



**KARABÜK ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ PEDIATRİK
GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURAN İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ
OLAN İNFANTLARDA VE ANNELERİNDE KAN
KURŞUN DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

**2023
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Eylem SEVİNÇ**

**KARABÜK ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İNEK
SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ OLAN İNFANTLARDA VE ANNELERİNDE
KAN KURŞUN DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

NURCİHAN KENDİRLİ YILDIZ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Eylem SEVİNÇ**

**T.C.
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalında
Tıpta Uzmanlık Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Nisan 2023**

Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ tarafından hazırlanan “KARABÜK ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İNEK SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ OLAN İNFANTLARDA VE ANNELERİNDE KAN KURŞUN DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI” başlıklı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Eylem SEVİNÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışman Yardımcısı

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KORKUT
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği Aile Hekimliği Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK tezi olarak kabul edilmiştir. 27/04/2023

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Habibe İNCİ (KBÜ)

Üye : Doç. Dr. Eylem Sevinç (KBÜ)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Burcu KORKUT (KBÜ)

Bu tez Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu tarafından **TIPTA UZMANLIK** tezi olarak onaylanmıştır.

Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Orhan ÖNALAN



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ

ÖZET

Tıpta Uzmanlık Tezi

**KARABÜK ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İNEK
SÜTÜ PROTEİN ALERJİSİ OLAN İNFANTLARDA VE ANNELERİNDE
KAN KURŞUN DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ

**Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı**

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Eylem SEVİNÇ

Tez Danışman Yardımcısı:

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KORKUT

Nisan 2023, 105 sayfa

Giriş ve Amaç: Son yıllarda hem insan vücudundaki kurşun miktarı hem de alerjik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Çoğunlukla asemptomatik olan ve özellikle bebekler ve hamile kadınlar için zararlı olan kurşun zehirlenmesi hemen hemen her organı veya sistemi etkilemesine rağmen, kurşun maruziyetinin besin alerjisi dahil alerjik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği hakkında çok az şey bilinmektedir. Çalışmamızın ilk amacı, inek sütü proteini alerjisi (İSPA) olan bebeklerde ve annelerinde kan kurşun düzeylerini (KKD) ölçmek ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. İkincil amaç ise İSPA olan ve olmayan infantlarda ve annelerinde asemptomatik kurşun zehirlenmesinin olup olmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İSPA'lı 55 infant ve annesi ile benzer yaş ve cinsiyette 38 sağlıklı infant ve annesi kontrol grubu olarak alınmıştır. İSPA teşhisi, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) Kılavuzu: İSPA'nın Teşhisi ve Yönetimi'ne göre yapılmıştır. KKD'ler bir grafit fırın (THERMO SCIENTIFIC ICE 3400 AA) kullanılarak atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS) kullanılarak ölçülmüştür. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) asemptomatik kurşun zehirlenmesi için KKD eşik düzeyini çocuklar için 3,5 µg/dL ve yetişkinler için 5 µg/dL olarak belirlemiş olup, infantlar için KKD'ler $\leq 3,5\mu\text{g/dL}$ ve $>3,5\mu\text{g/dL}$, anneler için KKD'ler $\leq 5\mu\text{g/dL}$ ve $>5\mu\text{g/dL}$ olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Çalışma Karabük Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 18.11.2021 tarihinde Karar No: 2021/724 ile onaylanmıştır. Tüm anneler yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Bulgular: 55 İSPA grubu infantının (21 kız; %38) ve 38 kontrol grubu infantının (20 kız; %52) ortalama yaşı sırasıyla 6 (2-11) ay ve 7 (1-11) aydı. İSPA grubundaki infantlarda ortalama KKD'ler kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [sırasıyla 0.69 (0.30-1.68) vs 0.97 (0.31- 4.44) $p= 0.02$]. İSPA grubundaki annelerde ise medyan KKD'ler kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [sırasıyla 0.94 (0.25-8.84) vs 1.18 (0.64-3.71) $p= 0.008$]. İSPA'lı tüm infantlarda ve kontrol grubundaki 36 (%94) infantta KKD 3,5 µg/dL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. İSPA grubundaki tüm annelerde ve kontrol grubundaki 37 (%97) annede KKD 5 µg/dL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. İSPA grubundaki infantların KKD'leri ile annelerinin KKD'leri arasındaki korelasyon analizi anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($r=0,03$ $P = 0,804$).

Sonuç: İSPA'lı infantlar ve annelerinde KKD'lerin alerjik hastalıklardaki rolünü araştırdığımız bu çalışmada, İSPA'lı infantlar ve annelerinde kontrol grubuna göre KKD'lerinin önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca İSPA'lı infantlar ile annelerinin KKD'leri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Bunlara ek olarak İSPA'lı infantlar ve annelerinin hiçbirinde kurşun zehirlenmesine rastlanmamıştır. Her ne kadar İSPA'lı çocuklarda kurşun maruziyetinin değerlendirildiği başka bir çalışma olmasa da bazı çalışmalarda kurşun maruziyetinin alerjik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği görüşü mevcuttur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu

görüşü desteklememektedir. Kurşuna maruz kalmanın besin alerjenlerine duyarlılığı artırıp artırmayacağını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler : Anne, Kan Kurşun Düzeyi, İnfant, İnek Sütü
Protein Alerjisi

Bilim Kodu : 1004



ABSTRACT

Ph. D. Thesis

**INVESTIGATION OF BLOOD LEAD LEVEL IN INFANTS WITH COW'S
MILK PROTEIN ALLERGY AND THEIR MOTHERS APPLIED TO
KARABÜK UNIVERSITY EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL
PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY POLYCLINIC**

Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ

**Karabük University Faculty of Medicine
Department of Family Medicine**

Thesis Advisor:

Assoc. Prof. Dr. Eylem SEVİNÇ

Assist. Prof. Dr. Burcu KORKUT

April 2023, 105 Pages

Objective and Study: Both the amount of lead in the human body and the incidence of allergic diseases has increased in recent years. Despite fact that lead poisoning which is mostly asymptomatic and particularly harmful to infants and pregnant women affects virtually every organ or system, little is known about lead exposure could be a risk factor for allergic diseases including food allergy. The first aim of the study was to measure the blood lead levels (BLLs) in infants with cow's milk protein allergy (CMPA) and their mothers and compare them with controls. And the second aim was to reveal asymptomatic lead poisoning in infants with or without CMPA and their mothers.

Methods: A total of 55 infants with CMPA and their mothers were enrolled in the study together with 38 age-matched healthy infants and their mothers as a control group. The CMPA diagnosis was conducted according to the ESPGHAN Guideline: Diagnosis and Management of CMPA. BLLs were measured using a graphite furnace atomic absorption spectrometer (THERMO SCIENTIFIC ICE 3400 AA). Since the Centers for Disease Control and Prevention has set the threshold level for asymptomatic lead poisoning at 3.5 µg/dL for children and 5 µg/dL for adults, the BLLs of infants were classified into 2 categories: ≤ 3.5 µg/dL, and higher than 3.5 µg/dL. For mothers, BLLs were classified into 2 categories: ≤ 5 µg/dL, and higher than 5 µg/dL. The study was approved by the Ethics Committee of Karabuk University, under file no. 2021/ 724. All mothers provided written informed consent.

Results: The median ages of the 55 CMPA infants (21 female; 38 %) and 38 controls (20 female; 52%) were 6 (2-11) months and 7 (1-11) months, respectively. The median BLLs in the infants with CMPA group was significantly lower in control [0.69 (0.30-1.68) vs 0.97 (0.31- 4.44) p= 0.02 respectively]. The median BLLs in the mothers with CMPA group was significantly lower in control [0.94 (0.25-8.84) vs 1.18 (0.64-3.71) p= 0.008 respectively]. The BLLs were below 3.5 µg/dL in all infants with CMPA and 36 (94%) infants in the control group. The BLLs were below 5 µg/dL in all mothers with CMPA group and 37 (97%) mothers in the control group. Correlation analysis between the BLLs of infants and BLLs of their mothers in CMPA group have revealed no significant relation (r=0.03 P = 0.804).

Conclusions: No studies to date have analysed BLLs in infants with CMPA and their mothers. Interestingly, we found that the BLLs of infants with CMPA and their mothers have significantly lower BLLs than controls. Moreover in the CMPA group, we did not find a correlation between the BLLs of infants with CMPA and their mothers. Furthermore, none of the infants with CMPA and their mothers had asymptomatic lead poisoning. We think that the findings of the present study do not support the view that lead exposure could be a risk factor for allergic diseases like CMPA. Nevertheless, more studies are required to determine whether exposure to lead could increase susceptibility to food allergens.

Key Word : Blood Lead Level, Cow's Milk Protein
Allergy, Infants, Mother

ScienceCode : 1004



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, uzman olduğumda nelerle karşılaşabileceğimi ve akademik bir çalışmaya nasıl yaklaşacağımı gösteren Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Habibe İNCİ'ye,

Şu an kliniğimizde görev almayan, hekimliği etik kurallar çerçevesinde uygulamayı benimle paylaşarak örnek olan hem mesleki hem de manevi olarak desteğini hissettiğim hocam Prof. Dr. Didem ADAHAN'a,

Tezimin başlangıcından bitimine kadar, zorlu günler geçirdiği zamanlarda bile her yazdığım bölümü büyük bir dikkatle inceleyip yol gösteren, her ihtiyaç duyduğumda ulaşabildiğim, bana istatistik nasıl yapılır, makale nasıl yazılırı öğreten, rotasyonum sırasında ve sonrasında da eğitimime büyük önem veren, yanına ne zaman gitsem bana bir ufuk açan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Eylem SEVİNÇ'e,

Tezimle ilgili tüm aşamalarda destek olup yol gösteren, konu seçme aşamasından başlayıp proje yazım aşamasında da devam eden emeği ile günlerce birlikte çalıştığımız, asistanlık eğitimim sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerini bana aktaran, tez danışman yardımcım Dr. Öğr. Üyesi Burcu KORKUT'a,

Tezimde verileri saklama, transfer ve çalışılması süresince yardım edip bilgilerini ve desteğini esirgemeyen, samimiyetini hep hissettiğim Karabük Üniversitesi'nden ayrılan Dr. Sedat ÖZDEMİR'e,

Tezimin veri toplama aşamasında ve rotasyon eğitimim sırasında bana destek olan, çocukları sevmeyi ve çocuklara emek vermenin değerini öğreten Dr. Sedef BAYAR başta olmak üzere Pediatri Anabilim Dalı uzman ekibine ve hep güleryüzleriyle karşılaştığım, veri toplamada büyük emeği olan Pediatri hemşire ve görevli ekibine,

Pandemide başladığımız zorlu asistanlık eğitiminde yan yana çalıştığımız, Karabük Üniversitesi'nden ayrılan Dr. Şeymanur ÖZKAN İSLAM'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Hayatımda her aşamada bana yol gösterip, tezimde de büyük destek veren ağabeyim Düzce Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KENDİRLİ'ye ve her zaman benimle olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme,

Öğrencilik yıllarımdan beri benimle aynı yolda yürüyen, her zorluğu beraber aştığım, hayatımda beni hep bir adım ileri taşıyan, en büyük destekçim ve mutluluk kaynağım değerli eşim Dr. Muhammet YILDIZ'a

Teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Karabük Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından KBÜBAP-22-ABP-003 nolu proje ile desteklenmiştir.

Dr. Nurcihan KENDİRLİ YILDIZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xviii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. KURŞUN.....	3
2.1.1. Kurşun Kullanımının Tarihçesi	3
2.1.2. Türkiye’de Kurşunla İlgili Standartlar.....	5
2.1.3. Kurşun Kaynakları.....	8
2.1.3.1. Benzin	8
2.1.3.2. Hava	9
2.1.3.3. Toprak.....	10
2.1.3.4. Boyalar	11
2.1.3.5. Besinler	11
2.1.3.6. Su	12
2.1.3.7. Diğer Kaynaklar.....	13
2.1.4. Kurşunun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	14
2.1.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkiler	14
2.1.4.2. Hematolojik Etkiler.....	15
2.1.4.3. Renal Etkiler	16
2.1.4.4. Kardiyovasküler Etkiler	17
2.1.4.5. Endokrin Etkiler.....	17

2.1.4.6. Retroproduktif ve Teratojen Etkiler	18
2.1.4.7. Diğer Etkiler.....	19
2.1.5. Kurşun Metabolizması	20
2.1.5.1. Kurşun Emilimi.....	20
2.1.5.2. Kurşun Dağılımı.....	21
2.1.5.3. Kurşun Atılımı	21
2.1.6. Kurşun ve Hücre Metabolizması	23
2.1.7. Kurşun Zehirlenmesi.....	23
2.1.7.1. İnorganik Kurşun Zehirlenmesi	24
2.1.7.2. Organik Kurşun Zehirlenmesi.....	24
2.1.7.3. Kurşun Zehirlenmesinin Klinik Bulguları	24
2.1.7.4. Tedavi	25
2.1.7.4.1. Şelasyon Ajanları	27
2.1.7.4.2. Şelasyon Sonrası İzlem	29
2.1.8. Kurşun Zehirlenmesinden Korunma.....	29
2.1.9. Kurşun Ölçüm Yöntemleri.....	31
2.1.9.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri.....	32
2.1.9.2. Eritrosit Protoporfirin Analizi.....	32
2.1.9.3.Kalsiyum Disodyum EDTA Provakatif Şelasyon Testi.....	33
2.1.9.4. X-Işını Floresan Ölçümleri	33
2.2. BESİN ALERJİLERİ.....	34
2.2.1. Besin Alerjilerinin Tarihçesi.....	34
2.2.2. Besin Alerjisinin Epidemiyolojisi.....	35
2.2.3. Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar	36
2.2.3.1. Besin İlişkili Anaflaksi	36
2.2.3.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri	37
2.2.3.2.1. İge Aracılı Gastrointestinal Aşırı Duyarlılık.....	38
2.2.3.2.2. Eosinofilik Özafajit.....	38
2.2.3.2.3.Eozinifilik Gastroenterit.....	39
2.2.3.2.4. Besin Proteini İlişkili Alerjik Protokolit (BPIAP).....	39
2.2.3.2.5. Besin Proteini İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES)	40
2.2.3.2.6. Oral Alerji Sendromu (OAS).....	40
2.2.3.3. Kutanöz Reaksiyonlar	41

2.2.3.3.1. Akut Ürtiker	41
2.2.3.3.2. Anjiyoödem.....	41
2.2.3.3.3. Atopik Dermatit	42
2.2.3.4. Solunum Yoluyla İlgili Semptomlar	42
2.2.3.4.1. Astım.....	42
2.2.3.4.2. Heiner Sendromu	43
2.2.4. İnek Sütü Protein Alerjisi ve Tanımlanması	43
2.2.5. İnek Sütünün Alerjenlerinin Kimyasal Özellikleri Ve Karakterleri ..	43
2.2.6. Süt Proteinleri ile Diğer Besin Grupları Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar	44
2.2.7. İnek Sütü Protein Alerjisinin Fizyopatolojisi	44
2.2.8. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması	44
2.2.9. Mukozal Bariyer	45
2.2.10. Oral Tolerans	46
2.2.11. İnek Sütü Protein Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları	46
2.2.11.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar.....	47
2.2.11.2. IgE Aracılı Olmayan Reaksiyonlar (Gecikmiş Hipersensitivite)..	48
2.2.11.3. Tip II Antijen-Antikor Bağımlı Sitotoksik Reaksiyonlar	48
2.2.11.4. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı İle Oluşan Reaksiyonlar	48
2.2.11.5. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları	49
2.2.12. İnek Sütü Protein Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar	49
2.2.12.1. Akut Alerjik Reaksiyonlar	50
2.2.12.1.1. Anaflaksi	50
2.2.12.2. İnek Sütü Protein Alerjisinde Gastrointestinal Reaksiyonlar	50
2.2.12.1.3. Ige Aracılı Solunumsal Reaksiyonlar	52
2.2.12.1.4. Ige Aracılı Cilt Reaksiyonları	52
2.2.12.2. Non-Ige Aracılı İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular.....	52
2.2.12.2.1. Atopik Dermatit	52
2.2.12.2.2. Gastrointestinal Reaksiyonlar	53
2.2.13. İnek Sütü Protein Alerjisinde Tanı	53
2.2.13.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	55
2.2.13.2. Deri Prick Testi	55

2.2.13.3. Alerjene Spesifik Ige Ölçümü.....	56
2.2.13.4. Oral Besin Yükleme Testi.....	56
2.2.14. İnek Sütü Protein Alerjisinde Tedavi.....	57
2.2.14.1. Eliminasyon Diyeti	57
2.2.15. İnek Sütü Protein Alerjisinde Doğal Seyir.....	58
 BÖLÜM 3	59
GEREÇ VE YÖNTEM	59
 BÖLÜM 4	61
BULGULAR.....	61
 BÖLÜM 5	67
TARTIŞMA	67
 BÖLÜM 6	74
SONUÇ VE ÖNERİLER	74
 KAYNAKLAR	75
EKLER.....	103

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Kurşunun vücuttan emilimi, dağıtımı ve atılımı	22
Şekil 2. İmmünolojik yanıt tiplerine göre İSPA'nın sınıflandırması	47
Şekil 3. İSPA'dan şüphelenilen bebeklerin ESPGHAN kriterlerine göre değerlendirilmesi	54
Şekil 4. Çalışma ve kontrol gruplarına göre infantların ortalama kan kurşun düzeyleri.....	62
Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarına göre annelerin ortalama kan kurşun düzeyleri	63
Şekil 6. Kategorize edilmiş kan kurşun düzeylerine göre çalışma ve kontrol gruplarındaki infantların dağılımı.	63
Şekil 7. Kategorize edilmiş kan kurşun düzeylerine göre çalışma ve kontrol gruplarındaki annelerin dağılımı.....	64
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarındaki infantların kabul edilebilir kan kurşun eşik düzeyine (3.5 µg/dl) göre dağılımları.	64
Şekil 9. Çalışma ve kontrol gruplarındaki annelerin kabul edilebilir kan kurşun eşik düzeyine (5 µg/dl) göre dağılımları.	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1. Hava kalitesi değerlendirme ve yönetimi yönetmeliği ek-1 limit değerler.....	7
Çizelge 2. Topraktaki ağır metal sınır değerleri.....	8
Çizelge 3. Kan kurşun düzeyine göre kurşun zehirlenmesi belirti ve bulguları	25
Çizelge 4. Kontrol ve çalışma gruplarındaki, infantlar ve annelerinin demografik özellikleri ve kan parametreleri	61
Çizelge 5. Çalışma grubunda kan kurşun parametreleri ile diğer parametreler arası korelasyonlar.....	65
Çizelge 6. Kontrol grubunda kan kurşun parametreleri ile diğer parametreler arası korelasyonlar.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

As	: arsenik
Cu	: bakır
Hg	: cıva
Zn	: çinko
Fe	: demir
Cd	: kadmiyum
Cr	: krom
Pb	: kurşun
Ni	: nikel

KISALTMALAR

AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri
AAP	: American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BAL	: British Anti-Lewisite
BLL	: Blood Lead Level (Kan Kurşun Düzeyi)
BPIAP	: Besin Protein İlişkili Alerjik Proktokilit
BPIEP	: Besin Protein İlişkili Enteropati
BPIES	: Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu
CDC	: Centers for Disease and Prevention
CMPA	: Cow's Milk Protein Allergy
CPSC	: Consumer Product Safety Commission (Tüketici Ürün Güvenliği Komisyonu)
CRD	: Component Resolved Diagnostics (Komponent Çözümlü Tanımlama)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGE	: Eozinofilik Gastroenterit
EP	: Eritrosit Protoporfirin
EPA	: Environmental Protection Agency
EPO	: Eritropoetin
ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinases
ESPGHAN	: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
EOE	: Eozinofilik Özafajit
FSH	: Follicle Stimulating Hormone (Folikül Stimüle Edici Hormon)
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
GALT	: Gut-Associated Lymphoid Tissue (Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku)
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GÖRH	: Gastro Özafagial Reflü Hastalığı

GSH	: Glutasyon
GH	: Growt Hormon
GHRH	: Growth Hormon-Releasing Hormon
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormon
HS	: Heiner Sendromu
HCT	: Hematokrit
HB	: Hemoglobin
IARC	: International Agency for Research On Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
ICP	: Inductively Coupled Plasma (İndüktif Eşleşmiş Plazma)
IgA	: İmmün Globülin A
IgE	: İmmün Globulin E
IL	: İnterlökin
INF- γ	: İnterferon gama
İSPA	: İnek Sütü Protein Alerjisi
LCR	: Lead and Copper Rule (Kurşun ve Bakır Kuralı)
LH	: Luteinizing Hormone (Lüteinizan Hormon)
MCH	: Mean Corpucular Hemoglobin
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MS	: Mass Spectrometry
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinases
MHC	: Major Histo Compatibility Complex (Majör Doku Uygunluk Kompleksi)
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi)
OAS	: Oral Alerji Sendromu
SDWA	: Safe Drinking Water Act (Güvenli İçme Suyu Yasası)
SPT	: Skin Prick Test (Deri Prick Testi)
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone

TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
TH	: T helper
TNF- α	: Tumour Necrosis Factor Alpha
XR	: X-ray (X ışını)
XRF	: X-ray Fluorescence
ZPP	: Çinko Protoporfirin
CaNa ₂ EDTA	: Calcium Disodium Edetate (Kalsiyum Disodyum Edetat)
δ -ALAD	: δ -Aminolevulinik Asit Dehidrataz Enzimi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Çevresel faktörler nedeniyle kurşuna uzun süre maruz kalmış çocuklarda başta gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere tüm doku ve organlar etkilenebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kurşun zehirlenmesine yönelik gerekli önlemler alınmasına karşın, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kurşun üretimi ve kullanımı ile ilgili önlemlerin alınmaması başta çocuklar olmak üzere tüm toplumun sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı kurşun zehirlenmesi dünyada ve ülkemizde sık karşılaşılan halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle de infantlar kandaki kurşun düzeyi artıkça konstipasyon, mental reterdasyon, gastrointestinal kolik, dermatit gibi pek çok tıbbi sorun ile hayatın ilk yılında yüzyüze kalmaktadır. İnsan sağlığına zararlı ağır metallerden biri olan kurşunun daha önce güvenli kabul edilen kandaki düşük seviyelerde (5 µg/dL) bile toksik olduğu bilinmekte ve birçok hastalığın etyopatogenezinde rolü olup olmadığı araştırılmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de besin alerjilerinin sıklığı son 2 dekatta artmış ve inek sütü infantlarda en sık alerjiye neden olan besin olarak kabul edilmiştir. İSPA genellikle anne sütü veya inek sütü ile beslenen infantlarda, inek sütü proteininin alınmasını takiben saatler ve günler içerisinde; çoğunlukla sindirim sistemi, cilt ve solunum sistemine ait belirtilerle ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olan bu hastalıkta multifaktöriyel etmenler sorumlu tutulmakta olup kurşun gibi ağır metallerin bu hastalığın etyolojisinde rol oynayıp oynamadığı da henüz bilinmemektedir.

Etrafı dağlarla çevrili, hava kalitesinin düşük olduğu Karabük ilinde ağır metal üretim endüstrisinin varlığı, kurşun başta olmak üzere diğer ağır metallerin bu ilde yaşayan bireyler özellikle de çocuklar ve emziren anneler üzerindeki olumsuz etkileri henüz bilinmemektedir. Ülkemizde kurşun zehirlenmesi ile ilgili çocukları kapsayan çok az çalışma yapıldığından sorunun boyutu tam olarak bilinmemektedir.

Ayrıca asemptomatik kurşun zehirlenmesinin semptomlarının İSPA'nın bulgularıyla benzerlik göstermesi nedeniyle kurşunun İSPA'nın hem etyolojisinde hem de hastalığın seyri üzerine etkisi olup olmadığı da araştırılmamıştır.

Bu bağlamda çalışmamızın ilk amacı İSPA olan infantların ve annelerinin KKD'lerinin ölçülmesi ve İSPA'nın etyolojisinde kurşunun rolünün bulunup bulunmadığının tespitidir. İkincil amacı ise infant ve annelerinde kurşun zehirlenmesi sorununun yöremizdeki durumunun ortaya konulmasıdır.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. KURŞUN

2.1.1.Kurşun Kullanımının Tarihçesi

Kurşun madenciliği muhtemelen MÖ 6500 civarında Anadolu’da kaydedilen en eski kurşun madeni ile bronz veya demir çağlarından önceye dayanmaktadır. Eritilmiş kurşunun en eski eseri, Anadolu’daki antik kent bölgesinde bulunan bir kolyedir ve bu kolyenin tahmini yaşı 6.000 ila 8.000 yıl öncesidir. Anadolu’da ilk üretim yapılan kurşun madeni de Balıkesir Balya-Karaaydın’da bulunmaktadır [1].

Kurşunun tarihi çağlardan günümüze kadar kullanılmış olmasının, bol olması ve elde edilmesindeki kolaylık dışında birçok nedeni vardır ve ticari olarak kurşunu çekici kılan özelliklerden bazıları şunlardır: kolay işlenebilirlik, düşük erime noktası, karbon metal bileşikleri oluşturma yeteneği, pigmentleri iyi tutma, çok kolay geri dönüştürülebilirlik, dış hava şartlarına karşı iyi dayanma, yüksek derecede korozyon direnci, ucuz olmasıdır. Kurşunun bu avantajları olması sebebi ile yıllardır insanların kullanım alanlarının neredeyse tamamında kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanılan bir elementin toksisitesi ise MÖ 2000 gibi erken bir tarihte fark edilmiş ve kaydedilmiştir. Kurşunun yaygın kullanımı tarih boyunca birçok toplumda endemik kronik hastalıkların bir nedeni olmuştur [2].

Antik Roma döneminde su ve kanalizasyon sistemlerinin kurşundan üretilmiş borularla değiştirilmesiyle hijyenik koşulları iyileştirmeye yönelik büyük bir adım atıldı ve böylece salgın ataklarının önüne geçilebileceği düşünüldü [3]. Ancak sonuç olarak taşınan suya başta kurşun olmak üzere zararlı metallerin karışması sonucu o dönemin insanların daha kısa ömürlü olmasına neden oldu, bu da antik roma dönemi için sonun başlangıcı olarak kabul edildi [4].

17. yüzyılda meydana gelen satürn kolik salgınları, bazı doktorlar başlangıçta etiyolojiyi kabul etmese de bu metalin yutulmasının akut etkilerine dair kanıt sağlamıştır [5]. 19. yüzyılın başlarında ise bilim adamları, diyet alımıyla kurşun zehirlenmesinin mekanizmalarını açıkça anlamışlardır [6]. Sanayi devrimi, bir metal zehirlenmesi salgınına neden olmuş ve o dönemin bilim adamlarını ve doktorlarını kronik kurşun zehirlenmesi ile ilgili spesifik semptomları ve organ değişikliklerini incelemeye ve tanımlamaya çağırmıştır. 20. yüzyıl boyunca da kurşunun mesleki ve çevresel toksisitesinin kabul edilmesi, sağlığı korumak için kamu bilincini ve mevzuatı teşvik etmiştir. Daha yakın zamanlarda, subklinik etkilerin tanımlanması, kurşun zehirlenmesi kavramını ve tıbbın bu duruma yaklaşımlarını büyük ölçüde değiştirmiştir [6]. Bu sebeple 1960'lı yıllarda Amerika'da epidemiyolojik saha çalışmaları ile çocuklardaki kan düzeyleri ölçülmeye başlanmış ve Amerikalıların hayatından kurşunu çıkarmak için adımlar atılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1970'lerde kurşun otomobil benzinlerinden aşamalı olarak kaldırılmaya başlanması için çalışma başlatılmıştır [7]. 1976 yılında Environment Protection Agency (EPA) tarafından Zehirli Maddeler Kontrol Yasası çıkarılmış ve kurşunun üretilen günlük kullanım maddelerinden çıkarılması sağlanmıştır [8]. 1978 yılında Tüketici Ürün Güvenliği Komisyonu (CPSC), Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Milletler Cemiyeti tarafından yasağın önerilmesinden 50 yıl sonra beyaz kurşun boyanın iç mekanlarda ve konutlarda kullanılmasını yasaklamak için yürürlüğe girmiştir [9]. 1986 yılında Güvenli İçme Suyu Yasası (SDWA) tarafından hem konut hem de konut dışı tesislerde kamu su sistemlerinin kurulumu ve onarımında kurşunsuz malzeme kullanım zorunluluğu getirilmiştir [10]. Yapılan bu değişikliklerden sonra 1994 yılında Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES-III) çalışması, ABD'de KKD'lerin 1976–1991 yılları arasında %78 düştüğünü gösterdi [11]. Kurşunun kullanımıyla ilgili sınırlamalar ve yasaklamalar bunlarla sınırlı kalmadı, 1995 yılında ABD konserve besinlerin sızdırmazlığında kurşun kullanımını yasakladı [12], 1996 yılında Temiz Hava Yasası, tetraetilin benzinden çıkarılması için son bir adımda karayolu araçlarında kullanılmak üzere kurşunlu yakıtın satışını yasakladı (EPA, 1996) ve bundan sonra sadece Amerika'da değil tüm dünyada, kurşunlu benzinin aşamalı olarak bırakılması çağrısında bulundu. Ayrıca kurşunu geniş nüfuslara yönelik en ciddi sağlık tehditlerinden biri olarak nitelendirdi [13] ve 2000 yılında 42 ülke kullandığı petrolden kurşunu çıkardı. 2007'de CPSC, boyadaki aşırı kurşun seviyeleri

nedeniyle 2 milyon oyuncak birimini geri çağırdı ve Mattel ve FisherPrice, ihlaller nedeniyle 23 milyon dolar para cezasına çarptırıldı [14]. 2011 yılında CPSC, çocuklara yönelik pazarlanan bir üründe izin verilen ağırlıkça kurşun sınırını milyonda 600 parçadan, milyonda 100 birime (ppm) indirdi [15]. Ekim 2012'de CDC, çocuklar için KKD eşik değeri olarak 5 µg/dL'yi bir referans değeri olarak belirlemiş ve “Çocuklarda güvenli olan bir kurşun seviyesi tanımlanmamıştır” diye beyan etmiştir [16]. CDC'nin bilimsel danışmanları bu rapor hazırlanırken dahi, referans seviyesinin 3.5 µg/dL'ye düşürülmesini tavsiye etti ve komite yetkilileri bu raporun yazıldığı andan itibaren değişikliği düşünüyorlardı. 2014-2015 yılında ABD'de Flint- Michigan su krizi denilen olay gerçekleşti, şehrin suyunun tasarruf için Flint Nehrinden yetersiz arıtma ile getirilmesiyle 100.000'den fazla kentli içme suyunda bulunan yüksek seviyedeki kurşuna potansiyel olarak maruz kaldı [12][17]. 2017 yılında Sağlığı Etkileme Projesi kapsamında ufuk açıcı bir rapor yayımlandı ve içme suyu, boyalar, kurşunlu yakıt gibi alanlarda ‘Çocuklukta Kurşuna Maruz Kalmayı Önlemek ve Yanıt Vermek için 10 Politika’ belirlendi. Bu politikalar kurşun maruziyetini önleme konusunda kaldırım taşı mahiyetindedir. Bu rapordan sonra ek madde olarak hava, su, toprak ve üretilen ürünlerdeki kurşun miktarının daha da azaltılması gündeme gelmiştir [16][18].

2.1.2. Türkiye’de Kurşunla İlgili Standartlar

Su: Sağlık Bakanlığının İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliği’nde (2013) kimyasal parametrik değerler-1 (b)’de belirtilen içme ve kullanım sularında bulunabilecek kurşun seviyesi 2012 yılına kadar 25 µg/l, sonrasında ise 10 µg/l olarak belirlenmiştir [19][20]. Ayrıca doğal sularda kurşun miktarı daha azken suların kurşunla tankerlerde ve iletim için kullanılan borularda karşılaşması sonucunda kurşun miktarı tüketim amaçlı kullanılan sularda yükselmektedir.

Hava: Kurşunun çevreye en önemli dağılımı hava yoluyla olmaktadır. Kurşun eklenmiş petrol yanma ürünleri gibi yanmış fosil yakıtlar havadaki kurşun kaynağını oluşturur [21]. Türkiye’de havadaki kurşun oranı 1 Ocak 2019 yılı itibari ile 0.05 µ/m³ ve sanayi faaliyetlerinden uzun süre boyunca kontamine olmuş yerlerdeki kurşun

miktarı ise en fazla 1 μ/m^3 olarak belirlenmiştir [19]. Çizelge 1’de Türkiye’de kurşun için limit değerler verilmiştir [22] .



Çizelge 1. Hava kalitesi değerlendirme ve yönetimi yönetmeliği Ek-1 limit değerler.

Kirletici	Ortalama Süre	Limit değer	Tolerans payı	Üst değerlendirme eşiği	Alt değerlendirme eşiği	Limit değere ulaşılacak tarih
Kurşun	Yıllık	0.5 µg/m ³	1.1.2014 tarihinde 0.5 µ/ m ³ (%100) ve 1.1.2019 tarihine kadar veya madde 12 (4)'e göre belirlenen “alt bölge”ler ve “bölge”lerde 1 Ocak 2019 + 5 yıla kadar tolerans payı sıfırlanacak şekilde her 12 ayda bir eşit miktarda aylık olarak azaltılır.	Limit değer %70'i (0.35 µg/m ³)	Limit değer %50si (0,25 µg/m ³)	1 Ocak 2019 veya madde 12(4)'e göre belirlenen “alt bölge”ler ve “bölge”lerde 1 Ocak 2019 + 5 yıl. Böyle durumlarda limit değer 1 Ocak 2019'dan itibaren 1,0 µg/m ³) olur.

Toprak: Ağır metallerin toprakta bulunması ile bitki fizyolojisi değişerek besin zinciri yoluyla insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Kurşunun ülkemizdeki toprak sınır değeri pH: 5-6 olan topraklarda 50 mg/kg, pH> 6 olan topraklarda ise 300 mg/kg olarak belirlenmiştir. Yem bitkileri yetiştirilen alanlarda çevre ve insan sağlığına zararlı olmayan alanlarda da bu sınır değerlerin aşılmasına izin verilmektedir [23]. Çizelge 2'de ülkemizde topraktaki limit değerler verilmiştir [23].

Çizelge 2. Topraktaki ağır metal sınır değerleri.

	pH 5 – 6	pH > 6
Ağır Metal (Toplam)	mg/kg Kuru Toprak	mg/kg Kuru Toprak
Kurşun	50	300
Kadmiyum	1	3
Krom	100	100
Bakır	50	140
Nikel	30	75
Çinko	150	300
Civa	1	1.5

2.1.3. Kurşun Kaynakları

Kurşun doğada yaygın bulunur ve yer kabuğunun %0,002' sini oluşturur. Kurşunlu benzin, boya ve kurşun eritme birimleri ile kirletilmiş hava, toz, toprak ve su başlıca kurşun kaynaklarıdır. Kurşunla kirletilmiş ev tozlarının yutulması çocukluk çağında kurşuna maruz kalmada en önemli yoldur [24]. Çocukluk çağının ilerisindeki dönemde kurşuna maruz kalım devam etmektedir. İleri yaşlarda mesleki yönden maruz kalımlar dikkat çekmektedir. Maruziyet açısından en riskli meslek grupları: akümülatör ve otomobil üretiminde çalışan işçiler, seramik işçileri, kablo kaplama işçileri, harp sanayisinde çalışanlar matbaacılık kimya sanayisinde çalışanlar oto tamir atölyelerinde çalışanlar; köprü, tünel ve demiryolu inşaatlarında çalışanlar metal işçileri (kurşun boru, bazik kromat, kurşun borosilikat üretiminde çalışanlar), boru tesisatçıları olarak görülmektedir [24].

2.1.3.1. Benzin

Motorun düzgün çalışması için araçlarda yüksek oktanlı benzin kullanımı gerekmektedir. Yüksek oktan benzin iki yöntemle elde edilir; rafineri yöntemleri kullanılarak ya da benzine tetraetil veya tetrametil kurşun katılarak [25]. Benzine katkı maddesi olarak kurşun kullanılması [Normal benzinde 340 mg/L kurşun bulunmaktadır [26]] halk sağlığı için bir felaket olmuştur. Kurşunlu benzin, dünya

apındaki herhangi bir kaynaktan daha fazla kurşuna maruz kalmaya neden olmuştur. Havayı, tozu, toprağı, içme suyunu ve besin ürünlerini kirleterek, dünya çapında, özellikle çocuklarda, yüksek KKD'lere neden olmuştur [27].

1923'ten 1986'ya kadar ABD'de kurşunlu benzin kullanılmıştır. Kurşunlu benzin kullanımına bağılı ortaya çıkan gazdan kaynaklanan çevresel kurşun kirliliğı, yılda 205.000 tondan fazla kurşunun atmosfere atıldığı 1970'lerde ise zirveye ulaşmıştır. [28]. 1980lerde, Kurşunun arabaların katalitik konvertörlerine zarar verebileceğini gösteren verilerle birlikte, güçlü hükümet eylemi tetiklenmiş olup dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde de benzin içinde kurşun kullanımı yasaklanmaya başlamıştır. Bu yasaklardan sonra insanların ortalama KKD'lerinde ve KKD'si yüksek olan kişilerin sayısında keskin düşüşler meydana gelmiştir. Özellikle ABD'de, 1976 ve 1995 yılları arasında benzinden kurşunun çıkarılması ortalama KKD'lerde %90'lık bir azalma ile sonuçlanmıştır [29]. Gazdan salınan kurşun miktarı ise 1970lerde 205.000 ton iken 1990 yılında yapılan bir çalışma sonucunda 520 ton olarak tespit edilmiştir [28].

2.1.3.2. Hava

Kurşun; volkanik aktivite, orman yangınları, yer kabuğunun aşınması ve radondan radyoaktif bozunma gibi doğal süreçlerle havaya salınır. Ancak bu doğal oluşumlar nispeten küçük sonuçlar doğurur [30]. Yılda yaklaşık 0.33×10^9 kg kurşunun doğrudan atmosfere yayıldığı ve doğal kaynaklı havadaki sanayi öncesi kurşun seviyelerinin yaklaşık 0,6 ng/m³ olduğu tahmin edilmektedir [31].

Atmosferdeki kurşunun büyük çoğunluğu insan faaliyetlerinden kaynaklanmaktadır [30]. Havadaki en önemli kurşun ise inorganik kurşundur ve esas kaynak bir önceki başlıkta bahsedildiğı üzere benzine eklenerek kullanılan tetraetil ve tetrametil kurşunun yanmasından kaynaklanır [21]. Buna bağılı olarak trafik yoğunluğunun çok olduğu büyük kentlerde kurşun yoğunluğu normal koşullarda 1 µg/m³ olması gerekirken bu alanlarda 10 µg/m³ e kadar çıkmaktadır ve insanların kurşunla temas etme oranını da artırmaktadır [32]. Ayrıca havadaki kurşun düzeyi kurşunun işleme ve üretim alanlarında 10.000-20.000 katına kadar artmaktadır.

ABD’de, erken çocukluk döneminde kurşun maruziyetinin başlıca mevcut kaynağı kurşunla kontamine ev tozudur [33]. Ev tozuna maruz kalma, zeminler, halılar, pencere alanları ve tozun biriktiği diğer yüzeylerle sık ve yoğun temasları ve ayrıca sık sık ağızdan ağıza faaliyetleri nedeniyle küçük çocuklar için en yüksek düzeyde olma eğilimindedir.

2.1.3.3. Toprak

Topraktaki bilinen kurşun kaynakları, kurşunlu benzinin geçmişteki hava kaynaklı emisyonlarını, izabe tesisleri gibi endüstriyel kaynaklardan kaynaklanan emisyonları ve kurşun bazlı boyayı içerir [34]. Bu tür kaynaklardan gelen kurşun bitkilere topraktan ve havadan, direkt olarak alma ve biriktirme yoluyla nüfuz eder nitekim topraktaki ve bitkilerdeki kurşun konsantrasyonları arasında pozitif bir doğrusal ilişki vardır [30]. Bu sebeple kullanım alanlarındaki topraklarda kurşun miktarı sınırlandırılmıştır ve insan sağlığı açısından kabul edilebilir sınır değeri 500 µg/gr ‘dır. 500-1000 µg/gr arasındaki değerler orta derecede tehlikelidir. 1000 µg/gr üzerindeki düzeylerde ise topraktan kurşunu elimine etmek gerekir [35][36]. 2016 yılında Polonya için hazırlanan özel bir rapor, ülkedeki potansiyel olarak toksik elementlerin toplam emisyonlarını değerlendirmiş ve bunları arsenik (As), krom (Cr), çinko (Zn), kadmiyum (Cd), bakır (Cu), nikel (Ni), kurşun (Pb) ve cıva (Hg) olarak belirtmiştir. Endüstriyel faaliyet türlerine bağlı olarak, kurşunçevre kirliliği açısından neredeyse her zaman ikinci sırada yer almıştır. Bu durum kurşunun dünyamız için tehlikeli olduğu ve insan sağlığı için çok ciddi sonuçları olduğu anlamına gelir [37].

ABD’de (ve küresel olarak) çoğu büyük şehirde topraklar, öncelikle benzinde kurşunun geçmişte kullanılmasından ve kurşun bazlı dış cephe boyalarının bozulmasından, bunlara ek olarak kurşun izabe tesisleri ve endüstriden kaynaklanan kurşunla kirlenmiştir [38]. Şehir içi bölgelerin toprağındaki kurşun kirliliği miktarı, benzinde kurşunun kullanıldığı dönem boyunca tarihsel trafik akış hacimleriyle orantılıdır [34]. New Orleans, Louisiana’da, Zahran ve arkadaşları iki kapsamlı veri setini birleştirmiştir ve sonuçlar, çocukların kandaki kurşun seviyelerinin uzamsal olarak topraktaki kurşun seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir [39].

2.1.3.4. Boyalar

Okul öncesi çocuklar için yüksek doz kurşuna maruz kalmada en yaygın kaynak kurşun bazlı boyalardır [40][41]. Özellikle Pika (besin değeri olmayan maddelerin yenmesi alışkanlığı) olan çocuklar kurşun zehirlenmesi vakalarında önemli bir yer tutmakta ve bu çocuklar kurşun bazlı boya kalemlerini ve ofset baskılı kağıtları kemirerek kurşun almaktadır [32].

Tarihte 1920 ile 1950 arasında kullanılan ev ve duvar boyaları kurşun içermekteydi. 1950'lerden sonra çoğu üretici ürünlerinden kurşunu aşamalı olarak çıkarmış olsa da zorunlu kurşun boya yasakları 1978'e kadar yürürlüğe girmemiştir. Günümüzde bile hala eski konutlarda yaşayan çocuklar için KKD'ler daha yüksek olma eğilimindedir, bunun nedeni büyük olasılıkla eski konut birimlerinin kurşun bazlı boya içermesidir. Eski evlerde yaşayan birçok kişi duvarlar çatladığında, boya soyulduğunda veya tadilat yapıldığında evin içinde ve dışındaki toprak ve toz nedeniyle hala kurşuna maruz kalmaktadır [42][43].

2.1.3.5. Besinler

Mesleki olarak maruz kalmayan yetişkinler için başlıca kurşun kaynağı besinlerdir [30]. Besinler önde gelen metalik kirleticilerinden biri kurşun olup, konserve besinlerle beslenme vücuda alınan kurşunun önemli bir kaynağını oluşturmaktadır. Sindirim yoluyla alınan kurşunun onda biri kana karışmakta, kalanı dışkı ile atılmaktadır. Sağlıklı bir kişinin besinlerle günde 200 mg kadar kurşun aldığı belirtilmektedir [44]. Asemptomatik kurşun zehirlenmesi vakalarının da %5'inden besinler sorumlu tutulmaktadır. Besinlerin uzun süre aynı kap ile temas etmesi, kap yüzeyinin bastırılarak temizlenmesi de yemek kaplarındaki kurşunun besinlere geçişine neden olmaktadır. Yiyecekler uygun kapaklarla kurşun içermeyen cam, paslanmaz çelik ya da plastik kaplarda, buzdolabında saklanmalıdır.

Besinlerden alınan kurşun miktarı toprak, hava, su ve diğer kaynaklardaki kurşun konsantrasyonuna bağlıdır. Topraktaki kurşunun bitkilerin kök ve gövdesinde birikmesi, havadaki kurşunun besin yüzeyine çökmesi, yiyeceklerin hazırlandığı ve

saklanıldığı kaplarda kurşun içeriğinin olması gibi birçok şekilde aldığımız besinler kurşuna maruz kalmaktadır. Toprağın fosfor içeriği gibi özellikleri ve yetiştirilen ürünün türü bitkinin topraktan ne kadar kurşun alacağını etkileyen faktörlerdendir. Bitki kökleri, gövde ve yapraklardan daha fazla miktarda kurşun içerir. Tahıllarda ve ette 0,17 µg/gr, yeşil yapraklı bitkilerde 0,24 µg/gr, sütte 0,03 µg/gr, meyvelerde 0,12 µg/gr kurşun bulunmaktadır ve besinlerin yüzeyinde biriken kurşun, bol su ve hatta deterjanlı suyla yıkamaya rağmen besinin yüzeyinden uzaklaşmamaktadır [45][36]. Kentsel alanlarda veya yakınında toplanan yaprakların, önemli ölçüde yüksek konsantrasyonlarda kurşun içerdiği gösterilmiştir. Kurşunlu benzin kullanımı veya ortam kurşun emisyonları üreten endüstrilerin yakınlığı, besin maddelerindeki kurşun konsantrasyonlarını büyük ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, bölgeler ve ülkeler arasında tahminde bulunurken besin kaynaklı kurşun konsantrasyonları konusunda dikkatli olunmalıdır [30].

Anne sütünde, süt ve süt ürünlerinde kurşun miktarı fazla olmamasına rağmen (1,7 µg/dl) tüketilen miktarın çok olması sebebiyle özellikle 2 yaş altı bebeklerde günde 50 µg'a kadar varan kurşun alımı olduğu varsayılmaktadır. Anne sütü alan bebeklerin KKD'leri anne sütündeki kurşun düzeyi ile paralellik gösterir. Buna rağmen KKD'leri yüksek olan annelerin sütlerindeki kurşun miktarının çok yüksek olmadığı ve bebeklerini güvenle kendi sütleri ile besleyebilecekleri gösterilmiştir [46].

2.1.3.6. Su

İçme suyu, ABD'deki çocuklar arasında, özellikle boruların ve içme suyu dağıtım sistemlerinin diğer unsurlarının korozyonundan kaynaklanan, bilinen ek bir kurşun maruziyeti kaynağıdır. İçme suyu yoluyla kurşuna maruz kalma, özellikle kurşun boruların sızdırmasıyla kontamine olmuş içme suyuyla hazırlanmış bebek maması tüketen küçük çocuklar arasında yüksek olabilir [47]. Nitekim, Kuzey Amerika da dahil olmak üzere birçok yerde kurşun servis boruları ve kurşun içeren sıhhi tesisat hala kullanılmaktadır [48] .

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1993 yılında içme suyundaki kabul edilebilir kurşun konsantrasyonunu 50 µg/L' den sağlık yönünden tehlikesiz kabul edilen 10 µg/L' ye

düşürmüştür [21]. Ancak dünyada hala içme suyundaki kurşun seviyeleri düşürülmemekte ve halk sağlığı tehlikesi olarak devam etmektedir. Buna en yakın örnek olarak Flint-Michigan içme suyu krizi gösterilebilir. Flint- Michigan su krizinde 2014 yılında, şehrin normal su kaynağı, uygun korozyon kontrolü olmaksızın, maliyet tasarrufu sağlamak amacıyla Huron Gölü'nden daha aşındırıcı olan Flint Nehri'ne çevrilmiş, evlerde ve binalarda yüksek oranda kurşun servis hatları ve kurşunlu tesisattan oluşan şehrin eskiyen altyapısından kurşun sızdığı için su kalitesi hızla bozulmuştur. Sudaki ve alınan kan örneklerinde özellikle çocuklardaki yüksek serum kurşun düzeyi, su kaynağındaki bu değişikliğin ardından belgelenmiş ve bu da durumun bir halk sağlığı krizi olarak tanınmasına yol açmıştır [17].

2.1.3.7. Diğer Kaynaklar

Açık ara farkla dünya çapındaki en büyük kurşun uygulaması kurşun-asit pillerdedir. En yaygın kurşun-asit pil tipi, bakır, arsenik, kalay gibi küçük element ilaveleri ile kurşun-antimon alaşımından (genellikle %0,75-5 antimon içerir) oluşur [30]. Kurşun hastanelerde ve diğer kritik tesislerde yedek acil durum güç depolaması için daha büyük sabit pillerde de kullanılır.

Kurşun pigmentleri ve bileşikleri pazarı, kurşun-asit pillerden sonra en büyük ikinci kurşun kullanımını oluşturmaktadır. Piyasa, 1980'lerin ortalarında, esas olarak plastik, cam ve seramik endüstrileri tarafından kurşun pigmentleri ve bileşiklerinde 500.000 tondan fazla kurşun kullanıldığı ve toplam kurşun tüketiminin %14'ünü oluşturduğu zaman zirveye ulaşmıştır. O zamandan beri, bu kullanımlar sağlık ve çevresel kaygılar nedeniyle kısıtlanırken, ikinci en büyük kurşun kullanımı (toplam kurşun tüketiminin %8'i) olmaya devam etmektedir [30].

Kurşunun bir diğer kullanımı ise inşaat sektöründe son yıllarda önemli ölçüde kullanımı artan kurşun levhalar olmuştur. Kurşun levha, kimyasal korozyona karşı direnci sayesinde kimyasal arıtma banyolarının, asit tesislerinin ve depolama kaplarının astarlanmasında da kullanılır. Ses yalıtımı için ise yoğunluğu yüksek olup ince olması sebebiyle tercih edilir.

İnsanlar için en önemli kurşuna maruz kalma yollarından biri de sigara içimi sırasında inhale edilen metallerdir. İnsektisit olarak kurşun arsenatın tütün bitkisinde kullanımı nedeni ile sigara içenlerde kurşun düzeyinin yüksek bulunduğu tespit edilmiştir [21]. Ayrıca ateşli silahla yaralanma sonrası vücutta mermi parçalarının kalması kurşun zehirlenmesine yol açabilmektedir [49].

Saç boyaları ve bazı kozmetikler kurşun bileşikleri içerebilir. Ticari saç boyaları tipik olarak 3000-4000 mg/kg kurşun içerir [50]. Surma ve kohl gibi kurşun içeren, göze sürülen kozmetiklerin kullanımı Hindistan ve Pakistan gibi bazı ülkelerde önemli kurşun zehirlenmesi nedenidir. Bazı Latin Amerika ülkelerinde yerel halk tarafından ishalin tedavisinde kullanılan Azarcon isimli ilaç ve Hindistan’da diyabet tedavisinde kullanılan bokhoor isimli ilaç yüksek oranda kurşun içermekte ve kurşun zehirlenmesine neden olabilmektedir [51].

Çocuklukta kurşuna maruz kalma tipik olarak kontamine çevresel ortamla temas yoluyla gerçekleşse de; çocuklar kurşunla kontamine oyuncaklar¹, mücevher², tütün dumanı³, ithal şekerler, baharatlar ve çeşniler [52]–[55] ve ithal halk ilaçları [56], [57] yoluyla da maruz kalabilirler.

2.1.4. Kurşunun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Kurşun insan vücudundaki gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, metabolik, hematolojik sistemler gibi birçok sistem üzerinde olumsuz etki oluşturmaktadır ve bu bununla birlikte yapılan çalışmalarda en fazla zararı merkezi sinir sistemi üzerinde olduğu görülmüştür [58].

2.1.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkiler

DSÖ uzmanları, çocuklarda kurşun düzeyi kontrolünün önemini vurgulamaktadır, çünkü araştırmalar sürekli olarak kurşunun merkezi sinir sistemini olumsuz etkilediğini göstermektedir [59]. Düşük dozda kurşuna maruz kalmayla, biliş ve davranışla ilgili makul hayvan modelleri olmasına rağmen, kurşunun hangi mekanizmayla merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonlarını etkilediği henüz bilinmemektedir [60].

Yetişkinlerde kurşun maruziyeti ile periferik nöropatiler daha belirgin olma eğilimindedir , gelişmekte olan sinir sisteminde ise, aksine, merkezi etkiler çevresel etkilerden daha belirgindir [61]. Buna ek olarak yetişkinlerde periferik sinir sistemi etkileri, maruziyetin kesilmesinden sonra tersine dönme eğilimindedir [62][63] ancak çocuklarda geri dönüşsüz olabilir [64]–[67]. Bu durumun, kurşunun sinaptik bağlantıların seçildiği ve değiştirildiği karmaşık süreçleri bozmasından dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir [68]. Ayrıca birçok maruziyet senaryosunda, kandaki kurşunun yarı ömrü, çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla olduğu görülmüştür [69]. ABD de kurşun maruziyetinden müzdarip bireylerde kurşunun MSS üzerine subklinik olumsuz etkilere neden olduğu saptanmış. En çok üzerinde çalışılan subklinik olumsuz etki ise IQ testleri ile ölçülen bilişsel bozulmadır. Bu ilişkinin gücü ve zamansal seyrinin birkaç ülkede yapılan birçok çalışmada benzer olduğu gözlemlenmiştir [70]. ABD dahil çoğu ülkede, çocukların KKD'leri yaklaşık 2 yaşında zirveye ulaşır ki bunun nedeni muhtemelen bu dönemin hem bağımsız yürümenin başlangıcını hem de çocuğun çevreyi sözlü olarak keşfetmesinin en fazla olduğu zamanı içermesidir. Bu dönemden sonra müdahale olmaksızın maruziyet oranının azalmasıyla KKD de düşer. Yaklaşık 5 yaşında IQ güvenilir bir şekilde test edilebilir hale geldiğinden, bu yaştaki yüksek KKD'ler daha düşük IQ puanları ile ilişkilidir [70]. İlişkinin gücü çalışmadan çalışmaya benzerdir; KKD 10 µg/dl arttıkça, 5 yaş ve üzerinde IQ puanı 2-3 puan azalır. Ayrıca asemptomatik kurşun maruziyetinin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür [71][72].

KKD'si 60 µg/dl'den yüksek olan çocuklar baş ağrısı, karın ağrısı, iştahsızlık ve kabızlıktan şikâyet edebilir ve sakarlık, ajitasyon ve/veya azalmış aktivite ve uyku hali gösterebilir. Bunlar, merkezi sinir sistemi tutulumunun ön belirtileridir ve hızla kusma, stupor ve konvülsiyonlara yol açabilir [73]. Tedavide ise kandaki kurşun seviyeleri 20 ila 44 g/dl olan küçük çocuklara uygulanan, succimer bile bilişsel hasarı için tedavi edici gözükmemektedir [74].

2.1.4.2. Hematolojik Etkiler

Hematolojik sistemde kurşunun neden olduğu toksisite uzun zamandır bilinmektedir. Kurşun, hem sentezini inhibe ederek mikrositik, hipokromik anemi gelişimine yol

açar. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, yetişkinlerde ve çocuklarda kurşuna maruz kalma ile ilişkili hematolojik etkileri değerlendirmiştir. Çalışmalarda gözlemlenen hematolojik etkiler, serum eritropoetin (EPO) konsantrasyonundaki değişiklikleri, azalmış trombosit sayısını ve eritrosit fonksiyonundaki değişiklikleri içerir [75]. Hematolojik sistem üzerine etkisinin akut ve kronik etkiler olarak incelersek; kurşun, yaklaşık 25 µg/dl'lik kan konsantrasyonlarından başlayarak, hem sentezine müdahale etmeye başlar [76]. Eritroist fonksiyonlarının değişmesi ile hemoliz oluşur, hemoglobin (hb) sentezi azalır, porfirin yapımı azalır, oluşan eritrositlerin de yıkılması sonucunda anemi gelişir. Akut doz kurşun zehirlenmesi böylece hemolitik anemiye sebep olur [77]. Kronik kurşun intoksikasyonu da yine hem eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltarak hem de EPO üretimini etkileyerek hipokrom mikrositer anemiye sebep olur. Kurşun mitokondrilerde ferrozelataz ve NADH-ferrik siyanid redüktaz enzimlerini inhibe ederek yine bir çeşit demir eksikliği yaratmaktadır. Demir eksikliği olanlarda ise akut ve kronik olarak kurşuna maruz kalma, yükselen kurşun seviyesi ile beraber demir eksikliği anemisinin bulgularını ağırlaştırmaktadır [78].

2.1.4.3.Renal Etkiler

Yüksek düzeyde kurşun maruziyetinin klinik böbrek belirtileri, maruz kalma süresine göre değişir. Akut, yüksek seviyeli kurşun zehirlenmesi olan hastalarda (genellikle çocuklarda), glukozüri, aminoasidüri ve renal fosfat kaybı gibi Fanconi tipi sendromun belirtileri gözlenmiştir [79]. Kurşuna kronik mesleki maruziyet veya kurşunla karıştırılmış yasadışı alkol tüketimi, aynı zamanda, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hiperürisemi ve gut ile sonuçlanan glomerüler ve tübulointerstisyel değişiklikler ile karakterize edilen yüksek böbrek fonksiyon bozukluğu insidansı ile bağlantılıdır [80].

Düşük düzeyde kurşun maruziyeti olan bireylerde yapılan çalışmalar, kandaki kurşun düzeyleri ile serum kreatinin veya kreatininklirensi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [80]. KKD'leri 40 µg/dl ve üstündeki değerlerde ise nefropati riski artmaktadır. KKD 60 µg/dl'ye ulaştığında tubul hasarı başlar ve tubulerlizozomal enzim olan N asetil-beta-D glukoz aminidazın idrarla atılımında artış olur. Kronik kurşun maruziyeti ile, >60 µg/dl seviyelerinde, böbrek biyopsisi, spesifik olmayan

tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, inflamatuvar hücrelerin azlığı ve hipertrofik arterioller değişiklikler dahil olmak üzere kronik interstisyel nefritin tipik değişikliklerini ortaya çıkarır [79], [81], [82].

Kronik kurşun maruziyeti D-vitamininin aktif metabolitinin oluşumunda görevli renal-1 α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek raşitizme neden olur [83]. Akut, yüksek seviyeli kurşun zehirlenmesi ile de (KKD >100 μ g/dl [4.8 mikromol/l]) başlangıçta bir kurşun-protein kompleksinden oluşan intranükleer rinklüzyon cisimcikleri ile birlikte proksimal tübüllere zarar verir [84]. 1980'lerde yapılan seçilmiş çalışmalarda hipertansif nefroskleroz veya kronik ürat nefropatisi olduğu düşünülen hastaların dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi ile birçoğunun kurşun nefropatisi olduğunu ortaya çıkarmıştır [85]–[87].

2.1.4.4. Kardiyovasküler Etkiler

Kurşun ve diğer metaller dahil olmak üzere çevresel toksik maddeler, kardiyovasküler hastalık oranlarındaki popülasyon varyasyonunu açıklayabilen potansiyel olarak önlenabilir maruziyetlerdir [88]. Nüfus çalışmaları, kurşun maruziyeti ile daha sonra hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Vasküler endotel kurşunun toksik etkisi için ana hedef organ olarak kabul edilmektedir [89]. Kurşun fibrinolitik doku plazminojen aktivatörü ve heparan sülfat salımını engelleyerek vasküler yatağın ateroskleroz ve tromboze olmasına ortam hazırlar. Son yapılan çalışmalarda kurşun maruziyetine neden olan işlerde çalışan erişkinlerde KKD arttıkça diyastolik kan basıncının arttığı görülmüştür [90].

2.1.4.5. Endokrin Etkiler

Kurşunun endokrin sistem üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar, esas olarak mesleği gereği kurşuna maruz kalan işçilere ve deneysel hayvan modellerine dayanmaktadır. Kanıtlar çelişkili olsa da kurşun birikiminin endokrin bezlerinin çoğunu etkilediği bildirilmiştir. Özellikle, sırasıyla Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), Growth hormon salgılatıcı hormon (GHRH) ve Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) stimülasyonuna Tiroid stimüle edici hormon (TSH), Growth hormon (GH) ve Folikül

stimüle edici hormon/ Lüteinize edici hormon (FSH/LH) yanıtlarının körelmesine neden olan hipotalamik-hipofiz eksenini üzerinde bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Muhtemelen GHRH sentezinin azalması, GHRH salınımının inhibisyonu veya somatotrop tepkisinin azalmasından kaynaklanan baskılanmış GH salınımı bildirilmiştir. Ek olarak kurşun zehirlenmesinde daha yüksek prolaktin seviyeleri bildirilmiştir. Ayrıca kurşun, kemik mineral metabolizmasında rol oynayan endokrin organlar üzerine etki ederek kemik metabolizmasından değişikliğe yol açar ve aynı zamanda gastrointestinal sistemden D vitamininin emilmesini engeller [91].

Kurşunun büyüme üzerine olumsuz etkileri intrauterin dönemde başlamaktadır. İntrauterin dönemde 8 µg/dl gibi düşük KKD'lerde bile büyüme olumsuz etkilenmeye başlamaktadır. Gebelerde KKD arttıkça düşük doğum tartılı ve intrauterin gelişme geriliği bulunan bebek doğurma sıklığının arttığı bildirilmiştir [92]. Kronik olarak kurşuna maruz kalan çocuklarda GH ve insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) salınımının azalmış olduğu bildirilmiştir. KKD'si 40 µg/dl ve üzerinde olan çocuklara L-dopa ve insülin ile yapılan GH uyarı testlerinde, GH cevabının azaldığı tespit edilmiştir [93].

2.1.4.6. Retroproduktif ve Teratojen Etkiler

Kurşun embriyonun implantasyonunu önleyebileceği, hamileliğin sonraki aşamalarında büyümesini geciktirebileceği ve özellikle kalsiyum eksikliği de mevcutsa, organogenez sırasında malformasyonlara neden olabileceği öne sürülmektedir [94]. Yaklaşık 10 µg/dl'lik anne KKD'leri, artan gebelik hipertansiyonu, spontan abortus ve yavruların nöro-davranışsal gelişiminin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek maternal kurşun seviyeleri, fetal büyümenin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, artan ebeveyn kurşun maruziyeti ile konjenital malformasyonlar arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmekle birlikte, spesifik malformasyonlar ve doz-yanıt ilişkileri ile ilgili önemli belirsizlikler devam etmektedir [95]. Baba tarafından ise yüksek düzeyde kurşun maruziyetinin (yıllarca >40 µg/dl veya >25 µg/dl) infertiliteyi artırdığı, kadınlarda spontan abortus riskini artırdığı ve fetal büyümede problemlere (erken doğum, düşük doğum ağırlığı) sebep olduğu görülmektedir [95].

2.1.4.7. Diğer Etkiler

Kurşun vücutta eşit olarak dağılmaz [96]. Büyük bir kısmı, maruziyet anında en aktif kalsifikasyona maruz kalan kemik bölgelerinde birikme eğilimindedir. Gelişim ve birikim oranları, birikimin çocuklukta esas olarak trabeküler kemikte ve yetişkinlikte kortikal kemikte meydana geleceğini düşündürmektedir. Kemikten kana kurşun mobilizasyonu yaş, kırık kemiklerin varlığı, kronik hastalık, hipertiroidizm, böbrek hastalığı, hamilelik ve emzirme, menopoza ve fizyolojik stres ile artar. Kalsiyum eksikliği ise bu gibi tüm durumlarda kemikten kana kurşun mobilizasyonunu şiddetlendirir [97][98]. Kemik dokunun dışında son zamanlarda güney İspanya'da yapılan çalışmalarda kurşunun vücutta birikim yaptığı bir diğer dokunun adipoz doku olduğunu ileri sürmektedir ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir [99].

Kurşunun bağışıklık sistemi üzerinde de etkilidir. Bu etkileri açıklamak için önerilen birkaç mekanizma vardır. Kurşun, tercihen T-hücrelerine bağımlı bağışıklık tepkisini etkileyebilir [100][101] ve böylece majör doku uygunluk kompleksi (MHC) kompleksi sınıf II antijen işleme ve sunumunun ekspresyonunu değiştirerek alloantijenik-spesifik T-hücre proliferasyonunu artırabilir [102][103]. Hafif derecede yükselmiş kurşun seviyelerinin bile interferon γ (INF- γ) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) üretimini inhibe ettiği, böylece T-helper 1 (Th1) yanıtını inhibe ettiği ve bunun yerine interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve immünglobulin E (IgE)'yi yukarı doğru düzenleyerek Th2 alerjik yanıtlarını güçlendirdiği gösterilmiştir [104][105]. Vücudun devamlı olarak Th2 aracılı bağışıklık tepkisi geliştirmesi daha sonra alerjik aşırı duyarlılığa eğiliminin artmasına katkıda bulunabilir [106]. Alternatif yol olarak kurşun, alerjenlerin bağlanması ve değiştirilmesi yoluyla B hücrelerinin doğrudan ve dolaylı olarak uyarılmasına yol açarak immünglobulin A (IgA) ve IgE düzeylerinin yükselmesine neden olabilir [107]. Bu durum alerjik bağışıklık tepkisini aktive eder ve besin duyarlılığı ve alerji olasılığını artırır [104].

2.1.5. Kurşun Metabolizması

Kurşun, metallo enzimlerdeki temel mikro elementlerin yerini alabilir. Ayrıca hem biyosentezini engelleyebilir ve demir (Fe), Cu, Zn ve Ca gibi mikro element metabolizmasında bozulmalara neden olabilir [108]. Pb, Cr, As, Hg, Ni ve Cd gibi ağır metaller izin verilen sınırların dışına çıktıklarında ve hepatotoksisiteye neden olduklarında ciddi tehdit oluştururlar. Karaciğerde hasara ve istenmeyen değişikliklere neden olan reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşumuna neden olurlar. Ağır metallere bağlı olarak hepatositlerde apoptoz, kaspaz aktivasyonu ve ultrastrüktürel değişiklikler de görülmüştür. Ağır metal hepatotoksisitesi durumunda TNF-alfa, proinflamatuvar sitokinler, Mitojen aktif protein kinaz (MAPK) yolağı, Hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK) yolaklarını içeren inflamasyon görülmüştür [109]. Kurşun, reaktif oksijen türlerinin artan üretimi, endojen nitrik oksidin inaktivasyonu ve çözünür guanilat siklazın reaktif oksijen türleri tarafından aşağı regülasyonu yoluyla endotelin vazodilatör işlevini etkiler ve nitrik oksit mevcudiyetini sınırlayarak nitrik oksit sinyalini bozar [89]. Çeşitli sistemik etkilere neden olan kurşun maruziyetinin kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Araştırmalar sonucunda birçok genetik hedef tanımlanmıştır, ancak bunların olası mekanizmaları hala keşfedilmeyi bekleyen bir alandır [110] .

2.1.5.1. Kurşun Emilimi

Kurşun vücuda toprak, besin, kurşun tozu gibi kaynaklardan yutma veya solunum yoluyla, günlük kullanılan ürünlerde ise temas yoluyla girer. Kurşun ve bileşiklerinin ana absorpsiyon yolunun solunum sistemi olmasının yanı sıra çalışma ve ev ortamında kurşunla kontamine eşya ile temas, besin ve suyun tüketilmesiyle vücuda alınır. Tetraetil ve tetrametil kurşun sindirim sistemi tarafından emilir, kana taşınır ve buradan bir saat içinde çeşitli dokulara dağıtılır [108]. Diyet ve beslenme durumu kurşun emilimini etkileyebilecek önemli faktörlerdir. Zn, Cu, Fe veya Ca açısından zengin bir diyet, kurşunun sindirim sistemi tarafından emilimini azaltabilir. Yağ veya protein açısından zengin diyetler kurşun alımını artırabilir. Besinlerdeki fosfor, kurşunun sınırlı ölçüde emilebilen yüksek oranda çözünür fosfatlara dönüşmesine neden olabilir. Kurşun ile C vitamini alımı ise kurşun emilimini artırabilir [108].

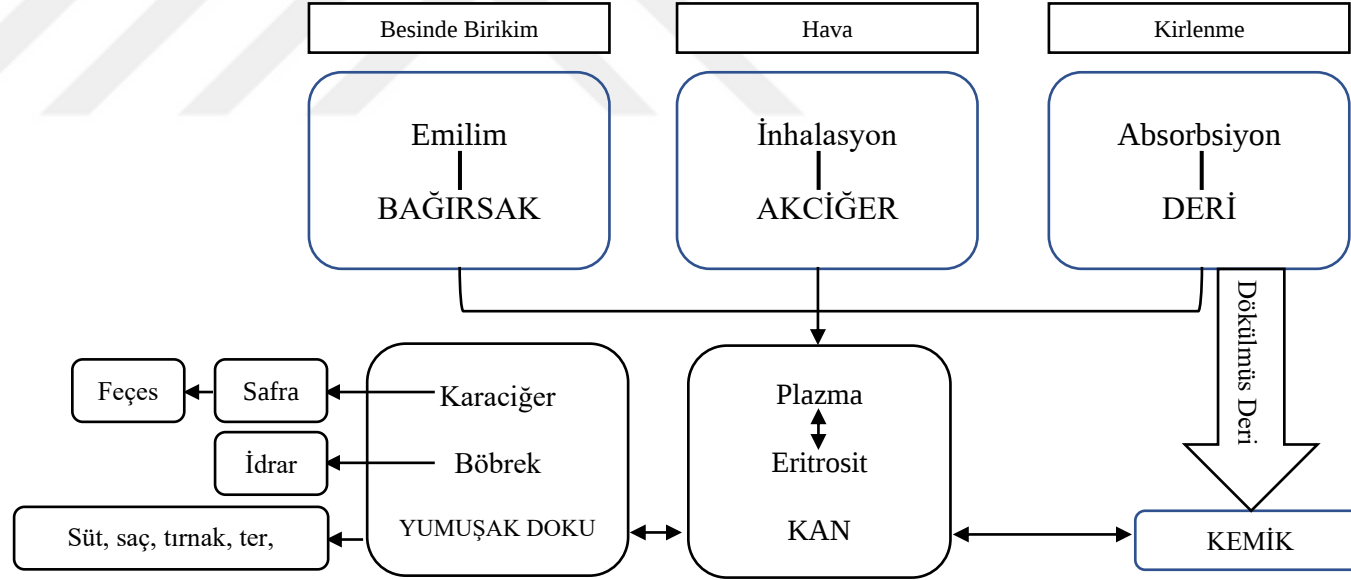
2.1.5.2. Kurşun Dağılımı

Kurşunun çoğu karaciğerde ve daha azı böbreklerde depolanır; kalan kurşun vücutta serebral korteks, omurilik, yumurtalık, pankreas, dalak, prostat, adrenaller, beyin, yağ dokusu, testisler, kalp ve iskelet kaslarında dağılır [111].

2.1.5.3. Kurşun Atılımı

Kurşuna maruziyetten sonra vücutta eliminasyonu iki aşamadan oluşur: ilki yumuşak dokulardan eliminasyonla olur ve yaklaşık 20-30 gün sürer; ikincisi, kurşunun kandan yavaş eliminasyon aşamasıdır ve kemiklerden atılımını içerir. Kurşunun biyolojik yarı ömrünün trabeküler kemikte bir yıl, kortikal kemikte ise 10-20 yıl olduğu tahmin edilmektedir [108].

İnorganik kurşunun çoğu idrar yoluyla atılır (yaklaşık 2/3), diğer 1/3'ü safrayla bağırsaklara atılır ve daha sonra vücuttan dışkıyla atılır. Küçük miktarlarda kurşun ter, süt ve tükürükte salgılanabilir veya saç ve tırnaklarda birikebilir [112][108]. Kurşunun vücuttan emilim ve atılım yolları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kurşunun vücuttan emilimi, dağıtımı ve atılımı.

2.1.6. Kurşun ve Hücre Metabolizması

Kurşun, kalsiyumu inhibe etme ve proteinlerle reaksiyona girme dahil olmak üzere birçok biyokimyasal süreci bozar. Vücuda girdikten sonra, kalsiyumun yerini alır ve daha sonra biyolojik moleküllerle etkileşime girerek normal işlevlerine müdahale eder. Kurşun, çeşitli enzimlerin aktivitesini azaltarak yapılarında değişikliklere neden olur ve bağlanma yerleri için gerekli katyonlarla rekabet ederek aktivitelerini inhibe eder. Kurşunun neden olduğu oksidatif stres, zarlardaki yağ asitlerinin bileşiminde değişikliklere neden olan (ekzositoz ve endositoz gibi süreçleri ve sinyal iletim süreçlerini etkileyen) ana mekanizmadır. Kurşun ayrıca gen ekspresyonu değişikliklerine de neden olabilir. Bazı araştırmalar, kurşunun glukoz-6-fosfat dehidrojenazın (G6PD) aktivitesi üzerindeki etkilerini araştırmış ve anemiye neden olarak gösterilmiştir. Bunu eritrosit zarının bütünlüğüne müdahale ederek onu daha kırılgan hale getirerek ve ayrıcaferroşelataz enzimini inhibe ederek demirinheme katılımını azaltarak yapar. Kurşun, δ -aminolevulinik asit dehidrataz (δ -ALAD) enzimini inhibe ederek kandaki δ -aminolevulinik asit (δ -ALA) düzeylerinin de artmasına neden olur. Kurşunun neden olduğu oksidatif hasar, glutatyon (GSH) ile glutatyondisülfid (GSSG) arasındaki dengenin bozulmasının sonucudur. Vücutta kurşun bulunması, vücuttaki antioksidanların hızla tükenmesine neden olabilir ve reaktif oksijenin yanı sıra reaktif nitrojen formlarının üretimini de artırabilir. Böylece, artan oksidatif stres, glutatyonredüktaz seviyelerinde bir azalmaya neden olarak antioksidan olan glutatyon konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar [113][114][115].

2.1.7. Kurşun Zehirlenmesi

Epidemiyolojik çalışmalar, insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturan Pb, Cr, As, Hg, Ni ve Cd gibi ağır metallerin çevremizdeki düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Bu tür ağır metallere maruz kalınması durumunda epigenetik değişiklikler görülmüştür [109]. Yüksek kan konsantrasyonlarında, kurşun zehirlenmesi anemi, nefropati, felç, kasılmalar veya ölüme yol açabilir [116][113]. Kurşun, daha önce bahsedildiği üzere enzimatik işlevlerine veya diğer hücresel bileşenleri bağlama yeteneğine müdahale eden proteinleri etkileyebilir. Toksisiteye yol açan başlıca hedefler, hem sentezi enzimleri, tiyol içeren antioksidanlar ve enzimlerdir (süperoksit dismutaz, katalaz,

glutatyon peroksidaz, glukoz 6-fosfat dehidrojenaz ve GSH gibi antioksidan moleküller). Düşük KKD'ler bile, bu enzimlerin aktivitesini inhibe etmek, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve oksidatif stresi indüklemek için yeterlidir. Oksidatif stres, kurşun kaynaklı toksisitenin patogeneğinde önemli rol oynar [89].

2.1.7.1. İnorganik Kurşun Zehirlenmesi

İnorganik kurşun bileşenleri olarak kurşun levha ve borular, teller, kablolar, aküler sayılabilir. Bu bileşenlerin ince parçacıkların solunması, yutulması ve çok daha az ölçüde deri yoluyla emilmesiyle inorganik kurşun zehirlenmesi meydana gelebilir. İnorganik kurşun metabolize edilmez, doğrudan emilir, dağıtılır ve atılır. Ayrıca kurşunun emilimi, maruz kalma yoluna ve maruz kalan kişinin yaşı ve beslenme durumuna bağlıdır [117]. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC), inorganik kurşun bileşiklerini Grup 2A kanserojenler (insan kanserine neden olması muhtemel) olarak sınıflandırmıştır [118].

2.1.7.2. Organik Kurşun Zehirlenmesi

Organik kurşun bileşenleri kurşun stearat, tetraetil ve tetrametil kurşundur. Tetraetil ve tetrametil kurşun gibi organo-kurşun bileşikler, tarihte benzin bileşenleri olarak kullanılmıştır ve benzinli motor egzozu daha önce IARC tarafından, insanlar için Grup 2B (olası kanserojen madde) olarak değerlendirilmiştir [30]. Kurşun stearat ise plastik maddelerin içeriğinde bulunur.

2.1.7.3. Kurşun Zehirlenmesinin Klinik Bulguları

Kurşun zehirlenmesinin semptomları arasında aralıklı kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı (kurşun kolik); aralıklı sinirlilik veya uyuşukluk ve/veya kurşun ensefalopatisi (örneğin, kalıcı kusma, kalıcı uyuşukluk veya koma, baş ağrısı veya ateşli havaleler) yer alır. Kurşun düzeyine göre semptomlar en hafif ve en ağır yelpazesinde değişir. KKD'ye göre kurşun zehirlenmesinin belirti ve bulguları Çizelge 3'te gösterilmiştir [119].

Çizelge 3. Kan kurşun düzeyine göre kurşun zehirlenmesi belirti ve bulguları

Kan Kurşun Düzeyi	Çocukların Sağlığına Etkilerine İlişkin Yeterli Kanıt veya Nedensellik Tespiti
5 µg/dL'nin altında	Sinir Sistemi Etkileri: Azalmış öğrenme ve hafıza, Bilişsel İşlev: IQ'da azalma, akademik başarı, belirli bilişsel önlemler Dışsallaştırma Davranışları: Dikkatle ilgili ve sorunlu davranışların görülme sıklığının artması
5-10 µg/dL	Yukarıda listelenen efektler artırhafif yorgunluk, sinirlilik, letarji, ara sıra karın ağrısı. Sinir Sistemi Etkileri: Azalmış işitsel fonksiyon Üreme ve Gelişimsel Etkiler: Doğum sonrası büyümede azalma, kız ve erkek çocuklar için gecikmiş ergenlik
10-44 µg/dL	Yukarıda listelenen efektler artırartralji, yorgunluk titreme, baş ağrısı, yaygın karın ağrısı, kusma, kilo kaybı, kabızlık Sinir Sistemi Etkileri: Daha yavaş sinir iletimi, konsantrasyon zorluğu Hematolojik Etkiler: Azalmış hemoglobin, anemi
45–69 µg/dL	Yukarıda listelenen efektler artı Gastrointestinal Etkiler: karın ağrısı, kabızlık, kolik, anoreksi ve kusma
70 µg/dL'nin üzerinde	Yukarıda listelenen efektler artı: parezi veya felç, ensefalopati (ani nöbet, bilinç değişikliği, koma ve ölüm), dişeti dokusunda kurşun çizgi (mavi-siyah), kolik

2.1.7.4. Tedavi

Semptomatik çocukluk çağı kurşun toksisitesi acil olarak tedavi edilmelidir. Acil servise açıklanamayan semptom ve bulgularla başvuran, özellikle halsiz veya komada olan, inatçı GİS semptomları olan (kabızlık veya kabızlık, karın ağrısı, kusma, yakın zamanda iştahsızlık, kilo kaybı gibi) veya açıklanamayan nörolojik şikayetleri olan çocuklar veya davranış değişiklikleri (örneğin, baş ağrısı, içine kapanıklık, kafa

karışıklığı, yorgunluk, uyuşukluk, sinirlilik, hiperaktivite) veya cildinde şiddetli anemi kaynaklı belirgin bir solgunluk olan kişilerde akut kurşun zehirlenmesinden şüphelenilmelidir [119]. Semptomatik kurşun zehirlenmesi, doğrulanmalı, acil durum değerlendirmesi yapılmalı, hastaneye yatış ve şelasyon için hızlıca tekrar KKD ölçülmelidir. İlk stabilizasyon sağlanmalı, nöbet geçiriyorsa kontrol altına alınmalı, günlük minimum idrar çıkışını 300-350 mL arasında tutacak bir şekilde sıvı verilmelidir. Kurşun ensefalopatisi olan çocuklar çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Bu çocuklarda, özellikle ensefalopatisi olanlarda şelasyon tedavisi hayat kurtarıcı olabilir. Şelasyon tedavisi, çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin yönetiminde uzman hekime danışılarak yapılmalıdır.

Kurşun ensefalopatisi olan çocukların dimerkaprol (British anti-Lewisite [BAL] olarak da adlandırılır) ve kalsiyum disodyum edetat (CaNa_2EDTA) ile kombine şelasyon tedavisi almaları önerilir. Kurşun zehirlenmesi tanısı doğrulanmasa bile kurşun toksisitesine ilişkin destekleyici kanıtlara sahip semptomatik küçük çocuklara tedavi uygulanmalıdır.

$\text{KKD} \geq 45 \mu\text{g/dL}$ olan ancak ensefalopatisi olmayan semptomatik çocuklarda succimer ve CaNa_2EDTA ile kombinasyon tedavisi veya tek ajanla şelasyon yerine üç ila beş gün kadar BAL ve beş gün CaNa_2EDTA alması önerilir. Bu tedavi, kurşun ensefalopatisine neden olabilecek kurşunun beyne ulaşmasını önlemek için tasarlanmıştır. Dimerkaprol tedavisinin süresi, semptomların derecesi ve KKD ile belirlenir [117].

Şelatlayıcı ajanlar, beyin de dahil olmak üzere kandan ve yumuşak dokulardan kurşunu uzaklaştırır. Böylece, şelasyon akut ensefalopatiji tersine çevirebilir ve kurşun zehirlenmesinin neden olduğu kusmayı, karın ağrısını, anemiye ve böbrek yetmezliğini hafifletebilir [120]. Şiddetli kurşun zehirlenmesi için BAL ve CaNa_2EDTA önerilen tedavi olmasına rağmen, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda succimer ile oral şelasyon başarıyla gerçekleştirilmiştir [121]. Şelasyon, kurşun seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesini, ebeveyn eğitimi ve taburculuk sırasında çocuğun evinde kurşun-güvenli bir ortamın güvencesini sağlayan genel bir tedavi planının parçası olarak gerçekleşmelidir. Kurşuna maruz kalma kaynağının

belirlenmesini ve çocuğun çevresinden uzaklaştırılmasını sağlamak, bu hastaların tedavisi için kritik öneme sahiptir. Hekim, yaşamı tehdit eden kurşun zehirlenmesinin varlığını bildirmek için uygun halk sağlığı yargı merciisiyle iletişime geçmeli ve çocuğun taburcu olmaya hazır olduğunda gidebileceği yerin kurşundan uzak, güvenli bir ortama sahip olmasını sağlamalıdır [117].

2.1.7.4.1. Şelasyon ajanları

a. Dimercaprol

British Anti-Lewisite veya BAL olarak da bilinen dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol), 1946'da İngilizler tarafından Alman arsenikli savaş gazlarına karşı koymak için geliştirilmiştir. Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin tedavisinde yararlı olduğu tespit edilen ilk şelatlayıcı ajandır. Stabil, toksik olmayan, çözünür şelatların oluşumu yoluyla ağır metallerin fekal ve idrarla atılımını artırır.

Kontrendikasyonları: Karaciğer yetmezliği veya fıstık alerjisi olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek yetmezliği veya hipertansiyonu olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. G6PD eksikliği olan hastalar, BAL tedavisi sırasında hemoliz açısından izlenmelidir [117]

b. Kalsiyum Disodyum EDTA

1950'de CaNa_2EDTA , kurşun zehirlenmesinin tedavisinde klinik olarak faydalı olduğu bulunmuştur. BAL gibi çözünür bir şelat oluşumu yoluyla kurşunun idrarla atılımını artırır.

Endikasyonları: CaNa_2EDTA , KKD'si 45 ile 69 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olan asemptomatik hastalarda, özellikle succimer tedavisini tolere edemeyen veya kontrendikasyonları olan hastalarda tek bir şelatör olarak kullanılır ve ayrıca kurşun ensefalopatisi olan hastalar için BAL ile kombine edilerek kullanılabilir. CaNa_2EDTA kullanımı MSS'de kurşun konsantrasyonunun artmasına ve dolayısıyla kafa içi basıncın artmasına neden

olabileceğinden kurşun ensefalopatisi olan çocuklarda BAL'dan sonra uygulanmalıdır.

Kontrendikasyonları: Kurşun ensefalopatisi olan hastalarda BAL'dan önce uygulanmamalıdır. Ayrıca anürisi, aktif böbrek hastalığı veya hepatiti olan hastalara verilmemelidir [117].

c. D-Penisilamin

D-penisilamin bir oral şelatlama maddesidir. Orijinal olarak Wilson hastalığı olan hastalarda serum bakır konsantrasyonunu azaltmak için geliştirilmiştir. Kurşun toksisitesinin tedavisine yönelik Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kılavuzları, penisilamini yalnızca succimer veya CaNa_2EDTA 'ya karşı kabul edilemez reaksiyonlar meydana geldiğinde ve tedaviye devam edilmesi gerektiğinde belirtilen üçüncü basamak bir ajan olarak tanımlar. Önemli advers reaksiyon potansiyeli (lökopeni, trombositopeni, hematüri, anormal karaciğer fonksiyonu, ürtiker, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu ve nefritik sendrom dahil) göz önüne alındığında, bu ajanın kullanımı genellikle tavsiye edilmez ve tedavide uzman bir klinisyene danışılmalıdır [117].

d. Succimer

Succimer (mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit), BAL'ın suda çözünür bir analogudur ve oral yoldan uygulanabilir [122]. BAL ve CaNa_2EDTA gibi, succimer de kurşunun idrarla atılımını artırır.

Endikasyonları: Kurşun ensefalopatisi olan çocuklarda kombinasyon şelasyon tedavisi için BAL succimere tercih edilmesine rağmen, succimer, kurşun seviyeleri 45 ila 69 $\mu\text{g/dL}$ (2.17 ila 3.33 mikromol/L) olan asemptomatik çocukların şelasyonu için uygundur ve ayrıca semptomatik kurşun zehirlenmesi olan çocukların şelasyonu için CaNa_2EDTA ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Succimer oral yoldan uygulanabilir ve çok az toksisiteye sahiptir. CaNa_2EDTA 'nın aksine, kurşun için nispeten spesifiktir ve temel minerallerin idrarla daha az kaybına neden olur [117].

Kontredikasyonları: Kurşundan güvenli bir ortam sağlanana kadar ayakta tedavi bazında şelasyon yapılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdırçünkü diyalize edilebilir olmasına rağmen, kurşun şelatlar diyalize edilemez. Succimer ayrıca alerjik reaksiyonları olan veya hepatit/böbrek hasarı belirtileri gelişen çocuklarda kontrendikedir [117].

2.1.7.4.2. Şelasyon sonrası izlem

Şelasyon tedavisi tamamlandıktan sonra taburculukta klinik durumda iyileşme olmalı ve KKD 25 µg/dL altında olmalıdır. Ebeveynin taburculuk ilacına (örneğin, succimer) sahip olması ve çocuğa uygulama konusunda eğitim verilmiş olması gerekir ve kontrol muayenesine mutlaka çağırılır. Aile, kurşunsuz bir ortamı sürdürmenin ve gastrointestinal kurşun emilimini azaltmanın yolları konusunda eğitim almalıdır. Şelasyon tedavisi ile çinko seviyeleri düşebileceğinden, şelasyon sona erdikten sonra gerektiğinde takviye verilmeli ve çinko eksikliği değerlendirmesi yapılmalıdır. Demir eksikliği olan hastalarda şelasyon bittikten sonra demir takviyesi yapılmalıdır. Taburculuktan sonra da 3.5 µg/dL altına düşene kadar KKD periyodik olarak ölçülmelidir [117].

2.1.8. Kurşun Zehirlenmesinden Korunma

Kurşun boya hala milyonlarca evde, bazen daha yeni boya katmanlarının altında mevcuttur. Boya iyi durumdaysa, kurşun boya genellikle sorun olmaz. Bozulan kurşun bazlı boya (soyulma, ufalanma, tebeşirlenme, çatlama, hasarlı veya nemli) bir tehlikedir ve hemen müdahale edilmesi gerekir. Kurşun bazlı boya, çocukların çiğneyebileceği veya çok fazla yıpranan yüzeylerde özellikle pencereler ve pervazları, kapı ve kapı çerçeveleri, merdivenler, korkuluklarda bulunduğu tehlikeli olabilir. Eski evlerde ve binalarda kurşuna maruz kalma kaynaklarını azaltmak için tüm boyalı yüzeylerin aşınmamış olmasına dikkat edilmesi, sık sık ıslak bezle tozunun silinmesi, yenileme, onarım veya boyama projelerinde bu konuda sertifikası olan yerlerle çalışılması önerilir.

Topraktaki kurşun, küçük çocuklar için yaygın olan elden ağıza aktivitenin bir sonucu olarak ve bahçede toprakta yetişen sebzelerin yenmesiyle ya da havaya tekrar karışıp asılı kalarak solunum yoluyla da vücuda alınabilir.

Topraktan, bahçelerden ve oyun alanlarından kaynaklanan kurşun maruziyetini azaltmak için:

- Verandalar ve çitler de dahil olmak üzere, bahçedeki toprağı kirletebilecek veya evekadar izlenebilecek pullanma veya bozulmaya karşı kurşun bazlı boya için kontrol edilmesi gereklidir.
- Evlere kontamine toprak girmesini önlemek için tüm giriş yollarının dışına ve içine paspas koyulması ve girmeden önce ayakkabıların çıkartılması gereklidir.
- Özellikle dışarıda çalıştıktan sonra, ellerin günde birkaç kez sabun ve su kullanarak yıkanması gereklidir.
- Çocukların ev yakınındaki toprakta oynamasını önlemek için evin yakınına çalılar dikilmelidir.

Ev tozundaki kurşun, sıklıkla hareket eden veya birbirine sürtünen yüzeylerdeki (pencere çerçeveleri gibi) eski kurşun bazlı boya gibi iç mekan kaynaklarından oluşur. Boyanmış mobilyalar ve oyuncaklar dahil olmak üzere evlerimizde ve çevresinde bulunan çok çeşitli ürünlerde kurşun uzun süredir kullanılmaktadır. Makyaj malzemeleri, yiyecek ve su kapları, sıhhi tesisat malzemeleri de bunlara dahildir.

CPSC, oyuncak takılar da dahil olmak üzere oyuncaklarda kurşun konusunda kapsamlı bir programa sahiptir. Kurşun içeren oyuncakları ısırmak veya yutmak, çocuğun kurşun zehirlenmesine maruz kalmasına neden olabilir. Bu riske karşı korunmaya yardımcı olmak için CPSC, birçok çocuk ürününde kurşun kullanımını yasaklayan maddeleri uygulamaya koymuştur. Örneğin:

- 2004 yılında, oyuncak takılardan kaynaklanan kurşun zehirlenmesi tehdidi, CPSC'yi otomatlarda yaygın olarak satılan 150 milyon adet metal oyuncak takıyı gönüllü olarak geri çağırmaya yöneltmiştir
- 2007'de CPSC, Fisher-Price'in kurşun zehirlenmesi tehlikesi nedeniyle 967.000 oyuncağı geri çağırıldığını duyuran bir basın açıklaması yayınlamıştır.
- Kurşun bazlı boya ile boyanmış pastel boya, tebeşir, giysi ve çocuk ürünleri gibi kurşun içeren diğer ürünler de geri çağırılmıştır.

Korozyon, su ile su tesisatı arasındaki kimyasal reaksiyonun neden olduğu metalin çözünmesi veya aşınmasıdır. Korozyon miktarı suyun kimyası (asitlik ve alkalilik), temas ettiği kurşun miktarı, suyun tesisat malzemelerinde ne kadar süre kaldığı ve kurşunun mevcudiyetine göre değişmektedir ve kurşun zehirlenmesinden korunmak için korozyonun en aza indirilmesi gerekir. EPA kurşun ve bakırın içme suyuna karışmasını önlemek için yayınladı. Güvenli İçme Suyu Yasası'nın yetkisi altında olan LCR'nin bir maddesi de kurşun ve bakırın içme suyunu kirletmesini önlemek için korozyon kontrol işlemidir. Korozyon kontrol işlemi, kamu hizmetlerinin, içme suyunu tüketicilerin musluklarına giderken temas ettiği malzemeler için daha az aşındırıcı hale getirmesi gerektiği anlamına gelir.

Kurşun ve/veya kurşun bazlı boya ile çalışma (örneğin, yenileme ve boyama, madencilik, eritme, pil geri dönüşümü, eski mobilyaların yenilenmesi, otomobil kaportası, atış poligonları); veya kurşun kullanan bir hobiye sahip olmak (örneğin, avcılık, balık tutmak, vitray, stok arabaları, çömlekçilik) eller veya kıyafetler yoluyla ev ortamına kurşun getirmeye neden olabilir. Kurşun, av mühimmatında, olta takımlarında, çömlekçilikte kullanılan boya ve sırlarda ve daha birçok yerde bulunabilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır [123].

2.1.9. Kurşun Ölçüm Yöntemleri

Genel olarak, kurşunun dozlarını ölçmek için kullanılan teknikler, biyolojik sıvılarda kurşunun ölçülmesini içerir. Kurşunun doku konsantrasyonları ayrıca, plazma bölmesini geçerek yumuşak ve sert dokulara erişim sağlayarak dolaşımdan ayrıldıktan sonra kurşuna maruz kalma derecesi hakkında doğrudan bilgi sağlar. Kurşun dolaşımı terk edip kritik organlara girdiğinde toksik biyokimyasal etkiler ortaya çıkar. Biyokimyasal olarak ifade edilen toksik etkilerin ortaya çıkması için ön koşul olan hedef organlardaki kurşun miktarlarının ayırt edilebilmesi, halk sağlığını kurşun toksisitesinden korumak için büyük önem taşımaktadır. İkincisi, insanlarda imkansız olmasa da zor olmuştur, ancak iskeletlerin ve plasentanın kurşun ölçümü, fetüsler, bebekler, çocuk doğurma çağındaki kadınlar ve hamile kadınlar açısından daha ulaşılabilir hale getirebilir. Ayrıca kemik ve plasentadaki kurşun ölçümleri, doku düzeyindeki kurşunun kantitatif analizlerini hücresel düzeyde toksisitenin

biyokimyasal ifadeleriyle birleştirme potansiyeline sahiptir. Hamilelik süresince hamile kadınlarda kemik kurşun ve KKD ölçümleri ve amniyotik sıvı kurşun konsantrasyonlarının ve termde plasental kurşun konsantrasyonlarının toplu olarak değerlendirilmesi, maternal-fetal kurşun transferinin dinamiklerini daha fazla karakterize etmek için umut vaat etmektedir [124]

2.1.9.1. Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri

KKD ölçmek için en yaygın kullanılan teknik, kimyasal bozunma (örneğin, nitrik asit ile ıslak külleme), elektrotermal uyarım (bir grafit fırınında) ve ardından AAS ile ölçümden sonra venöz kanın analizini içerir. AAS ile iyonik kurşun önce buharlaştırılır ve atomik duruma dönüştürülür; bunu, içi boş bir katot lambasından rezonans absorpsiyonu takip eder. Sinyalin monokromatik ayrılması ve fotoçoğaltıcı güçlendirmesinden sonra kurşun konsantrasyonu elektronik olarak ölçülür. AAS rutin kullanımda yaklaşık 30 yıldır laboratuvarlarda mevcuttur. [124] . Son derece hassas bir analiz yöntemidir. Normalde sonuçlar yüzde 0,5 ila yüzde 5 doğruluk aralığındadır, ancak bu, test ve analiz için belirlenen standartlara bağlı olarak daha da iyileşebilir. Belirli bir malzemede, bir gramın milyarda bir parçasını ölçebilir [125].

2.1.9.2. Eritrosit Protoporfirin Analizi

Tam kanda eritrosit protoporfirin (EP) ölçümü, NHANES II genel popülasyonunun sonuçlarının analizlerine göre, 50 µg/dL'nin altındaki KKD'lerde kurşunla zehirlenmiş kişileri belirlemek için hassas bir tarama yöntemi değildir [124].

Biyolojik bir belirteç veya erken etki olarak en yaygın şekilde kullanılan kurşun ile hem sentezi bozukluklarının yönü, çocukların kanında ve bazı yetişkin popülasyonlarında hem öncüsü EP IX veya çinko protoporfirinin (ZPP) birikmesi olmuştur. EP, intramitokondriyal enzim ferroşelataz aktivitesinin kurşunla bağlantılı inhibisyonuna veya intramitokondriyal demir taşınmasının kurşunla bağlantılı bozulmasına yanıt olarak birikir. EP artışı bu nedenle genelleştirilmiş bir mitokondriyal toksik yanıtı gösterir. Aktif kurşuna maruz kalma süresi boyunca sadece yeni oluşan eritrositlerde birikir ve ortaya çıkması için maruziyetin başlamasından haftalar sonra geçer. Kurşun maruziyeti sona erdikten sonra artmaya devam

ederveinsan olgun eritrositinin devir hızıyla orantılı olarak azalır [126]. EP analizi şu anda düşük KKD'ler için pratik veya kullanışlı değildir [126].

2.1.9.3.Kalsiyum Disodyum EDTA Provakatif Şelasyon Testi

Yetişkin insandaki kurşunun vücut yükü bu yöntemle tahmin edilebilir. 10 ml %20'lik bir CaNa_2EDTA çözeltisinin intravenöz olarak enjekte edilir ve bundan sonra sonraki 24 saat boyunca toplam idrar çıkışı toplanır ve kurşun içeriği açısından analiz edilir [127].

2.1.9.4. X-ışını Floresan Ölçümleri

Kemik kurşun konsantrasyonunun in vivo X-ışını floresan (XRF) ölçümü, uzun vadeli toksisitenin gelecekteki epidemiyolojik çalışmaları için önemli bir teknik olarak ortaya çıkmıştır [128]. XRF, bir yetişkinin kurşun depolarının %95'inden fazlasının (çocuklarda %73) depolandığı kemikteki kurşun içeriğini hızla tahmin ederek böyle bir ölçüm sağlamayı vaat eder. Kalibrasyon yöntemi ve örneklenen kemik türü açısından farklılık gösterir. Ayrıca farklı radyasyon enerjilerini de içerir; ancak radyasyon dozları ve eşlik eden riskler benzer şekilde düşüktür. Bir XRF ölçümünün yorumlanması bir dereceye kadar kurşunun iskeletteki dağılımına bağlı olduğundan, bu konu üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Mevcut veriler, trabeküler ve kortikal kemiğin kurşun kinetiği ile ilgili olarak iki farklı bölme içerdiğini göstermektedir. Ancak her bölmede, ayrıca önemli derecede değişkenlik olduğu görülmektedir. Ayrıca, kortikal kemiğin subperiostal yüzey tabakasının, kortikal kemiğin geri kalanından farklı bir kurşun absorpsiyon ve salıverme modeline sahip olduğunu gösteren kanıtlar vardır [129]. Kanda kurşun ölçülmesi 90lı yıllarda kurşun maruziyet değerlendirmesi için yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Kemik kurşununun yarılanma ömrü birkaç yıldan on yıla kadardır, bu da onu kümülatif veya uzun süreli maruziyetin daha iyi bir belirteci haline getirir [130]. Bu yöntem yirmi yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır ancak çocuklar üzerinde pek çok çalışma yapılmamıştır ve var olan çalışmalar konvansiyonel kemik Pb ölçüm sisteminin yüksek belirsizliği nedeniyle deneklerin çoğunda kemik kurşununu tespit edememiştir [131].

2.2. BESİN ALERJİLERİ

Besin alerjisi, belirli bir besine maruz kalındığında tekrarlanabilir şekilde meydana gelen spesifik bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan olumsuz bir sağlık etkisi olarak tanımlanır [132]. Başka bir deyişle besin alerjileri immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen, patogeneğinde IgE ve non-IgE gibi iki farklı reaksiyonun aracılık ettiği, besine ya da besin katkı maddelerine karşı gelişen anormal bir yanıttır[133].

Çocuklarda besin alerjileri, anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, atopik dermatit ve gastrointestinal semptomlar (kusma, ishal ve gelişme geriliği gibi) dahil olmak üzere çok çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterir. Semptomlar genellikle yaşamın ilk 2 yılında ve genellikle yiyeceğe ilk bilinen maruziyetten sonra başlar. Ani reaksiyonların (besini aldıktan birkaç dakika ile 2 saat sonra ortaya çıkan) IgE aracılı olması muhtemeldir ve genellikle deri prick testi (SPT) veya besine özgü serum IgE antikor düzeylerinin ölçülmesiyle saptanabilir. Çocukluk çağında IgE aracılı besin alerjilerinin %90'ından fazlası sekiz besinden kaynaklanır: inek sütü, tavuk yumurtası, soya, yer fıstığı, ağaç yemişleri (ve tohumlar), buğday, balık ve kabuklu deniz ürünleri [134]. Besin alerjisi, çocukları ve yetişkinleri etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur ve son 2-3 yılda prevalansı giderek artmaktadır. Semptomlar hafif ile şiddetli arasında değişebilir ve aşırı durumlarda besin alerjisi, yaşamı tehdit eden bir alerjik reaksiyon olan anafilaksiye yol açabilir. Mevcut durumda, besin alerjisinin tedavisi yoktur. Besin alerjisinin yönetimi, alerjiden kaçınmayı veya acil tedaviyi içerir [135].

2.2.1. Besin Alerjilerinin Tarihçesi

İlk olarak Hipokrat'ın tanımladığı besin alerjileri, romalıları tarafından da bazı besinlerin bazı insanlarda olumsuz reaksiyon vermesi şeklinde bildirilmiştir. 1920'lerde ise Prausnitz ve Küstner isimli iki bilim adamı , Küstner'in kendi serumunu Prausnitz'in koluna enjekte etmesi sonucu kızarıklık ve ateş oluşturması ile alerjinin bir nevi tanımını yapmışlar ve yaygın olarak kullanılan Prausnitz-Kustnertesti'ne isim vermişlerdir [136].

Besin alerjisi prevalansına ilişkin pek çok tahmin kişinin kendi bildiriminden elde edildiğinden, zaman içindeki değişikliklerin değerlendirilmesi, medyada ve zaman

içinde yanıtları etkileyen diğer kaynaklarda artan besin alerjisi farkındalığı potansiyeli ile sınırlıdır. Kendi kendine bildirilen besin alerjisi üzerine iyi tasarlanmış birkaç çalışma, son zamanlarda besin alerjisi prevalansında endişe verici bir artışı desteklemiştir. Keet ve arkadaşları, 1988-2011 dönemini kapsayan yaklaşık 400.000 çocuğu temsil eden CDC tarafından yürütülen 20 ABD merkezli anketin meta-regresyonunu kullanarak, çocuklukta kendi bildirdiği besin alerjisi prevalansında on yılda yüzde 1,2 puanlık bir genel artış tahmin etmiştir [137]. Bu bilgilere dayanarak diyebiliriz ki, genel olarak son yıllarda besin alerjisi olan çocukların sayısında artış olmakta ve insanların besin alerjilerini aşmaları, önceden düşünülenlerden daha uzun sürmekte [138].

2.2.2. Besin Alerjisinin Epidemiyolojisi

Besin alerjisinin epidemiyolojisi ve doğal öyküsüne ilişkin çalışmaların çoğu, çalışma tasarımlarında doğal sınırlamalara sahiptir. Bir popülasyon düzeyinde besin alerjisinin prevalansının ve doğal seyrinin kesin olarak değerlendirilmesi için infant ve çocukları içeren kesitsel ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bunun gibi çalışmalar, fizibilite ve etik sorunlar ABD’de nadiren gerçekleştirilmektedir. Ancak son zamanlarda Avustralya’da yapılan çalışmalar bu ihtiyacı karşılamaya başlamıştır. Bununla birlikte, besin alerjisinin epidemiyolojisi ve doğal seyri hakkında mevcut verilerin çoğunun kesin olmadığını kabul etmek önemlidir. Ayrıca, yayınlanmış çalışmalar tipik olarak seçilen popülasyonlardan oluşur ve genel besin alerjisi popülasyonunu temsil etmeyebilir[137].

Besin alerjisi prevalansına ilişkin tahminler, farklı besin alerjisi tanımlarının ve çalışılan farklı coğrafi alanların kullanımı dahil olmak üzere çalışma metodolojisindeki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir. ABD’de, yaygınlık tahminleri %1-2 ila %10 arasında değişmektedir ve bu veriler kişinin veya ebeveynin alerji raporundan türetilmiştir. Ulusal düzeyde yakın zamanda yapılan nüfusa dayalı NHANES anketinde 2007-2010 yılları arasında çocuklarda ailenin kendi bildirdiği besin alerjisi prevalansının %6,53 olduğunu bulmuştur. Diğer gelişmiş ülkelerde, yaygınlık tahminleri genel olarak ABD tahminlerinin aralığındadır. Kanada’da genel besin alerjisi oranı %6,7 olarak tahmin edilmiştir

(çocuklar için %7,1 ve yetişkinler için %6,6). Avrupa besin alerjisi yaygınlığına ilişkin yakın tarihli bir meta-analiz, 2000'den 2012'ye kadar kendi bildirdiği besin alerjisinin genel prevalansının %5,9 olduğunu bulmuştur, ancak birincil çalışmaların çoğu en azından orta düzeyde yanlılık potansiyeline sahiptir [139]. Ne yazık ki ülkemizde besin alerjileri ile ilgili ülke çapında yapılmış bir prevalans çalışması yoktur. Sadece il bazlı çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak; Adana'da besin yükleme testleri ile kesin tanıya dayanarak 1992-1993 ve 2010-2011 yıllarında olmak üzere 20 yıl ara ile iki insidans çalışması yapılmış ve İSPA sıklığı sırası ile %1,55 ve %1,45 bulunmuştur [140][141].

2.2.3. Besin Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar

Klinik olarak besin alerjilerinde deride ürtiker, anjioödem, dermatit; gastrointestinal sistemde ishal, kabızlık, bulantı, kusma, gaz, gastroenterit, oral alerji sendromu; solunum sisteminde rinokonjonktivit, bronkospazm ve kardiyovasküler sistemi de içine alan anafilaksi görülebilir.

2.2.3.1. Besin İlişkili Anafilaksi

Anafilaksi, hızlı başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi bir alerjik reaksiyon olarak tanımlanır [142]. Anafilaksinın immünolojik mekanizmalarına ilişkin insan çalışmaları sınırlı olmakla birlikte, çoğu vaka, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlı bir alerjen ile alerjene özgü IgE arasındaki etkileşimi içerir. IgE'ye bağlı reaksiyonların en yaygın nedenleri arasında besin, ilaçlar, Hymenoptera zehiri, lateks ve kauçuk bulunur [143]. Altta yatan mekanizma veya tetikleyiciden bağımsız olarak, nihayetinde, mast hücresi ve bazofil degranülasyonu ile sonuçlanan bir sinyal kaskadı aktivasyonu vardır. Bu hücreler, anafilaksinın klinik belirtilerine yol açan histamin, triptaz, lökotrienler ve prostaglandinler dahil olmak üzere çoklu aracıları serbest bırakır. TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 dahil alerjik hastalıkta önemli olan sitokinler, kallikrein-kinin sistemlerini aktive ederek semptomlara daha fazla katkıda bulunur [144].

Anafilaksinın şiddeti hafif semptomlardan çok şiddetli reaksiyonlara kadar değişebilir ve dakikalar içinde solunum sıkıntısına veya kardiyovasküler kollaps ve ölüme kadar

ilerleyebilir. Reaksiyonların klinik belirtilerinin ve ciddiyetinin tahmin edilemez olduğunu ve aynı hastada bir hastadan diğerine ve bir ataktan diğerine farklılık gösterebileceğini bilmek önemlidir [145]. Laboratuvar çalışmaları, anafilaksi tanısı koymaya yardımcı olabilir. Akut anafilaktik epizod sırasında veya hemen sonrasında serum total triptaz ve plazma histamin düzeylerinde artış gözlemlenebilir [146].

SPT'ler: Potansiyel bir tetikleyiciyi (örneğin, yiyecek, ilaçlar, böcek sokmaları) belirlemek için SPT güvenilir bir yöntemdir [147]. Besin alerjisi ile ilgili olarak, pozitif bir SPT ~%90'lık bir duyarlılığa ve ~%50'lik bir özgüllüğe sahiptir. SPT tek başına tanı için yeterli değildir ve klinik öykü bağlamında yorumlanmalıdır. SPT'nin negatif prediktif değeri (NPV) >%95'tir ve negatif bir sonuç esasen IgE aracılı alerjik reaktivitenin olmadığını doğrular [148].

Seruma özgü IgE: SPT yapılamıyorsa veya mevcut değilse, seruma özgü IgE yararlı bir alternatif olabilir [149]. Besine özgü IgE seviyelerinin daha yüksek konsantrasyonları, artan bir klinik reaksiyon olasılığı ile ilişkilidir, ancak reaksiyon şiddeti ile iyi bir korelasyon göstermez. Besine duyarlı hastalarda, pozitif (başarısız) bir besin tehdidinin >%95 prediktif risk değerlerine sahip spesifik IgE seviyeleri tanımlanmıştır [148].

Bileşen Çözümlemeli Tanımlama (CRD) Testi: CRD testi, bir alerjen kaynağı içindeki belirli bileşenlere ve epitoplara karşı IgE'yi ölçerek belirli besinlere karşı alerjik reaksiyonların riskini veya şiddetini tahmin edebilir [150].

Oral Besin Yükleme Testi (OFC): Tanı testleri belirsiz kalırsa, şüpheli bir besin için bir OFC düşünülebilir ve klinik reaktiviteyi değerlendirmek için besinin kademeli olarak beslenmesini içerir [148].

2.2.3.2. Gastrointestinal Besin Alerjileri

Besin alerjilerine GİS hastalıkları ağızdan anüse kadar farklı lokalizasyonlarda, farklı semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. Bunlar IgE aracılı (oral alerji sendromu), miks tip (eozinofilik GİS hastalıkları) veya non-IgE aracılı (besin proteini ilişkili enterokolit,

alerjik proktokolit ve enteropati) mekanizmalarla oluşabilir. Besin alerjisine bağlı GİS hastalıklarında oral alerji sendromu (OAS), eozinofilik özofajit (EoE) ve diğer eozinofilik GİS hastalıkları, besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), besin proteini ilişkili enteropati (BPIEP) ve besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) yer almaktadır [151].

2.2.3.2.1. IgE aracılı gastrointestinal aşırı duyarlılık

Besin alerjileri, besin proteinlerine karşı dermatolojik, solunum, gastrointestinal, kardiyovasküler ve/veya nörolojik sistemleri içeren tipik klinik semptomlarla sonuçlanan olumsuz bağışıklık tepkileri olarak tanımlanır. IgE aracılı besin alerjisi hastalığı, IgE aracılı olmayan hastalıktan farklıdır çünkü patofizyoloji, bağışıklık sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır ve mast hücreleri ve bazofiller gibi efektör hücreler üzerindeki Fc reseptörlerine IgE'nin bağlanmasıyla sonuçlanan bir Th2 yanıtına neden olur. Bu hücrelerin aktivasyonu, histamin ve diğer önceden oluşturulmuş aracılardan salınmasına ve başlangıçta daha gecikmeli olan IgE aracılı olmayan besin alerjisinin aksine hızlı semptom başlangıcına neden olur. IgE aracılı besin alerjisinin teşhisi, klasik klinik semptomlar öyküsü ve deri prick testi veya seruma özgü IgE testi ile besine özgü IgE kanıtı gerektirir. IgE aracılı besin alerjilerinin semptomları hafif ila şiddetli arasında değişir. Semptomların şiddeti, spesifik IgE düzeyi veya cilt testi kabartı boyutu ile tahmin edilemez, ancak semptomların başlama olasılığı doğrudan ilişkilidir. Hasta şüpheli besini klinik semptomlar olmadan yiyebildiğinde ve serum veya deri testi ile besine özgü IgE testi negatif veya düşükse ofis içinde oral besin yüklemesi gerektirebilirse tanı dışlanır [152].

2.2.3.2.2. Eozinofilik özofajit

EoE kronik, eozinofilden zengin inflamasyonun özofagus disfonksiyonu semptomlarına neden olduğu, Th2 antijeni tarafından yönlendirilen bir hastalıktır. EoE'nin neden olduğu özofagus semptomları, mide ekşimesi, kusma, yutma güçlüğü ve hatta karın ağrısı dahil olmak üzere birçok şekilde ortaya çıkabilir. EoE için ayırıcı tanı genişletir ve gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH), parazitik ve mantar enfeksiyonları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, alerjik vaskülit, bağ dokusu hastalığı ve

özofagusun eozinofili ile ilişkili diğer bozuklukları içerebilir. Tedavi edilmeyen EoE, özofagusta remodelinge ve lümen daralmasına doğru ilerler. EoE tanısı, hematoksinin ve eozin boyamasından sonra rutin ışık mikroskobu altında yüksek büyütme alanı başına 15 eozinofilden büyük veya buna eşit özofagus eozinofilisinin varlığına dayanır [153].

Çocuklarda ve yetişkinlerde klinik prezentasyonda yaşa bağlı farklılıklar tespit edilmiştir. Erişkinlerde en yaygın görülen semptomlar disfaji, besinlerin takılma hissi, mide ekşimesi ve göğüs ağrısıdır ve yetişkinlerin %50 kadarı başlangıçta besinlerin takılması, tıkanıklık hissi ile başvurup sonrasında ana tanı olarak EoE tanısını almıştır. Buna karşılık, çocuklar daha sık kusma, mide ekşimesi, regürjitasyon ve karın ağrısı ile başvururlar [153].

2.2.3.2.3. Eozinofilik gastroenterit

Eozinofilik gastroenterit (EGE), çocuklarda ve yetişkinlerde mide ve bağırsakta eozinofilik infiltrasyon ile karakterize bir sindirim bozukluğudur. Bu hastalığa yatkınlığın altında yatan moleküler mekanizmalar bilinmemektedir, ancak birçok hastada mevsimsel alerji, besin duyarlılığı, astım ve egzama öyküsü olduğundan aşırı duyarlılık yanıtının patogenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Semptomlar ve klinik tablolar, eozinofillerinin filtre ettiği gastrointestinal duvarın yeri ve tabakasına bağlı olarak değişir [154]. Özofagus dışında sağlıklı GİS mukozasında değişen oranlarda bulunan eozinofiller mukozal immünitinin bir parçasıdır ve parazitik enfeksiyonlara karşı savunma oluşturur. Duedenumdan çekuma kadar giderek eozinofil sayıları artarken, sağ kolandan rektuma kadarda giderek azalır. Mideden rektuma kadar tutulan segmente bağlı olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi non-spesifik pek çok semptom ve bulgu ile gelebilir [155]–[157].

2.2.3.2.4. Besin proteini ilişkili alerjik protokolit (BPİAP)

BPİAP, immün aracılı reaksiyonlar nedeniyle bir veya daha fazla yabancı besin proteinine yanıt olarak distal kolonda inflamatuvar değişikliklerle karakterize bir durumdur. BPİAP sıklık tahminleri, sağlıklı çocuklarda %0.16 ve dışkıda kan bulunan hastalarda %64 arasında geniş bir aralıkta değişmektedir. Klinik uygulamada, hastalar

şüpheli bir tetikleyici besin alerjisinin ortadan kaldırılmasına olumlu yanıt verdiğinde BPİAP teşhisi konulur. Bununla birlikte, bebeklerin önemli bir kısmı yanlış IgE aracılı alerji tanısı almakta ve gereksiz beslenme değişiklikleri geçirmektedir. Teşhis, klinik semptomlara, alerjen içermeyen bir diyetle iyi bir yanıt ve "alerji yükleme testi" sırasında semptomların tekrarlamasına dayanır. Bazen klinik özellikler spesifik olmayabilir ve çocukluk çağındaki rektal kanamanın etiyolojisi heterojen olabilir. Bu nedenle, pediatrik yaş grubunda enfeksiyon, anal fissür, bağırsak invajinasyonu ve bebeklerde nekrotizan enterokolit ve çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli diğer olası rektal kanama nedenlerini dışlamak çok önemlidir [158].

2.2.3.2.5. Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPİES)

BPİES, tekrarlayan kusma ile kendini gösteren, ardından diyare, letarji, hipotoni, hipotermi, hipotansiyon ve metabolik bozuklukların eşlik edebileceği, IgE aracılı olmayan, özellikle süt, soya ve pirinç gibi besinlerin alınmasından sonra ortaya semptomların çıktığı bir besin alerjisidir. Genellikle bebeklik döneminde başlar. BPİES nadir değildir, bebeklerde kümülatif BPİES insidansının %0.015 ila %0,7 olduğu tahmin edilirken, ABD'deki bebeklerde popülasyon prevalansı %0.51'dir. BPİES teşhisi zordur ve besin alımından sonra (1-4 saat) semptomların başlaması, tipik alerjik cilt ve solunum semptomlarının olmaması ve hipoalerjenik olarak algılanan besin tetikleyicileri nedeniyle gözden kaçabilir. Tanı, semptomların tanınmasına dayanır çünkü BPİES'in biyolojik belirteci yoktur. Doğuştan gelen immünkompartmanın aktivasyonu tespit edilmiş olmasına rağmen patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Bu hastalığın yönetimi, besin tetikleyicilerinden kaçınmaya, maruz kalmanın önlenmesine ve çözümü izlemek için denetimli OFC'lerle periyodik yeniden değerlendirmelere dayanır [159].

2.2.3.2.6. Oral alerji sendromu (OAS)

OAS, en yaygın besin alerjisi türlerinden biridir. Sendrom, genellikle taze meyve ve sebze tükettikten sonra dudak, damak ve dilin kaşınması, şişmesini içerir. Altta yatan patojenik mekanizma, polene özgü IgE antikorları ile taze meyveler, sebzeler ve kuruyemişler gibi yapısal olarak polene benzeyen besinlerdeki antijenler arasındaki

Çapraz reaktivitedir. Hem polen hem de besin antijenleri IgE'ye bağlanabilir ve tip I immün reaksiyonu tetikleyebilir. Tanı öncelikle hastanın öyküsüne dayanır ve deri testleri, in vitro testler ve oral provokasyon testleri ile doğrulanır. Ayırıcı tanı birçok hastalığı (yanan ağız sendromu, anji  dem, saman nezlesi, çeşitli diğer ağız hastalıkları vb.) içerir ve bu nedenle multidiscipliner bir yaklaşım gereklidir [160].

2.2.3.3. Kutanöz Reaksiyonlar

Bir besin alerjisi, alerjik semptomların ortaya çıkmasından oluşan, besine karşı IgE aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Yaygın  rtikerden ölümcül anafilaksiye kadar semptomlar değişebilir [161].

2.2.3.3.1. Akut  rtiker

Ürtiker, IgE aracılı reaksiyonlar içinde en sık görülen deri döküntüsüdür. Ürtikeryal lezyonlar derinin dermis tabakasında yer alan mast hücrelerinin degranüle olması ile meydana gelir. Mast hücreleri, IgE'nin sabit bölge alanına bağlanan yüksek afiniteli IgE reseptörlerini eksprese eder. Besin alerjenleri, hastanın doku mast hücrelerine bağlanmış olan IgE ile etkileşime girer ve antijene yeniden maruz kalınması reaksiyonu tetikler. Bu olay, mast hücre degranülasyonunu ve ardından vazoa tif mediyatörlerin salınmasını sağlar. Ürtiker lezyonlarının oluşumunda kritik öneme sahip olan histamin, mast hücrelerinde önceden oluşturulmuş granüllerden salınır [162].

2.2.3.3.2. Anji  dem

Anji  dem, genellikle derinin ve mukoza zarlarının daha derin katmanlarını etkileyen, kendi kendini sınırlayan bir ödemdir. Imm nolojik aracılar tarafından salınan güçlü vazodilat rlere yanıt olarak damar geçirgenliğinin artması ve sonucta sıvının deriye sızmasıdır [163].

2.2.3.3.3. Atopik dermatit

Birbiriyle yakın ilişkili olan atopik dermatit ve besin alerjisi, çocukluk çağında yaygın görülen hastalıklardır. Orta ile şiddetli egzaması olan çocukların %30'u besin alerjisinden muzdariptir ve farklı reaksiyon türleri ile kendini gösterebilir: ani veya IgE aracılı reaksiyonlar, gecikmiş veya IgE aracılı olmayan egzama alevlenmeleri veya ikisinin bir kombinasyonu. Bu tür hastalara yaklaşırken ayrıntılı bir anamnez alınması çok önemlidir. IgE aracılı semptomların varlığı, araştırmayı garanti eder ve yönetim, suçlu alerjiden kaçınmayı, bir acil bakım planını ve uygun takibi gerektirir. IgE aracılı olmayan reaksiyonların teşhis edilmesi daha zor olabilir ve araştırmaların yorumlanması daha zordur. Atopikdermatitli tüm hastalarda topikal tedavi çok önemlidir, besin eliminasyon diyetleri besin alerjisi yönetiminin temel dayanağı olmaya devam eder ve uzman gözetiminde yapılmalıdır [164].

2.2.3.4. Solunum Yoluyla İlgili Semptomlar

Besin alerjisi, genellikle IgE antikor aracılı yanıtları içeren çeşitli solunum yolu semptomlarıyla ortaya çıkabilir. Maruziyet tipik olarak yutma yoluyla olur, ancak bazı durumlarda havadaki besin parçacıklarının solunması bu reaksiyonları tetikleyebilir. Üst ve alt solunum yolu reaksiyonları genellikle çoklu sistem, anafilaktik reaksiyonların önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, yiyeceklerin neden olduğu kronik veya izole astım veya rinit olağan dışıdır. Erken çocukluk döneminde besin alerjisinin solunum yolu alerjisi geliştirme riskinin arttığını gösteren bir belirteç olduğunu bilmek önemlidir. Orta kulak iltihabında besin alerjisinin rolü tartışmalıdır ve muhtemelen oldukça nadirdir. OFC kullanan çalışmalar, besinlerin hava yolu hiperreaktivitesine ve astımlı tepkilere yol açabileceğini göstermiştir [165].

2.2.3.4.1. Astım

Besin kaynaklı astım, genç pediatrik hastalarda, özellikle atopik dermatiti olanlarda daha sık görülür. Besin alerjisinin neden olduğu astım, ölümcül ve neredeyse ölümcül anafilaktik reaksiyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Ayrıca, besin alerjisi, hava yolu hiperreaktivitesineneden olabilir. Bu nedenle, inatçı veya başka türlü

açıklanamayan akut şiddetli astım alevlenmeleri olan hastalarda besin alerjisi değerlendirmesi düşünülmelidir [166].

2.2.3.4.2. Heiner sendromu

Heiner sendromu (HS), X-ışını (XR) infiltratları ile kronik solunum semptomları ve süt proteinlerinin uzaklaştırılmasından sonra belirti ve semptomların çözülmesi ile karakterize, nadir görülen, besin kaynaklı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Diğer klinik belirtiler arasında zayıf büyüme, gastrointestinal belirti ve semptomlar, demir eksikliği anemisi ve pulmoner hemosideroz bulunur [167].

2.2.4. İnek Sütü Protein Alerjisi ve Tanımlanması

İSPA, bir veya daha fazla inek sütü proteinine (genellikle kazein veya serum β -laktoglobulin) karşı tekrarlanabilir bir advers reaksiyon olarak tanımlanır. Altta yatan immünolojik mekanizma, sunum süreleri ve ilgili organlar, İSPA'yı laktoz intoleransı gibi inek sütüne karşı diğer advers reaksiyonlardan ayırır. İSPA, tüm besin alerjileri gibi, altında yatan immünolojik mekanizmanın tipine göre iki ana kategoriye ayrılabilir: IgE aracılı veya IgE aracısız. IgE aracılı reaksiyonlar en yaygın olanlarıdır. Eozinofilleri veya T hücrelerini içeren diğer hücresel süreçlerden kaynaklanabilen reaksiyonlar da IgE aracılı olmayan reaksiyonlardır [168].

İSPA, erken çocukluk döneminde en yaygın besin alerjilerinden biridir ve tahmini prevalansı %2 ila %3'tür [159]. Bir başka kaynakta ise, yaşamın ilk yılında insidansı %2 ila %7,5 arasında değişen bir hastalık olarak bahsetmektedir [169].

2.2.5. İnek Sütü Alerjenlerinin Kimyasal Özellikleri ve Karakterleri

İnek sütü, yüzlerce farklı bileşenden oluşan, besin açısından zengin, kimyasal olarak karmaşık bir biyoakışkandır. İnek sütü, litre başına 30 ila 35 g protein ve tümü potansiyel alerjen olan en az 20 protein içerir [170]. İnek sütü uygun ortamda (pH 4.6'da ve 20 °C'de) asitleştirildiğinde iki farklı fraksiyondan oluşur: kazein ve süt proteinlerinin %80'ini içeren laktoserum (whey proteini) [168]. Başlıca süt alerjenleri, toplam proteinlerin yaklaşık %20'sini temsil eden peynir altı suyu proteinleri (whey

proteinleri) olarak adlandırılan çözünür proteinlerdir [171]. Serum fraksiyonunda bulunan alerjenler arasında en bol bulunan α -laktalbümin ve β -laktoglobulin ve immünoglobulinler, serum albümin ve laktoferrin, lizozim, proteoz-pepton ve transferrin [172]. Özellikle laktoferrin, laktoperoksidaz ve lizozim önemli antimikrobiyal ajanlardır, laktoferrin, β -laktoglobulin ve α -laktalbümin ise önemli tümör baskılayıcılar [173]. Kalan %80, kazein olarak bilinen çözünmeyen proteinlerle temsil edilir. Kazeinlerin ana rolü, özellikle kalsiyum ve fosfor için mineral bağlama ve taşıma kapasiteleriyle ilgilidir [173].

İSPA'ya en sık whey proteinleri neden olur denilmektedir ancak kazeinler de daha az sıklıkla olsa bile alerjiye sebep olabilir [174]. Nitekim hastaların çoğu, başlıca süt alerjenleri olan kazein, β -laktoglobulin ve α -laktalbümine karşı duyarlıdır [175].

2.2.6. Süt Proteinleri ile Diğer Besin Grupları Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar

Çapraz reaktivite, protein dizileri arasındaki homolojiden kaynaklanır ve bu homoloji yaklaşık %70'e ulaştığında alerjik reaksiyon gelişme ihtimali oldukça yüksektir [176]. İSPA olan bir bebekte çapraz reaksiyon, özellikle yumurta ve soya başta olmak üzere buğday, balık, yer fıstığı ve bölgesel diyet alımına bağlı olarak diğer besinlere karşı meydana gelebilir [177].

2.2.7. İnek Sütü Protein Alerjisinin Fizyopatolojisi

Diğer besin alerjilerinde olduğu gibi, İSPA da IgE aracılı, Non-IgE aracılı veya mikst tip mekanizmalarla gelişebilmektedir. IgE aracılı İSPA, bir veya daha fazla süt proteinine karşı gelişen tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşur. İSPA çoğunlukla IgE aracılı mekanizmalarla karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada İSPA'lı vakaların %64,4'ünün IgE aracılı reaksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir [178].

2.2.8. Gastrointestinal Sistemde Besin Antijenlerinin Karşılanması

Besin antijenlerine duyarlılık, mide barsak sisteminde, oral mukozada, deride ve solunum yolunda oluşabilir. Besin proteinlerinin birçoğu, ağızdan alındıktan sonra,

mide ve bağırsakta asit ve sindirim enzimleri tarafından parçalanır. Daha sonra kalan besin proteinleri ve peptitler, Peyer plakları ve bağırsak epiteli üstünde yer alan M hücreleriyle bağırsak lümeninden mukozaya taşınır. Mukozadaki dentritik hücreler, bu taşınmış olan proteinleri / peptitleri işlerler ve T hücreleriyle etkileşime girerek, MHC sınıf II molekülleri yolu ile antijen sundukları lenf düğümlerinin T hücrelerine doğru hareket ederler. Bundan sonra gelişecek olan immün sistem yanıtının ne olduğunun belirlenmesinde, farklı dentritik hücre alt tiplerinin aktive olması ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonu önem taşımaktadır [179].

Bağırsakların geniş mukozal yüzeyi besin proteinlerinden bakteri ve patojenlere kadar yabancı maddelere karşı sürekli olarak savunmasız olmasına sebep olur. Mukozal bağışıklık sistemi, zararsız bakteri ve besin bileşenlerine aşırı tepki vermezken patojenik organizmalara ve toksinlere karşı koruyucu tepkiler oluşturmak için gereklidir. Bağırsağın fiziksel özellikleri, mide asidi, sindirim enzimleri, mukozal bütünlük ve mukus salgısı dahil olmak üzere yutulan patojenlerin ve besin proteinlerinin penetrasyonunu azaltır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, birçok patojende ortak olan molekülleri hedefler. Sonradan gelişen adaptif bağışıklık sistemi ise, lenfositler, sitokinler, salgılanan IgA ve Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) kullanarak spesifik proteinleri tolere etmek veya bunlara tepki vermek için hedeflenen yanıtları düzenler [180]. Kısacası; bağırsak bağışıklık sisteminin en önemli rolü, zararsız besin antijenlerini ve kommensal mikropları patojenlerden ayırt etmektir. Patojenlere karşı bir bağışıklık tepkisi başlatırlar ve bu tepki besin ve kommensal bakterilere karşı toleransı indükler. Bununla birlikte, besine karşı varsayılan oral toleransın bozulması, anormal bağışıklık tepkilerine yol açar ve bu olaylar besin alerjisi ile sonuçlanır [181]. Genetik arka plan, bağırsak mikrobiyotasının değişmesi, besin alerjenitesi ve besin işleme yöntemleri gibi birçok faktör besin alerjisini tetikleyebilir.

2.2.9. Mukozal Bariyer

Bağırsak sürekli olarak çok miktarda yabancı antijenik maddeye maruz kalır. Diyetimizde günde 100 g'dan yabancı protein almanın yanı sıra, bağırsak, mikrobiyota olarak adlandırılan yoğun bir ortak mikrop topluluğu tarafından kolonize edilir. Bu

mikropların yoğunluğu GİS boyunca artarak 10^{12} 'ye (kolondaki bağırsak içeriğinin gram başına bakteri) ulaşır. Aynı zamanda, mukozal bariyerler incedir ve patojenik enfeksiyona karşı çok hassastır, yani bağırsak bağışıklık sistemi, zararlı antijenlere karşı koruyucu bağışıklık oluşturmak ile zararsız malzemelere karşı tolerans arasında ayırım yapmak zorundadır [182].

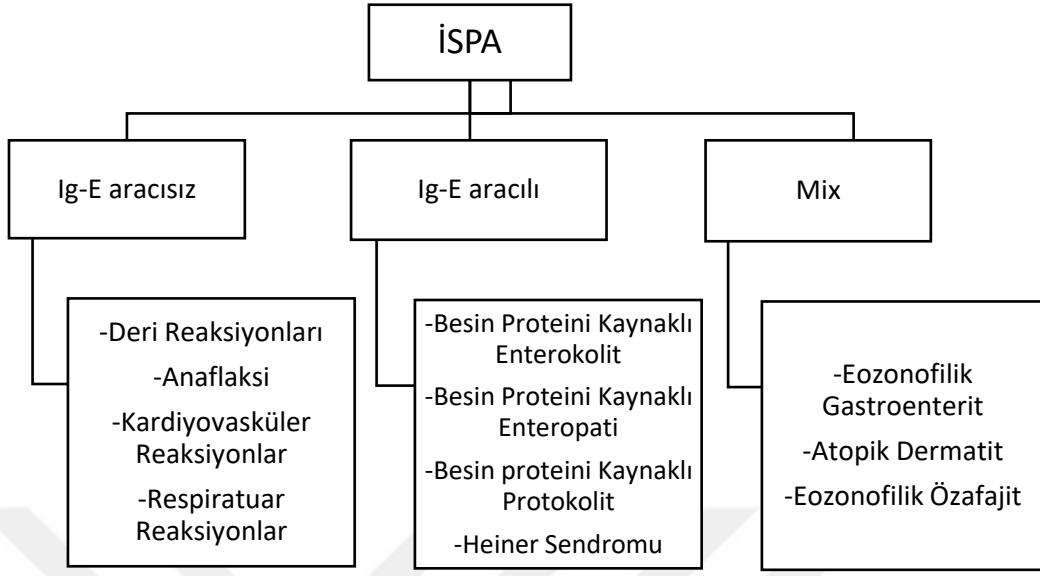
Bağırsak mukozasının birincil rolünün, zararlı maddelerin sindirim sistemine girmesini önlemek için bir bariyer görevi yapmak olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca, seçici bir filtre olarak bağırsak mukozası, gerekli besin maddeleri, su ve elektrolitlerin lümeninden bağırsağın kan dolaşımına yönlendirilmesini sağlar [183]. Yabancı antijenler olarak düşünülmesine rağmen besin antijenleri, bağırsaklardaki bağışıklık sisteminin uyarmaksızın immün duyarlılığı indüklüyerek mukozal sirkülasyon tarafından bertaraf edilir [181].

2.2.10. Oral Tolerans

Oral tolerans, besin proteinleri gibi zararsız antijenin oral yoldan verilmesiyle indüklenen lokal ve sistemik immünyanitsızlık durumudur. Oral olarak uygulanan antijenin hem bağırsakta hem de sistemik bağışıklık sisteminde ardı sıra gelen bağışıklık tepkilerini baskılama yeteneği ilk olarak 100 yıl önce tanımlanmış ve o zamandan beri geniş çapta incelenmiştir. Bu immün yanitsızlık fenomenine "oral tolerans" denir ve sistemik bağışıklık üzerindeki etkileri, otoimmün hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için terapötik olarak bundan yararlanma girişimlerine yol açmıştır [182].

2.2.11. İnek Sütü Protein Alerjisinin İmmünolojik Mekanizmaları

İSPA, daha önce bahsettiğimiz tüm besin alerjileri gibi, altında yatan immünolojik mekanizmanın tipine göre iki ana kategoriye ayrılabilir: IgE aracılı ve IgE aracasız. Ayrıca bu sınıflandırmaya ek olarak mix tipte immün yanıt ile de görülebilir. IgE aracılı reaksiyonlar en yaygın olanlarıdır. Öte yandan, eozinofilleri veya T hücrelerini içeren diğer hücresel süreçlerden kaynaklanabilen IgE aracılı olmayan reaksiyonlar da vardır.



Şekil 2. İmmünolojik yanıt tiplerine göre İSPA'nın sınıflandırması

2.2.11.1. IgE Aracılı Reaksiyonlar

IgE aracılı inek sütü protein alerjisinin semptomları hafif olabilir veya yaşamı tehdit edebilen anafilaksiye ilerleyebilir [184]. Klinik semptomlar, doku mast hücrelerinden ve dolaşımdaki bazofillerden salınan aracılarla açıklanabilir. Akut ürtiker ve anjiyoödem, IgE aracılı besin alerjisinin en sık görülen klinik semptomudur. Reaksiyonlar, kutanöz, solunum ve gastrointestinal yolları ve kardiyovasküler sistemi içeren sistemik (anafilaksi) olabilir [185].

Atopik hastalıkları olan bireylerde, IgE temel antikordur ve alerjik duyarlanmanın ayırt edici bir özelliğidir. Th2 lenfositleri ve ilişkili olduğu sitokinler, B hücre proliferasyonunu destekler, immünoglobulin izotip sınıf değişimini IgE'ye doğru yönlendirir ve antikor salgılayan plazma hücrelerine doğru farklılaşmalarını sağlar. IgE, mast hücresi ve bazofil degranülasyonunu uyarak ani faz reaksiyonlarına aracılık eder [186][187].

2.2.11.2. IgE Aracılı Olmayan Reaksiyonlar (Gecikmiş Hipersensitivite)

IgE aracılı olmayan besin alerjilerinin çoğu gastrointestinal sistemi etkiler ve esas olarak bebeklerde görülür. Semptomlar genellikle besin proteini alındıktan sonra 2-24 saat içinde ortaya çıkar [185]. IgE aracılı olmayan alerji; BPİAP, BPİES, BPİEP ve Heiner sendromunu içerir [184].

2.2.11.3. Tip II Antijen-Antikor Bağımlı Sitotoksik Reaksiyonlar

Tip II aşırı duyarlılık immün reaksiyonu, bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak kabul edilen antijenik epitopları oluşturan hücre yüzeyi veya matris ile ilişkili antijenlerin modifikasyonlarına yanıt olarak gelişir. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu, antikorların (IgG veya IgM) hücrel veya hücre dışı matris antijenlerine karşı yönlendirildiği ve sonuçta hücrel yıkım, fonksiyonel kayıp veya doku hasarı ile sonuçlanan antikor aracılı bir bağışıklık reaksiyonunu ifade eder. Hasar üç farklı mekanizma ile gerçekleştirilebilir:

- Antikorum hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması ve aktivitesini değiştirmesi,
- Kompleman yolunun aktivasyonu,
- Antikor bağımlı hücrel sitotoksikite [188].

2.2.11.4. Tip III Antijen-Antikor Kompleks Aracılı ile Oluşan Reaksiyonlar

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunda, anormal bir bağışıklık tepkisine "bağışıklık kompleksleri" adı verilen antijen-antikor kümelerinin oluşumu aracılık eder. Deri, eklemler, damarlar veya glomerüller gibi çeşitli dokularda çökebilirler ve klasik kompleman yolunu tetikleyebilirler. Kompleman aktivasyonu, immün kompleksler bölgesinde lizozomal enzimleri ve radikalleri serbest bırakan ve doku hasarına neden olan inflamatuvar hücrelerin (monositler ve nötrofiller) toplanmasına yol açar.

Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunu içeren en yaygın hastalıklar serum hastalığı, streptokok sonrası glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozus, çiftçi akciğeri (aşırı duyarlılık pnömonisi) ve romatoid artritir. Tip III reaksiyonları diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayıran temel özellik, tip III reaksiyonda antijen-antikor komplekslerinin dokularda birikmeden önce dolaşımda önceden oluşturulmuş olmasıdır [189].

2.2.11.5. Tip IV Hücre Aracılı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonuna, eksojen veya endojen antijenlere karşı bir inflamatuvar reaksiyonu tetikleyen T hücreleri aracılık eder. Bazı durumlarda monositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi diğer hücreler de dahil olabilir. Antijene maruz kaldıktan sonra, lökositleri çeken bir başlangıç lokal immün ve inflamatuvar yanıt meydana gelir. Makrofajlar ve monositler tarafından yutulan antijen, daha sonra duyarlı hale gelen ve aktive olan T hücrelerine sunulur. Bu hücreler daha sonra doku hasarına ve hastalıklara neden olabilecek sitokinler ve kemokinler salgırlar. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarından kaynaklanan hastalıkların örnekleri arasında kontakt dermatit ve ilaç aşırı duyarlılığı yer alır [190].

2.2.12. İnek Sütü Protein Alerjisinde Gözlenen Klinik Sorunlar

İSPA, ani ve gecikmiş reaksiyonlarla birçok organı etkiler [191]. Hill ve Hosking sınıflamasına göre, İSPA üç farklı şekilde ortaya çıkabilir: Ani kutanöz reaksiyonlar ve anafilaksi gösteren IgE'ye duyarlı grup; gastrointestinal semptomları olan, orta düzeyde inek sütü alındıktan sonra saatler içinde gelişen, IgE'ye duyarlı olmayan grup; ve birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkan, solunum semptomları ve/veya egzama/ürtiker olan veya olmayan gastrointestinal rahatsızlıkları olan grup [192].

1 yaşından küçük bebeklerde GÖRH vakalarının yarısına kadarı, klinik prezentasyona dayalı olarak İSPA ile ilişkilendirilmiştir [193]. Bununla birlikte, kilo kaybı, gelişme geriliği, yemek reddi, sinirlilik, aşırı ağlama, yetersizlik, kusma, anemi, hırıltılı solunum ve uyku bozuklukları gibi birçok semptom her iki durumun da ifadesi olabilir [194]. Buna karşılık, çoklu organ tutulumu, mukus veya kanlı dışkı, eozinofillerin kan sayımında artış, atopik dermatit veya tekrarlayan bronşit olması İSPA'yı daha fazla düşündürür [195]. İSPA semptomları bebeklerin diyetine inek sütünün eklenmesinden sonra veya annenin tükettiği süt ve süt ürünlerinin emzirme yoluyla alınmasından sonra ortaya çıkar [196]. Yakın tarihli bir review, gastrointestinal besin alerjilerinin yaygın olarak yorgunluk, alerjik parıltı (göz altındaki kalıcı pigmentasyon), ağız ülserleri, eklem ağrısı/hipermobilite, zayıf uyku, gece terlemeleri, baş ağrısı ve yatak ıslatma gibi çok çeşitli ekstra bağırsak belirtileri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir [197].

IgE aracılı olmayan İSPA'nın semptomları, çoğunlukla, anne sütü alımından 2 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş reaksiyonlardır ve genellikle GİS ve/veya deriyi içerir [198]. Kusma ve/veya hırıltı ile birlikte ürtiker ve/veya anjiyoödem gibi semptomlar, genellikle inek sütü proteini alımından sonra dakikalar ve 2 saate kadar ortaya çıkan IgE aracılı İSPA'yı düşündürür. Deriyi sıklıkla GİS ve en az sıklıkla solunum ve/veya kardiyovasküler sistemler izler. Reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir, ancak yaşamı tehdit eden anafilaksi (% 1-2) de ortaya çıkabilir [199].

2.2.12.1. Akut Alerjik Reaksiyonlar

İSPA olan hastalar süt ve süt ürünlerinin tüketiminden hemen sonra geçen dakikalar içinde ani bir şekilde ürtiker, eritem, anjiyoödem ya da bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar verebilirler. Bu hastalarda IgE aracılı reaksiyona dair kanıtlar bulunmaktadır [170] .

2.2.12.1.1. Anaflaksi

Anafilaksi alerjinin acilidir. Genellikle süt ve süt ürünleri ile karşılaştıktan sonra dakikalar içinde etki göstermeye başlayan sistemik bir alerjik reaksiyondur, ölümcül olabilir. Hızlı tanı, seri ve düzgün tedavi hayatidir. İmmünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla vücuttakimast ve bazofillerden histamin, triptaz gibi çeşitli medyatörlerin salınımı sonucu organların verdiği sistemik tepkidir [200].

Ülkemizde de besin alerjenlerinin sebep olduğu anafilaksi vakalarının incelendiği bir çalışmada süt çocuklarında anaflaksiye en çok inek sütü, kuruyemişler ve yumurtanın sebep olduğu bildirilmiştir[201].

2.2.12.2. İnek Sütü Protein Alerjisinde Gastrointestinal Reaksiyonlar

GİS düzeyinde, sunumlar şunları içerir: (a) tüm gastrointestinal sistemi kapsayan inek sütü ile indüklenen enterokolit sendromu, (b) sadece ince bağırsığı içeren inek sütü ile indüklenen enteropati ve (c) inek sütü ile indüklenen proktit ve rektum ve kolonu içeren proktokolit [202].

a. BPİES:

Bebeklerde BPİES, süt proteininin alımından sonra başlayan tekrarlayan kusma (yuttuktan bir ila üç saat sonra) ve uyuşukluk ile birlikte olabilen ishal (başlangıç 5-10 saat) olarak kendini gösterir [203] ve BPİES reaksiyonlarında solunum ve cilt bulguları yoktur [204], aralıklı kusma ve kronik ishal (kanlı olabilir) görülebilir. Uyuşukluk, abdominal distansiyon, kilo kaybı, dehidratasyon, metabolik asidoz, anemi, eozinofili ile yüksek beyaz kan sayımı ve hipoalbuminemi bu bulguları takip edebilir. Karın grafilerinde intramural gaz belirtisiyle nekrotizan entrekolit görülebilir.

b. BPİEP:

İnek sütüne duyarlı besin proteini enteropatisinin henüz kabul görüş bir tanı kriteri olmamasına rağmen küçük bebeklerde uzun süreli diyare ve malabsorpsiyonun önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. İnek sütü proteini alırken kusmalı veya kusmasız ishal görülmesi, inek sütü proteini içermeyen bir diyet uygulandığında klinik iyileşme olması, semptomlar yatıştıktan 6-8 hafta sonra alındığında jejunal mukozanın normal veya hafif anormal histolojisi ve İnek sütü proteinine yeniden maruz kaldıktan sonra, klinik nüksetme olsun ya da olmasın histolojik nüksetme görülmesi İSPA'ya bağlı enteropati için kriterleri karşılamaktadır [205].

c. BPİAP:

Tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında kanlı dışkı ile başlayan iyi huylu bir geçici durumdur ve bir yaşın altındaki kolitin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Vakaların yaklaşık %60'ı, anne sütüyle beslenen bebeklerde meydana gelir; burada bağışıklık tepkisi, annenin besin alerjisi, genellikle inek sütü, immünolojik olarak tanımlanabilir biçimde meme içine geçen inek sütünü yutmasından kaynaklanır [206]. Klinik bulgular genellikle yaşamın ilk altı ayında olan bebeklerde, bir ila dört haftalık aralıklı kan çizgili normal ila orta derecede gevşek dışkı ile ortaya çıkar. Köpüklü, mukuslu dışkıda karışık kan ile kendini gösterir. Nadiren, kolik veya bağırsak hareketlerinin sıklığında artış bildirilebilir, ancak gelişme geriliği yoktur. BPİAP'li çocuklarda hafif anemi veya hipoalbuminemi gelişebilir. Bazılarında

periferik kan eozinofilisi, yüksek serum IgE antikor seviyeleri ve pozitif bir aile atopi öyküsü vardır. Başlangıç akut olabilir (suçlu besinin ilk beslenmesinden 12 saatten daha az bir süre sonra), ancak genellikle sinsidir, besin proteininin verilmesi ile semptomların ortaya çıkması arasında uzun bir gizli aralık vardır. Bebekler tipik olarak iyi görünür. Ancak artan gaz (%30), aralıklı kusma (%27), dışkılamada ağrı (%22) veya karın ağrısı (%20) mevcut olabilir [207].

2.2.12.1.3. Ige aracılı solunumsal reaksiyonlar

İnek sütü ilişkili astım ve rinit tek başlarına nadiren ortaya çıkar. Bununla birlikte solunum semptomlarının varlığı kliniğin daha ağır olduğunu gösterir. Anafilaksi gelişen çocuklar içinde prognozu en kötü olanlar astım kliniğine sahip olan çocuklardır [170].

2.2.12.1.4. IgE aracılı cilt reaksiyonları

İSPA'da besin alımı veya cilt teması ile ürtiker görülebilir. Ayrıca anafilaksik reaksiyon olduğunda da ürtiker eşlik eder. Ürtiker dışında cilt reaksiyonu olarak temastan sonra gelişen irritan kontakt dermatit ve alerjik kontakt dermatit, bunlara ek olarak da generalize ekzamatöz döküntü şeklinde sistemik kontakt dermatit görülebilir [170].

2.2.12.2. Non-IgE Aracılı İnek Sütü Alerjisinde Klinik Bulgular

Non-IgE aracılı inek sütü alerjisinde klinik bulgular daha çok cilt ve GİS reaksiyonları olarak kendini gösterir.

2.2.12.2.1. Atopik dermatit

Atopik dermatit infantlarda çok erken dönemde görülmektedir, egzamanın başlangıcı olarak da tanımlanabilir. Aşırı kaşıntının kronikleşmesiyle tekrarlayan ataklar ile gider. Alerjik rinit ve astım ile ilişkili bulunmuştur [208]. Özellikle umbilikal ve periumbilikal eritemin, lokalize bir atopik dermatit formu olduğu ve İSPA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [170].

2.2.12.2.2. Gastrointestinal reaksiyonlar

İSPA'lı infantlar polikliniğe genellikle beslenme reddi, kronik ishal, kusma, malabsorbsiyon ve gelişme geriliği ile başvururlar. IgE aracılı GİS semptomlarının yanında GÖRH, kronik kabızlık, kolik gibi klinik semptomlar da görülmektedir [209].

2.2.13. İnek Sütü Protein Alerjisinde Tanı

İSPA'nın erken ve kesin tanısının konması, tanı doğrulandığında eliminasyon diyetine başlamak veya doğrulanmadığında gereksiz diyet kısıtlamalarından kaçınmak için önemlidir [199]. Çocuk sağlığıyla ilgilenen herkes ve özellikle çocuğun takibini yapan aile hekimleri için, İSPA'nın epidemiyolojisi, sunumu, teşhisi ve diyet yönetimi gibi çok yönlü taraflarını ve ayrıca öncelikli olarak da korumayı anlamak önemlidir. Önerilen terapötik modaliteler kanıtlara dayanmalıdır. Bu, belirli bir alanda, homojen popülasyonlarda yeterli çalışma, belirli bir teşhis veya tedavi yaklaşımının kanıtlanmasına veya çürütülmesine yardımcı olduğunda mümkündür [210].

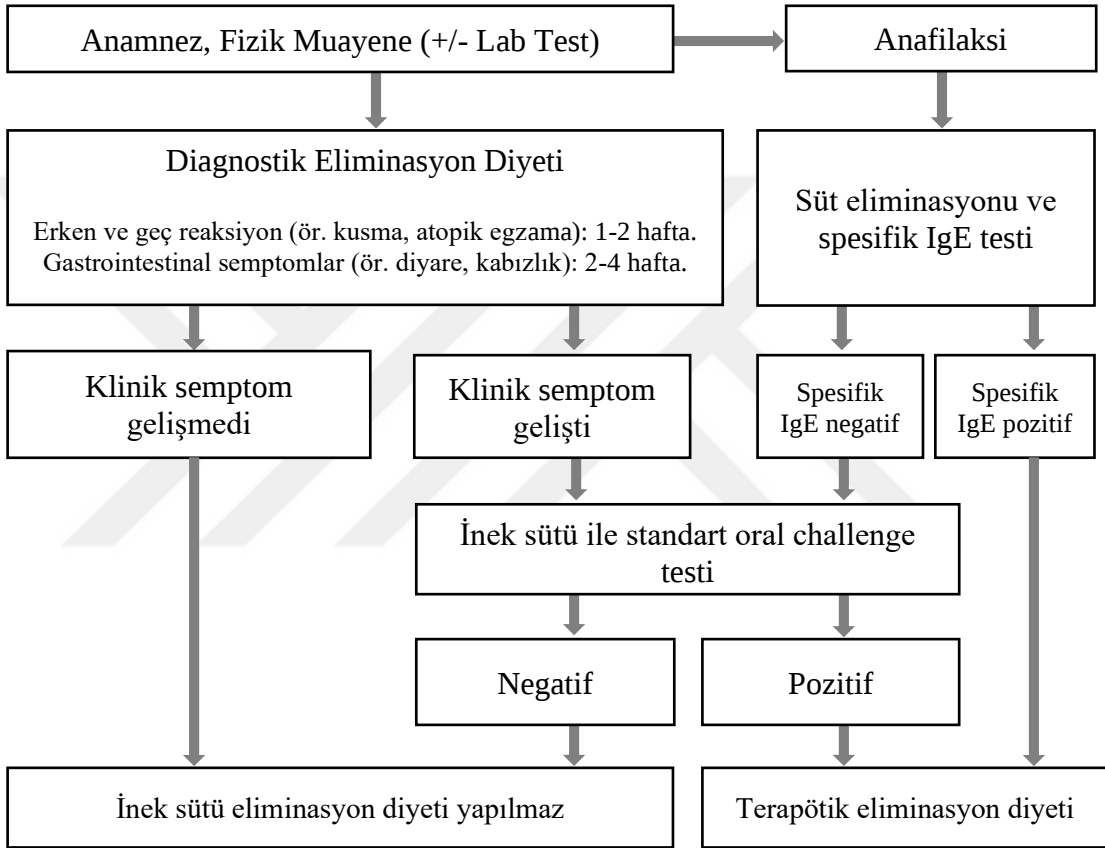
İSPA'nın kesin küresel prevalansı bilinmemektedir, ancak prevalansının %0,5 ile 4,9 arasında olduğu tahmin edilmektedir [211].

İSPA tanısı, İSPA'nın belirti ve semptomlarının başlangıcından başlar. Tanı, klinik öykü ve fizik muayene, IgE ve SPT gibi alerji testleri ve gerektiğinde OFC kombinasyonuna dayanır [168]. İlk adım, hastanın her belirti ve semptomunu analiz etmek için aile ve kişisel geçmişi değerlendirmektir. Ardışık olarak, laboratuvar değerlendirmesi ve fizik muayene yoluyla ayırıcı tanı yapmak esastır [212]. Fizik muayeneye ek olarak, spesifik IgE ölçümü ve SPT dahil, durumu araştırmak için hem epidemiyolojik çalışmalarda hem de klinik uygulamada rutin olarak kullanılan objektif testler vardır. Spesifik IgE antikorlarının kullanılabilirliğine rağmen (dokuya bağlı ve dolaşımdaki IgE antikorları için), bu test tek başına sensitizasyon ile klinik alerji arasında ayrım yapamaz [199].

Duyarlılık kanıtıyla ilişkili olarak inek sütü proteinine maruz kaldıktan sonra belirgin bir alerjik semptom öyküsünün birleşmesi kesinlikle kesin bir tanı koymaya yardımcı olur. Hasta uygun yaş aralığındaysa, öykü ve semptomlar İSPA tanısı ile uyumluysa,

tanıyı koymak için genellikle açık veya tek kör bir provokasyon yeterlidir. Bununla birlikte, çift kör, plasebo kontrollü bir OFC, besin alerjisi teşhisi için hala altın standarttır [213].

ESPGHAN, İSPA ile uyumlu semptomları olan bebek ve çocukların değerlendirilmesi için bir algoritma geliştirmiştir. Şekil 3'te bu algoritma yer almaktadır.



Şekil 3. İSPA'dan şüphelenilen bebeklerin ESPGHAN kriterlerine göre değerlendirilmesi

2.2.13.1. Öykü ve Fizik Muayene

İSPA'nın doğru teşhisi kolay değildir; ayrıntılı bir anamnez ve klinik öykü, tanıyı koymak için çok önemlidir ve çoğu zaman da yeterlidir. Ebeveynler çeşitli alerjik belirtilerin farkında değildir [214]. En sık GİS etkilenir. Bazı önemli GİS semptomları şunları içerir: beslenme sırasında çılgık atma, arkaya yaslanma, öğürme veya boğulma (süt kaynaklı eozinofilik özofajite bağlı olabilir), kusma, reflü, besin sıkışması, gecikmiş mide boşalması, karın ağrısı, kanlı ishal, disfaji, kabızlık, perianal döküntü, anoreksi, erken doyma ve hematokezya görülebilir [215]. Bu şikayetlerle gelen ebeveynlerden doğru bir öykü almak çok önemlidir. Öykü alınırken şu sorulara yanıt aranmalıdır: semptomlara neden olan besin ve hazırlanışı, reaksiyonu tetikleyen besin miktarı, reaksiyon anında yaşanan semptomlar, besin alımından semptom gelişimine kadar geçen süre, reaksiyona katkıda bulunmuş olabilecek faktörler (yani viral hastalık, ilaçlar, egzersiz), reaksiyonu durdurmak için kullanılan tedaviler, art arda maruziyet sonrasında tekrar reaksiyonun gelişmesi ve son reaksiyondan bu yana geçen süre. Reaksiyonun ayrıntılarına ek olarak, klinisyen ayrıca hastanın diğer atopi formları (Atopik dermatit, astım veya alerjik rinit gibi) öyküsüne de odaklanmalıdır. Atopik dermatit ile besin alerjilerinin gelişimi arasında, özellikle şiddetli atopik dermatit yaşamın ilk 3 ayında edinildiğinde güçlü bir ilişki vardır [216]. Bu nedenle, egzama besin alerjilerinin gelişimi için bir risk faktörü olduğundan, klinisyenler egzamanın başlangıç yaşını ve ciddiyetini sorgulamalıdır. Klinik öyküden elde edilen bilgiler, yalnızca reaksiyona neden olan potansiyel tetikleyiciyi belirlemeye yönelik bilgiler sağlamakla kalmayacak, aynı zamanda bir besin alerjisinin tanısını kolaylaştırmak için gerekli testleri de belirleyecektir [152].

2.2.13.2. Deri Prick Testi

IgE aracılı besin alerjisinin teşhisi, uyumlu bir klinik öyküye ve hem SPT'lerin sonuçlarına hem de sIgE'lerin belirlenmesine dayanır. Her iki testin de duyarlılığı iyidir ancak özgüllüğü düşüktür, bu da, genellikle alerjik olmayan kişilerde pozitif oldukları anlamına gelir [217]. SPT kabarcığı boyutu veya sIgE seviyesi ne kadar büyükse, alerjik semptomlar gösterme olasılığının da o kadar yüksek olduğu iyi bilinmektedir [218].

SPT, genellikle ön kolun volar yüzeyinde, bir alerjen ekstraktının bir damlası ile bir lanset ile deriyi delmek suretiyle gerçekleştirilir ve güvenilirliği, emniyeti, rahatlığı ve uygunluğu nedeniyle genellikle alerjik hastalıkların teşhis çalışmasında ilk tercih edilen testtir ve oldukça düşük maliyetlidir. Minimal invazivdir ve 15 ila 20 dakika içinde birden fazla alerjeni test etme avantajına sahiptir. Çocuklarda SPT, damar delinmesinden çok daha az rahatsız edicidir ve in vitro testler yoluyla spesifik IgE'yi ölçmek için bir serum numunesi elde etmek için kullanılır [219].

2.2.13.3. Alerjene Spesifik IgE Ölçümü

Besine özgü ve besin bileşeni IgE antikor testi, besine özgü IgE antikorlarını ölçmek için kullanılabilen ek tanı ölçümleridir. IgE ölçümü, floresan enzim etiketleme tekniği ile gerçekleştirilir. Hastanın serumu, yüzeye sabitlenmiş bir alerjen ile inkübe edilir ve hastadan alınan besine özgü IgE, alerjene bağlanır. Besine özgü IgE daha sonra floresan olarak etiketlenmiş bir anti-IgE antikoruna ile tanımlanır. Ölçüm, üretilen bağlanmamış dolaşımdaki alerjene özgü IgE seviyelerinin kanıtını sağlar. Birkaç besin için %95 pozitif prediktif değerle ilişkili besine özgü IgE seviyeleri daha önce belirlenmiştir ve potansiyel olarak belirli bir besine verilen reaksiyonla korele olabilir [152].

2.2.13.4. Oral Besin Yükleme Testi

OFC, şüpheli alerjenin kontrollü ve standart bir ortamda oral yoldan verilmesini içerir. Geniş sağlık hizmetleri (hekim, hemşire, hastane tesisleri) hekim denetimi ve aile (stres, korku) desteği gerektiren karmaşık bir testtir. OFC, bir besin alerjisi tanısını doğrulamak veya dışlamak için (hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan reaksiyonlar için), önceden besin alerjisi olan bir çocukta bir besinin tolere edilebilirliğini değerlendirmek veya yanıt verme eşiğini belirlemek için yararlıdır [220].

OFC için diğer endikasyonlar, belirli bir besini, o besini hiç yememiş hassas hastalarda test etmek veya diyetle hiç dahil edilmemiş çapraz reaktif bir besini test etmektir [221].

OFC, IgE aracılı besin alerjisi için kesin tanı sağlayabilir ve çift kör plasebo kontrollü besin testi klinik çalışmalarda veya standart çalışmalarda besin alerjilerinin teşhisinde altın standarttır [222].

2.2.14. İnek Sütü Protein Alerjisinde Tedavi

İnek sütü proteininden kaçınmak daha önce de bahsettiğimiz gibi İSPA için mevcut tek tedavidir [210]. Ailelere süt bazlı katı maddelerden ve inek sütü proteinli besinlerden gizli “içerikler” olarak kaçınılması ve kontaminasyonu önlemek için önlemler hakkında sözlü ve yazılı tavsiyeler verilmelidir [199]. Aileye eliminasyon diyeti anlatılarak emzirilen bebeklerde emzirmeye devam etme sağlanır, emzirilemeyen ya da ek olarak mama alan bebeklerde de formula mamalara geçilir.

Bir bebeğe İSPA teşhisi konduğunda ve bir eliminasyon diyetine önerildiğinde, çocuk 1 yaşın altındaysa her 6 ayda bir ve 1 yaşından itibaren her 6-12 ayda bir yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Bebek inek sütünün yeniden verilmesi için bir adaydır. İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği ısıtma işlemi alerjenliği azalttığı için, pişmiş süt ürünleriyle başlayan ve "süt merdiveni" olarak adlandırılan ürünlerin artırarak verilmesini önermiştir [199].

İnek sütü iyi bir besin kaynağı olduğundan, uygun diyet ikamesi sağlanmadan diyetten çıkarılması beslenme yetersizliklerine yol açabilir [199]. Besin maddelerinin çoğu diğer besinlerden elde edilebilirken, süt ürünleri diyetle alınan kalsiyumun başlıca kaynağıdır. Bu sebeple emziren anneye mutlaka kalsiyum takviyesi, bebeğe D vitamini takviyesi verilmesi gereklidir ve bu iki elementin eklenmesi yeterli olur.

2.2.14.1. Eliminasyon Diyeti

İnek sütü proteininden kaçınmak, İSPA için mevcut olan tek tedavidir [210]. Anne sütü ile beslenen bebeklerde anne kendi diyetinden tüm süt ürünlerini çıkarmalıdır ve ayrıca emzirme yoluyla alınan anne sütü antijenlerinin de temizlenmesinin 72 saate kadar sürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [202][223][199]. Pratik açıdan bakıldığında, İSPA tedavisi, aileye erişim izni verilmesi veya özel bebek formüllerinin maliyetini karşılayabilmesi koşuluyla, çocuk emzirilmiyorsa anneye daha az

fedakârlık getirir. 6 aylık veya daha küçük bebekler için İSPA tedavisi için önerilen formüller, yoğun olarak hidrolize protein veya amino asit bazlı formüldür [210].

2.2.15. İnek Sütü Protein Alerjisinde Doğal Seyir

Yapılan çalışmalarda İSPA'nın en fazla süt çocukluğu döneminde geliştiği bildirilmiştir. Yaşamın ilk aylarında başlayabilir, ilk yıllarında pik yapar ve sonra hafifleme gösterebilir. Yetişkin dönemde ise devam etmesi beklenmez. Hastalar alerjik yürüyüşün ilk adımlarını bu şekilde gösterebilir ve genel popülasyonun %2-3'ünü etkileyen bir hastalıktır[224]. İnek sütü alerjisi olan çocukların çoğu ilk önce çocuk doktoru ve aile hekimi dahil olmak üzere birincil bakıcılar tarafından görülür. Bu sebeple aile hekimlerinin İSPA tanı ve teşhisini bilmesi ve gerektiği zaman aileyi bir alerji immünoloji / çocuk gastroenterolojisi uzmanına yönlendirmesi gerekmektedir [225].

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Karabük ve yöresine hizmet veren Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında 01.12.2021-01.06.2022 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma grubuna İSPA tanısı alan yaşları 1 ile 12 ay arasında olan 55 infant ve anneleri dahil edildi. Kontrol grubu olarak Karabük Üniversitesi Araştırma Hastanesi sağlam çocuk polikliniğine başvuran, önemli yakınması olmayan yaşları 1 ile 12 ay arasında olan 38 infant ve anneleri çalışma kapsamına alındı. İSPA tanısı, klinik semptomların varlığında, eliminasyon diyeti ile semptomların kaybolması sonrasında tekrar süt ve süt ürünleri verildiğinde semptomların oluşması ile konuldu. İSPA tanısı konulan infantların cinsiyetleri, ilk semptom yaşı, beslenme durumları, ek besinlere başlanmış ise başlama yaşı, ailede atopi öyküsü, ek alerjik hastalık varlığı, kardeş sayıları ve annelerin yaşları, çalışma durumları gibi sosyodemografik özellikleri kayıt altına alındı.

İnfanthların ebeveynlerine çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi, her infant için bilgilendirme ve onam formu hazırlandıktan sonra kan örnekleri alımı için izin alındı. İnfanthların boy ve ağırlıkları ölçüldü, yaşları kaydedildi.

İnfanthların ve annelerinin her birinden KKD ölçümü için EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan alındı. Kan örneklerinin alınması deneyimli bir Aile Hekimliği asistanı ve hemşire ekibi tarafından yapıldı. Kan alımında kubital ve el sırtı venleri kullanıldı. Deri önce povidon iyot (betadin), ardından alkollü pamuk ile silindikten sonra venöz kan örnekleri alındı.

KKD ölçümünde kullanılacak tüm cam ve plastik malzemeler %20'lik Nitrik asit çözeltisi içinde 48 saat bekletildi. Daha sonra 3 defa ultra deiyonize sudan geçirilip 80°C'de kurutularak ağızları parafinle kapatıldı. Çalışma ve kontrol grubundan bir

gece açlıktan sonra 2 ml antikoagülanlı vakumlu tüplere ve 2 ml de antikoagülanlı boş tüplere venöz kan alındı.

Kanlar EDTA'lı tüplere alınarak 4 °C derecede bir hafta saklandı. Bekletilen numuneler haftalık partiler halinde soğuk zincir kurallarına uygun olarak laboratuvara teslim edildi. KKD ölçümü için numuneler ICP/MS cihazında çalışıldı. İndüktif Eşleşmiş Plazma (ICP) ve Kütle Spektrometresi (MS) olarak iki üniteden oluşan ICP/MS cihazında çalışıldı. Örnekte bulunan elementler ICP'de iyonlaşması sağlandıktan sonra MS gönderildi ve burada kütle/yük (m/z) oranları belirlenerek ölçüldü.

KKD'lerin ölçümü için örneklerin hazırlanması sırasında Suprapur Grade %65 HNO₃ ve %30 H₂O₂ kullanıldı. Distile sular MilliporeElix 10 UV ve Milli-Q Syntesis sistemlerinde %99,99 saflığındaki argon gazı ise HABAŞ firmasından temin edildi. Pb elementinin standart çözeltileri ise MilliporeSigma (Darmstadt, Germany, 1000 mgL-1) firmasından temin edilmiştir. KKD'ler ORSİS medikal elektronik bilgi iletişim pazarlama ticaret firmasında bulunan Perkin Elmer NEXION 2000 (USA) model ICP/MS cihazı kullanılarak ölçüldü. Bu cihaza ait nikel cone, standart nebulizer, torch, spraychamber tercih edilerek, ICP-MS Standart moda alındı. Alınan numunelerden µg/dL olarak kurşun düzeyi raporlandı.

Sonuçlar, çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerine bildirildi. Ebeveynlere ve çocuklara; kurşunun zararları ve kurşundan korunma yollarıyla ilgili bilgi verildikten sonra KKD'si yüksek bulunanların sağlık kuruluşlarına müracaat etmelerinin gerekliliği anlatıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 26.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Veri dağılımının normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, sonuçlar ortalama $\pm$ SD veya medyan olarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilen karşılaştırılmasında Student T-testi uygulanmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir (p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir).

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışma grubuna dahil edilen 55 infantın yaş ortalaması 6 ay olarak tespit edilmiştir (2-11 ay). Kontrol grubuna dahil edilen 38 sağlıklı infantın yaş ortalaması ise 7 ay olarak tespit edilmiştir (1-12 ay). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.37$). Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olguların ve annelerinin KKD'leri ile Hb, Hct, MCV gibi hematolojik parametreleri ile demografik özellikleri Çizelge 4' te gösterilmiştir.

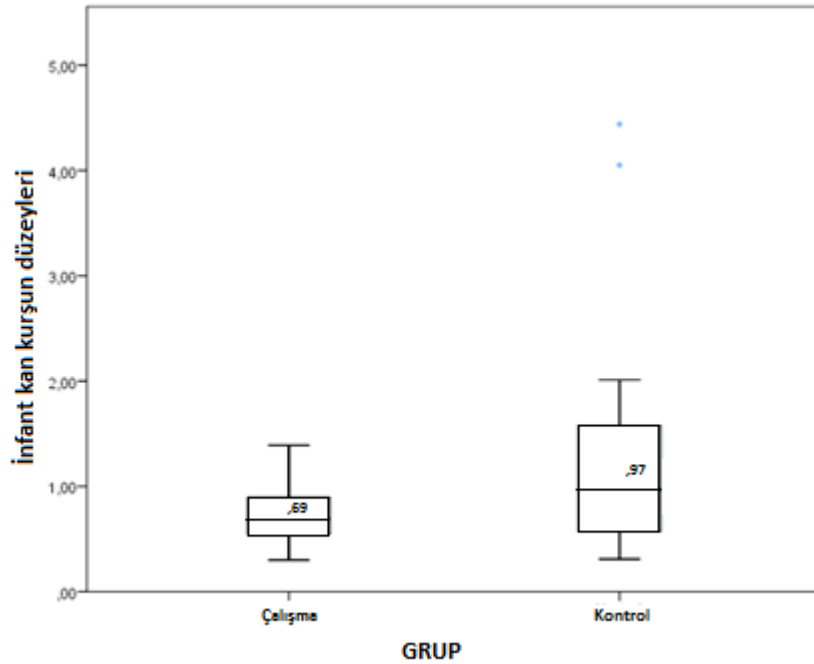
Çizelge 4. Kontrol ve çalışma gruplarındaki, infantlar ve annelerinin demografik özellikleri ve kan parametreleri

GRUP	İSPA	KONTROL	P
Erkek infant (%n)	34 (69.1)	18 (32.7)	
Kız infant (%n)	21 (38.1)	20 (52.6)	
İnfant ortanca yaş (ay) Medyan (min-max)	6 (2- 11)	7 (1- 12)	0.37*
Anne yaş Mean ($\pm$ SD)	28.76 ($\pm$ 0.592)	29 ($\pm$ 0.778)	0.806**
Yerleşim- şehir merkezi (kişi sayısı)	55	37	
Yerleşim- kırsal (kişi sayısı)	0	1	
Doğum şekli- C/S (%n)	40 (72.7)	26 (47.3)	
Kardeş sayısı Medyan (min-max)	2 (1- 4)	1 (1- 4)	0.538*
Anne Hb Mean ($\pm$ SD)	12.47 ($\pm$ 0.204)	12.3 ($\pm$ 0.287)	0.784**
İnfant Hb Medyan (min-max)	11.8 (8.9- 18.2)	11.8 (9.3- 18)	0.772*
Anne Hct Mean ($\pm$ SD)	36.8 ($\pm$ 0.61)	37.4 ($\pm$ 4.5)	0.547**
İnfant Hct Medyan (min-max)	35.2 (26.5- 51.5)	35.2 (28.7- 49.7)	0.976*
Anne anemi (%n)	18 (32.7)	11 (28.9)	
İnfant anemi (%n)	13 (23.6)	7 (18.4)	
Anne kurşun Medyan (min-max)	0.94 (0.25- 8.84)	1.18 (0.64- 3.71)	0.008*
İnfant kurşun Medyan (min-max)	0.69 (0.30- 1.68)	0.97 (0.31- 4.44)	0.02*
*: Mann- Whitney U testi **: Student's T testi			

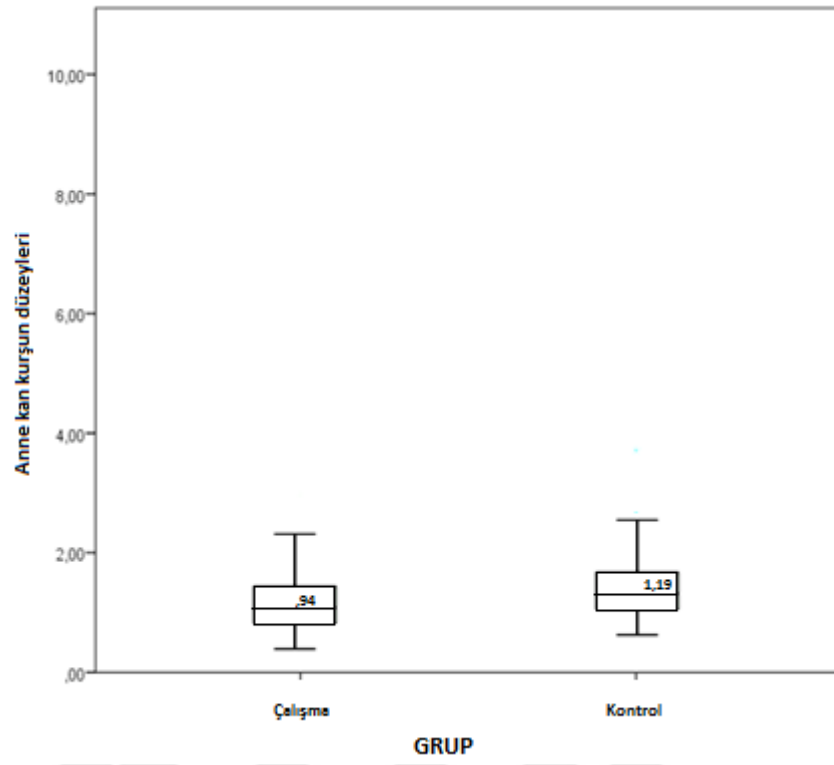
Çalışma grubundaki infantların KKD'leri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.20$) ve kontrol grubundaki infantların kurşun düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grubundaki infantların annelerinin KKD'leri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.008$) ve kontrol grubunun kurşun düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki infantların ve annelerinin ortalama KKD'leri Şekil 4'te ve Şekil 5'te gösterilmiştir. Kategorize edilmiş KKD'lere göre çalışma ve kontrol gruplarındaki infantların ve annelerin dağılımı ise Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

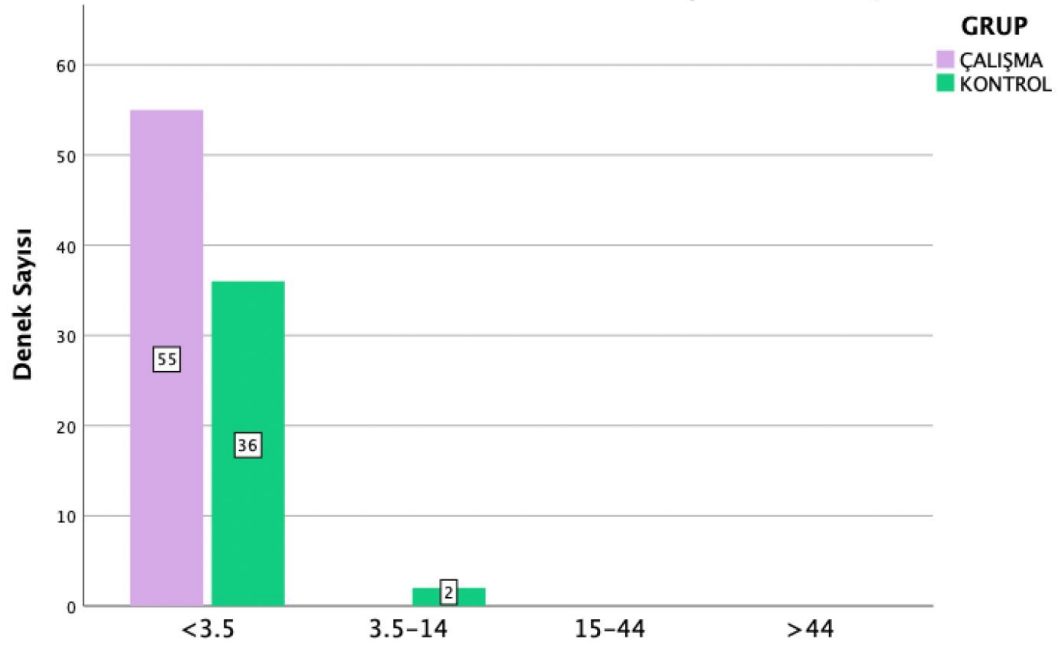
CDC'nin 2021'de güncellediği kabul edilebilir kandaki kurşun eşik düzeyine ($3.5 \mu\text{g/dl}$) göre çalışma ve kontrol grubundaki infantların dağılımı Şekil 8'de, annelerin ise yetişkinler için kabul edilebilir kandaki kurşun eşik düzeyine ($5 \mu\text{g/dl}$) göre dağılımları ise Şekil 9'da gösterilmiştir [226].



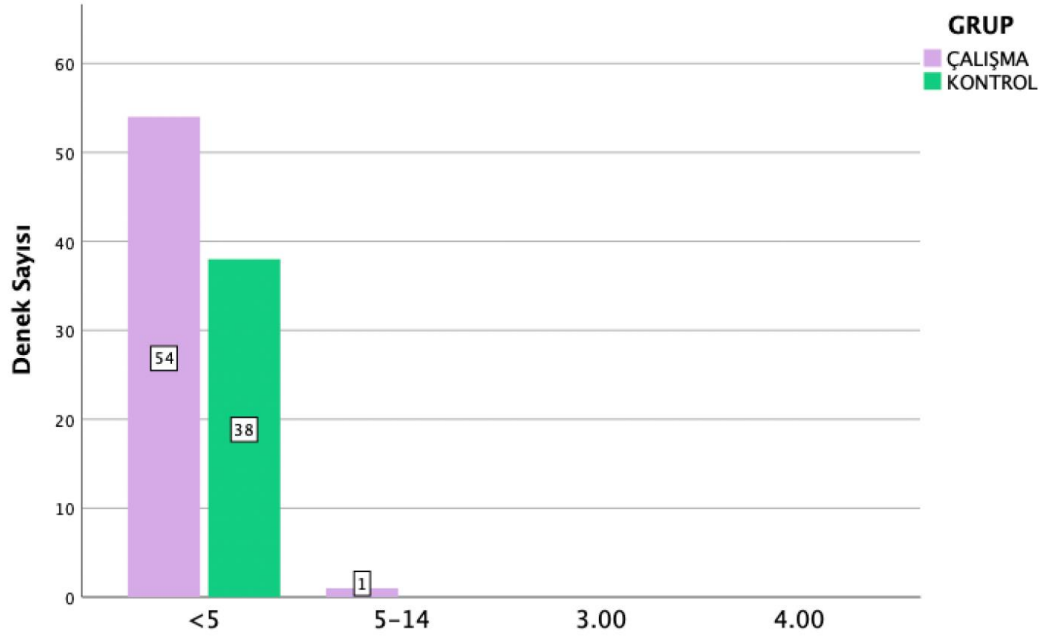
Şekil 4. Çalışma ve kontrol gruplarına göre infantların ortalama kan kurşun düzeyleri.



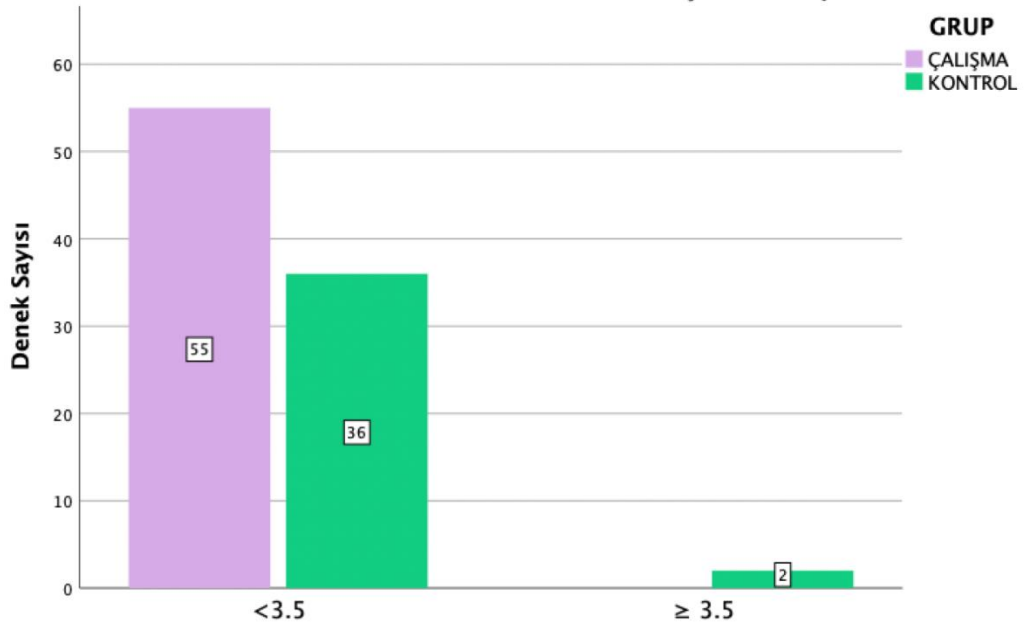
Şekil 5.Çalışma ve kontrol gruplarına göre annelerin ortalama kan kurşun düzeyleri



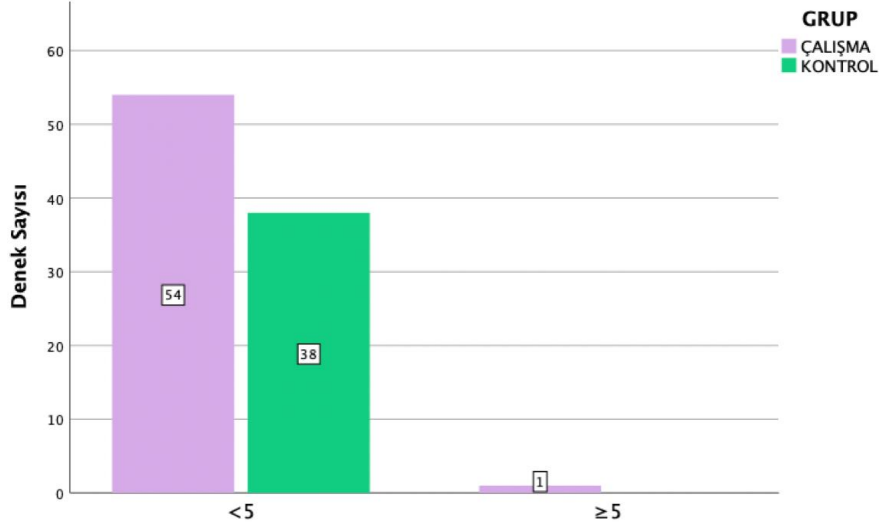
Şekil 6. Kategorize edilmiş kan kurşun düzeylerine göre çalışma ve kontrol gruplarındaki infantların dağılımı.



Şekil 7. Kategorize edilmiş kan kurşun düzeylerine göre çalışma ve kontrol gruplarındaki annelerin dağılımı.



Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarındaki infantların kabul edilebilir kan kurşun eşik düzeyine (3.5 µg/dl) göre dağılımları.



Şekil 9.Çalışma ve kontrol gruplarındaki annelerin kabul edilebilir kan kurşun eşik düzeyine (5 µg/dl) göre dağılımları.

Çalışma grubundaki infantların KKD'leri ile hb ve hct parametleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken (hb: $p=0.873$ $r=-0.028$ hct: $p=0.537$ $r=-0.108$), KKD'ler ile infant yaş ve kardeş sayısı arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (infant yaş: $p=0.023$ $r=0.003$ kardeş sayısı: $p=0.023$ $r=0.305$) (Çizelge 5).

Çalışma grubundaki annelerin KKD'leri ile hb, hct ve anne yaşı parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde hiçbir parametrede anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (hb: $p=0.597$ $r=0.082$ hct: $p=0.641$ $r=0.072$ yaş: $p=0.084$ $r=-0.235$) (Çizelge 5).

Çizelge 5. Çalışma grubunda kan kurşun parametreleri ile diğer parametreler arası korelasyonlar.

Çalışma Grubu		
Parametre	p değeri	r değeri
Anne hb	0.597	0.082*
İnfant hb	0.873	-0.028**
Anne hct	0.641	0.072*
İnfant hct	0.537	-0.108**
*: Pearson Korelasyon Analizi		
**: Spearman Korelasyon Analizi		

Kontrol grubundaki infantların KKD'leri ile hb, hct ve kardeş sayısı parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde hiçbir parametrede anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (hb: $p=0.146$ $r=-0.028$ hct: $p=0.203$ $r=-0.235$ kardeş sayısı: $p=0.813$ $r=-0.40$) (Çizelge 6).

Kontrol grubundaki annelerin KKD'leri ile anne hb, hct ve anne yaşı parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde hiçbir parametrede anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (hb: $p=0.143$ $r=-0.269$ hct: $p=0.403$ $r=-0.156$ anne yaşı: $p=0.352$ $r=-0.155$) (Çizelge 6).

Çizelge 6. Kontrol grubunda kan kurşun parametreleri ile diğer parametreler arası korelasyonlar

Kontrol Grubu		
Parametre	p değeri	r değeri
Anne hb	0.143	-0.269*
İnfanthb	0.146	-0.028**
Anne htc	0.403	-0.156*
İnfanthtc	0.203	-0.235**
*: Pearson Korelasyon Analizi **: Spearman Korelasyon Analizi		

Asemptomatik entoksikasyon oranları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 0.0$ $p=0.403$).

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

İSPA'lı infantlar ve annelerinde KKD'leri değerlendirdiğimiz bu araştırmada çalışma grubundaki infant ve annelerinin KKD'leri, kontrol grubundaki infant ve annelerinin KKD'lerinden daha düşük bulunmuştur.

Alerjik hastalık prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda önemli bir artış göstererek halk sağlığı problemi haline gelmiştir [227]. Endüstriyel ülkeler ile karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelere alerjik hastalık prevalansının belirgin derecede düşük olduğu saptanmıştır [228]. Endüstriyel ülkelerdeki bu belirgin farkın sadece genetik etkenler ve tanı olanaklarının artışı ile açıklanmasının mümkün olmadığı ve çevresel etkenlerin, özellikle aile yapısının küçülmesi, enfeksiyonların ve paraziter hastalıkların azalması, kişisel hijyenin iyileşmesi gibi batılılaşmış yaşam biçiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [229].

"Hijyen Hipotezi", 1989 yılında David Strachan tarafından astım gibi alerjik hastalıklarda 20. yüzyıldaki hızlı artışı açıklamak için öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre, ultra hijyenik ortamlarda yaşayan ve virüs, bakteri, parazitler ve özellikle helmintler ile temastan kaçınan gelişmiş ülkelere gelen çocukların atopik bozukluklara sahip olma riski artmaktadır [230].

Uzun zamandan beri erken çocukluk döneminde vücudun belirli mikroorganizmalara başta helmint enfeksiyonları olmak üzere maruz kalmasının alerjik hastalıklara karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Özellikle bu mikroorganizmalara maruziyetin olmaması ya da çevresel etkilenimlerin meydana gelmemesinin immün toleransın oluşumunda bir defekte sebep olduğu düşünülmektedir. Bu maruziyetin zamanlamasının ise intrauterin dönemden başlayıp okul çağı dönemine kadar sürdüğü bilinmektedir.

Hijyen hipotezinin gelişmiş ülkelerdeki yüksek astım seviyesi, ülseratif kolon, multiple skleroz gibi hastalıkların da etyopatogenezi açıklamada yardımcı olacağı düşünülmektedir. Hijyen hipotezi, vücuttaki normal bakterilerin yanı sıra hastalığa neden olan ajanlara maruz kalmadaki gecikmelerin, daha zayıf bir bağışıklık tepkisi oluşturduğunu ve bunun da bağışıklık sisteminin, inflamatuvar tepkiyi tanıma ve suprese etme konusunda daha zayıf bir yetenek ürettiğini ileri sürer. Araştırmacılar, bakteriyel ve parazitik organizmaların, olgunlaşan bir bağışıklık sistemine maruz kaldıklarında, devam eden gelişimin normal şekilde ilerlemesine neden olduğunu öne sürmektedirler. Sonuç olarak, "çok temiz bir ortamda" bebekler ve küçük çocuklar bağışıklık sistemleri ile uygun şekilde meydan okunmayabilir ve hijyen hipotezine göre astım ve diğer bağışıklıkla ilgili hastalıklarda sorunlar geliştirmeye devam edebilir [231].

Yaptığımız çalışmada, çalışma grubundaki infantların annelerinin sağlıklı infantların annelerinden daha düşük düzeyde KKD'ye sahip olması hijyen hipotezinin çocukluk çağında İSPA başta olmak üzere besin alerjilerinin etyopatogeneziinde rol oynayabileceğini akıllara getirmektedir.

Kurşun doğada bulunan kolay işlenebilen bir element olması dolayısı ile özellikle endüstriyel alanda yaygın olarak 3 bin yıldır kullanılmaktadır. Ancak aynı zamanda birçok tür için ciddi toksikolojik sonuçları olan yaygın bir çevresel kirleticidir ve ağır metallerin çocuk sağlığı üzerindeki etkilerinin yetişkinlere göre daha şiddetli olduğu kaydedilmiştir [232]. CDC çocuklarda kabul edilebilir düzeyde bir KKD olmadığını söylemekle beraber, referans değerini de yıllar içinde giderek azaltmıştır. 1990'lı yıllarda KKD'nin üst sınır değeri olarak 10 µg/dl'yi kabul ederken, 2000'lerde bu sınırı 5 µg/dl'ye, 28 Ekim 2021'de de 3.5 µg/dl'ye çekmiştir [226]. Kurşun zehirlenmesi genel olarak asemptomatik olması ve vücudun neredeyse tüm sistemlerine karşı olumsuz etkileri olduğu bilinmesine rağmen çocuk sağlığına ve hastalıkların oluşumuna ilişkin etkileri tam olarak aydınlatılamamış olup çalışmalar daha çok kurşunun nörolojik ve hematolojik sistemler üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. İlginç olarak çocuklarda alerjik hastalıkların prevalansının her geçen gün artmasına rağmen literatürde İSPA'dan muzdarip olan infantlarda asemptomatik kurşun zehirlenmesini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple

çalışmamızın sonuçlarını ülkemizden ve dünyadan bildirilen kısıtlı sayıdaki benzer çalışmalar ile mukayese edebildik.

Cincinnati’de şehir bölgesinde yaşayan 245 çocukla yapılan çalışmada, çocuklar doğumlarından itibaren izlenmiş ve kanlarındaki kurşun düzeylerinin asemptomatik kurşun zehirlenmesi olarak kabul edilen referans değerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir [233]. Bu çalışmanın aksine ABD’nin başka bir eyaletinde KKD ile dental çürükler arasındaki ilişkisinin araştırıldığı çalışmada kentsel (290) ve kırsal (253) alanda yaşayan toplam 543 çocuğun ortalama KKD’lerinin asemptomatik kurşun zehirlenmesi için kabul edilen eşik değerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (2.3 µg/dl) [234]. Gemmel ve arkadaşlarının bildirdikleri çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte Fransa’da altı ay ile altı yaş arasındaki çocuklarda KKD dağılımını belirlemek için 2008–2009’da yapılan ulusal bir çalışmada da 3831 çocuğun KKD’lerinin asemptomatik kurşun zehirlenmesi için kabul edilen eşik değerden düşük olduğu (ortalama 1.49 µg/dl) bulunmuştur [235].

Uzak doğuda 301 kişinin katıldığı kurşun kontaminasyonunun olduğu bir çevrede yaşama ve beslenmenin KKD’ye etkilerini araştıran bir çalışmada; kontamine bölgede yaşayanlarda KKD: 1.54 µg/l (0.154µg/dl) kontamine olmayan bölgede ise 1.17 µg/l (0.117 µg/dl) olarak bulunmuş ve kontamine bölgede yaşayan yerel sakinlerde kurşun ve kandaki ağır metal karışımlarının önemli böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olduğu önesürmüşlerdir [236].

Son 3 çalışmanın sonuçlarına benzer bir şekilde bizim çalışmamızda; ortalama KKD’lerini 0.69 µg/dl saptadığımız çalışma grubundaki olguların %100’ünde, ortalama KKD’lerini 0.97 µg/dl olarak saptadığımız kontrol grubundaki vakaların ise %94,7’sinde KKD’ler asemptomatik intoksikasyon sınırı olarak kabul edilen 3.5 µg/dl’nin altında bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubumuzdaki denekler yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde kentsel, ağır metal maruziyetinin olduğu bir bölgede ikamet etmektedir. Bizim çalışmamızda KKD ortalamasının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının sebebi çevresel kontaminasyonun farklılığı ve bizim çalışmamızdaki deneklerin ortalama yaşlarının (0-12 ay) diğer çalışmalardaki deneklerden daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Diğer taraftan 2015 yılında Sheng ve arkadaşlarının 1-72 ay arası 1551 çocuğu kapsayan çalışmalarında çocukların ortalama KKD'lerini $4.31 \pm 1.54 \mu\text{g/dl}$ saptamışlardır. Her ne kadar bu saptanan ortalama değer bizim çalışmamızdaki ortalama değerden yüksek olsa da hem bizim çalışmamızın hem de Sheng'in çalışmasındaki ortalama KKD'ler çalışmanın yapıldığı yıllarda kabul edilen asemptomatik kurşun zehirlenmesi için kabul edilen eşik değerlerden daha düşüktü [237].

Çocuklarda kurşun gastrointestinal, renal, metabolik, hematolojik ve sinir sistemi gibi birçok sistem üzerinde olumsuz etki oluşturmaktadır. Sinir sisteminde kurşun, KKD 5 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altındaki değerlerde bile IQ puanında düşme ve bilişsel işlevlerde bozukluklara neden olabilir. Nitekim 2003 yılında yapılan bir çalışmada KKD'de desilitre başına 10 μg 'lik her bir artış, IQ'da 4,6 puanlık bir düşüşle ilişkilendirilmiştir [238]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz deneklerin yaşlarının küçük ve neredeyse tamamına yakınında KKD'ler asemptomatik kurşun zehirlenmesi referans değerinin (3.5 $\mu\text{g/dL}$) altında olduğu için IQ puanları ya da bilişsel işlevler ile ilgili ailelerin bilgilendirmesi gerek kalmamıştır. Asemptomatik kurşun zehirlenmesi eşik düzeyinin üstünde olan 3 vaka ise bilgilendirilmiştir.

Hematolojik sistemde kurşun, hem sentezini inhibe ederek mikrositik, hipokromik anemi gelişimine yol açar [75]. Jacob B. ve arkadaşlarının Doğu Almanya'da yaptığı 5-14 yaş arası 797 çocukta KKD ve anemi ilişkisini inceledikleri çalışmada, KKD'lerdeki 1 $\mu\text{g/dL}$ artışın çocuklardaki hemoglobin ve hemotokrit parametrelerinin düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuzda ise KKD'ler ile hemoglobin parametreleri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun sebebinin çalışmamızın yaş grubunun daha düşük olması (0-1 yaş) ve KKD'lerin toksik sınırın altında kalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz [239]. Yine kurşun ve yol açtığı hematolojik problemleri araştıran Irawati ve arkadaşlarının Endonezya'da 1-5 yaş arasındaki 128 çocukta yaptığı bir çalışmada, KKD'ler ile hemoglobin seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır [240].

Kurşun ve anemi arasındaki ilişkiyi araştıran benzer bir çalışma Bagaswoto ve arkadaşları tarafından Yogyakarta'da 1-6 yaş arası 65 çocuk üzerinde yapılmış ve KKD'ler ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır [241].

Yaptığımız çalışmanın sonuçları gerek Irawati gerekse Bagaswoto'nun bildirdikleriyle uyumlu olsada Jacob B ve arkadaşlarının bildirdikleri sonuçlarla uyumlu değildi. Bunun muhtemel sebebinin bizim çalışma popülasyonumuzun küçük yaştaki çocuklardan oluşması, diğer taraftan ise Jacob B arkadaşlarının çalışmaya okul çağındaki (5-14) daha büyük çocukları dahil etmesidir.

Kronik kurşun zehirlenmesi, hem sentez yolundaki enzimleri inhibe ederek hb sentezini engellediği ve sonuçta eritrosit sayısının azalması yol açarak anemiye neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir [242]. Hindistan'da Jain ve arkadaşlarının KKD'lerini $<10 \mu\text{g/dl}$, $10-19,9 \mu\text{g/dl}$ ve $\geq 20 \mu\text{g/dl}$ olmak üzere 3 gruba kategorize ettikleri 1082 çocukta yaptıkları bir çalışmada KKD'si $10-19,9 \mu\text{g/dl}$ ve $\geq 20 \mu\text{g/dl}$ olan gruplardaki çocuklarda anemi görülme olasılığının, KKD'si $<10 \mu\text{g/dl}$ olan çocuklardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmaya dahil edilen deneklerin sağlıklı çocuklardan oluşması ve asemptomatik kurşun zehirlenmesi için eşik değerin $10 \mu\text{g/dl}$ alınmasından dolayı araştırma sonuçlarını bizim çalışmamız ile kıyaslamamızın sağlıklı olmayacağını düşünmekteyiz [243].

Vücudun tüm sistemleri üzerine olumsuz etkiler oluşturan kurşun zehirlenmesinin immun sistem üzerine etkisi daha geç araştırılmaya başlanmıştır. 2000'li yılların başında kurşunun immunotoksik etkileri olabileceği öne sürülmüştür [244]. 2008'de ise kurşun zehirlenmesinin IgE aracılı alerjik reaksiyonlara neden olduğu, 2015 yılında Mener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erişkinlerde artan KKD'ler ile besin alerjisi duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte aynı korelasyonun çocuklarda olmadığı görülmüştür [245][246]. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda kurşun düzeyleri ile infantil dönemde alerjik hastalıklar arasında bir bağlantı saptanmamıştır.

Gerek çalışmamızın gerekse bildirilen diğer çalışmaların aksine, Paris'te Annesi-Maesano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocuklarda kurşuna maruz kalma ile IgE üretimi ve atopik duyarlılık arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış ve bu sonuçtan yola çıkarak, saçtaki kurşun düzeylerinin atopik duyarlılığı artırdığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada deneklerin hiçbirinde ileriye yönelik besin alerjisi gelişip gelişmediği saptanmaması dikkat çekici olmakla birlikte hem bizim çalışmamızın hem Annesi-Maesano'nun çalışmasının infant KKD'lerinin ileriye yönelik immün sistem üzerine olası yan etkilerinin belirlenmesi üzerine yeni çalışmalara ışık tutması beklenebilir [104] .

KKD'lerin bakıldığı başka bir çalışmada atopik dermatit tanısı alan çocuklarda, KKD'ler ($\leq 3.5 \mu\text{g/dL}$) kabul edilebilir normal sınırlar içinde olmasına rağmen yüksek KKD'lerin , daha şiddetli cilt atopisine, daha yüksek eozinofil sayısı ve IgE düzeylerine neden olduğu gösterilmiştir [247]. Bu çalışma alerjik hastalıklarda toksik seviyenin altında olması ile bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda KKD ile IgE ve eozinofil düzeyleri ile karşılaştırılmamıştır.

İntra-uterin dönemdeki kurşun maruziyetinin erken çocukluk döneminde solunum yolu alerjenlerine karşı etkilerini araştıran 254 çocuğun dahil edildiği bir kohort çalışmasında Jedrychowski ve arkadaşları, prenatal dönemde çok düşük düzeyde kurşuna maruziyetin bile, erken çocukluk döneminde yaygın aeroalerjenlere karşı duyarlılığı artırabileceğini ileri sürmüşlerdir [248]. Her ne kadar bu çalışma İSPA'lı çocuklarda yapılmadığından sağlıklı bir karşılaştırma mümkün olmasa da bildirilen çalışma postnatal kurşuna maruz kalmanın atopik hastalıkların etyolojisinde çok da önemli bir rol oynamadığı hipotezini ileri sürmektedir.

KKD ve erken çocukluk döneminde astım teşhisi koyulma ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ABD New York şehrinde yaşayan 222 çocuktan 70'inde (%30) KKD 48. ayda $<5 \mu\text{g/dL}$ olarak, 99'unda (%45) $5-9.9 \mu\text{g/dL}$ aralığında ve 53'ünde (%24) $>10 \mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüş olup ortalama KKD'ler 3 ila $8 \mu\text{g/dL}$ arasında değişkenlik göstermekle birlikte hayatın ilk 2 yılında yükselişe geçtiğini sonrasında ise düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu çalışmada astım teşhisi ile KKD arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Gerek bu çalışmadaki çocukların 0-1 yaş arasındaki KKD'lerinin daha

düşük olması gerekse KKD ile astım gibi alerjik bir hastalık arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı yönündeki bulguları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmektedir [249] .

Nanning (Çin)'te KKD'lerin eser elementlerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 0-6 yaş arasında 6741 çocukta KKD değerlendirilmiş ve çalışmada 0-1 yaş arasındaki infantların %95,7'sinde KKD'lerin 2015 yılındaki toksik eşik değer olarak kabul edilen 10 µg/dl'nin altında olduğunu saptamışlar. Aynı çalışmada 6 yaşındaki çocukların %90,7'sinde KKD'leri yine 10 µg/dl'nin altında, ortalama KKD'lerinin ise 5.88 ± 4.20 olduğunu tespit etmişler ve KKD'nin yaşla birlikte arttığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda 0-1 yaş arasındaki infantların ortalama KKD'leri bu çalışmada bildirilen 0-1 yaş arası gruptaki infantlardan daha düşük bulunmuştur ancak kurşuna maruziyetin ve bu maruziyetin olumsuz etkilerinin hayatın ilk yıllarından itibaren görülmeye başladığı göz önünde tutulursa bu çocukların ilerleyen yıllarda KKD'lerinin tekrardan değerlendirilmesi gerekmektedir [250] .

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma grubundaki infantların ve annelerinin ortalama KKD'leri sırasıyla 0.69 (0.30-1.68) µg/dl ve 0.94 (0.25-8.84) µg/dL olarak bulunmuştur.
2. Kontrol grubundaki infantların ve annelerinin ortalama KKD'leri sırasıyla 0.97 (0.31-4.44) µg/dl ve 1.18 (0.64-3.71) µg/dL olarak bulunmuştur.
3. Kontrol grubundaki infantların 2'sinde (%5,2) KKD'lerin asemptomatik intoksikasyon sınırı kabul edilen 3.5 µg/dl'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grubundaki infantların ise hiçbirinde 3.5 µg/dl'nin üzerinde değildir.
4. Çalışma grubundaki annelerin 1'inde (%1,8) KKD'lerin asemptomatik intoksikasyon sınırı kabul edilen 5 µg/dl'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki annelerin ise hiçbirinde 5 µg/dl'nin üzerinde değildir.
5. Çalışma grubundaki infantların KKD'leri ile anne KKD'leri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Toplumdaki herkes kurşunun toksik etkilerine karşı aynı derecede duyarlı değildir. Bebek ve çocuklar, hamile kadınlar en duyarlı kesimi oluşturmaktadır. Kurşunun başta nörolojik ve hematolojik hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın etyolojisinde rolü olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak yapılan çok az sayıda çalışmada kurşun ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmış olup çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmaların hiçbirinde İSPA'da kurşunun potansiyel rolü araştırılmamıştır.

İSPA'lı infantlarda yaptığımız bu çalışmada infantların tamamına yakınında KKD'ler asemptomatik intoksikasyon sınırının altında tespit edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, kurşun maruziyetinin İSPA gibi alerjik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği görüşünü desteklememektedir. Yine de birinci basamak sağlık birimlerinde görevli olan Aile hekimleri, kurşunun olası toksik etkilerinin tüm bireyler üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği, özellikle hamile kadınlar ve çocuklarının bu olumsuzluklardan daha fazla etkilenebileceği hususunda dikkatli olmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] E. Tonguç, “Meslek hastalıklarına genel bakış. İş hekimliği ders notları”, *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*, c. 3, s. 69, 1993.
- [2] H. L. Needleman, “History of Lead poisoning in the world”, *Clim. Chang. 2013 - Phys. Sci. Basis*, c. 53, sayı 9, ss. 1–30, 2013, [evrimii]. Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.55.091902.103653>.
- [3] M. P. H. Program, “History of public health. Cours + recommandations de lectures (anglosaxonnes)”, ss. S4-7, 2008, [evrimii]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460878>.
- [4] N. JO, “Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the Empire?”, *N. Engl. J. Med.*, c. 308, sayı 11, ss. 660–663, Mar. 1983, doi: 10.1056/NEJM198303173081123.
- [5] S. Hernberg, “Lead poisoning in a historical perspective”, *Am. J. Ind. Med.*, c. 38, sayı 3, ss. 244–254, Eyl. 2000, doi: 10.1002/1097-0274(200009)38:3<244::AID-AJIM3>3.0.CO;2-F.
- [6] M. A. Riva, A. Lafranconi, M. I. D’Orso, ve G. Cesana, “Lead poisoning: Historical aspects of a paradigmatic ‘occupational and environmental disease’”, *Safety and Health at Work*, c. 3, sayı 1. Occupational Safety and Health Research Institute, ss. 11–16, 2012, doi: 10.5491/SHAW.2012.3.1.11.
- [7] “Lead in Paint | Sources of Lead | CDC”, *Center for Disease Control and Prevention*, 2022. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/sources/paint.htm> (erişim Eki. 31, 2022).
- [8] Environment Protection Agency, “Summary of the Toxic Substances Control Act | US EPA”, 2022. <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-toxic-substances-control-act> (erişim Kas. 06, 2022).

- [9] A. Rocha ve K. A. Trujillo, “Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models”, *Neurotoxicology*, c. 73, ss. 58–80, Tem. 2019, doi: 10.1016/j.neuro.2019.02.021.
- [10] Environmental Protection Agency, *Use of Lead Free Pipes, Fittings, Fixtures, Solder, and Flux for Drinking Water*. 2020, ss. 54235–54259.
- [11] “Blood Lead Levels -- United States, 1988-1991”.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032080.htm> (erişim Kas. 06, 2022).
- [12] M. J. Brown ve S. Margolis, “Lead in drinking water and human blood lead levels in the United States.”, *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, c. 61 Suppl. ss. 1–9, 2012, Erişim: Kas. 06, 2022. [Çevrimiçi]. Available at:
<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/27409>.
- [13] M. Lovei ve W. Bank, “The World Bank’s Approach to Removing Lead from Gasoline”. 1996.
- [14] “Mattel, Fisher-Price to Pay \$2.3 Million Civil Penalty for Violating Federal Lead Paint Ban, Penalty is highest ever for CPSC regulated product violations | CPSC.gov”. <https://www.cpsc.gov/Newsroom/News-Releases/2009/Mattel-Fisher-Price-to-Pay-23-Million-Civil-Penalty-for-Violating-Federal-Lead-Paint-Ban-Penalty-is-highest-ever-for-CPSC-regulated-product-violations> (erişim Kas. 06, 2022).
- [15] U. Consumer Product Safety Commission, “Staff Report* CPSIA Section 101(b): Functional Purpose Exception from Lead Content Limit for Children’s Products for a Specific Product, Class of Product, Material, or Component Part Staff Report CPSIA Section 101(b): Functional Purpose Exception from Lea”, 2012, Erişim: Kas. 06, 2022. [Çevrimiçi]. Available at:
<http://www.cpsc.gov>.
- [16] “A report from the Health Impact Project”, 2017.
- [17] M. Hanna-Attisha, J. LaChance, R. C. Sadler, ve A. C. Schnepf, “Elevated blood lead levels in children associated with the flint drinking water crisis: A

- spatial analysis of risk and public health response”, *Am. J. Public Health*, c. 106, sayı 2, ss. 283–290, Şub. 2016, doi: 10.2105/AJPH.2015.303003.
- [18] Pew Charitable Trusts and Robert Wood Johnson Foundation, “10 Policies to Prevent and Respond to Childhood Lead Exposure | The Pew Charitable Trusts”, 2017. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2017/08/10-policies-to-prevent-and-respond-to-childhood-lead-exposure> (erişim Kas. 06, 2022).
- [19] K. Madde, “Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü”. ss. 1–9, 2014, Erişim: Eki. 31, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/06/20080606-6.htm>.
- [20] 17 Şubat 2005 T.C. Resmi Gazete ve S. 25730, “İNSANİ TÜKETİM AMAÇLI SULAR HAKKINDA YÖNETMELİK BİRİNCİ”, *J. Chem. Inf. Model.*, c. 53, sayı 9, ss. 1689–1699, 2013.
- [21] “Environmental Health Criteria 165: Inorganic lead”, *Environ. Heal. Criteria*, sayı 165, ss. 3–300, 1995.
- [22] “Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü”. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/06/20080606-6.htm> (erişim Oca. 25, 2023).
- [23] “Yönetmelik”. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/05/20050531-6.htm> (erişim Eki. 31, 2021).
- [24] H. B. MARSDEN, “Lead poisoning.”, *Med. Illus.*, c. 9, sayı 9, ss. 585–590, Eki. 1955, doi: 10.1542/PIR.21.10.327.
- [25] D. Rosner ve G. Markowitz, “A ‘gift of God’?: The public health controversy over leaded gasoline during the 1920s.”, *Am. J. Public Health*, c. 75, sayı 4, ss. 344–352, 1985, doi: 10.2105/AJPH.75.4.344.
- [26] C. J. G. Mackenzie, “Environmental lead and young children”, *Canadian Medical Association Journal*, c. 124, sayı 2. s. 124, 1981.
- [27] P. J. Landrigan, “The worldwide problem of lead in petrol”, *Bull. World Health Organ.*, c. 80, sayı 10, s. 768, 2002, doi: 10.1590/S0042-96862002001000003.

- [28] “Childhood Lead Poisoning Prevention Branch (CLPPB)”.
https://www.cdph.ca.gov/Programs/CCDCPHP/DEODC/CLPPB/Pages/CLPPB_home.aspx?TSPD_101_R0=087ed344cfab2000bd03c69a95d18361195d853fd9c652b08409ab29994d11eb4647499d8d1f4e29085e980ea61448002e907f18d5f292beb48d39c2dfd13149b12153179cccd8140ac427a870c29f57d8fb6341d782e296d0375743d73fb326d1e7c65af6db3b4ffb3c57f8dd8c3f775465fc9dedbc05c (erişim Eki. 31, 2021).
- [29] M. Americans, “Update: Blood lead levels - United States, 1991-1994”, *J. Am. Med. Assoc.*, c. 277, sayı 13, ss. 1031–1032, 1997, doi: 10.1001/jama.1997.03540370021014.
- [30] I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, “Inorganic and organic lead compounds.”, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, c. 87, ss. 1–471, 2006, Erişim: Ara. 03, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321296/>.
- [31] WHO Regional Office for Europe, “Chapter 6.7 Lead General description”, 2001.
- [32] Ö. Ü. ve ark Balat A, Gül AK, “Malatya ili şehir merkezi ve köylerinde yaşayan çocuklar ile çıraqlarda kan kurşun düzeylerinin karşılaştırılması”, *Yeni Tıp Derg.*, c. 15, sayı 4, ss. 203–205, 1998.
- [33] H. L. Needleman vd., “Preventing lead poisoning in young children. A statement by the center for disease control”, *J. Pediatr.*, c. 93, sayı 4, ss. 709–720, 1978, doi: 10.1016/S0022-3476(78)80923-8.
- [34] H. W. Mielke ve P. L. Reagan, “Soil is an important pathway of human lead exposure”, *Environ. Health Perspect.*, c. 106, sayı SUPPL. 1, ss. 217–229, 1998, doi: 10.1289/ehp.98106s1217.
- [35] A. N. et al Hertzman C, Ward H, “Childhood lead exposure in trail revisited”, *Can J Pub Heal.*, c. 82, ss. 385–391, 1991.
- [36] P. Mushak ve A. F. Crocetti, “Determination of numbers of lead-exposed American children as a function of lead source: Integrated summary of a report to the U.S. Congress on childhood lead poisoning”, *Environ. Res.*, c. 50, sayı 2, ss. 210–229, Ara. 1989, doi: 10.1016/S0013-9351(89)80002-7.

- [37] D. Bochenek ve Et.al., “Ochrona środowiska 2017 Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Środowisko. Energia”, GUS, 2017.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/srodowisko-energia/srodowisko/ochrona-srodowiska-2018,1,19.html> (erişim Kas. 07, 2021).
- [38] H. W. Mielke, M. A. S. Laidlaw, ve C. R. Gonzales, “Estimation of leaded (Pb) gasoline’s continuing material and health impacts on 90 US urbanized areas”, *Environ. Int.*, c. 37, sayı 1, ss. 248–257, Oca. 2011, doi: 10.1016/j.envint.2010.08.006.
- [39] S. Zahran, H. W. Mielke, S. P. McElmurry, G. M. Filippelli, M. A. S. Laidlaw, ve M. P. Taylor, “Determining the relative importance of soil sample locations to predict risk of child lead exposure”, *Environ. Int.*, c. 60, ss. 7–14, Eki. 2013, doi: 10.1016/j.envint.2013.07.004.
- [40] B. P. Lanphear ve K. J. Roghmann, “Pathways of lead exposure in urban children”, *Environ. Res.*, c. 74, sayı 1, ss. 67–73, 1997, doi: 10.1006/enrs.1997.3726.
- [41] M. Rabinowitz, A. Leviton, H. Needleman, D. Bellinger, ve C. Waternaux, “Environmental correlates of infant blood lead levels in Boston”, *Environ. Res.*, c. 38, sayı 1, ss. 96–107, Eki. 1985, doi: 10.1016/0013-9351(85)90075-1.
- [42] J. M. Gaitens vd., “Exposure of U.S. children to residential dust lead, 1999–2004: I. Housing and demographic factors”, *Environ. Health Perspect.*, c. 117, sayı 3, ss. 461–467, 2009, doi: 10.1289/ehp.11917.
- [43] D. Y. Kim, F. Staley, G. Curtis, ve S. Buchanan, “Relation between housing age, housing value, and childhood blood lead levels in children in Jefferson County, Ky”, *Am. J. Public Health*, c. 92, sayı 5, ss. 769–770, 2002, doi: 10.2105/ajph.92.5.769.
- [44] B. Topçam, “Bildiğimiz Kurşun!”
- [45] “Holdings: Trace and toxic elements in nutrition and health ”:
<https://catalog.lib.uchicago.edu/vufind/Record/2700032> (erişim Eyl. 03, 2022).

- [46] M. RABINOWITZ, “PETROL LEAD SALES AND UMBILICAL CORD BLOOD LEAD LEVELS IN BOSTON, MASSACHUSETTS”, *Lancet*, c. 321, sayı 8314–8315, s. 63, Oca. 1983, doi: 10.1016/S0140-6736(83)91590-8.
- [47] M. Edwards, S. Triantafyllidou, ve D. Best, “Elevated blood lead in young children due to lead-contaminated drinking water: Washington, DC, 2001–2004”, *Environ. Sci. Technol.*, c. 43, sayı 5, ss. 1618–1623, Mar. 2009, doi: 10.1021/es802789w.
- [48] R. Rabin, “The lead industry and lead water pipes ‘A modest campaign’”, *American Journal of Public Health*, c. 98, sayı 9. American Public Health Association, ss. 1584–1592, Eyl. 01, 2008, doi: 10.2105/AJPH.2007.113555.
- [49] S. M. Selbst, F. Henretig, M. A. Fee, S. E. Levy, ve A. W. Kitts, “Lead poisoning in a child with a gunshot wound”, *Pediatrics*, c. 77, sayı 3, ss. 413–416, 1986, doi: 10.1542/peds.77.3.413.
- [50] A. J. Cohen ve F. J. C. Roe, “Review of lead toxicology relevant to the safety assessment of lead acetate as a hair colouring”, *Food and Chemical Toxicology*, c. 29, sayı 7. Food Chem Toxicol, ss. 485–507, 1991, doi: 10.1016/0278-6915(91)90096-P.
- [51] S. T. Gogte, N. Basu, S. Sinclair, O. P. Ghai, ve N. K. Bhide, “Blood lead levels of children with pica and surma use”, *Indian J. Pediatr.*, c. 58, sayı 4, ss. 513–519, Tem. 1991, doi: 10.1007/BF02750933.
- [52] R. Levin vd., “Lead exposures in U.S. children, 2008: Implications for prevention”, *Environmental Health Perspectives*, c. 116, sayı 10. National Institute of Environmental Health Sciences, ss. 1285–1293, 2008, doi: 10.1289/ehp.11241.
- [53] J. D. Weidenhamer ve M. L. Clement, “Widespread lead contamination of imported low-cost jewelry in the US”, *Chemosphere*, c. 67, sayı 5, ss. 961–965, 2007, doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.10.071.
- [54] D. M. Mannino, R. Albalak, S. Grosse, ve J. Repace, “Second-hand smoke exposure and blood lead levels in U.S. children”, *Epidemiology*, c. 14, sayı 6, ss. 719–727, Kas. 2003, doi: 10.1097/01.EDE.0000081998.02432.53.
- [55] E. C. Gorospe ve S. L. Gerstenberger, “Atypical sources of childhood lead

- poisoning in the United States: A systematic review from 1966-2006”, *Clin. Toxicol.*, c. 46, sayı 8, ss. 728–737, Eyl. 2008, doi: 10.1080/15563650701481862.
- [56] R. B. Saper vd., “Heavy metal content of Ayurvedic herbal medicine products”, *J. Am. Med. Assoc.*, c. 292, sayı 23, ss. 2868–2873, Ara. 2004, doi: 10.1001/jama.292.23.2868.
- [57] A. D. Woolf, J. Hussain, L. McCullough, M. Petranovic, ve C. Chomchai, “Infantile lead poisoning from an Asian tongue powder: A case report & subsequent public health inquiry”, *Clin. Toxicol.*, c. 46, sayı 9, ss. 841–844, 2008, doi: 10.1080/15563650801898536.
- [58] “EBSCOhost | 103154434 | Ağır Metallerin Kemik Doku Üzerine Toksik Etkileri.”
<https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=21463816&AN=103154434&h=MOe8YgMjlbE6VFe kt50ZKzbOFh7TEVqSoaLnou96SZxFdG%2BeWY7iMkrQYY5pV2jN%2Fr1 ZjjZIHPIzODRrsbKp%2FA%3D%3D&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26profile%3Dehost%26scope%3Dsite%26authtype%3Dcrawler%26jrnl%3D21463816%26AN%3D103154434> (erişim Nis. 01, 2022).
- [59] WHO, “Update of WHO Global Air Quality Guidelines”, 2021. Erişim: Ara. 02, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: www.euro.who.int.
- [60] D. C. Rice, “Behavioral effects of lead: Commonalities between experimental and epidemiologic data”, içinde *Environmental Health Perspectives*, 1996, c. 104, sayı SUPPL. 2, ss. 337–351, doi: 10.1289/ehp.96104s2337.
- [61] N. R. C. (US) C. on M. L. in C. Populations, *Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations*. National Academies Press (US), 1993.
- [62] E. L. Baker vd., “Occupational lead neurotoxicity: Improvement in behavioural effects after reduction of exposure”, *Br. J. Ind. Med.*, c. 42, sayı 8, ss. 507–516, 1985, doi: 10.1136/oem.42.8.507.
- [63] K. Yokoyama, S. Araki, ve H. Aono, “Reversibility of psychological

- performance in subclinical lead absorption”, *Neurotoxicology*, c. 9, sayı 3, ss. 405–410, 1988, Erişim: Kas. 07, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3200509/>.
- [64] H. L. Needleman, A. Schell, D. Bellinger, A. Leviton, ve E. N. Allred, “The Long-Term Effects of Exposure to Low Doses of Lead in Childhood”, *N. Engl. J. Med.*, c. 322, sayı 2, ss. 83–88, Oca. 1990, doi: 10.1056/nejm199001113220203.
- [65] R. F. White, R. Diamond, S. Proctor, C. Morey, ve H. Hu, “Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood”, *Br. J. Ind. Med.*, c. 50, sayı 7, ss. 613–622, 1993, doi: 10.1136/oem.50.7.613.
- [66] S. Tong, P. A. Baghurst, M. G. Sawyer, J. Burns, ve A. J. McMichael, “Declining blood lead levels and changes in cognitive function during childhood. The port pirie cohort study”, *J. Am. Med. Assoc.*, c. 280, sayı 22, ss. 1915–1919, Ara. 1998, doi: 10.1001/jama.280.22.1915.
- [67] L. Stokes vd., “Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: The Bunker Hill experience”, *Occup. Environ. Med.*, c. 55, sayı 8, ss. 507–516, 1998, doi: 10.1136/oem.55.8.507.
- [68] M. V. Johnston ve G. W. Goldstein, “Selective vulnerability of the developing brain to lead”, *Current Opinion in Neurology*, c. 11, sayı 6. Curr Opin Neurol, ss. 689–693, 1998, doi: 10.1097/00019052-199812000-00013.
- [69] J. Fawell, “Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality”, 2011.
- [70] S. J. Pocock, M. Smith, ve P. Baghurst, “Environmental lead and children’s intelligence: A systematic review of the epidemiological evidence”, *BMJ*, c. 309, sayı 6963, s. 1189, Kas. 1994, doi: 10.1136/bmj.309.6963.1189.
- [71] D. C. Rice, “Parallels between attention deficit hyperactivity disorder and behavioral deficits produced by neurotoxic exposure in monkeys”, *Environ. Health Perspect.*, c. 108, sayı SUPPL. 3, ss. 405–408, 2000, doi: 10.1289/ehp.00108s3405.
- [72] B. J. Brockel ve D. A. Cory-Slechta, “Lead, attention, and impulsive behavior: Changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm”, *Pharmacol. Biochem.*

- Behav.*, c. 60, sayı 2, ss. 545–552, Haz. 1998, doi: 10.1016/S0091-3057(98)00023-9.
- [73] J. J. Chisolm ve E. Kaplan, “Lead poisoning in childhood-comprehensive management and prevention”, *J. Pediatr.*, c. 73, sayı 6, ss. 942–950, 1968, doi: 10.1016/S0022-3476(68)80255-0.
- [74] W. J. Rogan vd., “The Effect of Chelation Therapy with Succimer on Neuropsychological Development in Children Exposed to Lead”, *N. Engl. J. Med.*, c. 344, sayı 19, ss. 1421–1426, Ağu. 2001, doi: 10.1056/nejm200105103441902.
- [75] H. Abadin vd., “Toxicological profile for lead”, sayı August, s. 582, 2020, [Çevrimiçi]. Available at: <http://arxiv.org/abs/1011.1669><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049859><https://stacks.cdc.gov/view/cdc/95222>.
- [76] M. S. McIntire, G. L. Wolf, ve C. R. Angle, “Red cell lead and δamino levulinic acid dehydratase”, *Clin. Toxicol.*, c. 6, sayı 2, ss. 183–188, 1973, doi: 10.3109/15563657308990516.
- [77] G. Wasserman vd., “Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years”, *J. Pediatr.*, c. 121, sayı 5, ss. 695–703, Kas. 1992, doi: 10.1016/S0022-3476(05)81895-5.
- [78] C. J. Deur, M. J. Stone, ve E. P. Frenkel, “Trace metals in hematopoiesis”, *Am. J. Hematol.*, c. 11, sayı 3, ss. 309–331, Kas. 1981, doi: 10.1002/ajh.2830110313.
- [79] R. P. Wedeen ve B. T. Emmerson, “Lead nephropathy”, içinde *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*, M. E. de Broe, G. A. Porter, W. M. Bennett, ve G. A. Verpooten, Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2003, ss. 495–506.
- [80] M. Loghman-Adham, “Renal effects of environmental and occupational lead exposure.”, *Environ. Health Perspect.*, c. 105, sayı 9, s. 928, Eyl. 1997, doi: 10.1289/EHP.97105928.
- [81] J. A. Inglis, D. A. Henderson, ve B. T. Emmerson, “The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland”, *J.*

- Pathol.*, c. 124, sayı 2, ss. 65–76, Şub. 1978, doi: 10.1002/path.1711240202.
- [82] R. P. Wedeen vd., “Occupational lead nephropathy”, *Am. J. Med.*, c. 59, sayı 5, ss. 630–641, Kas. 1975, doi: 10.1016/0002-9343(75)90224-7.
- [83] J. L. Lin, D. T. Tan, K. H. Hsu, ve C. C. Yu, “Environmental lead exposure and progressive renal insufficiency”, *Arch. Intern. Med.*, c. 161, sayı 2, ss. 264–271, Oca. 2001, doi: 10.1001/archinte.161.2.264.
- [84] R. A. Goyer ve B. C. Rhyne, “Pathological effects of lead”, *Int. Rev. Exp. Pathol.*, c. Vol. 12, ss. 1–77, 1973, Erişim: Kas. 16, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4349348/>.
- [85] V. Batuman, J. K. Maesaka, B. Haddad, E. Tepper, E. Landy, ve R. P. Wedeen, “The Role of Lead in Gout Nephropathy”, *N. Engl. J. Med.*, c. 304, sayı 9, ss. 520–523, Oca. 1981, doi: 10.1056/nejm198102263040905.
- [86] P. W. Craswell vd., “Chronic renal failure with gout: A marker of chronic lead poisoning”, *Kidney Int.*, c. 26, sayı 3, ss. 319–323, 1984, doi: 10.1038/ki.1984.175.
- [87] V. Batuman, E. Landy, J. K. Maesaka, ve R. P. Wedeen, “Contribution of Lead to Hypertension with Renal Impairment”, *N. Engl. J. Med.*, c. 309, sayı 1, ss. 17–21, Tem. 1983, doi: 10.1056/nejm198307073090104.
- [88] A. Bhatnagar, “Environmental cardiology: Studying mechanistic links between pollution and heart disease”, *Circ. Res.*, c. 99, sayı 7, ss. 692–705, Eki. 2006, doi: 10.1161/01.RES.0000243586.99701.cf.
- [89] K. Nemsadze, T. Sanikidze, L. Ratiani, L. Gabunia, ve T. Sharashenidze, “Mechanisms of lead-induced poisoning.”, *Georgian medical news*, sayı 172–173. Georgian Med News, ss. 92–96, 2009, Erişim: Kas. 23, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644200/>.
- [90] G. Lockitch, “Perspectives on lead toxicity”, *Clin. Biochem.*, c. 26, sayı 5, ss. 371–381, 1993, doi: 10.1016/0009-9120(93)90113-K.
- [91] A. Akbal, H. Reşorlu, ve Y. Savaş, “Ağır metallerin kemik doku üzerine toksik etkileri”, *Türk Osteoporoz Dergisi*, c. 21, sayı 1. Galenos Yayıncılık, ss. 30–33, Nis. 01, 2015, doi: 10.4274/tod.31644.

- [92] R. Shukla *vd.*, “Fetal and infant lead exposure: Effects on growth in stature”, *Pediatrics*, c. 84, sayı 4, ss. 604–612, 1989, doi: 10.1542/peds.84.4.604.
- [93] T. P. Foley, L. S. Jacobs, W. Hoffman, W. H. Daughaday, ve R. M. Blizzard, “Human prolactin and thyrotropin concentrations in the serums of normal and hypopituitary children before and after the administration of synthetic thyrotropin-releasing hormone.”, *J. Clin. Invest.*, c. 51, sayı 8, ss. 2143–2150, 1972, doi: 10.1172/JCI107021.
- [94] G. B. Gerber, A. Léonard, ve P. Jacquet, “Toxicity, mutagenicity and teratogenicity of lead”, *Mutat. Res. - Rev. Genet. Toxicol.*, c. 76, sayı 2, ss. 115–141, Eyl. 1980, doi: 10.1016/0165-1110(80)90006-8.
- [95] D. C. Bellinger, “Teratogen update: Lead and pregnancy”, *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, c. 73, sayı 6. John Wiley & Sons, Ltd, ss. 409–420, Haz. 01, 2005, doi: 10.1002/bdra.20127.
- [96] F. Barbosa, J. E. Tanus-Santos, R. F. Gerlach, ve P. J. Parsons, “A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs”, *Environmental Health Perspectives*, c. 113, sayı 12. National Institute of Environmental Health Sciences, ss. 1669–1674, 2005, doi: 10.1289/ehp.7917.
- [97] I. Krzywy, E. Krzywy, M. Pastuszek-Gabinowska, ve A. Brodkiewicz, “Ołów--czy jest się czego obawiać?”, *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, c. 56, sayı 2. ss. 118–128, Oca. 01, 2010, Erişim: Ara. 02, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://europepmc.org/article/med/21469290>.
- [98] A. Spivey, “The weight of lead: Effects add up in adults”, *Environ. Health Perspect.*, c. 115, sayı 1, Oca. 2007, doi: 10.1289/ehp.115-a30.
- [99] C. Freire *vd.*, “Adipose tissue concentrations of arsenic, nickel, lead, tin, and titanium in adults from GraMo cohort in Southern Spain: An exploratory study”, *Sci. Total Environ.*, c. 719, s. 137458, Haz. 2020, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137458.
- [100] P. M. Lutz *vd.*, “Elevated immunoglobulin E (IgE) levels in children with exposure to environmental lead”, *Toxicology*, c. 134, sayı 1, ss. 63–78, May. 1999, doi: 10.1016/S0300-483X(99)00036-0.

- [101] L. Sun, J. Hu, Z. Zhao, L. Li, ve H. Cheng, “Influence of exposure to environmental lead on serum immunoglobulin in preschool children”, *Environ. Res.*, c. 92, sayı 2, ss. 124–128, Haz. 2003, doi: 10.1016/S0013-9351(02)00090-7.
- [102] M. J. McCabe ve D. A. Lawrence, “Lead, a major environmental pollutant, is immunomodulatory by its differential effects on CD4+ T cell subsets”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, c. 111, sayı 1, ss. 13–23, Eki. 1991, doi: 10.1016/0041-008X(91)90129-3.
- [103] Y. Heo, P. J. Parsons, ve D. A. Lawrence, “Lead differentially modifies cytokine production in vitro and in vivo”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, c. 138, sayı 1, ss. 149–157, May. 1996, doi: 10.1006/taap.1996.0108.
- [104] I. Annesi-Maesano vd., “In utero exposure to lead and cord blood total IgE. Is there a connection?”, *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 58, sayı 7, ss. 589–594, Tem. 2003, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00111.x.
- [105] R. R. Dietert, J. E. Lee, I. Hussain, ve M. Piepenbrink, “Developmental immunotoxicology of lead”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, c. 198, sayı 2, ss. 86–94, Tem. 2004, doi: 10.1016/j.taap.2003.08.020.
- [106] I. Iavicoli, G. Carelli, E. J. Stanek, N. Castellino, ve E. J. Calabrese, “Below background levels of blood lead impact cytokine levels in male and female mice”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, c. 210, sayı 1–2, ss. 94–99, Oca. 2006, doi: 10.1016/j.taap.2005.09.016.
- [107] U. Ewers, R. Stiller-Winkler, ve H. Idel, “Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA levels in lead workers”, *Environ. Res.*, c. 29, sayı 2, ss. 351–357, Ara. 1982, doi: 10.1016/0013-9351(82)90036-6.
- [108] A. E. Charkiewicz ve J. R. Backstrand, “Lead toxicity and pollution in Poland”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, c. 17, sayı 12. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, ss. 1–16, Haz. 18, 2020, doi: 10.3390/ijerph17124385.
- [109] K. Renu vd., “Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity – A review”, *Chemosphere*, c. 271. Pergamon, s. 129735, May. 01, 2021, doi:

10.1016/j.chemosphere.2021.129735.

- [110] P. Mitra, S. Sharma, P. Purohit, ve P. Sharma, “Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update”, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, c. 54, sayı 7–8. Crit Rev Clin Lab Sci, ss. 506–528, Kas. 17, 2017, doi: 10.1080/10408363.2017.1408562.
- [111] J. Sirivarasai vd., “Environmental lead exposure, catalase gene, and markers of antioxidant and oxidative stress relation to hypertension: An analysis based on the EGAT study”, *Biomed Res. Int.*, c. 2015, Şub. 2015, doi: 10.1155/2015/856319.
- [112] M. Tamayo y Ortiz vd., “Lead in candy consumed and blood lead levels of children living in Mexico City”, *Environ. Res.*, c. 147, ss. 497–502, May. 2016, doi: 10.1016/j.envres.2016.03.007.
- [113] K. Rehman, F. Fatima, I. Waheed, ve M. S. H. Akash, “Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences”, *J. Cell. Biochem.*, c. 119, sayı 1, ss. 157–184, Oca. 2018, doi: 10.1002/jcb.26234.
- [114] G. Pinon-Lataillade, A. Thoreux-Manlay, H. Coffigny, G. Monchaux, R. Masse, ve J. C. Soufir, “Effect of Ingestion and Inhalation of Lead on the Reproductive System and Fertility of Adult Male Rats and their Progeny”, *Hum. Exp. Toxicol.*, c. 12, sayı 2, ss. 165–172, 1993, doi: 10.1177/096032719301200213.
- [115] Z. Fu ve S. Xi, “The effects of heavy metals on human metabolism”, *Toxicology Mechanisms and Methods*, c. 30, sayı 3. Taylor & Francis, ss. 167–176, Mar. 23, 2020, doi: 10.1080/15376516.2019.1701594.
- [116] M. Szymański, “Molecular mechanisms of lead toxicity”, *Biotechnologia*, c. 95, sayı 2, ss. 137–149, 2014, doi: 10.5114/bta.2014.48856.
- [117] J. A. Sample, “Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate”, ss. 1–35, 2020, Erişim: Ara. 05, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=lead symptoms&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=lead%20symptoms&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).

- [118] S. Review vd., “COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD , CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT”, *Comm. Toxic. Chem. Food, Consum. Prod. Environ.*, sayı March, ss. 1–6, 2011, Erişim: Ara. 03, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/opchap.pdf>.
- [119] M. Hauptman, R. Bruccoleri, ve A. D. Woolf, “An Update on Childhood Lead Poisoning”, *Clin. Pediatr. Emerg. Med.*, c. 18, sayı 3, ss. 181–192, Eyl. 2017, doi: 10.1016/j.cpem.2017.07.010.
- [120] J. Julian Chisolm ve N. B. Leahy, “Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases”, *J. Pediatr.*, c. 60, sayı 1, ss. 1–17, Oca. 1962, doi: 10.1016/S0022-3476(62)80002-X.
- [121] N. Thurtle vd., “Description of 3,180 Courses of Chelation with Dimercaptosuccinic Acid in Children ≤ 5 y with Severe Lead Poisoning in Zamfara, Northern Nigeria: A Retrospective Analysis of Programme Data”, *PLoS Med.*, c. 11, sayı 10, 2014, doi: 10.1371/journal.pmed.1001739.
- [122] E. Friedheim, J. H. Graziano, D. Popovac, D. Dragovic, ve B. Kaul, “TREATMENT OF LEAD POISONING BY 2,3-DIMERCAPTOSUCCINIC ACID”, *Lancet*, c. 312, sayı 8102, ss. 1234–1236, Ara. 1978, doi: 10.1016/S0140-6736(78)92103-7.
- [123] EPA, “Protect Your Family from Sources of Lead | Lead | US EPA”, *Environmental Protection Agency of United States*, 2020. <https://www.epa.gov/lead/protect-your-family-sources-lead> (erişim Ara. 13, 2021).
- [124] N. R. C. (US) C. on M. L. in C. Populations, “Methods for Assessing Exposure to Lead”, 1993, Erişim: Ara. 13, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236457/>.
- [125] SciMed, “What is Atomic Absorption Spectroscopy (AAS)”. 2020, Erişim: Ara. 16, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.scimed.co.uk/education/what-is-atomic-absorption-spectroscopy-aas/>.
- [126] N. R. C. (US) Committee on Measuring Lead in Critical Populations,

“Biologic Markers of Lead Toxicity”, içinde *Measuring Lead Exposure in Infants, Children, and Other Sensitive Populations*, National Academies Press (US), 1993.

- [127] J. Teisinger, “Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium”, *Arch. Environ. Health*, c. 23, sayı 4, ss. 280–283, 1971, doi: 10.1080/00039896.1971.10666000.
- [128] H. Hu, A. Aro, ve A. Rotnitzky, “Bone lead measured by X-ray fluorescence: Epidemiologic methods”, içinde *Environmental Health Perspectives*, 1995, c. 103, sayı SUPPL. 1, ss. 105–110, doi: 10.1289/ehp.95103s1105.
- [129] H. Hu, F. L. Milder, ve D. E. Burger, “X-ray fluorescence: issues surrounding the application of a new tool for measuring burden of lead”, *Environ. Res.*, c. 49, sayı 2, ss. 295–317, 1989, doi: 10.1016/S0013-9351(89)80074-X.
- [130] L. H. Nie, S. Sanchez, K. Newton, L. Grodzins, R. O. Cleveland, ve M. G. Weisskopf, “In Vivo Quantification of Lead in Bone with a Portable X-ray Fluorescence (XRF) System – Methodology and Feasibility”, *Phys. Med. Biol.*, c. 56, sayı 3, s. N39, Şub. 2011, doi: 10.1088/0031-9155/56/3/N01.
- [131] S. Behinaein vd., “Factors influencing uncertainties of in vivo bone lead measurement using a (109)Cd K X-ray fluorescence clover leaf geometry detector system”, *Environ. Sci. Process. Impacts*, c. 16, sayı 12, ss. 2742–2751, Ara. 2014, doi: 10.1039/C4EM00446A.
- [132] B. JA vd., “Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 126, sayı 6 SUPPL., ss. S1-58, Ara. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
- [133] Ö. Arıcan ve O. Y. Hacımustafaoğlu, “BESİN ALLERJİSİ”, *South. Clin. ISTANBUL EURASIA*, c. 13, sayı 2, ss. 142–146, 2002, [Çevrimiçi]. Available at: <https://dx.doi.org/>.
- [134] K. J. Allen, D. J. Hill, ve R. G. Heine, “4. Food allergy in childhood”, *Med. J. Aust.*, c. 185, sayı 7, ss. 394–400, Eki. 2006, doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00618.x.
- [135] D. Seth, P. Poowutikul, M. Pansare, ve D. Kamat, “Food allergy: A review”,

- Pediatr. Ann.*, c. 49, sayı 1, ss. e50–e58, Oca. 2020, doi: 10.3928/19382359-20191206-01.
- [136] A. W. Frankland, “Carl Prausnitz: a personal memoir.”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 114, sayı 3, ss. 700–705, Eyl. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.040.
- [137] J. Savage ve C. B. Johns, “Food Allergy: Epidemiology and Natural History”, *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, c. 35, sayı 1, ss. 45–59, 2015, doi: 10.1016/j.iac.2014.09.004.
- [138] J. Kattan, “The Prevalence and Natural History of Food Allergy”, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, c. 16, sayı 7, ss. 1–7, Tem. 2016, doi: 10.1007/s11882-016-0627-4.
- [139] B. I. Nwaru vd., “The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, c. 69, sayı 1. Allergy, ss. 62–75, Oca. 2014, doi: 10.1111/all.12305.
- [140] D. Doğruel, G. Bingöl, D. U. Altıntaş, M. Yılmaz, ve S. G. Kendirli, “Clinical features of food allergy during the 1st year of life: The ADAPAR birth cohort study”, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, c. 169, sayı 3, ss. 171–180, Haz. 2016, doi: 10.1159/000444639.
- [141] D. Altıntaş, S. Güneşer, N. Evliyaoğlu, B. Yüksel, A. Atici, ve M. Serbest, “A prospective study of cow’s milk allergy in Turkish infants”, *Acta Paediatrica*, c. 84, sayı 11, ss. 1320–1321, Kas. 1995, doi: 10.1111/j.1651-2227.1995.tb13559.x.
- [142] H. A. Sampson vd., “Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium”, içinde *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Şub. 2006, c. 117, sayı 2, ss. 391–397, doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
- [143] D. LoVerde, O. I. Iweala, A. Eginli, ve G. Krishnaswamy, “Anaphylaxis”, *Chest*, c. 153, sayı 2. Chest, ss. 528–543, Şub. 01, 2018, doi: 10.1016/j.chest.2017.07.033.

- [144] D. Yue, A. Ciccolini, E. Avilla, ve S. Wasserman, “Food allergy and anaphylaxis”, *Journal of Asthma and Allergy*, c. 11. Dove Press, ss. 111–120, Haz. 20, 2018, doi: 10.2147/JAA.S162456.
- [145] F. E. R. Simons vd., “World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis”, *World Allergy Organ. J.*, c. 4, sayı 2, ss. 13–37, Oca. 2011, doi: 10.1097/WOX.0B013E318211496C.
- [146] P. Lieberman vd., “Anaphylaxis—a practice parameter update 2015”, *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, c. 115, sayı 5, ss. 341–384, Kas. 2015, doi: 10.1016/j.anai.2015.07.019.
- [147] L. Heinzerling vd., “The skin prick test - European standards”, *Clin. Transl. Allergy*, c. 3, sayı 1, ss. 1–10, Şub. 2013, doi: 10.1186/2045-7022-3-3.
- [148] S. H. Sicherer ve H. A. Sampson, “Food allergy”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 125, sayı 2 SUPPL. 2, ss. S116–S125, Şub. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028.
- [149] R. L. M. Griffiths vd., “Comparison of the Performance of Skin Prick, ImmunoCAP, and ISAC Tests in the Diagnosis of Patients with Allergy”, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, c. 172, sayı 4, ss. 215–223, May. 2017, doi: 10.1159/000464326.
- [150] A. B. Fishbein, M. M. Makhija, ve J. A. Pongracic, “Anaphylaxis to food”, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, c. 35, sayı 2. Elsevier, ss. 231–245, May. 01, 2015, doi: 10.1016/j.iac.2015.01.003.
- [151] H. İ. E. KARAGÖL ve A. BAKIRTAŞ, “Besin Alerjilerine Bağlı Gastrointestinal Hastalıklar”, *Türkiye Klin. Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hast. - Özel Konular*, c. 2, sayı 4, ss. 67–76, 2021, Erişim: Şub. 02, 2023. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-besin-alerjilerine-bagli-gastrointestinal-hastaliklar-95335.html>.
- [152] S. Anvari, J. Miller, C. Y. Yeh, ve C. M. Davis, “IgE-Mediated Food Allergy”, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, c. 57, sayı 2, ss. 244–260, Eki. 2019, doi: 10.1007/s12016-018-8710-3.
- [153] N. P. Gonsalves ve S. S. Aceves, “Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 145, sayı 1, ss. 1–7, Oca. 2020, doi:

10.1016/j.jaci.2019.11.011.

- [154] T. Sunkara, P. Rawla, K. S. Yarlagadda, ve V. Gaduputi, “Eosinophilic gastroenteritis: Diagnosis and clinical perspectives”, *Clin. Exp. Gastroenterol.*, c. 12, ss. 239–253, 2019, doi: 10.2147/CEG.S173130.
- [155] M. M. Walker, M. Potter, ve N. J. Talley, “Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus”, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, c. 3, sayı 4, ss. 271–280, Nis. 2018, doi: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
- [156] O. Egritas Gurkan vd., “Primary Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond Eosinophilic Esophagitis in Children”, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, c. 72, sayı 2, ss. 294–299, 2021, doi: 10.1097/MPG.0000000000002925.
- [157] A. Licari, M. Votto, E. D’Auria, R. Castagnoli, S. M. E. Caimmi, ve G. L. Marseglia, “Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review”, *Curr. Pediatr. Rev.*, c. 16, sayı 2, ss. 106–114, Eki. 2019, doi: 10.2174/1573396315666191022154432.
- [158] M. Mennini vd., “Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol”, *World Allergy Organization Journal*, c. 13, sayı 10. World Allergy Organ J, Eki. 01, 2020, doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471.
- [159] A. Nowak-Wegrzyn, M. C. Berin, ve S. Mehr, “Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome”, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, c. 8, sayı 1, ss. 24–35, Oca. 2020, doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.020.
- [160] N. Kelava, L. Lugović-Mihić, T. Duvančić, R. Romić, ve M. Šitum, “Oral allergy syndrome - the need of a multidisciplinary approach”, *Acta Clin. Croat.*, c. 53, sayı 2, ss. 210–219, 2014, Erişim: Haz. 28, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163237/>.
- [161] S. Barni, G. Liccioli, L. Sarti, M. Giovannini, E. Novembre, ve F. Mori, “Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management”, *Medicina (Lithuania)*, c. 56, sayı 3. Medicina (Kaunas), Mar. 01, 2020, doi:

10.3390/medicina56030111.

- [162] C. Man ve F. Allerg, “Besin Alerjilerinin Deri Bulguları”. ss. 61–66, 2021.
- [163] A. Krishnamurthy, S. M. Naguwa, ve M. E. Gershwin, “Pediatric angioedema”, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, c. 34, sayı 2. Clin Rev Allergy Immunol, ss. 250–259, Nis. 2008, doi: 10.1007/s12016-007-8037-y.
- [164] N. Cartledge ve S. Chan, “Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach”, *Curr. Pediatr. Rev.*, c. 14, sayı 3, ss. 171–179, Haz. 2018, doi: 10.2174/1573396314666180613083616.
- [165] J. M. James, “Respiratory manifestations of food allergy”, içinde *Pediatrics*, Haz. 2003, c. 111, sayı 6 III, ss. 1625–1630, doi: 10.1542/peds.111.s3.1625.
- [166] J. M. James, “Common respiratory manifestations of food allergy: A critical focus on otitis media”, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, c. 4, sayı 4, ss. 294–301, 2004, doi: 10.1007/s11882-004-0074-5.
- [167] S. Arasi vd., “Heiner syndrome and milk hypersensitivity: An updated overview on the current evidence”, *Nutrients*, c. 13, sayı 5. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), May. 01, 2021, doi: 10.3390/nu13051710.
- [168] A. Giannetti, G. Toschi Vespasiani, G. Ricci, A. Miniaci, E. Di Palmo, ve A. Pession, “Cow’s milk protein allergy as a model of food allergies”, *Nutrients*, c. 13, sayı 5, 2021, doi: 10.3390/nu13051525.
- [169] G. Mousan ve D. Kamat, “Cow’s Milk Protein Allergy”, *Clinical Pediatrics*, c. 55, sayı 11. Clin Pediatr (Phila), ss. 1054–1063, Eki. 01, 2016, doi: 10.1177/0009922816664512.
- [170] A. Fiocchi vd., “Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA): A summary report”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 126, sayı 6, ss. 1119-1128.e12, Ara. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
- [171] A. Haug, A. T. Høstmark, ve O. M. Harstad, “Bovine milk in human nutrition - A review”, *Lipids in Health and Disease*, c. 6, sayı 1. BioMed Central, ss. 1–16, Eyl. 25, 2007, doi: 10.1186/1476-511X-6-25.

- [172] J. M. Wal, “Bovine milk allergenicity”, içinde *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, Kas. 2004, c. 93, sayı 5 SUPPL., ss. S2–S11, doi: 10.1016/S1081-1206(10)61726-7.
- [173] P. C. Pereira, “Milk nutritional composition and its role in human health”, *Nutrition*, c. 30, sayı 6. Elsevier, ss. 619–627, Haz. 01, 2014, doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
- [174] C. Caffarelli, F. Baldi, B. Bendandi, L. Calzone, M. Marani, ve P. Pasquinelli, “Cow’s milk protein allergy in children: A practical guide”, *Italian Journal of Pediatrics*, c. 36, sayı 5. BioMed Central, ss. 1–7, Oca. 15, 2010, doi: 10.1186/1824-7288-36-5.
- [175] P. Restani, C. Ballabio, C. Di Lorenzo, S. Tripodi, ve A. Fiocchi, “Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, c. 395, sayı 1. Springer, ss. 47–56, Tem. 05, 2009, doi: 10.1007/s00216-009-2909-3.
- [176] D. A. Moneret-Vautrin, “[Cross reactivity of food allergens and its clinical relevance]”, *Bull. Acad. Natl. Med.*, c. 189, sayı 7, ss. 1491–501; discussion 1501-2, Eki. 2005, Erişim: Tem. 02, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16669147/>.
- [177] R. A. Wood, “The natural history of food allergy”, *Pediatrics*, c. 111, sayı 6 III, ss. 1631–1637, Haz. 2003, doi: 10.1542/peds.111.s3.1631.
- [178] T. Koca ve M. Akçam, “İnek Sütü Protein Alerjisi”, *Dicle Med. J. / Dicle Tıp Derg.*, c. 42, sayı 2, 2015, doi: 10.5798/diclemedj.0921.2015.02.0572.
- [179] E. Schiavi, S. Smolinska, ve L. O’mahony, “Intestinal dendritic cells”, *Curr. Opin. Gastroenterol.*, c. 31, sayı 2, ss. 98–103, Mar. 2015, doi: 10.1097/MOG.0000000000000155.
- [180] A. L. Kau, P. P. Ahern, N. W. Griffin, A. L. Goodman, ve J. I. Gordon, “Human nutrition, the gut microbiome and the immune system”, *Nature*, c. 474, sayı 7351, ss. 327–336, Haz. 2011, doi: 10.1038/nature10213.
- [181] Y. Xiong, G. Xu, M. Chen, ve H. Ma, “Intestinal Uptake and Tolerance to Food Antigens”, *Front. Immunol.*, c. 13, Haz. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.906122.

- [182] O. Pabst ve A. M. Mowat, “Oral tolerance to food protein”, *Mucosal Immunol.* 2012 53, c. 5, sayı 3, ss. 232–239, Şub. 2012, doi: 10.1038/MI.2012.4.
- [183] K. R. Groschwitz ve S. P. Hogan, “Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 124, sayı 1, ss. 3–20, Tem. 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- [184] A. D. Burris, J. Burris, ve K. M. Järvinen, “Cow’s milk protein allergy in term and preterm infants: Clinical manifestations, immunologic pathophysiology, and management strategies”, *Neoreviews*, c. 21, sayı 12, ss. e795–e808, Ara. 2020, doi: 10.1542/neo.21-12-e795.
- [185] W. Manuyakorn ve P. Tanpowpong, “Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances”, *Paediatr. Int. Child Health*, c. 39, sayı 1, ss. 32–40, Oca. 2019, doi: 10.1080/20469047.2018.1490099.
- [186] L. M. Muehling, M. G. Lawrence, ve J. A. Woodfolk, “Pathogenic CD4+ T cells in patients with asthma”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 140, sayı 6, ss. 1523–1540, Ara. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.025.
- [187] M. Noval Rivas, O. T. Burton, H. C. Oettgen, ve T. Chatila, “IL-4 production by group 2 innate lymphoid cells promotes food allergy by blocking regulatory T-cell function”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 138, sayı 3, ss. 801–811.e9, Eyl. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.030.
- [188] S. F. Bajwa ve R. H. Mohammed, “Type II Hypersensitivity Reaction”, *StatPearls*, Eyl. 2020, Erişim: Tem. 19, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563264/>.
- [189] N. Usman ve P. Annamaraju, “Type III Hypersensitivity Reaction”, *StatPearls*, Ağu. 2021, Erişim: Tem. 19, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/>.
- [190] K. Marwa ve N. P. Kondamudi, “Type IV Hypersensitivity Reaction”, *StatPearls*, Mar. 2020, Erişim: Tem. 19, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/>.
- [191] C. Dupont, “Diagnosis of cow’s milk allergy in children: Determining the gold standard?”, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, c. 10, sayı 2, ss. 257–267, Şub. 2014, doi: 10.1586/1744666X.2014.874946.

- [192] D. J. Hill ve C. S. Hosking, “The cow milk allergy complex: Overlapping disease profiles in infancy”, içinde *European Journal of Clinical Nutrition*, Eyl. 1995, c. 49, sayı SUPPL. 1, ss. S1-12, Erişim: Tem. 19, 2022.
[Çevrimiçi]. Available at: <https://europepmc.org/article/med/8647057>.
- [193] R. G. Heine, “Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy”, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, c. 6, sayı 3, ss. 220–225, Haz. 2006, doi: 10.1097/01.all.0000225164.06016.5d.
- [194] R. Rosen vd., “Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, a”, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, c. 66, sayı 3, s. 516, Mar. 2018, doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- [195] S. Salvatore ve Y. Vandenplas, “Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: Is there a link?”, *Pediatrics*, c. 110, sayı 5, ss. 972–984, Kas. 2002, doi: 10.1542/peds.110.5.972.
- [196] A. Høst, “Frequency of cow’s milk allergy in childhood”, *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, c. 89, sayı 6, ss. 33–37, Ara. 2002, doi: 10.1016/S1081-1206(10)62120-5.
- [197] G. Domínguez-Ortega vd., “Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy”, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, c. 59, sayı 2, ss. 210–214, 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000391.
- [198] S. H. Sicherer ve S. Teuber, “Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 114, sayı 5, ss. 1146–1150, Kas. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.034.
- [199] D. Luyt vd., “BSACI guideline for the diagnosis and management of cow’s milk allergy”, *Clin. Exp. Allergy*, c. 44, sayı 5, ss. 642–672, May. 2014, doi: 10.1111/cea.12302.
- [200] V. Cardona vd., “World allergy organization anaphylaxis guidance 2020”, *World Allergy Organ. J.*, c. 13, sayı 10, Eki. 2020, doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.

- [201] M. Kahveci, A. Akarsu, G. Koken, U. M. Sahiner, O. Soyer, ve B. E. Sekerel, “Food-induced anaphylaxis in infants, as compared to toddlers and preschool children in Turkey”, *Pediatr. Allergy Immunol.*, c. 31, sayı 8, ss. 954–961, Kas. 2020, doi: 10.1111/pai.13320.
- [202] A. Fiocchi vd., “World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow’s milk allergy (DRACMA) guidelines”, *World Allergy Organ. J.*, c. 3, sayı 4, ss. 57–161, 2010, doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
- [203] K. M. Järvinen ve A. Nowak-Węgrzyn, “Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature”, *J. allergy Clin. Immunol. Pract.*, c. 1, sayı 4, ss. 317–322.e4, 2013, doi: 10.1016/J.JAIP.2013.04.004.
- [204] E. Feuille ve A. Nowak-Węgrzyn, “Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome”, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, c. 14, sayı 3, ss. 222–228, 2014, doi: 10.1097/ACI.0000000000000055.
- [205] N. Iyngkaran, M. J. Robinson, K. Prathap, E. Sumithran, ve M. Yadav, “Cows’ milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis”, *Arch. Dis. Child.*, c. 53, sayı 1, ss. 20–26, 1978, doi: 10.1136/ad.53.1.20.
- [206] T. Arvola, T. Ruuska, J. Keränen, H. Hyöty, S. Salminen, ve E. Isolauri, “Rectal bleeding in infancy: Clinical, allergological, and microbiological examination”, *Pediatrics*, c. 117, sayı 4, 2006, doi: 10.1542/peds.2005-1069.
- [207] A. Nowak-Węgrzyn, “Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis”, *Allergy Asthma Proc.*, c. 36, sayı 3, ss. 172–184, May. 2015, doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.
- [208] S. H. Sicherer ve H. A. Sampson, “Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 104, sayı 3 SUPPL., 1999, doi: 10.1016/S0091-6749(99)70053-9.
- [209] A. T. Fox ve M. Thomson, “Adverse reactions to cows’ milk”, *Paediatr. Child Health (Oxford)*, c. 17, sayı 7, ss. 288–294, Tem. 2007, doi:

10.1016/j.paed.2007.04.007.

- [210] C. Lifschitz ve H. Szajewska, “Cow’s milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner”, *Eur. J. Pediatr.*, c. 174, sayı 2, ss. 141–150, Oca. 2015, doi: 10.1007/s00431-014-2422-3.
- [211] N. Sevinc, B. Korkut, ve E. Sevinc, “Anxiety in mothers of infants newly diagnosed with cow’s milk protein allergy: A cross-sectional study”, *Prog. Nutr.*, c. 23, sayı 2, Şub. 2021, doi: 10.23751/pn.v23i2.11604.
- [212] A. Kansu, A. Yüce, B. Dalgıç, B. E. Şekerel, F. Çullu-Çokuğraş, ve H. Çokuğraş, “Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow’s milk protein allergy among infants and children in Turkey”, *Turk. J. Pediatr.*, c. 58, sayı 1, ss. 1–11, 2016, doi: 10.24953/turkjped.2016.01.001.
- [213] H. A. Sampson, “Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 107, sayı 5 SUPPL., ss. 891–896, May. 2001, doi: 10.1067/mai.2001.114708.
- [214] R. J. van Neerven ve H. F. J. Savelkoul, “The two faces of cow’s milk and allergy: Induction of cow’s milk allergy vs. Prevention of asthma”, *Nutrients*, c. 11, sayı 8, s. 1945, Ağu. 2019, doi: 10.3390/nu11081945.
- [215] J. L. Lyles vd., “Very early onset eosinophilic esophagitis is common, responds to standard therapy, and demonstrates enrichment for CAPN14 genetic variants”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 147, sayı 1, ss. 244-254.e6, Oca. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.017.
- [216] J. Upton ve A. Nowak-Wegrzyn, “The Impact of Baked Egg and Baked Milk Diets on IgE- and Non-IgE-Mediated Allergy”, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, c. 55, sayı 2. Springer, ss. 118–138, Mar. 08, 2018, doi: 10.1007/s12016-018-8669-0.
- [217] H. A. Sampson, “Update on food allergy”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 113, sayı 5, ss. 805–819, May. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.03.014.
- [218] H. A. Sampson ve D. G. Ho, “Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 100, sayı 4, ss. 444–451, Eki. 1997, doi: 10.1016/S0091-6749(97)70133-7.

- [219] F. Frati vd., “The skin prick test”, *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, c. 32, sayı 1, ss. 19–24, 2018, Erişim: Tem. 21, 2022. [Çevrimiçi]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552869/>.
- [220] M. Calvani, A. Bianchi, C. Reginelli, M. Peresso, ve A. Testa, “Oral food challenge”, *Med.*, c. 55, sayı 10, Eki. 2019, doi: 10.3390/medicina55100651.
- [221] L. B. Grabenhenrich vd., “A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research”, *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 72, sayı 3, ss. 453–461, Mar. 2017, doi: 10.1111/all.13049.
- [222] A. Nowak-Węgrzyn, A. H. Assa’ad, S. L. Bahna, S. A. Bock, S. H. Sicherer, ve S. S. Teuber, “Work Group report: Oral food challenge testing”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 123, sayı 6 SUPPL., Haz. 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.042.
- [223] S. Koletzko vd., “Diagnostic approach and management of cow’s-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines”, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, c. 55, sayı 2, ss. 221–229, Ağu. 2012, doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- [224] M. Steinke vd., “Perceived food allergy in children in 10 european nations: A randomised telephone survey”, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, c. 143, sayı 4, ss. 290–295, Tem. 2007, doi: 10.1159/000100575.
- [225] E. Isolauri, “Cow-milk allergy”, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, c. 4, sayı 1–2, ss. 137–141, Haz. 1997, doi: 10.1016/S1382-6689(97)10054-0.
- [226] “CDC updates blood lead reference value | Lead | CDC”. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/news/cdc-updates-blood-lead-reference-value.html> (erişim Kas. 19, 2022).
- [227] M. I. Asher ve S. K. Weiland, “The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)”, içinde *Clinical and Experimental Allergy, Supplement*, 1998, c. 28, sayı 5, ss. 52–66, doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x.
- [228] H. Yemaneberhan, Z. Bekele, A. Venn, S. Lewis, E. Parry, ve J. Britton, “Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural

- Ethiopia”, *Lancet*, c. 350, sayı 9071, ss. 85–90, Tem. 1997, doi: 10.1016/S0140-6736(97)01151-3.
- [229] F. Y. Zeyrek ve C. D. Zeyrek, “Alerjik Hastalıklar ve Parazitöz”, *Acta Parasitol. Turc.*, c. 30, sayı 2, ss. 135–140, 2006.
- [230] R. Fernandes, H. Alves, ve M. C. Botelho, “The Cancer Hygiene Hypothesis: From Theory to Therapeutic Helminths”, *Curr. Cancer Ther. Rev.*, c. 15, sayı 3, ss. 248–250, Eki. 2018, doi: 10.2174/1573394714666181003143717.
- [231] H. Okada, C. Kuhn, H. Feillet, ve J. F. Bach, “The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: An update”, *Clin. Exp. Immunol.*, c. 160, sayı 1, ss. 1–9, Nis. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x.
- [232] M. Al osman, F. Yang, ve I. Y. Massey, “Exposure routes and health effects of heavy metals on children”, *BioMetals*, c. 32, sayı 4, ss. 563–573, Ağu. 2019, doi: 10.1007/s10534-019-00193-5.
- [233] K. N. Dietrich, O. G. Berger, ve P. A. Succop, “Lead exposure and the motor developmental status of urban six- year-old children in the Cincinnati prospective study”, *Pediatrics*, c. 91, sayı 2, ss. 301–307, Şub. 1993, doi: 10.1542/PEDS.91.2.301.
- [234] A. Gemmel vd., “Blood lead level and dental caries in school-age children”, *Environ. Health Perspect.*, c. 110, sayı 10, Eki. 2002, doi: 10.1289/ehp.021100625.
- [235] A. Etchevers vd., “Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009”, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, c. 217, sayı 4–5, ss. 528–537, Nis. 2014, doi: 10.1016/j.ijheh.2013.10.002.
- [236] Y. Cui, Y. G. Zhu, R. Zhai, Y. Huang, Y. Qiu, ve J. Liang, “Exposure to metal mixtures and human health impacts in a contaminated area in Nanning, China”, *Environ. Int.*, c. 31, sayı 6, ss. 784–790, Ağu. 2005, doi: 10.1016/j.envint.2005.05.025.
- [237] K. S. Liu, X. D. Mao, J. Shi, C. F. Dai, ve P. Gu, “Towards bio monitoring of toxic (Lead) and essential elements in whole blood from 1-to72-month old children: A cross-sectional study”, *Afr. Health Sci.*, c. 15, sayı 2, ss. 634–640, 2015, doi: 10.4314/ahs.v15i2.42.

- [238] R. L. Canfield, C. R. Henderson, D. A. Cory-Slechta, C. Cox, T. A. Jusko, ve B. P. Lanphear, “Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10 µg per Deciliter”, *N. Engl. J. Med.*, c. 348, sayı 16, ss. 1517–1526, Nis. 2003, doi: 10.1056/nejmoa022848.
- [239] B. Jacob, B. Ritz, J. Heinrich, B. Hoelscher, ve H. E. Wichmann, “The effect of low-level blood lead on hematologic parameters in children”, *Environ. Res.*, c. 82, sayı 2, ss. 150–159, Şub. 2000, doi: 10.1006/enrs.1999.4011.
- [240] Y. Irawati vd., “Blood lead levels and lead toxicity in children aged 1-5 years of Cinangka Village, Bogor Regency”, *PLoS One*, c. 17, sayı 2 February, Şub. 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0264209.
- [241] H. P. Bagaswoto, S. Sutaryo, ve S. Nugroho, “Korelasi Kadar Timbal dalam Darah dengan Kadar Hemoglobin pada Anak Usia 1-6 tahun”, *Sari Pediatr.*, c. 17, sayı 4, s. 297, Eki. 2016, doi: 10.14238/sp17.4.2015.297-301.
- [242] N. H. Hsieh vd., “Anemia risk in relation to lead exposure in lead-related manufacturing”, *BMC Public Health*, c. 17, sayı 1, ss. 1–12, May. 2017, doi: 10.1186/s12889-017-4315-7.
- [243] N. B. Jain, F. Laden, U. Guller, A. Shankar, S. Kasani, ve E. Garshick, “Relation between blood lead levels and childhood anemia in India”, *Am. J. Epidemiol.*, c. 161, sayı 10, ss. 968–973, May. 2005, doi: 10.1093/aje/kwi126.
- [244] T. L. Bunn, P. J. Parsons, E. Kao, ve R. R. Dietert, “Exposure to lead during critical windows of embryonic development: Differential immunotoxic outcome based on stage of exposure and gender”, *Toxicol. Sci.*, c. 64, sayı 1, ss. 57–66, Kas. 2001, doi: 10.1093/toxsci/64.1.57.
- [245] J. Y. Min, K. B. Min, R. Kim, S. Il Cho, ve D. Paek, “Blood lead levels and increased bronchial responsiveness”, *Biol. Trace Elem. Res.*, c. 123, sayı 1–3, ss. 41–46, Şub. 2008, doi: 10.1007/s12011-008-8099-6.
- [246] D. J. Mener, E. Garcia-Esquinas, A. Navas-Acien, R. R. Dietert, J. Shargorodsky, ve S. Y. Lin, “Lead exposure and increased food allergic sensitization in U.S. children and adults”, *Int. Forum Allergy Rhinol.*, c. 5, sayı 3, ss. 214–220, Mar. 2015, doi: 10.1002/alr.21460.
- [247] K. L. E. Hon vd., “Serum levels of heavy metals in childhood eczema and skin

diseases: Friends or foes”, *Pediatr. Allergy Immunol.*, c. 21, sayı 5, ss. 831–836, Ağu. 2010, doi: 10.1111/J.1399-3038.2010.01022.X.

[248] W. Jedrychowski *vd.*, “Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood: A prospective prebirth cohort study”, *Environ. Res.*, c. 111, sayı 1, ss. 119–124, Oca. 2011, doi: 10.1016/j.envres.2010.11.002.

[249] M. O. Feiler *vd.*, “Early life blood lead levels and asthma diagnosis at age 4–6 years”, *Environ. Health Prev. Med.*, c. 26, sayı 1, ss. 1–7, Ara. 2021, doi: 10.1186/s12199-021-01033-0.

[250] J. Chen *vd.*, “Blood lead level and its relationship to essential elements in preschool children from Nanning, China”, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, c. 30, ss. 137–141, Nis. 2015, doi: 10.1016/j.jtemb.2014.12.005.