'i mineralize dokularda bulunmaktadır (37). Bu nedenle BLL tüm vücut Pb'u göstermede yetersizdir.

Vücuttaki Pb iki ana komponentte birikir. Kanla dolaşan hareketli havuz ve hareketsiz havuz (38). Hareketsiz Pb fizyolojik stres (hamilelik, emzirme, kırıklar, kronik hastalıklar) ile hareketli duruma geçebilir ve dış temas geçtikten uzun süre sonra kan Pb seviyesinde yükselmeye yol açabilir (37). Kurşun vücutta ömür boyunca birikip yavaş salındığı için, Pb toksisitesi akut ve fazla miktarda Pb'a maruz kalınca ortaya çıkar.

Moleküler toksikoloji:

Kurşun belirgin bir eşik değeri olmayan güçlü zehirli bir maddedir. Kurşun iki değerlikli katyonlar ve sülfidril gruplarının etkileşimleri engeller. Çoğu biyokimyasal reaksiyonlar bu ajanlar tarafından regüle edildiği için geniş bir fizyolojik etkileri mevcuttur (39,40). İn vitro olarak Pb çoğu reaksiyonda geri dönüşlü rekabetli olarak rol alır. Ancak in vivo olarak Pb'a bağlı alt etkinlikler özellikle santral sinir sistemi olmak üzere hücre ölümüne ve geri dönüşsüz hasara yol açmaktadır (41-45). Kurşun protein kinaz aktivasyonu ile sinyal transduksiyon kaskadlarını bozabilir, magnezyum ile yarışıp fosfodiesterazlarla siklik nükleotide hidrolizini inhibe edebilir, N metil D aspartat tipi glutamat reseptör fonksiyonunu inhibe edebilir (44-47). Ayrıca Pb santral sinir sisteminde mitekondrial oksidatif fosforilasyonu bozabilir (43,48).

Manyetik rezonans spektroskopisi BLL seviyeleri yükselmiş bireylerde frontal gri cevherden asetil aspartat/kreatinin ve fosfokreatinin oranlarında azalma ve buna bağlı Pb zehirlenmesine bağlı beyin metabolizmasındaki etkiyi işaret edebilir (49).

Kurşun sinaptozomlara girmek için kalsiyumla yarışır, böylece birçok reseptörle aktive olan ve voltaj kapılı katyon kanalları ile yarışır (50). Bununla beraber Pb DNA ve RNA polimerazın etkisine müdahale edip somatik ve cinsiyet kromozomunda mutasyona yol açabilir (51). Kurşuna maruz kalan kemirgenlerde kanser oranında artma olmuş, fakat bu ilişki insanlarda gösterilememiştir (52).

Kurşunun hematolojik yan etkileri δ aminolevulinik asit sentetaz (ALAS) ve δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) enzim inhibisyonu ile hem biyosentezinin etkilenmesi ve bir mitokondriyal sülfidril enzimi olan ferroşelataz'ın inhibisyonu ile olmaktadır (53). Bu enzimlerin inhibisyonu kan çinko protoporfirin seviyelerinde yükselmeye yol açmaktadır. Ayrıca Pb pirimidin 5'nukleotidaz enzim inhibisyonu ile kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde görülen bazofilik stiplinge yol açabilir (54).

2.2.5. Kurşun zehirlenmesinin klinik bulguları:

Klinik belirtiler maruz kalınan Pb'a ve kişinin yaşına göre değişir (37). Ancak bazı çocuklarda yüksek BLL oranına rağmen asemptomatik olabilir (250 mcg/dL-1,2 mikromol/L) (55). Çocuklarda Pb zehirlenmesinin erken belirtileri epizodiktir ve spesifik değildir (İştahsızlık, aktivitede azalma, sinirlilik, uykusuzluk). Belirtiler yavaş yavaş zaman içinde yoğunlaşır.

Nörolojik:

Kurşun zehirlenmesinin belirtileri gelişme geriliği, kilometre taşlarının kaybı (özellikle konuşmada), ensefalopatidir (37).

Toksik BLL'lerine sahip çocukların çoğu tarama sırasında asemptomatiktir. Fakat toplum tabanlı çalışmalar 10 mcg/dL (0.48 mikromol/L) üzeri Pb seviyelerinin bilişsel ve davranış gelişim geriliğine yol açtığı gösterilmiştir (56). Nörokognitif etkiler daha düşük Pb seviyeleri ile de gösterilmiştir (57). Anne karnında Pb'a maruz kalma doğum sonrası BLL'lerden bağımsız olarak çocuğun nörogelişimin (24. ayda ölçülen) kötü etkileyebilmektedir (58).

Kurşun zehirlenmesinin nörodavranışsal etkileri devam etmeye meyillidir, en azından BLL düşse bile ergenlik döneminde gözlenebilir (56). Bu çalışmalar BLL seviyeleri yükselmiş çocuklarda performanslarını göstermese de, küçük çocukların Pb'suz bir çevrede yaşamasını önermektedir (59).

Kurşun zehirlenmesi bilişsel ve davranış sorunlarının yanı sıra, işitme kaybı, periferik nöropatiye ve sinir iletim hızı azalmasına neden olabilir. İşitme kaybı öncelikle yüksek frekanslarda başlar, öğrenme ve davranışla ilgili sorunlara neden olabilir (37).

Periferik nöropati izole Pb zehirlenmesi olan vakalarda nadir olmasına rağmen, eğer eşlik eden orak hücreli anemi mevcutsa daha sık olmaktadır (60). Azalmış sinir iletim hızı, 20 mcg / dL (1.0 mikromol / L) gibi düşük bir BLL de bile oluşabilir (61). Akut ensefalopati BLL 100-150 mcg (4,8-7,2 mikromol / L) den daha fazla olursa gerçekleşir ve kendini inatçı kusma, bilinç bulanıklığı ya da dalgalı duygulanım, ataksi, nöbet ve koma ile gösterilir. Beyin ödemi küçük çocuklarda daha sık görülebilen değişken bir bulgudur. Kurşun ensefalopatisi gelişen çocuklarda uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması, yan dal bloğu, azalmış böbrek fonksiyonları gelişebilir (62).

Hematolojik :

Kurşun zehirlenmesi çocuklarda nadiren anemiye yol açabilir (37). İki ana mekanizma azalmış hemoglobulin üretimi ve hemolizdir. Azalmış hemoglobulin sentezi BLL'nin 40 mcg/dL (1.9 micromol/L)'in altında olduğu durumlarda bile bildirilmiştir (63). Bu durum Pb'un hem sentezinde birkaç enzimatik basamağa müdahalesi ile olmaktadır. Kurşuna yüksek düzeyde uzun süre maruz kalma ile kırmızı kan hücre sağ kalım süresi azalır. Ciddi Pb zehirlenmesi (BLL> 70 mcg / dL [3.4 mikromol / L]) akut hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiştir (37).

Kurşun zehirlenmesinde gözlenen anemi aslında demir eksikliğinden kaynaklanabilir. Çünkü demir eksikliği ve Pb zehirlenmesi benzer risk faktörlerine sahiptir (64). Kurşun zehirlenmesine bağlı anemi genelde hafif, hemolitik ve normositiktir. Buna karşılık demir eksikliğine bağlı gelişen anemi hipokromik, mikrositik ve retikülositopeniktir (65).

Böbrek:

Kronik interstisyel nefropati ile karakterize Pb nefropatisi, uzamış yüksek Pb maruz kalınmasının potansiyel komplikasyonudur. Ayrıca diğer Pb seviyeleri de diyabet, hipertansiyon, altta yatan böbrek hastalığı olan erişkinlerde Pb ilişkili böbrek hasarı için risk içermektedir (66).

Gastrointesitinal:

Sporadik kusma, aralıklı karın ağrısı, kabızlığı içeren Pb koliki 60 mcg/dL (2.9 micromol/L) gibi düşük değerlerde bile gözlenebilir (67).

Endokrin:

Kan Pb seviyeleri ve vitamin D seviyeleri ters orantılıdır (37). D vitamini metabolizması kan BLL 30 mcg/dL (1.45 micromol/L) seviyelerine gelince azalır (68). Kurşun zehirlenmesinin hücre büyümesi ve metabolizmasına ve kemik büyümesine olası etkisi tahminen D vitaminine etkisi ile ilgilidir (37).

Buna ek olarak hafif yükselmiş BLL seviyeleri pubertal gelişime etki edebilir. Bir kesitsel çalışmada etkileyici faktörler ayarlandıktan sonra Pb seviyelerinde hafif yükselmede (3 mcg/dL / 1 mcg/dL) bile boy uzamasında ve kızlarda göğüs ve pubik kıllanmada azalma rapor edilmiştir (69).

2.2.6. Kurşun zehirlenmesinde tanı:

Kurşun zehirlenmesi BLL seviyesi 10 mcg/dL (0.48 micromol/L) üzerine çıktığında tespit edilir (70). Erken teşhis istenmektedir, çünkü Pb zehirlenmesinde çoğu etki geri dönüşümsüzdür (71). Eğer yükseklik tespit edilirse tedavi kan Pb seviyesi yüksekliğine ve semptomların varlığına dayanır.

Asemptomatik hastalar:

Kurşun zehirlenmesi çoğu zaman Pb tarama programı ile tespit edildiği için çoğu zaman çocuklar asemptomatiktir.

Semptomatik hastalar:

Kurşun zehirlenmesinin belirtileri farklı ve nonspesifiktir. Bunlar, hafif konsantrasyonlarda kognitif bozukluk, konuşmada gecikme, işitme kaybı, davranış problemleri; yüksek konsantrasyonlarda kolik tarzı karın ağrısı, anemi, mental retardasyon, nöbet, böbrek yetmezliği ve ensefalopatidir. Kurşun zehirlenmesi herhangi bunlara benzer bir şikayet ve ya durum oluşursa ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir (72).

Ensefalopati:

Eğer bir hasta bilinmeyen bir nedenle akut ensefalopati tablosu ile baş vuruyorsa ve BLL bilinmiyorsa şu bulgular varlığında Pb zehirlenmesine yönelik ek tetkikler yapmak gerekmektedir (73).

- İdrar koproporfinin seviyesinin kalitatif kuvvetli pozitifliği
- Kemik iliği ve periferik kandaki eritrositlerde bazofilik çizgilenme
- Hipofosfotemi
- Glikozüri
- Karın grafisinde Pb beneklenmeleri

- Uzun kemik grafilerinde Pb çizgileri

Kurşun ensefalopatisi gelişen çocuklarda eritrosit protoporfirin (EP) ve çinko protoporfirin (ZPP) seviyeleri (35 mcg/dL>) nerdeyse her zaman yüksek tespit edilir (74). Bu nedenle EP ve ZPP bazı hastanelerde hızlı doğrulama testi olarak kullanılabilir. Bununla beraber BLL seviyeleri hızla elde edilemeyecekse δ-aminolevunik asit seviyeleri tanıyı desteklemek için kullanılabilir (75).

Eğer Pb zehirlenmesine ikincil bir ensefalopati düşünülüyorsa tedaviye acilen başlanmalıdır. BLL ölçümü tanıyı desteklemek için bakılabilir, fakat tedavi için beklenilmemelidir.

2.2.6.1 Kurşun zehirlenmesinde hikaye:

Kurşun zehirlenmesinden şüphelenilen kişilerin ailelerinden dikkatli bir anemnez alınması gerekmektedir. Hikaye şunları içermelidir:

- 1.Toksisite semptomlarının başlangıç ve ciddiyeti
- 2.Kalsiyum ve demir alımını da içeren dikkatli bir beslenme öyküsü
- 3.PİKA öyküsü
- 4.Ailede Pb zehirlenmesi öyküsü
- 5.Yabancı ülkede doğum ve ya ikamet

6.Kurşun teması için potansiyel kaynakların soruşturulması: İş öyküsü, bakıcılar, hobiler, evin yaşı ve yenilenmesi, su teminin kaynağı, oyun yerinin yeri ve konumu, sırlı seramik kullanımı, tehlikeli atık ve fabrikalara uzaklık (76).

2.2.6.2. Kurşun zehirlenmesinde fizik muayene:

Fizik muayene Pb zehirlenmesinin nörolojik etkisini de değerlendirmelidir, bu nedenle dil gelişimi ve nörodavranış fonksiyonu üzerinde özellikle durulmalıdır. Letarji ensefalopatiyi işaret ettiği için endişe vericidir. Diş ve diş etleri birleşme yerinde Pb çizgileri nadiren görülür. Mevcudiyeti uzamış ve yüksek miktarda Pb temasını gösterir (37).

2.2.6.3. Kurşun zehirlenmesinde laboratuvar değerlendirme:

Kurşun düzeyleri:

Kurşun zehirlenmesi olan çocuklarda laboratuvar testleri zehirlenmenin onaylanması için hızlı bir BLL tetkikini gerektirir. Kan kurşun düzeyi tetkiki aynı zamanda kardeşleri, ev içinde beraber yaşadığı kişilere ve oyun arkadaşlarına da yapılmalıdır. Örnekler venöz kandan alınmalıdır ve Pb'suz tüplerde işlenmelidir.

Kapiller kan örneklenmesi eğer uygun şekilde yapılırsa basit ve geçerli bir yöntemdir (77). Ancak kapiller tüpün dış demirle teması yanlış pozitif sonuç alınmasına

yol açabilir. Kan alan kişinin eldiven giymemesi, kurşun bazlı boya ile temizleme alkolünün kontamine olması, çocuğun parmağının yetersiz temizlenmesi, ilk kan damlasının silinmesinin unutulması BLL ölçümünde, kapiller teknikte yanlış sonuçları arttırabilir (78). Kapiller teknikte yüksek BLL saptanan kişilerde test sonucu venöz örnekleme ile doğrulanmalıdır.

Kemik ve diş Pb seviyelerinin K x-ray floresans spektroskopisi ve atomik absorpsiyon spektroskopisi ile ölçülmesi sırası ile çocuğu toplam vücut Pb'un gösterilmesinde daha iyi belirteçlerdir (79). Fakat bu testlerin kullanımı Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından önerilmemektedir (80).

Ertrosit protoporfirini(EP):

Ertrosit protoporfirini, tipik olarak ZPP olarak ölçülür ve demir eksikliği ve Pb zehirlenmelerinde 35 mcg/dl 'nin üzerine yükselir. Kurşun zehirlenmesinde demir eksikliği anemisine göre daha yüksek seviyelere yükselir, fakat en yüksek seviyeye porfiriyalarda yükselir.

Ertrosit protoporfirini seviyeleri Pb seviyeleri 30 mcg/dL (1.45 micromol/L)'i geçene kadar yükselmez (80). Bu nedenle hafif Pb zehirlenmesinin tespitinde ZPP iyi bir tarama yöntemi değildir. Fakat BLL ölçülemiyorsa yararlı bir onaylama testi olabilir, ayrıca tedaviye cevabın izlenmesinde yardımcı olabilir.

Laboratuvar değerlendirme çocukta demir eksikliğinin dışlanabilmesi için, tam kan sayımı, retikülosit sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritinde değerlendirilmelidir (81).

Ek testler özellikle şelasyon tedavisi uygulanacak çocuklar için de gereklidir. Bu testler kan üre azotu, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, transaminazlar ve tam idrar tahlilidir. Dimerkaprol veya succimer ile tedavi olacak kişilerde G6PDH eksikliği açısından dikkatli olunmalıdır (82).

2.2.6.4. Kurşun zehirlenmesinde tanısal görüntüleme:

Semptomatik hasta ve çocuklarda pika veya Pb içeren cisimlerin (balık ağırlığı) yenmesi hikayesi mevcutsa karın grafileri Pb kaynağı olan yabancı maddenin gösterilmesi için kullanılabilir.

Radyo opak Pb öbeklerinin sindirim kanalında bulunması tutarsız bulunmaktadır. Fakat bunların varlığı tanı anındaki tedavi açısından önemli olabilir (73).

Uzun büyüyen kemiklerin ucunda görülen Pb çizgileri sadece çocuklarda orta seviyede zehirlenmede görülür (kan BLL 45 mcg/dL [2.2 micromol/L] üstü olursa).

Bununla beraber kan BLL seviyesi 45 mcg/dL [2.2 micromol/L] altında olan çocuklarda tanı amaçlı değerlendirmede faydalı değildir.

Çocukların Pb temasının araştırılmasında AAP ve CDC uzun kemik grafilerinin çekilmesini önermemektedir (84). Ancak kan BLL seviyesinin ölçülemediği bölgelerde ensefalopati gelişen kişilerde sindirim sistemi ve ya uzun kemiklerde Pb'un gösterilmesi Pb zehirlenmesinin gösterilmesinde değerli bir araçtır (83).

2.2.6.5. Kurşun zehirlenmesinde tedavi

Kan Pb düzeyi > 70 mcg/dL ise hemen, 45-69 mcg/dL ise 48 saat içerisinde, 20-44 mcg/dL ise bir hafta içinde, 10-19 mcg/dL arası ise bir ay içinde test tekrarlanmalıdır. Tekrar edilen testte Pb düzeyi hala 10-14 mcg/dL ise test üç ay içinde ikinci kez tekrarlanmalıdır. Kurşun seviyesi 15-19 mcg/dL ise test iki ay içinde bir kez tekrarlanmalıdır (85). Test > 20 mcg/dL ise ayrıntılı bir hikâye beslenme durumu değerlendirilmesi, fizik muayene, çevre araştırması ve tehlikenin azaltılması gerekir. Şelasyon tedavisi düşünülebilir. Ancak kan Pb düzeyi <45 mcg/dL ise şelasyon tedavi önerilmez.

Şelasyon için BAL (British Anti-Lewiste, dimerkaprol), CaNa₂edta (kalsiyum disodyum Etilen Daimin Tetra Asetik Asit) ve süksimer (2.3-meso-dimerkoprosüksinik asid (DMSA)) kullanılır (86).

2.3. Kadmiyum, insan maruziyeti, toksisitesi ve tedavisi

2.3.1. Kadmiyum ve kullanım alanları

Kadmiyum (Cd) insanlarda ciddi toksisiteye yol açabilen bir metaldir. Uzun süreli Cd teması başlıca böbrek olmak üzere çeşitli organları etkileyebilir (87).

Kadmiyum çinko ile birlikte doğal olarak ortaya çıkan, nispeten nadir ağır metaldir. Kadmiyum için en önemli endüstriyel uygulamalar, pigment ve piller, galvanizleme, alaşımların üretiminde bulunmaktadır. Kanıtlar son yüz yılda Cd çevresel bulaşının ve insan temasının dramatik bir şekilde arttığını ciddi bir şekilde önermektedir (88).

Kadmiyumun çevreyi kirlletmesi Cd içeren materyallerin evsel atık, endüstriyel mallarda ve toprakta olması ile olmaktadır.

Kadmiyum içeren atıklar çöplerle dışarı atılırken, atık yakılırsa atmosfere salınır.

Kayda değer Cd salınımı madencilik ve demir dışı sanayi ile olabilmektedir.

Toprak, genelde atmosferik salanımlar ve lağım suyu çamuru ile kirlenir. Çiftçilik için kullanılan toprak ta, fosfat içeren gübrelerdeki Cd'ü içerebilir.

2.3.2. Kadmiyum insan maruziyeti

Kadmiyuma maruz kalma kontamine gıdaların yenmesi, sigara içimi, Cd bulaşmış iş yerinde çalışma nedeni ile olmaktadır. Kadmiyuma maruz kalma kan ve idrarda Cd seviyelerinin ölçülmesi ile belirlenir. Kan Cd yakında olmuş Cd temasını gösterir (örneğin sigara içimi). İdrar Cd'ü brikim ve böbrek yükünü göstermektedir (89).

2.3.2.1. Kadmiyumun gıda ile alınması

Günlük gıda alımı bölgenin coğrafi yerine göre kısmen değişir. Örnek olarak alımın ABD ve Avrupa'da 8 ile 30 µg arası bildirilirken, Japonya'da 59 ile 113 µg arası değerler bildirilmiştir (90). Ayrıca tüketilen çeşit ve miktarla ilgili geniş bir birey değişkenliği mevcuttur. Bu dağılım varyasyonları ile beraber, çoğu birey 4- 60 µg /gün (±2 SD), ortalama 15 µg/gün Cd alır (91).

Sindirim sistemi ile alınan Hg'nın %5'inin emilmesi ile beraber, Cd'un net emilimi Avrupa ve ABD'de 1-2 µg/gün, Japonya'da kirli olmayan alanlarda 5 µg /gündür. Hafif demir eksikliği demirle beraber Cd'unda bağırsaklardan emilimini arttırmaktadır. Bu olay kadınlara çevresel Cd maruz kalması için risk oluşturmaktadır.

2.3.2.2. Kadmiyumun sigara ile alınması

Sigara içilmesi Cd'a maruz kalınması için önemli bir yoldur. Günde 20 adet sigara içen kişilerde günde yaklaşık 1 µg Cd emilimi olur, bu miktar ABD ve Avrupa'da gıda ile alınan günlük Cd alımına benzer (91).

2.3.2.3. Kadmiyumun çalışma çevresinden alınması

Çalışma yerleri, iş alanı Cd üretimi ve Cd'un endüstriyel kullanımı (nikel- Cd piller) olan kişilerde Cd'un en önemli kaynağıdır. Mesleksi Cd'a maruz kalan işçilerin sayısının, dünya çapında bir milyon kişiyi aştığı kabul edilir.

Mesleki eşik sınır değerleri (MED) çeşitli ülkelerde 0,01 ile 0,05 mg Cd/m³ arasında değişir. Çalışanları ömür boyunca böbrek fonksiyon bozukluğu ve akciğer kanserinden korumak İş Sağlığı ve Sağlık İdaresi havadaki Cd için önerilen TLV değerlerini 0,005 - 001 mg Cd/m³ olarak revize ettirmiştir (87).

2.3.3. Kadmiyum ve metallothionein metabolizması

Teneffüs ve ya sindirim sonrası Cd ve çinko bağlayan bir protein olan metallothioneinin sentezlendiği karaciğere gelir (92). Metallothionein Cd'ü bağlayıp detoksifiye eden ve serbest Cd'un normal hücre fonksiyonlarına zarar vermesini engeller. Aynı zamanda bu protein karaciğer ve böbrekte Cd birikiminden sorumludur.

Ağırlığı 7000 olan metallothionein karaciğerden böbreğe kan dolaşımı ile transfer olur, glomerüllerden diğer küçük molekül ağırlıklı proteinler gibi serbestçe filtre olur,

takiben proksimal tubullerden pinositozla reabsorbe edilir. Tubuler hücrelerde metallerin lizozomlara girer ve lizozimlerle parçalanıp tubuler hücreler stoplazmasında serbest Cd olarak serbestlenir.

2.3.4. Kadmiyum toksisitesi

2.3.4.1. Kadmiyum böbrek toksisitesi ve yaşın etkisi

Renal tubuler hücrelerinin önemli oranda, toksik Cd iyonlarını bağlayabilecek metallerin sentezleme kapasitesi mevcuttur. Fakat bir noktadan sonra böbreğin detoksifiye kapasitesini aşıp tubuler hücrelere hasara yol açabilir (87).

Kadmiyum zehirlenmesinin böbrek hasarına yol açabileceği iyi anlaşılmıştır.

Japonya'da bazı bölgelerde toprağın kirlenmesine bağlı olarak pirinç etkilenmesi ile, endemik renal tubuler hasar salgınlarına yol açtığı bildirilmiştir (87).

İsveç, Çin, Japonya'da belirli alanlarda bulunanların vücutlarında yüksek Cd yükü ve ortaya çıkan böbrek disfonksiyonu mevcuttur (93-96).

Kadmiyum nefrotoksitesinin ilk belirtilerinden biri diğer tubuler disfonksiyonlarda olduğu gibi idrarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β 2 mikroglobulin) ölçülmesidir (97). Çoğu vakada proteinüri temas kesilse bile geri dönüşsüzdür (98).

Fakat başlangıç tubuler hasarın bulunması ilerleme yönünden önemli değildir. Beş yıllık takip çalışmasında tubuler hasar ve Cd teması azaltılan 600 Belçikalı'da ilerleyici böbrek hasarı bulgusu olmamıştır (99).

Kadmiyumun böbrek etkileri üzerine araştırmalar tübüler hasar üzerine odaklanmış olsa da, bu tür zehirlenme nadiren belirti ya da klinik hastalığa yol açmaktadır. Daha önemlisi glomerüler hasardır ve bu durum glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Son çalışmalardan alınan verilere göre çevresel Cd etkilenmesi GFR'yi azaltmaktadır (100). Üremi ağır Cd'a maruz kalan ve Itai-Itai hastalığı gelişen Japon çiftçilerde en sık ölüm nedenidir (87). Bununla beraber, İsveç'te Cd'la kirlenen bir alanda yapılan geniş kohort çalışmasında Cd'a maruz kalan kişilerde takip eden 18 yıllık dönemde böbrek replasman tedavisi daha sık olmaktadır (100).

Tubuler hasar ve fonksiyon bozukluğu:

Kadmiyumun tubuler hasar oluşturabileceği ilk kez 1950'lerde fark edilmiştir (101). Bununla beraber Cd zehirlenmesine bağlı oluşan tubuler hasarla aşağıdakilerden bir ve ya daha fazlasına yol açabilir (87).

1.Renal glikozüri

2.Aminoasidüri

3.Renal fosfat kaybı

4.Hiperkalsüri

5.Poliüri (Azalmış konsantrasyon kapasitesi nedeni ile)

6.Azalmış asit yükünü (NH₄Cl) kaldırabilme yeteneği

İlerleyici hastalığı önlemek için Cd nefrotoksitesinin daha ince belirtilerini tespit etmek arzu edilir. Kadmiyum toksitesinin tubuler hasarının tespiti için kesitsel ve epidemiyolojik çalışmalarda yüksek derecede hassas belirteçler Cd'a maruz kalan topluluklarda geliştirilmiştir. β 2-mikroglobulin, 12.000 molekül ağırlığı olan, düşük moleküler plazma proteindir ve radioimmunoassay ile idrar atılımı kolayca tespit edilebilir, özellikle bu durum için kullanımının yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

β 2-mikroglobulinin idrarda ölçülmesi Cd'a bağlı tubuler hasarın ölçülmesinde yararı takdir edilir. Plazmada β 2-mikroglobulin konsantrasyonu ve genellikle yaklaşık 2 mg / L'dir; küçük boyutları nedeniyle, bu protein glomerullardan serbest şekilde süzülür. 70 kg. bir kişinin GFR ile günlük filtre yük 180 L/gün (125 ml /dk)'dür. Bu da filtre edilen mikroglobulin miktarı yaklaşık 360 mg (2 mg / L x 180 L) β 2'dir. Filtre olan β 2-mikroglobulinin neredeyse tamamı (%99,9) geri emilir ve idrarla atılım miktarı 0,3 mg/gün'den az olur. Sonuç olarak, tubuler geri emilim kapasitesinde göreceli olarak küçük bir azalma idrar β 2-mikroglobulin atılımında belirgin bir artışa neden olacaktır. Örnek olarak geri emilimde %99,95'ten %99,0'a bir azalma idrarla idrar ile β 2-mikroglobulinin atılımını 20 kat arttırmaktadır (87).

1.Tubuler hasarı göstermede aynı derecede hassas, fakat daha az kullanılan tetkikler:

2.Retinol bağlayıcı protein

3.Apolipoprotein

İnsan kompleks oluşturan glikoprotein (protein HC veya alfa-1-mikroglobulin)

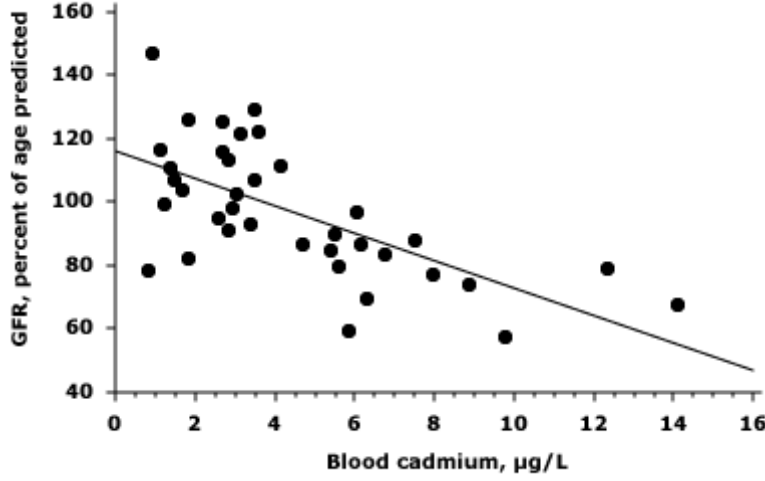
Bu plazma proteinlerinin hepsi tubullerden filtre edilir. Diğer hafif tubulotoksik hasar idrar belirteçleri, N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) (tübüler hücrelerin lizozomlarında lokalize bir enzim) ve böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1)(bir transmembran proteini, proksimal tübül hücreleri yaralanması sonrası artar)'dir (102).

Glomerüler hasar:

Cd maruz kalan işçilerde 1950'de tubuler hasara bağlı tubuler proteinüri ve azalmış GFR inülin klirensi ile ölçülmüştür (101). Bu bulgu daha sonra mesleki maruz kalan işçileri ve çevresel maruz kalan Japon çiftçilerinde ek çalışmalarla doğrulanmıştır.

Maruz kalınan Cd dozu, tubuler disfonksiyon ve GFR'de azalma arasında bir ilişki mevcuttur. Şekil 2.1 de kadmiyuma bağlı GFR'deki azalma gösterilmiştir (103).

Şekil 2.1. Kadmiyum maruziyetine bağlı GFR de azalma:



Ayrıca Cd'a maruz kalan bazı işçilerde idrar da hafif bir albümin atılım artışı vardır. Bu bulgu bazı tartışmaların kaynağı olmuştur. Bu durum glomerüler hasara veya az miktarda süzülen albuminin tubuler hasara bağlı geri emiliminde azalmaya bağlı olabilir.

Böbrek taşı:

Kadmiyuma mesleki temasa bağlı gelişen böbrek taşı riskinin artışı gösteren raporlar mevcuttur (87). Başka bir raporda da Cd işçilerinde de kümülatif Cd'a maruz kalma ve yaş ile ilişkili böbrek taşı oluşumu arasında doz bağımlı bir ilişki gösterilmiştir. Tubuler hasara bağlı idrarda kalsiyum atılımında artışın mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir (104).

Doz yanıtı ve böbrek toksisitesi:

İdrar Cd atılımı ve etkilerin sıklığı arasındaki ilişkileri araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mesleki maruz kalan işçiler üzerinde yapılan kesitsel çalışmalara göre öncede önerilen 10 µg Cd/g kreatinin (eşdeğer 10 nmol Cd/mmol kreatinin) değerinin altında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmemesi açısından güvenli bulunmuştur (105). Kabaca bir hesaplama idrar Cd konsantrasyonunun 10 µg/g olması böbrek korteks Cd konsantrasyonunun 200 mg Cd/kg olması, bunda böbrek hasarı için kritik bir değer olması anlamına gelmektedir. Bireylerin Cd duyarlılıklarının WHO tarafından belgelendiği bir çalışmada böbrek korteks Cd konsantrasyonunun 200-300 mg/kg üzerinde olması durumunda %10-50 oranında tubuler proteinüri olduğu bildirilmiştir (87).

Son yapılan çalışmalarda bu değerlerin kritik böbrek konsantrasyonun daha üstünde olduğu bildirilmiştir (106).

Belçika'da yapılan bir çalışmada da çevresel Cd'a maruz kalan kişilerin %10'unda 2 - 3 µg Cd /g (2-3 nmol Cd/mmol kreatinin) miktarını aştığında Cd'a bağlı böbrek hasarı gözlenmiştir (94).

Amerika'da yapılan bir çalışmada mesleki Cd'a maruz kalan ve idrar Cd'u 5- 7 µg/g kreatinine olan işçilerde %10 oranında tubuler proteinüri gözlenmiştir (107).

İsveç'te pil işçilerinde yapılan bir çalışmada Amerikan çalışmasındaki bu değeri desteklemektedir. Yaşa bağlı olarak, İ2 mikroglobulinuri prevalansı, idrar Cd konsantrasyonları 3 mmol nanomol/ kreatinin olanlarda % 5-15 bulunmuştur (96).

Çevresel ve mesleki Cd maruz kalınmasını araştıran bir çalışmada tubuler proteinüri sıklığının idrar Cd konsantrasyonunun 1 nanomol/mmol kreatinine üzerine çıkınca arttığı bildirilmiştir (108).

Diğer bir çalışmada postmenapozal 820 kadında (53-64 yaş arası) kan Cd seviyeleri ile GFR (serum kreatinin ve sistatin C) ve tubuler hasar belirteçlerinde artma arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir. Ortalama Cd için 0.8 µg/g kreatinine seviyesi bu durum için en alt seviye olduğu belirtilmiştir (109). Fakat bu çalışmada Cd ve GFR arasındaki ilişki hesaplanırken sigara içenler de çoklu regresyon analizine dahil edilmiştir ve bu da bulguların yorumlanmasında sorun olabileceği belirtilmiştir.

Çevresel Cd maruz kalınması risklerini ve literatürleri derleyen bir çalışmada Cd'un böbrek toksisitesine yol açabileceği dozun aşırı düşük olduğu değerlendirilmiştir (106). Ortalama günlük Cd alınımı 15'ten 30 µg'a yükseltirirse erişkin nüfusun %1'inde renal tubuler hasara bağlı tubuler proteinüri gelişeceği beklenir. Demir eksikliği bulunan risk gruplarında etkilenme oranı daha da yüksek olacaktır.

Yaşın etkisi:

Yaş, böbrek Cd seviyeleri ve böbrek disfonksiyonunu, doza bağımlı şekilde etkilemektedir (96). Yaşlı bireyler Cd'dan daha fazla etkilenmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada bireylerin %10'unda tubuler proteinüri olabilmesi için gençlerde 5 nanomol/mmol kreatinine, yaşlılarda 1.5 nanomol/mmol kreatinine Cd olması yeterli olmuştur.

Yaşlı bireylerin Cd'a maruz kalması ile böbrek fonksiyon kaybı arasında bir çok neden düşünülmüştür.

Yaşlı bireylerin hem mesleki teması hem de çevresel kaynaklardan (gıda, tütün) kaynaklanan, böbrekte biriken yüksek Cd miktarı nedeniyle, yaşla birlikte artan vücut Cd yükü olabilir.

Yaş ile böbrek kanallarındaki dejeneratif değişiklikler, Cd'a bağlı tübüler hasara zemin hazırlayabilir ve Cd'a bağlı böbrek fonksiyon bozukluğunun oranını arttırabilir.

Belçika'da yapılan bir çalışmaya göre diyabetli hastalarda Cd'a bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu riskinde artış mevcuttur (110).

2.3.4.2. Kadmiyuma bağlı kemik hastalığı.

Kadmiyum temasının kemik hastalığına yol açtığı ilk kez Japonya'da Jinzu Nehri havzasında yaşayan 150 kişide fark edilmiştir. Kadmiyum maruz kalınmasını pirinç tarlalarının kirli nehir suyu kullanılarak sulanması neden olmuştur. Kadmiyum nedeni ile gelişen Itai Itai hastalığının anlamı ah-ah hastalığı anlamına gelmektedir. Bu durum multipl kemik kırıkları, osteoporoz, osteomalazi ve böbrek hastalıkları ile karakterizedir. Benzer kemik bulgusu ve böbrek hasarının beraber gözlemlendiği durumlar işçilerde bazı raporlarda belirtilmiştir (87).

Daha sonraları Cd'a daha düşük dozlarda maruz kalanlarda doz ilişkili osteoporoz rapor edilmiştir.

Belçika'da yapılan bir çalışmada bazal idrar Cd atılımında kadınlarda kemik kırığı rölatif riski 1,7 iken erkeklerde 1,6 bulunmuştur (111). Benzer şekilde İsveç'te yapılan diğer kesitsel bir çalışmada incelenen 1000 kişide Cd seviyeleri ve kemik dansitesi arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (112). Osteoporoz gelişimi rölatif riski idrar kadmiyum atılımı 0.5 nanomol/mmol kreatinin üzeri olan kadınlarda 1,8 ve erkeklerde 5,3 olarak bulunmuştur. Kadmiyum birikimi araştırmak için tubuler fonksiyonlardan etkilenen idrar kadmiyumu yerine kan Cd ölçümü, kemik hastalığı ile benzer bulgular verdiği bulunmuştur (113).

Benzer şekilde İsveç'te yapılan ve çevresel Cd temasına bağlı osteoporozun incelendiği bir çalışmada 50 yaş üstü kişilerde önkol kırıklarında artış bulunmuştur (114).

Ancak tüm çalışmalarda aynı sonuçlar bulunamamıştır. Örnek olarak, Japonya'da yapılan 1300 kişilik bir kesitsel çalışmada Cd ile kemik dansitesi ve kalsiyum atılımı arasında fark bulunamamıştır (115). Tam anlaşılamamışsa da Cd'a bağlı osteopeni ve osteoporozun basamakları şunlar olabilir (116):

1.Kadmiyum başlangıçta tübüler hücreler, özellikle de böbrek korteks birikir.

2.Kadmiyumun artan birikimi tübüler fonksiyonlarda giderek bozukluğa neden olur.

3.Normal tubul hücrelerinde kalsidiol n kalsitriole dönüşümü azalır.

4.Azalmış kalsitriol seviyesi bağırsaklardan azalmış kalsiyum emilimi ve bozulmuş kemik mineralizasyonuna yol açabilir.

2.3.4.3. Kadmiyuma bağlı akciğer toksisitesi ve kanseri

Kadmiyum içeren toz ve duman yüksek konsantrasyonlarda inhalasyonu tehlikelidir ve ölümcül kimyasal pnömoniye yol açabilir. Bununla beraber devamlı Cd nefesle alınması obstruktif akciğer hastalığında ve amfizemde artı a yol açmaktadır (87).

Akciğer kanserini, Cd'un solunumsal maruz kalınmasına bağlayan epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar vardır (117). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 1993 yılında tekrar değerlendirilmiş olsa da nefesle alınan Cd'u kanserojen olarak kabul etmiştir (118). Bununla beraber mevcut çalışmaları değerlendiren özetlerde, akciğer kanseri ve böbrek disfonksiyonunda Cd'un kritik etkisine dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir (87).

Kadmiyum ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi daha fazla incelemek amacıyla, Belçika'da bir epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çinko ve Cd'la kirlenmiş çevrede oturan 521 kişi ile düşük seviyede  evresel Cd'a maruz kalan 473 kişide akciğer kanseri oranları kar ıla tırılmı tır (119). Çevresel kontaminasyon toprakta Cd  l  l m  ile doğrulanmıştır. Ortalama takip 17 yıl sürmüştür. Düşük ve yüksek maruz kalınan bölgelerde meydana gelen üç ve 16 akciğer kanseri, sırasıyla risk altında kalan 1000 kişide insidansı yıl başına 1,8'e karşı 0,4 kanser riski oluşmuştur. Bazı çalışmalarda çevresel arsenik maruz kalınması da eşlik edebildiği gösterilmiş ve dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (120).

2.3.5. Kadmiyum toksisitesinin  nlenmesi:

Kadmiyum maruz kalınmasının azaltılması, en önemli tedavi yaklaşımıdır. Mesleki maruz kalınması tercihen teknik olarak mümkün olan en düşük değer, bu da tercihen 0.005 mg/m³ n altında tutulmalıdır. Gıda ile alınan miktar 30 mg Cd/günün altında tutulmalıdır (121).

 nsanlarda, duyarlı bireylerde böbrekler için erken dönem böbrek fonksiyon bozukluğunu belirleyen mevcut herhangi bir emniyetli Cd seviyesi yoktur. Hafif böbrek ve kemik etkileri Cd kirliliği olan bazı bölgelerde muhtemelen oluşmaktadır. Sonuç olarak insanların Cd'a maruz kalınmasının azaltılmasına yönelik eylemler planlanmaktadır.

2.3.6. Kadmiyum toksisitesinin tedavisi:

Destekleyici tedavilerin dışında Cd zehirlenmesine yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Çeşitli şelat ajanları hayvanlarda denenmiş olmasına rağmen, hiçbirinin insanlarda etkili olduğu gösterilememiştir. Aksine, şelatörler aslında Cd'un nefrotoksisite etkisini artırabilir (97).

2.3.7. Kadmiyum toksisitesinde mortalite

Japon işçilerin çevresel Cd maruz kalmasına bağlı artan proteinüri ve mortalite nedeni ile bir çok epidemiyolojik çalışma yapılmaktadır (122,123). Onbeş yıllık takiple planlanan bir çalışmada Cd'la kirlenmiş alanda yaşayan 3178 kişinin artmış idrar β 2-mikroglobulin atılımı ile beraber genel bir yaşa bağlı mortalitede artış saptanmıştır (124). İdrar β 2-mikroglobulin atılımının 1den 10 mg/g kreatinine kadar olduğu durumlarda mortalitenin normal değerlere göre (<0.3 mg/g kreatinin) iki kat arttığı gözlenmiştir (125). Artmış mortalite özellikle ilişkili kalp ve böbrek hastalıkları ile ilişkilidir (125).

GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Amaç:

Çalışmamızda amacımız çevresel etkilenmeye bağlı ağır metallere maruziyetin ve etkilenmenin belirlenmesidir.

3.2. Materyal ve metod

3.2.1. Dizayn:

Araştırmamız longitudinal doğum kohort çalışmasıdır.

3.2.2. Mekan:

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

GATA HEH Kadın Doğum Kliniği.

3.2.3. Popülasyon

GATA HEH Kadın Doğum Kliniğinde Eylül 2010- Nisan 2011 tarihleri arasında normal ve sezeryan doğum yapan anne ve bebekleri çalışmaya alınmıştır.

3.2.4. Uygulanacak işlem

Yeni doğan bebeklerin kord kanı ve anne kanında Pb, Hg, Cd seviyeleri ölçülmüştür. Annelere ağır metal maruz kalınmasını araştırmaya yönelik bir anket doldurulmuştur. Anket sonuçları ve ağır metal seviyeleri arasında neden sonuç ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır.

3.2.5. Dâhil edilme kriterleri

GATA HEH Kadın doğum Kliniğinde doğum yapan 100 anne ve bebeği çalışmaya katılmıştır.

3.2.6. Araştırma dışı kalma kriterleri

Ölü doğum şeklinde sonlanan hamilelikler çalışma dışı tutulmuştur.

3.2.7. Araştırılan temel ölçüm

Anne ve kord kanında venöz Hg, Pb, Cd seviyeleri ölçülmüştür.

3.2.8. Örnek büyüklüğü

Doğum yapan yüz anne ve çocuklarından alınan örnekler incelenmiştir.

3.2.9. İstatistiksel yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Anne, eş, bebek ve çevre faktörlerine ilişkin bilgilerle anneden bebeğe Cd, Hg, Pb geçiş oranları; iki kategorili olan durumlarda bağımsız örneklerde t testi, ikiden çok kategorili olan durumlarda Tek yönlü Varyans Analizi ve Bonferroni testi, nicel veriler ile ilişkilerde Pearson ve Spearman Rank korelasyon analizleri uygulanmıştır.

Ayrıca Cd, Hg ve Pb için anne ile bebek arasındaki bağıntıları tespit edebilmek için doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır.

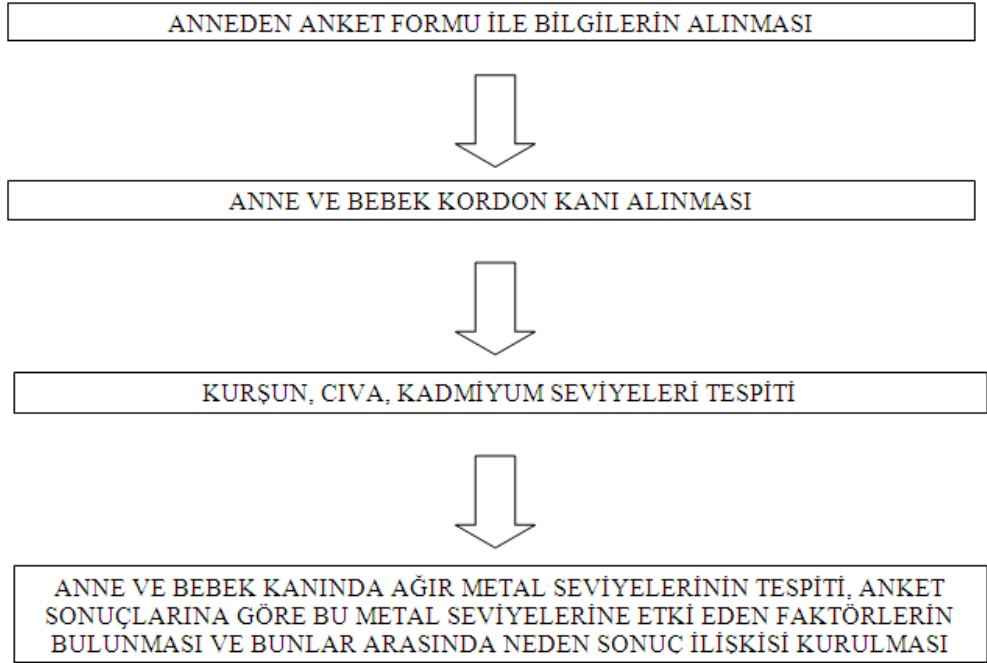
Tanımlayıcı değerler olarak nitel verilerde frekans ve yüzde değerleri, nicel veriler için aritmetik ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde yanılma olasılığı 0.05 olarak alınmıştır.

3.3. Akış diyagramı

Şekil 3.1 de akış diyagramı gösterilmiştir.

Şekil 3.1 Çalışmanın akış diyagramı:



BULGULAR

4.1. Çalışmaya katılan anne ve babalar hakkında bilgiler

Anne yaşı ortalama 31,14($\pm$ 4,32) yıl idi. En yaşlı anne 42, en genç anne 23 yaşında idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Anne yaşı ve gebelik haftası minimum-maksimum değerleri:

	EN KÜÇÜK	EN BÜYÜK	ORTALAMA	STD. SAPMA
ANNE YAŞI	23	42	31,14	4,32
GEBE HAFTA	33,42	41,71	38,75	1,56

Annelerin 67 tanesi ev hanımı (%67), 14'ü devlet memuru, (%14), dokuzu öğretmendi (%9) ve onu (%10)özel sektörde çalışıyordu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Anne işi:

ANNE MESLEĞİ	SIKLIK	YÜZDE
EV HANIMI	67	67
MEMUR	14	14
ÖĞRETMEN	9	9
ÖZEL SEKTÖR	10	10
TOPLAM	100	100

Annelerden iki tanesi Pb lehim işi ile uğraşısı vardı (%2).

Annelerin 51 tanesinin ağızında siyah amalgam dolgu mevcuttu (%51) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Annenin ağızda siyah dolgu bulunması:

	SIKLIK	YÜZDE
HAYIR	49	49
EVET	51	51
TOPLAM	100	100

Annelerin %95'inde düzenli balık tüketimi mevcuttu. Sadece iki annede haftada iki kez balık tüketimi mevcuttu. Haftada ikiden fazla balık tüketimi hiçbir annede yoktu.

Annelerin %86'sı sigara içmiyordu. Gebelikte %8'i sigara içiyordu. Annelerden %6'sı gebelik öncesi sigara içerken hamilelik süresince sigara kullanmamıştı.

Babaların 20 tanesi subay (%20), 43 tanesi astsubay (%43), 19 tanesi uzman çavuş (%19) ve dokuz tanesi sivil memurdu (%19) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Babanın mesleği:

MESLEK	SIKLIK	YÜZDE
SUBAY	20	20
ASTSUBAY	43	43
UZMAN ÇAVUŞ	19	19
SİVİL MEMUR	9	9
DİĞER	9	9
TOPLAM	100	100

4.2. Gebelik süreci ve doğan bebek hakkında bilgiler:

Gebelik haftası ortalama 38,7 ($\pm$ 1,6) hafta idi. En erken gebelik haftası 33,4, en geç gebelik haftası 41,71 hafta idi (Tablo4.1). Yeni doğanların 14'ü 38 haftadan küçüktü (%14) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hamileliğin gestasyonel yaşı:

GEBELİK YAŞI	SIKLIK	YÜZDE
<38	14	14
$\geq$ 38	86	86
TOPLAM	100	100

Doğan bebeklerin ortalama ağırlığı 3297,1(+/- 571,18) gr.) minimum ağırlık 1810g, maksimum ağırlık 5050 g. idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Bebeklerin minumum-maksimum doğum ağırlıkları:

	EN KÜÇÜK	EN BÜYÜK	ORTALAMA	STD. SAPMA
AĞIRLIK (g.)	1810	5050	3297,10	571,18

Yeni doğanların 10'u 2500g. altında (%10), 83'ü 2500-4000 g. arasında (%83), yedisi 4000 g. üstü (%7) idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 bebeklerin doğum ağırlığı dağılımı:

	SIKLIK	YÜZDE
<2500 g.	10	10
2500-4000 g.	83	83
>4000 g	7	7
TOPLAM	100	100

Yeni doğanların 51'i (%51) erkek, 49'u (%49) kızdı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Bebek cinsiyeti.

	SIKLIK	YÜZDE
KIZ	51	51
ERKEK	49	49
TOPLAM	100	100

4.3. Ailelerin yaşam alanı hakkında bilgiler:

Ailelerin kaldıkları evin yaşı 20'nin üzerinde olan 32 kişi mevcuttu (%32) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Annenin yaşadığı ev yaşı:

	SIKLIK	YÜZDE
0-1 YAŞ	13	13
1,1-5 YAŞ	12	12
5,1-10 YAŞ	10	10
10,1-20 YAŞ	33	33
>20 YAŞ	32	32
TOPLAM	100	100

Ailelerin 50 tanesi (%50) askeri lojmanlarda kalmakta idi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Annenin lojmanda kalma durumu:

	SIKLIK	YÜZDE
HAYIR	50	50
EVET	50	50
TOPLAM	100	100

Ev içi ısınma yöntemi olarak ailelerin %83'ü doğalgaz, %5'i klima, %10'u odun ve kömür, %2 si mazot kullanmaktaydı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Ev içi ısınma şekli:

	SIKLIK	YÜZDE
DOĞALGAZ	83	83
KLİMA	5	5
ODUN+KÖMÜR	10	10
MAZOT	2	2
TOPLAM	100	100

Ailelerin %68'i evlerinde pil bulunduruyordu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Evde pil bulundurma:

	SIKLIK	YÜZDE
HAYIR	32	32
EVET	68	68
TOPLAM	100	100

Ev içi böcek zehri kullanımı ailelerin %37'sinde mevcuttu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Ev içi böcek zehri kullanımı:

	SIKLIK	YÜZDE
HAYIR	63	63
EVET	37	37
TOPLAM	100	100

Ailelerin %27'inin yere yakın silahlı eğitim yapan birlik mevcuttu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Annenin silahlı birliğe yakın yaşaması:

	SIKLIK	YÜZDE
HAYIR	73	73
EVET	27	27
TOPLAM	100	100

Ailelerin %42 sinin yaşadıkları evlerinin yakınında fabrika, sanayi sitesi, askeri tesis gibi yerleşimler mevcuttu.

Ailelerden %49'unun kaldığı evleri ana yola bir km. den kısa mesafede idi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Barınılan evin ana yollara uzaklığı:

	SIKLIK	YÜZDE
0-1 km.	49	49
1,1-5 km.	21	21
>5 km.	30	30
TOPLAM	100	100

Ailelerin %82'si İstanbul'da, %6 sı Kocaeli'nde, %12'si İstanbul ve Kocaeli' ye uzak yerlerde yaşamaktaydılar.

4.4. Ağır metal kan seviyeleri ve bunlara etki eden faktörler:

Kurşunun kordondan geçiş oranı ortalama %72, Cd'un %64, Hg'nin %104 idi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Hg, Cd, Pb plasenta geçiş oranları.

	ENKÜÇÜK	EN BÜYÜK	ORTALAMA	STD. SAPMA
PB YÜZDE	22,22	118,18	72,12	16,36
CD YÜZDE	25	150	64,33	22,37
HG YÜZDE	44,44	200	104,21	33,99

Kurşun, Hg ve Cd'un kordon kanından geçişleri arasında her hangi bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.17).

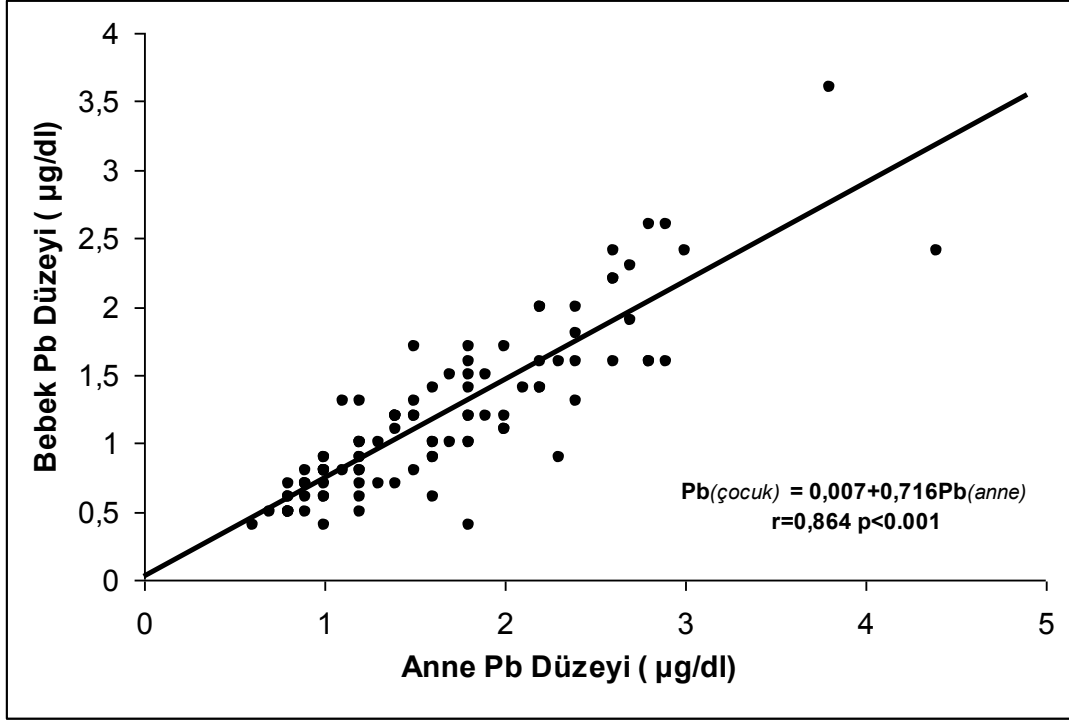
Doğum ağırlığı 2500g.altında olan bebeklerde Cd geçişi daha fazla olduğu bulundu ($p<0,05$).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 38 haftanın altındaki yeni doğanlara Cd'un geçiş daha fazla olduğu tespit edildi ($p= 0,065$).

Ağır metallerin plasentadan geçişinde cinsiyetin etkisi bulunmadı.

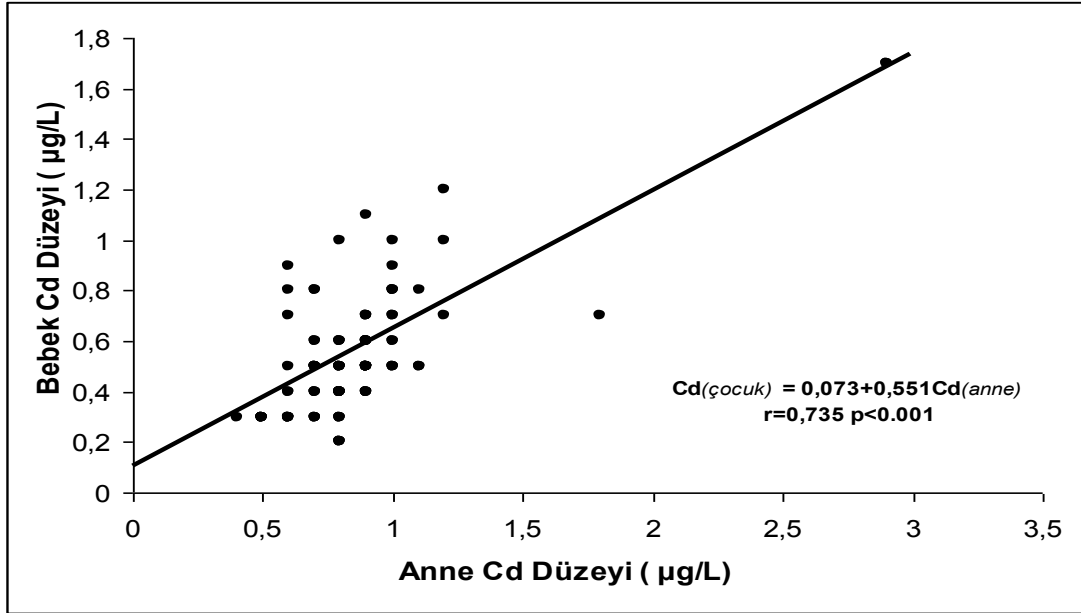
Annenin Pb düzeyi 1 $\mu\text{g/dl}$ arttıkça bebekteki Pb düzeyi 0,716 artmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)(Şekil 4.1).

Şekil 4.1. Anne ve Bebeğin Kurşun Düzeyleri Arasındaki İlişki.



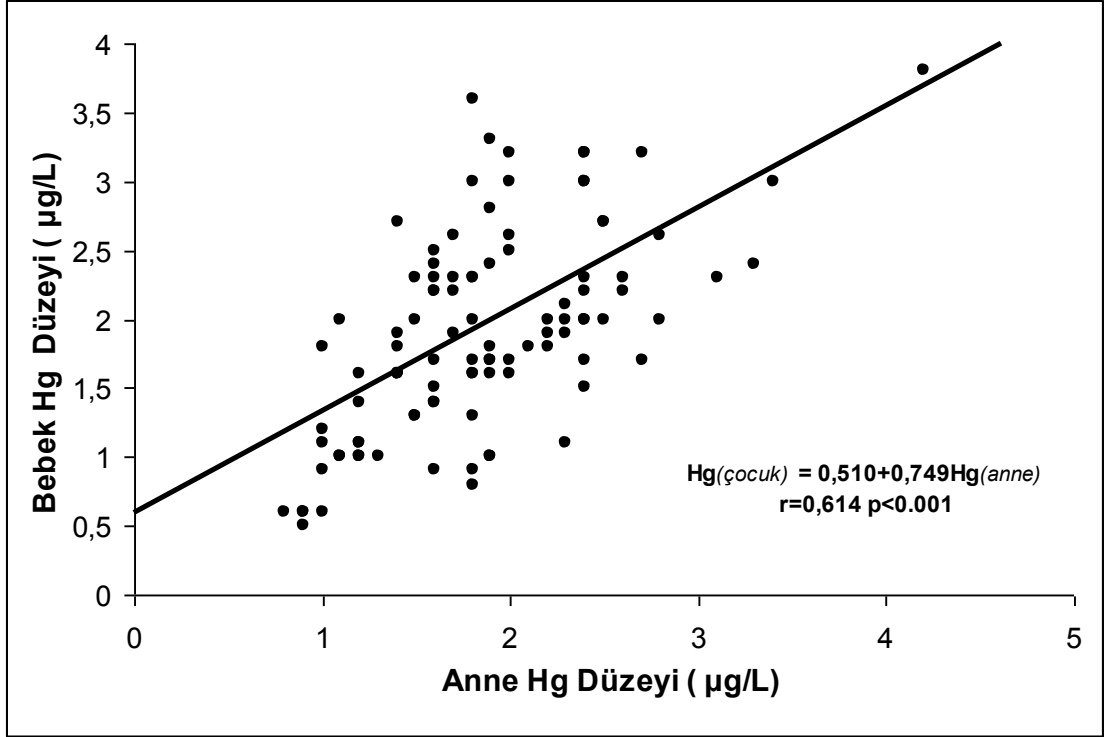
Annenin Cd düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Cd düzeyi 0,551 artmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.2).

Şekil 4.2. Anne ve Bebeğin Kadmiyum Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Annenin Hg düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Hg düzeyi 0,749 artmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.3).

Şekil 4.3. Anne ve Bebeğin Civa Düzeyleri Arasındaki İlişki:



Normal değerler Hg 0-5 mikrogram/litre, Cd 0,3-1,2 mikrogram/litre, Pb 0-10 mikrogram/desilitre olarak kabul edildi. Normal değerlerin üzerinde Pb değerine rastlanmadı. Normal değerlerin üzerinde Hg seviyesine saptanmadı.

Normal değerlerin üzerinde Cd değeri üç annede saptandı (2,9 mikrogram/litre, 2,9 mikrogram/litre, 1,8 mikrogram/litre). Bunların ikisinin kaldığı yerlere yakın sanayi yerleşimi mevcuttu (%66). Tüm ailelerin %30'unun yakınlarında sanayi sitesi yerleşimi mevcuttu.

Balık tüketimi ile ağır metal geçişinde artma tespit edilmemiştir.

Eş mesleğinin ağır metal geçişinde etkisi bulunmamıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da deri fabrikası yakınlarında yaşayanlarda bebeğe civa geçişinin arttığı gözlemlendi ($p= 0,07$).

Ailelerin yaşadığı ev yaşı ile ağır metal geçişi arasında anlamlılık ilişkisi bulunamadı.

Askeri lojmanlarda oturanlarda ağır metal geçişinde artış tespit edilemedi.

Ağızlarında dolgu bulunanlarda Hg geçişinin arttığı bulundu ($p<0,05$).

Siyah dolgu miktarı ile kordon kanından geçen Hg miktarının arttığı bulundu ($p<0,05$).

Evde böcek zehri kullanımının ağır metal geçişi üzerine etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Evde klima varlığı Cd geçişini arttırmaktaydı ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Çevre kirliliğinin ortaya çıkışı kentsel yaşamın başlaması sonucu başlamış ve endüstriyel gelişmeye paralel olarak da artmıştır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısındaki, nüfus artışıdaki hızlanmaya bağlı olarak artan çevre kirliliği, yaşam kaynaklarının daha fazla kirlenmesine neden olmuştur. Bunun sonucunda ekosistemin bozulması çok daha ciddi bir duruma gelmiştir. Ekosistemin bir bölümünü oluşturan su ortamı, kullanılmış sular ve diğer atıklar için bir alıcı ve uzaklaştırıcı bölge olarak kullanıldığından, ekosistem içinde hava ve toprağa oranla en yoğun kirlenmeye uğrayan kısım halini almıştır. Bununla ilgili olarak doğal dengeyi bozan kirletici unsurlar: organik maddeler, petrol türevleri, endüstriyel atıklar, sentetik tarımsal gübreler, deterjanlar, radyoaktivite, pestisidler, inorganik tuzlar, sentetik organik kimyasal maddeler ve atık ısıdır.

Ağır metaller deniz ortamında iz halinde bulunmalarına karşılık, organizmadaki doğal düzeyleri ve birikimleri farklı olmaktadır.

Bu metaller, çevre kirlenmesine neden olmakta ve çok düşük yoğunluklarda bile deniz organizmalarına ve dolayısıyla insanoğluna zehirleyici etki göstermekte ve deniz ekosisteminde sürekli etkileri bulunmaktadır.

Çağımızda endüstrinin hızla gelişmesi ve yaşam standartlarının yükselmesine paralel olarak, ağır metallerin kullanım alanları da giderek artmaktadır.

İnsan vücuduna zararlı etkisi olabilecek bu maddelerin araştırılabilmesi için tıbbi jeoloji bilim dalı oluşturulmuştur. Ülkemizde sınırlı sayıda araştırması bulunan bu dal ile ilgili olarak 2009 yılında ilk toplantı düzenlenmiştir (1).

Türkiye’de yapılan, bölgesel ağır metal seviyeleri araştırılan çalışmalardan bir kısmı şunlardır:

Akçalı ve arkadaşları algler ve bazı mantarları kullanarak, ağır metallerin son zamanlarda, Ege Bölgesinde, su ve toprak numunelerinde miktarının arttığı göstermişlerdir. Bu durumun sanayileşme ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (128).

Türkmen ve arkadaşları İskenderun Körfezi’nde yaptıkları çalışmada deniz suyu ve sedimentinde ağır metal oranlarını yüksek oranda bulmuşlar ve mevcut eko sistemin korunması için acil önlem alınması gerektiğini belirtmişlerdir (129).

Keskin, Niğde Akkaya Gölü’nden aldığı örneklerle yaptığı çalışmada insan kaynaklı atıkların da, göl suyundaki ağır metal miktarını arttırabileceği göstermiştir (130).

Saygı ve arkadaşları Bolu Yeniçağ Gölünde yaptıkları çalışmada demir, alüminyum, manganez, çinko ve baryumun hem göl suyunda hem de artezyen

sularında oranlarının yüksek olduğunu bulmuşlar ve bunun doğal çevreden kaynaklandığı belirtmişlerdir (131).

Türk ve arkadaşları çalışmalarında Marmara Denizi'nde midyelerdeki ağır metalleri araştırmış, Pb ve çinko seviyelerinin kabul edilebilir seviyelerin üzerinde olduğu göstermişlerdir (132).

Özcan ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da yol kenarında satılan meyvelerde ağır metal seviyeleri araştırılmış ve bor, bakır, demir ve çinko düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (133).

Ağır metal kirliliğinin Türkiye'de çevresel sağlık sorunu olmaya başladığını gösteren bu çalışmalarda, insan atıklarının, sanayileşmenin yoğun olduğu bölgelerde yaşamının, hatta açık ortamda satılan gıdaların insan sağlığını tehdit edebileceği gösterilmiştir (128-130,132,133). Ancak bazı bölgelerdeki lokal ağır metal yoğunluğunun fazla olması dikkat çekicidir (131).

Çalışmamıza dahil olan annelerin %81'i asker eşi idi ve kaldıkları evin bazıları askeri birliklere yakındı. Biz bu özel durum nedeni ile annenin askeri lojman ve silahlı eğitim yapan birliklere yakın yaşamasının ve eşinin mesleğinin ağır metallere teması arttıran bir faktör olup olmadığını araştırdığımızda, bu durumların kan Hg, Cd, Pb düzeyi üzerine etkilerinin olmadığı bulduk.

Evde pil bulundurma, kaldıkları evin yaşı (20 yaşın) üzeri evlerde Pb içeren boya ve su iletim tesisatları kullanılabileceği için), evde insektisit kullanılması, fabrika gibi sanayi bölgelerine yakın yaşama, evin ana yola yakın olması ve yaşanan illerin de ağır metallere temas üzerine etkileri olabilmesi nedeni ile değerlendirildi. Fakat bu durumların kan Hg, Pb, Cd düzeyi üzerine etkilerinin olmadığını bulduk.

İstanbul'da Avrupa Yakasında 2004-2006 yılları arasında yaşayanların incelendiği bir çalışmada anne ve bebek kordon kanında sadece Hg incelenmiş ve kronik zehirlenmeye yol açacak herhangi bir Hg düzeyine rastlanmamıştır (134).

Biz çalışmamızda Hg'nin yanında Cd ve Pb da araştırdık. Normal değerlerin üzerinde Cd değerini üç annede saptadık. Bunların ikisinin (%66) kaldığı yerlere yakın sanayi yerleşimi mevcuttu (Tüm ailelerin %37 sinin yaşadıkları evlerinin yakınında fabrika, sanayi sitesi gibi yerleşimler mevcuttu). Evde klima varlığı Cd geçişini arttırdığını tespit ettik.

Bu nedenle evde klima kullanan ve sanayi yerleşimlerine yakın yaşayan kişilerin Cd'a maruz kalması yönünden daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar, gerekli önlemlerin alınmasında yardımcı olacaktır.

Biz çalışmaya katılan annelerden hiç birinde normalin üzerinde Hg ve Pb düzeyi bulamadık.

Dursun ve arkadaşlarının Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde yaptıkları çalışmada sigara ile temas eden annelerin bebeklerinin saç Pb ve Cd düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada anne sütü Cd düzeyleri preterm bebek dünyaya getirenlerde term bebek dünyaya getirenlerle göre daha yüksek bulunmuştur. Anne sütü Cd düzeyleri evi kentsel atık merkezlerine yakın bölgelerde bulunanlarda ve evin ısıtma sistemi kömür sobası alanlarda kalorifer olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Kord kanı Cd düzeyleri gebelikte haftada ikiden fazla balık tüketenlerde daha yüksek bulunmuştur (135).

Biz çalışmamızda doğum ağırlığı 2500 g altında olan bebeklerde anneden Cd geçişini daha fazla bulduk. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 38 haftanın altındaki yeni doğanlara Cd'un geçişini daha fazla bulduk ($p= 0,065$). Arzu ve arkadaşlarının çalışmasında prematüre bebeklerin annelerinin sütlerinde Cd oranlarının yüksek bulunması ile beraber değerlendirilirse (135) , gestasyonel yaşında bazı ağır metallerin vücutta dağılımı ve bebeğe geçişinde etkili olabileceği düşünülebilir. Bu durumun daha ileri araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Hacettepe üniversitesinde yapılan diğer bir çalışmada Yurdakök ve arkadaşları anne sütü Hg oranını arttıran etmenler araştırılmış ve demir eksikliği anemisinin ve sigara dumanına maruz kalmanın Hg düzeylerini arttırdığı göstermişlerdir (136).

Bu çalışmalar anne karnındaki bebeğin annenin yaşam alanı, sigara kullanımı, annenin sağlık sorunları ve beslenme alışkanlıklarından etkilenebildiğini göstermiştir.

Yurt dışında yapılan ve ağır metaller ile insanlar arasındaki etkileneimin araştırıldığı araştırmalardan, çalışmamızla ilgili olanlardan bazıları şunlardır:

Klimalı ortamda çalışan şahıslarda da bazı ağır metal ve toksik maddelerin maruziyetinde artma gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda ev içi ısınma yöntemi (kömür sobası, doğal gaz, klima) ve ağır metal seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda bulduğumuz, klima ile ısınan kişilerde kan Cd düzeyinin daha yüksek bulunması bu durumu desteklemektedir. Fakat bu ilişkinin kuvvetlendirilmesi için daha başka çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Rusya'da yapılan bir çalışmada Pb'un kordon kanında oranının yükselmesinin fabrikalara yakın yaşayanlarda diğer metallere göre daha çok olduğu gösterilmiştir (138). Polonya'da yapılan bir çalışmada annelerin balık tüketiminin sıklığı ile kordon

kanında Hg miktarının arttığı gösterilmiştir (139). Çinde yapılan diğer bir çalışmada gebelikte balık tüketiminin Hg düzeyini bir miktar arttırabileceği ve zihin gelişimde geriliğe yol açabildiği iddia edilmiştir (140). Brezilyada yapılan diğer bir çalışmada ise haftada iki den fazla balık yiyen Amazonlularda anne ve bebekte Hg miktarının arttığı gösterilmiştir. Fakat nöromotor gelişime herhangi bir etkisi bulunamamıştır (141).

Ancak bizim çalışma gurubunda haftada iki den fazla balık tüketen anne olmadığı için, balık tüketimi ile ağır metal etkilenişi arasında bir ilişki bulamadık.

Biz çalışmamızda literatürde olduğu gibi ağızlarında dolgu bulunan annelerde Hg miktarı arttığını bulduk (13). Aynı şekilde siyah dolgu miktarı ile kordon kanından geçen Hg miktarı artmaktaydı.

Güney Afrikada yapılan diğer bir çalışmada ise sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocukluklarda kan Pb düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (142).

Bizim çalışmamıza katılan annelerin sosyoekonomik düzeylerinin yüksek olması nedeni ile Pb düzeylerinin normal bulunduğu düşünülebilir.

Bu çalışmalarda da belirtildiği gibi sanayileşmiş bölgelerde yaşamının, çalışma koşullarının, sosyoekonomik düzeyin, balık tüketiminin de ağır metal maruziyetini arttırabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, kan Cd seviyesi yüksek olan kişilerin yaşam alanlarının sanayi yerleşimlerine komşu olma oranı daha yüksek bulunmuştur.

Wheezing infantlarda yapılan bir çalışmada da ev içi sigara içimi ile bu çocuklarda Cd miktarının arttığı gösterilmiştir, böylece Cd'unda bu durumda rol alabileceği iddia edilmiştir (143). İstanbul gibi sanayileşmiş yerlerde çocuklarda wheezing sıklığının artmasında Cd'un rolünün ileriki çalışmalarla araştırılması gerekebilir.

Çin'de yapılan bir çalışmada sanayide kömür kullanımının azaltılması ile poliaromatik karbonlara temasın azalması ile çocuklarda nöro davranışsal gelişimde artma tespit edilmiştir (144).

Bu iki çalışmada belirtildiği gibi insan sağlığına zararlı olan ağır metallerin çocuklarda çeşitli sağlık sorunlarına yol açabileceği bilinmektedir. Ancak son çalışmada belirtildiği gibi çeşitli önlemlerle bu hastalıkların önlenmesinin yanı sıra, toplum sağlığına yönelik ek faydalar elde edilebileceği gösterilmiştir.

Güney Afrika'da Yapılan bir pilot çalışmada anne kanı ve kordon kanı ağır metal ve eser elementler incelenmiş ve bölgelere göre oranları değerlendirilmiştir (145).

Brezilyada yapılan bir çalışmada anne ve kordon kanı Hg oranları araştırılmış ve ocuklara Hg geçişinin yüksek oranda olduğu ve anneye göre daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (146). Japonyada plasentadan ağır metal geçişi araştırılmış ve geçişin en yüksek oranda Hg olduğu gösterilmiş, Cd'un geçişinin daha sınırlı olduğu gösterilmiştir (147).

Anne ve kordon kanı ağır metal seviyelerinin araştırıldığı bu çalışmalarda, annelerin ağır metallere maruz kalma oranı ve anne karnındaki bebeğin anneden gelebilecek ağır metal tehlikesinden hangi oranda korunduğu araştırılmıştır. Bu alışmalarda Hg'nın diğer ağır metallere göre daha kolay bir şekilde plasentadan geçebileceği gösterilmiştir.

Bizim alışmamızda Pb'un kordondan geçiş oranı ortalama %72, Cd'un %64, Hg'nın %104 olarak bulduk. Ayrıca annenin Pb düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Pb düzeyi 0,716, annenin Cd düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Cd düzeyi 0,551, annenin Hg düzeyi 1 µg/dl arttıkça bebekteki Hg düzeyi 0,749 artmaktadır. Bu sonuçlara göre Hg'nın, Cd ve Pb'a göre plasental geçişinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bu sonuç literatürdeki bilgileri diğer metallerle karşılaştırmalı olarak desteklemektedir.

Ayrıca Pb, Hg ve Cd'un birbirlerinin plasentadan geçişlerini, arttırıp azaltma yönünde aralarında her hangi bir etkilerinin olmadığını bulduk.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ağır metallerin insan ve çevre sağlığı açısından zararlı etkileri son yıllarda daha iyi anlaşılmış bir durumdur. Bununla beraber bazı kronik rahatsızlıkların da altında ağır metallerin zararlı etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Anne karnındaki bebeğin de bu toksik maddelerin etkilerine en hassas döneminde olduğu için, etkilenim mevcutsa tespit edilip erkenden koruma ve tedavi edici önlemler alınmalıdır.

1. Bizim çalışmamızda normal değerlerin üzerinde kan Hg ve Pb seviyesine rastlanmamıştır.
2. Kan Cd değeri yüksekliği üç annede saptanmıştır. Isınma yöntemi olarak klima kullanımı ve sanayi yerleşimine yakın bölgede yaşama bu üç annede istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle yaşanan ev ve çevre ile ilgili önlemlerin alınması gerektiği söylenebilir.
3. Ağızlarında siyah dolgu olanlarda kan Hg oranı yüksek olarak bulunmuştur.
4. Hg, Cd, Pb karşılaştırıldığında Hg'nin plasentadan bebeğe geçiş oranının diğerlerine göre daha yüksek oranda bulunmuştur.
5. Askeri lojmanlarda yaşayan ailelerin ağır metallere temas etmesi yönünden riskli olmadıkları tespit edilmiştir.
6. Askeri eğitim birliklerine yakın yaşayanların ağır metallere temasının artmadığı gösterilmiştir.
7. Ev yaşı 20 den fazla olanlarda ağır metaller normal seviyede tespit edildi.
8. Doğum ağırlığı 2500 g.'ın altında olan ve 38 haftanın altında doğan bebeklerde Cd geçişi daha fazla ($p < 0,05$) olduğu saptandı.
9. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da deri fabrikasına yakın yaşayanlarda Hg geçişi fazla olduğu gösterildi.
10. Evde pil saklama ve insektisit kullanım sıklığı ile ağır metal seviyeleri arasında ilişki tespit edilmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Ürgüp/NEVŞEHİR, 30 Ekim–1 Kasım 2009; 162-185
2. Cafer Özkul. İzmit (Kocaeli) civarında endüstrileşmenin toprak ağır metal derişimine etkisi. Uygulamalı Yerbilimleri Sayı:2 (Ekim-Kasım 2008); 1-9
3. Arzu Sonçağ, Kadriye Yurdakök. İntra uterin toksik ağır metal etkilenimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53; 145-158
4. Dorea JG, Donangelo CM. Early (in uterus and infant) exposure to mercury and lead. Clin nutr 2006; 25: 369-376.
5. Oskarsson A, Palminger HI, Sundberg J. Risk assesment in relation to neonatal metal exposure. Analyst 1998; 123: 19-23.
6. Sharman R, Pervez S. Toxic metals status in human blood and breast milk in integrated steel plant enviroment in central India. Environ Geochem Health 2005; 27: 39-45.
7. Ozkaynak H, Whyatt RM, Needham LL, Akland G, Quackenboss J. Enviromental exposure assesment implications for the desingn and implementation of the National Children's Study. Health Perspect 2005;113: 1108-1115
8. Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for Mercury. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999.
9. Fowler, BA, Whittaker, MH, Elinder, CG. Mercury-induced renal effects. In: Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals, 3rd ed, De Broe, M, Porter, GA (Eds), Springer, New York 2008, p. 811.
10. Schutte, NP, Knight, AL, Jahn, O. Mercury and its compounds. In: Occupational Medicine, 3d ed, Zenz, C, Dickerson, OB, Horovath, EP (Eds), Mosby-Year Book Inc, St. Louis, 1994, p. 549.
11. Malm, O. Gold mining as a source of mercury exposure in the Brazilian Amazon. Environ Res 1998; 77:73.
12. Clarkson, TW, Magos, L, Myers, GJ. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med 2003; 349:1731.
13. WHO. Inorganic mercury. Environmental Health Criteria 118. World Health Organization, Geneva, 1991.

14. Sallsten, G, Barregard, L, Osterberg, T. [Tooth grinding among wearers of amalgam fillings--a cause of high mercury release?]. *Lakartidningen* 1991; 88:232
15. Becker, CG, Becker, EL, Maher, JF, Schreiner, GE. Nephrotic syndrome after contact with mercury. A report of five cases, three after the use of ammoniated mercury ointment. *Arch Intern Med* 1962; 110:178.
16. Elinder, CG, Friberg, L, Nordberg, GF, et al. Biological monitoring of metals. *Chemical Safety Monographs. International Program on Chemical Safety. WHO/EHG/94.2* 1994; 1.
17. Ronchetti, R, Zuurbier, M, Jesenak, M, ve ark. Children's health and mercury exposure. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:36.
18. Sällsten, G, Barregård, L, Järvholm, B. Mercury in the Swedish chloralkali industry — an evaluation of the exposure and preventive measures over 40 years. *Ann Occup Hyg* 1990; 34:205.
19. Clarkson, TW. Mercury - An element of mystery. *N Engl J Med* 1990; 323:1137
20. WHO. Inorganic mercury. *Environmental Health Criteria 118*. World Health Organization, Geneva, 1991.
21. Nierenberg, DW, Nordgren, RE, Chang, MB, ve ark. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 1998; 338:1672.
22. Cameron, JS, Trounce, JR. Membranous glomerulonephritis and the nephrotic syndrome appearing during mersalyl therapy. *Guys Hosp Rep* 1965; 114:101.
23. Oliveira, DB, Foster, G, Savill, J, ve ark. Membranous nephropathy caused by mercury-containing skin lightening cream. *Postgrad Med J* 1987; 63:303.
24. Barr, RD, Rees, PH, Cordy, PE, ve ark. Nephrotic syndrome in adult Africans in Nairobi. *Br Med J* 1972; 2:131.
25. Tang, HL, Chu, KH, Mak, YF, ve ark. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream. *Hong Kong Med J* 2006; 12:316.
26. Agner, E, Jans, H. Mercury poisoning and nephrotic syndrome in two siblings. *Lancet* 1978; 2:951.

27. Aymaz, S, Gross, O, Krakamp, B, ve ark. Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent-tube-recycling industry. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2253.
28. Bluhm, RE, Bobbitt, RG, Welch, LW, ve ark . Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I: History, neuropsychological findings and chelator effects. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11:201.
29. Kazantzis, G, Schiller, KF, Asscher, AW, Drew, RG. Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *Q J Med* 1962; 31:403.
30. Nriagu, JO. Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the Empire?. *N Engl J Med* 1983; 308:660.
31. Hernberg, S. Lead poisoning in a historical perspective. *Am J Ind Med* 2000; 38:244.
32. Blood lead levels--United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:513.
33. Bellinger, D, Sloman, J, Leviton, A, ve ark. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 1991; 87:219.
34. Pirkle, JL, Brody, DJ, Gunter, EW, ve ark. The decline in BLLs in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1994; 272:284.
35. Blood lead levels--United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:513.
36. Wright, RO, Tsaih, SW, Schwartz, J, ve ark. Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr* 2003; 142:9.
37. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Case Studies in Environmental Medicine (CSEM): Lead Toxicity Cover Page. www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/pbcover_page2.html (Accessed on January 2, 2008).
38. Hu, H, Rabinowitz, M, Smith, D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect* 1998; 106:1.

39. Al-Modhefer, AJ, Bradbury, MW, Simons, TJ. Observations on the chemical nature of lead in human blood serum. *Clin Sci (Colch)* 1991; 81:823.
40. Johnson, FM. The genetic effects of environmental lead. *Mutat Res* 1998; 410:123.
41. Fox, DA, Campbell, ML, Blocker, YS. Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. *Neurotoxicology* 1997; 18:645.
42. Fox, DA, He, L, Poblenz, AT, ve ark. Lead-induced alterations in retinal cGMP phosphodiesterase trigger calcium overload, mitochondrial dysfunction and rod photoreceptor apoptosis. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:359.
43. He, L, Poblenz, AT, Medrano, CJ, Fox, DA. Lead and calcium produce rod photoreceptor cell apoptosis by opening the mitochondrial permeability transition pore. *J Biol Chem* 2000; 275:12175.
44. Markovac, J, Goldstein, GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 1988; 334:71.
45. Johnston, MV, Goldstein, GW. Selective vulnerability of the developing brain to lead. *Curr Opin Neurol* 1998; 11:689.
46. Srivastava, D, Hurwitz, RL, Fox, DA. Lead- and calcium-mediated inhibition of bovine rod cGMP phosphodiesterase: interactions with magnesium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134:43.
47. Srivastava, D, Fox, DA, Hurwitz, RL. Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase. *Biochem J* 1995; 308 (Pt 2):653.
48. Holtzman, D, Hsu, JS. Early effects of inorganic lead on immature rat brain mitochondrial respiration. *Pediatr Res* 1976; 10:70.
49. Trope, I, Lopez-Villegas, D, Cecil, KM, Lenkinski, RE. Exposure to lead appears to selectively alter metabolism of cortical gray matter. *Pediatrics* 2001; 107:1437.
50. Cooper, GP, Suszkiw, JB, Manalis, RS. Heavy metals: effects on synaptic transmission. *Neurotoxicology* 1984; 5:247.
51. Zwart, R, van Kleef, RG, Van Hooft, JA, ve ark. Cellular aspects of persistent neurotoxicants: effects of Pb²⁺ on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neurotoxicology* 1997; 18:709.

52. Buzard, GS, Kasprzak, KS. Possible roles of nitric oxide and redox cell signaling in metal-induced toxicity and carcinogenesis: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000; 19:179.
53. Johnson, DR, Foulkes, EC, Hammond, PB. The renal handling of delta-aminolevulinic acid in normal and lead-poisoning rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 38:101.
54. Rees, DC, Duley, JA, Marinaki, AM. Pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. *Br J Haematol* 2003; 120:375.
55. Needleman, HL. Lead poisoning. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan, JA, Feigin, RD, DeAngelis, C, Jones, MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.767.
56. Chen, A, Cai, B, Dietrich, KN, ve ark. Lead Exposure, IQ, and Behavior in Urban 5- to 7-Year-Olds: Does Lead Affect Behavior Only by Lowering IQ?. *Pediatrics* 2007; 119: 650-658.
57. Tellez-Rojo, MM, Bellinger, DC, Arroyo-Quiroz, C, ve ark. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics* 2006; 118: 323-330.
58. Gomaa, A, Hu, H, Bellinger, D, ve ark. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics* 2002; 110:110.
59. Ruff, HA. Population-based data and the development of individual children: the case of low to moderate lead levels and intelligence. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20:42.
60. Imbus, CE, Warner, J, Smith, E, ve ark. Peripheral neuropathy in lead-intoxicated sickle cell patients. *Muscle Nerve* 1978; 1:168.
61. Schwartz, J, Landrigan, PJ, Feldman, RG, ve ark. Threshold effect in lead-induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 1988; 112:12.
62. Suarez, CR, Black LE, 3rd, Hurley, RM. Elevated lead levels in a patient with sickle cell disease and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:88.
63. Lubran, MM. Lead toxicity and heme biosynthesis. *Ann Clin Lab Sci* 1980; 10:402.

64. Hammad, TA, Sexton, M, Langenberg, P. Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 1996;6:30.
65. Bhambhani, K, Aronow, R. Lead poisoning and thalassemia trait or iron deficiency. The value of the red blood cell distribution width. *Am J Dis Child* 1990; 144:1231.
66. Ekong, EB, Jaar, BG, Weaver, VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006; 70:2074.
67. Chisolm, JJ, Jr, Harrison, HE. The exposure of children to lead. *Pediatrics* 1956; 18:943.
68. Rosen, JF, Chesney, RW, Hamstra, A, et al. Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *N Engl J Med* 1980; 302:1128.
69. Selevan, SG, Rice, DC, Hogan, KA, Euling, SY. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 2003; 348:1527.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing lead poisoning in young children: a statement by the Centers for Disease Control, 1991.
71. Rosen, JF, Mushak, P. Primary prevention of childhood lead poisoning--the only solution. *N Engl J Med* 2001; 344:1470.
72. Lewendon, G, Kinra, S, Nelder, R, Cronin, T. Should children with developmental and behavioural problems be routinely screened for lead?. *Arch Dis Child* 2001; 85:286.
73. Gordon, RA, Roberts, G, Amin, Z, et al. Aggressive approach in the treatment of acute lead encephalopathy with an extraordinarily high concentration of lead. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:1100.
74. Chisolm, JJ Jr. The continuing hazard of lead exposure and its effects in children. *Neurotoxicology* 1984; 5:23.
75. McElvaine, MD, Orbach, HG, Binder, S, et al. Evaluation of the erythrocyte protoporphyrin test as a screen for elevated blood lead levels. *J Pediatr* 1991; 119:548.
76. Tehranifar, P, Leighton, J, Auchincloss, AH, et al. Immigration and risk of childhood lead poisoning: findings from a case control study of New York City children. *Am J Public Health* 2008; 98:92.

77. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics* 2005; 116:1036.
78. Screening for elevated blood lead levels. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1998; 101:1072.
79. Hu, H, Rabinowitz, M, Smith, D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect* 1998; 106:1.
80. Porru, S, Alessio, L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med (Lond)* 1996; 46:41.
81. Roberts, JR, Reigart, JR. Medical Assessment and Interventions. In: *Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2002.
82. Treatment Guidelines for Lead Exposure in Children: American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. *Pediatrics* 1995; 96: 155-160.
83. Kulshrestha, MK. Lead poisoning diagnosed by abdominal X-rays. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34:107.
84. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics* 2005; 116:1036.
85. Centers for Disease Control and Prevention: Screening Young Children for Lead Poisoning. Guidance for State and Local Public Health Officials. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, November 1997.
86. Treatment Guidelines for Lead Exposure in Children: American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. *Pediatrics* 1995; 96: 155-160.
87. WHO. Cadmium. *Environmental Health Criteria*. WHO, Geneva, 1992, p. 280.
88. Elinder, CG, Järup, L. Cadmium exposure and health risks: Recent findings. *Ambio* 1996; 25:370.
89. Wittman, R, Hu, H. Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ Health Perspect* 2002; 110:1261.

90. Elinder, CG. Uses, occurrence and intake. In: Cadmium and Health: An Epidemiologic and Toxicological Appraisal, Volume I, Friberg, L, Elinder CG, Nordberg, GF, et al (Eds), CRC Press, Florida 1985. p. 23.
91. Elinder, CG. Uses, occurrence and intake. In: Cadmium and Health: An Epidemiologic and Toxicological Appraisal, Volume I, Friberg, L, Elinder CG, Nordberg, GF, et al (Eds), CRC Press, Florida 1985. p. 23.
92. Friberg, L, Elinder, CG, Kjellström, T, ve ark. Cadmium and health: A toxicological and epidemiologic appraisal (Vol I — Exposure, dose, and metabolism). Boca Raton, 1985, p. 209.
93. Nogawa, K, Kobayashi, E, Okubo, Y, Suwazono, Y. Environmental cadmium exposure, adverse effects and preventive measures in Japan. *Biomaterials* 2004; 17:581.
94. Buchet, JP, Lauwerys, R, Roels, H, ve ark. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336:699.
95. Cai, SW, Yue, L, Hu, ZN, et al. Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with ore dressing wastewater. *Sci Total Environ* 1990; 90:67.
96. Järup, L, Elinder, CG. Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium exposed workers. *Am J Ind Med* 1994; 26:759.
97. Friberg, L, Elinder, CG, Kjellström, T, ve ark. Cadmium and health: A toxicological and epidemiologic appraisal (Vol II — Effects and response). Boca Raton, 1986, p. 307.
98. Mason, HJ, Williams, N, Armitage, S, ve ark. Follow up of workers previously exposed to silver solder containing cadmium. *Occup Environ Med* 1999; 56:553.
99. Hotz, P, Buchet, JP, Bernard, A, ve ark. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 1999; 354:1508.
100. Hellstrom, L, Elinder, CG, Dahlberg, B, ve ark. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1001.
101. Friberg, L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl* 1950; 240:1.

102. Prozialeck, WC, Vaidya, VS, Liu, J, ve ark. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int* 2007; 72:985.
103. Jarup, L, Persson, B, Elinder, Decreased glomerular filtration rate in solderers exposed to cadmium. *CG. Occup Environ Health* 1995; 52:818
104. Wu, X, Jin, T, Wang, Z, ve ark. Urinary calcium as a biomarker of renal dysfunction in a general population exposed to cadmium. *J Occup Environ Med* 2001; 43:898.
105. Bernard, A, Buchet, JP, Roels, H, ve ark. Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:11.
106. Jarup, L, Berglund, M, Elinder, CG, ve ark. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate [published erratum appears in *Scand J Work Environ Health* 1998 Jun;24(3):240]. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 Suppl 1:1-51.
107. Mueller, PW, Smith, SJ, Steinberg, KK, ve ark. Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmium levels. *Nephron* 1989; 52:45.
108. Jarup, L, Hellstrom, L, Alfven, T, ve ark. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med* 2000; 57:668.
109. Akesson, A, Lundh, T, Vahter, M, ve ark. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1627.
110. Roels, H, Djubgang, J, Buchet, JP, ve ark. Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8:191.
111. Staessen, JA, Roels, HA, Emelianov, D, ve ark, for the Public Health and environmental exposure to cadmium (PheeCad) study group. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: Prospective population study. *Lancet* 1999; 353:1140.
112. Alfven, T, Elinder, CG, Carlsson, MD, ve ark. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1579.

113. Alfven, T, Jarup, L, Elinder, CG. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect* 2002; 110:699.
114. Alfven, T, Elinder, CG, Hellstrom, L, ve ark. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19:900.
115. Horiguchi, H, Oguma, E, Sasaki, S, ve ark. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. *Environ Res* 2005; 97:83.
116. Kjellström, T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. In: *Toxicity and Carcinogenicity of Cadmium in the Human Environment - an International Symposium*, Nordberg, GF, Herber, RFM, Alessio, L (Eds), 1992, p. 301.
117. Takenaka, S, Oldiges, H, König, H, ve ark. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:367.
118. IARC. Monographs. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1993; 58:206.
119. Nawrot, T, Plusquin, M, Hogervorst, J, ve ark. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7:119.
120. Nordberg, GF. Lung cancer and exposure to environmental cadmium. *Lancet Oncol* 2006; 7:99.
121. Satarug, S, Haswell-Elkins, MR, Moore, MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *Br J Nutr* 2000; 84:791.
122. Iwata, K, Saito, H, Moriyama, M, Nakano, A. Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium. *Br J Ind Med* 1992; 49:736.
123. Nishijo, M, Nakagawa, H, Morikawa, M, Tabata, M. Relationship between urinary cadmium and mortality among inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. *Toxicol Lett* 1999; 108:321.
124. Nishijo, M, Nakagawa, H, Morikawa, Y, ve ark. Mortality in a cadmium polluted area in Japan. *Biometals* 2004; 17:535.

125. Nishijo, M, Morikawa, Y, Nakagawa, H, ve ark. Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cadmium in the environment. *Occup Environ Med* 2006; 63:545.
126. 1.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, 30 Ekim–1 Kasım 2009, Ürgüp Bld., Kültür Merkezi, Ürgüp/ NEVŞEHİR
127. Cafer Özkul. İzmit (Kocaeli) civarında endüstriyelleşmenin toprak ağır metal derişimine etkisi. *Uygulamalı Yerbilimleri Sayı:2* (Ekim-Kasım 2008)
128. Akçalı I, Küçüksezgin F. A biomonitoring study: Heavy metals in macroalgae from eastern Aegean coastal areas. *Mar Pollut Bull* 2011 Mar;62(3):637-45. Epub 2011 Jan 28.
129. Türkmen A, ARAS S. İskenderun Körfezi'nde Deniz Suyu ve Sedimentte Oluşan Ağır Metal Birikiminin İncelenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi / The Black Sea Journal of Sciences. İlkbahar / Spring 2011 Yıl / Year: 2 Cilt / Volume: 1 Sayı / Number: 3:1-23.*
130. KESKİN S. Distribution and accumulation of heavy metals in the sediments of Akkaya Dam, Nigde, Turkey. *Environ Monit Assess* 2011 Mar 17. Kabul edildi basım aşamasında.
131. Saygı Y, Yiğit SA. Heavy metals in Yeniçağa Lake and its potential sources: soil, water, sediment, and plankton. *Environ Monit Assess* 2011 Apr 15. Kabul edildi basım aşamasında.
132. Türk Çulha S, Koçbaş F, Gündoğdu A, Culhan M, Topçuoğlu S. The seasonal distribution of heavy metals in Mussel sample from Yalova in the Marmara Sea, 2008-2009. *Environ Monit Assess* 2011 Mar 5. Kabul edildi basım aşamasında.
133. Özcan MM, Harmankaya M, Gezgin S. Mineral and heavy metal contents of the outer and inner tissues of commonly used fruits. *Environ Monit Assess* 2011 Mar 16. Kabul edildi basım aşamasında.
134. Emin Unuvar , Hasan Ahmadov , Ali Rıza Kızıler , Birsen Aydemir ,Sadık Toprak , Volkan Ulker , Cemal Ark. Mercury levels in cord blood and meconium of healthy newborns and venous blood of their mothers: Clinical, prospective cohort study. *Science of the Total Environment* 374 (2007) 60–70
135. Dursun A., Kord Kanı, Anne Sütü ve Bebek Saçında Kurşun, Civa ve Kadmiyum Düzeyleri. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastalıkları A.D.2008

136. S. Songül Yalçın, Kadriye Yurdakök, Suzan Yalçın, Defne Engür-Karasimav, Turgay Coşkun. Maternal and environmental determinants of breast-milk mercury concentrations. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 1-9
137. Hirtle B., Teschke K., van netten C, Brauer M. Kiln emissions and potters' exposures. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1998 Oct; 59(10): 706-14.
138. Privalova LI, Malykh OL, Matiukhina GV, Gnezdilova SV. The umbilical blood levels of lead and some other toxic metals as a biomarker of environment-induced exposure. *Gig Sanit* 2007 May-jun (3) 68-70.
139. Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, Flak E, Mroz E, Pac A, Skolicki Z, Kaim I. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2007;20(1):31-7.
140. Yu Gao, Chong-Huai Yan, Ying Tian, Yu Wang, Han-Fang Xie, Xin Zhou, Xiao-Dan Yu, Xiao-Gang Yu, Shilu Tong, Qing-Xin Zhou, Xiao-Ming Shen, Prenatal exposure to mercury and neurobehavioral development of neonates in Zhoushan City, China *Environmental Research* 105 (2007) 390–399
141. Rejane Correia Marques, Jose Garrofe Do rea, Wanderley Rodrigues Bastos, Mauro de Freitas Rebelo, Marlon de Freitas Fonseca, Olaf Malm. Maternal mercury exposure and neuro-motor development in breastfed infants from Porto Velho (Amazon), Brazil. *Int. J. Hyg. Environ.-Health* 210 (2007) 51–60
142. Nisha Naicker , ShaneA.Norris , AngelaMathee a, YasminE.vonSchirnding c, LindaRichter. Prenatal and adolescent blood lead levels in South Africa: Child, maternal and household risk factors in the Birth to Twenty cohort. *Environmental Research* 110 (2010) 355–362
143. Razi CH, Akin KO, Harmancı K, Özdemir O, Abacı A, Hızlı S, Renda R, Çelik A. Relationship between hair cadmium levels, indoor ETS exposure and wheezing frequency in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011 Mar 15.
144. Frederica Perera, Tin-yu Li, Zhi-jun Zhou, Tao Yuan, Yu-hui Chen, Lirong Qu, Virginia A. Rauh, Yiguan Zhang, and Deliang Tang. Benefits of Reducing Prenatal Exposure to Coal-Burning Pollutants to Children's

Neurodevelopment in China. *Environmental Health Perspectives*:2008 Oct;116 (10):1396-400.

145. Halina B. Rollin, Cibele V. C. Rudge, Yngvar Thomassen, Angela Mattheac and Jon . Odland. Levels of toxic and essential metals in maternal and umbilical cord blood from selected areas of South Africa—results of a pilot study. *J. Environ Monit* 2009. Mar;11:618-27.

146. Santos E, Jesus I, Camara V, Brabo E. Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Para State, Brazil. *Cad. Saude Publica*, Rio de Janeiro,2007 . 4:S622-629.

147. Mineshi Sakamoto , KatsuyukiMurata , MachiKubota , KunihikoNakai , HiroshiSato . Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* (2009), doi:10.1016/j.ecoenv.2009.09.010