



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MALATYA VE ÇEVRESİNDE MİKROSİTİK ANEMİLİ VE  
SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA KAN KURŞUN DÜZEYİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Kübra AÇIK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

**Malatya-2021**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MALATYA VE ÇEVRESİNDE MİKROSİTİK ANEMİLİ VE  
SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA KAN KURŞUN DÜZEYİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Kübra AÇIK  
ORCID: 0000-0001-8406-3479**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

**Malatya-2021**

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   | iii  |
| ÖZET .....  | iv   |
| ABSTRACT.....   | v    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                 | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....   | viii |
| TABLolar DİZİNİ.....  | ix   |
| 1. GİRİŞ.....   | 1    |
| 2. GENELBİLGİLER .....  | 3    |
| 2.1. Eritrosit Yapımı .....                                   | 3    |
| 2.1.1. Eritrositlerin Gelişmesi .....                         | 4    |
| 2.1.2. Hemoglobin Yapımı ve Kurşun İlişkisi .....             | 5    |
| 2.1.3. Hemoglobinler ve Eritrositler .....                    | 6    |
| 2.2. Çocukluklarda Anemi .....                                | 8    |
| 2.2.1. Anemilerin Sınıflandırılması .....                     | 9    |
| 2.2.2. Anemilere Tanısal Yaklaşım .....                       | 13   |
| 2.2.3. Anemide Fizik Muayene.....                             | 13   |
| 2.2.4. Tanıya Yönelik İncelemeler.....                        | 14   |
| 2.3. Demir Eksikliği Anemisi .....                            | 15   |
| 2.3.1. Etiyoloji .....  | 15   |
| 2.3.2. Klinik Bulgular .....                                  | 16   |
| 2.3.3. Tanı ve Laboratuvar Bulguları.....                     | 17   |
| 2.3.4. Tedavi .....   | 19   |
| 2.4. Kurşun.....  | 21   |
| 2.4.1. Tarihte Kurşun Kullanımı ve Zehirlenmesi .....         | 21   |
| 2.4.2. Çocuklarda Başlıca Kurşun Alım Yolları .....           | 22   |
| 2.4.3. Kurşuna Bağlı Sağlık Sorunlarının Patofizyolojisi..... | 25   |
| 2.4.4. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı .....                      | 31   |
| 2.4.5. Kan Kurşun Düzeylerinin Yorumlanması .....             | 32   |
| 2.4.6. Değerlendirme İçin Diğer Yöntemler .....               | 32   |
| 2.4.7. Tedavi .....   | 33   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 41   |

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem .....              | 41 |
| 3.2. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama .....            | 41 |
| 3.3. İstatistiksel Analizler .....                      | 42 |
| 3.4. Etik Kurul Onayı.....                              | 42 |
| 4. BULGULAR.....  | 43 |
| 5. TARTIŞMA .....                                       | 56 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                            | 63 |
| KAYNAKLAR .....   | 64 |
| EKLER.....  | 73 |
| Ek-1. Anket Formu .....                                 | 73 |
| Ek-2. Gönüllüleri Bilgilendirici Yazılı Onam Formu..... | 74 |
| Ek-3. Etik Kurul Onayı.....                             | 76 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde ve çalışmalarım da emeği geçen İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Cengiz Yakıncı** başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen hocam **Prof. Dr. Arzu Akyay'a**,

Berber geçirdiğimiz süre boyunca desteklerini minnetle anacağım başta asistan arkadaşlarım ve görünmez kahramanlarımız ön hekim arkadaşlarımız olmak üzere, uzmanlarım ve Çocuk Kliniği'nin diğer tüm çalışanlarına,

Yaşamdaki azmi, kararlılığı ve başarılarıyla her zaman bana örnek olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim, hayallerini hayallerim yapan ve bu yolda yeri gelince kendilerinden vazgeçerek beni yetiştiren, her zorlandığımda devam etmek için bana güç veren **annem'e** ve **babam'a**,

Önüme çizdiği yolla en büyük örneğim, en yakın arkadaşım **ablam Büşra'ya**,

Her yorulduğumda dert ortaklığıyla beni yalnız bırakmayan **kardeşim Merve'ye**,

Hekim olma yolundaki zorlu süreçte doğumundan itibaren hep hasret kaldığım evimizin en küçüğü benimse en büyük özlemlerimden olan **kardeşim Eylül'e**,

Sıcacık gülümsemeleri ve sonsuz sevgileriyle içimi ısıtan yeğenlerim **Beren ve Öykü'ye**,

Mesleğimiz yollarımızı kesiştirdiğinden beri iyi insan ve iyi hekim olmanın yollarını öğrenmeye çalıştığım, zorlandığım ve yorulduğum her an en büyük destekçim, kılavuzum, hayat arkadaşım **Sait'e**,

Asistanlığım sürecinde ailemize yeni katılan ve bana yaşamın tüm güzelliklerini gösteren hayatın anlamı canım oğlum **Emre Can'a** sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Kübra Açık

## ÖZET

### **Malatya ve Çevresinde Mikrositik Anemili ve Sağlıklı Çocuklarda Kan Kurşun Düzeyinin Araştırılması**

**Amaç:** Malatya ve çevresinde sağlıklı ve mikrositik anemisi olan çocuklarda KKD'yi araştırmak, tıbbi müdahale gerektiren KKD'si olanları belirlemek ve iki grup arasında karşılaştırma yaparak KKD ile mikrositik anemi arasında ilişki olup olmadığını saptamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2018 - Haziran 2019 tarihleri arasında, yaşları 2-17 arasında değişen 110 sağlıklı ve 110 mikrositik anemisi olan toplam 220 çocuğun KKD'si çalışıldı. Eş zamanlı olarak kurşun maruziyetine ait risk faktörlerini belirlemek için katılımcılara; yaş, cinsiyet, plastik oyuncak maruziyeti, evlerinin otoyol kenarında bulunma durumu, iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalan yakınların varlığı, 1950'den önce yapılmış bir evde oturulup oturmadığı ya da böyle bir evi düzenli ziyaret etme durumu, göçmen ya da mülteci olup olmadıklarının sorgulandığı bir anket uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 110 anemi grubu ve 110 kontrol grubu olmak üzere toplamda 220 katılımcı dâhil edildi. Katılımcıların 112'si (%50,9) kız, 108'i (%49,1) erkekti ve yaş ortancası 8,0 (3,5-13,0)'di. KKD ortalaması ise  $7,6 \pm 0,3$  µg/dl olarak bulundu. Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların oyuncak maruziyeti vardı ve hiçbiri eski evde yaşamamaktaydı. İş ya da hobiyeye maruz kalanların KKD'si, kalmayanların KKD'sinden yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Göçmen ya da mülteci olanların KKD'si göçmen ya da mülteci olmayanların KKD'sinden yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Yaş kategorisi ( $p = 0,136$ ), cinsiyet ( $p = 0,724$ ) ve yol kenarında oturma durumu ( $p = 0,235$ ) ile KKD arasında anlamlı ilişki görülmedi. Anemisi olan grup ile kontrol grubu arasında KKD açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p = 0,410$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda Malatya ve çevresinde yaşayan çocukların KKD'sinin güvenilir seviyeden yüksek olduğu ancak bu düzeylerin mikrositik anemi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Kurşuna maruziyet oluşturan kaynakların kontrolü ve KKD taramaları uzun dönemdeki sağlık sorunlarını önlemek açısından önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, kan kurşun düzeyi, kurşun maruziyeti, mikrositik anemi

## ABSTRACT

### **Investigation of blood lead levels in healthy children and children with microcytic anemia in Malatya and its surroundings**

**Aim:** The aim of this study was to investigate BLL in healthy children and children with microcytic anemia in Malatya and its surroundings, to determine those who had BLL that requires medical intervention and to find out whether there was association between BLL and microcytic anemia by comparing the two groups.

**Material and Method:** BLLs of a total of 220 children, 110 healthy and 110 with microcytic anemia, whose ages varied between 2 and 17 were studied between December 2018 and June 2019. In order to identify risk factors for lead exposure simultaneously, the participants were given a survey including questions such as age, gender, exposure to plastic toy, whether their house was on the side of the highway, presence of relatives exposed to lead due to work or hobby, whether they lived in a house built before 1950s or visited such a house regularly and whether they were immigrants or refugees.

**Results:** A total of 220 participants, 110 in the anemia group and 110 in the control group, were included in the study. 112 (50.9%) of the participants were female, while 108 (49,1%) were male and mean age was 8.0 (3.5-13.0). Mean BLL was found as  $7.6 \pm 0.3$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ . All of the participants in the study had a history of toy exposure and none of them were living in an old house. BLLs of those who had relatives exposed to lead due to work or hobby were higher than those of the participants who did not ( $p < 0.001$ ). BLLs of the participants who were immigrants or refugees were higher than those of who were not ( $p < 0.001$ ). No significant association was found between age category ( $p = 0.136$ ), gender ( $p = 0.724$ ), living on the side of highway ( $p = 0.235$ ) and BLL. No significant association was found between anemia group and control group in terms of BLL ( $p = 0.410$ ).

**Conclusions:** It was found in our study that BLLs of children living in Malatya and its surroundings were higher than the safe level, while these levels were not associated with microcytic anemia. Control of sources of lead exposure and BLL screenings are important in terms of preventing long term health problems.

**Key Words:** Child, blood lead level, lead exposure, microcytic anemia

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>AAS</b>                   | Atomik Absorbsiyon Spektrometresi   |
| <b>ABD</b>                   | Amerika Birleşik Devletleri   |
| <b>ALA</b>                   | Aminolevülinik Asit   |
| <b>ALA-S</b>                 | Delta Aminolevülinik Asit Sentaz  |
| <b>ATP</b>                   | Adenozin Trifosfat  |
| <b>AUR</b>                   | ROC Eğrisi Altında Kalan Alan   |
| <b>AUC</b>                   | Eğri Altında Kalan Alan   |
| <b>BAL</b>                   | <i>British Antilewisite</i>   |
| <b>BFU-E</b>                 | <i>Burst Forming Units-Eritroid</i>   |
| <b>BLL</b>                   | <i>Blood Lead Level</i>   |
| <b>BUN</b>                   | <i>Blood Urea Nitrogen</i>  |
| <b>CaNa<sub>2</sub> EDTA</b> | Kalsiyum-Disodyum Etilen Diaminik Asit  |
| <b>CDC</b>                   | <i>Center for Disease Control</i>   |
| <b>CFU-E</b>                 | Koloni Oluşuran Ünite-Eritrosit ( <i>Colony Forming-Units-Eritroid</i> )        |
| <b>DE</b>                    | Demir Eksikliği   |
| <b>DEA</b>                   | Demir Eksikliği Anemisi   |
| <b>DSÖ</b>                   | Dünya Sağlık Örgütü   |
| <b>FDA</b>                   | Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi ( <i>Food and Drug Administration</i> ) |
| <b>EDTA</b>                  | Etilen Diamin Tetraasetik Asit  |
| <b>EPO</b>                   | Eritropoetin  |
| <b>G6PD</b>                  | Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz  |
| <b>GİS</b>                   | Gastrointestinal Sistem   |
| <b>Hb</b>                    | Hemoglobin  |
| <b>Hct</b>                   | Hematokrit  |
| <b>HEPA</b>                  | Yüksek Etkinlikli Partikül Akümülatör   |
| <b>HIF</b>                   | Hipoksi İndüklenebilir Faktör   |
| <b>HNF-4</b>                 | Hepatik Nükleer Faktör 4  |
| <b>IQR</b>                   | <i>Inter Quantile Range</i>   |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>OİHA</b>  | Otoimmün Hemolitik Anemi                     |
| <b>KCFT</b>  | Karaciğer Fonksiyon Testleri                 |
| <b>KKD</b>   | Kan Kurşun Düzeyi                            |
| <b>MCH</b>   | Ortalama Eritrosit Hemoglobini               |
| <b>MCHC</b>  | Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu |
| <b>MCV</b>   | Ortalama Eritrosit Hacmi                     |
| <b>MSS</b>   | Merkezi Sinir Sistemi                        |
| <b>NIOSH</b> | Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü  |
| <b>Ort.</b>  | Ortalama                                     |
| <b>Rct</b>   | Retikülosit                                  |
| <b>RDW</b>   | Eritrosit Dağılım Aralığı                    |
| <b>ROC</b>   | <i>Receiver Operating Characteristic</i>     |
| <b>SDS</b>   | Standart Sapma                               |
| <b>TCA</b>   | Triklor Asetik Asit                          |
| <b>TDBK</b>  | Total Demir Bağlama Kapasitesi               |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil No</b>  | <b>Sayfa No</b> |
|--|-----------------|
| Şekil 2.1. A) Memelilerde eritropoez gelişimi B) Hematopoez hiyerarşisi .....            | 5               |
| Şekil 2.2. Hemoglobın molekölünün yapısı .....   | 6               |
| Şekil 2.3. Gelişimsel hematopoezin evreleri ve globulin zincirlerinin farklılaşması..... | 7               |
| Şekil 4.1. Anemi ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması .....                  | 45              |
| Şekil 4.2. Anemi ve kontrol grubunun Htc değerlerinin karşılaştırılması.....             | 46              |
| Şekil 4.3. Anemi ve kontrol grubunun Hb değerlerinin karşılaştırılması.....              | 46              |
| Şekil 4.4. Anemi ve kontrol grubunun MCV değerlerinin karşılaştırılması .....            | 47              |
| Şekil 4.5. Anemi ve kontrol grubunun RDW değerlerinin karşılaştırılması .....            | 47              |
| Şekil 4.6. İş ya da hobiye maruz kalma durumuna göre KKD'nin karşılaştırılması .....     | 48              |
| Şekil 4.7. Göçmen ya da mülteci olma durumuna göre KKD'nin karşılaştırılması .....       | 49              |
| Şekil 4.8. Yaş ile Htc ilişkisi .....  | 50              |
| Şekil 4.9. Yaş ile Hb ilişkisi .....   | 50              |
| Şekil 4.10. Yaş ile MCV ilişkisi .....   | 51              |
| Şekil 4.11. Htc ile Hb ilişkisi.....   | 51              |
| Şekil 4.12. Htc ile MCV ilişkisi .....   | 52              |
| Şekil 4.13. Htc ile RDW ilişkisi .....   | 52              |
| Şekil 4.14. Hb ile MCV ilişkisi .....  | 53              |
| Şekil 4.15. Hb ile RDW ilişkisi .....  | 53              |
| Şekil 4.16. MCV ile RDW ilişkisi.....  | 54              |
| Şekil 4.17. Anemi için KKD'nin ROC Eğrisi .....  | 55              |

## TABLolar DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Yaşa göre normal hematolojik değerler .....   | 9               |
| <b>Tablo 2.2.</b> Anemilerin morfolojik sınıflaması.....  | 10              |
| <b>Tablo 2.3.</b> Anemilerin fizyolojik sınıflaması .....   | 11              |
| <b>Tablo 2.4.</b> Demir eksikliğinin gelişim evreleri .....   | 18              |
| <b>Tablo 2.5.</b> Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları.....   | 19              |
| <b>Tablo 2.6.</b> Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt.....  | 21              |
| <b>Tablo 2.7.</b> Kurşunun düzeyine göre sağlık üzerindeki etkileri .....   | 31              |
| <b>Tablo 2.8.</b> Kurşun maruziyeti minimum kişisel risk anketi .....   | 31              |
| <b>Tablo 2.9.</b> Kesinleşmiş yüksek venöz KKD'nin izlenmesi için öneriler .....                                    | 32              |
| <b>Tablo 2.10.</b> Şelasyon tedavileri .....  | 36              |
| <b>Tablo 2.11.</b> Kan kurşun düzeyi araştırmasında önerilmeyen incelemeler .....                                   | 36              |
| <b>Tablo 2.12.</b> KKD'ye göre çocuklar için öneriler .....   | 37              |
| <b>Tablo 2.13.</b> Kurşuna maruz kalma kaynakları .....   | 39              |
| <b>Tablo 2.14.</b> Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarına öneriler .....   | 40              |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dâhil edilen çocukların demografik ve çeşitli özellikleri.....                          | 43              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya dâhil edilen çocukların kan parametreleri.....  | 44              |
| <b>Tablo 4.3.</b> Anemi ve kontrol grubunun demografik ve çeşitli özelliklere göre karşılaştırılması .....          | 44              |
| <b>Tablo 4.4.</b> Anemi ve kontrol grubunun kan parametrelerine göre karşılaştırılması .....                        | 45              |
| <b>Tablo 4.5.</b> Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların KKD'sinin çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması..... | 48              |
| <b>Tablo 4.6.</b> Çalışmaya katılan katılımcıların ölçümsel verilerinin korelasyonu .....                           | 49              |
| <b>Tablo 4.7.</b> Anemi olma durumuna göre KKD'nin ROC analiz sonucu .....  | 54              |
| <b>Tablo 5.1.</b> Ülkemizde çocuklarda KKD ile ilgili yapılmış çalışmalar .....                                     | 57              |

# 1. GİRİŞ

Kurşun, sağlam, ucuz ve kolay işlenebilir olması nedeniyle insanlığın kullanım alanına giren ilk madenlerdendir (1). Günümüzde cam, boya, otomobil, akümülatör, kablo, seramik, plastik, matbaacılık, lehimcilik, inşaat endüstrisi gibi 150'den fazla iş kolunda kurşun ve kurşun bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Kurşunun vücutta bilinen herhangi bir biyolojik rolü yoktur ve saptanabilir herhangi bir seviye anormaldir (3).Kurşunla temas yaygın bir problem olmasına karşın, toksik etkiler 5 yaş altındaki çocuklarda daha belirgindir. Küçük çocuklar özellikle kurşun maruziyeti ve zehirlenmeye karşı savunmasızdır. Kan kurşun düzeyi (KKD) 6-12. aylar arasında hızla yükselebilir ve genellikle 18-36. aylar arasında zirveye ulaşır (4). Bu yaştaki çocukların buldukları her şeyi (kurşun içeren maddeler, boyalı maddeler ve toprak gibi) ağızlarına götürme alışkanlıkları olması sebebiyle böyle bir artış olduğu düşünülmektedir (5). Çocukluk çağında kurşun maruziyeti ciddi bir halk sağlığı sorunudur (6). Kurşuna maruz kalma; hematolojik bozukluklar, sinir sistemi rahatsızlıkları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi çeşitli morfolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerle sonuçlanan çoklu organ sistemlerini etkiler. Küçük çocukların dış dünyayı keşfederken ellerine aldıkları her şeyi ağızlarına almaları ve kirli ortamların ayırımını tam olarak yapamamaları bu riski arttırıcı faktörler arasındadır (4). Kurşunun ortalama fraksiyonel gastrointestinal emilimi bebeklerde ve küçük çocuklarda yetişkinlerden daha fazla olduğu için, biyolojik faktörlerde çocuklarda kurşun toksitesinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Dahası, çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olan demir ve kalsiyum eksiliği gibi beslenme yetersizliklerinde kurşunun emilimi artar (4). Çocuklar yetişkinlere kıyasla kurşun zehirlenmelerine karşı daha duyarlıdır. Çocuklarda merkezi sinir sistemi gelişim evresinde olduğu için kurşun toksitesine en duyarlı sistemdir (7). Yetişkinlerde kurşunun sinir sistemi üzerindeki etkileri, maruziyetin kesilmesinden sonra tersine dönebilmesine rağmen çocukların bilişsel ve davranışsal gelişimi üzerindeki zararlı etkileri geri dönüşümsüzdür (8).

KKD, kurşun maruziyetini izlemek için kullanılan temel biyolojik belirteçtir ve epidemiyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak, KKD'nin  $>10 \mu\text{g}/\text{dl}$  olması yüksek kabul edilir ve şelasyon tedavisine  $\text{KKD} \geq 45 \mu\text{g}/\text{dl}$  olduğunda başlanması tavsiye edilir. Ancak KKD'nin  $<10 \mu\text{g}/\text{dl}$  olduğu değerlerde bilenen spesifik

nörolojik defisit ve zeka düzeyinde azalma gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, kurşunun nörolojik defisit ile sonuçlanmadığı bir eşik düzey belirlenmemiştir. Bununla birlikte, kurşun toksisitesi belirtilerinin görüldüğü KKD değişkenlik gösterir; örneğin bazı kişilerde aynı KKD ile semptom görülmediği hâlde, diğer bireylerde ensefalopati veya ölüm gözlenebilir. Yüksek KKD ( $>60$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) ölçülen çocuklarda karın ağrısı ve eklem ağrısı gibi klinik semptomlar görülebilir. Ayrıca,  $100$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'yi aşan KKD özellikle çocuklarda ensefalopati, konvülziyon, koma ve ölümlerle de sonuçlanabilir.

Bu çalışmanın amacı Malatya ve çevresindeki sağlıklı ve mikrositik anemisi olan 2-17 yaş arası çocuk ve ergenlerde KKD'yi araştırmak, yüksek ve tıbbi müdahale gerektiren KKD'si olanları belirlemek ve iki grup arasında KKD açısından karşılaştırma yapmaktır. Mikrositer anemisi olanların KKD'sinin, sağlıklı çocuk ve ergenlere oranla daha yüksek olacağı hipotez edilmiştir.

## 2. GENELBİLGİLER

### 2.1. Eritrosit Yapımı

İntrauterin olarak hematopoez 3 evrede gerçekleşir ve mezoblastik dönem, hepatik dönem ve miyeloid dönemler olarak üç bölümde incelenir. Mezoblastik dönem; gebeliğin 14. gününde vitelüs kesesinde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin görülmesi ile başlar. Bir kısım mezenkimal hücreler kök hücrelere dönüşür ve bu şekilde kan adacıklarını oluştururlar. Bazı mezenkimal hücreler ise adacıkların dış kısmında birleşerek ilkel damarları oluştururken, bu adacıkların ortasında ise hemositoblastlar oluşur. Embriyodaki ilk kan hücreleri olan bu yapılar morfolojik olarak iri çekirdekli primitif megaloblastik hücrelerdir. Hipokrom hücreler bu primitif hücrelerden meydana gelir. Hematopoez yaklaşık olarak altı hafta boyunca sürer. Gebeliğin 7. haftasından sonra normoblastik eritropoezle başlayan eritrosit yapımı vardır. Gebeliğin 10. haftasında ise %90'ı normoblastik olan kan yapımı vardır (9). Bu ilk evre tamamlandıktan sonraysa hepatik dönem olan ikinci evre başlar. Gestasyonel 6-8. haftadan sonra karaciğerde hematopoez başlar (Şekil 1) (10). İkinci trimesterde hematopoezin başlıca yeri karaciğerdir. Karaciğerde fetal yaşamın beşinci ayından sonra giderek azalan eritrosit yapımı postnatal birinci haftaya kadar sürmektedir. Üçüncü evrede ise miyeloid dönem baskındır. Gebeliğin dördüncü ve beşinci aylarında hematopoez kemik iliğinde devam ederken, son trimesterde ve doğumdan sonra eritrosit üretiminin asıl kaynağı kemik iliği olmaktadır. Gebelik döneminin sonuna doğru fetusun kan üretimi erişkin döneme göre ortalama 3-5 kat daha fazladır. Doğumdan sonra eritrosit üretimi en sık kafa kemiklerinde gelişir (9). Yaklaşık beş yaşına kadar vücuttaki tüm kemiklerde eritrosit üretimi gerçekleşir ama 20 yaşından itibaren uzun kemikler (tibia ve humerusun proksimal kısımları hariç) eritrosit üretimi yapamaz. Daha sonra ise kosta, sternum ve pelvis gibi membranöz kemiklerde eritrositler üretilmeye devam eder. Yaş ilerledikçe bu kemik iliklerinde de üretim azalmaya başlar (11).

Fetal eritropoezin kontrolü fetus tarafından üretilen büyüme faktörlerindedir. Eritropoetin (EPO) eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisidir ve glikoprotein yapısında, yaklaşık ağırlığı 30-39 kD'dir. EPO, CFU-E (*Colony Forming-Units-Eritroid*) ve BFU-E (*Burst Forming-Units-Eritroid*) üzerinden etkisini gösterir. EPO fetal hayatın ilk 4-6 ayında fetal karaciğerde monosit-makrofaj orjinli hücrelerden salgınır. EPO

salınımı hipoksi ve anemi durumundan etkilenir. EPO oksijen duyarlılık yollarıyla uyarılır. Son üç aylık dönemde arteriyel oksijen basıncındaki değişiklik nedeniyle yapımı karaciğerden böbreğe geçer. Hepatik Nükleer Faktör 4 (HNF-4) ve Hipoksi İndüklenebilir Faktör (HIF) EPO için spesifik transkripsiyonel aktivasyona neden olur. Hematopoezde hepatik ve miyeloid evrelerde eritropoetin kan üretimi üzerine etkisi çok belirginken, eritropoetin mezoblastik evrede kan üretimi üzerine etkisi yoktur. Fetal eritrosit üretimi genel olarak fetüsün etkisi altında olup maternal etki çok azdır (9).

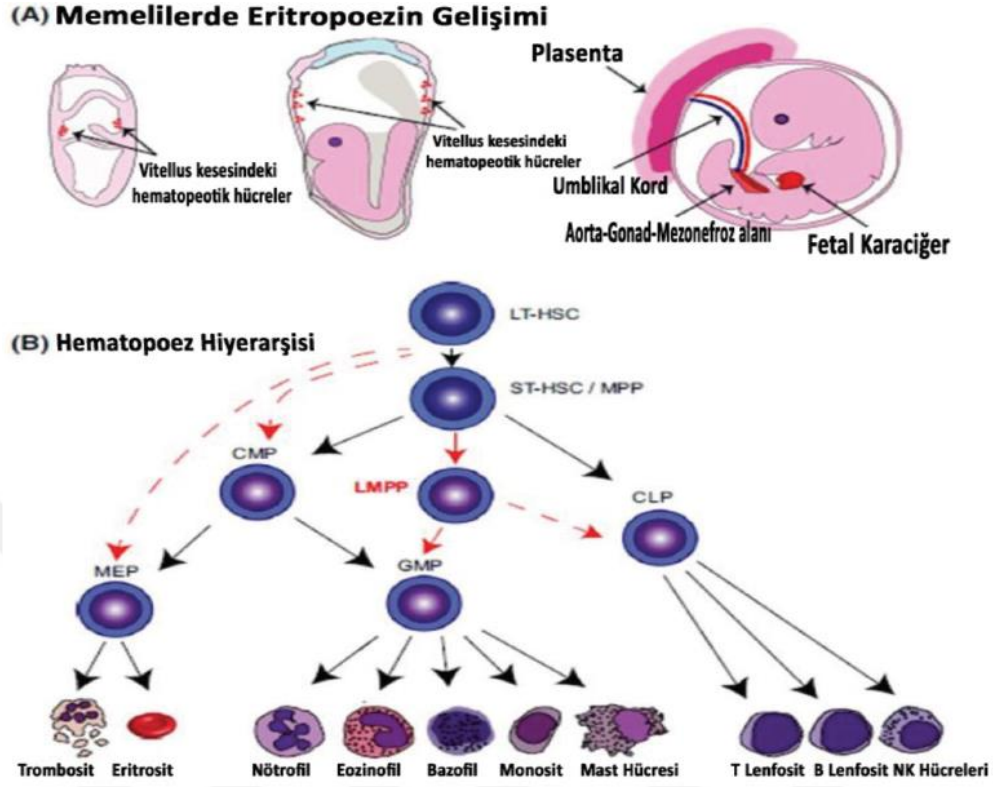
### **2.1.1. Eritrositlerin Gelişmesi**

Kemik iliğindeki pluripotent hematopoetik kök hücrelerden her çeşit kan hücresi gelişebilir ve bu kan hücrelerinin sayıları yaş arttıkça azalmaktadır (Şekil 2.1). Bu hücreler, unipotent kök hücreye dönüşür ve daha sonra belirli tip (alyuvar ve akyuvar gibi) hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere yönlendirilmiş hücre adı verilir, fakat bu unipotent hücreler morfolojik olarak pluripotent kök hücrelerden ayırt edilemezler. Morfolojik olarak pluripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzerler. Eritrositer seri interlökinler, büyüme faktörleri, ekstrasmedüller matris proteini ve diğer stromal maddelerin etkisi altında gelişir (12).

Kök hücreden oluşan eritrositer serideki ilk hücre proeritroblasttır. Proeritroblastlar daha sonra bölünerek 8-16 tane kadar olgun eritrosit oluşturur. Proeritroblasttan oluşan ilk seride çok az hemoglobin sentezi olduğundan bu hücreler bazik boyalarla boyanır ve bazofil eritroblast olarak adlandırılır. Bir sonraki evrede oluşan polikromatik eritroblastlarda çok hemoglobin barındırdığı için polikromatofilik görünürler. Bundan sonraki evrede ise ortokromatik eritroblast dediğimiz ve fazla sayıda hemoglobin üretimi nedeniyle kırmızı renge boyanan hücreler görünür (11). Daha sonra bu kırmızı renge boyanan hücrelerin sitoplazmasının yaklaşık %34'ü hemoglobinle dolar ve hücrenin çekirdeği küçük bir hacime sıkışarak hücreden dışarıya atılırken bu aşamada endoplazmik retikulum geri emilir. Bazofilik materyal taşıyan bu evredeki hücreler retikülosit olarak adlandırılır. Daha sonra retikülositlerin içerdiği bazofilik materyal birkaç gün içinde kaybolur ve böylece olgun eritrositler oluşmuş olur. Retikülosit ömrü kısa olduğu için kandaki alyuvarlar içindeki oranı %1'den daha düşüktür (12).

Eritrositlerin olgun şekli 8 µm çapında olup diskoid şekilde çekirdeksiz ve oldukça esnek yapıdadır. Bu esnek yapı mikro dolaşımda rahatça dolaşabilme imkanı sağlar. Hücre içi adenozintrifosfat (ATP) yapımı sayesinde eritrositte membran bütünlüğünün

devamını sağlar ve eritrosit yaşam ömrü ortalama olarak 100-120 gün kadar sürmektedir (11).



Şekil 2.1. A) Memelilerde eritropoez gelişimi B) Hematopoez hiyerarşisi (2)

### 2.1.2. Hemoglobin Yapımı ve Kurşun İlişkisi

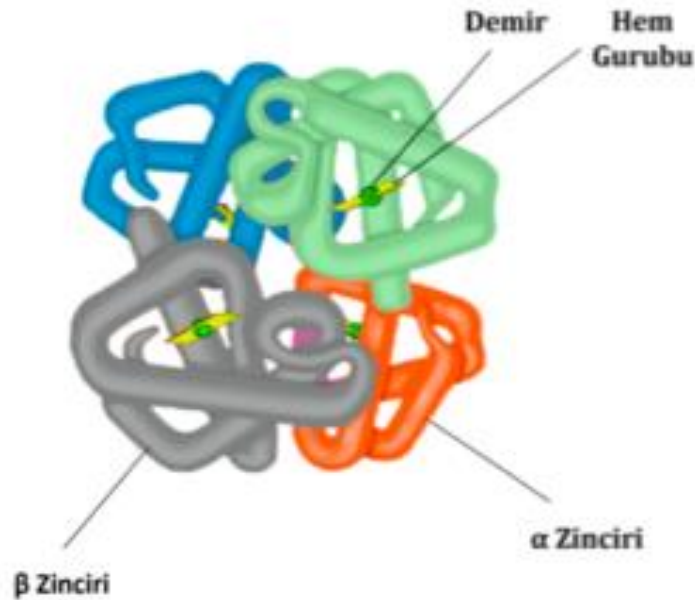
Hem sentezinden sorumlu olan sekiz adet enzim vardır. Bunların dördü mitokondriye ve diğer dört tanesi sitozole yerleşim gösterir. Delta aminolevülinik asit sentaz (ALA-S) enzimi krebs siklusundan gelen 2 süksinil CoA molekülü 2 glisin aminoasidi birleşmesini sağlar. Piridoksal fosfat bu reaksiyonda koenzim olarak görev yapar. Bu basamak porfirin sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. İki molekül ALA (aminolevülinik asit), delta aminolevülinikasit dehidrataz ile dehidratasyona maruz kalarak porfobilinojeni meydana getirirler. Bu reaksiyon basamağı ağır metallerin neden olduğu inhibisyona oldukça duyarlıdır ve bu inhibisyon nedeniyle kurşun zehirlenmelerinde ALA artışı ve anemi meydana gelir.

Üroporfirinojen III, dört molekül porfobilinojenin birleşmesiyle meydana gelir. Daha sonra gerçekleşen dekarboksilasyon ve oksidasyonlar sonucunda protoporfirin IX meydana gelir. Protoporfirin IX'a demir spontane olarak katılır fakat bu reaksiyon ferröselataz enzimiyle biraz hızlandırılabilir. Kurşun bu enzimi inhibe etmektedir. Hem

molekölü ribozomda sentezlenen globin ile birleşerek hemoglobin zincirini yapar. Hemoglobin (Hb) molekülü oksijenle tersinir ve gevşek bir şekilde bağlanma yeteneğine sahiptir. Oksijen, demirin +2 bağı ile birleşemez. Demir atomunun koordinasyon bağlarından biri ile gevşek şekilde bağlanan oksijen Hb tarafından akciğerden kolayca alınıp dokulara verilir (11).

### 2.1.3. Hemoglobinler ve Eritrositler

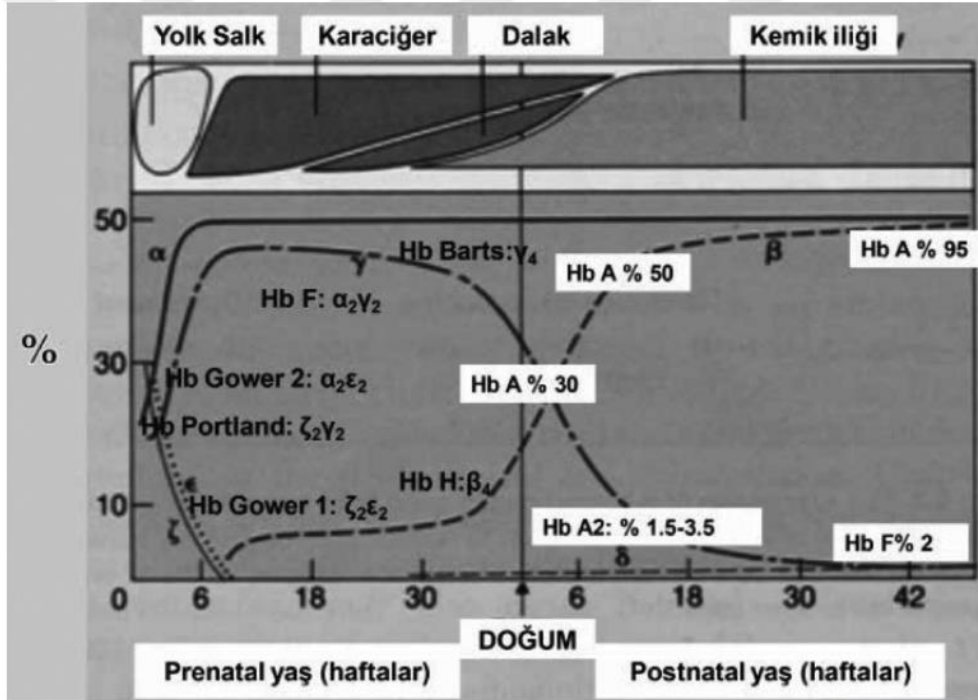
Eritrositlerde bulunan Hb molekülünün ağırlığı 64,5 kDa, en geniş çapı 6,4nm olan bir proteindir (13). Hb molekülü 4 adet globin zinciri (%96) ve globin zincirlerine bağlı hemlerden (%4) meydana gelir. Polipeptit aminoasit dizilimleri primer yapıyı, alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerine kıvrılması ise tersiyer yapıyı meydana getirir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Hemoglobin molekülünün yapısı

Eritrosit sitoplazmasındaki Hb hücrenin ozmotik basıncının %98'ini düzenleyen en önemli proteindir. Fetal eritropoez sonucunda embriyonik, fetal ve erişkin Hb'ler meydana gelir. Hb molekülü, globin kısmındaki polipeptit zincirlerinin amino asit sayıları ve dizilimleri açısından farklılık göstermektedir. İnsanlarda Hb molekülünün globin kısmında 6 farklı polipeptit zinciri tanımlanmıştır. Bunlar, alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), epsilon (ε) ve zeta (ζ) polipeptit zinciri şeklinde adlandırılmıştır. Alfa polipeptit zinciri 141 aminoasitten, β, γ, δ, ε ve ζ polipeptit zincirleri ise 146'şar amino asitten oluşur. Erken dönemdeki embriyo kanı Gower-1, Gower-2 ve fetal Hb (HbF) benzeri

hareketliliği olan Hb Portland içerir. Gebeliğin 4-8. haftasındaki embriyoda Gower Hb'ler hakimdir. Gebeliğin 3. ayında artık görülmezler ve 8. gebelik haftasından sonra hakim olan hemoglobin tipi HbF'tir. Gebeliğin 24. haftasında total Hb'nin %90'ını HbF'dir. HbF doğum sonrası hızla azalır ve sonrasında 6-12. aylarda %1-1,5 seviyelerine iner. Hb Gower I; 2  $\zeta$  ve 2  $\epsilon$ , Hb Gower II; 2  $\alpha$  ve 2  $\epsilon$ , Hb Portland ise; 2 $\zeta$  ve 2 $\gamma$  polipeptit zincirinden oluşur. HbF, fetüste başlıca sentezlenen ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gittikçe azalan hemoglobindir ve 2 $\alpha$ , 2 $\gamma$  polipeptit zincirinden meydana gelir. Gebeliğin ilerleyen "erişkin Hb" (HbA) ise giderek artış gösterir. Yenidoğanlardaki Hb'nin ortalama %80'i HbF, %20'si ise HbA'dan oluşmaktadır. Giderek azalan HbF, 6 aylık bebekte %5'in altındadır, 3-4 yaşlarında ise %1 seviyesine düşerek yetişkindeki düzeye gelir. Gelişimsel hematopoezin evreleri ve globulin zincirlerinin farklılaşması Şekil 2.3'te gösterilmiştir (14, 15).



Şekil 2.3. Gelişimsel hematopoezin evreleri ve globulin zincirlerinin farklılaşması (14)

Eritrositler içeriğindeki Hb sayesinde en önemli fonksiyonu olan akciğerden dokulara oksijen taşınmasını sağlar. Bunun yanında eritrositlerde karbonik anhidraz enzimide bulunmaktadır. Eritropoezin gerçekleşmesi, dokulardan salgılanan aktif maddelerin ilik üzerine tesiri ve eritrosit fonksiyonları arasındaki hassas denge üzerine kurulmuştur. Bu maddelerin salınımını ise pulmoner, renal, kardiyovasküler etkiler belirler. Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit eritropoezin tamamıyla normal sürdürülebilmesi için

gereklidir. DNA sentezinde özellikle B<sub>12</sub> vitamini çok önemlidir. Bu sebeple vitamin B<sub>12</sub>'nin eksikliğinde nükleus olgunlaşması geriler ve böylece hücre bölünmesinin yavaşlamasına neden olur. Deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırarak DNA sentezinde ihtiyaç duyulan deoksitimidilat oluşumunda ise folik asitin rolü çok önemlidir (9).

Doğumdan sonra özellikle maruz kalınan oksijenin etkisi altında eritrosit üretim hızının yavaşlaması ve eritrosit yaşam süresinin daha kısa olması nedeniyle Hb değerlerinin en düşük görüldüğü dönem olan ve fizyolojik anemi dönemi olarak adlandırılan evre ortalama postnatal ikinci ayda en belirgindir. Prematürelere ortalama eritrosit yaşam süresi 35-50 gün kadar olmakla beraber yaş arttıkça bu sürede uzamaktadır. Prematürelere her gün eritrosit kitlesinde yaklaşık %1,5'inde yıkım gerçekleşir. Yenidoğan eritrositlerindeki membranlarda bulunan sülfidritkiferol düzeyleri azaldığı için eritrositler daha kolay hemoliz olur. Hyalen membran hastalığı ve doğum sonrası oluşan asfiksi gibi hastalıklarda kan volümü azalırken, travay sırasındaki asfikside ise kan volümü artar. Term doğumdan yaklaşık altı saat sonra kan volümü ortalama 85 ml/kg kadardır, birinci ayın sonuna doğru ise yaklaşık 73-77 ml/kg'dır. Prematürelere ise kan volümü yaklaşık 89-105 ml/kg kadar olduğu bildirilmiştir (9).

## **2.2. Çocukluklarda Anemi**

Hb, hematokrit (Hct) veya eritrositin cinsiyet ve yaşa göre ortalama normal değerlerinin 2 standart sapma (SDS) veya daha altında olması anemi olarak nitelendirilir. Hb, Hct, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa ve cinsiyete göre değerleri farklılık gösterdiğinden anemi tanısı koyabilmek için bunların göz önünde bulundurulması gerekmektedir (16). Yaşa göre eritrosit parametreleri (Hb, Hct, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC) ortalama ve alt sınır değerleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (17).

**Tablo 2.1.** Yaşa göre normal hematolojik değerler

|                  | <b>Hb</b>     |             | <b>Hct</b> |             | <b>Eritrosit</b>           |             | <b>MCV</b>  |             | <b>MCH</b>  |             | <b>MCHC</b>   |             |
|------------------|---------------|-------------|------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
|                  | <b>(g/dl)</b> |             | <b>(%)</b> |             | <b>(10<sup>12</sup>/l)</b> |             | <b>(fl)</b> |             | <b>(pg)</b> |             | <b>(g/dl)</b> |             |
| <b>Yaş</b>       | <b>ort</b>    | <b>-2SD</b> | <b>ort</b> | <b>-2SD</b> | <b>ort</b>                 | <b>-2SD</b> | <b>ort</b>  | <b>-2SD</b> | <b>ort</b>  | <b>-2SD</b> | <b>ort</b>    | <b>-2SD</b> |
| <b>Kord kanı</b> | 16,5          | 13,5        | 51         | 42          | 4,7                        | 3,9         | 108         | 98          | 34          | 31          | 33            | 30          |
| <b>1-3 gün</b>   | 18,5          | 14,5        | 56         | 45          | 5,3                        | 4,0         | 108         | 95          | 34          | 31          | 33            | 29          |
| <b>1 hafta</b>   | 17,5          | 13,5        | 54         | 42          | 5,1                        | 3,9         | 107         | 88          | 34          | 28          | 33            | 28          |
| <b>2 hafta</b>   | 16,5          | 12,5        | 51         | 39          | 4,9                        | 3,6         | 105         | 86          | 34          | 28          | 33            | 28          |
| <b>1 aylık</b>   | 14,0          | 10,0        | 43         | 31          | 4,2                        | 3,0         | 104         | 85          | 34          | 28          | 33            | 29          |
| <b>2 aylık</b>   | 11,5          | 9,0         | 35         | 28          | 3,8                        | 2,7         | 96          | 77          | 30          | 26          | 33            | 29          |
| <b>3-6 ay</b>    | 11,5          | 9,5         | 35         | 29          | 3,8                        | 3,1         | 91          | 74          | 30          | 25          | 33            | 30          |
| <b>0,5-2 yaş</b> | 12,0          | 10,5        | 36         | 33          | 4,5                        | 3,7         | 78          | 70          | 27          | 23          | 33            | 30          |
| <b>2-6 yaş</b>   | 12,5          | 11,5        | 37         | 34          | 4,6                        | 3,9         | 81          | 75          | 27          | 24          | 34            | 31          |
| <b>6-12 yaş</b>  | 13,5          | 11,5        | 40         | 35          | 4,6                        | 4,0         | 86          | 77          | 29          | 25          | 34            | 31          |
| <b>12-18 yaş</b> |               |             |            |             |                            |             |             |             |             |             |               |             |
| <b>Kız</b>       | 14,0          | 12,0        | 41         | 36          | 4,6                        | 4,1         | 90          | 78          | 30          | 25          | 34            | 31          |
| <b>Erkek</b>     | 14,5          | 13,0        | 43         | 37          | 4,9                        | 4,5         | 88          | 78          | 30          | 25          | 34            | 31          |

### 2.2.1. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler eritrosit fizyolojisi ve morfolojisine göre sınıflandırılabilir. Morfolojik sınıflandırma (Tablo 2.2) eritrositin büyüklüğüne ve eritrosit indekslerine göre yapılırken anemilerin fizyolojik sınıflaması (Tablo 2.3) genellikle etiyolojiye yöneliktir. Burada hemoglobin seviyesindeki düşüklüğün yanı sıra retikülosit sayısı (Rtc) ile ayırıcı tanı yapılır. Rtc periferik kanda %0,5-1 arasında görülür. Rtc hemolitik anemilerde artarken, eritrosit matürasyon bozukluğu ve inefektif eritropoeze bağlı gelişen anemilerde normal veya azalmış olarak görülür (16, 18).

**Tablo 2.2.** Anemilerin morfolojik sınıflaması

| <b>Mikrositik Anemiler</b>   |  |
|--|--|
| Rtc düşük  | Rtc yüksek   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Demir eksikliği anemisi</li><li>• Talasemi minör</li><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Kurşun zehirlenmesi</li><li>• Sideroblastik anemi</li><li>• Bakır eksikliği</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Talasemi sendromları</li><li>• Hemoglobin C ve E bozukluğu</li><li>• Piropoikilositoz</li></ul>  |
| <b>Normositik Anemiler</b>   |  |
| Rtc düşük  | Rtc yüksek   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Kırmızı küre aplazisi (enfeksiyon, ilaç)</li><li>• Malignensi</li><li>• Endokrinopati</li><li>• Renal yetmezlik</li><li>• Akut kanama</li><li>• Hemofagositik sendrom</li><li>• Hipersplenizm</li><li>• Diseritropoetik anemi tip 2</li></ul>                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Antikor aracılı hemoliz</li><li>• Hipersplenizm</li><li>• Mikroanjiyopati (HUS, TTP, DİK)</li><li>• Membranopatiler (sferositoz, eliptositoz, ovalositoz)</li><li>• Enzimopatiler (G6PD, PK)</li><li>• Hemoglobinopatiler (HBSS, SC)</li></ul> |
| <b>Makrositik Anemiler</b>   |  |
| Rtc düşük  | Rtc yüksek   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği</li><li>• Folat eksikliği</li><li>• Konjenital aplastik anemiler (Diamond-Blackfan anemisi, Fanconi aplastik anemisi, Pearson sendromu)</li><li>• Kazanılmış aplastik anemi</li><li>• İlaçlar</li><li>• Trizomi 21</li><li>• Hipotiroidi</li><li>• Orotik asidüri</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Diseritropoetik anemi tip 1,3</li><li>• Aktif hemoliz</li></ul>  |

**Tablo 2.3.** Anemilerin fizyolojik sınıflaması

---

**A. Eritrosit Yapım Bozukluğu Sonucu Gelişen Anemiler**

1. Kemik iliği yetmezliği
  - a. Aplastik anemi
    - Konjenital
    - Akkiz
  - b. Saf eritrosit aplazisi
    - Konjenital
      - Diamond-Blackfan anemisi
      - Aase's sendromu
    - Akkiz
      - Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi
  - c. Diğerleri
    - Kemik iliğini infiltre eden malign hastalıklar
      - \*Lösemi
      - \*Myelodisplastik sendrom
      - \*Ewing sarkom
      - \*Rabdomiyosarkom
      - \*Retinoblastom
      - \*Nöroblastom
    - Osteopetrozis
    - Miyelofibrozis
    - \*Primer (idiopatik)
      - \*Sekonder (Kronik böbrek yetmezliği, vitamin D eksikliği)
  - d. Schwachman-Diamond sendromu
2. Eritropoetin sentezindeki bozukluk
  - a. Kronik böbrek yetmezliği
  - b. Hipotiroidi, hipopituitarizm
  - c. Protein malnutrisyonu
  - d. Kronik inflamasyon
  - e. Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin mutasyonları

**B. Eritrosit maturasyon hastalıkları ve inefektif eritropoez**

1. Sitoplazmik maturasyon anomalileri
    - a. Demir eksikliği anemisi
    - b. Talasemi sendromları
    - c. Sideroblastik anemi
    - d. Kurşun zehirlenmesi
  2. Çekirdek maturasyon anomalileri
    - a. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği
    - b. Folik asit eksikliği
    - c. Tiamine cevap veren megaloblastik anemi
    - d. Folat metabolizmasındaki herediter bozukluklar
    - e. Orotik asidüri
  3. Konjenital diseritropoetik anemi
  4. Eritropoetik porfiri
  5. Pearson sendromu
-

---

## C. Hemolitik Anemiler

### 1. İntrensek hemolitik anemiler

#### a. Eritrosit membran defektleri

-Eritrosit membran protein sentezi bozuklukları

\*Herediter sferositoz

\*Herediter eliptositoz

\*Herediter sitomatositoz

\*Herediter piropoikilositoz

-Eritrosit membran lipit sentezi bozuklukları

\*Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması

\*Orak hücreli anemi

\*Mikroanjyopatik hemolitik anemi

-Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

#### b. Eritrosit metabolizmasında rol oynayan enzim eksiklikleri

-Pentoz fosfat şantı enzim eksiklikleri

\*G6P dehidrogenaz enzim eksikliği

\*Glutasyon redüktaz enzim eksikliği

\*Glutasyon peroksidaz enzim eksikliği

-Glikolitik enzim eksiklikleri

\*Heksokinazenzim eksikliği

\*Fruktoz 1,6 difosfataz enzim eksikliği

\*Piruvat kinaz enzim eksikliği

-Primidin 5' nükleotidaz enzim eksikliği

#### c. Hemoglobinopatiler

-Yapısal mutasyonlar

-Sentez mutasyonları

\*Talasemi Sendromları

\*Orak hücreli anemi

### 2. Ekstresek hemolitik anemiler

#### a. İmmunolojik sebepler

-Pasif antikorlar ile oluşan immün hemolitik anemiler

\*Yenidoğanın ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları

-Aktif oluşan antikorlar ile meydana gelen immün hemolitik anemiler

\*İdiopatik otoimmün hemolitik anemiler (OİHA)

▪ Eritrosit Rh antijenine karşı oluşan Ig G yapısındaki sıcak antikorlara bağlı gelişen OİHA

▪ Eritrosit i/I antijenine karşı oluşan Ig M yapısındaki soğuk antikorlara bağlı gelişen OİHA

▪ Eritrosit P kan grup antijenine karşı oluşan ve soğukta aktivite gösteren Ig G yapısındaki antikorlar ile gelişen OİHA

\*İlaçlara karşı gelişen OİHA

\*Kollajen doku hastalıkları (SLE, JRA, Antifosfolipid antikor hastalığı)

#### b. Nonimmünolojik sebepler

- Eritrositlerin mekanik hasarı

- Eritrositlerin termal hasarı

-Eritrositlerin oksidan hasarı

-İdiopatik nonimmün hemolitik anemiler

---

### 2.2.2. Anemilere Tanısal Yaklaşım

Anemili bir hastada alınacak iyi ve ayrıntılı bir öykü, yapılacak ayrıntılı fizik muayene hızlı ve doğru tanıya varmada en önemli basamaktır. Çocuklarda anemiye neden olan faktörlerin çoğu öyküyle anlaşılabilir, böylece gereksiz tetkikler ve zaman kaybı önlenebilir. Anemili bir hastayı değerlendirirken öyküde dikkate almamız gerekenler aşağıda verilmiştir:

-Yaş ve cinsiyet: Yenidoğan, süt çocukluğu, okul dönemi ve adölesan dönemindeki anemi nedenleri birbirinden farklıdır. Yenidoğan dönemindeki bir hastanın kanama, izoimmun nedenler, konjenital ve edinilmiş enfeksiyonlar açısından değerlendirilmesi gerekir. Süt çocukluğu çağındaki bir bebek öncelikle demir eksikliği anemisi açısından araştırılmalıdır. Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği (G6PD) eksikliği erkek çocukları etkilerken, adölesan kız çocuklarında menstürel kayıplara bağlı anemi ön plandadır.

- Şikâyet başlama zamanı ve ağırlığı

-Sarılık: Anemiyle ortaya çıkan sarılık intravasküler hemolizle seyreden hastalıkları akla getirir. OİHA, herediter sferositoz gibi.

- Gastrointestinal bulgular: Malabsorbsiyon veya kan kayıpları açısından.

- Enfeksiyon ve inflamatuvar durumlar: Kemik iliğini baskılayıcı enfeksiyonlar, kronik inflamasyon anemisi açısından.

- İlaç öyküsü: Aspirin gibi oksidan ilaç alım öyküsü G6PD eksikliğine bağlı hemolizi akla getirir. Kemoterapötikler ise kemik iliği inhibisyonuyla anemiye yol açabilir.

- Beslenme öyküsü, PICA sorgulama.

- Aile öyküsü

- Perinatal dönem

- Irk ve etnik köken: Örneğin hemoglobin S ve C siyah ırkta, Talasemi sendromları ise akdeniz bölgesinde yaşayan toplumlarda görülür.

### 2.2.3. Anemide Fizik Muayene

Anemisi olan hastalarda fizik muayene yapılırken aneminin akut ve kronik etkileri açısından detaylı fizik muayene yapılması önemlidir. Anemiye bağlı ve mukozalarda

solukluk gözlenebilir. Bunun yanında sistemik muayene yapılırken derin aneminin neden olabileceği kalp yetersizliği bulguları ve uzun süreli aneminin neden olabileceği büyüme gelişme geriliği aranır. Anemisi olan hastalarda sarılıkla birlikte hepatosplenomegali olması hemolitik durumlara yönlendirir. Solukluk ve hepatosplenomegali ile birlikte cilt ve mukoza kanamaları, tekrarlayan enfeksiyonlar veya ekstremitelerde ağrıları varsa lösemiler öncelikle ekarte edilmelidir. Ciltte koyu renkte lekeler, başparmak ve radius anomalileri gibi iskelet anormallikleri Fanconi anemisi ile ilgili olabilir (19).

#### **2.2.4. Tanıya Yönelik İncelemeler**

Laboratuvar incelemesinde öncelikle tam kan sayımı, Rtc ve periferik yayma istenir. Tam kan sayımında eritrosit, trombosit ve lökosit sayılarına bakılarak izole anemiler birden fazla serinin etkilendiği hastalıklardan ayrıştırılır. Periferik yayma ile genel olarak eritrositlerin morfolojisi ile lökosit ve trombositler değerlendirilir. Yine periferik yayma ile enfeksiyonlar, atipik hücreler, mikroanjyopatik ve lökoeritroblastoz gibi değişiklikler tespit edilir. Eritrosit indeksleri ile özellikle MCV ve RDW değerlendirilirken ayırıcı tanı için beraberinde Rtc de değerlendirilir. Değerlendirme yaparken ilk olarak MCV dikkate alınarak aneminin mikrositik, normositik veya makrositik ayrımı yapılır. Rtc ise eritrositin üretim hızı hakkında fikir vererek aneminin kanama veya hemoliz nedeniyle gerçekleşme ayrımında değerlendirilir. Kemik iliği aspirasyonu başta lösemi olmak üzere kemik iliğini infiltre eden nedenlerin değerlendirilmesi ve hematopoezin incelenmesi için ile gerek görülen koşullarda uygulanır. Demir eksikliği (DE) düşünülen anemilerde ek olarak serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ile ferritin bakılır. Tanı konulduktan sonra tedaviye başlanan hastalarında tedavi sonrası yanıtları mutlaka değerlendirilmelidir. Ayrıca mikrositik anemilerin ayırıcı tanısında talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisi de göz ardı edilmemelidir. Hemoglobinopati düşünülen durumlarda Hb elektroforezi ve mutasyon analizi istenir. Aplastik anemiler ile megaloblastik anemi gibi makrositik anemilerin değerlendirilmesinde periferik yayma ve RDW bize yardımcı olmaktadır. Makrositer megaloblastik anemilerde eritrositlerin şekil ve büyüklükleri aynı değildir, fragmantasyon olur ve bu yüzden RDW artmıştır. Bu anemilerde kemik iliği incelemesi, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit ölçümleri tanı koymada yardımcı olmaktadır. Aplastik anemilerin tanısını kesinleştirmek için ise kemik iliği biyopsisi gerekmektedir. Hemolitik anemiler büyük çoğunlukla normositer anemiler grubundadır. Hemolitik durumlar düşünülüyorsa laktat dehidrojenaz, total/direk bilirubin, haptoglobulin düzeyleri istenir.

Eritrosit membran bozukluklarında osmotik fragilite ve mutasyon analizi; eritrosit enzim eksikliklerinde G6PD, pürivat kinaz, 5'nükleitidaz enzim düzeyleri istenir (19).

### **2.3. Demir Eksikliği Anemisi**

Sadece hemoglobin sentezini sağlayacak kadar vücut demiri bulunması DE, Hb miktarının azalmasına neden olacak kadar eksik olan vücut demiri ise demir eksikliği anemisi (DEA) olarak nitelendirilir. DEA doğumdan itibaren çocukluk dönemine kadar en sık görülen kan hastalığıdır (20). DEA, dünyada en sık görülen nütrisyonel anemi nedenidir. DEA büyümenin hızlı olduğu ilk iki yaşta ve adölesan dönemde sık görülür. Hızlı büyüme dönemi başta olmak üzere çeşitli nedenlerle artan demir ihtiyaçları yeterince karşılanamayan bütün çocuklar DEA açısından risk altındadır (21).

#### **2.3.1. Etiyoloji**

DEA'nın çocuklardaki en sık nedenleri hızlı büyümeye karşın yetersiz demir alımı, düşük doğum ağırlığı nedeniyle ihtiyaç fazlalığı ve ihtiyaçtan fazla inek sütü alımına bağlı sindirim sisteminde meydana gelen kayıplardır. İntrauterin dönemde fetüsün tek demir kaynağı plasentadan alınan demirdir. Gebeliğin sonlarına doğru fetüsteki total demir miktarı yaklaşık 75 mg/kg'dır. Doğum sonrası fizyolojik anemi döneminde önemli miktarda kan kaybı yoksa, mevcut demir depoları doğum sonrası ilk altı ay boyunca eritropoezi sağlamak için yeterlidir. Ancak perinatal kan kaybı olan bebeklerde ya da düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde demir depoları yeterli olmadığından erken tükenir. Bebeğin göbek kordonu daha geç bağlanması ise demir eksikliği riskini diğer bebeklere göre azaltır (21).

Anne sütündeki demir miktarı kişiden kişiye değişiklik gösterse de doğum sonrası ilk bir ayda en yüksek seviyedeyken ilerleyen dönemler demir miktarı azalarak 5. ay civarında 0,3 mg/l'ye kadar düşer. Anne sütündeki demir miktarının annenin diyetiyle etkilenmediği tespit edilmiştir. Anne sütünde bulunan demir miktarı az olsa da bu demirin emilimi oldukça yüksektir (%50). Ama ilk altı ay boyunca anne sütü ile beraber ek besinler de veriliyorsa bu besinlerin sütteki demir emilimini bozduğu görülmüştür. Eğer verilecekse bu besinlerin anne sütünün verildiği öğünlerin dışında farklı öğünlerde verilmesi gereklidir. Sonuç olarak emilen demir miktarı fazla olsa da yeterli büyüme için ihtiyaç duyulan miktardan daha az olduğundan dolayı bebekler gıdalarla alacakları demir miktarı yeterli düzeye ulaşana kadar ilk altı ayda kendi demir depolarını kullanırlar (21).

Altıncı aydan sonra başlanılan ek besinlerin içeriği, çinko, B<sub>6</sub> vitamini, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve demir açısından zengin olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerilerine göre bebeklerin 6-23 aylık dönemlerindeki demir ihtiyacının yaklaşık %98 kadarı ek gıdalardan temin edilmelidir. Bu miktardaki demir ihtiyacının karşılanabilmesi için de yeterli miktarda et, balık, yumurta ve C vitamininden zengin gıdaların tüketilmesi gerekmektedir. Ayrıca süt çocuğu döneminde fazla miktarda inek sütü verilmesine bağlı olarak inek sütü içerisindeki ısıya hassas proteinlerin (*heat labil* protein) sebep olduğu kronik kanama bağlı da demir emilimini olumsuz etkilenmektedir. Yine inek sütü beslenmede diyetle alınabilecek demirden zengin gıdaların yerini almış olur ve inek sütünün içindeki kalsiyum ve kazeinofosfopeptidler demir emilimini bozabilir. Anne sütündeki demirin emilimi (%50) inek sütündeki demirin emiliminden (%10) daha fazladır. Doğumdan sonra ilk altı ayda demir depolarının tamamına yakını tüketmiş olan süt çocukları bunun yanında demirden fakir gıdalarla da beslenirlerse DE gelişimine kolaylık sağlanır (21).

Büyük çocuklar başta olmak üzere DE gelişen olgularda yetersiz alıma bağlı olmayan veya oral verilen demir tedavisine yeterli yanıt olmadığı durumlarda kan kaybı da akılda tutulması gereken durumlardan biridir. Gizli kanama nedeniyle gelişen kronik DEA'lı çocuklar nispeten daha nadirdir ve sebep olarak peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom, veya enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sindirim sistemi sorunları akla gelmelidir. Fark edilmeyen kan kayıpları çok daha nadir olarak çölyak hastalığı, kronik ishal veya pulmoner hemosideroz gibi kanamalara bağlı olabilir; öykü ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür (21).

Gelişmekte olan ülkelerde parazitozlar da DE nedenleri arasında düşünülmelidir. Ergenlik dönemindeki kız çocuklarında menstürel kan kaybı ve büyüme atağına bağlı olarak yaklaşık %2'sinde DEA görülür. Bu nedenle ergenlik dönemindeki kızlarda beklenenden fazla menstürasyon kanaması varsa altta yatan kanama bozuklukları (von-Willebrand hastalığı gibi) düşünülmesi gerekmektedir (21).

### **2.3.2. Klinik Bulgular**

Vücuttaki demirin büyük bir kısmı Hb üretimi nedeniyle kullanıldığından, DE'nin en önemli bulgusu anemidir. DEA klinik bulguların görülmesiyle tanı konabileceği gibi sadece laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir. Solukluk bazen aileler tarafından fark edilmeyecek kadar yavaş gelişebilir.

Yapılan birçok çalışmada DE bulunan çocukların duygulanım bozuklukları, motor ve bilişsel alanda gerilik gösterdiği görülmüştür (22). Lozoff ve arkadaşları, DEA bulunan çocukları herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı çocuklarla karşılaştırdıkları çalışmada DEA bulunan çocukların daha kolay yorulduklarını buna bağlı daha az oyun oynadıklarını ve sosyal anlamda daha tutuk olduklarını belirtmişlerdir (23). Bu çalışmada tespit edilen en önemli bulgu ise tedavi alan çocuklarda yaklaşık 10 yıl sonra bile bu etkilerin devam etmesidir. DE kalıcı da olabilen mental ve motor işlevlerde bozulmaya sebep olabilir. DE'nin nörokognitif bozukluklara neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat yapılan bazı çalışmalar DE'nin dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu hasara uğrattığı veya sinir dokusunda görevli bazı enzimlerin fonksiyonlarını bozduğu bildirilmiştir.

DE'nin diğer tartışmaya açık olan klinik etkisi ise immünolojik sistem üzerine olan tesirleridir. Geç aşırı duyarlılık deri testlerinde ve fagositozda bozukluklar görülür. Enfeksiyona eğilim artar (9).

Bu çalışmaların dışında son dönemde yapılan bazı çalışma ve 2010 yılında yapılan bir meta-analizde; Febril konvülsiyonlarla DEA'nın ciddi şekilde alakalı olduğu tespit edilmiştir (21).

### **2.3.3. Tanı ve Laboratuvar Bulguları**

DEA gelişiminde üç evre görülür (Tablo 2.4). İlk evrede depo demiri tükenir. Başlangıçta doku demir depolarını yansıtan kemik iliği hemosiderini kaybolur. Enflamatuvar bir hastalık yoksa ferritinin serum seviyeleri vücuttaki depo demiri rölatif doğru gösterir. İkinci evre transport demirinde azalmayla karakterizedir. Serum demir konsantrasyonunda azalma ve TDBK'de artış görülür. Bu değişiklikler serum demirinin TDBK'ye oranlanması ile hesaplanan transferin saturasyonunda (TS) azalma ile sonuçlanır. Üçüncü evre transport demir kaynağı, Hb üretimini kısıtlayacak şekilde düştüğünde gelişir. Bu evrede serbest eritrosit protoporfiri ve çinko protoporfirinde yükselme; Hb'de azalma ve mikrositoz görülür. DE ilerledikçe eritrositin boyutu gittikçe küçülür ve Hb konsantrasyonu azalır. Morfolojik değerlendirmede en iyi MCH ve MCV kullanılır. Artan eksiklikle beraber eritrositler deforme ve kötü şekilli hâle gelirler ve karakteristik olarak mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve artmış RDW görülür. Demir eksikliğinde ilk bulgu RDW'deki artış kabul edilmektedir ve bu artış diğer mikrositer anemilerden ayırırda önem taşır (17).

**Tablo 2.4.** Demir eksikliğinin gelişim evreleri

|                               | <b>Normal dönem</b> | <b>Prelatent dönem</b> | <b>Latent dönem</b> | <b>DEA</b> |
|-------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------|
| <b>Kemik iliği demiri</b>     | N                   | ↓                      | -                   | -          |
| <b>Serum demiri</b>           | N                   | ↓                      | <12                 | <12        |
| <b>Transferin saturasyonu</b> | N                   | N                      | <16                 | <16        |
| <b>FEP</b>                    | N                   | N                      | ↑                   | ↑↑         |
| <b>Hb</b>                     | N                   | N                      | N                   | 8-14       |
| <b>MCV</b>                    | N                   | N                      | N                   | N, ↓       |
| <b>Epitelyal değişim</b>      | N                   | -                      | -                   | -          |

### **Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler**

1. Tam kan sayımı: Hb ve Hct yaşı uygun aralığın 2 SDS altında gözlenir.

- MCV düşmesi
- MCH<27
- MCHC'nin %30'un altına düşmesi
- RDW'nin 14,5'nin üzerinde olması

2. Periferik yaymada: Hipokromik, mikrositer, anizositoz, poikilositoz kalem hücreler ve az miktarda hedef hücreler görülür.

3. Serbest eritrosit protoporfirininde artma gözlenir (Normal düzeyi  $1,9\pm 0,4$   $\mu\text{g/gHb}$ , demir eksikliğinde  $10,9\pm 6,2$   $\mu\text{g/gHb}$ ).

4. Serum ferritini azalır (12 ng/ml'nin altında).

5. Serum demiri azalır.

- Serum demir bağlama kapasitesinde artış
- Transferrin saturasyonunda azalma (<%16)

6. Uygun demir tedavisine cevap gözlenir.

- Tedavi başlangıcından ilk 5-10 gün arası retikülositoz meydana gelir (Retikülosit krizi).
- Retikülositozun takibinde günde 0,25-0,4 gr/dl Hb ve Hct'te %1 artış

7. Kemik iliği

- Demir boyama ile demir içeren eritroblast sayısının tespit edilmesi

**Tablo 2.5.** Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları

| <b>Kan sayımı</b>   | <b>Periferik yayma</b>   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• RDW &gt;14</li><li>• RBC: düşük</li><li>• Hb, Htc: yaşı ve cinsiyete göre düşük</li><li>• MCV: yaşı ve cinsiyete göre düşük</li></ul> <p>MCV alt sınır saptanırken: 70+yaşı (6 ay için)</p> <p>(MCV &lt; 72 her zaman anormaldir)</p> <p>MCH için üst sınır: 84+yaşıx0,6 (&gt;6 ay için)</p> <p>(MCV &gt; 98 her zaman anormaldir)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• MCH &lt; 27 pg</li><li>• MCHC &lt; %30</li><li>• Trombositoz Nadiren: Trombositopeni, lökopeni</li><li>• <sup>a</sup> Serum ferritin &lt;12 ng/ml</li><li>• <sup>a</sup> Transferin saturasyonu (Demir/TDBKx100)</li><li>• Metzner indeksi* &gt;13</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipokromi</li><li>• Mikrositoz</li><li>• Anizokromi</li><li>• Anizositoz</li><li>• Kalem hücreler</li><li>• Nadiren: Bazofilik noktalanma, hedef hücreler, hipersegmente nötrofiller</li></ul> |

<sup>a</sup> Yaşı, cinsiyete ve diğer etmenlere göre değişebilir. Birlikte değerlendirilmelidirler  
\*(MCV/eritrosit sayısı)

#### **2.3.4. Tedavi**

DEA tedavisinde, öncelikle etiyoloji araştırılır ve tedavide öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılması amaçlanır. Hemodinamik açıdan normal olan anemili hastada ilk tercih edilen tedavi oral yoldan demir preparatlarıyla yapılan tedavidir. Demir eksikliği anemisinin yeterli miktardaki demir tedavisine cevap vermesi önemli bir tanısal özelliktir. Demir eksikliği anemisinde tedavi gerektiği durumlarda parenteral yolla da verilebilir (18).

#### **Oral Demir Tedavisi**

İlk tercih edilecek demir preparatları ferröz (iki değerli) demir tuzlarıdır. Ferrik (üç değerli) demir tuzları emilimlerinin az olması nedeniyle ilk tercih olarak önerilmemektedir. Tedavi elementer demir içeriği 3-6 mg/kg olacak şekilde 2-3 doza

bölünerek iki öğün arasında aç karnına alınacak şekilde düzenlenir. Bu dozla Hb konsantrasyonunda 0,1-0,4 g/dl/gün yükselme sağlanır. Bu noktada Hb ayda en az 1-2 g/dl artmıştır (Tablo 2.6). Hb konsantrasyonu ne kadar düşükse yükselme o kadar fazladır. Demir tedavisi Hb normale döndükten sonra depolar dolana kadar 2 ay daha sürdürülmelidir (18).

### **Parenteral Demir Tedavisi**

Oral demir tedavisine uyum kötüyse veya malabsorpsiyon varsa parenteral demir tedavisi kullanılmalıdır. Çünkü oral tedavi hızlı, etkin ucuz ve daha az toksiktir. Parenteral ve oral demir uygulanması arasındaki cevap hızlı benzerdir.

Sıklıkla kullanılan parenteral demir preparatları demir sükroz ve ferrik glukonat kompleksleridir. Bunlar demir dekstrana göre daha az yan etkiye neden olurlar (18).

### **Kan Transfüzyonu**

DEA'de Hb'deki düşüş genellikle aylar içinde geliştiğinden ve kardiyovasküler sistem bu zaman zarfında anemiyi kompanse ettiğinden çoğu kez eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç yoktur. Fakat Hb 4-5 g/dl'nin altına düşmüş ve kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmışsa 10-15 mg/kg'dan eritrosit süspansiyonu yakın vital bulgu takibi yapılarak verilebilir (18).

**Tablo 2.6.** Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt

| <b>Demir uygulandıktan sonra geçen zaman</b> | <b>Yanıt</b>   |
|--|--|
| 12-24 saat                                   | İntraselüler demir enzimlerinin yerine konulması; subjektif düzelme; huzursuzlukta azalma; iştahta artış |
| 36-48 saat                                   | Başlangıç kemik iliği cevabı; eritroid hiperplazi  |
| 48-72 saat                                   | Retikülositoz, 5-7 günde pik yapar   |
| 4-30 gün                                     | Hb artışı  |
| 1-3 ay                                       | Depoların dolması  |

## **2.4. Kurşun**

### **2.4.1. Tarihte Kurşun Kullanımı ve Zehirlenmesi**

İnsanlığın sık kullandığı ve ilk madenlerden biri olan kurşun, sağlam, ucuz ve kolay işlenebilir olması nedeniyle kullanım alanlarımıza girmiştir. İnsanoğlu 4500 yıl önce kurşunu gümüşten ayırmayı öğrenmiş ve ilk olarak gümüş madenlerinde kurşun çıkarmaya başlamıştır (1). Çatal Höyük'teki Hitit kazılarında milattan önce 6500 yılına ilişkin bulunan kurşun bilyeler ve yine Türkiye'de bulunup halen British Museum'da olan kurşun heykelcik insanın kurşunla tanışıklığının en eski kanıtları olarak sergilenmektedir. Bilindiği gibi Mısır'da ve Babil' in Asma Bahçeleri'nde su yatakları ve su destekleri kurşundan yapılmış, milattan önce 1700 yıllarında, başta Çin mutfak malzemeleri ve porselenlerde olmak üzere, kurşunla sırlama işlemi başlatılmıştır (24). Eski zamanlarda insanların kurşunu gıda katkısı, tatlandırıcı, kozmetik, ilaç, boya ve yapı malzemesi, şarap stabilizatörü gibi alanlarda kullanması nedeniyle kurşun zehirlenmelerine neden olunmuştur. Tıpta kullanımı ile ilgili ilk verilere ise milattan önce 1000 yıllarına ilişkin Hindu Ayurvedik yazıtlarında rastlanılmıştır. Kurşun oksit ve kurşun sülfid, makyaj malzemesi olarak pudra, rimel ve sürme malzemesi olarak kullanılmıştır. Yunanlılar binalarını kurşun boyalarla boyamışlar, Romalılar sıvı maddeleri saklamada, mutfak malzemelerinde ve suyun taşınmasında kurşunu tercih etmişlerdir (25). Londra'da 13. yüzyılda ev yapım malzemeleri ve su şebekelerinde kurşun kullanılmıştır. 1920 yılından itibaren aracın motorunun ömrünü uzatmak ve aşınmasını önlemek için benzine kurşun tetraetil katılmaya başlanmıştır (26). Günümüzde cam, boya, otomobil, akümülatör, kablo, seramik, plastik, matbaacılık, lehimcilik, inşaat endüstrisi gibi 150'den fazla iş kolunda kurşun ve kurşun bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Kurşun zehirlenmesinin klinik belirtileriden ilk olarak milattan önce ikinci yüzyılda Yunanlı bir şair ve hekim olan Nikander bir şiirinde bahsetmiştir. Bu konudaki ilk bilimsel yayınlardan birinde Tanquereldes Planches 1839'da 1207 işçide kurşun koliğini ve kurşunla ilgili iş kollarını tanımlamıştır. Paul ise 1860'ta kurşunun üreme fonksiyonlarına olumsuz etkisini ve konjenital kurşun zehirlenmesini bildirmiştir (17).

Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, ilk olarak 1892 tarihinde Avustralyalı göz doktoru olan Gibson ve arkadaşları tarafından duvar boyalarından kurşunun parmaklıklarına bulaş sonrası tırnak yeme, parmak emme sonucu kurşunun vücuda girmesiyle olduğu gösterilmiştir (27). Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin 1950'li yıllara dek genellikle kurşun içeren boya alımı sonucu geliştiği düşünülmüştür. 1960'lı yıllarda ise kurşunun hava, su ve toprak kirlenmesinden de bulaşabileceği anlaşılacak epidemiyolojik saha çalışmaları bu alanlarda da yapılmıştır. 1967-1970 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan kitle taramalarında, 1-4 yaş arası şehir çocuklarının %25-40'ında KKD 40 µg/dl'nin üzerinde bulunmuş ve ABD Sağlık Bakanlığı bütçesinin dörtte birini çocukların taranması ve çeşitli önlemlerin alınması için ayırmıştır (26). 1966'da Chicago'da ilk kitle taraması programı başlatılmış sonrasına gelişmiş ülkelerde tanıdan çok koruma yöntemleri ön plana geçmiştir. İnsanlığın başından beri yaklaşık 300 milyon ton kurşun metali yeraltından çıkartılmış olup, günümüzde yılda 400.000 tona yakın kurşun çevreye karışmakta, bunun 250.000 tonunun kurşunlu benzinden atmosfere egzoz emisyonu ile karıştığı bilinmektedir. İzotop çalışmalarıyla, biyosferdeki kurşunun %90-95'nin, çocuklardaki kan kurşun düzeyinin de %7-50'sinin egzozdan kaynaklandığı gösterilmiştir (28). ABD benzindeki kurşunu yasal düzenlemelerle %73 oranında azaltmış ve 1978'de ise boyadaki kurşun miktarı için üst sınırı %0,006 olarak belirlemiştir (26).

#### **2.4.2. Çocuklarda Başlıca Kurşun Alım Yolları**

Çocukların kurşunla teması birçok yolla olabilmektedir. Benzinden kurşunun çıkarılmaya başlandıktan sonra ABD'de başlıca kurşun kaynağı boyalar olmuştur. Diğer kurşun kaynakları ise gebelik ve emzirme döneminde annenin kurşun yükü ile kurşun içeren toprak, yiyecekler, su ve oyuncaklara maruziyettir. Bunların dışında çeşitli ürünlerin yüzey boyası, takılarda, plastik materyallerde, sırt çantaları, araba koltukları ve yemek kutuları da kurşun içerebilir. Oyuncaklardaki kurşun içeriği güvenlik bakımından ürün başına 2008 yılında 600ppm'den (milyonda bir parçacık) 2012 yılında 100 ppm'e çekilmiştir (29).

## **Prenatal maruziyet**

Kurşuna maruz kalan annede gebelik döneminde kemiklerde bulunan kurşunun mobilize olmasıyla anne KKD'sinin yükselmesi ve kurşunun plasental transferiyle gerçekleşir. İntrauterin dönemde gerçekleşen kurşun maruziyeti doğumdan sonra nörogelişimsel geriliğe neden olabilir (gelişme geriliği riski, IQ düşüklüğü ve davranış bozukluğu) (30). ABD kurşuna maruz kalma riski olan gebelerin taranmasını önermektedir. Bu risk faktörleri arasında pika öyküsü, kurşun endüstrisinde çalışmak, göçmen olmak, kültürel özellikler (kurşun içeren kozmetikler, kurşun sırlı seramikler) şeklinde sıralanabilir. Anne kanındaki kurşun seviyesi 50 µg/l'nin üzerinde olması kurşun maruziyetinin belirgin olduğunu kanıtlar.

Plasentadan geçen kurşunun fetüs ve yenidoğan için toksik miktarı bilinmediğinden KKD'si yüksek bulunan anneler gebelik dönemi ve sonrasında, çocuğuyla birlikte KKD açısından takip edilmelidir.

## **Oral alım**

Çocuk döneminde kurşun maruziyetinin temel kaynağı kurşun ihtiva eden toz partiküllerinin oral yolla alımıdır (31). Toksik etkiler daha çok 18-24 aylık çocuklar risk altında olmak üzere 1-5 yaşındaki çocuklarda gözlenir. Bu yaştaki çocukların temas ettikleri şeyleri ağızlarına alma alışkanlıklarının olması bu kurşun zehirlenmesi için zemin hazırlar (5).

## **Boyalar**

Boyalar bilinen en yoğun kurşun kaynaklarından. 1940 yılından önce üretilen boyalar, kuru ağırlıklarının %50'sine varan oranlarda kurşun içermekteydi. Kurşun içeren boya ve sıvalardan dökülen parçalar zamanla ev tozuna karışarak, çocuğun ellerine bulaşır. Parmak emme, tırnak yeme gibi yollarla vücuda girer. Kurşun bazlı bina ve duvar boyalarının solunması veya bunlarla kontamine olmuş tozun toprağın yutulması küçük çocuklarda kurşuna maruziyette önemli bir kaynaktır. ABD'de 18-24 ay dönemdeki çocukların artmış KKD'nin %50'sinin evdeki kurşun içeriği yüksek boyalardan kaynaklandığı anlaşılmıştır (32). Schwartz ve arkadaşları kurşunlu boya içeren evlerde oturan çocuklarda kurşun zehirlenmesinin 10 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (32).

Çocuklar ayrıca renkli cam, ofset, renkli baskılı dergi, çeşitli boya, kurşun kalemleri ve denetimden geçmemiş ucuz ve kalitesiz oyuncakları kemirerek, emerek kurşuna maruz kalırlar. Şu anda kurşun içeriği %40'lara ulaşan boyaların yapımı bazı ülkelerde yasaklanmış ve oran %0,05'lere kadar indirilmiştir (33).

### **Toprak**

Kurşunla kontamine olmuş ev tozlarının orijini başlıca ev içerisinde kullanılan kurşun bazlı boyalar veya kurşunla kontamine olmuş toprağın ev içerisine taşınmasından kaynaklanır. Otomobillerde kullanılan kurşunlu benzinin bir kısmının toprakta birikmesi nedeniyle trafiğin yoğun olduğu yollarda ve parklarda kurşun miktarları daha yüksek bulunmuştur (33). Trafiğin yoğun olduğu bölgelerde tozların ağırlığının neredeyse %15 kadarını kurşun metali oluşturmaktadır (34). Endüstriyel kurşun üretim ve işleme alanlarına yakın yerlerdeki topraklara günde 300 kg'a yakın kurşun karıştığı belirtilmektedir (35).

### **Su ve yiyecekler**

Musluk suyundaki kurşun miktarları kullanılan suyun ısısı ve boruların kurşun içeriği nedeniyle evden eve farklılık gösterir. Arıtma tesislerinde ve eve su getiren borularda kurşunla kontaminasyon önemsenmeyecek düzeydedir. Kurşunla kirlenme daha çok su borularını ayıran bağlantı yerleri, pirinç muslukları, su içme fiskiyeleri ve kurşun içeren su soğutucularından kaynaklıdır (27). Suyun fiziksel özellikleri, kurşunla temas süresi, boruların kurşun miktarı ve boruların eskiliği önemlidir. Erişkinler içtikleri sudaki kurşunun %30-50'sini, çocuklar %60'tan fazlasını absorbe ederler (36). Musluk suyunun içilmesi ve mama hazırlanması önemli miktarlarda kurşun alımına yol açmaktadır, özellikle hafta sonu tatile giren okul ve çocuk yuvalarında hafta sonu borularda bekleyen sudaki kurşun miktarı tehlikeli boyutlara varabileceğinden okullarda musluk sularının içecek amaçlı ve besinlerin hazırlanmasında kullanılmaması önerilmektedir (37).

Kurşun maruziyetinde bir diğer yol ise beslenmedir. Yiyecekler çeşitli yollarla kurşunla kontamine olabilir. Bunlar; atmosferdeki kurşunun yiyeceklerin üzerine çökmesi, topraktan emilen kurşunun başta bitki kökleri olmak üzere meyve ve sebzelerde birikmesi, tarımda böcek kıran olarak kurşun arsenatın kullanılması, besin hazırlanmasında kurşunla kirlenmiş suların kullanılması, yiyecek ve içeceklerin hazırlandığı kapların kurşun içermesi ve kurşunla lehimlenmesi gibi faktörlerdir. Yemek

kaplarından kaynaklanan kurşun zehirlenmesi olgularının çoğu sırları dökülmüş, niteliksiz kaplarda saklanan yoğurt, peynir, süt ve turşuların, daha önce kullanılmış tenekelerde olgunlaştırılması ve saklanmış peynirlerin yenmesi ile meydana gelmektedir. Besinlerin uzun süre aynı kapta bekletilmesi, oksijenle temas (kapağın açık tutulması) ve kapların aşırı ovularak temizlenmesi yemek kaplarındaki kurşunun besinlere karışmasını kolaylaştırır. Kurşunun bir diğer bulaşma yolu ise konserve kutuların kapaklarında kurşunun lehim olarak kullanılmasıdır (27).

### **Anne sütü ile beslenme**

İntrauterin dönem dışında da annenin KKD'si bebeğin KKD'si ile doğrudan ilişkilidir. Anne sütünün içeriğindeki kurşun düzeyi annenin KKD'sinin 3 katı bile olabilir. Emziren annelerin bebekleri içinde annenin kurşun maruziyetinin olması ciddi bir risk faktörü hâline gelir. Bebekteki referans değerler göz önüne alındığında anne KKD'si 40 µg/dl'nin üstünde ise emzirmeye ara verilmesi önerilir. KKD'si yüksek olan annelerin emzirmelerine anne sütünün bebek KKD'si üzerine etkisi incelenerek karar verilmelidir (30).

### **İnhalasyon**

İnhaler yolla maruz kalınan kurşun dünya genelinde kurşunsuz benzin kullanımının yaygınlaşmasıyla giderek azalsa da petrol ürünlerinin yeterince denetlenmediği ya da yasadışı yollarla kurşunlu benzinin kullanımının hâlâ olduğu yerlerde; trafiğe yakın alanlarda ve sanayi bölgesinde yaşayan çocuklar risk altındadır. Çocuklar ayrıca eski yapıların ya da evlerin yenilenme ve tamirleri yapılırken ya da kurşun içeriği yoğun olan maddelerle kapalı ortamlarda hobi nedeniyle uğraşan yakınları varlığında inhalasyon yoluyla kurşuna maruz kalabilirler (38).

### **2.4.3. Kurşuna Bağlı Sağlık Sorunlarının Patofizyolojisi**

Kurşun genel olarak sülfhidril grupları ve elektron donör grupları için güçlü bir afiniteye sahiptir ve bu yüzden çeşitli proteinlere bağlanarak onları etkiler. Kalsiyum ve çinko gibi diğer iki değerlikli katyonlara benzerliğinden dolayı, bu katyonlar tarafından düzenlenen ve aracılık edilen çok çeşitli hücresel mekanizmalara müdahale eder (39). Elektron verici grupların ve iki değerlikli katyonların insan vücudunda her yerde bulunmasından dolayı, kurşun toksisitesinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve hemen hemen her organ sistemini içerir (40).

Nörolojik bir perspektiften, kurşunun genç beyinlerdeki normal sinaptik budama sürecini zayıflattığı ve muhtemelen aşırı kurşuna maruz kalan küçük çocuklarda görülen bilişsel ve davranışsal değişikliklerin altında yattığı düşünülmektedir (41). Periferik nöropati, yetişkinlerde kronik kurşun toksisitesinin yaygın bir tezahürüdür, ancak gelişiminin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Nöbetler ve koma gibi kurşun toksisitesinin en şiddetli nörolojik belirtileri, en azından kısmen kurşun kaynaklı beyin mikrovasküler değişikliklere sekonder olduğu düşünülen akut kurşun ensefalopatisinde meydana gelir ve bunun sonucunda serebral ödem gelişir ve intrakraniyal basınç artar (42).

Hematolojik bir perspektiften kurşun, hem sentezinde yer alan çeşitli enzimlerin ve eritrosit hücre zarı bütünlüğünün korunmasında rol oynayan enzimlerin işlevine müdahale ederek anemiye neden olur. Bu da sırasıyla eritrositlerin azalmasına ve yıkımının artmasına yol açar (39). Kurşun zehirlenmesinde oluşan bazofilik noktalanma nedeni kurşun tarafından inhibe edilen pirimidin-5'nükleotidaz enziminin bozulmuş RNA kümelerini tam olarak ortadan kaldıramamasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (43).

Böbrek perspektifinden kurşun, Fanconi benzeri bir sendroma yol açarak proksimal tübül işlev bozukluğuna neden olabilir ve ayrıca distal tübülde ürik asit ile rekabet ederek ürik asit atılımını bozar ve böbrekte yüksek ürat konsantrasyonlarına yol açar. Kurşunun ayrıca hipertansiyon ve ardından kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir; mekanizma muhtemelen çok faktörlüdür ve artan serum renin konsantrasyonları ve aktivitesinin yanı sıra periferik otonom sinir sistemi nöropatisinin gelişmesini içerebilir (39, 44). Kurşunun ayrıca endokrin sistem üzerinde tiroit fonksiyonunda bozulma, büyüme ve iskelet gelişimi ve üreme sistemi üzerinde çok sayıda etkisi vardır. Son olarak, mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da, kurşun karın ağrısı, kabızlık ve anoreksi gibi GİS semptomlarıyla çok açık bir şekilde ilişkilidir (39).

### **Akut kurşun zehirlenmesi**

Kurşun vücuda toksik bir maddedir, organizmada iyonik formda bulunur ve önemli bir enzim inhibitörüdür. Proteinlerin sülfidril grupları ile kurşunun divalan katyonları etkileşime girer. Kurşun hem biyosentezindeki enzimlerin sülfidril grupları ile yarışarak bu enzimleri inhibe eder ve biyokimyasal değişikliklere neden olur. Bu etkinin sonucunda anemi görülebilir. Zararlı etkilerinin ortaya çıktığı net eşik bir değer

belirlenmemekle birlikte organizmaya toksik olan dozu da net olarak bilinmemektedir. Kurşunun etkileri biyokimyasal tetkiklerle gösterilebilir ve pratikte subklinik ve klinik formlarda görülür (45, 46). Akut zehirlenmede iştahsızlık, yutma güçlüğü, kabızlık, nedeni belirlenemeyen kolik ağrılar, ishal gibi GİS semptomları daha belirgin olsa da; KKD'nin 80-100 µg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda akut ensefalopati tablosu gelişebilir (39).

### **Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri**

Özellikle yaşamın ilk iki yılında merkezi sinir sistemi (MSS) gelişim evresinde olduğundan kurşun duyarlılığı çok yüksektir. Bu durum erişkinlere kıyasla çocuklarda nörolojik bulguların daha düşük KKD'de ortaya çıkmasına sebep olur. Çocuklarda kurşun maruziyeti ve zehirlenmesinde görülen nörolojik bulgular dil gelişimi alanı başta olmak üzere bilişsel ve nöromotor gelişme geriliğinden ensefalopatiye kadar farklılık gösteren tablolarda gözlenebilir (7).

Kurşun delta aminolevulinik asit dehidrogenaz enziminde yaparak delta aminolevulinik asit birikimine yol açar. Biriken bu madde nörotoksiktir ve bu durum klinikte ensefalopati ve periferik nöropatiye sebep olur (41). KKD'nin 2-3,5 µg/dl olduğu düzeylerde bile, kan-beyin bariyerindeki astrosit ve endotelial hücreleri zederek kan-beyin bariyeri bozulur. Bu zedelenme kurşunun kalsiyumu mobilize etmesi ve endotelial hücrelerde protein kinaz C'yi aktive etmesi ile gerçekleşir. Kortekste etkilenen bölgenin lokalizasyonuna göre klinikte farklı tablolar görülebilir. Prefrontal kortekste etkilenmede davranış bozukluğu, oksipital kortekste etkilenme ise görme sorunları ortaya çıkar. Serebellum etkilenmesinin patofizyolojisi ise nöronal büyümeyi ve sinaps oluşumunu kontrol eden nöral adezyon molekülü olan NCAM'ın gelişiminin bozulmasıdır ve bu durum klinik olarak ince motor hareketlerde beceriksizlik, postural dengesizlikle sonuçlanır (41). Yüksek KKD saptanan çocukların büyük bölümünün tanı anında asemptomatik olduğu, ancak toplum tabanlı çalışmalarda 10 µg/l'den büyük değerlerde zihinsel ve davranışlar bozukluklar geliştiği görülmüştür. Doğum sırasında yenidoğanın KKD'sinden bağımsız olarak, kurşuna intrauterin dönemde maruz kalmış olmak 2 yaş civarında nörogelişimi olumsuz etkilemektedir (47).

Zihinsel ve davranışsal bozukluklara ek olarak kurşun zehirlenmesinde genellikle yüksek frekanslarda olan işitme kaybı görülebilir. İşitme kaybı öğrenme problemleri ve davranışsal bozukluklar gelişmesine zemin hazırlar (48).

Kurşun zehirlenmesine bağlı periferik nöropati tek başına nadir görülse de orak hücreli anemisi olanlarda daha sık görülebilir. Sinir iletim hızlarında yavaşlama görülür ve bu durum KKD'nin 3 µg/dl olduğu düşük değerlerde bile görülebilir (49).

Akut kurşun zehirlenmesinde ensefalopati tablosu genellikle KKD'nin >70 µg/dl olduğu yüksek düzeylerde ortaya çıkar. Kafa içi basınç artışı, nöbet, koma, mental retardasyon, paraliziler, körlük ve ölüm görülebilir (10, 50).

### **Hematolojik sistem üzerine etkisi**

Kurşun, kan hücreleri üzerinde toksik etki oluşturarak anemi nedeni olabilir. Yapılan çalışmalarda çocukların anemiye erişkinlerden daha duyarlı olduğu, KKD>40 µg/dl değerlerin anemi oluşmasına neden olabildiği gösterilmiştir (51). Kurşun zehirlenmesinde anemi nedenlerini özetle sıralarsak; artmış eritrosit yıkımı nedeniyle kısalmış eritrosit yaşam süresi, Hb yapımının azalması, anormal globulin sentezi, porfirin yapımının inhibisyonu ve porfirin halkasına demir eklenmesinin engellenmesi şeklindedir. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki anemi bulunmaması kurşun zehirlenmesi tanısını dışlamaz (52). Diyetle demirin eksik olması hem kurşun emilimini hem de toksisitesini arttırmaktadır. Kurşun da tek başına mitokondrielerde bir çeşit DE yaratmaktadır. Yüksek KKD, DEA'yi ağırlaştırmakta, küçük çocuklarda dikkat azalmasına ve öğrenme güçlüklerine yol açmaktadır (53).

Fizyolojisine bakacak olursak; eritrositlerdeki hem, hücrenin temel hayati işlevinde rol oynayan birçok proteinin prostetik grubunu oluşturur. Hem yapımı, eritrositler, kas, böbrek, karaciğer, beyin ve diğer dokulardaki işlevlerin yürütülebilmesi için şarttır. Bu durum kurşunun hem yapımını engellemesinin birçok dokuya verdiği zararı kısmen açıklayabilir. Kurşun hem yapımını değişik basamaklarda görev alan 3 enzimi inhibe ederek engeller. İnhibisyona uğrayan enzimler; delta aminolevülinikasit dehidrataz, mitokondriyal ferröşelataz ve 5'nükleotidazdır. Bu üç enzimin inhibisyonu ile hem yapımı için hız kısıtlayıcı basamağı denetleyen delta aminolevülinikasit sentaz aktivitesi uyarılır. Delta aminolevülinikasit dehidrataz aktivitesinin inhibisyonu için eşik KKD 5 µg/dl hatta altındadır ve 16 µg/dl'lik seviyelerdeyse delta aminolevülinikasit dehidrataz enzim aktivitesinin %50'si inhibe olur (54). Delta aminolevülinikasit dehidrataz aktivitesinin inhibisyonu ile idrar ve vücutta aminolevülinikasit birikimi başlar. İdrarla aminolevülinikasit çıkabilmesi için gerekli KKD 40 µg/dl'dir. Ferröşelataz enzim inhibisyonu ile veya mitokondri içi demir taşınmasındaki aksama nedeniyle EPO artışı olur. EPO artışı ise bir mitokondrial zehirlenme bulgusudur (55).

Kurşun, eritropoetik pirimidin metabolizmasının temel enzimi olan pirimidin 5'nükleotidazın inhibisyonuyla ribozomal katabolizmanın aksamasına ve eritrosit içi nükleotit birikimine yol açar. Yüksek kurşun seviyelerinde katabolize olmayan bu fragmanlar eritrositlerde bazofilik noktalanmaya neden olmaktadır. Bu etki çocuklarda 10 µg/dl'lik KKD'de başlar (56). Kurşun, alyuvar zarlarının yapısını bozar ve yaşam süresini kısaltarak da anemiye neden olur. Alyuvar membranındaki potasyum kanallarında toksik etki yaparak hücreden potasyum kaybına neden olur ve eritrosit büzüşmesi sonucu hücre membranında, fosfotidilserin salınımı gerçekleşir. Bunun da makrofajlar tarafından tanınarak hücre yıkımına neden olduğu saptanmıştır. Kurşun zehirlenmesinin hematolojik sonucu anemidir. Mikrositik ve normositik (hemolitik) anemi şeklinde görülebilir. Kurşun zehirlenmesi mikrositik anemilerin ayırıcı tanısında yer alır. Hb'nin azalmış yapımı ve hemolizi nedeniyle anemi gelişir. Çocuklar anemiye daha duyarlıdır. KKD'nin 40 µg/l üzerine çıktığı değerlerde Hb sentezindeki azalma belirgin hâle gelir (57). Kurşun ayrıca, alyuvar ve lenfosit zarlarının protein ve lipid yapılarında bozulmaya neden olarak immün sistem üzerine olumsuz etki yapar (56).

### **Üriner sistem etkileri**

Düşük dozlarda kurşun maruziyeti diyabet, hipertansiyon ve altta yatan böbrek hastalığı olan yetişkinlerde nefrotoksisite riski oluşturmaktadır. Bu durumda biyokimyasal olarak en sık saptanan aminoasidüri olsa da, glikozüri, hiperfosfatüri, hipofosfatemi ve raşitizm (Fankoni sendromu) de saptanabilir. Uzun dönem yüksek doz kurşun maruziyeti de kronik interstisyel nefrit ile karakterize nefropatiye sebep olur. Kurşun maruziyetinin yol açtığı geri dönüşümsüz kronik interstisyel nefropatinin patolojik bulguları ise vasküler skleroz, tübüler hücre atrofisi, interstisyel fibrozis ve glomerüler sklerozdur. Bununla beraber kronik kurşun maruziyeti ile gut nefropatisi arasında bir ilişki saptanmıştır (58).

### **Gastrointestinal sistem etkileri**

Kronik kurşun maruziyetinde iştahsızlık, yutma güçlüğü, kabızlıkken görülür. İshal akut intoksikasyonda daha çok beklenen bir durum olsa da bazen kronik maruziyettede görülebilir. KKD >150 µg/dl düzeyinde şiddetli kolik ağrılar görülebilir. Periyodik olarak kolik ağrı günlerce sürebilir hatta bazı hastalar apandisit veya ülser şüphesi ile ameliyat edilmektedir. Kötü ağız hijyeni ve kronik kurşun maruziyetinde gingivada kurşun sülfid birikimi mavi-gri tabaka oluşumuna neden olabilir (59).

## **Diğer Sistemler Üzerine Etkileri**

Kemik, kurşunun toksik etkisi için hedef organlardan biridir. Kemikte biriken kurşun yıkılarak KKD'yi artırır. Dolayısı ile kemik dokusu kurşun için hem hedef, hem de kaynaktır. Çocukluktaki KKD yaşla artar ve kurşun orta femurda ve pelviste birikir. Çocuklarda kurşunun %73'ü, erişkinlerde ise %94'ü kemiklerde birikir. Kurşun erken yaşlarda kemiklerde birikir. Kemik döngüsü çocuklarda daha hızlı olduğundan büyüme ve gelişme sırasında ise hızla kemiklerden kana geçer. Beslenme bozukluklarında, protein, demir, çinko, bakır, kalsiyum ve fosfor eksikliğinde kurşun daha hızlı emilir ve kemiklerde depolanması artar. Çocuklarda yeterli kalsiyum alımı ile kurşun emilimi azaltılabilmektedir. Kurşunla uzun süre teması olanlarda kemik kurşun düzeyi ölçümü önemlidir. Kemik kurşun düzeyi X ışını floresan teknikle özellikle tibia ve patelladan ölçülür. Kurşunla teması olanlarda aşırı iskelet harabiyeti, kemik tümörleri (osteosarkom), osteoporoz ve raşitizm görülebilir. Maternal kemik kurşun düzeyi bebeğin doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve kilo alımını da etkiler. Kemik kurşun düzeyi yüksek olanlarda gebeliğin son dönemlerinde kemikten mobilizasyona bağlı olarak kanda kurşun %9'dan %65'e çıkar. Kurşun transplasental olarak gebeliğin 12. haftasından itibaren bebeğe geçer ve konjenital kurşun zehirlenmesine neden olur. Bu da diş ve iskelet sisteminin gelişimini geciktirir. Anne KKD'si ile bebeğin doğum ağırlığı ters orantılıdır. Annenin 7,7 µg/dl'den fazla olan KKD'si ile bebeğin boyu arasında negatif bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Gebelikte kalsiyum kullanılması, kemik demineralizasyonunu önleyerek kurşunun mobilize olmasını azaltır. Annede kemik kurşunu arttıkça, çocuklarda ileri yaşlarda konuşma bozukluğu, entellektüel ve fiziksel performansta, okul başarısında azalma olduğu gösterilmiştir. Anne kemik kurşununda artma, çocukta mental durumu %8,6-11,1 oranında etkiler. Laktasyonla kemikten kana kurşun transferi artar. Ancak anne sütünde kurşun bebeğe zararlı olmayacak kadar düşük olduğundan, anne sütü kesilmez. Endüstriyel bölgelerde kurşun ile temas eden çocuklarda boyun daha kısa olduğu bulunmuştur. Kurşun osteoblast ve osteoklastların gelişim ve çoğalmasını etkiler. Yüksek KKD çocukların iskelet gelişimini etkiler. Kurşunla teması olan hastalar kemik spesifik proteinleri yapamaz. Kemik oluşumunu regüle etmede 1,25 hidroksi D<sub>3</sub> ve osteonektin önemlidir. Kurşun, renal hidroksilaz enzim aktivitesini baskılayarak 1,25 hidroksi D<sub>3</sub> vitaminini azaltır. Ayrıca kalsiyum regülatör hormon olan kalmudoline bağlanır ve 1,25 hidroksi D<sub>3</sub> aktivasyonu inhibe olur (60-62).

**Tablo 2.7.** Kurşunun düzeyine göre sağlık üzerindeki etkileri (3)

| <b>Kan Kurşun Düzeyi</b> | <b>Etkiler</b>   |
|--------------------------|--|
| <5 µg/dl                 | IQ'da, akademik başarıda düşüş<br>Dikkat eksikliği ve sorunlu davranışların görülme sıklığında artış                                 |
| 5–10 µg/dl               | Yukarıda listelenen etkiler ve işitme fonksiyonunda azalma, doğum sonrası büyümede azalma, kızlarda ve erkeklerde ergenlikte gecikme |
| 10–44 µg/dl              | Yukarıda listelenen etkiler ve sinir iletim hızında azalma, Hemoglobinde azalma, anemi   |
| 45–69 µg/dl              | Yukarıda listelenen etkiler ve karın ağrısı, kabızlık, kolik, anoreksi ve kusma  |
| >70 µg/dl                | Yukarıda listelenen etkiler ve konvülziyonlar, koma, istemli kas kontrolünün kaybı ve ölüm dâhil ciddi sinirsel etkiler              |

#### **2.4.4. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı**

Kurşun maruziyeti olan çocukların %99'u klinik bulgu olmaksızın taramada saptanır. ABD'de sağlık çalışanları çalıştıkları bölgedeki kurşun zehirlenmesi prevalansını, 1950 yılından önce yapılan evlerin yüzdesini, kurşunlu boya kullanıldığı dönemleri bilmek zorundadır ve böylece riskli bölgelerdeki kişiler taranmaktadır (Tablo 2.8). Risk bilinmiyorsa sadece 12 ve 24. ayındaki çocuklar taranmaktadır (18).

**Tablo 2.8.** Kurşun maruziyeti minimum kişisel risk anketi

| <b>Risk anketi</b>  |
|---|
| 1) Çocuk 1950 yılından önce yapılmış bir evde oturuyor mu ya da böyle bir evi düzenli ziyaret ediyor mu? (Kreşler, bebek bakıcıları ve ebeveynlerin evleri dâhil) |
| 2) Çocuk 1978 yılından önce yapılmış ve şu an veya son 6 ay içinde tamirat yapılan bir evde yaşıyor veya düzenli ziyaret ediyor mu?                               |
| 3) Çocuğun kurşun zehirlenmesine maruz kalmış bir kardeşi veya oyun arkadaşı var mı?  |

Ancak bölgeye veya kişiye göre değişebilen yaklaşımlar da olabilmektedir. Örneğin çocuk kurşun salınımı açısından riskli bir endüstri merkezine yakın yerde yaşıyorsa veya kurşunlu benzin kullanılan bir yerden geldi ise veya gelişme geriliği varsa KKD bakılabilir. KKD ölçümü için kapiller kan örneği yerine venöz kan örneği alınması yalancı pozitiflik oranını azaltır.

#### 2.4.5. Kan Kurşun Düzeylerinin Yorumlanması

Kurşunun etki gösterdiği ve endişe veren düzeyleri aynı değildir. Laboratuvarların 0-5 µg/dl arasındaki değerlerde ayırtıcılığı zayıftır. 2 µg/dl üzerindeki tarama sonuçlarında maruziyet kaynaklarının araştırılması ve ileri tanısal yaklaşım yapılmalıdır. Tekrar edilecek KKD başlangıç değerlerine bağlıdır (Tablo 2.9). Eğer tanısal olarak yapılan ikinci bir testle yüksek KKD onaylanırsa ileri tetkikler yapılmalıdır. Venöz kan örneğinde 45 µg/dl üzerindeki değerler şelasyon tedavisini gerekli kılar.

**Tablo 2.9.** Kesinleşmiş yüksek venöz KKD'nin izlenmesi için öneriler (8)

| KKD (µg/dl-µmol/l) | Tanısal Venöz KKD Testi Tekrarı | KKD Düşükten Sonra Takip |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 5-9 (0,24-0,43)    | 3 ay                            | 6-9 ay                   |
| 10-19 (0,48-0,92)  | 1-3 ay                          | 3-6 ay                   |
| 20-24 (0,97-1,16)  | 1-3 ay                          | 1-3 ay                   |
| 25-44 (1,21-2,13)  | 2 hafta-1 ay                    | 1 ay                     |
| ≥ 45* (2,17)       |                                 |                          |

\*45 µg/dl veya daha yüksek seviyelerde, oral şelasyon tedavisi önerilir. Sonraki testler, tedavi protokollerine göre yönlendirilmelidir. Değerler düşükten ve tedavi tamamlandıktan sonra, özellikle kurşun maruziyeti tanımlanmadıysa, sık izlem (25-44 µg/dl için önerilen sıklıkta) yapılmalıdır.

#### 2.4.6. Değerlendirme İçin Diğer Yöntemler

KKD ölçümü altın standart olmakla beraber diğer dokulardan ve vücut sıvılarından da ölçüm mümkündür.

#### **Kalsiyum-Disodyum Etilen Diaminik Asit (CaNa<sub>2</sub> EDTA) Provakatif Şelasyon Testi**

Bu testle CaNa<sub>2</sub> EDTA ve ilere idrarla ne kadar kurşun atıldığı gösterilir. Bu oran da KKD ile ilişkilidir. Yüksek KKD ve negatif provakasyon testi olan çocukların KKD'si aylık olarak ölçülmelidir ve KKD'de yükseklik devam ederse nedeni belirleninceye kadar proaktif test her 1-3 ayda bir tekrarlanmalıdır (63).

#### **Eritrosit Protoporfirin Düzeyi**

Kurşuna maruziyetin tespitinde düşük dozlarda (<25 µg/dl) duyarlı bir test olmamasına rağmen uzun dönem maruziyeti dolaylı yünden gösteren iyi bir yöntemdir. Fakat eritrosit protoporfirin testinin tarama testi olarak kullanıldığında hatalı sonuçlar

verebileceğini unutmamak gerekir. Eritrosit protoporfirinin normal kan değeri 35 mg/dl'nin altındadır ve hiperbilürubinemi, DEA ve orak hücreli anemide eritrosit protoporfirin değerleri yüksek bulunur (63).

### **Kan Sayımı ve Periferik Yayma**

Kurşun zehirlenmesi olan çocukta Hb ve Hct düzeyleri hafif düşük olabilir, lökosit sayısı ve morfolojisi ise normaldir. Periferik yaymada ya normokrom normositik ya da hipokrom, mikrositik anemi görülür. Uzun süreli kurşuna maruz kalınır ise eritrositlerde bazofilik noktalanma gözlenir (64).

### **2.4.7. Tedavi**

Tedavinin birincil amaçları, gelecekteki kurşuna maruz kalmanın önlenmesi ve kurşunun emilim ve atılımının arttırılmasıdır. Bu hedeflere ulaşmanın dört adımı şunları içerir:

- 1) Kurşun maruziyeti kaynaklarını belirlemek ve bu kaynakları ortadan kaldırmak
- 2) Beslenme amaçları dışında elden ağza götürme aktivitesini azaltmak
- 3) Kurşun emilimini sınırlamak için özellikle demir ve kalsiyumdan zengin beslenmenin sağlanması.
- 4) Ağır kurşun zehirlenmesi olan çocuklar için kurşun atılımını arttırmak için şelasyon tedavileri başlamak (65).

Kurşun vücuda, özellikle de iskelete girdiğinde, çıkarılması çok zordur. Buna göre kurşun maruziyetinin önlenmesi tedavinin temelidir. Kurşun kaynakları belirlenip ortam temizliği tamamlanıncaya kadar kurşunsuz güvenli bir ortama taşınmalıdır. Bireyler ortamdaki kurşun uzaklaştırıldıktan sonra yüzeylerin birkaç kez yıkanması ve yüksek etkinlikli partikül akümülatör (HEPA) vakum temizleyicisi ile kurşun içeren tozlara maruziyet en aza indirilmelidir (65).

Sıklıkla birçok kişinin yaşadığı bir evde bir tek kurşun zehirlenme vakası tespit edilir. Dökülebilen kurşun bazlı boyalara ortak maruziyete rağmen böyle bir durum görülür. Bunun sebeplerinden biri davranış farklılıklarının olmasıdır. Duvardaki kurşun, yutulana veya solunana kadar hiçbir zarara neden olmaz. Yeni yürümeye başlayan çocukların elini ağzına götürme davranışını değiştirmek zordur çünkü bu yaş için normal bir aktivitedir. Çocuk bu davranışın kabul edilemezliğini anlayacak yaşa gelene kadar, el

ve oyuncakların sık sık yıkanması gerekir. El yıkama kurşunu etkili bir şekilde ortadan kaldırır (65).

Kurşun yutulduktan sonra emilen yüzdesi, temel besinler tarafından değiştirilebilir. Bunun nedeni kurşun ve esansiyel mineraller arasında yarışma olmasıdır. Bu yüzden diyetin kalsiyum ve demirden zengin olmasına dikkat gösterilmelidir. Bu metaller için önerilen günlük alımlar yaşa göre değişmektedir. Fakat 1 yaş ve üzerindeki çocuklar için günlük 1 g kalsiyum alınması yeterlidir. Diyetle alınabilecek başlıca kalsiyum kaynakları, süt, süt ürünleri, bazı meyve suları ve tahıllar gibi güçlendirilmiş gıdalardır. Demir, etlerde ve yeşil sebzelerde bulunur. DE teşhisi konulursa farmakolojik tedavi endikedir. DE olmayan çocuklar için demir içeren bir multivitamin önerilebilir, ancak etkinliği kanıtlanmamıştır (65).

Semptomatik kurşun zehirlenmesi acil bir durumdur ve çocuk hemen hastaneye kaldırılmalıdır. Kurşun içeren bir nesnenin yutulmasından şüpheleniliyorsa, uzaklaştırma veya boşaltım yönetimine yardımcı olmak için GİS içinde konumunun görülmesi için grafi çekilmelidir (8). KKD 45 µg/dl'nin üzerine çıktığında şelasyon tedavisi önerilir. Klinisyenler şelasyon tedavisine başlamadan önce bir zehir kontrol merkezine başvurmalıdır (8).

KKD 25 µg/dl'nin altında ise genellikle kurşun kaynağından kaçınmak ve çevre, besin kaynaklarının kirlenmesinin engellenmesini sağlamak yeterli olacaktır. KKD istenen düzeye düşene kadar kişiyi izlemek gereklidir (Tablo 8). *Center for Disease Control (CDC)*, KKD  $\geq 45$  µg/dl olduğunda şelasyon tedavisini önermektedir fakat bazı araştırmacılar KKD 25-44 µg/dl arasında ise şelasyon tedavisini, bazıları da CaNa<sub>2</sub> EDTA provokasyon testi sonucuna göre şelasyon tedavisini uygulamaktadır (63). Şelasyon tedavisinde genel olarak CaNa<sub>2</sub> EDTA, Dimerkaprol (BAL, *British Anti-Lewisite*), Sodyum sitrat, D-penisilamin veya *Succimer* kullanılabilir (8, 65) (Tablo 2.10).

CaNa<sub>2</sub> EDTA, hücre içine giremez ve sadece ekstraselüler alandaki kurşunu uzaklaştırır. İdrarla kurşun atılımını 20-50 kat artırır. Kurşunun GİS'ten emilimini arttırdığı için kesinlikle oral kullanılmaz. 5 gün süreyle uygulanır ve gerekirse 2-5 günlük aralarla tekrarlanabilir. Aşırı veya uzun süreli uygulandığında böbrek yetmezliğine neden olabilir, bu nedenle tedavisi sırasında idrar çıkışı, idrar sedimenti, kan üre, kan kreatin düzeyleri ve karaciğer enzimleri takip edilmelidir. Eğer KKD  $\geq 70$  µg/dl ise ya da kurşun zehirlenmesinin klinik semptomları varsa BAL ile kombine edilebilir (66). Kombine CaNa<sub>2</sub> EDTA ve BAL 5 gün uygulanır. Tedavi sırasında böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenir, günlük olarak

kan elektrolitlerine bakılır. Takipte KKD'de düşme saptanmazsa tek başına CaNa<sub>2</sub> EDTA (KKD 45-69 µg/dl ise) veya BAL ile kombine şekilde (KKD ≥70 µg/dl ise) devam edilir. BAL ise kurşunun fekal ve üriner atılımını artırır; eritrositler içine iyi difüze olur. Büyük çoğunluğu safrayla atıldığı için de böbrek yetmezliği olanlarda rahatlıkla kullanılabilir ve intramusküler uygulanır (66). G6PD olan hastalarda BAL hemolize neden olduğu için sadece yaşamsal önemi olan durumlarda uygulanmalıdır. Ciddi reaksiyon riski nedeniyle BAL tedavisi sırasında demir tedavisi yapılması önerilmez. BAL tedavisi alan hastaların %30-50'sinde hafif febril reaksiyonlar, karaciğer enzimlerinde geçici artışlar, bulantı, kusma, baş ağrısı, konjonktivit, lakrimasyon, rinore ve salivasyon gibi yan etkiler görülmektedir fakat bu yan etkilerin çoğu geçicidir ve ilaç metabolize olup atıldıktan sonra geriler (63).

D-Penicilamin ise ABD *Food Drug Association* (FDA) tarafından kullanımı önerilmemekle birlikte bazı merkezlerde kullanılmaktadır. KKD <45 µg/dl olan çocuklarda uzun periyodlar şeklinde verilebilir. Kurşunun üriner atılımını arttırsa da mekanizması ve etki şekli tam olarak bilinmemektedir. Yan etki olarak yaklaşık %33'ünde ilaca bağlı döküntü, lökopeni, trombositopeni, hematüri, proteinüri, hepatosellüler enzim artışı, eozinofili, anoreksi, bulantı ve kusma görülmektedir.

Succimer, FDA tarafından 1991 Ocak ayından itibaren KKD ≥45 µg/dl olan çocukların tedavisinde önerilmeye başlanmıştır. Oral yoldan alınır, GİS'ten emilimi yüksektir ve etkili kurşun diürezisi sağlar. Yan etkisi azdır. Nadir olarak bulantı, kusma, diyare, iştah kaybı, hepatik enzim aktivitesinde artış ve döküntü yapabilir.

Çocukta eğer konvülzyon varsa diazepam 0,15 mg/kg dozunda uygulanabilir. Gereğinde solunum desteği sağlanır. Diürezin sağlanması için intravenöz sıvılar ve %10 dekstroz verilebilir. İdrar miktarının 450-500 ml/m<sup>2</sup>/gün olmasına dikkat edilmelidir. Çok şiddetli koliği olanlarda kalsiyum glukonat yararlı olabilir. Şelasyon tedavisinden sonra KKD genelde <25 µg/dl düzeyine iner. Birkaç gün içerisinde vücuttaki kompartmanlar arasında kurşun dengesi sağlanıncaya kadar KKD yüksek çıkabilir, bu nedenle KKD'ye tedaviden 7-21 gün sonra tekrar bakılmalıdır ve eğer gerekirse tedavi tekrarlanmalıdır (66). Şelasyon tedavisi almış çocuklar uzun süre dikkatle izlenmelidir. Çocuklar kurşundan arındırılmış bir ortam sağlanıncaya kadar hastaneden çıkarılmamalıdır.

Kurşun zehirlenmesinde zeka düzeyinde meydana gelen düşüklüğün kalıcı olduğuna dair yayınlar olmasına karşın, Ruff ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, bu görüşün aksine uygun şelasyon tedavisinden sonra KKD'de her 3 µg/dl'lik azalmayla IQ ve mental gelişim skalalarında 1 puanlık artış olduğu saptanmıştır (2).

Semptomatik çocuklarda KKD çok yüksek olmasa da şelasyon tedavisi hastanede uygulanmalıdır. Aseptomatik ancak KKD >70 µg/dl olan çocuklar da acilen hastaneye yatırılmalıdır (2). Bu tedavilerin hiç biri ile vücuttan kurşunun tamamını atılamaz. Tedaviden sonraki haftalar ve günler içinde KKD tekrar yükselir. Şelasyon tedavisi, KKD >45 µg/dl çıkan vakalara tekrar verilir. Başlangıç KKD 70 ≥µg/dl olan vakalarda birden fazla tedavi kürüne ihtiyaç duyulur. Tedaviye bağlı toksisiteyi özellikle böbrek hasarını önlemek için kürler arasında 3 gün olması önerilir (18, 65).

**Tablo 2.10.** Şelasyon tedavileri (65)

| İsim                                      | Eşdeğer isim  | Doz  | Yan Etkiler  |
|---|---|--|--|
| <b>Succimer</b>                           | Chemet, DMSA<br>(meso-2-3-<br>dimercaprosuccinic<br>acid) | 350 mg/m <sup>2</sup> yüzey alanı/doz<br>8 saate 1 kez oral,<br>sonrasında 14 gün 12 saatte<br>1 kez             | GİS sorunları,<br>döküntüler, yüksek<br>KCFT, WBC'de<br>baskılanma   |
| <b>Edetat*</b>                            | CaNa <sub>2</sub> EDTA,<br>versenat                       | 1,000-1,500 mg/m <sup>2</sup> yüzey<br>alanı/gün infüzyon sürekli<br>ya da aralıklı                              | Proteinüri, piyüri, artmış<br>BUN/kreatin oranı<br>Hızlı infüzyonlarda<br>hiperkalsemi<br>Cilt altına kaçarsa doku<br>enflamasyonu |
| <b>British<br/>Antilewisite<br/>(BAL)</b> | Dimerkaprol,<br><i>British Antilewisite</i>               | 300-500 mg/m <sup>2</sup> yüzey<br>alanı/gün; sadece im 4<br>saatte 1 kez 3-5 gün. Sadece<br>KKD≥70 olanlarda    | GİS sorunları, yüksek<br>KCFT, bilinç<br>bozuklukları, G6PD<br>eksikliği varsa<br>hemoliz;beraber demir<br>tedavisi verilmez       |
| <b>D-Pen</b>                              | Penisilamin   | 10 mg/kg/gün 2 hafta; 25-<br>40 mg/kg/gün doza<br>çıkılabilir; oral, 12 saatte 1<br>doz<br>12-20 haftalık tedavi | Döküntüler, ateş; kan<br>diskrazileri, yüksek<br>KCFT, proteinüri<br>penisilin ile alerjik<br>çapraz reaksiyon                     |

\*Her zaman kalsiyum tuzu olarak verilir, asla kalsiyum olmaksızın sodyum tuzu olarak verilmaz.

**Tablo 2.11.** Kan kurşun düzeyi araştırmasında önerilmeyen incelemeler (67)

- Gingival kurşun çizgilerinin araştırılması
- Renal fonksiyonların değerlendirilmesi
- Saç, diş veya tırnaklarda kurşun tetkiki (CaNa<sub>2</sub> EDTA ile yapılan şelasyon tedavileri hariç)
- Uzun kemiklerin radyografik değerlendirilmesi
- Uzun kemiklerin X ışını floresan incelenmesi

**Tablo 2.12. KKD'ye göre çocuklar için öneriler (8)**

| <b>KKD (<math>\mu\text{g}/\text{dl}</math><br/><math>\mu\text{mol}/\text{l}</math>)</b> | <b>Değerlendirme</b>  | <b>Eğitim</b>  | <b>Müdahale</b>  | <b>Takip</b>  |
|---|---|--|--|---|
| <b>&lt;5<br/>(0,24)</b>   | Beslenme rutini ve gelişimsel değerlendirme   | Kurşuna maruz kalma kaynakları hakkında rehberlik                | Yok  | CDC önerilerine göre yaşa uygun taramanın sürdürülmesi      |
| <b>5-9<br/>(0,24-0,43)</b>  | Beslenme rutini ve gelişimsel değerlendirme<br>Olası maruziyet kaynaklarının sorgulanması | Kalsiyum ve demir tüketimini artırmak için beslenme danışmanlığı | Resmi çevre araştırması  | Aralık testi (Tablo 2.9), yaşa uygun taramanın sürdürülmesi |
| <b>10-19<br/>(0,48-0,92)</b>  | Beslenme rutini ve gelişimsel değerlendirme<br>Olası maruziyet kaynaklarının sorgulanması | Kalsiyum ve demir tüketimini artırmak için beslenme danışmanlığı | Demir durumunu değerlendirilmesi<br>Resmi çevre araştırması  | Aralık testi (Tablo 2.9)                                    |
| <b>20-44<br/>(0,97-2,13)</b>  | Rutin değerlendirmelere ek olarak nörogelişimsel değerlendirme                            | Kalsiyum ve demir tüketimini artırmak için beslenme danışmanlığı | Hem/Hct/Fe ölçümü<br>Abdominal radyografi<br>Çevresel inceleme ve maruziyetinin azaltılması  | Aralık testi (Tablo 2.9)                                    |
| <b>45-69<br/>(2,17-3,33)</b>  | Nörolojik muayene ve nörogelişimsel değerlendirme   | -  | Hem/Hct/Fe ölçümü<br>Abdominal radyografi<br>Oral şelasyon tedavisi<br>Kurşun açısından güvenli ortam sağlanamıyorsa hastaneye yatır<br>Çevresel inceleme ve kurşun tehlikesinin azaltılması | Aralık testi (Tablo 2.9)                                    |
| <b><math>\geq 70</math> (3,38)</b>  | Hastaneye yatırın, zehir danışma veya pediatrik çevre sağlığı uzmanlık birimine danışın   | -  | KKD 45-69 $\mu\text{g}/\text{dl}$ için önerilen tüm eylemleri uygula   | Daha az acil seviyeye indiğinde aralık testi yapın          |

Kurşunun etkilerinin büyük ölçüde geri döndürülemez olduğu düşünülmektedir, bu nedenle vücuttaki kurşunun azaltılması veya ortadan kaldırılması nöropsikolojik belirtileri önemli ölçüde iyileştirmez (68). Kurşun maruziyetinden korunma tedaviden daha çok önem taşır. Çocuklar kurşunla kirletilmiş ortamdan uzaklaştırılmalıdır (Tablo 2.13). El yıkama, demir, kalsiyum, proteinden zengin beslenme ve aile eğitimi korunmanın esasını oluşturur. Anne ve baba olası kurşun kaynakları hakkında

bilgilendirilmelidir. Örneğin evdeki su tesisatında kurşun içeren boya ve lehimler varsa beslenme için su kullanımı gerektiğinde öncelikle musluk birkaç dakika akıtılmalıdır. Yiyecek kapları kurşunsuz olmalıdır. Duvarlarda kurşun bazlı boyalar varsa üzerleri kaplanmalı ya da değiştirilerek uzaklaştırılmalıdır. Çocukların trafiğin yoğun olduğu bölgelerde, kapalı otoparklarda veya kurşun içeriği saptanan binalara yakın yerde oynamaları engellenmelidir. Kurşunla ilgili bir işi veya hobisi olanların eve geldiğinde iş elbiselerini ev halkından uzak tutmaları gerektiği anlatılmalı ve bu elbiselerin bir fosfat içeren temizleyiciler ile özel olarak yıkamaları önerilmelidir. Kurşun içeren ürünlerin tarımda kullanılması engellenmelidir. Yerel ilaç veya kozmetiklerdeki kurşun azaltılmalı tercihen ortadan kaldırılmalıdır. Kurşunlu benzin kullanımdan kaldırılmalıdır. Bebek mamaları en fazla 5 dakika kaynatılmış suda yapılmalıdır. Aşırı kaynatma işlemi çeşme suyundaki kurşun konsantrasyonunu artırır (69, 70).

**Tablo 2.13.** Kurşuna maruz kalma kaynakları (3)

| <b>Ev ya da Çevre Kaynakları</b>   | <b>Diğer kaynaklar</b>   |
|--|--|
| İç veya dış cephe boyası, eski macun, iç sıva, dış dekoratif altyapı   | Halk ilaçları (örnekler arasında Ayurveda ilaçları; greta ve Azarcon, İspanyol geleneksel ilaçları; ghasard, Hint halk ilacı; pay-loo-ah, litarigio, bali bali, babaw-saw Çin bitkisel ilaçları; reuda, liga, mercan)                          |
| Ev tipi kurşun yüklü toz   | Gıda maddeleri: Kirlenmiş toprakta yetişen bitkileri (örneğin yapraklı veya kök sebzeler)  |
| Toprak   | Otlar ve diyet takviyeleri: İthal bitkisel ürünler (örneğin zerdeçal, demirhindi)  |
| İçme suyu, dikme borular, su şebekeleri, musluklar, kurşun lehimli borular   | Kozmetikler ve dini tozlar (örneğin, Hinduizm'de kullanılan bir kozmetik ürün olan 'Swad' markası Sindoor; Nijerya'dan 'Tiro' göz kozmetiği; Afrika, Orta Doğu veya Asya'dan 'Kohl' veya 'Sürme' göz kozmetikleri); kurşun asetat saç boyaları |
| Ebeveyn meslekleri 'Eve Kurşun Dönüşü' (örneğin; inşaat, yenileme ve yıkım işleri, kurşun boya azaltma, boru tesisatı ve su tesisatı, pil üretimi, madencilik, gemi yapımı veya diğer denizcilik işleri, hurda geri dönüşümü yer alır)               | Hobiler (örnekler arasında vitray gibi lehimleme, balık yemleri yapma, mücevher yapımı, seramik sırları, bazı ressamın boyaları, mermi imalatı, kurşun lehimciliği, ateş sahalarında nişancılık gibi hobiler)                                  |
| Eski seramik, kalay veya antika tencere, eski kaplar, tavalar, kaplar, su ısıtıcıları, toprak çömlek ve seramikler veya kurşun içeren tencereler   | Deniz kurşun kaynakları: Kurşun ağırlıkları  |
| Tehlikeli mahalleler: Kurşun işleyen tesislerin yakınında bulunan evler, madencilik, yakındaki yıkıma uğrayan evler, toksik atık alanları, köprü altındaki evler, yakma fırınlarının yakınındaki evler, pil geri dönüşüm tesisleri yakınındaki evler | Kaçak alkollü içecekler  |
| İkincil ev ortamları: Kreş, büyükanne ve büyükbabaların evleri, çocukların önemli ölçüde zaman geçirdiği diğer aile üyelerinin evleri  | Balıkçılık platinleri, perde ağırlıkları, otomobil tekerleği dengeleme ağırlıkları, mühimmat (peletler dâhil), kurşun aletler  |
| Ev tadilatı  | Takılar, madalyonlar   |
| İç mekanda boyalı ahşabı yakmak  | Bazı ithal oyuncaklar, boya kalemleri, kalaylı figürler  |
| Antika beşikler veya mobilyalar  | Havacılık benzini (küçük pistonlu motor uçakları için 'Avgas')   |

**Tablo 2.14.** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlarına öneriler (69)

- 
- 1) Aileler kurşun maruziyeti hakkında bilgilendirilmelidir.
  - 2) Kurşun maruziyeti ile ilgili şüphe var ise çocuğun yaşadığı çevre kurşun kaynakları açısından incelenmelidir.
  - 3) Evdeki kurşunlu boyalar kazınacaksa çocuk bu sırada evden uzaklaştırılmalıdır.
  - 4) Riskli gruplarda KKD 1 ve 2 yaşlarında ölçülmelidir.
  - 5) Risk grupları tanınmalıdır. Göçmen, mülteci, yabancı ülkede doğanlar, anne babası kurşun ile ilgili bir işte çalışan veya kurşun ile ilişkili uğraşları olanların riskli grup olduğu bilinmelidir.
  - 6) Eski evde veya kurşun tehlikesi içeren evde oturanların taranması önerilmelidir.
  - 7) Bölgesel komitelerle veya ulusal çocukluk çağı kurşun zehirlenmesini önleme danışma kurul komitesi ile bağlantı kurulmalıdır.
- 



## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Çalışmamızda I. Tip hata miktarı (alfa) 0,05; testin gücü (1-beta) 0,8; etki büyüklüğü 0,52 ve alternatif hipotez (H1) bağımsız iki oran arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldığında mikrositik anemisi olan çocukların ortalama KKD'nin aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan 2,5 µg/dl farklı olması için gerekli olan örneklem büyüklüğü her grupta 103 olmak üzere toplam en az 206 olarak belirlendi. İlgili hesaplamalar, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı tarafından geliştirilen WSSPAS: Web-Based Sample Size & Power Analysis Software aracı kullanılarak yapılmıştır (71).

Prospektif olarak yapılan çalışmada örneklem seçimi 2-17 yaş arasındaki mikrositik anemisi olan ve aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan yapıldı. Araştırmaya Aralık 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran mikrositik anemisi olan yaşları 2-17 arasındaki 110 çocukla, Genel Pediatri Polikliniği'ne, normal çocuk muayenesi için getirilen ve fizik muayenesinde herhangi bir hastalığı tespit edilmeyen, aynı yaş grubundaki 110 çocuk dâhil edilmiştir.

Anemili hastaların mikrositik anemi dışında başka bir anemi nedenlerinin olması ve normal çocuk muayenesi için getirilen değerlendirmelerinde herhangi bir hastalığın tespit edilmiş olması durumu ise gönüllülerin dışlanma kriterleri olarak kabul edilmiştir.

### 3.2. Çalışma Protokolü ve Veri Toplama

Bu çalışma 2018 Aralık 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji Polikliniği ve Genel Pediatri Polikliniği'nde yürütüldü. Prospektif olarak yapılan çalışmada çalışmaya dâhil edilen katılımcılardan el üstü veya ön koldan, cilt alkol ile temizlendikten sonra EDTA'lı (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) 2 adet tüpe 3-4 ml venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplerden biri tam kan sayımı için aynı gün Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda Sysmex marka XN-1000 model cihaz ile çalışıldı (*Sysmex Europe GmbH Bornbarch 1 22848 Norderstedt, Germany*). Diğer EDTA'lı tüplere ise alınan 2 ml kan üzerine 2 ml %20'lik triklorasetik asit (TCA) ilave edilerek vortekslendi. Ardından bu karışım 5000

rpm'de 30 dakika santrifüj edildi. Hücre partikülleri ve proteinler çöktürülerek süpernatant numuneleri elde edildi. Elde edilen numuneler kurşun analizinde kullanılmak üzere -80 °C saklandı. Hedeflenen hasta sayısına ulaşıldığında tüm örnekler buz içerisinde İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi'ne (İBTAM) ulaştırıldı. Numuneler oda sıcaklığında çözüldü ve iyice karıştırılarak kurşun analizine hazır hâle getirildi. Kurşun analizi, 3 tekrarlı bir çalışma ile Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı (*Perkin Elmer AAnalyst 800, ABD*) ile grafit fırın analiz yöntemi kullanılarak yapıldı.

Ayrıca kurşun maruziyetinin risk faktörlerini belirlemek için katılımcılara; yaş, cinsiyet, plastik oyuncak maruziyeti, evlerinin otoyol kenarında bulunma durumu, iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalan yakınların varlığı, 1950'den önce yapılmış bir evde oturup oturmadıkları ya da böyle bir evi düzenli ziyaret etme durumu, göçmen ya da mülteci olma durumunun sorgulandığı bir anket uygulandı (Ek-1).

Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'nce desteklendi (TTU 2018156). Anne ya da baba çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onam alındı (Ek-2).

### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Analizler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL*) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler ve kategorik veriler n, % değerleri, sürekli veriler ise ortalama±standart sapma (Ort.±SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (*Pearson Chi-kare*) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Kurşun düzeyinin tanıdaki değerini ölçmek için *Receiver operating characteristic* (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.05.2018 tarih ve 2018/65 numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek 3).

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 110 anemi ve 110 kontrol grubu olmak üzere toplamda 220 katılımcı dâhil edilmiştir. Bütün katılımcıların yaş ortancası 8,0 (3,5-13,0) yıl olarak bulunmuş olup 81'i (%36,8) 5 yaş ve altı, 139'u (%63,2) 5 yaş üzeridir. Bütün katılımcıların 112'si (%50,9) kız, 108'i (%49,1) erkektir. Çalışmaya dâhil edilenlerin 95'i (%43,2) yol kenarında otururken, 111'i (%50,5) iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalmaktadır. Bu çalışmada tüm katılımcıların 23'ü (%10,5) göçmen ya da mülteci (Tablo 4.1).

Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların oyuncak maruziyeti bulunmaktadır ve hiçbir çocuk eski evde yaşamamaktadır.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dâhil edilen çocukların demografik ve çeşitli özellikleri (n=220)

|   |        | Sayı | %    |
|---|--------|------|------|
| <b>Yaş kategorisi</b>                           | ≤5 yaş | 81   | 36,8 |
|   | ≥5 yaş | 139  | 63,2 |
| <b>Cinsiyet</b>                                 | Kız    | 112  | 50,9 |
|   | Erkek  | 108  | 49,1 |
| <b>Yol kenarında oturma durumu</b>              | Var    | 95   | 43,2 |
|   | Yok    | 125  | 56,8 |
| <b>Ebeveynlerin iş/hobiyle maruziyet durumu</b> | Var    | 111  | 50,5 |
|   | Yok    | 109  | 49,5 |
| <b>Göçmen/mülteci olma durumu</b>               | Var    | 23   | 10,5 |
|   | Yok    | 197  | 89,5 |

Çalışmaya dâhil edilen tüm çocukların Htc ortancası (IQR: *Inter Quantile Range*) 36,8 % (33,9-40,3) olarak, Hb ortancası 12,1g/dl (11,0-13,2) olarak, MCV ortancası 79,1 % (75,3-83,2) olarak, RDW ortancası 13,6% (13,0-15,5) olarak ve KKD ortalaması ise 7,6±0,3 µg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dâhil edilen çocukların kan parametreleri (n=220)

|              | IQR              |
|--------------|------------------|
| Htc          | 36,8 (33,9-40,3) |
| Hb           | 12,1 (11,0-13,2) |
| MCV          | 79,1 (75,3-83,2) |
| RDW          | 13,6 (13,0-15,5) |
| KKD, Ort.±SS | 7,6±0,3          |

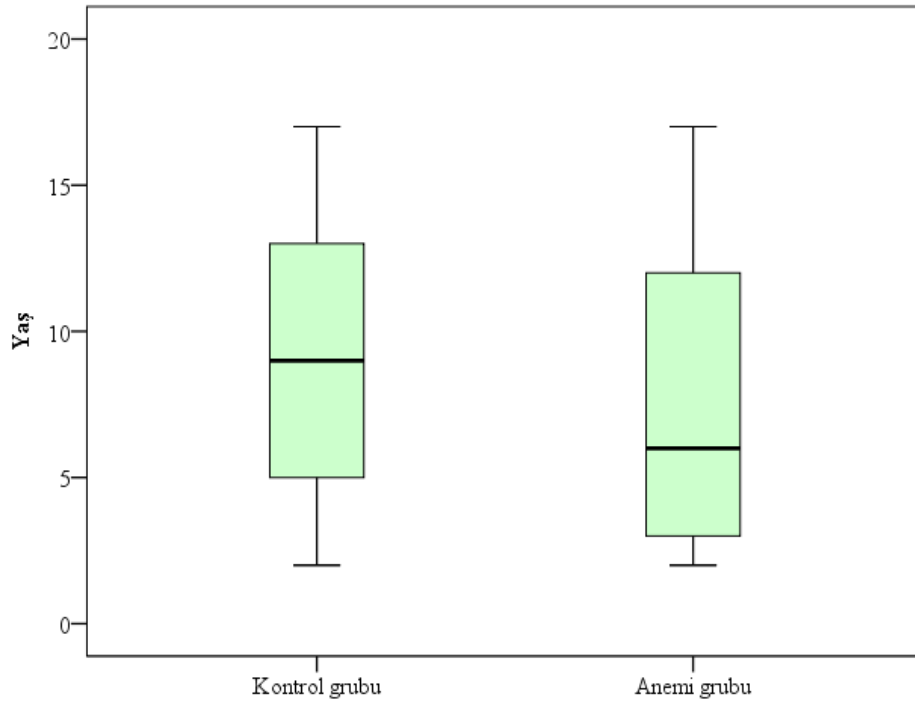
Çalışmaya alınan anemi grubunun yaş ortancası kontrol grubunun yaş ortancasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,002, Şekil 4.1). Aynı şekilde anemi grubunun 5 yaş üzeri olma oranı (%54,5) kontrol grubunun 5 yaş üzeri olma oranından (%71,8) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,008).

Anemi grubunun %56,4'ü kız iken kontrol grubunun %45,5'i kızdır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,106). Anemi grubunun %42,7'si kontrol grubunun ise %43,6'sı yol kenarında oturmaktadır. Gruplar arasında yol kenarında oturma durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,892). Anemi grubunun %51,8'i kontrol grubunun ise %49,1'i iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalmaktadır. Gruplar arasında iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalma açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,686). Anemi grubunun %9,1'i kontrol grubunun ise %11,8'i göçmen ya da mülteci'dir. Gruplar arasında göçmen ya da mülteci olma durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,509, Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Anemi ve kontrol grubunun demografik ve çeşitli özelliklere göre karşılaştırılması

|   | Kontrol grubu<br>(n=110) |    | Anemi grubu (n=110) |     | p*             |       |
|---|--------------------------|----|---------------------|-----|----------------|-------|
|   | Sayı                     | %  | Sayı                | %   |                |       |
| <b>Yaş, IQR</b>                                 | 9,0 (5,0-13,0)           |    | 6,0 (3,0-12,0)      |     | <b>0,002**</b> |       |
| <b>Yaş kategorisi</b>                           | ≤ 5 yaş                  | 31 | 28,2                | 50  | 45,5           | 0,008 |
|   | ≥ 5 yaş                  | 79 | 71,8                | 60  | 54,5           |       |
| <b>Cinsiyet</b>                                 | Kız                      | 50 | 45,5                | 62  | 56,4           | 0,106 |
|   | Erkek                    | 60 | 54,5                | 48  | 43,6           |       |
| <b>Yol kenarında oturma durumu</b>              | Var                      | 48 | 43,6                | 47  | 42,7           | 0,892 |
|   | Yok                      | 62 | 56,4                | 63  | 57,3           |       |
| <b>Ebeveynlerin iş/hobiyle maruziyet durumu</b> | Var                      | 54 | 49,1                | 57  | 51,8           | 0,686 |
|   | Yok                      | 56 | 50,9                | 53  | 48,2           |       |
| <b>Göçmen/mülteci olma durumu</b>               | Var                      | 13 | 11,8                | 10  | 9,1            | 0,509 |
|   | Yok                      | 97 | 88,2                | 100 | 90,9           |       |

\*Kikare analizi, \*\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR:Interquartile Range



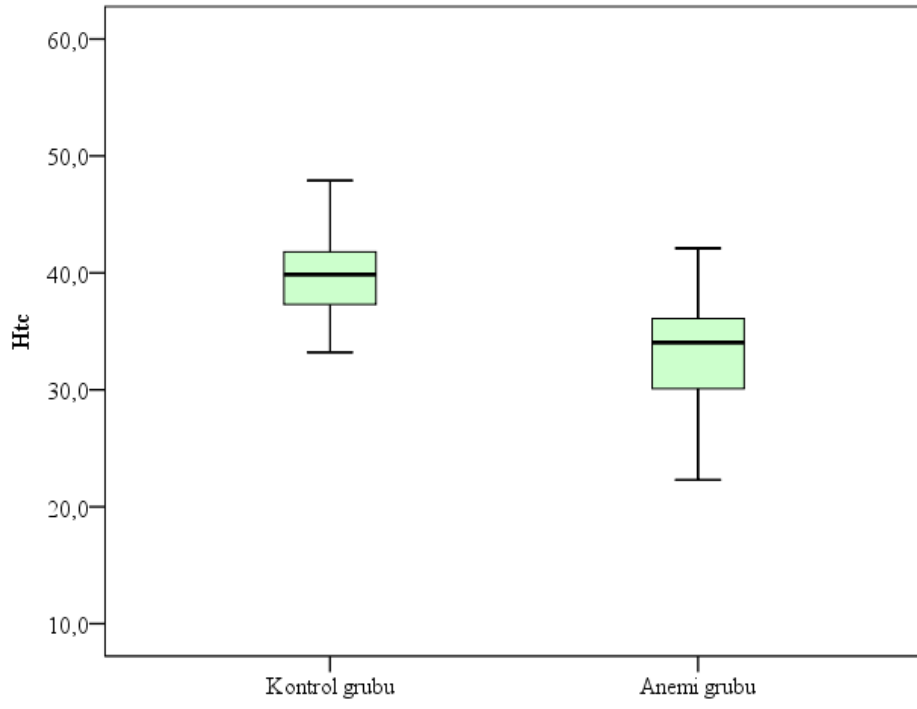
**Şekil 4.1.** Anemi ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması

Anemi grubunun Htc, Hb ve MCV değeri kontrol grubunun değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Buna karşın anemi grubunun RDW değeri kontrol grubunun RDW değerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Anemi ile kontrol grubu arasında KKD açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p = 0,410$ , Tablo 4.4, Şekil 4.2-5).

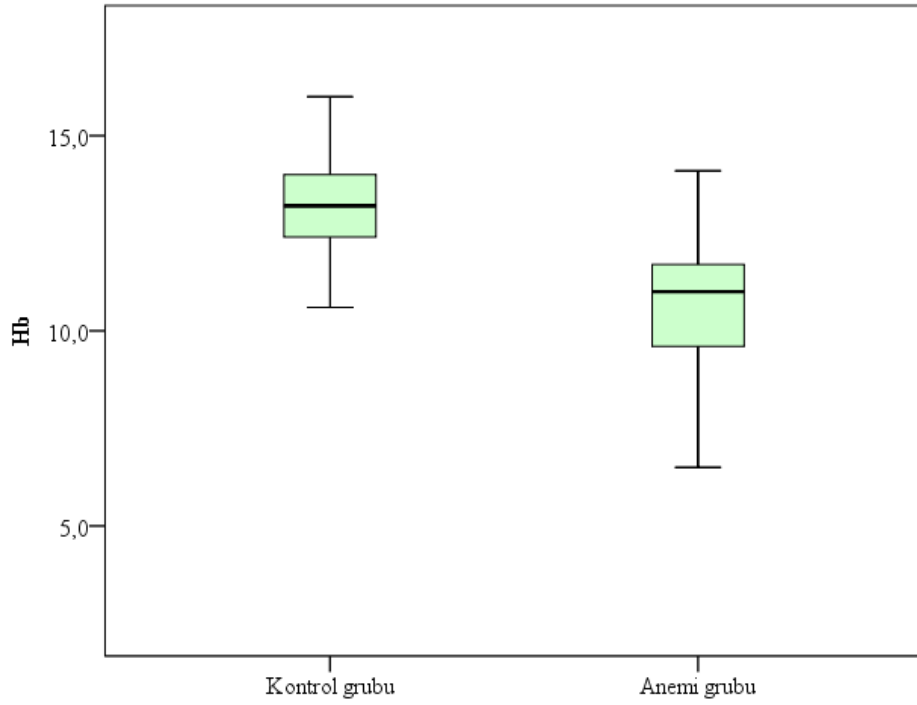
**Tablo 4.4.** Anemi ve kontrol grubunun kan parametrelerine göre karşılaştırılması

|                     | <b>Kontrol grubu<br/>(n=110)</b> | <b>Anemi grubu<br/>(n=110)</b> | <b>p*</b>        |
|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------|
|                     | Ortanca (IQR)                    | Ortanca (IQR)                  |                  |
| <b>Htc, IQR</b>     | 39,8 (37,3-41,8)                 | 34,1 (30,1-36,1)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Hb, IQR</b>      | 13,2 (12,4-14,0)                 | 11,0 (9,6-11,7)                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MCV, IQR</b>     | 81,8 (78,0-84,5)                 | 77,2 (72,3-80,3)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>RDW, IQR</b>     | 13,2 (12,7-13,8)                 | 15,0 (13,5-18,5)               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>KKD, Ort.±SS</b> | 7,6±0,3                          | 7,6±0,3                        | 0,410**          |

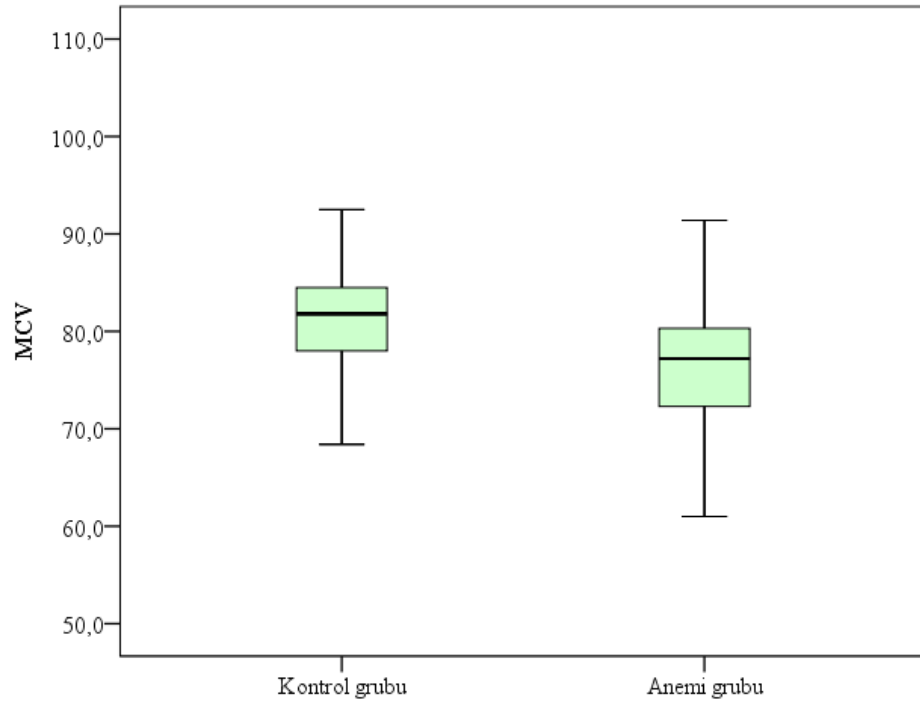
\*Mann Whitney U testi, \*\*Student t testi uygulanmıştır. IQR:Interquartile Range



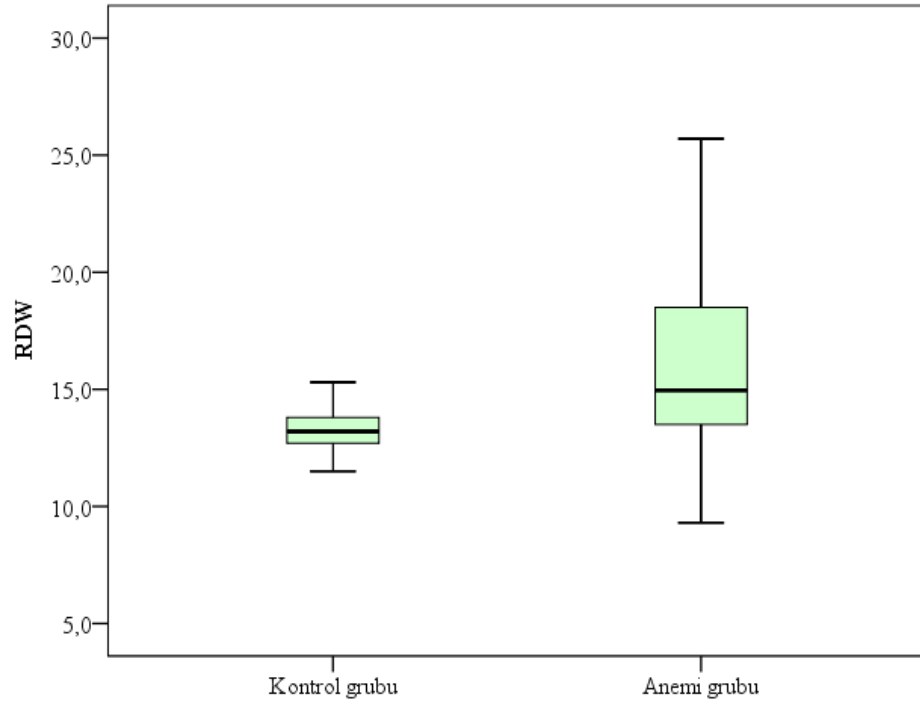
**Şekil 4.2.** Anemi ve kontrol grubunun Htc değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil4.3.** Anemi ve kontrol grubunun Hb değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.4.** Anemi ve kontrol grubunun MCV değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.5.** Anemi ve kontrol grubunun RDW değerlerinin karşılaştırılması

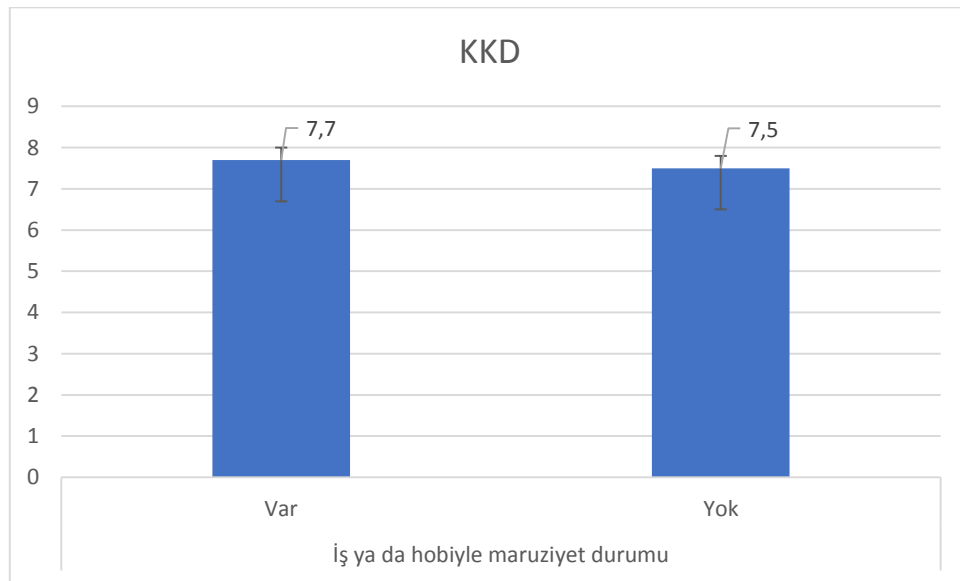
Yakınları ya da ebeveynleri iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalanların KKD'si kalmayanların KKD'sinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.6). Göçmen ya da mülteci olanların KKD'si göçmen ya da mülteci olmayanların KKD'sinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.7).

Yaş kategorisi ( $p=0,136$ ), cinsiyet ( $p=0,724$ ) ve yol kenarında oturma durumu ( $p=0,235$ ) ve KKD arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.5).

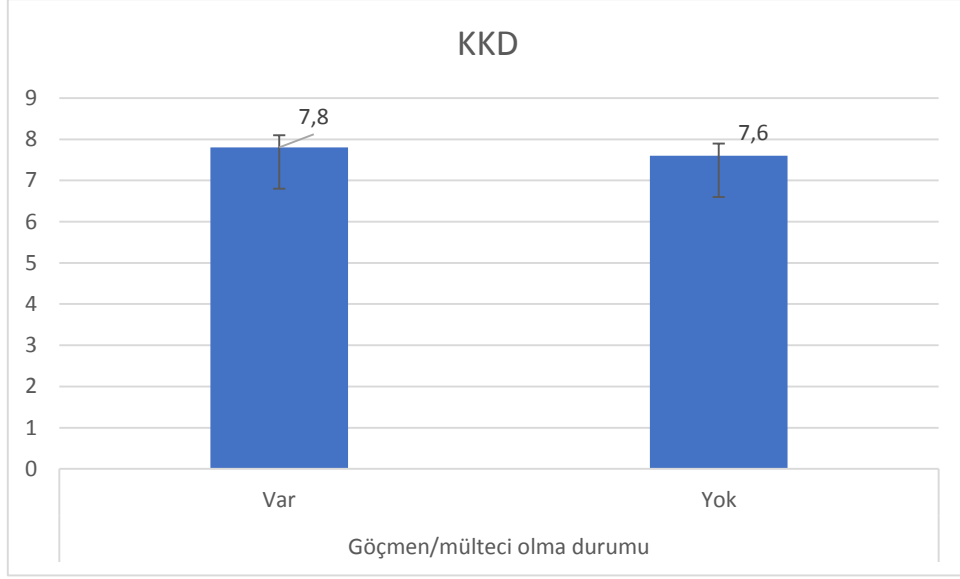
**Tablo 4.5.** Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların KKD'sinin çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

|                             |         | Pb      |  | p*     |
|-----------------------------|---------|---------|--|--------|
|                             |         | Ort±SS  |  |        |
| Yaş kategorisi              | ≤ 5 yaş | 7,6±0,3 |  | 0,136  |
|                             | ≥ 5 yaş | 7,6±0,3 |  |        |
| Cinsiyet                    | Kız     | 7,6±0,3 |  | 0,724  |
|                             | Erkek   | 7,6±0,3 |  |        |
| Yol kenarında oturma durumu | Var     | 7,6±0,3 |  | 0,235  |
|                             | Yok     | 7,6±0,3 |  |        |
| İş/hobiyle maruziyet durumu | Var     | 7,7±0,3 |  | <0,001 |
|                             | Yok     | 7,5±0,3 |  |        |
| Göçmen/mülteci olma durumu  | Var     | 7,8±0,3 |  | <0,001 |
|                             | Yok     | 7,6±0,3 |  |        |

\*Student t testi uygulanmıştır.



**Şekil 4.6.** İş ya da hobiye maruz kalma durumuna göre KKD'nin karşılaştırılması

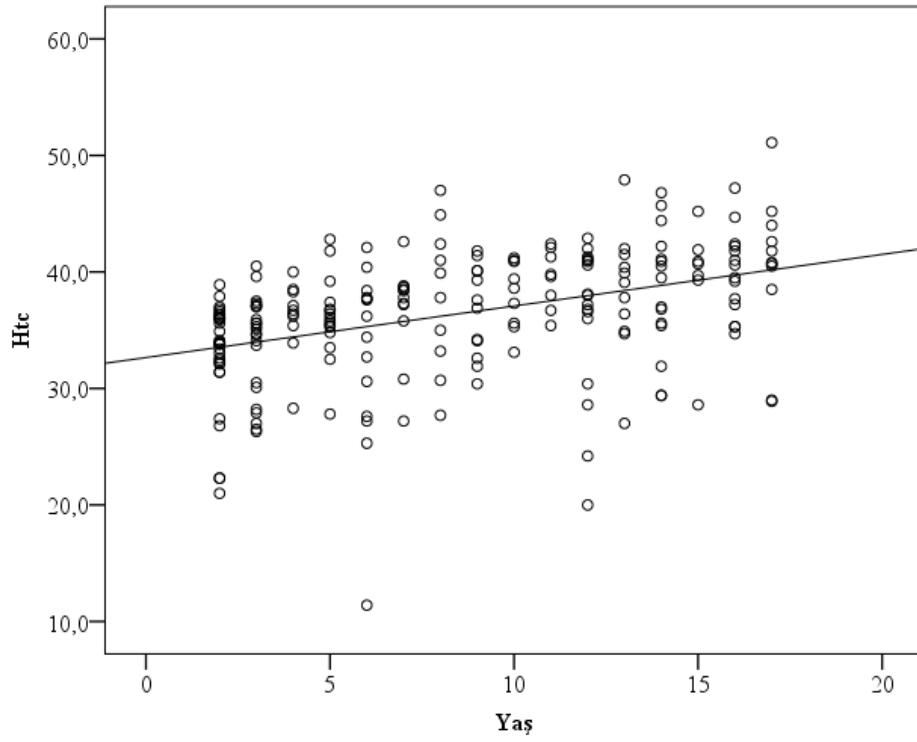


**Şekil 4.7.** Göçmen ya da mülteci olma durumuna göre KKD'nin karşılaştırılması

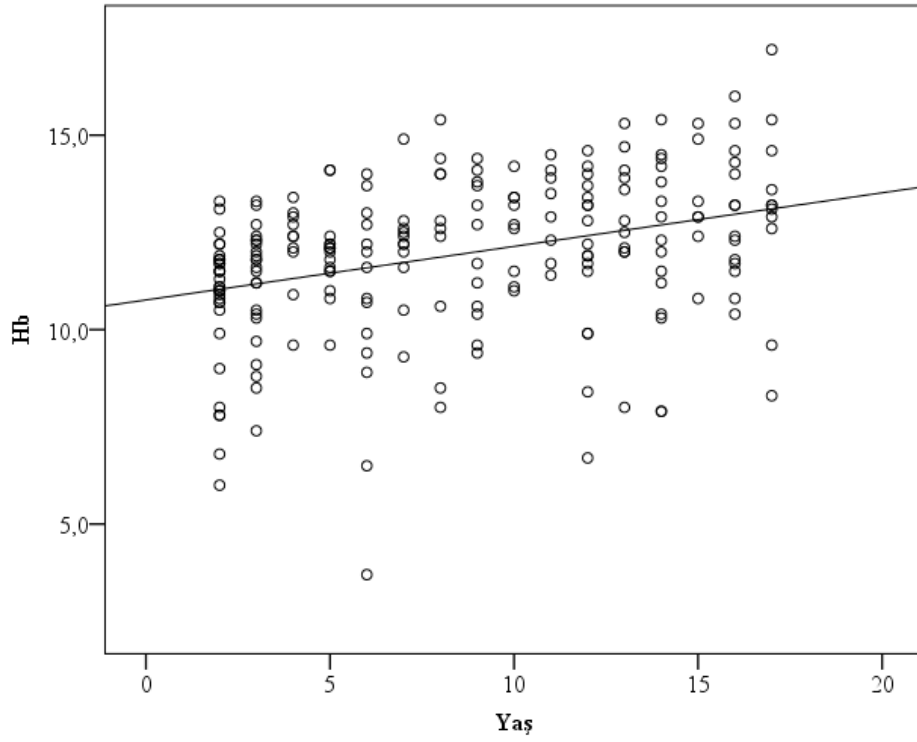
Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların yaşları ile Htc, Hb ve MCV değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Htc ile Hb ve MCV arasında pozitif yönde, Htc ile RDW arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Hb ile MCV arasında pozitif yönde, Hb ile RDW arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. MCV ile RDW arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 4.6, Şekil 4.8-16).

**Tablo 4.6.** Çalışmaya katılan katılımcıların ölçümsel verilerinin korelasyonu

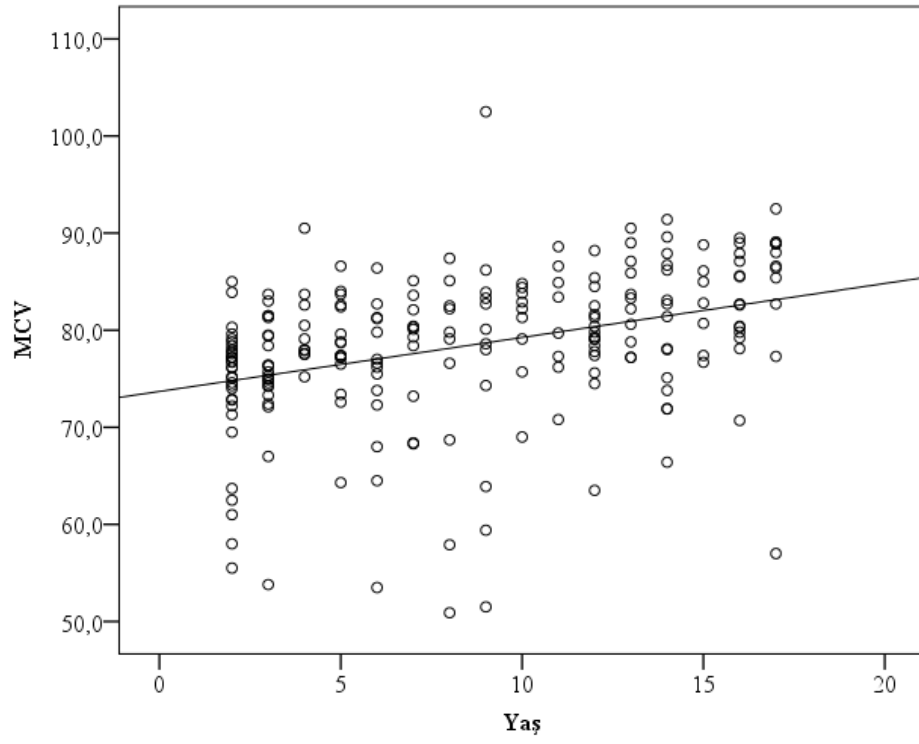
|     |   | Yaş              | Htc              | Hb               | MCV              | RDW   |
|-----|---|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Htc | r | <b>0,405</b>     |                  |                  |                  |       |
|     | p | <b>&lt;0,000</b> |                  |                  |                  |       |
| Hb  | r | <b>0,345</b>     | <b>0,953</b>     |                  |                  |       |
|     | p | <b>&lt;0,000</b> | <b>&lt;0,000</b> |                  |                  |       |
| MCV | r | <b>0,357</b>     | <b>0,417</b>     | <b>0,505</b>     |                  |       |
|     | p | <b>&lt;0,000</b> | <b>&lt;0,000</b> | <b>&lt;0,000</b> |                  |       |
| RDW | r | -0,087           | <b>-0,542</b>    | <b>-0,622</b>    | <b>-0,564</b>    |       |
|     | p | 0,198            | <b>&lt;0,000</b> | <b>&lt;0,000</b> | <b>&lt;0,000</b> |       |
| KKD | r | 0,071            | 0,066            | 0,069            | -0,044           | 0,021 |
|     | p | 0,291            | 0,329            | 0,306            | 0,513            | 0,757 |



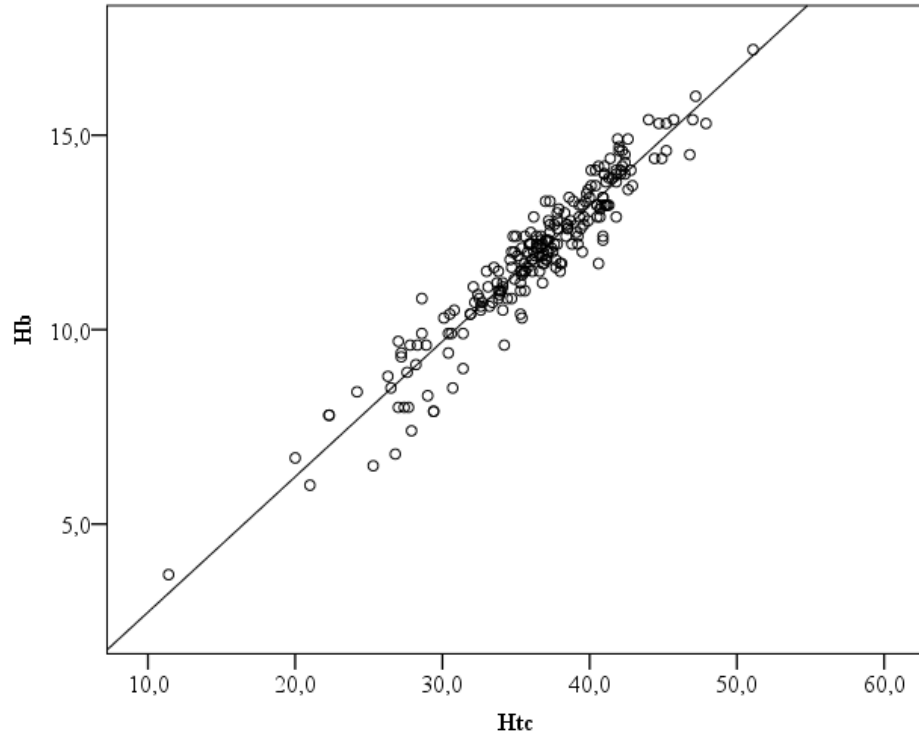
Şekil 4.8. Yaş ile Htc ilişkisi



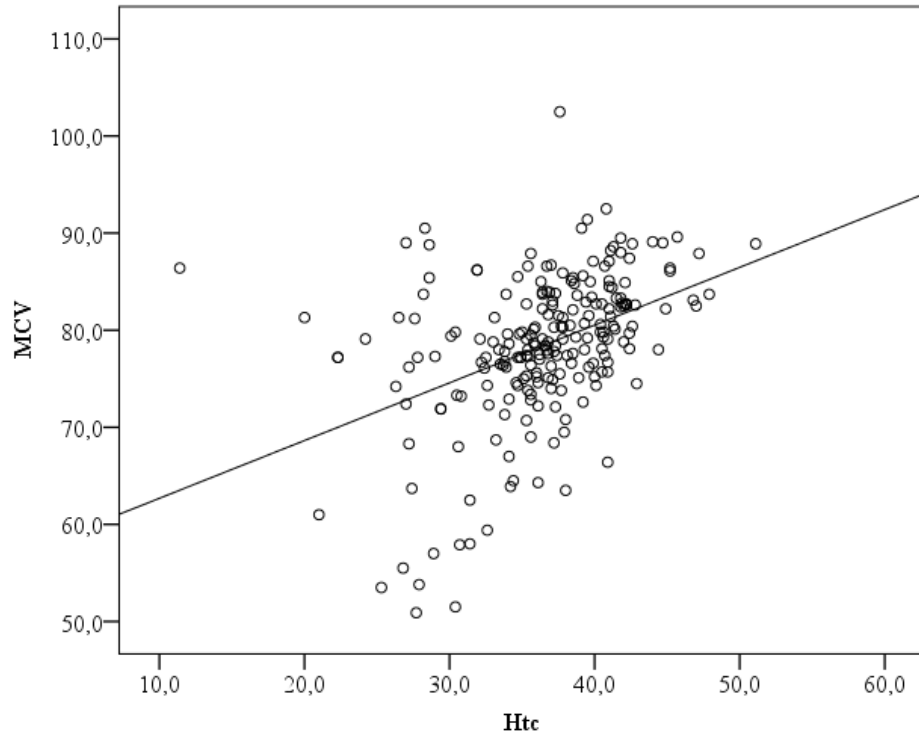
Şekil 4.9. Yaş ile Hb ilişkisi



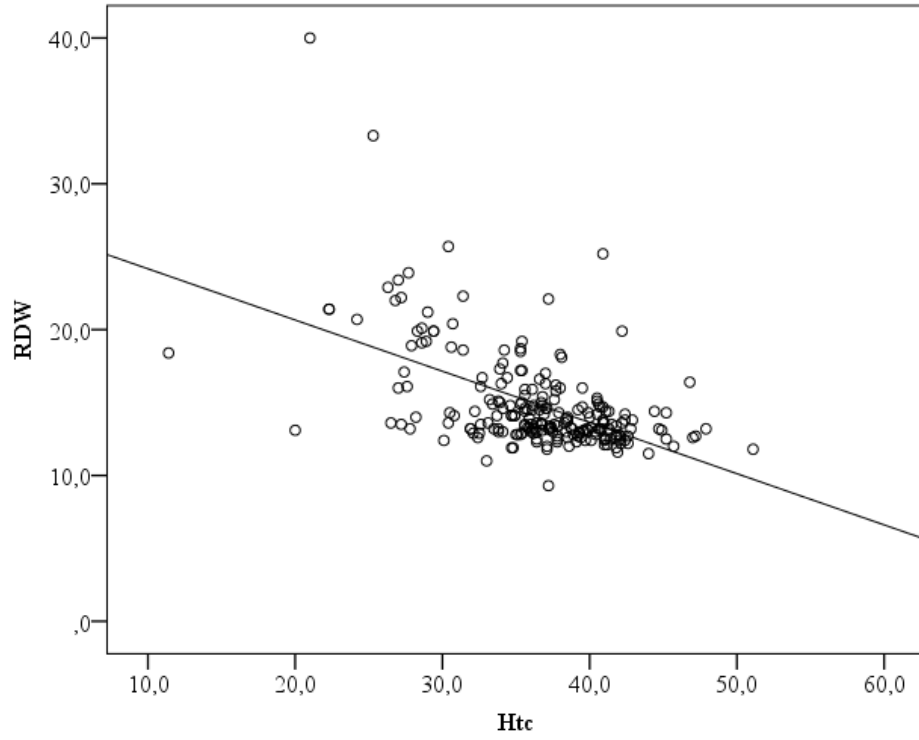
Şekil 4.10. Yaş ile MCV ilişkisi



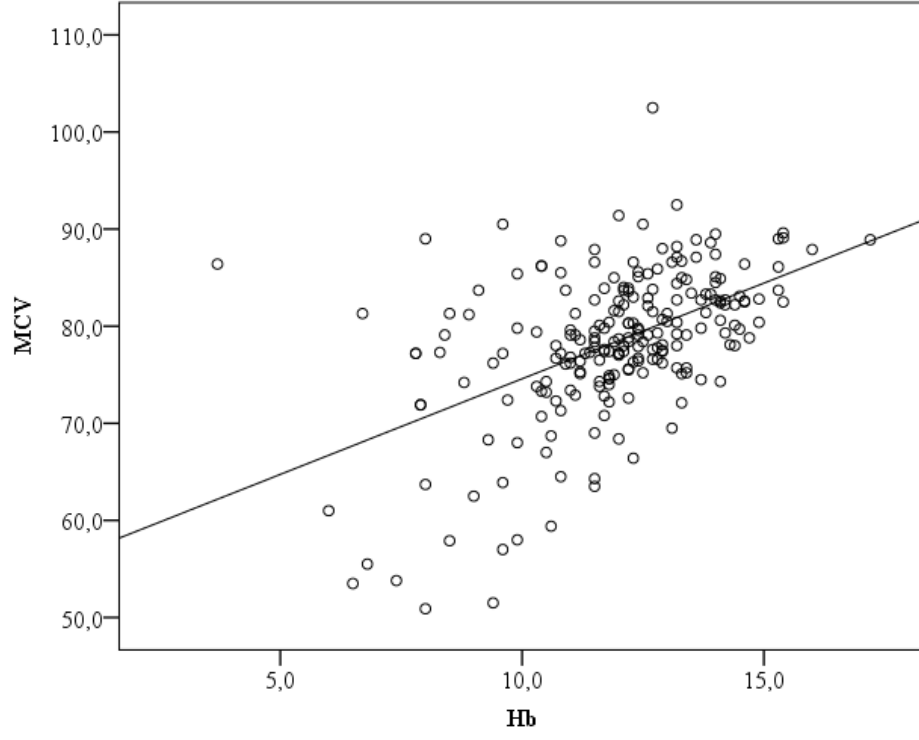
Şekil 4.11. Htc ile Hb ilişkisi



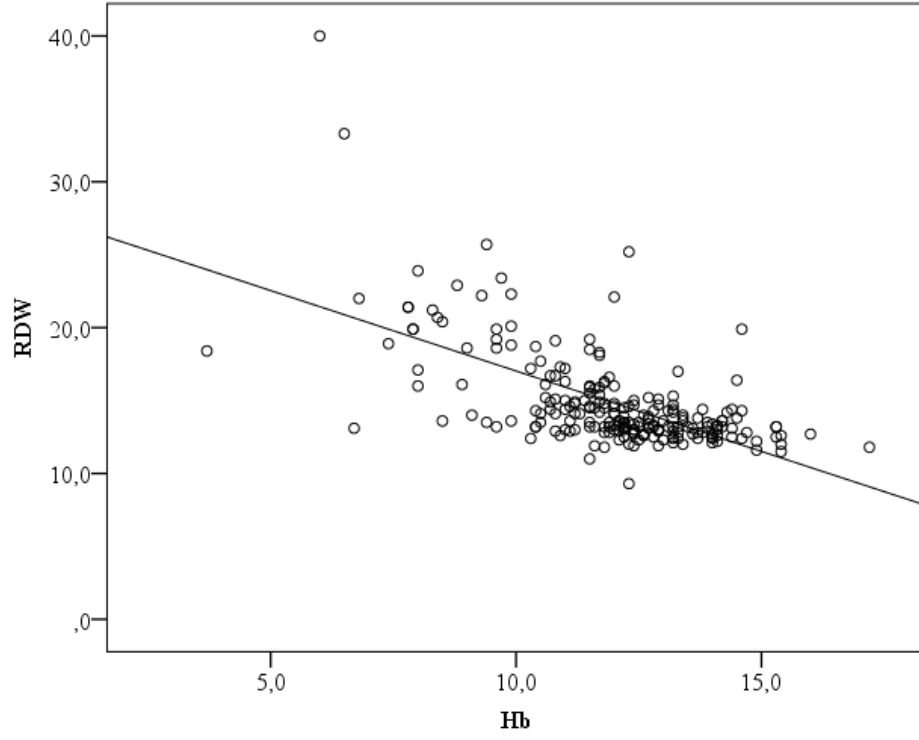
**Şekil 4.12.** Htc ile MCV ilişkisi



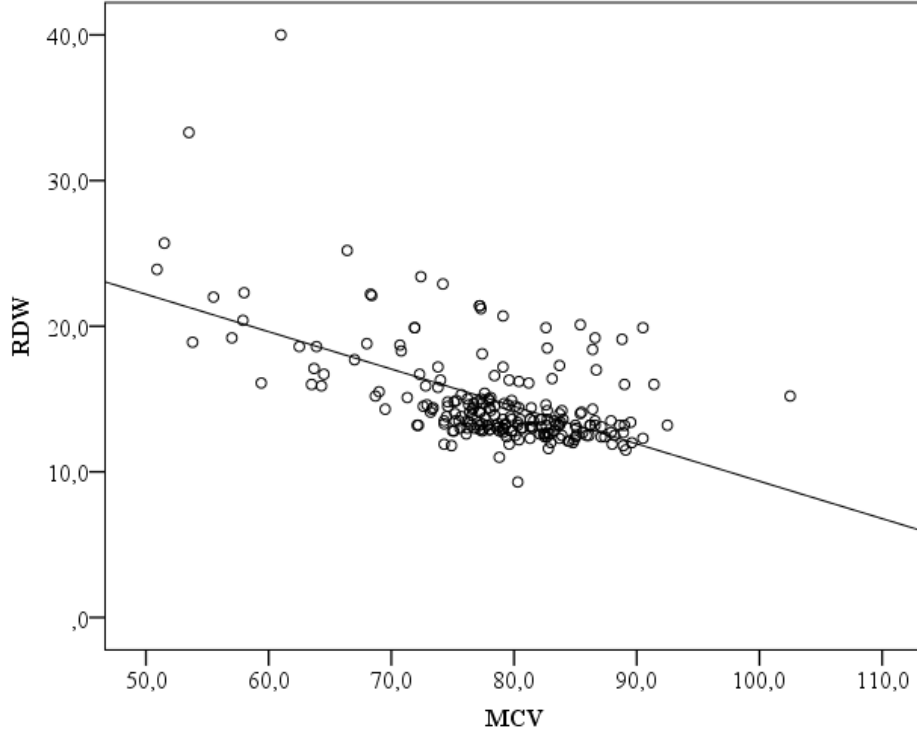
**Şekil 4.13.** Htc ile RDW ilişkisi



**Şekil 4.14.** Hb ile MCV ilişkisi



**Şekil 4.15.** Hb ile RDW ilişkisi

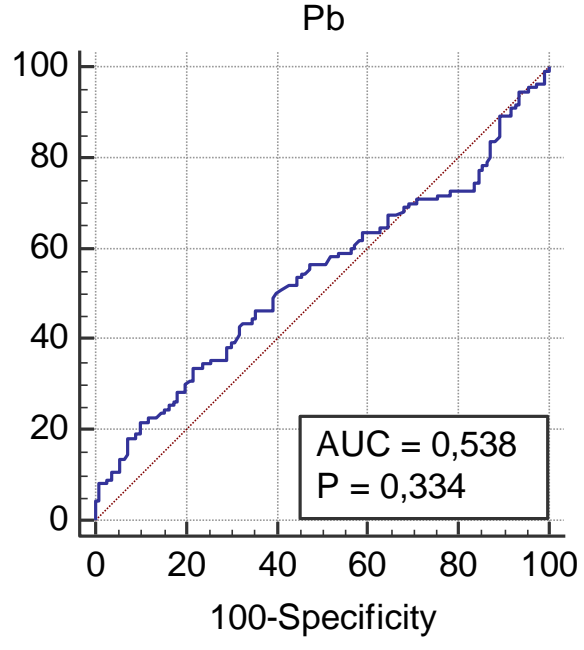


**Şekil 4.16.** MCV ile RDW ilişkisi

Anemili olma durumuna göre KKD üzerinden yapılan ROC analizine göre kesme noktası 7,274 olarak bulunmuştur. Bu kesme noktadaki duyarlılık %21,82 olarak, özgüllük ise %90,00 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %68,57 olarak, negatif prediktif değer ise %53,51 olarak bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,538 olarak bulunmuştur. KKD'nin anemi için tanısal değerinin olup olmadığı ROC analizi ile incelendiğinde herhangi bir tanısal değerinin olmadığı görülmektedir. ( $p=0,334$ , Tablo 4.7, Şekil 4.17).

**Tablo 4.7.** Anemi olma durumuna göre KKD'nin ROC analiz sonucu

|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| Kesme noktası                 | 7,274       |
| Duyarlılık                    | %21,82      |
| Özgüllük                      | %90,00      |
| Pozitif prediktif değer       | %68,57      |
| Negatif prediktif değer       | %53,51      |
| AUC (eğri altında kalan alan) | 0,538       |
| AUC %95 güven aralığı         | 0,470-0,605 |
| AUC p değeri                  | 0,334       |



Şekil 4.17. Anemi için KKD'nin ROC Eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız Malatya ve çevresinde sağlıklı ve mikrositik anemisi olan 2-17 yaş arası çocuklarda KKD'yi araştırmak, tıbbi müdahale gerektiren KKD'si olanları belirlemek ve iki grup arasında karşılaştırma yaparak KKD ile mikrositik anemi arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

ABD CDC, 2012 yılında çocuklarda kurşun maruziyetiyle ilgili güvenilir KKD üst sınırını 5 µg/dl (0,24 µmol/l) olarak belirlemiştir (72). Çalışmamızda tüm hastalarımızın KKD ortalaması 7,6±0,3 µg/dl bulundu. Güvenilir KKD için 5 µg/dl >97,5 persantil (8) kabul edildiğinde Malatya ve çevresinde yaşayan çocuklarda KKD'nin yüksek olduğu saptanmıştır.

Mikrositik anemi ayırıcı tanısında kurşun zehirlenmesi de bulunduğundan mikrositik anemisi olan çocuklarda KKD'nin, sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek olacağı hipotez edildi. Fakat çalışmanın sonucunda sağlıklı ve mikrositik anemisi olan çocukların KKD'si arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,410).

Çalışmamızda anemi grubunda da kontrol grubunda da KKD ortalaması 7,6±0,3 µg/dl olarak bulundu ve çocukların %100'ünde CDC referans değeri olan 5 µg/dl'nin üzerinde seviyeler vardı. Ülkemizde çocuklarda KKD ile ilgili yapılmış çalışmalara (37, 73-85) bakıldığında özellikle sanayi alanlarına yakın bölgelerde yaşayan çocuklarda KKD'nin yüksek olduğu raporlanmıştır (Tablo 5.1). Malatya'da 1998 yılında Balat ve ark.nın yaptığı çalışmada KKD ortalaması 21,8 µg/dl olarak bulunmuştur ve bizim çalışmamızdaki değerlerden yüksektir. KKD'deki bu azalmanın ülkemizde 2006 yılından itibaren kurşunsuz benzin kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Tablo 5.1.** Ülkemizde çocuklarda KKD ile ilgili yapılmış çalışmalar (37, 73-85)

| Araştırmacı | Yıl       | Yer           | Yaş (Yıl) | Olgu Sayısı | KKD ortalama (µg/dl) |
|-------------|-----------|---------------|-----------|-------------|----------------------|
| Vural       | 1987      | Ankara        | 2-14      | 56          | 19,35                |
| Göker       | 1995      | İstanbul      | 0,5-17    | 201         | 5,5                  |
| Onağ        | 1996      | Manisa        | 0-2       | 23          | 7,15                 |
|             |           |               | 3-6       | 28          | 7,2                  |
|             |           |               | 7-15      | 50          | 7,2                  |
| Can         | 1997      | Tekirdağ      | 1-6       | 158         | 29,6                 |
| Özmert      | 1998      | Ankara        | 7-8       | 118         | 3,8                  |
| Balat       | 1998      | Malatya       |           |             | 21,8                 |
| Özden       | 1998-2000 | İstanbul      | 0,8       | 242         | 3,92                 |
|             |           |               | 0,5       |             | 5,36                 |
|             |           |               | 1         |             | 6,44                 |
|             |           |               | 2         |             | 7,82                 |
| Özden       | 2000      | İstanbul      | 11-13     | 760         | 8,4                  |
| Can         | 2001      | Silivri       | 0,5-6     | 178         | 23,4                 |
| Kırel       | 2001      | Eskişehir     | 1-17      | 180         | 3,56                 |
| Yapıcı      | 2002      | Muğla/Yatağan | 0,5-6     | 3648        | 33,8-28,8            |
| Şanlı       | 2002      | Kırıkkale     | 7-16      | 533         | 2,54                 |
| Kısmet      | 2003      | Ankara        | 11-16     | 587         | 3,67                 |
| Turgut      | 2007      | Denizli       | 6,8       | 256         | 0,8-1,3              |
| Böttjer     | 2008      | İstanbul      | 9-12      | 110         | 1,50                 |
| Karaçayır   | 2009      | Kocaeli       | 2-6       |             |                      |
|             |           | Dilovası      |           | 156         | 7,30                 |
|             |           | Kandıra       |           | 104         | 4,17                 |

Dünyada yapılmış çalışmalara bakılacak olursa 2016 yılında ABD Wisconsin'de yapılan bir çalışmada, 6 yaşın altındaki 87.443 çocuğun %5'inde (n=4.353) KKD'nin >5 µg/dl olduğu tespit edilmiştir (86). Filistin'de 2019'da yapılan bir çalışmada (87), Gazze Şeridi'ndeki kurşun işleme birimlerine yakın yaşayan 326 çocuğa (%19,1) ve genel nüfusun olduğu bu birimlerden 500 m uzaktaki bir yerden 1.379 çocuğa (%80,9) KKD bakılmış ve ortalama KKD 10,4 µg/dl bulunmuştur. Toplam 440 çocuğun (%25,8) KKD'sinin ≥10 µg/dl olduğu, 1.265 çocuğun (%74,2) KKD'sinin <10 µg/dl olduğu bulunmuştur. Kurşun işleme birimlerine yakın yaşayan ve KKD'si ≥10 µg/dl olan çocuklarda KKD yüksekliği prevalansı %95,7 iken genel popülasyonda %9,3 olarak görülmüştür.

2007-2010 yılları arasında yürütülen bir çalışmada (89), ABD'deki 1-5 yaş arası yaklaşık 535.000 çocuğu içeren bir çalışmada katılımcıların yaklaşık %2,6'sında, KKD'nin  $\geq 5$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olduğu bulundu.

Menezes-Filho ve ark.nın (90) Brezilya'nın Simoes Filho kasabesindeki dört ilkokuldaki 7-12 yaş arasındaki 225 çocukta yaptıkları çalışmada KKD 1,15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  tespit edilmiş ve çocukların % 98,3'ünde CDC referans değeri olan 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında seviyeler bulunmuştur. Cinsiyetler arasında KKD açısından bir fark olmadığı ve KKD'nin yaşla zayıf pozitif korelasyonu olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada, yaşla pozitif korelasyonun, daha büyük çocukların dışarıda daha fazla oynama eğiliminde olmaları, bu durumun solunum yoluyla da toprak parçacıkları ile temaslarını artırması ile ilişkilendirilmişti (90). Bizim çalışmamızda hastalar kız (%50,9), erkek (%49,1) olarak gruplandırıldığında cinsiyetle KKD arasında ilişki ( $p=0,724$ ) gözlenmedi. Faslı çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da yaşla birlikte KKD'nin arttığı gösterilmiştir ve bu artıştan bebeklik döneminden sonra bağımsız çevre etkileşiminin artması sorumlu tutulmuştur (91). Kurşun zehirlenmesi risk faktörlerinden birinin 5 yaş altında olmak (8) olduğu bilindiğinden çalışmamızda tüm hastalar 5 yaş altı (%36,8) ve 5 yaş üstü (%63,2) olarak gruplandırıldı. Fakat gruplar arasında KKD açısından anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,136$ ). Mesleki kurşun maruziyetlerine sahip aile bireylerinin bulunduğu hanelerde yaşayan çocukların kurşun maruziyetini değerlendirmek için ABD'de, eve götürülen kurşun maruziyetlerine ilişkin 1987'den 1994'e kadar 10 çalışmanın meta-analizinde (92), kurşuna maruz kalan işçilerin ( $n=222$ ) çocukları ( $n=139$ ) ABD nüfusunun geneliyle kıyaslanmış, ABD nüfusun KKD ortalamasına (3,6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) göre bu grubun KKD ortalaması (9,3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve normal popülasyondaki çocuklarda KKD  $>10$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olan grubun oranı %21 iken bu ailelerin çocuklarında bu oran %52 olarak bulunmuştur. 2012'de Brezilya'nın Salvador bölgesinde metalurji fabrikasının olduğu alanda 1-11 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada KKD ortalaması 1,65  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuş ve KKD güvenli seviyede olmasına rağmen artan kurşun seviyeleri ile ilişkili olarak, yaş, sanayi bölgesi yakınında yaşamak, tütün içmek ve çevresel evsel atık yakılan bölgede olmak değişkenleri arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (93). Ji ve ark. (94) inşaat ve madencilik işçileri ile kurulum, bakım ve onarım zanaatları gibi mesleklerdeki işçilerin en yüksek kemik kurşun konsantrasyonlarına sahip olduğunu raporlamışlardır. Kurşun maruziyeti için "işten eve götürme" döngüsü tüm dünyada yaygın bir sorundur. NIOSH kurşuna maruz kalınan

işleri şöyle belirledi: Boyama, bina yenileme, yıkım, atış poligonu işleri, metal hurda kesme ve geri dönüştürme, sıhhi tesisat ve diğer endüstriyel alanlar. Kurşun maruziyetinin düşünüldüğü durumlarda kaynağı belirleyebilmek için aileye bu kaynaklar sorulmalıdır (3). Bizim çalışmamızda, çocukların yakınlarında %50,5 oranında meslek ya da hobi nedeniyle kurşun kaynaklarına maruziyet vardı. Yakınlarında kurşun kaynaklarına maruziyet olanların KKD ortalaması  $7,7\pm 0,3$  µg/dl, maruziyeti olmayanların KKD ortalaması  $7,5\pm 0,3$  µg/dl olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Bu durum çocukların kurşun maruziyetinde bir rol oynayabilir.

KKD ile Hb seviyesi arasındaki korelasyonun incelendiği bir çalışmada Hb seviyesi ile KKD arasında ( $p<0,001$ ) ters ve anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (95). Counter ve ark.nın araştırmasında (96) 88 çocuktan oluşan grupta KKD ve Hb seviyeleri arasında anlamlı bir ters korelasyon gözlemlendi ( $r=-0,292$ ,  $p=0,006$ ). Mumbai çocuklarında artan KKD ile Hb içeriğinde azalma eğilimi gözlemlendi (97). Jinping ve ark.nın yaptığı çalışmada (98) Hb, Fe ve KKD arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek KKD grubundaki Hb seviyesi önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ve Fe ile KKD'nin negatif korelasyonu tespit edilmiştir ( $r=0,091$ ,  $p=0,003$ ). Çalışmamızda KKD ile Hb seviyesi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p=0,306$ ). Demir düzeyi bakılmadığından MCV düşüklüğü ve RDW artışı DEA yönünde değerlendirildi. Ölçümsel korelasyonlar yapıldığında MCV ile KKD arasında ( $p=0,513$ ) ve RDW ile KKD arasında ( $p=0,757$ ) anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Bu ilişkinin olmamasında katılımcılarımızda anemiye sebep olabilecek düzeyde ( $\geq 10$  µg/dl) KKD'nin tespit edilmemiş olmasının etkisi olabilir.

Rondo ve ark.nın (99) Temmuz-Eylül 2001 arasında, Güney Brezilya Adrianopolis'te bir kurşun eritme tesisine yakın iki kırsal köyden 136 anemisi olan ve olmayan çocukta yaptığı kesitsel çalışmada, anemisi olan grupta KKD ortalaması  $0,50\pm 0,33$  µmol/l anemisi olmayan grupta ise  $0,47\pm 0,28$  µmol/l olarak bulunmuş, anemi ile yüksek KKD arasında ilişki olduğunu tespit edilmiştir ( $p < 0,017$ , 99).

Trafiğe yakın yerlerde, yüzeysel toprakta ve bitkilerde, kurşun düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100). Kaiser ve ark.nın yaptığı çalışmada toprak yeme, ebeveynin düşük eğitim seviyesi ve yoğun yollara yakınlık gibi bazı faktörlerin çocuklarda KDD ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (101). Çalışmamızda yol kenarında oturma ile KKD arasında anlamlı bir ilişki ( $p=0,235$ ) saptanmadı. Yol kenarında

oturmanın bir risk faktörü olarak görülmemesi kurşunsuz benzin kullanımını nedeniyle olabilir.

Hem boyalarda hem de çocukların plastik oyuncaklarında kurşun varlığı uluslararası toplumun dikkatini çeken önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kurşun bazı boyalarda ve plastik oyuncaklardaki kurşun konsantrasyonları dünya çapında çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Boyalarda ve plastik oyuncaklarda kurşun içeriğiyle ilgili yasal sınırlamalar ne olursa olsun dünyanın farklı yerlerinden yapılmış çalışmalar, bu iki maddede de izin verilen sınırların çok üzerinde önemli düzeyde kurşun olduğunu ortaya koymuştur. Fransa, Fas, Güney Afrika ve ABD gibi birçok ülkede çocuklarda plastik oyuncak maruziyeti sonrası kurşun zehirlenmesi vakaları bildirilmiştir. Ebeveynler arasında farkındalığın artırılması, çocuklarını plastik oyuncaklarla ve boya tozuyla oynamaktan kaynaklanan kurşun zehirlenmesinden korumak için koruyucu önlemler alabilmeleri açısından onlara konu hakkında bilgi vermek hayati önem taşır. Kurşun bazı boyaların aşamalı olarak kaldırılması ve dünya çapında çocukların plastik oyuncaklarındaki kurşun içeriğinin kontrolü konusunda hukuksal yaptırım getirilmesi de şiddetle tavsiye edilmektedir (102). Bozolan ve ark. (103) plastik oyuncaklar yoluyla çocuklarda meydana gelen potansiyel kurşun maruziyeti tehlikesine dikkat çekmek için yaptıkları çalışmada Türkiye (n=19) ve Çin (n=31) üretimi 50 ucuz plastik oyuncak Ankara'nın farklı yerlerinden satın almışlar, renklerine ve imal edildikleri ülkeye göre gruplandırıp incelemişler ve Türk markalı oyuncakların ve Çin markalı oyuncakların ortalama kurşun seviyeleri sırasıyla  $41,44 \pm 46,33$  mg/kg ve  $85,35 \pm 91,30$  mg/kg olarak bulunmuşlardır ( $p < 0,05$ ). Bu çalışmada siyah renkli oyuncaklar ( $144,01 \pm 121,61$  mg/kg), diğer renkte olanlar ( $54,31 \pm 61,26$  mg/kg) ile karşılaştırıldığında siyah renkli oyuncakların istatistiksel olarak daha yüksek kurşun seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur. Çalışmamızda plastik oyuncak maruziyeti sorgulandığında katılımcıların tamamının plastik oyuncak maruziyeti olduğunu söylemesi nedeniyle istatistiksel olarak bunun bir risk faktörü olduğu gösterilememiş olsa da tüm hastalarda KKD'nin güvenli aralığın üzerinde görülmesinde plastik oyuncak maruziyetinin bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Eski, bakımsız ya da tadilattan geçen konutlarda yaşayan birçok çocuk kurşuna maruz kalma açısından yüksek risk altındadır. 2007-2010 yılları arasında ABD'deki okul öncesi 1-5 yaş arası yaklaşık 535.000 çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada, çocukların %2,6'sında  $\geq 5$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  ( $\geq 50$  ppb) KKD tespit edilmiştir (72). Eski konutlarda yaşayan

çocukların, 5 µg/dl'yi aşan KKD'ye sahip olma riskinde artış yaşadığı tespit edilmiş ve 1950'den önce inşa edilen konutlarda yaşayan çocukların %15'inin KKD'si  $\geq 5$  µg/dl ( $\geq 50$  ppb) iken, 1950-1978 yılları arasında inşa edilen konutlarda yaşayan çocukların %4,2'sinin KKD'si  $\geq 5$  µg/dl olarak tespit edilmiştir (104). Bunun yanı sıra, Etchevers ve ark. (105) KDD'nin evde renk kaybı, eski ev tadilatı ve pasif sigara içiciliği ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışma, çocuğun yaşının küçük olması, düşük ekonomik durum, bina yaşı, kötüleşmiş boya varlığı, apartman tipi ve yakın zamanda yapılan tadilatın çocuklarda yüksek KDD ile ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Çalışmamızda her iki grupta da 1950'den önce yapılmış bir evde bulunmak ya da böyle bir evi düzenli ziyaret etme durumu sorulduğunda katılımcıların tamamının böyle bir maruziyeti olmadığı görüldü. Bu yüzden eski evde yaşamak ya da bulunmanın KKD ile ilişkisine bakılmadı.

Kurşuna maruziyet için bilinen risk faktörlerinden biri de göçmen ya da mülteci olmaktır (107). CDC, 6 ay-16 yaş arasındaki tüm mültecilerin, ABD'ye vardıklarında ve kalıcı konutlara yerleştirildikten 3-6 ay sonra KKD, anemi ve beslenme durumu açısından taramalarını tavsiye etmektedir (108). ABD Massachusetts'e yeni gelen mülteci çocuklar arasında yüksek KKD yaygınlığını tanımlamak için yapılan bir çalışmada, 2000-2007 yılları arasında Massachusetts'e gelen 7 yaşından küçük 1.148 mülteci çocuğa ilişkin verilerde yeni gelen mülteci çocuklar arasında KKD  $\geq 10$  µg/dl olan çocuk oranının %16 bulunduğu rapor edilmiştir (109). ABD Manchester, New Hampshire ve Rhode Island'da, aynı tip binalarda yaşayan 1.007 mülteci çocuk ve 953 mülteci olmayan çocuk üzerinde yapılan çalışmada mülteci çocukların, mülteci olmayan çocuklara kıyasla yüksek KKD'ne sahip oldukları bulunmuştur (110). Minnesota'daki mülteci çocuklar arasında KKD yüksekliğini araştırmak için, 2004-2007 yılları arasında Minnesota'ya gelen 1.256 çocukla ilgili verilerin incelendiği çalışmada mülteci çocukların yaklaşık %6'sının yüksek KKD'ye sahip olduğu gösterildi (111). Malatya ve çevresinde Suriye'deki savaştan sonra çok sayıda mülteci bulunmaktadır. Çalışmamızda mülteci çocuklar tüm hastaların %10,5'ini oluşturmaktadır. Anemi grubunda %9,1; kontrol grubunda %11,8 oranında göçmen ya da mülteci çocuk ve ergen vardı. Göçmen ya da mülteci olan hastaların KKD ortalaması  $7,8 \pm 0,3$  µg/dl, göçmen ya da mülteci olmayan hastaların KKD ortalaması ise  $7,6 \pm 0,3$  µg/dl olarak bulundu. Çalışmamızda göçmen ya da mülteci olmakla KKD arasında anlamlı ilişki ( $p < 0,001$ ) saptandı. Bu çocukların daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olabileceği var sayılarak demir ve kalsiyumdan fakir beslenme nedeniyle

daha yüksek risk altında oldukları ve temiz içme suyuna erişimde zorluklar yaşayabileceği düşünöldü. Ayrıca kurşunun yarılanma ömrü dikkate alındığında bu maruziyetin yıllar öncesinde göç ettikleri çevreden veya savaş ortamındaki maruziyetten kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların oyuncak maruziyeti mevcuttu ve hiçbir çocuk eski evde yaşamıyordu. Bu nedenle bu parametreler değerlendirilmelerde kullanılmadı.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Tüm katılımcılarda bakılan KKD  $7,6\pm 0,3$   $\mu\text{g/dl}$  olarak bulundu. Bu düzey güvenilir KKD için  $>97,5$  persantil kabul edildiğinde Malatya ve çevresinde yaşayan çocuklarda KKD'nin yüksek olduğunu gösterdi. Bu nedenle Malatya ve çevresinde kurşun kaynaklarının tespiti ve çocukların maruziyetinin engellenmesi için çalışmalar yapılmalıdır.
- Çalışmamızda KKD ile mikrositik anemi arasında anlamlı ilişki ( $p=0,410$ ) saptanmadı.
- Tüm katılımcılarda KKD ile ilişkili bulunan faktörler; göçmen ya da mülteci olmak ( $p<0,001$ ), iş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalmak ya da maruz kalan yakını olmak ( $p<0,001$ ) olarak bulundu. Bu sonuçlar dünyada bu konuda yapılmış çalışmalarla paralellik gösterdi. Bu sonuçlara göre göçmen ya da mülteci olan çocukların KKD'sine ilk sağlık kontrollerinde bakılmalı ve sonuçlara göre belirli aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca kurşun maruziyeti olan mesleklerle uğraşan ailelerin, kurşun maruziyetinin çocuk sağlığına etkileri hakkında bilgilendirilmesi ve bu maruziyeti engellemek için yapabilecekleri konusunda eğitilmeleri gerekmektedir.
- Bulunan KKD güvenilir aralığın üzerindedir fakat bu düzeylerde klinik belirti gözlenmeyecek olsa da çocukların bilişsel açıdan etkilenmelerinin önüne geçmek için ve kurşun maruziyetinin uzun dönemdeki etkileri göz önüne alınarak tarama programları başlatılmalıdır.
- Çocuk sağlığı ile çevre kirliliği arasında yadsınamayacak bir ilişki vardır. Kurşun maruziyetinin çocuklardaki geri dönüşümsüz etkileri düşünüldüğünde uygun önlemlerle engellenebilecek olması bu durumu önemli bir halk sağlığı problemi hâline getirmektedir. Bu konuda sağlık birimleriyle yerel yönetimler iş birliği içinde olmalıdır. Çalışmamız bu konuya dikkati çekmesi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Ericson JE, Shirahata H, Patterson CC. Skeletal concentrations of lead in ancient Peruvians. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(17):946-51.
2. Metintaş S, MA S. Kurşun ve çocuk sağlığı. *Sendrom*. 1995;5:68-71.
3. Hauptman M, Bruccoleri R, Woolf AD. An update on childhood lead poisoning. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2017;18(3):181-92.
4. Pediatrics AAP. Council on environmental health. Prevention of Childhood Lead Toxicity. *Pediatrics*. 2016; 38 (1): e20161493. *Pediatrics*. 2017;140(2).
5. Kara İH. Toplum sağlığı yönünden kurşun zehirlenmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2007;6(2):78-83.
6. Hon K, Fung C, Leung AK. Childhood lead poisoning: an overview. *Hong Kong Med J*. 2017;23(6):616-21.
7. Bar-on ME, Boyle RM. Are pediatricians ready for the new guidelines on lead poisoning? *Pediatrics*. 1994;93(2):178-82.
8. Mayans L. Lead poisoning in children. *American Family Physician*. 2019;100(1):24-30.
9. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T *Pediatrici*. 1993;2:2.
10. Andrews PJ, Citerio G. Intracranial pressure. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(9):1730-3.
11. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*. Cilt 2: Nobel Tıp Kitabevi; 1989.
12. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S, et al. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2000;10(4):194-8.
13. Dikker O, Vardar M, Usta M, Dağ H. Hemoglobin Varyant Analiz Yöntemleri. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 32(3), 161-166.
14. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*. 2008;112(10):3927-38.

15. Patiroğlu T, Özcan A. Yenidoğan Döneminde Hematopoez ve Yenidoğanda Tam Kan Sayımı. İçinde: Yenidoğan Hematolojisi. 2016:483-493.
16. Orkun H, Nathan D, Ginsburg D, Look A, Fisher D, Lux S. Diagnostic approach to the anemic patient. Nathan and Oski's Hematology of İnfancy and Childhood 7th ed Saunders Elsevier. 2009:455-66.
17. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier; 2005.
18. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson Textbook of Pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.
19. LY S. Çocukta anemiye yaklaşım: sınıflama ve ayırıcı tanı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. 2001:19-20.
20. Benoist B, McLean E, Egll I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. 2008.
21. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. Türk Pediatri Arşivi. 2015;50(1):11-9.
22. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of Iron Therapy on Behavior. Pediatrics. 1983;71(6):877.
23. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. Child Development. 1998;69(1):24-36.
24. Council NR. Committee on Measuring Lead in Critical Populations. Measuring Lead Exposure in Infants, Children and Other Sensitive Populations. 1993.
25. Gogte S, Basu N, Sinclair S, Ghai O, Bhide N. Blood lead levels of children with pica and surma use. The Indian Journal of Pediatrics. 1991;58(4):513-9.
26. Berney B. Round and round it goes: The epidemiology of childhood lead poisoning, 1950-1990. The Milbank Quarterly. 1993:3-39.
27. Council NR. Measuring lead exposure in infants, children, and other sensitive populations: National Academies Press; 1993.
28. Manton W. Total contribution of airborne lead to blood lead. Occupational and Environmental Medicine. 1985;42(3):168-72.
29. Flaherty E. Safety first: the consumer product safety improvement act of 2008. Loy Consumer L Rev. 2008;21:372.

30. Ettinger AS, Wengrovitz AM. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. 2010.
31. Lanphear BP, Matte TD, Rogers J, Clickner RP, Dietz B, Bornschein RL, et al. The contribution of lead-contaminated house dust and residential soil to children's blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environmental Research-New York*. 1998;79:51-68.
32. Clark C, Bornschein R, Succop P, Hee SQ, Hammond P, Peace B. Condition and type of housing as an indicator of potential environmental lead exposure and pediatric blood lead levels. *Environmental Research*. 1985;38(1):46-53.
33. Control CfD, . CDC. Preventing lead poisoning in young children: a statement: The Centers; 1991.
34. Bushnell P, Jaeger R. Hazards to health from environmental lead exposure: a review of recent literature. *Veterinary and Human Toxicology*. 1986;28(3):255.
35. Hertzman C, Ward H, Ames N, Kelly S, Yates C. Childhood lead exposure in Trail revisited. *Canadian Journal of Public Health= Revue canadienne de sante publique*. 1991;82(6):385.
36. GE Y. Silivri merkezde yaşıyan 6 ay-6 yaş arası çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi prevalansı–Bir epidemiolojik çalışma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk sağlığı Uzmanlık Tezi İstanbul. 1999.
37. Göker Ş. İstanbul çocuklarında kan kurşun taraması. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Uzmanlık Tezi. 1996.
38. Pizzol M, Thomsen M, Andersen MS. Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. *Science of the Total Environment*. 2010;408(22):5478-88.
39. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017;54(7-8):506-28.
40. Halmo L, Nappe TM. Lead Toxicity. 2019.
41. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 2003;126(1):5-19.

42. de Souza A, Narvencar KP, Desai PK, D'Costa Z, Nilajkar G. Adult lead encephalopathy. *Neurological Research*. 2013;35(1):54-8.
43. Valentine WN, Paglia D, Fink K, Madokoro G. Lead poisoning: association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency, and intraerythrocytic accumulation of pyrimidines. *The Journal of Clinical Investigation*. 1976;58(4):926-32.
44. Nolan C, Shaikh Z. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms. *Toxicology*. 1992;73(2):127-46.
45. Bellinger D. Lead Pediatrics 113: 1016–1022. Find this article online. 2004.
46. Şanlı C, Hıznel S, Albayrak M. Kurşun ve çocuk sağlığı. *STED Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2005;14:70-5.
47. Gomaa A, Hu H, Bellinger D, Schwartz J, Tsaih S-W, Gonzalez-Cossio T, et al. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics*. 2002;110(1):110-8.
48. Osman K, Pawlas K, Schütz A, Gazdzik M, Sokal JA, Vahter M. Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. *Environmental Research*. 1999;80(1):1-8.
49. Feldman RG, Hayes MK, Younes R, Aldrich FD. Lead neuropathy in adults and children. *Archives of Neurology*. 1977;34(8):481-8.
50. Erickson L, Thompson T. A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2005;10(4):171-82.
51. Betts P, Astley R, Raine D. Lead intoxication in children in Birmingham. *Br Med J*. 1973;1(5850):402-6.
52. Rosen JF. Metabolic abnormalities in lead toxic children: public health implications. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1989;65(10):1067.
53. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dl in US children and adolescents. *Public Health Reports*. 2000;115(6):521.
54. Hernberg S, Nikkanen J. Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions. *The Lancet*. 1970;295(7637):63-4.

55. Labbe R. Lead poisoning mechanisms. *Clinical Chemistry*. 1990;36(11):1870-5.
56. Slobozhanina E, Kozlova N, Lukyanenko L, Oleksiuk O, Gabbianelli R, Fedeli D, et al. Lead-induced changes in human erythrocytes and lymphocytes. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*. 2005;25(2):109-14.
57. Lubran MM. Lead toxicity and heme biosynthesis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1980;10(5):402-13.
58. Elinder C, Alvestrand A. Environmental lead exposure and chronic renal disease. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(18):1810.
59. Yapici G, Can G, Sahin U. Asymptomatic lead poisoning in children. *Cerrahpaşa The Journal of Medical*. 2002;33(3):197-204.
60. Needleman H. Lead poisoning. *Annu Rev Med*. 2004;55:209-22.
61. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, Puzas JE. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(11):1200-3.
62. Hu H, Rabinowitz M, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environmental Health Perspectives*. 1998;106(1):1-8.
63. Reid R. Global child health: challenges and goals in the 1990s. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1994;36(2):93.
64. Çamurdan AD. Çocuk Sağlığı ve Kurşun. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 1(1):48-56.
65. Markowitz M. Lead poisoning. *Pediatrics in Review*. 2000;21(10):327.
66. Özmert E, Tuncer M, Yurdakök K. Habitat II'nin ardından: Kentleşme ve çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1996;39:601-11.
67. Health CoE. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics*. 2005;116(4):1036-46.
68. Tong S, Schirnding YEv, Prapamontol T. Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78:1068-77.

69. Health AAoPCoE. Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics*. 2005;116(4):1036.
70. Lead WI. Environmental health criteria 165. International Programme on Chemical Safety Geneva: World Health Organization. 1995.
71. Arslan AK, Yaşar Ş, Çolak C, Yoloğlu S. WSSPAS: an interactive web application for sample size and power analysis with R using shiny. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik*. 2018;10(3):224-46.
72. Betts KS. CDC updates guidelines for children's lead exposure. National Institute of Environmental Health Sciences; 2012.
73. Vural N, Güvendik G. Ankara 'da yaşayan çocuklarda kurşun absorpsiyonunun çevre kirliliği ile ilgisinin araştırılması. *Ulusal Çevre Sempozyumu, Adana Kasım*. 1994.
74. Onağ A, Oksel F, Taneli B, Hakerlerler H. Environmental exposure to cadmium and lead in the pediatric age group. *Water, Air and Soil Pollution*. 1998;105(3-4):661-5.
75. Can G, Yapıcı G, Şahin Ü. Tekirdağ ili merkezinde yaşayan 1-6 yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi, I. *Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi, Ankara*. 1997:9.
76. Balat A, Gül A, Özgen Ü, Küçükboy Z, Eğri M. Malatya ili şehir merkezi ve köylerinde yaşayan çocuklar ile çiraklarda kan kurşun düzeylerinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*. 1998;15:203-5.
77. Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y. Ankara'da ilkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(1):20-3.
78. Yapıcı G, Can G, Kiziler AR, Aydemir B, Timur İH, Kaypmaz A. Lead and cadmium exposure in children living around a coal-mining area in Yatağan, Turkey. *Toxicology and Industrial Health*. 2006;22(8):357-62.
79. Özden TA, Issever H, Gökçay G, Saner G. Longitudinal analyses of blood-lead levels and risk factors for lead poisoning in healthy children under two years of age. *Indoor and Built Environment*. 2004;13(4):303-8.
80. Özden T, Kılıc A, Toparlık D, Gökçay G, Saner G. Blood lead levels in school children. *Indoor and Built Environment*. 2004;13(2):149-54.

81. Yapıcı G, Can G, Kızıler A, Demircan Ç, Uğurlu F, Özdemir H, et al., editors. Prevalence of asymptomatic lead poisoning among 6 months-6 years old children in Silivri. International Public Health Congress—Health; 2000.
82. Kirel B, Aksit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. Turk J Pediatr. 2005;47(2):125-31.
83. Kısmet E., Karataş M., Demirkaya E., Atay A., Ünay B., Aydın A. Ankara'da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2004;46:33-37.
84. Turgut S, Polat A, Inan M, Turgut G, Emmungil G, Bican M, et al. Interaction between anemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. The Indian Journal of Pediatrics. 2007;74(9):827-30.
85. Dilovası KN. Kandıra'da Yaşayan İki-Altı Yaş Arasındaki Çocuklarda Kan Kurşun Düzeyi ve Anemi İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kocaeli. 2009.
86. Christensen K, Coons MJ, Walsh RO, Meiman J, Neary E. Childhood lead poisoning in Wisconsin. WMJ. 2019;118(1):16-20.
87. Safi JM, Yassin MM, El-Nahhal YZ, Abed YA, Safi MJ, Suleiman HD. Childhood lead poisoning in Gaza strip, the Palestinian authority. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2019;54:118-25.
88. Ohtsu M, Mise N, Ikegami A, Mizuno A, Kobayashi Y, Nakagi Y, et al. Oral exposure to lead for Japanese children and pregnant women, estimated using duplicate food portions and house dust analyses. Environmental Health and Preventive Medicine. 2019;24(1):72.
89. Pediatrics AAo. Prevention of childhood lead toxicity. Pediatrics. 2020;145(6).
90. Menezes-Filho JA, Carvalho CF, Rodrigues JL, Araújo CF, Dos Santos NR, Lima CS, et al. Environmental co-exposure to lead and manganese and intellectual deficit in school-aged children. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018;15(11):2418.
91. Zaida F, Chadrame S, Sedki A, Lekouch N, Bureau F, Arhan P, et al. Lead and aluminium levels in infants' hair, diet, and the local environment in the Moroccan city of Marrakech. Science of the Total Environment. 2007;377(2-3):152-8.

92. Roscoe RJ, Gittleman JL, Deddens JA, Petersen MR, Halperin WE. Blood lead levels among children of lead-exposed workers: A meta-analysis. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999;36(4):475-81.
93. Menezes-Filho JA, de Sousa Viana GF, Paes CR. Determinants of lead exposure in children on the outskirts of Salvador, Brazil. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2012;184(4):2593-603.
94. Ji JS, Schwartz J, Sparrow D, Hu H, Weisskopf MG. Occupational determinants of cumulative lead exposure: Analysis of bone lead among men in the VA normative aging study. *Journal of occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(4):435.
95. Kutllovci-Zogaj D, Krasniqi S, Elezaj I, Ramadani N, Gjergji T, Zogaj D, et al. Correlation between blood lead level and hemoglobin level in Mitrovica children. *Medical Archives*. 2014;68(5):324.
96. Counter S, Buchanan L, Ortega F, Rifai N. Blood lead and hemoglobin levels in Andean children with chronic lead intoxication. *Neurotoxicology*. 2000;21(3):301-8.
97. Tripathi R, Raghunath R, Mahapatra S, Sadasivan S. Blood lead and its effect on Cd, Cu, Zn, Fe and hemoglobin levels of children. *Science of the Total Environment*. 2001;277(1-3):161-8.
98. Ye J, Du C, Wang L, Li Z, Huang S, Wang H, et al. Relationship of Blood Levels of Pb with Cu, Zn, Ca, Mg, Fe, and Hb in Children Aged 0~ 6 Years from Wuhan, China. *Biological Trace Element Research*. 2015;164(1):18-24.
99. Rondó PH, Carvalho MdFH, Souza MC, Moraes F. Lead, hemoglobin, zinc protoporphyrin and ferritin concentrations in children. *Revista de Saude Publica*. 2006;40(1):71-6.
100. Işıklı B, Demir T, Berber A, Kalyoncu C. Yol kenarı toprak ve bitkilerinde kurşun birikimi. VI Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Adana, Nisan. 1998;414.
101. Kaiser R, Henderson AK, Daley WR, Naughton M, Khan MH, Rahman M, et al. Blood lead levels of primary school children in Dhaka, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*. 2001;109(6):563-6.

102. Njati SY, Maguta MM. Lead-based paints and children's PVC toys are potential sources of domestic lead poisoning—A review. *Environmental Pollution*. 2019;249:1091-105.
103. Bozalan M, Türksoy V, Yüksel B, Güvendik G, Söylemezoğlu T. Alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yumuşak plastik oyuncaklarda kurşun düzeylerinin ön değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2019;243.
104. Jones RL, Homa DM, Meyer PA, Brody DJ, Caldwell KL, Pirkle JL, et al. Trends in blood lead levels and blood lead testing among US children aged 1 to 5 years, 1988–2004. *Pediatrics*. 2009;123(3):e376-e85.
105. Etchevers A, Bretin P, Lecoffre C, Bidondo M-L, Le Strat Y, Glorennec P, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2014;217(4-5):528-37.
106. Dixon SL, Gaitens JM, Jacobs DE, Strauss W, Nagaraja J, Pivetz T, et al. Exposure of US children to residential dust lead, 1999–2004: II. The contribution of lead-contaminated dust to children's blood lead levels. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(3):468-74.
107. McClure LF, Niles JK, Kaufman HW. Blood lead levels in young children: US, 2009-2015. *The Journal of Pediatrics*. 2016;175:173-81.
108. Control CDC, Prevention. Guidelines for the US domestic medical examination for newly arriving refugees. Atlanta, GA, USA. 2016.
109. Eisenberg KW, van Wijngaarden E, Fisher SG, Korfmacher KS, Campbell JR, Fernandez ID, et al. Blood lead levels of refugee children resettled in Massachusetts, 2000 to 2007. *American Journal of Public Health*. 2011;101(1):48-54.
110. Raymond JS, Kennedy C, Brown MJ. Blood lead level analysis among refugee children resettled in New Hampshire and Rhode Island. *Public Health Nursing*. 2013;30(1):70-9.
111. Proue M, Jones-Webb R, Oberg C. Blood lead screening among newly arrived refugees in Minnesota. *Minnesota Medicine*. 2010;93(6):42-6.



## EKLER

### Ek-1. Anket Formu

#### ANKET FORMU

|   |             |              |
|---|-------------|--------------|
| Dosya numarası  |             |              |
| Ad ve Soyad   |             |              |
| Yaş   |             |              |
| Cinsiyet  | <b>K</b>    | <b>E</b>     |
| Plastik oyuncak maruziyeti var mı?  | <b>Evet</b> | <b>Hayır</b> |
| Eviniz yol kenarında mı?  | <b>Evet</b> | <b>Hayır</b> |
| İş ya da hobi nedeniyle kurşuna maruz kalan yakınınız var mı?   | <b>Evet</b> | <b>Hayır</b> |
| 1950' den önce yapılmış bir evde mi oturuyorsunuz ya da böyle bir evi düzenli ziyaret ediyor musunuz? | <b>Evet</b> | <b>Hayır</b> |
| Göçmen ya da mülteci misiniz?   | <b>Evet</b> | <b>Hayır</b> |

## Ek-2. Gönüllüleri Bilgilendirici Yazılı Onam Formu

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ<br/>SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLAN<br/>KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU<br/>BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU</p> |  |
|---|---|---|

1. Sizi Prof. Dr. Arzu Akyay ve Dr. Ayşe Kübra Açık tarafından yürütülen “Malatya bölgesindeki sağlıklı ve mikrositik anemisi olan 2-17 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyinin karşılaştırılması” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonar herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkına sahipsiniz. 18 yaşının altındaki Katılımcı/Gönüllülerin, Velayet veya Vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı ile kullanılacaktır. Araştırma yayımlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. Bir şahısa verilmeyecektir.**

2. 1. **ARAŞTIRMANIN ADI:** “Malatya bölgesindeki sağlıklı ve mikrositik anemisi olan 2-17 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyinin karşılaştırılması”  
2. **KATILIMCI SAYISI:** Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 110 mikrositik anemili çocuk, 110 sağlıklı çocuk.

3. **ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ:** Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 ay’dır.

4. **ARAŞTIRMANIN AMACI:** Çalışmamızda mikrositik anemisi olan 2-17 yaş grubu çocuklar ve hiçbir yakıması olmayan, sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen 2-17 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyi bakılarak, karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### 5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir; gönüllü olarak çocuğunuzdan kan alınmasını kabul etmeniz yeterlidir.

### 6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamızda 2-17 yaş arasındaki mikrositik anemisi olan çocuklar ve sağlam çocukların kan kurşun düzeyi bakılarak karşılaştırılacaktır.

### 7. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Kan alınan bölgede geçici ağrı, şişlik ve kızamıklık oluşabilir

### 8. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa gereken masraflar Dr. Ayşe Kübra AÇIK tarafından karşılanacaktır.

### 9. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:**



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSEL OLAN  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR VE YAYIN ETİK KURULU  
BİLGİLENDİRİCİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU



Dr. Ayşe Kübra AÇIK

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TÖTM ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

İştel: 0422 341 06 60 CepTel:0534 980 60 36

**ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana; çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı Kabul ediyorum.

| GÖNÜLLÜ    |  | İMZASI/TARİH |
|------------|--|--------------|
| ADI-SOYADI |  |              |
| ADRES      |  |              |
| TELEFON    |  |              |
| TARİH      |  |              |

| VELİ/ VASİ (Varsa) |  | İMZASI/TARİH |
|--------------------|--|--------------|
| ADI-SOYADI         |  |              |
| ADRES              |  |              |
| TELEFON            |  |              |
| TARİH              |  |              |

| ARAŞTIRMACI          |  | İMZASI/TARİH |
|----------------------|--|--------------|
| ADI-SOYADI ve GÖREVİ | ARAŞ. GÖR. DR. AYŞE KÜBRA AÇIK   |              |
| ADRES                | İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TÖTM ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD BATTALGAZİ/MALATYA |              |
| TELEFON              | 0534 980 60 36   |              |
| TARİH                |  |              |

### Ek-3. Etik Kurul Onayı

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Malatya ve Çevresinde Mikrositik Anemili ve Sağlıklı Çocuklarda Kan Kurşun Düzeyinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2018/65  |

|                      |                  |  |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                    |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye |
|                      | TELEFON          | +90 422 341 06 60 / 1219                                   |
|                      | FAKS             | +90 422 341 00 36  |
|                      | E-POSTA          | ins.etik@inonu.edu.tr                                      |

|   |   |   |  |                                       |  |  |
|---|---|---|--|---------------------------------------|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                     | Prof. Dr. Arzu AKYAY                              |  |                                       |  |  |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                     | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk Hematolojisi |  |                                       |  |  |
|   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                   | MALATYA   |  |                                       |  |  |
|   | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI   |   |  |                                       |  |  |
|   | DESTEKLEYİCİ  |   |  |                                       |  |  |
|   | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kayıtlardan destek alanlar için) |   |  |                                       |  |  |
|   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ  |   |  |                                       |  |  |
|   | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ   | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |  |
|   |   | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |  |
|   |   | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |  |
| FAZ 4   |   | <input type="checkbox"/>                          |  |                                       |  |  |
| Güçlemsel ilaç çalışması  |   | <input type="checkbox"/>                          |  |                                       |  |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırmaları  |   | <input type="checkbox"/>                          |  |                                       |  |  |
| In vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |   | <input type="checkbox"/>                          |  |                                       |  |  |
| İlaç dışı klinik araştırma  | <input type="checkbox"/>  |   |  |                                       |  |  |
| Diger ise belirtiniz:   |   |   |  |                                       |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER   | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>  | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>             | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |  |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saad YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|  |  |  |                   |                                 |                                    |                                |
|--|--|--|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI  |  | Malatya ve Çevresinde Mikrositik Anemili ve Sağlıklı Çocuklarda Kan Kurşun Düzeyinin Araştırılması |                   |                                 |                                    |                                |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU   |  | 2018/65  |                   |                                 |                                    |                                |
| DEĞERLENDİRİLE N BELGELER  | Belge Adı  | Tarihi   | Yersiyon Numarası | Dili                            |                                    |                                |
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|  | OLGU RAPOR FORMU   |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|  | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER   | Belge Adı  | Açıklama   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | SİGORTA  | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | ILAN   | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>   |                   |                                 |                                    |                                |
| DİĞER:   | <input type="checkbox"/>   |  |                   |                                 |                                    |                                |
| KARAR BELGELERİ  | Karar No:2018/65   | Tarihi: 04.08.2021   |                   |                                 |                                    |                                |
|  | Yukarıda bilgilen verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırılmasına/çalışmasına gerekçe, arıza, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmayan olgular araştırılmasına/çalışmasına başvuru dosyasında belirtilen amaçlarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |  |                   |                                 |                                    |                                |
| İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |  |  |                   |                                 |                                    |                                |
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>   |  |  |                   |                                 |                                    |                                |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI   | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyileştirici Klinik Uygulamaların Kılavuzları  |  |                   |                                 |                                    |                                |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:  | Prof. Dr. Saim YOLOĞLU   |  |                   |                                 |                                    |                                |

| Unvanı/Adı/Soyadı                               | Uzmanlık Alanı      | Kurumu                              | Cinsiyet   | Araştırma ile İlgili   | Katılım *  | İmza |
|---|---------------------|-------------------------------------|--|--|--|------|
| Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)                 | Biyostatistik       | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Mevlan Filiz GENC (Başkan Yardımcısı) | İlaç Sağlığı        | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN                         | İç Hastalıkları     | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Sedat YILDIZ                          | Fizyoloji           | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Barış ÖZTÜRK                          | Mikrobiyoloji       | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Mehmet ÖZEL                           | Histoloji           | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU                    | Oncoloji            | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Yılmaz TAHER                          | Çocuk Sağ. ve Hast. | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT                    | Genel Cerrahi       | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)              | Top Tıbbi ve Etik   | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

|                                  |  |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Malatya ve Çevresinde Mikrositik Anemili ve Sağlıklı Çocuklarda Kan Kurşun Düzeyinin Araştırılması |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2018/65  |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |
| Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU          | Kadın Hastalıkları ve Doğum  | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN      | Tıbbi Farmakoloji  | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Ecz. Necla DENİZ                 | Eczacı   | Serbest Eczacı                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Abdullah DEMİREL                 | Hukuk  | Serbest Avukat                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Mehmet KODAL                     | Sivil Öye  | Apartman Görevlisi               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |