

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİLOVASI VE KANDIRA'DA YAŞAYAN İKİ-ALTI YAŞ ARASINDAKİ
ÇOCUKLARDA KAN KURŞUN DÜZEYİ VE ANEMİ İLİŞKİSİ**

Dr. Nihal KARAÇAYIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİLOVASI VE KANDIRA'DA YAŞAYAN İKİ-ALTI YAŞ ARASINDAKİ
ÇOCUKLARDA KAN KURŞUN DÜZEYİ VE ANEMİ İLİŞKİSİ**

Dr. Nihal KARAÇAYIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan Sarper
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökçalp

Etik Kurul Onayı: İAEK 6/22 08/04/2008

2009

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim süresince katkılarından dolayı başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp olmak üzere, anabilim dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy, Prof. Dr. Şükrü Hatun, Prof. Dr. Nazan Sarper, Prof. Dr. Zelal Bircan, Doç. Dr. Gülcan Türker, Doç. Dr. Funda Çorapçioğlu, Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Doç. Dr. Bülent Kara, Doç. Dr. Metin Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu, Yard. Doç. Dr. Ayşen Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Selim Öncel, Yard. Doç. Dr. Ayla Günlemez ve Yard. Doç. Dr. Emine Zengin'e teşekkür ederim. Ayrıca eğitimime katkılarından dolayı yandal uzmanlarımıza ve eğitimim süresince zorlukları paylaştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecindeki desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Nazan Sarper'e, istatistiksel değerlendirmeyi yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Çiğdem Çağlayan'a, kanda kurşun analizi yapan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bora Barutçu ve Doç. Dr. Semra Özdemir'e, Bursa TÜBİTAK Test ve Analiz merkezi müdürü Prof. Dr. Şeref Güçer ve Araştırmacı Güler Çelik'e, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Nihal Karaçayır

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Alyuvar Üretimi.....	3
2.2. Demir metabolizması.....	4
2.2.1. Diyetteki demirin biyoyararlanımı.....	6
2.2.2. Vücuttaki demirin dağılımı.....	6
2.3. Anemi.....	7
2.3.1. Demir eksikliği anemisi.....	7
2.3.2. Besinlerdeki demir içeriği.....	7
2.3.3. Çocuklarda demir eksikliği anemisi etyolojisi.....	8
2.3.4. Demir eksikliği anemisi klinik.....	9
2.3.5. Demir eksikliği anemisi tanısı.....	10
2.3.6. Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı.....	14
2.3.7. Demir eksikliği anemisi tedavisi.....	16
2.4. Kurşun.....	17
2.4.1. Kurşun kaynakları.....	19
2.4.2. Kurşunun insan vücuduna giriş yolları.....	20
2.4.3. Vücutta kurşunun dağılımı.....	21
2.4.4. Kurşunun etki mekanizması.....	22
2.4.5. Kurşun zehirlenmesinde klinik.....	22
2.4.6. Kurşun zehirlenmesinde tanı.....	27
2.4.7. Kan kurşun düzeylerinin yorumlanması.....	29
2.5. Kocaeli ve çevre kirliliği.....	34
2.5.1. Kurşunlu Benzin.....	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma grubu ve planı.....	38
3.2. Analitik yöntem ve örneklerin hazırlanması.....	39
3.3. İstatistiksel analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Genel özellikler.....	42
4.2. Demir eksikliği anemisi ile ilgili bulgular.....	42
4.3. Kan kurşun düzeyi ile ilgili bulgular.....	46
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. ÖZET.....	66
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	68
EK-1 ONAM FORMU.....	70
EK-2 ANKET FORMU.....	72
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	74

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
DEA:	Demir eksikliği anemisi
DE:	Demir eksikliği
KKD:	Kan kurşun düzeyi
MCV:	“Mean corpuscular volume”(Ortalama alyuvar hacmi)
RBC:	“Red blood cell”(Kırmızı kan hücresi)
RDW:	“Red cell distribution width”(Alyuvar dağılım genişliği)
Epo:	Eritropoetin
Hb:	Hemoglobin
SEP:	Serbest eritrosit protoporfirini
BFU-E:	“Burst forming unit erythroid”(Patlama oluşturan birim eritrosit)
CFU-E:	“Colony forming unit erythroid”(Koloni oluşturan birim eritrosit)
TDBK:	Total demir bağlama kapasitesi
IQ:	“Intelligence quotient”(Zeka oranı)
CDC:	“Centers for disease control and prevention”(Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi)
AAP:	“American Academy of Pediatrics”(Amerika Pediatri Akademisi)
WHO:	“World Health Organization”(Dünya Sağlık Örgütü)
ALA-S:	Delta aminolevülinik asit sentaz
TÜBİTAK:	Türkiye bilimsel ve teknolojik araştırma kurumu
CTF:	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
DMSA:	Meso-2-3-dimercaprosuccinic acid
BAL:	British Anti Lewisite
HUD:	“Department of Housing and Urban Development”(Ev ve Şehir Gelişim Bölümü)
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 Besinlerdeki demir içeriği.....	8
Tablo 2 Yaş gruplarına göre normal hematolojik değerler.....	11
Tablo 3 Yaşa göre serum ferritinin normal değerleri.....	12
Tablo 4 Yaşa göre ortalama serum demir ve demir satürasyon değerleri.....	12
Tablo 5 Demir ile ilgili biyokimyasal testleri etkileyen durumlar.....	13
Tablo 6 ABD’de yaşayan kan kurşun düzeyleri ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan 1-5 yaş çocukların prevelansı.....	19
Tablo 7 Kan kurşun düzeyi tarama testi takibi.....	29
Tablo 8 Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	30
Tablo 9 Kurşun kaynakları ve önleme stratejileri.....	33
Tablo 10. Çalışma gruplarının genel özellikleri.....	43
Tablo 11. Demir eksikliği anemisi ile ilişkili olabilecek faktörler.....	44
Tablo 12 Demir eksikliği ile ilişkili olabilecek faktörler.....	45
Tablo 13 Demir eksikliği anemisi ile serum demir, demir bağlama kapasitesi ilişkisi.....	46
Tablo 14 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Bursa TÜBİTAK kan kurşun düzey sonuçları.....	47
Tablo 15. Aynı çocuklardan CTF ve TÜBİTAK’ta çalışılan örneklerin KKD’lerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 16 Kan kurşun düzeyi ortalamasıyla ilişkili etmenler.....	49
Tablo 17 Toksik sınırdaki kan kurşun düzeyi ile ilişkili etmenler.....	50
Tablo 18 Kan kurşun düzeyi ile hematolojik parametreler ve büyüme ilişkisi	51
Tablo 19 Kan kurşun düzeyi ile klinik bulgular arasındaki ilişki	51
Tablo 20 Ülkemizde demir eksikliği anemisi ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar	54
Tablo 21 Ülkemizde çocuklarda kan kurşun düzeyiyle ilgili yapılmış çalışmalar.....	58
Tablo 22 Bazı ülkelerde çocuklarda KKD ortalamaları.....	59

1) AMAÇ VE KAPSAM

Kurşun, dayanıklılığı ve istenilen şekli almasını sağlayan yumuşaklığından dolayı, yakın zamana kadar su tesisatı ve musluk yapımında kullanılmıştır. Halen gelişmekte olan ülkelerde benzinde, kozmetikte, seramik yapımında, lehimde hatta bazı geleneksel ilaçların yapımında kullanılmaktadır. Kurşunun insan sağlığı üzerindeki akut ve kronik zararlı etkileri arasında gelişme geriliği, davranış bozukluğu, periferik nöropati, karın ağrısı, kabızlık, anemi, nefropati, konvülziyon, ensefalopati ve koma sayılabilir (1).

Gelişmekte olan ülkelerde ortamdaki kurşunun ana kaynağını kurşunlu benzin oluşturur. Benzinin oktan sayısını artırmak, motor performansını iyileştirmek için benzine kurşun tetraetil veya kurşun tetrametil ilave edilmektedir. Ülkemizde 2006 yılında kurşunlu benzin kullanımı yasaklanmıştır (2,3).

Kurşun maruziyeti 6 yaşın altında, özellikle 1-3 yaş arası çocuklarda daha belirgindir. Bunun sebepleri arasında, çocukların ellerini ağızlarına götürme alışkanlığının fazla olması, toprak ve tozla daha fazla temasta olmaları yer alır. Ayrıca küçük çocuklarda kan beyin bariyeri tam oluşmadığı için gelişmekte olan sinir sistemine kurşun daha rahat ulaşabilmektedir. Bu yaş grubundaki çocuklarda demir eksikliğinin fazla görülmesi de kan kurşun düzeyini arttırmaktadır. Kurşun, emilimi sırasında barsakta demir ile yarışır, demir eksikliğinde kurşunun emilimi artar (1,4).

Kocaeli, Türkiyedeki sanayi kuruluşlarının %17'sini barındırır. Hava kirliliğine yol açan maddeler 18 kategoriye ayrılmış olup bunların ilk üçünü, toz, kurşun ve kadmiyum oluşturur. Kocaeli'de sanayinin en yoğun olduğu bölge Dilovası'dır. Dilovası karayolu, otopan ve demiryolu sınırında olup yoğun bir araç trafiğine ve ayrıca ürünlerin depolanıp sevk edildiği bir limana sahiptir. Bölgenin coğrafyası da hava akımlarını engellemektedir. Kandıra ilçesi ise sanayi kuruluşlarının en az olduğu bölgedir (5). Çalışmada Dilovası ile, Kandıra bölgesinde yaşayan 2-6 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyinin (KKD) ölçülmesi, anemi ile ilişkisinin saptanması ve iki bölge arasındaki farkların araştırması planlandı.

2) GENEL BİLGİ

2.1. Alyuvar üretimi

Gebeliğin son ayında ve doğumdan sonra alyuvarlar tümüyle kemik iliğinde yapılır. Beş yaşına kadar tüm kemiklerin ilikleri kan yaparken, 20 yaşından sonra humerus ve tibianın proksimali dışında uzun kemiklerin ilikleri yağlanır ve alyuvar yapımı durur. Daha ileri yaşlarda ise alyuvar yapımı vertebralar, sternum, kostalar, iliak kemik gibi membranöz kemiklerin iliklerinde devam eder (6).

Alyuvar üretim hızını uyarıcı olan esas etken eritropoietindir (Epo). Epo eritroid prekürsörlerinin yüzeyindeki özgün reseptörlere bağlanır ve hücrelerin farklılaşmasını ve klonal olgunlaşmasını sağlar. Epo geninin protein yapımını başlatması oksijene duyarlı bir mekanizma ile düzenlenir. Hipoksi ve aneminin her ikisi de mRNA transkripsiyonu ve Epo yapımını artırır. Sağlıklı kişilerde vücuttaki tüm epo'nun %10'u karaciğerde, kalanı böbrekte üretilir. Böbrekte renal tubulus epitel hücrelerinde sentezlendiği tahmin edilmektedir. Anemik kan peritubuler hücrelere yeterli oksijen sağlayamazsa tubul hücrelerinde epo artar ve alyuvar yapımı uyarılır. Hipoksi böbreklerde değil de vücudun diğer bölgelerinde olduğu zaman da epo yapımı uyarılır. Bu da hormonun üretimi için böbreklere ilave sinyaller götüren moleküllerin varlığı ile açıklanabilir. Özellikle epinefrin, norepinefrin ve bazı prostaglandinler epo yapımını uyarabilirler (6).

Hemoglobin yapımı ve kurşun ilişkisi

Aminoasitler, proteinlerin yapıtaşı olmalarının yanı sıra önemli görevleri olan bir çok azot içeren bileşiğin de öncülüdürler. Bunlar porfirinler, nörotransmitterler, hormonlar, pürinler ve pirimidinlerdir. Porfirinler metal iyonlarını, özellikle Fe²⁺ ve Fe³⁺ şeklindeki demiri kolayca bağlayan siklik bileşiklerdir. İnsanda en çok görülen metalloprotein hem'dir. Eritrositlerin zar ile çevrili iç kısımlarında %33 oranında hemoglobin bulunur (7).

Hem biyosentezinden sorumlu olan sekiz adet enzim bulunur. Bunların 4 tanesi mitokondride kalan 4'ü de sitosoldedir. Sentezde yer alan enzimlerden biri delta aminolevülinik asit sentaz (ALA-S)'dir. Krebs siklusundan gelen 2 süksinil CoA molekülü 2 glisin aminoasidiyle ALA-S enzimi yardımıyla birleşir. Bu reaksiyon koenzim olarak piridoksal fosfata ihtiyaç duyar ve porfirin sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. İki molekül ALA, deltaamino levülinikasit dehidrataz ile dehidratasyona uğrayarak porfobilinojeni oluştururlar. Bu reaksiyon ağır metallerin yaptığı inhibisyona çok duyarlıdır. Bu inhibisyon kurşun zehirlenmelerinde görülen anemi ve ALA artışından sorumludur (7).

Dört molekül porfobilinojenin birleşmesi ile üroporfirinojen III oluşur. Bu da bir seri dekarboksilasyon ve oksidasyonla protoporfirin IX'u oluşturur. Demirin protoporfirin IX'a katılması spontan olur fakat hız ferroşelataz enzimi tarafından bir miktar artırılabilir. Bu enzim de kurşun ile inhibe olmaktadır (7).

Son aşamada her hem molekülü ribozomlarda sentezlenen globin adlı uzun polipeptit zinciri ile birleşerek hemoglobinin'nin (Hb) bir alt birimi olan Hb zincirini yapar. Erişkin insanda bulunan Hb A, 2 alfa ve 2 beta zincirinden oluşur. Her bir zincirde bir hem prostetik grubu olduğu için her Hb molekülünde 4 tane demir atomu vardır Hb molekülünün en önemli özelliği oksijen ile gevşek ve tersinir olarak bağlanma yeteneğidir. Oksijen, Hb molekülündeki demirin 2 pozitif bağı ile birleşmez. Bunun yerine demir atomunun koordinasyon bağlarından biri ile gevşek olarak bağlanır; böylece Hb akciğerden oksijeni kolayca alır ve dokulara bırakır (6).

2.2. Demir Metabolizması

Karaciğerde üretilen apotransferrin safraya verilir ve duodenuma akar. Bir beta globulin olan apotransferrin diyetdeki serbest demir ve etteki miyogloblin ve Hb'i bağlar. Bu bileşime transferrin denir. Demir globin molekülü ile gevşekçe bağlandığı için vücuttaki herhangi bir hücrede birikebilir. Daha çok hepatositte daha az oranda da retiküloendotelyal hücrelerde stoplazmada apoferritin ile bağlanarak ferritini yapar ve depo demirini oluşturur (6).

Depo havuzundaki demirin çok az miktarı hemosiderin adlı çözünmeyen formdadır. Bu özellikle vücuttaki total demir miktarı apoferritin depo havuzunun

kapasitesini aşacak miktarda olduğu zaman geçerlidir. Plazmadaki demir miktarı azaldığında ferritinden demir oldukça kolay ayrılırken, hemosiderinden ayrılması daha zordur (6). Hemosiderin daha çok karaciğerde kupfer hücrelerinde kemik iliği ve dalakta ise makrofajlarda bulunur. Aşırı demir yükünde parankimal organlarda demir birikir (8).

Demir vücutta gereksinim olan bölgelere transferrin halinde taşınır. Transferin molekülü kemik iliğindeki eritroblastların hücre membranındaki reseptörleriyle kuvvetle bağlanır, endositozla hücreye alınır. Hücre mitokondrisine demiri bırakır. Kanda yeterli miktarda demir bulunmayan bireylerde eritroblastlara gelen demir yeterli olmayacağı için hipokrom anemi gelişir. Alyuvarlar ömürlerini tamamladıktan sonra hücrelerden salınan Hb monosit makrofajlarca alınır ve ferritin havuzunda depolanır veya tekrar Hb yapımı için kullanılır (6).

Fazla demir olduğunda karaciğer apotransferrin yapımını azaltır, plazma ve safrada demir bağlayan bu molekülün konsantrasyonu azalır. İntestinal apotransferrin ile daha az demir emilir. Emilen demirin de az bir kısmı barsak epitel hücrelerinden plazmada transferine bağlı olarak taşınır (6). Vücutta fazla demir olduğunda, mukoza hücreesindeki demir, portal kana verilmez, mukoza hücreesindeki apoferritinle birleşir ve ferritin deposuna katılır. 3-4 gün sonra mukoza hücre si ve iç erdiği ferritin intestinal lümen e salınarak feçesle atılır. Vücutta demir fazla olduğunda barsak mukoza hücreleri daha fazla apoferritin salgılar, diyetteki demiri yakalar ve feçesle atılmasını sağlar (8). Ancak tüm bu mekanizmalara rağmen fazla demir alındığında retiküloendotelyal hücrelerde hemosiderin halinde çöker. Depolardan demir boşaldığında ise, demir emilim hızı depoların doymuş olduğu duruma göre beş kat artar (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vücuda demir emiliminin düzenlenmesinde hepsidin adlı bir protein keşfedilmiştir. Hepsidin, karaciğer tarafından yapılan ve organizmanın demir dengesini sağlayan bir peptiddir. Demir depoları dolu olduğunda, karaciğer hepsidin yapımını artırır, sindirim sistemine ve gebelerde plasentaya olumsuz geri bildirim yaparak, daha fazla demir emilimini önler. Hemakromatozis hepsidindeki genetik bir kusur sonucu oluşan hastalıktır. Normal kişilerde enfeksiyon ve enflamasyon sırasında kupfer hücrelerinde IL-6 salınımı aracılığıyla hepsidinin işlevi artar. Bu yolla retiküloendotelyel sistem depo demiri

bloke olur, dolaşımdaki transferine demir verilmez. Serum ferritini artar ve transferrin doygunluğu azalır (9).

2.2.1. Diyetteki Demirin Biyoyararlanımı

Diyetteki demir iki formda bulunur; hemoglobin ve myoglobinden gelen hem demiri ile inorganik, hem olmayan demirdir. Hem demiri mukoza zarlarında özgün reseptörler ile alınır ve değişime uğramadan sitoplazmaya geçer. Porfirin halkası açılır ve demir salınır. Hem demiri inorganik demire göre daha kolay emilir, barsak lümeni içindeki faktörlerden etkilenmez, %25 oranında emilir.

Hem olmayan inorganik demir ise çözünmeyen ferrik tuzlarda bulunur. Emilme için ferrik formlar önce ferröz forma dönüşür, barsakta demir taşıyan protein olan apotransferrin ile barsak mukoza hücrelerine girer. Emilimi barsak içindeki pek çok faktörlerden etkilenir:

1. Yiyeceklerin demiri verme yüzdesi değişkendir.
2. Farklı yiyecekler birbirlerinin içindeki demirin emilimini etkiler. Et beraberindeki hem olmayan demirin de emilimini artırır. Çay ve kahvedeki taninler demirin emilimini azaltır.
3. Hidroklorik asit ve C vitamini demirin ferröz formunun oluşumunu tetiklerken, antiasitler, hipoklorhidri, ferröz demirin miktarını azaltır. Fosfat ve fitatlar yeşil sebzelerde çoktur ve ferrik demirin ferröz forma dönüşümünü engeller (8).

2.2.2. Vücuttaki Demir Dağılımı

Vücuttaki demirin %70'i alyuvarlardaki Hb içinde, %25'i ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Demirin %4'ü miyoglobinde, %1'inden azı enzimlerin içindedir. Her gün 25 ml alyuvarın yenilenmesi gerekir. Bunun için 25 mg demire ihtiyaç vardır. Ancak diyetle günde 1 mg demir emilir, 24 mg ise doku depolarından karşılanır (8).

2.3. Anemi

Anemi, Hb konsantrasyonu, hematokrit veya milimetreküpteki alyuvar sayısında azalma olarak tanımlanır. Alt normal sınır, cinse ve yaşa göre normalin 2 standart sapma altında olan değerdir. Anemi etyolojisinde azalmış yapım, kan kaybı veya artmış yıkım yer alır (10).

2.3.1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir Eksikliği Anemisi (DEA) çocuklarda görülen en sık anemi tipidir. Erken çocukluk, geç süt çocukluğu ve adölesan dönemde görülme sıklığı artar. Çünkü bu dönemlerde hızlı büyüme ile demir ihtiyacı artmıştır, diyetle yetersiz alım olabilir ve infant dönemde inek sütünün neden olduğu eksüdatif enteropati söz konusudur. Adölesan kızlarda menstrüel kan kaybı da vardır (10).

Demir eksikliği aşamaları:

- 1) Demir eksikliği: Anemi yok, alyuvar sayısı normal, depo demir azalmış.
- 2) Demir eksikliği eritropoezi: Anemi yok, MCV düşük, alyuvar yapısı bozulmuş, depo demir azalmış.
- 3) DEA: Alyuvar sayısı azalmış, Hb düşük, depo demiri az, anemi var (8)

2.3.2. Besinlerdeki Demir İçeriği

Yenidoğan bebekler ağırlıklı olarak inek sütü ile beslenirler. Anne sütü ve inek sütü 0,5-1,5 mg/L demir içerir. Anne sütündeki demirin %49 'u emilirken, inek sütündeki demirin ancak %10 'u emilir. Alınan demir proksimal ince barsaktan emilir. Diyetle alınan demirin %10'u emileceğinden sağlıklı çocukta günlük demir alımı 8-10 mg olmalıdır (11). Süt çocuğu besinlerindeki demir içeriği tablo 1'de gösterilmiştir (10). DEA etyolojisinde yetersiz alım, hızlı büyüme, kan kaybı ve yetersiz emilim yer alır.

Tablo 1. Besinlerdeki demir içeriği

Gıda	Demir, mg	Birim
Süt	0,5-1,5	Litre
Yumurta	1,2	Adet
Sebzeler		
Sarı	0,1-0,3	31 gr
Yeşil	0,3-0,4	31 gr
Et		
Sığır, kuzu, ciğer	0,4-2	31 gr
Domuz eti	6,6	31 gr
Meyveler	0,2-0,4	31 gr
Tahıl, hububat	3-5	31 gr

2.3.3. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Etyolojisi

Büyüme

Süt çocukluğu ve ergenlikte büyüme en hızlıdır. Her 1 kilo alım için vücut 25-35 mg demire ihtiyaç duyar. Yenidoğanda demir miktarı 75 mg/kg'dır. Diyetle hiç demir alımı olmaz veya kan kaybı olursa, doğum anındaki demir depoları zamanında doğmuş bebekte 6 ay, pretermde 3-4 ayda tükenir. DEA'nin en sık nedeni bu hızlı büyüme döneminde diyetle yetersiz demir alımıdır (10). Süt çocukluğu döneminde alınan her kilogram, kan hacmini 80-90 ml artırır (9). Özellikle yaşamın ilk bir yılı demir eksikliği açısından riskli bir dönemdir. Zamanında doğmuş bebekler için 7-12 mg/L, preterm için ise 15 mg/L demir içeren mamalar önerilir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde de 4. aydan sonra demir desteği başlanmalıdır. Zamanında doğmuş bebekte 6 aydan önce diyetteki demir eksikliğine bağlı anemi pek görülmez, genellikle DEA yaşı 9-12 aydır (11).

Kan Kaybı

Kan kaybına bağlı DEA büyük yaşlardaki çocuklarda daha sık görülür. Bu hastalarda gastrointestinal sistem lezyonları; peptik ülser, meckel divertikül, polip, hemanjiyom, inflamatuvar barsak hastalıkları, menoraji araştırılmalıdır. Pulmoner hemosiderozis de akciğerlerde kanama yapar, tedaviye rağmen tekrarlayan demir eksikliği anemisine neden olur (11).

Demir eksikliğinin kendisi, sebebinden bağımsız olarak barsaktan gizli kan kaybına sebep olur. DEA olan çocukların %50'sinden fazlasında gaytada gizli kan pozitifliği vardır. Bu kan kaybının sebebi, mukozal hücrelerde demir içeren enzimlerdeki eksikliğe bağlı olarak mukozal değişiklik ve kanama olmasıdır. Demir tedavisi ile düzelir (10).

Demir eksikliği barsaklarda ayrıca 'leaky gut' -sızıntılı barsak- sendromuna neden olur. Bu durumda pek çok kan elemanı da alyuvarlarla beraber barsaktan kaybedilir. İnek sütü de eksüdatif enteropati yaparak kronik kan kaybına neden olur (10).

Özetle gizli kan kaybına bağlı DEA nedenleri demir eksikliğindeki barsak tutulumunda, inek sütüne bağlı hipersensivite ile oluşan barsak problemlerinde veya meckel divertikülü gibi anatomik lezyonlar varlığında görülür (10).

Yetersiz Emilim

Generalize malabsorbsiyon sendromları da azalmış demir emilimi ile DEA'e neden olabilir (10).

2.3.4. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, bir çok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur. Demir eksikliğinde gerek hücre içinde, gerekse dolaşımda bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hüresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor

gelişimde, davranış ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasitede ve iş gücünde, immun sistemde, gastrointestinal sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (12).

Solukluk, huzursuzluk, iştahsızlık, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü taşikardi, pika görülebilir. Pika buz, toprak, toz gibi besin olmayan maddelerin yenmesidir. Bu yolla kurşun içeren maddelerin yenmesiyle de plumbism (kurşun zehirlenmesi) görülür (8). Vakaların %10-15'inde sık geçirilen enfeksiyonlara bağlı dalak büyümüştür. Atrofik glossit, disfaji, mide asiditesinde azalma, eksüdatif enteropati diğer sindirim sistemi bozukluklarıdır. İştahsızlığın sonucu olarak çocuğun büyümesi geri kalabilir (12).

Demir eksikliği oluşmadan önce merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma sonucu dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyon için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesi azalır. Süt çocukluğunda beyin gelişiminin hızlı olduğu dönemdeki demir eksikliği kalıcı zeka geriliğine neden olabilir. Süt çocukluğunda sık görülen çabuk ağlama, korku, çekingenlik, anneye aşırı düşkünlük gibi davranış bozuklukları demir tedavisi ile kısa sürede düzelerken, kognitif fonksiyon bozukluğunun anemi düzeltilmiş olmasına karşın yıllar sonra da devam ettiği bildirilmiştir. Adölesanlarda demir eksikliği dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, okulda başarısızlığa nedeni olmakta, kognitif fonksiyon testlerinden en fazla sözel öğrenme ve hafıza etkilenmekte, demir tedavisinden sonra test sonuçları yükselmektedir (12). Myelinizasyondan sorumlu oligodendrositler yağ asidi ve kolesterol sentezi için demire ihtiyaç duyarlar. Demir eksikliğinde düzensiz myelinizasyon görülür (13).

DEA ile öğrenme güçlüğü ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bruner ve ark. (1996), demir eksikliği olan adölesan kızlara uygulanan 8 haftalık demir tedavisi sonrası sözel performanslarında iyileşme saptamışlardır (14).

2.3.5. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı

Anemi tanısı aşağıdaki basamakları içermelidir:

- 1) Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- 2) Tam kan sayımı ile diğer kan serilerinin etkilenip etkilenmediğine bakılması

- 3) Kan yaymasında alyuvar morfolojisine bakılması, akyuvar ve trombosit morfolojisi incelenmesi
- 4) Dirençli anemi vakalarında gerekirse kemik iliği incelemesi
Eritroid, myeloid, megakaryositik seri incelenir. Normoblastik, megaloblastik veya sideroblastik eritropoez araştırılır. Aplastik anemi, lösemi, kemik iliği infiltrasyonu yapan hastalıklar araştırılır.
- 5) Anemi yapabilecek diğer nedenler ilave testlerle araştırılır (10).

Tablo 2 de yaş gruplarına göre normal hematolojik değerler gösterilmiştir. Diyetle demir azaldığında önce demir depoları boşalır. Bunu serum ferritin düşüklüğü gösterir ve 12 ng/ml altında olması demir eksikliğini gösterir. Ancak bakteriyel, parazitik enfeksiyonlar, malignensiler, süregen yangısal durumlarda ve karaciğer hasarında ferritin yüksek bulunabilir. Ferritin değerleri de yaşa göre değişkendir (tablo 3) (10).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre normal hematolojik değerler

Yaş	Hemoglobin		Hemotokrit		Retikülosit	MCV
	(g/dl)	(%)	(%)	(%)	(fL)	
	ortalama	sınırlar	ortalama	sınırlar	ortalama	en düşük
Kord kanı	16,8	13,7-20,1	55	45-65	5	110
2 hafta	16,5	13-20	50	42-66	1	
3 ay	16,5	9,5-14,5	36	31-41	1	
6 ay-6 yaş	12	10,5-14	37	33-42	1	70-74
7-12 yaş	13	11-16	38	34-40	1	76-80
Erişkin Kadın	14	12-16	42	37-47	1,6	80
Erkek	16	14-18	47	42-52	1,6	80

(fL :femtolitre MCV: mean corpuscular volume)

Demir eksikliğinde ikinci sırada serum demiri etkilenir. Serum demiri düşer. Ancak pek çok faktör serum demirinde dalgalanmalara neden olabilir. Aynı kişide gün içinde değişiklikler gösterir, 100 µg/dl'e kadar varabilen değişik sonuçlar elde edilebilir. Diyetle alınan demirden etkilenir, enfeksiyonlarda düşük bulunabilir. (Tablo 4, 5) (10,15).

Demir eksikliğinde serum demir bağlama kapasitesi artar. Transferrin satürasyonu düşer . Serbest eritrosit protoporfirini (SEP) artar. Daha ileri eksiklikte alyuvarların boyutu küçülür, Hb içerikleri azalır. Bunu en iyi MCV (ortalama eritrosit hacmi) ve MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) gösterir. Yaşa göre normal

Tablo 3. Yaşa göre serum ferritin normal değerleri

Yaş	Ferritin (ng/ml)
Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay-15 yaş	7-140
Erişkin	
Erkek	15-200
Kadın	12-150

değerler değişmekle birlikte çocuklarda 70 femtolitrenin altı mikrositer, 85 fl üstü makrositer anemileri tanımlar. MCH değerleri genelde MCV 'e paraleldir. MCHC ise ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu olarak adlandırılan, hücre hidrasyonunu gösteren bir değer olup, 35 g/dl üzeri herediter sferositozu gösterir (10).

Tablo 4. Yaşa göre ortalama serum demir ve demir satürasyon değerleri

Yaş	Serum demir ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Demir satürasyon yüzdesi(%)
0,5-2	68 \pm 3,6 (16-120)	22 \pm 1,1 (6-38)
2-6	72 \pm 3,4 (20-124)	25 \pm 1,2 (7-43)
6-12	73 \pm 3,4 (23-123)	25 \pm 1,2 (7-43)
18+	92 \pm 3,8 (48-136)	30 \pm 1,1 (18-46)

Tablo 5. Demir ile ilgili biyokimyasal testleri etkileyen durumlar

Test	Yükselten Nedenler	Düşüren Nedenler
Serum demiri	Günün geç saatlerinde örnek alınması Diyetteki demir Demir tedavisi	Enfeksiyon İnflamasyon
Transferrin Ferritin	Oral kontraseptif Enfeksiyon ve inflamasyon	Enfeksiyon ve inflamasyon Hipotroidi
	Hepatosellüler hastalık	Vitamin C eksikliği

Biraz daha ileri evrede alyuvarlar daha şekilsiz ve deforme hale gelir, kan yaymasında mikrositoz, hipokromi, poikilositoz görülür ve alyuvar dağılım genişliği (RDW) artar. Kan yayması anemi tanısında çok yardımcı olur. Daha çok Hb <10 g/dl olduğunda bulgu verir. Ayrıca sferositoz, stomatositoz, eliptositoz ve hemoglobinopatiler hakkında bilgi verir. Ağır demir eksikliğinde bazofilik noktalanma görülebilir, ancak bu daha sık kurşun zehirlenmesi veya talasemi taşıyıcılığının bulgusudur. Demir eksikliğinde RDW artmıştır.

MCV ve retikülosit sayısı anemi ayırıcı tanısında önemlidir. Yüksek retikülosit sayısı süregen kan kaybını veya hemolizi, normal/düşük sayım ise azalmış alyuvar yapımını gösterir. Ancak retikülosit sayısına anemin ağırlığına göre düzeltme uygulanarak retikülosit indeksi hesaplanmalıdır. Kanama veya hemolizi olan hastalarda retikülosit indeksi en az %3 bulunur. Yapım azlığına bağlı anemide ise indeks %3'ün sıklıkla %1,5 'un altına iner.

Retikülosit İndeksi= Retikülosit sayımı% X (Hasta Hct/Normal Hct) (10).

Anemide ayrıca trombosit sayısı da artar. Ancak ağır DEA' sinde trombositopeni görülebilir. Trombositoz, barsaktan gizli kan kaybına bağlı görülebildiği gibi, epo'nun megakaryositer seriyi uyarıcı etkisine de bağlı olabilir (11).

Demirin protoporfirin ile birleşmesi, hem sentezindeki son basamaktır. Yetersiz demir alımında bu birleşme aksayacağı için SEP artar. SEP alfa ve beta talasemi minörde normal iken demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesinde artar.

Ancak kurşun zehirlenmesindeki artış daha belirgindir. Vücut demiri azaldığında mikrositer anemi oluşmadan önce SEP artar (10)

DEA için diğer bir tanı yöntemi ise ağızdan demir tedavisine yeterli yanıtın gösterilmesidir. Tedavinin 5-10. günleri arasında retikülosit artışı ve hemoglobinde yükselme görülür. Doğru tedaviye rağmen bu cevap görülmezse DEA dışı nedenler gözden geçirilmelidir (10).

2.3.6. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı

Hipokrom anemi ve mikrositoz çocuklarda en sık DEA'nde görülmesine karşın, tek neden bu değildir. Mikrositer anemiye neden olan nedenler şöyle sıralanabilir:

1. Demir eksikliği
2. Hemoglobinopatiler
3. Hem sentezini kimyasal olarak etkileyen maddeler
 - a) Kurşun
 - b) Pirazinamid
 - c) İzoniazid
4. Sideroblastik anemiler
5. Kronik enflamasyon
6. Malignensiler
7. Herediter orotik asitüri
8. Hipo veya atransferrinemi
9. Bakır eksikliği
10. Konjenital demir metabolizma bozuklukları, demirin alyuvarlara taşınma kusuru (10)

Hemoglobinopatiler

Beta talasemi taşıyıcılarında, mikrositer anemi görülür. Demir, ferritin, TDBK normaldir. Periferik yayma ve Hb elektroforezi ile tanı koyulur. RDW demir eksikliğinde artmıştır ancak talasemi taşıyıcılarında normaldir. Kan hücre yaymalarında target hücreleri görülür. Demir eksikliğinde santrifüj edilmiş kanın plazması su gibi görünürken, talasemi taşıyıcılarında saman sarısıdır. Talasemi taşıyıcılarında eritrosit sayısı genelde 5 milyon/mm³'ten fazladır. Hb normalden 1-2 gram eksik olmasına karşın MCV 60-70 fl arasındadır. Demir eksikliğinde MCV azalması, Hb ve RBC azalmasına paraleldir. Bu nedenle MCV/RBC oranı olan mentzer indeksi talasemi taşıyıcılarında 13'ün altında, demir eksikliğinde ise 13'ün üzerindedir. Talasemi majorde ise ağır anemiyle beraber hepatosplenomegali ve tipik yüz görünümü görülür (9).

Alfa talasemi taşıyıcılarında ise hipokrom mikrositer anemi vardır ancak bu hastaların elektroforezi yenidoğan dönemi dışında normaldir. Yenidoğan elektroforezinde Hb Barts artışı gösterilebilir. Tanı moleküler genetik yöntemlerle koyulur (9).

Kurşun Zehirlenmesi

Hipokrom mikrositik anemi vardır. SEP artar. Kan yaymasında bazofilik noktalanma görülür (10).

Atransferrinemi

Otozomal resesif geçişlidir. Demir bağlayan proteinin doğumsal yokluğudur. Demirin aşırı birikimi vardır. Demir Emilimi normaldir ancak kemik iliği yerine diğer vital organlarda birikir. Demirin Emilimi için transferine ihtiyaç yoktur ancak demir alyuvar öncülleri içine alınırken transferrin gerekir. Doğumda etkilenmiş olan bebekler ağır hipokrom mikrositik anemi ile doğarlar. Serum demir ve TDBK düşüktür, plazmada transferrin yoktur. Eritrosit transfüzyonu ve şelasyon tedavisine ihtiyaç duyarlar (8,10).

Sideroblastik Anemi

Sideroblastik anemi de mikrositik anemidir. Kalıtsal veya kazanılmış (ilaçlar ve alkol alımı ile ilişkili) hem sentez bozukluğudur. Eritrositler hipokrom mikrositerdir. RDW çok artmıştır. Serum demiri genelde yüksektir. Bozulmuş hem sentezi sonucu demir mitokondride birikir. Kemik iliğindeki çekirdekli eritrositlerde demir granülleri görülür. Mitokondrideki demir agregatları çekirdek etrafında yerleşerek 'halka sideroblast' denen hücreleri oluştururlar (10,11).

2.3.7. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Diyetle yeterli alımın sağlanması için beslenme önerileri:

- 1) En az 6 ay anne sütü kullanılması
- 2) Bir yaşına kadar anne sütü yoksa inek sütü yerine 6-12 mg/L demir içeren mamaların kullanılması
- 3) İnek sütü alımının günde 0,5 litreyi aşmaması
- 4) 6 ay-1 yaş arası demirle zenginleştirilmiş tahıllı mamaların kullanılması.
- 5) DEA inek sütüne alerjiden kaynaklanmışsa soya bazlı mamaların kullanılması
- 6) Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 2. aydan itibaren, zamanında doğanlarda 4. aydan itibaren demir desteği:
 - a) Miadında 1 mg/kg/gün
 - b) 1,5-2 kg: 2 mg/kg/gün
 - c) 1-1,5 kg : 3 mg/kg/gün
 - d) <1 kg: 4 mg/kg/gün
- 7) Hem yapısında demir içeren besinler ve vitamin C'den zengin yiyecekler demir emilimini artırır. Domates, meyveler, kırmızı etler, tavuk, balık gibi gıdaların diyetle artırılması, demir emilimini azaltan çay, fosfat, fitatların diyetle azaltılması önerilmelidir (10).

Ağızdan Demir Tedavisi:

Ferröz demirin emilimi daha kolay olduğu için ferrik demire tercih edilmelidir, çünkü ferrik form, barsakta emilmek için önce ferröz forma dönüşmek zorundadır. Tedavide 4-6 mg/kg/gün elementer demir, 3 dozda verilir (10). 5-10. günde retikülosit artışı görülür. İlk 7-10 gün hct %1/gün, Hb 0,25-0,4 g/dl/gün artarken, 10. günden sonra Hb daha yavaş, 0,1-0,15 g/dl/gün artar. Hb düzeyi normale yükseldikten sonra 8 hafta da depolar doldurulmak üzere demir tedavisi devam edilmelidir (10).

Tedaviye cevapsız vakalarda aşağıdakiler sorgulanmalıdır:

- 1) Tedaviye uyumsuzluk; yeterli alım olup olmadığı gaytada siyah renk değişikliği ile sorulabilir veya gaytada demir bakılarak anlaşılabilir
- 2) Doz yeterli midir?
- 3) Uygun olmayan preperat mı seçilmiştir?
- 4) Kan kaybı var mıdır?
- 5) Yanlış tanı koyulmuş olabilir mi?
- 6) Demirin emilimini veya dağılımını etkileyen eşlik eden hastalık; infeksiyon, enflamatuvar barsak hastalığı, malignite, karaciğer veya böbrek hastalığı, eşlik eden diğer beslenmeyle ilişkili faktörler; B12, folik asit eksikliği, kurşun zehirlenmesi araştırılmalıdır.
- 7) Yetersiz emilim; fazla miktarda antiasit kullanımı, H2 reseptör blokerlere bağlı olabilir (10). Yüksek duodenum pH'sı inorganik demirin emilimini engeller (9).

Hastalar tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra da kontrole çağrılmalı, kan sayımı tekrarında anemi geliyorsa kan kaybı araştırılmalıdır (9).

2.4 Kurşun

Kurşun 82 atom numaralı, 207 atomik ağırlığa sahip bir elementtir. Dayanıklılığı ve istenilen şekli almasını sağlayan yumuşaklığından dolayı yakın zamana kadar boru ve musluk yapımında sıkça kullanılmıştır. Gelişmekte olan

ülkelerde benzinde, boyada, kozmetikte, seramik sırlarında, lehimde, yiyecek pişirme kaplarında, plastikte, hatta ilaçlarda kullanılmaktadır (1).

Kurşun, 5000 yıl öncesi'nden beri insan doğal yaşamında yer almış bir metaldir. Hipokrat ve Nikander çok eski zamanlarda kurşun zehirlenmesini tanımlamışlar; anemi, kolik, nöropati, nefropati, sterilite, komaya neden olduğunu söylemişlerdir. Milattan önce 370 yılında Hipokrat, metal madeninde çalışan bir işçide abdominal kolik tanımlamıştır (16).

Kurşun organizmada hiçbir fonksiyonu olmayan zehirli bir elementtir. İdeal kan kurşun düzeyi sıfırdır. 1991'de CDC "Centers for disease control and prevention"(hastalıkları kontrol ve önleme merkezi) ve daha sonra da AAP "American Academy of Pediatrics"(Amerika pediatri akademisi) kabul edilebilir kan kurşun düzeyini (KKD) 10 mikrog/dl olarak saptamışlardır. Bu düzeyin üstü kurşun zehirlenmesi olarak kabul edilmiştir (17).

CDC kurşun maruziyetinin azaltılması için şu önlemleri önermiştir:

- 1) Tetraetil kurşun içeren benzinin yasaklanması.
- 2) Kurşun içeren lehimli yiyecek kapları ve meşrubat kutularının yasaklanması.
- 3) Evlerin boyalarındaki kurşun düzeyinin %0,07'den daha aza indirilmesi (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1950 yılında boyadaki kurşun miktarı azaltılmış, 1978 yılında da tamamen yasaklanmıştır. Bu önlemler sayesinde okul öncesi çocuklarda KKD yüksek olanların oranı azalmıştır (18). 1970 yılında kurşundaki benzin miktarı azaltılmış, 1995 yılında kurşun içeren benzin üretimi tamamen yasaklanmıştır. 1978 yılında çocuklarda KKD 15 µg/dl iken, 1999 yılında 2 µg/dl'e kadar düşmüştür. KKD toksik sınırın üzerinde olanların oranındaki düşüş tablo 6'da gösterilmiştir. Önceki yıllara göre KKD'lerindeki dramatik düşüşün benzin, boya ve konserve kutularından kurşunun çıkarılması gibi önlemlere bağlı olduğu görülmüştür (4). 1999-2002 yılları arasında yapılan çalışmada da bu oranın % 1,6'a kadar düştüğü görülmüştür (19). 1991-1997 yılları arasında 1-5 yaş arası çocuklarda KKD rutin taramasını önerilirken, alınan önlemlerle KKD'indeki dramatik düşüş sonrası sadece risk gruplarına tarama önerilmektedir (17).

Tablo 6. ABD’de kan kurşun düzeyleri ≥ 10 $\mu\text{g/dl}$ olan 1-5 yaş çocukların prevalansı

Araştırma Yılı	Prevelans (%)
1976-1980	88,2
1988-1991	8,6
1991-1994	4,4
1999-2000	2,2

2.4.1. Kurşun Kaynakları

Kurşun maruziyeti anne karnında iken bile başlayabilir çünkü kurşun plasentadan geçen bir metaldir. Annedeki kurşun kaynağı ise ya vücut içi depolanmış kemik kaynaklı olan ya da dışarıdan alınan kurşundur.

Kurşunun pek çok kaynağı olabilir; pil, kablo kılıfları, kozmetikler, plastik oyuncaklar, boya, lehim, boru, seramik sırlarında kurşun bulunabilir. Pil, akü, oto radyatör imalatı, motorlu araç ve aksesuar yapımı, oto tamir atölyeleri, matbaacılık ve seramik üretimi kurşun zehirlenmesi açısından yüksek riskli meslek gruplarıdır. (17). Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Asya ve Latin Amerika’da kurşun içeren yerel ilaçlar ve göze uygulanan kozmetikler de kurşun içerebilmektedir. Sigara da kurşun kaynaklarından biridir. Bir adet sigara 1-2 mikrogram kadmiyum, 0,6-17 mikrogram kurşun içermektedir (20). Yaklaşık %10’u inhale edilmektedir. Kurşun arsenat içeren kimyasallarla tütün tarlalarının ilaçlanması, tütün yapraklarındaki kurşunun sebebi olabileceği gibi, yaprakların gelişimi sırasında topraktan bitkiye geçen kurşun da kaynak olabilmektedir (21). Pek çok çalışmada anne babanın sigara içme alışkanlığı ile çocuklardaki KKD arasında ilişki bulunmuştur.

Havadan gelen kurşunun başlıca kaynakları, motorlu taşıtlarda kullanılan kurşunlu benzin, katı atıkların yakılması ve akü üretim tesisleridir. Kurşunun büyük bir kısmı otomobil endüstrisinde kullanılır. Pil ve benzin katkısı olarak kullanılan tetraetil ve tetrametil önemli kurşun kaynaklarıdır. Daha az düzeylerde de, tarımsal alanda kullanılan pestisitler, kurşun üretimi ve işlemleri, matbaacılık, badana, boya, diğer bazı endüstriyel işlemler esnasında da kurşun açığa çıkmaktadır. İnsanların hava, besin maddeleri ve içme suyu ile günlük kurşun alımlarının 0.3-0.6 mg olduğu

tahmin edilmektedir. Yaklaşık %80'ni su ve katı besin maddeleri yoluyla vücuda giren kurşunun günde 600 mg değerini aşmaması gerektiği bildirilmektedir. Bununla birlikte ağız yoluyla sürekli olarak alınan 10 mg'lık kurşun düzeyinin belli bir süre sonra zehirlenmeye yol açtığı tespit edilmiştir (2).

Bitkilerdeki kurşun miktarı insan sağlığı açısından önemlidir. Bazı bitki türleri için kurşun toksisite düzeyi oldukça yüksektir. Bu tür bitkiler sağlıklı görüldükleri için insanlar tarafından tüketilmektedir. Özellikle atmosferde yüksek kurşun miktarları söz konusu olduğunda bitkilerin toprak üstü kısımlarında da kurşun miktarının önemli düzeyde arttığı görülmektedir. İnorganik kurşun genel olarak bitkilerin dış cephesinde kaldığından yıkama ile büyük ölçüde temizlenir. Tohum ve köklerde aşırı birikim yapmaz. Oysa, organik kurşun bitkiler tarafından hızla alınmaktadır. Bu takdirde büyüme yavaşlar ve tohum ve köklerde kurşun yoğunluğu artar. Köklerde ve yumru bitkilerin yumrularındaki kurşun miktarı yaklaşık 0.5 ppm civarındadır. Kimi hallerde toprakta 100 ppm düzeyinde bulunan inorganik kurşunun bitki gelişmesi üzerine olumsuz etkisi olmazken, 10 ppm düzeyindeki organik kurşun, büyümeyi olağanüstü boyutlarda geciktirebilmektedir (2). Şehir merkezlerinde atmosferde kurşun düzeyi 0,5-10 µg/m³ iken, kırsal kesimlerde bu düzey 0,1-1 µg/m³ düzeyine kadar iner (22).

2.4.2. Kurşunun İnsan Vücuduna Giriş Yolları

Kurşun, sindirim sistemi, solunum yolu veya deriden emilim yoluyla vücuda girebilmektedir. Solunum ve gastrointestinal yoldan inorganik kurşun emilimi olurken, ciltten organik kurşun emilimi olur. Erişkinde meslek hastalığı olarak en çok solunum yolu ile alım görülür. Solunum ile alınan partiküllerin %30-40'ı kana ulaşır. Küçük çocukların ellerini ağızlarına fazlaca götürmeleri sonucu çoğu kez maruziyet ağızdan alım şeklinde olur. Gastrointestinal emilim, beslenme durumu ve yaş ile ilişkilidir. Bağırsaktan emilim partikülün şekli, ortam pH'sı, barsak lümeninde yer alan diğer metallere etkilenir. Aç karnına alınan kurşunun emilimi daha fazladır. Diyetle demir, kalsiyum, çinko, fosfor alımı yetersiz olduğunda kurşun emilimi artar. Kalsiyum ve demirin ortamda bulunması kurşun emilimini azaltır (16,17). Ayrıca düşük kalsiyumlu diyet ile beslenildiğinde, vücutta vitamin D düzeyi artar ve

bağırsaktan kalsiyumla beraber kurşunun da emilimi artar. Düşük çinko düzeyi de çocukları kurşuna karşı daha hassas hale getirir, çünkü kurşun, hem sentezindeki çinko gerektiren enzimleri etkiler (23).

Yapılan çalışmalarda KKD'nin, çocukluk çağında 1-3 yaş arasında en fazla olduğu saptanmıştır. Bu yaş grubu çocukların ellerini ağızlarına götürme alışkanlığının fazla olması, kurşun yüksekliğinin nedeni olarak gösterilmiştir (4).

Ayrıca pek çok çalışma KKD'nin mevsimlerden etkilendiğini doğrulamaktadır. Boston'da yapılan bir çalışmada KKD'nin haziran sonlarında en yüksek ve martta en düşük olduğu rapor edilmiştir. Bunun nedeni olarak da çocukların yazın çevredeki tozlara daha fazla maruz kalması gösterilmiştir (24).

Kan transfüzyonlarında vericinin kurşun taraması yapılamamaktadır. Oysa çok düşük ağırlıklı yenidoğan bir bebeğe kan değişimi yapıldığında çocuğun %90 kanı verici kanı ile değişmektedir. Bearer ve ark. Dünya Sağlık Organizasyonu'nun haftalık besinlerle veya enjeksiyonla alınan tolere edilebilir kurşun miktarına dayanarak, 0,09 µmol/L (1,86 µg/dl) ve altındaki kurşun konsantrasyonu olan bireylerden kan transfüzyonunu önermişlerdir (25).

2.4.3. Vücutta Kurşunun Dağılımı

Bağırsaktan emilen kurşun kanla tüm vücutta dağılır. Kandaki kurşunun %97'si alyuvarlara bağlanır (17). Kurşunun yarılanma ömrü kanda 35 gün, yumuşak dokularda 40 gün, kemikte ise 20-30 yıldır. Beyin dokusunda ise kurşun kan beyin bariyerini yavaş geçtiği için, biyolojik yarı ömür beyinde 1 yıla kadar çıkar (26). KKD son 3-5 haftalık dönemdeki kurşun maruziyetini yansıtır. Vücuttaki kurşunun %95'i kemikte çözünmeyen fosfat halinde bulunur. Bu oran çocukta %73'e iner (16).

Kemik yapım ve yıkım hızının arttığı hızlı büyüme, hamilelik, emzirme, kemoterapi uygulanması, kemik dokuya tümör yayılımı olduğu dönemlerde kemikten kana kurşun geçişi artar (27).

Kurşun vücutta 12. hamilelik haftasında plasenta engelini geçmeye başlar. Gebeliğin 3. döneminde anne kanında en yüksek düzeye ulaşır. Göbek bağında çalışılan kurşun düzeylerinin, annenin kan kurşun düzeyinin %80-100'nü yansıttığı bulunmuştur (16). Prenatal dönemdeki kurşun fetus üzerinde büyüme geriliği,

konjenital anomali, nörotoksik etkilere yol açar. Ancak kurşun maruziyeti devam etmiyorsa, doğum sonrası büyüme geriliğine neden olmaz . Dünya Sağlık Örgütü, kurşunun anne sütünde 2-5 µg/L düzeyinde bulunabildiğini, kolostrumda matür anne sütüne oranla daha fazla kurşun bulunduğunu rapor etmiştir (28).

2.4.4. Kurşunun Etki Mekanizması

Kurşun vücutta özellikle sülfidril grubu olan enzimlere bağlanarak, bu enzimlerin fonksiyonunu bozar. Örneğin hem sentezindeki enzimlerin işlevini bozarak, anemiye yol açar. Kalsiyum ile yarışmalı inhibisyonu vardır. Kalsiyum bağlayan proteinlerinin çoğunun kurşuna afinitesi vardır. Örneğin nörotransmitter salınımı kalsiyuma bağımlı bir olaydır ve kurşun maruziyetinden etkilenerek beyin gelişimini olumsuz yönde etkiler (17).

2.4.5. Kurşun Zehirlenmesinde Klinik

KKD miktarı ile klinik orantılıdır, ancak kişiler arasında farklılıklar vardır. Mesela çocuklarda KKD 100 µg/dl olduğunda çoğu zaman ensefalopati görülürken, 300 µg/dl olup asemptomatik olan vakalar da bulunabilir. Kesitsel toplum çalışmalarında kurşunun pek çok klinik ve subklinik etkisi gösterilmiştir. İşitme ve boy uzamasının kan kurşun düzeyi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. Zehirlenme sınırı olarak gösterilen 10 µg/dl düzeyinin altındaki KKD'lerinde bile çocuklarda fizik ve zeka gelişiminde gerilik olduğu saptanmıştır. (17). Kan kurşun düzeyinde her 1 µg/dl artış için IQ puanı ortalama 0,25 puan azalmaktadır (29).

Kan Hücreleri Üzerine Etkileri

Kurşun, alyuvardaki hem yapımı için gerekli olan ALA dehidrataz ve ferroşelataz enzimlerine inhibe ederek anemiye neden olur (7). Delta amino levülinik asit dehidrataz enziminin inhibisyonu KKD 5 µg/dl düzeyinde başlar. 16 µg/dl ulaştığında enzim inhibisyonu %50'e ve 55 µg/dl olduğunda %90'a ulaşır (30).

Chisolm JJ ve ark.'ları 1985 yılında, 57 çocukta yaptıkları çalışmalarında KKD ile ALA-dehidrataz enzim aktivitesi arasındaki ters yönlü ilişki göstermişler, ortama dithiothreitol (DDT) ilavesi ile enzim işlevinde reaktivasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada kurşun varlığında, ALA-dehidrataz enzimi için gerekli olan optimum pH olan 6,4-6,8 değerinin 6 ve daha aşağıya düştüğü saptanmıştır. Enzim reaktivasyonundaki olası mekanizmaların enzim aktivitesi için gerekli olan sülfidril gruplarının indirgenmesi, veya DDT ile kurşunun enzime bağlanan yerlerden koparılması sonucu olabileceği öne sürülmüştür (31).

Kurşun, protoporfirin demir ile birleşmesini sağlayan ferroşelataz enziminin de inhibisyonuna neden olur. Burada aksama olursa demir ile birleşemeyen eritrosit protoporfirin düzeyi 35 mikrogr/dl üzerine çıkar. Bu aksama demir eksikliğinde de görülmektedir (32).

Gunshin ve ark.'ları 1997 yılında, memeli hücrelerinde demir, kurşun ve diğer katyonik metalleri bağlayan iki değerli metal transporter (DMT1) keşfettiler. Bağırsakta demir az olduğunda duodenumda yoğun olarak bulunan bu taşıyıcı proteininin ekspresyonu artmakta, sadece diyetdeki demirin değil, kurşunun da emilimi artırmaktadır (33). 2001 yılında da bu metal taşıyıcının insan bağırsak hücresinde kurşun ve demiri taşıdığı gösterildi. Bannon ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları çalışmada DMT1'in fazla ekspresyonu ile kurşun emiliminin kontrol grubuna göre 7 kat daha fazla olduğu göstermişlerdir. Bağırsakta yeterli demir olduğunda DMT1 sayısı ve kurşun emilimi azalır, bu taşıyıcı proteinin demire kurşundan daha fazla ilgisi olduğu için yarışmalı inhibisyon ile kurşun emilimi azalır (34,35).

Kurşunun bilinen beş proteine afinitesi vardır. Bunlar transferin, mucin, mobilferrin, DMT1, hemoglobin ve hem sentezi için gerekli olan enzim proteinleridir. Vücutta demir azaldığında bu proteinlere kurşun bağlanarak demir dağılımını bozar (36-40).

Kurşun, alyuvar öncü hücrelerinin yapımını azaltarak da anemiye yol açar. Osterode W. ve ark.'nın 1999 yılında, kurşun ile ilişkili işlerde çalışan ve KKD yüksek olan 20 erkek ve yüksek olmayan 20 kontrol grubu kişide yaptıkları çalışmada, KKD yüksek olan grupta alyuvar öncü hücreleri ve granülosit makrofaj öncü hücrelerinde anlamlı düşüş saptamışlar; bunu da kurşun maruziyeti ile artan

Çinko protoporfirinin bu koloniler üzerindeki toksik etkisine bağlamışlardır. Ayrıca kurşuna maruz kalmış anemik işçilerde epo sentezinin azaldığı, kurşuna maruz kalmamış anemisi olan kontrol grubunda ise beklenen epo artışının grldğu saptanmıştır. Kurşunun epo yapımını inhibe etmesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, epo'nun yapıldığı tubul hücrelerine toksik etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca renal hücrelerde hipoksi varlığında hücreye kalsiyum (Ca) girişi gereklidir. Kurşunun Ca ile yarışmalı inhibisyonunun, epo sentezini baskıladığı düşünülmüştür. Epo azalması ile BFU-E hücreleri apoptoza uğrar. Ayrıca kurşunun kendisi BFU-E hücrelerine toksik etki yaparak apoptozlarına da neden olmaktadır (32).

Graziano ve ark.'nın 1991 yılında yaptığı bir çalışmada ise KKD yüksek olan hamile kadınların eritropoetin düzeyinin düşük olduğu bulunmuş, bunun kurşunun eritropoetinin yapıldığı böbrek tubuls hücrelerine direkt toksik etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (41).

Litvak ve ark.'nın 1998 yılında, 4,5, 6,5 ve 9,5 yaşlarındaki çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, 4,5 ve 6,5 yaş grubundaki kurşun düzeyi yüksek olan çocuklarda, anemi olmamasına rağmen, epo düzeyleri yüksek bulunmuş; 9,5 yaş grubundaki çocuklarda ise düşük bulunmuştur. Erişkinlere göre farklı çıkan bu sonucun nedeninin, yaş ilerledikçe kompensatuvar mekanizmaların iyi çalışmaması ve epo artışının olmamasına bağlanmıştır (42).

Kurşun, alyuvar zarlarının yapısını bozup yaşam süresini kısaltarak da anemiye neden olur. Alyuvar membranındaki potasyum kanallarında toksik etki yaparak hücreden potasyum kaybına neden olduğu, eritrosit büzüşmesi sonucu hücre membranında, fosfotidilserin salınımı olduğu, bunun da makrofajlar tarafından tanınarak hücre yıkımına neden olduğu saptanmıştır (43).

Kurşun zehirlenmesi ve anemisi olan 10-15 yaşları arasındaki çocuklara bir aylık düzenli demir tedavisi sonrası ortalama KKD'de azalma görülürken, tedavi verilmeyen grupta KKD'lerinde artış saptanmıştır (44).

Kurşun ayrıca, alyuvar ve lenfosit zarlarının protein ve lipid yapılarında değişim, immun sistem üzerine olumsuz etki yapar (45,46).

Kurşunun Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimine Etkileri

Baş ağrısı, dikkat eksikliği, huzursuzluk, hafıza kaybı kurşun zehirlenmesinin erken bulgularıdır. En ciddi etkisi de akut ensefalopatidir; kafa içi basıncı artışı, serebral ödem, inatçı kusma, ataksi, konvülziyon, papil ödem, baş ağrısı, letarji, bilinç kaybı, koma ve ölüm görülebilir. Özellikle KKD 70-100 µg/dl olan vakalar risklidir. ABD’de en son kurşun maruziyeti ile ölen vaka 2000 yılında kan kurşun düzeyi >300 µg/dl olarak rapor edilmiştir (17).

10-20 µg/dl düzeylerinde işitme kaybı bildirilmiştir. Özellikle kurşun ile ilişkili mesleklerde çalışan erişkinlerde periferik nöropati görülebilir. El veya ayaktaki ekstansör kasları yöneten sinirlerde daha çok görülür, düşük el ve ayak şikayetine neden olur (47). Hem schwann hücrelerinde myelin yapımı için gereklidir; kurşuna maruz bırakılan fare dorsal kök gangliyonlarının demyelinizasyona uğradığı, ortama hem ilavesi ile tekrar myelinize olduğu gösterilmiştir (48). Ayrıca hem sentezini aksatarak delta-ALA artışına yol açar. ALA ise GABA benzeri bir molekül olup GABA reseptörlerine bağlanır, sinir sistemi ve mitokondride etki gösterir. Reaktif keto gruplarına sahip olması nedeniyle de oksidandır, nöron hücresinde biriken ALA hem myelin yapımını hem de stabilitesini bozarak periferik nöropati oluşumuna yol açar (49).

Kurşun kan beyin bariyerini aşarak beyinde birikir. Özellikle prefrontal serebral korteks, hipokampus ve serebelluma zarar verir. Beyin gelişimi için gerekli proteinler olan glutamat ve nitrik oksit sentaz yapımı bozular. Nörotransmitter reseptörleri kurşunun hedefleri arasındadır (50,51). KKD yüksek olduğunda görsel uyarılma ve beyin sapı işitsel uyarılma potansiyellerinde değişiklikler saptanmıştır (52).

Kurşunun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1994 yılında KKD 25-55 µg/dl olan 154 çocukta yapılan bir çalışmada, çocuklara EDTA tedavisi ve gerekliyse demir tedavisi verilmiş, çocuklar 6 ay boyunca takip edilmiştir. KKD düşen çocukların kognitif test skorlarında anlamlı artış olduğu saptanmıştır (53). Avustralya’da 375 çocukla yapılan bir çalışmada KKD düşen çocukların IQ’larında (intelligence quotient) az miktarda düzelme saptanmıştır (54).

Hiperaktivite için tam bir sınır olmamakla beraber 20 µg/dl üzerinde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. Kurşun zehirlenmesi olan okul çağı çocuklarında hiperaktivite saptanmıştır. Daha büyük yaşta, kemikte kurşun düzeyi yüksek bulunan çocuklarda agresif davranışlarda artma saptanmıştır (17). Mendelsohn ve ark'nın 1998 yılında, 1-3 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, KKD 10-24,9 µg/dl olan çocuklarda hiperaktivite, dikkat eksikliği, korku, sosyal geri çekilme, etrafa ilgisizlik gibi davranış problemleri saptanmıştır (55).

Erişkinlerde de kurşun maruziyetinin suç oluşturan davranışlara eğilimi artırdığı bilinmektedir (56).

Gastrointestinal Sistem Üzerinde Etkileri

Kurşun, iştahsızlık, karın ağrısı, kusma ve kabızlık şikayetlerine yol açar. Kan kurşun düzeyi 20 µg/dl olan çocuklarda gastrointestinal semptomları, kurşun düzeyi daha düşük olanlara oranla 2 kat fazla bulunmuştur (17).

Böbrek Üzerine Etkileri

Proksimal tubul hücrelerinde zehirli etki göstererek, aminoasitüri, glukozüri, fosfatüriye sebep olarak Fanconi sendromu yapar. Bu etkiler geri dönüşümlüdür. Kronik kurşun zehirlenmesinin nefropati, ilerleyici interstisyel fibrozis, glomerüler filtrasyon hızında azalma, azotemi gibi etkileri ise geri dönüşümsüzdür (47).

Kurşunun Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Erişkinlerde kan basıncında artışa neden olur. Kabızlık, kolik tarzında karın ağrısı, büyüme geriliği, kısırlığa da neden olabilmektedir (47). Kurşuna kronik maruziyet ve kötü ağız hijyeni gingivada kurşun sülfid birikimi ile mavi-gri tabaka oluşumuna neden olabilir. Ancak nadir bir bulgudur. Artmış kurşun düzeylerinde büyüme geriliği olduğu saptanmıştır; mekanizması tam anlaşılamamış olmakla birlikte kurşunun alkalin fosfataz RNA yapımını baskılayıp enzim aktivitesini azalttığı ve osteoblast gen ekspresyonunu etkileyerek osteoblast fonksiyonunu

bozduğu ileri sürülmüştür (57). Ayrıca kurşunun kemik mineralizasyonunda ve rezorbsiyonunda görevli bir protein olan osteokalsini inaktive ettiği saptanmıştır (58).

Fetus Üzerine Etkileri

Kurşunla ilişkili işlerde çalışan kadınlarda düşük, ölü doğumlar, erken doğum, düşük doğum tartısı, kognitif fonksiyonlarda gerileme rapor edilmiştir. Annedeki kurşun ya endojen kemik havuzundan salınan ya da hamilelik sırasında dışardan alınan kurşun ile ilişkilidir (59,60).

Akut ve Uzun Dönemdeki Etkileri

Çocuklarda 80-100 µg/dl kan düzeyinde akut zehirlenme belirtileri olan huzursuzluk, baş ağrısı, dikkat eksikliği, titreme, karında kramplar, böbrek hasarı, halüsinasyon, ensefalopati görülebilir. Kronik kurşun zehirlenmesinde ise yorgunluk, uykusuzluk, huzursuzluk, baş ağrısı, eklem ağrıları, sindirim sistemine ait belirtiler, periferik nöropati görülebilir (61).

2.4.6. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı

Kurşun maruziyeti olan çocukların %99 ‘u klinik bulgu olmaksızın taramada saptanmaktadır. ABD’de sağlık çalışanları çalıştıkları bölgedeki kurşun zehirlenmesi prevalansını, 1950 yılından önce yapılan evlerin yüzdesini, kurşunlu boya kullanıldığı dönemleri bilmek zorundadır ve riskli bölgeler taranmaktadır. Bilgiye ulaşamıyorsa sadece 12 ve 24. ayındaki çocuklar taranmaktadır.

Risk sınıflaması için de 3 sorudan oluşan bir anket oluşturulmuştur:

- 1) Çocuk 1950 yılından önce yapılmış bir evde oturuyor mu ya da böyle bir evi düzenli ziyaret ediyor mu?
- 2) Çocuk 1978 yılından önce yapılmış ve şu an veya son 6 ay içinde tamirat yapılan bir evde yaşıyor veya düzenli ziyaret ediyor mu?

- 3) Çocuğun kurşun zehirlenmesine maruz kalmış bir kardeşi veya oyun arkadaşı var mı?

Ancak bölgeye veya kişiye göre değişebilen yaklaşımlar da olabilmektedir; örneğin çocuk kurşun salınımı açısından riskli bir endüstri merkezine yakın yerde yaşıyorsa veya kurşunlu benzin kullanılan bir yerden geldi ise veya gelişme geriliği varsa kan kurşun düzeyi bakılmaktadır (17).

Kurşun Maruziyetini Saptamak İçin Diğer Yöntemler

Kemikte ölçülen kurşun yıllar önceki, KKD ise haftalar içindeki kurşun maruziyetini gösterir. Uzun kemik grafilinde metafizer bölgede yoğun transvers çizgiler görülebilir. Aylar ve yıllar içinde oluşan kurşun maruziyetini gösterir. Kemikte depolanmış olan kurşun, kemik rezorbsiyonunun arttığı dönemde; hamilelik ve immobilizasyon gibi hallerde kana salınarak toksik düzeylere ulaşabilmektedir (17).

Kurşun idrarda da saptanabilmektedir. Ancak kan kurşun düzeyi yüksek olsa da idrarla atılımı düşüktür. Atılım, şelatörle artırılabilir. Bu yöntem kurşun tedavisinin de parçasıdır. Kurşun mobilizasyon testi olarak adlandırılan bu yöntemde, 500 mg/m² CaNa₂EDTA kas içine verilir ve 6-8 saat boyunca idrar toplanır, kurşun düzeyine bakılır. Saçta da kurşun ölçülebilir ancak kontaminasyon riski fazladır (17).

Kandaki eritrosit protoporfirin konsantrasyonu kan kurşun düzeyi 25 µg/dl 'nin altında olduğunda eritrosit protoporfirin düzeyi duyarlı bir tarama testi olarak önerilmemektedir (62).

Akut semptomu olan çocuklarda kan düzeyi hızlıca bakılamıyorsa böbrek, üreter ve mesanenin grafilinde radyo opak parçacıklar saptanabilir. Kurşun içeren boya parçaları görülebilir. Ancak yokluğu tanıyı ekarte ettirmez (17).

2.4.7. Kan Kurşun Düzeylerinin Yorumlanması

1970 yılı öncesinde KKD için kabul edilebilir üst sınır 60 µg/dl iken, 1991'den sonra çocuklarda 10 µg/dl kabul edilmektedir. Ancak 5 µg/dl düzeyinin bile kognitif fonksiyonları etkilediği bilinmektedir (63). Taramada kan kurşun düzeyi

yüksek çıkanların kontrolü yapılmalıdır. Tablo 7’de KKD için kontrol zamanları gösterilmektedir (17).

Tablo 7. Kan Kurşun Düzeyi Tarama testi takibi

Kan kurşun düzeyi (µg/dl)	CDC, venöz kurşun çalışma zamanı önerisi	AAP venöz kurşun çalışma zamanı önerisi
10-19	3 ay	1 ay
20-44	1 ay-1 hafta	1 hafta
45-59	48 saat	48 saat
60-69	24 saat	48 saat
≥70	Derhal	Derhal

(CDC:Centers for disease control and prevention; AAP:American Academy of Pediatrics)

DMSA (2,3 meso-dimercaptosuccinic acid, succimer) ve penisilamin ağız yoluyla; CaNa₂ EDTA (edetate disodyum calcium, versenate) ve BAL (dimerkaprol) ise parenteral yolla kullanılabilen şelatörlerdir. Dozları ve yan etkileri tablo 8’de gösterilmiştir (17).

BAL suda kararlılığını kaybettiği için yağlı solusyonda kas içi enjeksiyon yoluyla uygulanır. İdrarla ağır metallerin atılımını sağlar. Hepatik yetmezliği ve yer fıstığı alerjisi olan çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Böbrek yetmezliği ve hipertansiyonda da dikkatli kullanılmalıdır. G6PDHaz eksikliğinde hemoliz yapar. Tedavi sırasında demir tedavisi kesilmelidir, çünkü demir ile beraber bulantı yapıcı etkisi olur (64).

CaNa₂EDTA idrarla kurşun atılımını artırır. CaNa₂EDTA ‘nın da tedavi sırasında kurşunu merkezi sinir sistemine kaydırma ve ensefalopatiyi ağırlaştırma riski vardır. Bu nedenle BAL verildikten sonra verilir. Damar veya kas içine verilebilir, ancak damar içi tedavi daha az ağırlıdır (64).

Tablo 8. Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

İsim	Eş değer isim	Doz	Yan etki
Succimer	Chemet, DMSA (meso-2-3- dimercaprosuccinic acid)	350 mg/m ² /doz (10 mg/kg), q8h, ağız yoluyla, 5 gün, sonra q12h, 14g	Sindirim sistem rahatsızlığı, döküntü, karaciğer işlevinde bozulma, beyaz kürede azalma
Edetate	CaNa ₂ EDTA Versenate	1000-1500 mg/ m ² /g, damar içi infüzyon, sürekli veya aralıklı; kas içi q6h veya q12h.5 gün.	Proteinüri, piüri, BUN/Cr oranında artış, hızlı verildiğinde hiperkalsemi, damar yolu tıkanıklığında doku zedelenmesi
BAL	Dimerkaprol, BritishAntiLewisite	300-500 mg/ m ² /g, sadece kas içi q4h,3- 5 gün.Sadece KKD≥70 µg/dl ise	Sindirim sisteminde rahatsızlık, karaciğer işlevinde bozulma, G6PDH az eksikliğinde hemoliz, birlikte demir tedavisi verme
D-Pen	Penicillamine	10 mg/kg/gün 2 hafta, 25-40 mg/kg/gün'e kadar yükseltilecek, ağız yoluyla q12h.12-20 hafta	Döküntü, ateş, kan bozukluğu, karaciğer işlevinde bozulma, proteinüri, penislin alerjisi olanlarda kros reaksiyon

DMSA da ağız yoluyla verilebilen bir şelatördür. Kimyasal olarak BAL'a benzer. Fakat suda çözünürlüğü daha fazladır. Karında rahatsızlık, geçici döküntü, karaciğer enzim artışı gibi yan etkileri vardır, çürümüş yumurta gibi bir kokusu olması nedeniyle alımı zordur (64). Tüm bu ajanlar ağır metalleri bağlayarak çözünür şelatlar oluşturur ve idrarla kurşunu uzaklaştırırlar. Ancak tedavi sırasında hasta

mevcut ortamından uzaklaştırılmaz ise gastrointestinal sistem yoluyla kurşun emilimi daha da artar ve tabloyu ağırlaştırabilir. Bazı yazarlar şelasyon tedavisi sırasında bu emilimi önlemek için katartiklerin kullanımını önermişlerdir (65).

Kan kurşun düzeyi 20-44 µg/dl olan, bu sınırı aşmayan çocuklarda tedavi tartışmalıdır. Bu çocuklarda şelasyon tedavisi kan kurşun düzeyini bir miktar düşürür ancak uzun dönemde faydası tartışmalıdır. KKD bu sınırdaki olan 12-33 ay arasındaki 780 çocukta plasebo ve oral DMSA tedavisi verilmiş, çocukların KKD 'lerinde düşme olmasına rağmen kognitif, davranış, öğrenme, hafıza, dikkat ve nöromotor performanslarında bir fark görülmemiş, KKD 20-44 µg/dl arasında olan çocuklarda tedavi önerilmemiştir (66).

KKD 25-44 µg/dl olan çocuklarda ayrıntılı anamnez alınmalı ve aile bilgilendirilmelidir. Eğer bu düzey ısrar ediyor ve >45 µg/dl'e ulaştı ise, ağızdan şelasyon tedavisine başlanabilir. Ensefalopati yok ise ağız yolu ile DMSA ilk tedavi seçeneği olabilir. Buna alternatif diğer bir seçenek ise CaNa₂EDTA'dır. Çocuklarda kontrol KKD'ne göre şelasyon tedavisini tekrar etmek gerekebilir. Semptomatik çocuklarda KKD çok yüksek olmasa da, şelasyon tedavisi hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Asemptomatik ancak KKD >70 µg/dl olan çocuklar da acilen hastaneye yatırılmalıdır (67).

Bu tedavilerin hiç biri vücuttan kurşunun tamamını atamaz. Tedaviden sonraki haftalar ve günler içinde kan kurşun düzeyi tekrar yükselir. Şelasyon tedavisi, KKD >45 µg/dl çıkan vakalara tekrar verilir. Başlangıç kurşun düzeyi 70 µg/dl ve üzerinde olan vakalarda birden fazla küre ihtiyaç duyulur. Tedaviye bağlı toksisiteyi özellikle böbrek hasarını önlemek için kürler arasında 3 gün olması önerilir (17).

Kurşun maruziyetinden korunma tedaviden daha önemlidir (tablo 9). Çocuklar kurşunla kirletilmiş ortamdan uzaklaştırılmalıdır. El yıkama, demir, kalsiyum ve proteinden zengin beslenme ve aile eğitimi korunmanın esasını oluşturur. Anne baba olası kurşun kaynakları hakkında bilgilendirilmelidir. Evdeki su sisteminde kurşun içeren boya veya lehimler varsa, pişirme, içme veya bebek maması hazırlamak için su almadan önce musluğu birkaç dakika akıtmaları gerektiği anlatılmalıdır. Yiyecek kapları kurşunsuz olmalıdır. Kurşun bazlı boyalar varsa üzerleri kaplanarak veya değiştirilerek uzaklaştırılmalıdır. Çocukların trafiğin yoğun

olduğu bölgelerde veya kurşun içeriği saptanan binalara yakın yerlerde oynamalarına izin verilmemelidir. Kurşunla ilgili bir işi veya hobisi olanların eve geldiğinde iş elbiselerini ev halkından uzak tutmaları gerektiği anlatılmalı, bu elbiselerin bir fosfat temizleyicisi ile yıkamaları önerilmelidir.

Kurşun veya bileşiklerinin tarımda kullanılması engellenmelidir. Yerel ilaç veya kozmetiklerde bulunan kurşun azaltılmalı tercihen ortadan kaldırılmalıdır. Kurşunlu benzin kullanımdan kaldırılmalıdır. Bebek mamaları 5 dk kaynatılmış suda yapılmalıdır. Aşırı kaynatma çeşme suyundaki kurşun konsantrasyonunu artırır (64, 68).

ABD’de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlarına Öneriler (68,69):

- 1) Aileler kurşun hakkında bilgilendirilmelidir.
- 2) Kurşun maruziyeti ile ilgili şüphe var ise çocuğun yaşadığı çevre kurşun kaynakları açısından incelenmelidir.
- 3) Evdeki kurşunlu boyalar kazınacaksa çocuk bu sırada evden uzaklaştırılmalıdır.
- 4) Riskli gruplarda kan kurşun düzeyi 1 ve 2 yaşlarında ölçülmelidir.
- 5) Risk grupları tanınmalıdır. Göçmen, mülteci, yabancı ülkede doğanlar, anne babası kurşun ile ilgili bir işte çalışan veya kurşun ile ilişkili uğraşları olanların riskli grup olduğu bilinmelidir.
- 6) Eski evde oturan veya kurşun tehlikesi içeren evde oturanların ABD’de HUD “Department of Housing and Urban Development”(Ev ve şehir geliştirme kurumuna) başvurmaları önerilmelidir.
- 7) Bölgesel komitelerle veya ulusal çocukluk çağı kurşun zehirlenmesini önleme danışma kurul komitesi ile bağlantı kurulmalıdır.

Tablo 9. Kurşun Kaynakları ve Önleme Stratejileri

ÇEVRE Kurşunlu boya Toz Toprak İçme suyu Yerel ilaçlar Hint sürmesi gibi kozmetikler Eski seramik veya kalaylı kaplar Anne baba işleri Ahşap boyama Eski ev onarımı Yeni bir ev kiralama veya alma Halıdaki kurşun tozları	Ortamı arıt Islak paspas Alanda oynamasını kısıtla, toprağı bitki ile kapla, ellerini sık yıka Musluğu açınca 2-3 dakika akıttıktan sonra gelen suyu kullan Kullanma Kullanma Kullanma İş elbiselerini iş yerinde değiştir, evde iş kıyafetlerini ayrı yıka Uygun kullanım ortamı havalandırma Ortamı havalandırma Kurşun tehlikesi konusunu soruştur Halıyı değiştir
KONAK El-ağız aktivitesi veya pika Yetersiz beslenme Gelişme geriliği	Sık el yıkama, yerden yiyecek alımını en aza indirme Yeterli kalsiyum, demir ve C vitamini alımı Eğitim programını zenginleştirme

2.5. Kocaeli ve Çevre Kirliliği

Kocaeli Batı Anadolu'da İstanbul'a 60 km mesafede Türk Endüstri firmalarının %17'sini barındıran bir şehirdir. Yüzölçümü açısından Türkiye'nin en küçük 3. şehri olmasına rağmen, ülkenin endüstri üretiminin %12.8'ini karşılar (70). İldeki sektörel dağılım şöyledir:

- 1) Kimyasal: %33
- 2) Makine: %20
- 3) Metal: %18
- 4) Taş-kum: %10
- 5) Kağıt: %10
- 6) Transport taşıtları: %6

Türkiye'de sanayinin çevre üzerine etkisi Çevre Yasası ile düzenlenmektedir. Bu yasada hava kalitesini koruma yasası çerçevesinde incelenen verilere göre 18 farklı kirletici saptanmış, toz, kurşun, kadmiyum bunların arasında gösterilmiştir. Çevre yasasına göre rapor edilmesi zorunlu olan kirleticiler ise şunlardır; SO₂, CO, NO₂, Cl₂, HCl, Cl (klorid), HC, H₂S ve partiküllü maddeler (kurşun, kadmiyum gibi) (71).

Kocaeli'de toplam 7400 sanayi kuruluşu vardır ancak bunların sadece 1198 tanesi Kocaeli Sanayi Odası'na bağlıdır. Bunların dışındaki firmaların atık kontrolleri sağlıklı şekilde yapılamamaktadır. Endüstri firmalarının %56.9 (682 adet) oranıyla en yoğun olduğu yer Gebze'dir. En az firma %0,3 oranıyla Kandıra'da bulunmaktadır (72).

Dilovası, Gebze ilçesine bağlı Gebze Çerkeşli arasında, yaklaşık 1700 hektarlık alana sahip bir beldedir. Bölgede artan sanayileşmenin beraberinde getirdiği çok yönlü çevre sorunlarını azami düzeyde disiplinize edebilmek için 1985 yılında Dilovası'nda faaliyet gösteren sanayiciler bir araya gelmişler, 1990 yılında DİSAV (Dilovası Sanayiciler Derneğini) kurmuşlardır. Daha sonra burası Organize Sanayi Bölgesi ilan edilmiştir. Dilovası Sanayi Bölgesi yaklaşık 822 hektarlık sanayi alanını kapsamaktadır. Bölge kuzey ve doğudan D-100 karayolu ve Çerkeşli Köyü mevkiinde orman sahası ile batıda TEM otoyolu bağlantısı ile sınırlanır. Demiryolu

taşımacılığına uygun bağlantıları ve özellikle bölge sınırlarında bulunan 8 adet kuru ve sıvı yük tahmil ve tahliyesine uygun yüksek liman kapasitesiyle yatırımcılar için cazip bir yerdir. 171 adet firma ve 15000 çalışmanı barındırmaktadır (5).

Dilovası'nın coğrafyası kirliliğin yoğun bir şekilde yaşanmasına neden olmaktadır. Bölge, üç tarafı tepelerle çevrili, diğer yanında ise deniz olan alan bir vadidir. Ancak vadinin deniz çıkışındaki ağız kısmı da bir tepe (Adatepe) ile kapanmış durumdadır. Dolayısıyla vadinin 4 tarafı yükseltilerle çevrili yapısı hava akımlarını önemli ölçüde engellemektedir. Bölgedeki hava kirliliğinden sanayi tesislerinin atıkları yanısıra, TEM otoyolu ile D-100 karayolundaki yoğun trafik akışının ortama yaydığı egzoz emisyonları, kimyasal hammaddelerin özellikle uçucu organik bileşenlerin ithalat ve ihracatının deniz yoluyla yapılması ve depolamalarının limanlarda olması sorumludur. Ülkenin doğusu ile batısını birbirine bağlayan iki karayolu ile demiryolu bölgeden geçmektedir. Demir çelik üretim tesislerinde hurda metallerin ergitilmesi esnasında önemli miktarda gaz ve toz oluşmakta ve kuruluşların arıtma tesislerinde gazlar verimli olarak toplanamadığından tesislerin çatı ve duvarlarında bulunan boşluklardan kontrolsüz olarak atmosfere atılmaktadır (5).

Dilovası-Hereke arası D-100 Karayolunu kullanan araç sayısı 13404 adettir. Dilovası kavşağından geçen araç sayısı tüm otoyolun %70'i olmak üzere 25 109 779 adet ve 2005 yılında 25 338 334 adettir. TEM otoyolu ile D-100 karayolundaki yoğun trafik akışının ortama yaydığı egzoz emisyonlarının etkileri bölgede yaşayanların şikayetlerine neden olmaktadır (5).

Dilovasında yer alan Dilderesi'ndeki su kalitesi de istenilen düzeyde değildir. Kıta içi su kaynaklarının, sınıflarına göre genel kalite kriterleri, su kalite parametreleri belirlenmiştir. Kurşun için 10, 20, 50 ve 50 µg/L sınır değerleri kullanılır. Buna göre >50 µg/L Pb içeren su 4. kalite su olarak adlandırılır. Dilderesi'nin çeşitli yerlerinden alınan su örneklerinde ise 11-338.7 µg/L Pb içeren noktalar vardır (2).

2.5.1. Kurşunlu Benzin

Benzine kurşun ilavesi ilk kez 1923 yılında General Motors firmasında Charles Kittering ve Thomas Miggely tarafından yapılmıştır. Motorlarda benzin buhar halinde ve hava ile karışmış halde bulunur. Ancak pistonun sıkıştırması esnasında istenilen andan önce patlayarak motorda vuruntuya neden olur. Benzinin sebep olduğu vuruntu motoru mekanik olarak hızlı bir şekilde tahrip eder. Motorlarda vuruntuyu önlemek, patlamayı geciktirmek için benzinin oktan sayısının ayarlanması gereklidir, bunun için benzine kurşun tetraetil veya kurşun tetrametil ilave edilmektedir. Bir litre benzine 1 gr kurşun ilave edildiğinde yakıtın oktan sayısı 10 sayı yükselir. Kurşunlu benzin (süper benzin) yandığı zaman motor yatağında kurşun oksit tortusu oluşur. Bu tortu, bujiler, pistonlar ve valfler üzerinde yağlayıcı film tabakası oluşturur. Bu da aşınmayı önler. Eski araçlarda motor yatakları yumuşak malzemeden yapılmıştır, aşınmaya eğilimlidir. Yeni araçların motor yatakları sert malzemelerden yapıldığı için kurşunun yağlayıcı görevine fazla ihtiyaç yoktur. Eski araçlarda kurşun yerine potasyum ve mangan bileşiklerini katkı maddesi olarak kullanılarak aynı koruma gerçekleştirilebilir. Türkiye’de 1993 Temmuz ayından sonra üretilen ve ithal edilen tüm motorlu taşıtlarda kurşunsuz benzin kullanılabilir (3).

Benzinin oktan sayısını istenilen seviyeye ayarlamak için alkil kurşun bileşikleri yerine metil tertiar butileter (MTBE) , etil tertiar butileter(ETBE), etil alkol veya metil alkol gibi inorganik bileşikler elde edilebilir. Ancak pahalı bir maddedir. Bu tür maddelerin katılması ile egzozdan atılan hidrokarbon ve karbonmonoksit kirliliğini %15 oranına kadar azaltmak mümkündür (3).

Dünyanın çoğu ülkesinde motorlu taşıtlarda yakıt olarak benzin, motorin, LPG, doğalgaz gibi yakıtlar kullanılmaktadır. Kurşunlu benzin (süper benzin) tüketiminde 2001 yılından itibaren önemli düşüş olduğu görülmektedir. Son yıllarda süper ve normal benzinin yerini LPG almıştır. Ülkemizde, 2003 yılı verileri incelenecek olursa benzin ve benzine eşdeğer LPG kullanımı dağılımında, süper benzin %25, LPG %36, kurşunsuz benzin %39 paya sahip olduğu görülür. Süper benzinde kurşunsuz benzinden 12 kat daha fazla kurşun bulunmaktadır (3).

Atmosferdeki kurşunun en büyük kaynağı kurşunlu benzindir. Genelde uçucu ve çapları 2,5 µm'nin altında olan mikro partikül kurşun bileşikleri atmosferde 7 ila 30 gün gibi uzun süre kalabilirler. Kaynaktan çok uzun mesafelere kolayca taşınabilirler. Kurşun yoğunluğunun en yüksek olduğu yerler, cadde/sokaklar, petrol istasyonları, kapalı otoparklar, tamir bakım atölyeleri, gişeler ve geçitlerdir.

Atmosferde çapları 5 µm'nin altında olan partikülleri çıplak gözle görmek mümkün değildir. Cadde, meydan ve otoyol kenarlarından itibaren 200 m'ye kadar kurşun ve bileşikleri rüzgar yönüne ve hızına bağlı olarak güzergah çevresine yayılırlar. Toprak ve bitkiler üzerine çökerler. Şehir içi bölgelerde kurşunlu benzin kullanımından dolayı atmosferdeki kurşun yoğunluğu 2,5-6,5 µg/m³ arasında değişmektedir (2). Bu düzey köylerde 0,1-1 µg/m³ iken, şehirlerde 0,5-10 µg/m³'e kadar çıkmaktadır (73).

Havadaki kurşun seviyesi ile o bölgede yaşayan insanların KKD arasında doğru bir ilişki vardır. Havadaki kurşun miktarı 1 µg/m³ ise kandaki kurşun miktarı 1-2 µg/dl'dir. Kurşunlu benzinlerin kullanıldığı şehirlerdeki trafiğin yoğun olduğu otoyolların, caddelerin ve meydanların çevresinde kurşun yoğunluğu 20-25 µg/m³'e kadar çıkmaktadır. Süper benzin kullanan illerde bölgenin topografik ve meteorolojik özelliğine bağlı olarak atmosferdeki kurşun yoğunluğu 100 µg/m³'e kadar çıkmaktadır. Türkiye'de süper benzindeki kurşun miktarı önce 0,15 g/L'e indirilmiş, 2006 yılında da tamamen kurşunsuz benzine geçilmiştir (2).

Kurşunlu benzin dışındaki gıda maddeleri ve seramikte kurşun düzeyiyle ilgili yönetmelikler bulunmaktadır. Türk Gıda kodeksinin 2009 ocak ayında resmi gazetede yayınlanan yönetmeliğine göre gıda maddeleri ile temas edecek plastiklerde kullanılacak boyar maddeler gıda maddelerine geçmemeli ve toksik madde içermemelidir. Boyar maddenin içinde en fazla bulunabilecek, 0.1 M HCl'de çözünen metal ve metaloidlerin miktarı kurşun için %0.01'dir (74). Dahili boyalarda, zehirli etkileri nedeniyle, artık kurşun kullanılmamaktadır. Dış boyalarda da titanyum ve çinko tercih edilmektedir. İnşaat ve karayollarında paslanma ve korozyona karşı dayanıklılığı nedeniyle kurşun boyaları temel malzeme olma özelliğini korumaktadır (75).

3) GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Planı

Çalışma, Nisan-Haziran 2009 tarihleri arasında, Kocaeli ilinde sanayi yoğunluğunun en fazla olduğu Dilovası bölgesi ile, yoğunluğun en az olduğu Kandıra bölgesinde Merkez Sağlık Ocakları'na başvuran çocuklarda yapıldı. Çalışma KOÜ Bilimsel Araştırma Proje Birimi'nce desteklendi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden ve Kocaeli İl Sağlık Müdürlüğü'nden yazılı izin alındı. Anne veya baba çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı (Ek-1)

Çocuğun yaşadığı çevre ve ailesi ile ilgili demografik bilgiler içeren bir anket hazırlandı ve bilgiler kaydedildi (Ek-2). Çocukların cinsiyeti, yaşı, anaokuluna gidip gitmedikleri, anne sütü alma süreleri, pika, karın ağrısı, kabızlık, nöbet öyküsü sorgulandı. Oturulan konutun zeminden yüksekliği az ise daha fazla kurşun maruziyeti olacağı düşünülerek müstakil ev ve apartman 1. katta oturanlar 1. grup, 2 ve daha üstte oturanlar 2. grubu oluşturacak şekilde gruplandı. Yine aynı gerekçeye dayanarak evin cadde üstünde ya da sokaklar arasında mı olduğu, otoyola yakın olup olmadığı soruldu. Anne ve baba eğitim düzeyi okuma yazması yok, okuma yazması var, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve yüksek okul mezunu olarak 6 gruba ayrıldı. Daha sonra 5 yıldan az ve çok eğitim alanlar şeklinde 2 grup oluşturuldu.

Baba meslekleri metallere maruziyet açısından düşük riskli (memur, öğretmen, çiftçi, aşçı, mimar, doktor, subay gibi), orta riskli (işçi, mühendis, inşaatçı, operatör gibi), yüksek riskli (şoför, otomotiv sanayinde ve torna tesviyede çalışan, boyacı, badanacı ve mobilyacı gibi), çok yüksek riskli (kaynakçı, kimyager, akü sanayinde çalışan, hurdacı gibi) şeklinde 4 grupta ele alındı. Sosyoekonomik düzey anne babanın eğitimi ve meslekleri dikkate alınarak Barratt Skorlama sistemi ile belirlendi (76). Kurşun maruziyeti için risk oluşturabilecek hobiler, ahşap boyama

veya mobilya işçiliği, evdeki su borularının cinsi ve tüketilen içme suyu cinsi sorgulandı.

Yaşları 2-6 yaş arasında olan 260 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çocukların boy ve kilolarının ölçümü yapıldı. Serum kurşun düzeyi, tam kan sayımı, kan yayması, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu, periferik yayma için kan örnekleri alındı.

Çocuklarda Hb $\leq 10,5$ g/dl, MCV yaşa göre $\leq 70 \pm 4$ fL, ferritin < 12 ng/ml, demir < 72 μ g/dl, transferin saturasyonu $\leq 25\%$ olması, RDW'nin $\geq 14,5\%$ ve üstünde olması, TDBK 400 μ g/dl üstünde olması, periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz görülmesi DEA olarak değerlendirildi (10,11). Anemi olmadan sadece ferritin < 12 ng/ml olması DE olarak kabul edildi. Kan kurşun düzeyi için 10 μ g/dl'nin üstü yüksek kabul edildi.

3.2. Analitik Yöntem ve Örneklerin Hazırlanması

El üstü veya ön koldan, cilt alkol ile temizlendikten sonra venöz kan örneği alındı. Tam kan sayımı, periferik yayma, demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi transferin saturasyonu için alınan kan örnekleri aynı gün Kocaeli Üniversitesi merkez laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı için Cell Dyn 3700, ferritin için E170 Core Roche Modular; demir, demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonu için Abbott Aeroset cihazları kullanıldı.

Kan kurşun düzeyi için EDTA'lı tüpe alınan kanlar 20% lik triklor asetik asit solüsyonu ile bire bir oranında karıştırıldı. Santrifüj edildikten sonra üstte kalan serum ependorf tüplere alındı, saklama -40 °C'de yapıldı. Tüm örnekler bir kerede buz içerisinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuvarı'na ulaştırıldı, atomik absorpsiyon yöntemi ile kan kurşun düzey ölçümleri yapıldı.

Kan kurşun düzeyi kalite kontrolü için, Dilovası ve Kandıra'dan aynı çocuk grubundan 3 ay sonra tekrar 31 adet kan örneği alınarak, yukarıdaki işlemler uygulanarak, örnekler akredite bir merkez olan Bursa TÜBİTAK Araştırma laboratuvarına toplu olarak gönderildi.

Kan Kurşun Düzeyi Çalışma Yöntemi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi biyofizik laboratuvarında, %20 lik triklorasetik asit (TCA) ile birebir oranında muamele edilmiş kan örnekleri, santrifüj edilerek üst faz ayrıldı ve ölçümler bu fazda gerçekleştirildi. Eser element ölçümleri için Titrisol 1000±0,002 mg (Merck) standart stok solüsyonundan kurşun için 2,5, 5, 10, 25 ve 50 µg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Blank olarak distile su kullanıldı. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde her elemente ait özel dalga boyunda ışık veren Hallow Cathode Lamp (HCL) lambaları ile yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı, slit aralığı modları seçildi. Ölçümü yapılacak elementin standart çözeltileri ile kalibrasyon grafiği çizdirildikten sonra, örnek materyallerdeki element konsantrasyonları bulundu. Alevli atomik absorpsiyon spektrometresi [*Shimadzu (AA-680)*] ile kan kurşun konsantrasyonları tayin edildi

Bursa TÜBİTAK araştırma laboratuvarında serum örneklerinden, teflon mikrodalga kaplara 1ml alındı, 6 ml HNO₃ eklendi. Distile su ile 10 ml'ye tamamlandı.

Milostone marka mikrodalga fırında yakma programı:

Step	Zaman (dk)	Güç (watt)
1	2	250
2	2	0
3	6	250
4	5	400
5	5	600

ICPMS Agilent 7500 Cihazı ile atomik absorpsiyon yöntemi ile çalışıldı. Analiz Sonuçları için Pb 206 izotopu alındı.

ICP-MS Çalışma Şartları

Cihaz : ICPMS Agilent 7500a Cihazı
RF Power : 1450 Watt
RF Matching : 1,68V
Sample Dept: 8mm
Torch-H: 1,3 mm
Torch-V:0 mm
Carrier Gas: 1,14 L/min
Nebulizer Pump: 0,1 rps.

3.3. İstatistiksel Analiz

- 1) Dilovası ve Kandıra'da yaşayan çocuklar arasındaki demografik, sosyoekonomik özellikler ve anemi sıklığı ki kare testi ile karşılaştırıldı.
- 2) Normal dağılıma uyan değerler; anne sütü alma süresi, evde yaşayan kişi sayısı, Barratt skoru, TDBK, transferin saturasyonu student t test ile karşılaştırıldı.
- 3) Her iki ilçedeki çocuk sayısı, hemoglobin, demir, kan kurşun düzeyleri arasındaki fark ve kan kurşun düzeyi ile diğer değişkenler arasındaki fark normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.
- 5) Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile gösterildi.

Anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak alındı.

4) BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 19-80 ay yaş grubunda, Dilovası'ndan 156, Kandıra'dan 104 çocuk dahil edildi. Çalışma grubu olarak Dilovası'ndaki ve kontrol grubu olarak da Kandıra'daki çocukların özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında Kandıra'daki grup lehine istatistiksel fark olan özellikler: anaokuluna gitme oranı, anne ve baba eğitim düzeyi, baba mesleklerinin metallere maruziyet açısından risk faktörlerinin az olması, konutta yaşayan toplam kişi ve çocuk sayısı ortalamasının az olması, Barratt skorunun yüksek olması, tüketilen içme suyunun şişelenmiş su olması idi. Evde plastik su borularının varlığı ve evin otoyola uzak olması (500 m) Dilovası'ndaki grup lehine anlamlı olarak farklı idi (tablo 10).

4.2. Demir eksikliği anemisi ile ilgili bulgular

Kandıra'daki 104 çocuğun 9'unda (%8,6), Dilovası'nda 156 çocuğun 16'sında (10,2) DEA saptandı (p=0,668). Olguların Hb değeri ortalaması Dilovası'nda $11,95 \pm 1,07$ g/dl; Kandırada $11,88 \pm 1,13$ g/dl idi (p=0,966). Ortanca Hb değeri Dilovası'nda 12 g/dl (7,29-14,8), Kandıra'da 11,9 g/dl (7,86-16,9) idi. DE oranı Dilovası'nda %9,6 (n=15), Kandıra'da %9,6 (n=10) idi. Periferik yayma incelemelerinde bazofilik noktalanma görülmedi, DEA olan çocuklarda hipokromi, mikrositoz ve anizositoz görüldü. Mentzer indeksi ile (MCV/RBC <13) talasemi minor olduğu düşünülen 6 çocuğun aileleri bilgilendirilerek hemoglobinopati tarama merkezine yönlendirildi.

Tablo 10. Çalışma Gruplarının Genel özellikleri

	Dilovası n = 156 (%60)	Kandıra n = 104 (%40)	p
Cinsiyet			0,685
Kız	74 (47,4)	52 (50,00)	
Erkek	82 (52,6)	52 (50,00)	
Çocuk ortalama yaş (ay) *	47,35 ± 15,94	44,3 ± 16,56	0,138
Evde yaşayan ort.çocuk sayısı*	3,20 ± 1,84	1,78 ± 0,87	<0,0001
Anne sütü alma ort. süre (ay) *	17,7 ± 11,61	16,1 ± 10,00	0,251
Anaokuluna gidiyor	9 (5,8)	20 (19,2)	0,010
Pika	13 (8,3)	11 (10,6)	0,540
Evde yaşayan ort. kişi sayısı *	5,95 ± 2,57	4,18 ± 1,31	<0,0001
Annenin eğitim düzeyi			<0,0001
Okur yazar değil	54 (34,6)	5 (4,8)	
Sadece Okur yazar	17 (10,9)	2 (1,9)	
İlkokul mezunu	75 (48,1)	67 (64,4)	
Ortaokul mezunu	6 (3,8)	7 (6,7)	
Lise mezunu	4 (2,6)	16 (15,4)	
Yüksek okul mezunu	0 (0)	7 (6,7)	
Babanın eğitim düzeyi			<0,0001
Okur yazar değil	8 (5,1)	1 (1)	
Sadece Okur yazar	14 (9)	3 (2,9)	
İlkokul mezunu	90 (57,7)	42 (40,4)	
Ortaokul mezunu	18 (11,5)	14 (13,5)	
Lise mezunu	21 (13,5)	39 (37,5)	
Yüksek okul mezunu	5 (3,2)	5 (4,8)	
Babanın işi			<0,0001
Düşük risk	40 (25,6)	57 (54,8)	
Orta risk	73 (46,8)	37 (35,6)	
Yüksek risk	29 (18,6)	1 (1,0)	
Çok yüksek risk	12 (7,7)	8 (7,7)	
Barratt skor *	29,88 ± 10,39	36,41 ± 17,50	0,010
Evde sigara içimi	95 (60,9)	55 (52,9)	0,200
Mobilya ile uğraşan	14 (9)	3 (2,9)	0,052
Su boruları			0,000
Kurşun	31 (19,9)	42 (40,4)	
Plastik	125 (80,1)	62 (59,6)	
Tüketilen içme suyu			<0,0001
Şebeke	140 (89,7)	52 (50)	
Hazır su	16 (10,3)	52 (50)	
Ev otoyola yakın	40 (25,6)	41 (39,4)	0,019
Ev yerleşim			0,200
Cadde	61 (39,1)	49 (47,1)	
Ara sokak	95 (60,9)	55 (52,9)	
Oturulan konut			0,959
Müstakil ve apartman 1. kat	108 (69,2)	71 (68,9)	
Apartment 2. ve üstü	48 (30,8)	32 (31,1)	

(* ort: ortalama ± SD)

Tablo 11. Demir eksikliği anemisi ile ilişkili olabilecek faktörler

	DEA var n (%)	DEA yok n (%)	p
Cinsiyet			0,102
Kız	16 (64)	110 (46,8)	
Erkek	9 (36)	125 (53,2)	
Pika			0.001
Var	7 (28)	17 (7,2)	
Yok	18 (72)	218 (92,8)	
VKİ ortalama *			0,984
	16,46 ± 1,46	16,44 ± 3,74	
Anaokuluna gitme			0,598
Evet	2 (8)	27 (11,5)	
Hayır	23 (92)	208 (88,5)	
Anne sütü kullanımı			0,653
<6 ay	3 (12)	36 (15,4)	
>6 ay	22 (88)	198 (84,6)	
Anne eğitimi			0,622
<5 yıl	22 (88)	198 (84,3)	
>5 yıl	3 (12)	37 (15,7)	
Baba eğitimi			0,436
< 5 yıl	17 (68)	141 (60)	
>5 yıl	8 (32)	94 (40)	
Barratt skor ortalama*	33,12 ± 12,01	32,39 ± 14,20	0,809
Evdeki çocuk sayısı ortalama *	2,96 ± 1,45	2,60 ± 1,70	0,067

(TDBK : Total demir bağlama kapasitesi; VKİ: Vücut kitle indeksi, DEA: Demir eksikliği anemisi * Ortalama ± SD)

Çalışmada DEA olan çocukların yaşadığı ilçe, cinsiyet, VKİ, pika, anne ve baba eğitim düzeyleri, Barratt skoru, anaokuluna gitme oranları, anne sütü alma süreleri, evdeki çocuk sayısı ortalamaları karşılaştırıldı. DEA ile pika arasındaki ilişki dışında bu parametrelerde anlamlı fark yoktu. DEA olgularının %72'sinde pika öyküsü yoktu. DEA olmayanların %7,2 sinde pika öyküsü vardı p=0,001 (tablo 11). Aynı parametrelerin DE ile ilişkisi araştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 12).

Hb, MCV, RDW, periferik yayma, ferritine dayanılarak DEA tanısı alan çocuklarla, bu parametrelerle anemisi olmayan çocukların serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ilişkisi araştırıldığında DEA'si olanların hepsinde serum demiri 72 µg/dl'nin altında idi. Ancak DEA'si olmayanların da %70,7'sinde de serum demiri bu değerin altında idi. DEA'si olanların %48'inde

TDBK artışı görüldü, olmayanların % 7,1'inde artış görüldü. DEA olanların hepsinde transferrin saturasyonu %25'in altında idi, ancak DEA olmayanların da %98,2'sinde bu değer altında idi (tablo 13)

Tablo 12. Demir eksikliği ile ilişkili olabilecek faktörler

	DE var n (%)	DE yok n (%)	p
Cinsiyet			0,373
Kız	10 (40)	116 (49,4)	
Erkek	15 (60)	119 (50,6)	
Pika			0,823
Var	2 (8,0)	22 (9,4)	
Yok	23 (92,0)	213 (90,6)	
VKİ ortalama*	16,42 ± 1,74	16,4 ± 3,72	0,967
Ana okulu			0,233
Evet	1 (4,0)	28 (11,9)	
Hayır	24 (96,0)	207 (88,1)	
Anne sütü			0,653
< 6 ay	3 (12)	36 (15,4)	
> 6 ay	22 (88,0)	198 (84,6)	
Anne eğitim			0,066
<5 yıl	18 (72,0)	202 (86,0)	
>5 yıl	7 (28,0)	33 (14,0)	
Baba eğitimi			0,773
<5 yıl	15 (60,0)	143 (60,9)	
>5 yıl	10 (40,0)	92 (39,1)	
Barratt Skor-ortalama*	32,60 ± 13,06	32,45 ± 14,11	0,960
Evdeki çocuk sayı ortalama*	2,04 ± 1,13	2,69 ± 1,71	0,065

(* Ortalama ± SD; VKİ: Vücut kitle indeksi; DE: Demir eksikliği)

Tablo 13. Demir eksikliği anemisi ile serum demir, demir bağlama kapasitesi ilişkisi

	DEA var n (%)	DEA yok n (%)	p
Demir (µg/dl)			
< 72	100 (100)	159 (70,7)	0,002
>72	0 (0)	66 (29,3)	
TDBK (µg/dl)			
>400	12 (48)	16 (7,1)	<0,0001
<400	13 (52)	209 (92,9)	
Transferin satürasyonu (%)			
<25	100 (100)	221 (98,2)	0,502
>25	0 (0)	4 (1,8)	

(TDBK:Total demir bağlama kapasitesi; DEA: Demir eksikliği anemisi)

4.3. Kan kurşun düzeyi ile ilgili bulgular

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Biyofizik laboratuvarı'nda 260 örnekte çalışılan kan kurşun düzeyi ortalaması Dilovası'nda $23,3 \pm 14,4$ µg/dl, Kandıra'da $25,4 \pm 14,4$ µg/dl saptandı (p=0,254). TÜBİTAK 'ta 31 adet örnekte çalışılan kanlarda ise, Dilovası KKD ortalaması $7,30 \pm 10,85$ µg/dl; Kandıra'da $4,17 \pm 7,04$ µg/dl, p değeri 0,077 olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TÜBİTAK ölçümlerinde, Dilovası'nda ortanca KKD 3,25 (0,9-41,9), Kandıra'da 0,9 (0,9-25,7) idi. CTF'de yapılan ölçümlerde olguların sadece %16,2 sinde, TÜBİTAK'taki ölçümlerde ise olguların %83,9 unda KKD toksisite sınırı kabul edilen 10 µg/dl altındaydı. KKD Cerrahpaşa ölçümlerinde 0-101 µg/dl, TÜBİTAK'ta 0-41,9 µg/dl arasında dağılıyordu (Tablo14).

CTF ve TÜBİTAK'ta çalışılan aynı çocuklara ait örneklerin KKD'leri karşılaştırıldığında, CTF'de çalışılan örneklerde KKD ortalaması $40,33 \pm 19,41$ µg/dl iken, TÜBİTAK'ta $5,79 \pm 9,19$ idi, fark anlamlı idi, p<0,0001 (tablo 15).

Tablo 14. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Bursa TÜBİTAK Kan Kurşun Düzeyi Sonuçları

KKD Aralığı	KKD CTF n=260		KKD TÜBİTAK n=31	
	n	(%)	n	(%)
0-9 µg/dl	42	(16,2)	26	(83,9)
10-14 µg/dl	29	(11,2)	2	(6,5)
15-19 µg/dl	34	(13,1)	0	(0)
20-44 µg/dl	133	(51,2)	3	(9,7)
45-69 µg/dl	19	(7,3)	0	(0)
≥70 µg/dl	1	(0,4)	0	(0)

(KKD: Kan kurşun düzeyi; CTF: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; TÜBİTAK: Türkiye bilimsel ve teknolojik araştırma kurumu)

TÜBİTAK'ta çalışılan 31 adet örnekteki KKD ile bu çocuklardaki anemi arasındaki ilişkiye bakıldığında demir eksikliği anemisi olan grubun KKD ortalaması $23.12 \pm 16,55$ µg/dl iken, anemi olmayan grupta $3.22 \pm 3,59$ µg/dl idi, fark anlamlı idi ($p=0,012$). KKD ortalaması ve toksik KKD olanlarla ilişkili olabilecek risk faktörlerine bakıldığında, anlamlı ilişki bulunmadı (tablo 16, 17).

Tablo 15. Aynı çocuklardan CTF ve TÜBİTAK'ta çalışılan örneklerin KKD karşılaştırılması

Örnek no	KKD CTF (µg/dl)	KKD TÜBİTAK (µg/dl)
1	49,8	7,5
2	44,9	23,3
3	0	8
4	58,6	14
5	49,7	41,9
6	36,5	25,7
7	42,9	0
8	21,9	1,9
9	23,1	2
10	53,3	1,6
11	21,6	0
12	28,2	5,2
13	8,9	2,7
14	16,3	0
15	57,3	0
16	38,6	0
17	29,1	0
18	45,1	0
19	49,2	0
20	45	0
21	49,7	2,9
22	51,2	3,2
23	35,1	0
24	42,2	3,3
25	101,7	0
26	50,7	11,2
27	57,5	0
28	55,4	0
29	9,1	8,9
30	46,2	0
31	31,7	3,5

(KKD: Kan kurşun düzeyi; $p < 0,0001$)

Tablo 16. Kan kurşun düzeyi ortalamasıyla ilişkili etmenler

	KKD ortalama (µg/dl ± SD)	p
Yerleşim		0,077
Dilovası	7,30 ± 10,85	
Kandıra	4,17 ± 7,04	
Cinsiyet		0,189
Erkek	7,50 ± 11,29	
Kız	3,96 ± 6,15	
Anaokuluna		0,983
Giden	2,92 ± 3,98	
Gitmeyen	6,21 ± 9,71	
Ev otoyola		0,826
Yakın	4,18 ± 6,35	
Uzak	6,80 ± 10,65	
Ev yerleşimi		0,326
Ara sokak	6,64 ± 10,58	
Cadde	4,44 ± 6,63	
Oturulan konut		0,065
Müstakil ve apt 1. kat	5,81 ± 7,27	
2. ve üst katlar	5,74 ± 12,38	
Su boruları		0,128
Kurşun	1,50 ± 0,90	
Plastik	7,04 ± 10,14	
Tüketilen İçme suyu		0,094
Şebeke	6,64 ± 10,11	
Hazır su	4,23 ± 7,43	
Evde mobilya ile uğraşan		0,391
Evet	12,25 ± 19,79	
Hayır	4,83 ± 6,71	
Evde sigara		0,284
İçilen grup	7,67 ± 11,79	
İçilmeyen grup	3,5 ± 3,71	
Anne eğitimi		0,163
<5 yıl	6,14 ± 9,77	
>5 yıl	3,94 ± 5,68	
Baba eğitimi		0,837
<5 yıl	6,32 ± 11,27	
>5 yıl	5,22 ± 6,66	
DEA		0,012
var	23,12 ± 16,55	
yok	3,22 ± 3,59	
DE		0,343
var	2,52 ± 1,11	
yok	6,27 ± 9,77	

(DEA: Demir eksikliği anemisi; DE: Demir eksikliği; KKD: Kan kurşun düzeyi; İstatistik TUBİTAK'ta çalışılan 31 adet örnek ile yapılmıştır.)

Tablo 17. Toksik sınırdaki Kan Kurşun Düzeyi ile İlişkili Etmenler

	KKD >10 µg/dl n (%)	p
Yerleşim		0,687
Dilovası	3 (60)	
Kandıra	2 (40)	
Cinsiyet		0,687
Erkek	3 (60)	
Kız	2 (40)	
Anaokuluna		0,355
Giden	0 (0)	
Gitmeyen	5 (100)	
Ev otoyola		0,356
Yakın	1(20)	
Uzak	4(80)	
Ev yerleşim		0,356
Ara sokak	4 (80)	
Cadde	1 (20)	
Oturulan konut		0,281
Müstakil,1 kat	3 (60)	
2 ve daha üstte	2 (40)	
Su boruları		0,195
Kurşun	0 (0)	
Plastik	5 (100)	
Tüketilen İçme suyu		0,821
Şebeke	3 (60)	
Hazır su	2 (40)	
Evde mobilya ile uğraşan		0,611
Evet	1 (20)	
Hayır	4 (80)	
Evde sigara		0,225
İçilen grup	4 (80)	
İçilmeyen grup	1 (20)	
Anne eğitim		0,800
<5 yıl	4 (80)	
>5 yıl	1 (20)	
Baba eğitim		0,577
<5 yıl	2 (40)	
>5 yıl	3 (60)	
DEA		0,001
var	3 (60)	
yok	2 (40)	
DE		0,800
var	1 (20)	
yok	4 (80)	

(DEA: Demir eksikliği anemisi; DE: Demir eksikliği; KKD: Kan kurşun düzeyi; İstatistik TÜBİTAK'ta çalışılan 31 adet örnek ile yapılmıştır)

Tablo 18. Kan kurşun düzeyi ile hematolojik parametreler ve büyüme ilişkisi

	KKD <10	KKD >10	p
	µg/dl	µg/dl	
Hb ortalama (g/dl±SD)	12.06 ± 4,42	10.42 ± 2,29	0.162
MCV (fl±SD)	75.11 ± 5,83	65.78 ± 10,18	0.032
RBC / mm³±SD	4.58 ± 0,50	4.62 ± 0,15	0.390
Demir (µg/dl±SD)	53.21 ± 27,37	28.75 ± 18,92	0.082
TDBK (µg/dl±SD)	330.04 ± 74,67	379.25 ± 56,34	0.183
Ferritin (ng/ml±SD)	27.88 ± 15,16	18.23 ± 19,30	0,173
Transferin	15.68 ± 7,98	7.54 ± 4,41	0.065
Satürasyonu (%±SD)			
VKİ ortalama (±SD)	16,35 ± 1,54	15,53 ± 0,83	0,485

(Hb: hemoglobin; MCV: Mean corpuscular volume; RBC: Red blood cell; TDBK: Total demir bağlama kapasitesi; İstatistik TÜBİTAK'ta çalışılan 31 adet örnek ile yapılmıştır)

KKD yüksekliği ile hematolojik parametreler ve büyüme ilişkisine bakıldığında, sadece MCV düşüklüğü (p= 0,032) ile ilişki vardı, Hb ile yoktu; (p=0.162) KKD' i 10 µg/dl altında olanların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 16,35 ± 1,54 iken, üzerinde olanların 15,53 ± 0,83 idi, fark anlamlı değildi (tablo 18). KKD ile ilişkili olabilecek klinik bulgulara bakıldığında ise, KKD yüksekliğinin klinik bulgulara yansımadağı görüldü (tablo 19).

Tablo 19. Kan kurşun düzeyi ile klinik bulgular arasındaki ilişki

	KKD ortalama	p
	(µg/dl ± SDS)	
Kabızlık		1,000
Var	5,42 ± 8,26	
Yok	6,18 ± 9,90	
Karın ağrısı		0,651
Var	7,63 ± 11,46	
Yok	3,82 ± 5,70	
Nöbet		0,525
Var	7,32 ± 10,70	
Yok	5,23 ± 9,18	

(KKD:Kan kurşun düzeyi; İstatistik TÜBİTAK'ta çalışılan 31 adet örnek ile yapılmıştır)

5) TARTIŞMA

Çalışmanın Yapıldığı İlçelerin Sosyokültürel Düzeyleri ile İlgili Çıkarımlar

Çalışma Kocaeli'nin iki ilçesindeki 2-6 yaş grubu çocukların KKD'nin yanısıra anemi sıklığı, ebeveynlerin eğitim düzeyi, sigara kullanımı, sosyoekonomik düzeyleri gibi özellikleri hakkında da fikir vermektedir. Dilovası'nda yaşayan kadınların %34,6'sı, Kandıra'daki kadınların %3,4'ü okuryazar değildi. Erkeklerin de Dilovası'nda %5,1'i, Kandıra'da %1'i okuryazar değildi. Her iki bölgede eğitim konusunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ülkemizde 2000 yılında yapılan araştırmaya göre, erkek nüfusunun %6,14'ü, kadın nüfusunun %19,36'sı okuma yazma bilmemektedir. İlimizde ise erkek ve kadında okuma yazma bilmeyenlerin oranı sırasıyla %3,4 ve %12,86'dır (77). Ülkemizin genel ortalamasına baktığımızda, özellikle Dilovası'nda anne eğitimine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu bölgeye fabrikalarda işçi olarak çalışmak üzere ülkenin doğu ve güneydoğusundan göç etmiş çok sayıda aile olduğu gözlenmiştir. Eğitim seviyelerindeki bu farka rağmen, sigara kullanım oranları her iki bölgede de yüksekti; Dilovası'nda %60,9 Kandıra'da %52,9 idi. Eğitime paralel olarak sosyoekonomik düzey de Dilovası'nda daha düşük bulunmuştur.

Demir Eksikliği Anemisi İle İlgili Çıkarımlar

Bu çalışmada herhangi bir örnekleme yöntemi kullanılmamıştır. Evlere giderek çocuklardan kan örneği alma konusunda ailelerden onay almak ve o güveni sağlamak güç olacağı düşünülerek, çalışma sağlık ocaklarına genellikle akut enfeksiyonlar nedeniyle veya aşılacak üzere getirilen çocuklarda yapıldı. Sağlık ocaklarına başvuran ailelerin düşük ve orta gelir düzeyinde olduğu ve toplumun genelini yansıttığı düşünülmektedir.

Anemi tanısında ferritin değerli bir gösterge olmakla birlikte akut enfeksiyonlarda yükselmesi nedeniyle yanıltıcı olabilmektedir. Bu nedenle olgulara Hb, MCV, RDW, periferik yayma da destekliyorsa anemi tanısı kondu. Sadece ferritini düşük olan hastalar demir eksikliği olarak yorumlandı. Demir, demir bağlama kapasitesi ve bunların birbirine oranını gösteren transferin saturasyonu demir eksikliği anemisi tanısı konmasında güvenilir göstergeler değildir. Demir gün içinde serumda 100 µg/dl'ye varan değişkenlik göstermektedir. Akut enfeksiyonlarda düşüş göstermektedir. Normal değerlerin sınırı çok geniştir ve yaşa, cinse, laboratuvar yöntemlerine göre normaller değişmektedir. Serum demiri emilen demir, hemoglobin sentezinde kullanılan demir, eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan demir ve demir depolarının büyüklüğü arasındaki dengenin göstergesidir. Çalışmamızda anemisi olan hastaların %100 ünde serum demiri 72 µg/dl altında iken, anemisi olmayanların da %70 inde bu değer altındaydı. Sonuç olarak tanı koymada güvenilir bir gösterge değildi. DEA tanısında bu parametrelerin gereksiz zaman kaybı ve maddi kayıp olduğu, hemoglobin, MCV, RDW ve serum ferritin değerlerinden yararlanılmasının daha doğru olduğu belirtilmektedir (10). 2006 yılında akut enfeksiyonu olan 151 çocukta yapılan bir çalışmada da TDBK'nin ve serum demirinin DEA saptanmasında duyarlılıklarının düşük olduğu bulunmuştur (78).

Çalışmamızda DEA ve DE sıklığı %9,6 idi. Ülkemizde 1975 yılında Gedikoğlu G ve ark.'nın Marmara bölgesinde 6 yaş altı çocuklarda yaptıkları çalışmada DE sıklığı %79 bulunmuştur (79). 1995 yılında Ankara'da 12 aylık 323 bebekte yapılan bir çalışmada DEA sıklığı %13,93 (80), Erzurum'da 2002 yılında hastaneye başvuran 6 ay-6 yaş arası 1004 olguda yapılan çalışmada %6,5 (81), yine Erzurum'da aynı yaş grubunda yapılan saha çalışmasında %18,4 olarak saptanmıştır (82). Erzurum'daki birinci çalışmada bulunan değerlerin daha düşük olması çalışmanın hastaneye başvuran ve sağlık hizmetlerine ulaşan çocuklarda yapılmış olmasına bağlanmıştır. Ülkemizdeki benzer yaş grubunda DEA ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı tablo 20'de özetlenmiştir (80-88). Son yıllarda sağlık ocaklarında süt çocuklarını DEA'den koruma amaçlı demir ilaçlarının ücretsiz sağlanması anemiyi azaltmaya yönelik çalışmalardandır. DEA'nin demir içeren besinleri alım gücü ve beslenme eğitimi ile ilişkili olması beklenmektedir. Lübnan'da 11-75 aylık

Tablo 20. Ülkemizde demir eksikliği anemisi ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar

<i>Yazar</i>	<i>Çalışma yeri</i>	<i>Yıl</i>	<i>Yaş</i>	<i>DEA sıklığı%</i>
Eroğlu Y	Ankara	1994	2-6 yaş	19,1
Çağlar MK	Ankara	1995	12 ay	13,93
Ece A	Manisa	1997	7-24 ay	31,7
Çetin E	İstanbul	1999	6-24 ay	75,1
Şükrü A	İzmir	2000	13-24 ay	44,4
Kocaefe H	Erzurum	2000	6 ay-6 yaş	18,4
Revanlı M	Manisa	2002	0-14 yaş	18
Şimşek Ş	Erzurum	2002	6 ay-6 yaş	6,5
Eren EÇ	İstanbul	2007	0-1 yaş	34,4

(DEA: Demir eksikliği anemisi)

çocuklarda yapılan bir çalışmada DEA sıklığı %20, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1-5 yaş çocuklarda %9,9 olarak saptanmıştır (89,90).

ABD'de 1999-2000 yılları arasında 1-2 yaş arası 319 çocukta yapılan taramada DEA sıklığı %2; DE sıklığı ise %7 oranında bulunmuştur. 2010 yılı DE hedeflerini %5 olarak belirlemişlerdir (91). ABD'deki oranlar göz önüne alındığında, çalışmamızdaki DEA ve DE sıklığının çok yüksek olduğu görülmektedir. Ülkemizdeki çalışmalara göre ise genel olarak daha düşüktür.

Çalışmamızda anaokuluna gidenlerde DEA sıklığı daha azdı ancak fark anlamlı değildi. Anaokuluna giden çocukların ailelerinin, eğitime daha çok önem veren, sosyoekonomik düzeyleri daha iyi olan aileler olabileceği, anaokulunda düzenli yemek öğünleri olduğu bu nedenlerle anaokuluna gidenlerde daha az anemi olduğu düşünüldü. Anaokuluna gitme oranı sanayinin az yoğun olduğu kontrol grubunda daha yüksekti. ABD'de 1999-2002 yılları arasında 1-3 yaş arası 1641 çocukta yapılan taramada, demir eksikliği oranı %8 olarak bulunmuştur. Anaokuluna gitmeyen ve kilosu fazla olanlarda demir eksikliğinin daha sık olduğu görülmüştür. Okullardaki çocukların daha fazla demirli gıda ile beslenmeleri, biberondan daha kolay kurtulmaları, daha az meyve suyu ve süt içmeleri, daha az aparatif gıda almaları ile ilişkilendirilmiştir (92).

Çalışmamızda, anne ve baba eğitimi 5 yıldan fazla olan çocuklarda DEA daha az görülmesine rağmen istatistiksel fark anlamlı değildi. Çetinkaya ve ark.'nın İstanbul'da 2001-2003 yılları arasında hastaneye yatırılan 7-24 ay arası 3117 çocukta yaptıkları çalışmada ağır DEA olan 52 çocukta, anne eğitiminin düşük olması ile anemi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (93). Eğitimin her konuda olduğu gibi, çocuklarımızın beslenmesinde de önemli olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyi yüksek olan anneler çocuklarını daha bilinçli beslenmektedirler. Bizim çalışmamızda Hb ortanca değeri 11,95 idi (en küçük: 7,29 g/dl; en yüksek: 16,9 g/dl). Ağır DEA (Hb <8 g/dl) olan sadece 2 çocuk vardı. Ağır DEA'si olan çocukların sayısının daha az olması sözü geçen parametrelerle anlamlı ilişki kurulamamasının nedeni olabilir.

Eğitim seviyesi düşüklüğü de genellikle sosyoekonomik düzey ile paralellik gösterir. Ekonomik düzeyi düşük ailelerin demirden zengin gıdalara ulaşması daha zordur. Ülkemizde 1987 yılında yapılan bir çalışmaya göre yüksek gelirli grup et, tavuk, balığı 107-129 g/birey/gün tüketirken, düşük gelirli grup 17-34 gr/birey/gün tüketmektedir (94). Başoğlu S ve ark.'nın 1992 yılında, Ankara'da yaptığı bir çalışmada sosyoekonomik düzeyi yüksek olan grubun ayda 4,4 kg balık, et, tavuk tükettiği, sosyoekonomik düzeyi düşük olan grupta ise et tüketiminin sadece 1,8 kg olduğu bulunmuştur (95). Çalışmamızda sosyoekonomik düzey Dilovası grubunda, Kandıra'ya göre anlamlı olarak düşük bulundu. DEA olan çocukların oranı Dilovası'nda daha fazla idi, ancak fark anlamlı değildi, sosyoekonomik düzey ile anemi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Lübnan'da 2007 yılında 11-75 ay arası çocuklarda yapılan çalışmada DEA olan çocukların sosyoekonomik düzeylerinin diğerlerine göre daha düşük olduğu vurgulanmıştır (89).

Çalışmamızda, 19-80 ay yaş grubundaki çocuklarda; kızlarda, DEA daha fazla görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kılınç ve ark.'nın güneydoğu Anadolu bölgemizde yaptığı bir çalışmada DEA'nin en sık 2-5 yaş grubunda ve 19-40 yaş kadınlarda görüldüğünü ve oranın sırasıyla %15.5 ve 23,8 olduğunu belirtmişlerdir (96). Anabilim Dalımızdan Kara ve ark.'nın 2006 yılında Kocaeli'de 14-16 yaş grubu olan 338 çocukta yaptıkları çalışmada kız öğrencilerin % 9,7, erkeklerin %3,6'sında DEA saptamışlar (97). Sivas'ta 12-18 yaş grubu

adölesanlarda yapılan çalışmada kızlarda DEA daha fazla bulunmuştur (98). Küçük yaşlarda kız ve erkeklerde DEA sıklığında fark olmamakla beraber, adölesan dönemde kızlarda daha sık görülmektedir.

Anne sütü ilk 6 ayda bebek için ideal besin kaynağıdır. İçerdiği demir miktarı az olmasına rağmen emilim oranı yüksektir. İlk 6 ay, bebeği anemiden korumaktadır. Çalışmamızda, anne sütünü 6 aydan fazla alan grupta DEA, 6 aydan az alanlara göre daha çok görülmüştür. Ancak çalışmamız 19-80 ay yaş grubu çocuklardan oluşmaktaydı. Anne sütünün ilk aylarda anemiden korumasına rağmen çalıştığımız yaş grubunu etkilemeyeceğini düşünmekteyiz. Anne sütünün uzun süre kullanımı bazı ailelerde yeterli ek gıdaya geçilmemesi sorununu da birlikte getirebilmektedir. Ortalama anne sütü alma süresi her iki grupta (16,1 ve 17,7 ay) bir yılı geçmekteydi. Vatandaş ve ark.'ı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 6 aylık süt çocuklarında, ilk 6 ayda sadece anne sütü alanlarda DEA oranını %12, AS ve mamayı birlikte alanlarda %4 oranında bulmuşlardır. Bunun nedenini geliştirmekte olan ülkemizde düşük doğum tartılı bebeklerin çok olmasına dayandırmışlardır. Bu nedenle 4. ayda demir desteğine başlanmasını önermişler, DEA nedeninin daha çok beslenme şekli, doğum ağırlığı ve hızlı kilo alımıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (99).

Kan Kurşun Düzeyi ile İlgili Çıkarımlar

Karşılaştığımız en büyük sorun klinik belirtisi olmamasına karşın 260 olguluk çalışmada sadece %16,2 çocukta 10 µg/dl altında KKD bulunması (en düşük: 0 µg/dl, en yüksek :101,7 µg/dl), 31 örneklilik çalışmamızda ise olguların %83,9 unda 10 µg/dl altında (en düşük: <1 µg/dl; en yüksek: 41,9 µg/dl) bulunmasıydı. Olguların (n=260) %51 inde KKD 20-44 µg/dl arasındayken, 31 olguluk çalışmada olguların sadece %9,7 sinde bu düzeyler saptanmıştır. CTF'de yapılan ölçümlerde beklenenin aksine sanayiden yoğun bölgedeki KKD daha yüksek saptanmamıştır. Her iki durumda da örnekler yaz aylarında toplanmıştır. Ancak aynı anda alınmış örneklerin TÜBİTAK'ta da çalışılması mümkün olmamıştır. Çünkü çocuklardan kan alma güçlüğü ve fazla kan almanın etik olmayacağı düşüncesiyle sadece ilk çalışmaya yetecek kadar kan örneği alınabilmiştir. Saptanan KKD konusunda

şüpheye düşülmüştür. Bu sonuçlara göre olguların yaklaşık %8'inin KKD'nin 45 µg/dl üzerinde yani şelazyon tedavisi önerilecek sınırlardadır. Akredite bir laboratuvar da ekonomik olanaklar elverdiği kadar örneğin tekrar kan alınarak çalışılması yoluna gidilmiştir. İlk çalışmada 45 µg/dl üzerinde bulunan 16 olgu ve rastgele seçilen 15 olgudan tekrar kan alınmıştır. Ancak her iki çalışmada da değişen oranlarda örnekte KKD'nin kabul edilen sınır olan 10 µg/dl üzerinde bulunduğu bir gerçektir. KKD'ni düşürmek, maruziyeti azaltmak için alınabilecek kişisel önlemler konusunda bilgiler içeren dokümanlar ailelere verilmek üzere sağlık ocaklarına bırakılmıştır. Bundan sonraki bir çalışmada, katılan diğer çocuklardan da ikinci örnekler alınarak KKD 'ni TÜBİTAK araştırma laboratuvarında çalıştırmak planlanmıştır.

Ülkemizde çevre kirliliği havadaki sülfür oksit, nitrojen oksit, karbon monoksit miktarları ile günlük olarak izlenmektedir. Topraktaki kurşun ise belirli aralıklarla izlenmektedir. En son 2007 yılı Kocaeli il çevre durum raporunda, İzmit Körfezi karasal girdilere yakın yüzey sedimentlerinde kurşun konsantrasyonu 23,8-178 mg/kg arasında saptanmıştır (2). Çevre ve orman bakanlığı toprak kirliliğinin kontrolü yönetmeliğinde bu sınır 50 mg/kg'dır (100). Sanayinin yoğun olması nedeniyle gerek su kaynaklarından, atıklardan, gerek havadaki kurşun partiküllerinin toprağa çökmesinden dolayı ilimizde bu değeri aşan yerler olduğu görülmektedir. Solunan havanın ve ağızdan alınan kurşun partiküllerinin yanı sıra, bu topraklarda yetişen bitkilerin de kurşun maruziyet kaynağı olacağı düşünülmektedir.

İlimizde çocuklarda KKD ile ilgili yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, sanayi yoğun olan ilimizdeki çocuklarda kurşun maruziyeti, kurşunun zararlı etkileri ve anemi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Kurşunlu benzinin kullanımdan kalkmış olması nedeniyle yüksek bulunan değerlerin ilimizdeki sanayi yoğunluğu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kan kurşun düzeyinin yaz aylarında çocukların daha fazla toz ve toprakla temasta olmasına bağlı olarak yükseldiği bilinmektedir (24). Çalışmamızın yaz aylarında yapılmış olması da KKD'nin 10 µg/dl üstünde olanların oranının (%16,1) fazla çıkmasında etkili olabilir. TÜBİTAK çalışmasında örnek sayımız az olmakla birlikte her iki bölgedeki KKD ortalaması 10 µg/dl'nin altındadır. Ancak çocukların %16,1'inde KKD 10 µg/dl'nin üzerindedir. Bu oran ABD'de 2002 yılı sonu itibariyle %1,6 'e kadar çekilmiştir. Ancak

ülkemizde KKD ortalamasının, ilimizdekinden daha düşük bulunduğu yerler de mevcuttur (tablo 21; 101-114).

Tablo 21. Ülkemizde çocuklarda kan kurşun düzeyiyle ilgili yapılmış çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	Yer	Yaş (Yıl)	Olgu Sayısı	KKD ortalama (µg/dl)
Vural N	1987	Ankara	2-14	56	19,35
Göker S	1995	İstanbul	0.5-17	201	5,5
Onağ A	1996	Manisa	0-2	23	7,15
			3-6	28	7,2
			7-15	50	7,2
Can G	1997	Tekirdağ	1-6	158	29,6
Özmert E	1998	Ankara	7-8	118	3,8
Balat A	1998	Malatya			21,8
Özden TA	1998-2000	İstanbul	0,8	242	3,92
			0.5		5,36
			1		6,44
			2		7,82
Özden TA	2000	İstanbul	11-13	760	8,4
Can G	2001	Silivri	0,5-6	178	23,4
Kırel B	2001	Eskişehir	1-17	180	3,56
Yapıcı G	2002	Muğla/Yatağan	0,5-6	3648	33,8-28,8
Şanlı C	2002	Kırıkkale	7-16	533	2,54
Kısmet E	2003	Ankara	11-16	587	3,67
Turgut S	2007	Denizli	6,8 (ort)	256	0,8-1,3

ABD’de 1976-1980 yılları arasında yapılan taramalarda KKD ortalaması 15 µg/dl iken, 2002 yılında 1,9 µg/dl’e kadar düşmüştür. Bu düşüşün benzin, boya ve konserve kutularından kurşunun çıkarılması gibi önlemlere bağlı olduğu görülmüştür (4, 19). Diğer ülkelerde çocuklarda kan kurşun düzeyi ile ilgili bazı çalışma sonuçları tablo 21’de özetlenmiştir (19,89,115-119). Ülkemizde ise kurşunlu benzin ancak 2006 yılında yasaklanmıştır (2). Devlet Planlama Teşkilatının 2001 yılı raporunda

dahili boyaların, zehirli etkileri nedeniyle, artık kurşun içermediği, dış cephe boyalarında da titanyum ve çinko tercih edildiği, karayollarında paslanma ve korozyona karşı dayanıklılığı nedeniyle kurşunlu boyaların temel malzeme olduğu belirtilmektedir (75). Ülkemizde boya üreten kuruluşlarla olan yazışmalardan cevap veren bir firmanın, iç mekan duvar boyalarında kurşun olmadığı (<50 ppm), 1997 yılından beri firmalarının kurşunsuz boya ürettiği bildirilmiştir.

Tablo 22. Bazı ülkelerde çocuklarda KKD ortalamaları

Ülke	Yaş yıl	Yıl	Çocuk sayısı	KKD (µg/dl)
Ukrayna	3	1998	212	3,15
Kanada	0.8	2000	186	1,65
Meksika	6-8	2001	602	11,5
Lefkoşa	2-6.5	2001	300	1,7-2,2
Rusya	2-6	2002	1101	10,7
ABD	1-5	1999-2002	1610	1,9
Lübnan	1-6	2007	268	13,4

(KKD: Kan kurşun düzeyi)

Kan kurşun düzeyi, son 3-4 hafta içindeki, çevresel kurşun maruziyetini yansıtmaktadır. Çevre kirliliği ile ilişkili olan bu değerlerin sanayinin yoğun olduğu yerlerde yüksek olduğu bilinmektedir. İlimizin sanayinin yoğun bölgesi olan Dilovası ile daha az yoğun olan Kandıra'daki çocuklarda KKD karşılaştırıldığında, KKD ortalaması Dilovası'nda daha yüksek bulunmakla beraber fark anlamlı değildir (p=0,077). Her iki bölgede de intoksikasyon sınırı kabul edilen 10 µg/dl'nin üzerinde KKD saptanması, ilimizin sanayi yoğun olmayan bölgelerinde de kurşunun zararlı etkilerine maruz kalındığını göstermektedir.

Rusya'da 3 merkezde yapılan bir çalışmada (115) ve Kıbrıs'da 300 çocukla yapılan bir çalışmada (116) trafik yoğun olan şehirdeki çocuklarda KKD anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ülkemizde de 2006 yılı öncesi yapılan çalışmalarda bu fark daha net gösterilmiştir. Göker Ş ve arkadaşları, 1995 yılında İstanbul'un değişik

bölgelerinde oturan 6 ay-17 yaş arası 201 çocukta yaptıkları çalışmada trafik yoğunluğu ile KKD arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (102). Yine 2000 ve 2006 yıllarında Özden TA ve ark. İstanbul'da, 790 okul çocuğunda kanda ve 760 okul çocuğunda saçta kurşun düzeyiyle ilgili yaptıkları çalışmalarda, okulu otoyola yakın olan çocukların saç ve kan kurşun düzeylerinin uzak olanlardan anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar, okulların ana caddelere uzak yapılması ve kurşunlu benzinin yasaklanması gerektiğini vurgulamışlardır (108, 109). 2002 yılında Şanlı C ve ark.'nın, Kırıkkale'de okullardan alınan örneklerde yaptığı çalışmada KKD nin makine kimya endüstrisi silah ve pirinç fabrikasına uzaklık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

Kurşun zehirlenmesi, çocuklarda büyüme geriliğine yol açar. Kurşun zehirlenmesi olan çocukların genellikle düşük sosyoekonomik düzey, diğer besinsel eksiklikler, anemi gibi sorunları da vardır, bu nedenle büyüme geriliği beklenen bir bulgudur. Ancak çalışmamızda çocukların KKD ile VKİ 'leri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ankara'da 118 ilkokul çocuğunda yapılan çalışmada boy ve kilo persentili yaşa göre 10 persentilin altında olan çocuklarda; Kırıkkale'de 7-16 yaş arası olan çocuklarda boya göre vücut ağırlığına göre değerlendirilen malnütrisyonu olanlarda KKD'i anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (106,112). Sevinç E ve ark.'nın 11-17 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada ise KKD ile VKİ 'leri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (120). Ballew C ve ark. 1-7 yaş arası çocuklarda her 10 µg/dl KKD artışında boyda 1,57 cm, baş çevresinde 0,52 cm azalma saptamışlardır (121). Yine diğer ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda boy persentili düşüklüğü ile KKD yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar mevcuttur (117,121-123).

Kurşun maruziyetinin intrauterin dönemde de olabildiği bilinmektedir. Fakültemizde yenidoğanlarda mekonyumda kurşun ve diğer ağır metalleri konu alan 2 çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da tüm yenidoğanların mekonyumunda kurşun saptanmış, erken doğum olan bebeklerdeki kurşun miktarı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (124,125). Yine fakültemizden Hamzaoğlu O ve ark.'nın İzmit D-100 karayolu üzerinde çalışan pişmaniyecilerde yaptıkları bir çalışmada ortalama KKD'ni 4,23 µg/dl olarak saptamışlardır. Ölçümler TÜBİTAK Bursa Araştırma laboratuvarında gerçekleştirilmiştir (126).

Ülkemizde özellikle eski tesisatlarda kurşunlu su boruları mevcuttur. İçme sularının organik maddelerden arındırılması için yapılan klorlama işleminde, düşük pH ve sıcaklık artışında kurşun borular veya boruların birleşim yerlerinde kullanılan kurşun korozyona uğramakta ve suya karışmaktadır. Özellikle yaz aylarında sıcaklık artışı ile bu korozyon daha da hızlanmaktadır. Sağlıklı bir içme suyunun ideal sıcaklığı 12 °C'yi geçmemelidir (127). Bu nedenle yazın çalışılan KKD'leri daha yüksek olabilir. Çalışmamızda da kurşun maruziyeti açısından evdeki su borularının tipi sorulduğunda, istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da evlerinin su boruları plastik olan çocukların, kurşun olanlara göre KKD'leri daha yüksek bulundu. Ancak bilgiler genellikle annelerden alındığı için cevapların sağlıklı olmadığı düşünüldü. İçme suyu olarak şebeke sularını kullananların KKD ortalaması şişelenmiş içme suyu kullananlara göre daha yüksek bulunmuştu, ancak fark anlamlı değildi.

Pek çok çalışmada erkek çocuklarda kan kurşun düzeyi daha yüksek bulunmuş, erkek çocukların dışarıda daha çok oynamaları ve toz ve toprakla daha fazla temasta olmalarıyla açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise; erkek çocuklarda KKD ortalaması 7,50 µg/dl, kızlarda 3,96 µg/dl saptanmasına karşın, Kısmet E ve Özmert E'nin Ankara'da yaptıkları çalışmalara benzer şekilde aradaki fark anlamlı bulunmadı (106,113). Soldin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KKD'nin 1-2 yaş grubu erkek çocuklarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (128). Özden TA ve ark. 2006 yılında İstanbul'daki okul çocuklarında yaptıkları çalışmada erkeklerde saç kurşun düzeyini kızlarla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptamışlardır, ancak 2 yaş altı çocuklarda cinsiyetler arasında fark bulmamışlardır (108,129). Yapıcı G ve ark.'nın Yatağan'da, Şanlı C ve ark.'nın Kırıkkale'deki çocuklarda yaptığı çalışmalarda KKD'ni erkeklerde daha yüksek bulmuşlardır (107,112).

Sigara da kurşun kaynaklarından biridir. Bir adet sigara 1-2 mikrogram kadmiyum, 0,6-17 mikrogram kurşun içermektedir (20). Çalışmamızda evde sigara içilen grupta KKD ortalaması 7,67 µg/dl iken, içilmeyen grupta 3,50 µg/dl bulunmasına karşın fark anlamlı çıkmamıştır. Weyerman (20), Friedman (118), Willers (130) ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda sigara içilen evlerdeki çocuklarda kan kurşun düzeyini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalardan da, Özden TA ve ark.'nın 2000 yılında ilkokul çocuklarında,

1998-2000 yılları arasında da 2 yaş altı çocuklarda yaptıkları çalışmalar evde sigara içilmesinin KKD'ni anlamlı olarak artırdığını göstermiştir (108,109).

Çocuklarda kurşun maruziyetinin önemli kaynaklarından biri de kurşunla ilişkili meslekte çalışan baba veya annenin iş yeri kıyafetleriyle eve gelmeleri ve çocuklarına kurşun tozlarını taşımalarıdır. Çalışmamızda baba mesleği kurşun maruziyeti açısından yüksek riskli olan grubun KKD ortalaması düşük riskli gruba göre daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca ailede hobi olarak ahşap boyama veya meslek olarak mobilya yapımı, cilalanması ile uğraşanlar sorgulandığında, bu risk grubundaki çocukların KKD'leri 12,25 µg/dl iken, uğraşmayan grupta ortalama 4,83 idi. Ancak olgu sayısının az olması nedeniyle fark çıkmamış olabilir. İstanbul'da 2 yaş altı çocuklarda yapılan çalışmada özellikle 6-12 ay arası çocuklardan babası işçi olanların KKD'nin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (108). Yapıcı ve ark.'nın Muğla'da yaptıkları çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde KKD ile baba mesleği arasında ilişki saptanmamıştır (107). Kaliforniya'da 1998 yılında 18 aylık bir bebeğin rutin taramasında KKD 26 µg/dl çıkması üzerine kurşun maruziyet odağı araştırılmış ve babasının mobilya atölyesinde çalıştığı saptanmıştır. Babanın KKD de yüksek çıkması üzerine çalıştığı atölye incelendiğinde, kullanılan kurşun içerikli boyaların babanın iş kıyafetlerine bulaşarak eve taşındığı saptanmıştır (131). Wilhelm ve ark.'nın çalışmasında da baba mesleği ile saç kurşun düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (132).

Anne ve baba eğitim durumu ile sosyoekonomik düzey arasında paralellik söz konusudur. Sosyoekonomik düzey de çocukların beslenmesine, barındığı ortama, hijyenine ve dolayısıyla sağlık durumuna yansır. KKD taramalarında çoğu kez bu parametre de incelenmiştir. Çalışmamızda anne ve baba eğitimi 5 yıldan az olanların KKD ortalaması, fazla olanlara göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sosyoekonomik düzey ile KKD arasında da anlamlı ilişki görülmedi. 2007 yılında Lübnan'da yapılan çalışmada aylık geliri daha düşük olan ailelerde çocukların KKD'lerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (89). Amerika'da 1988-94 yılları arasında, 1-5 yaş çocuklarda yapılan çalışmada eve bakan kişinin eğitiminin 12 yıldan az olması ile KKD yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (18). Ülkemizde, Özmert ve ark.'nın Ankara ilinde yaptıkları çalışmada baba eğitiminin sekiz yıldan az olması ile KKD yüksekliği arasında

anlamli iliŒki saptanmiŒtır (106). Ancak Kısımet ve ark.'nın yine Ankara'da yaptıkları alıŒmada tam tersi bir iliŒki saptanmiŒtır (113).

KurŒun zehirlenmesi ile DEA arasında iliŒki olduğunu gösteren pek çok alıŒma olduğu gibi (114, 133-138), bu iliŒkinin saptanmadığı alıŒmalar da vardır (139-143). Bizim alıŒmamızda DEA olan ocuklarda KKD yüksekti ve fark anlamlydı (p= 0,012). Sadece demir eksikliği olanlarda ise anlamli fark görülmedi (p=0,343). Kanada'da yaŒayan Aborjinler kurŒun mermi ile avladıkları hayvanları, veya kurŒun olta taŒı ile tuttukları balıkları yemektedirler. KurŒun maruziyeti beklenen bu çocuklarda yapılan alıŒmada, KKD ortalaması 1,65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bulunmuŒtur. Beklenenden dŒk çıkan bu değerin, çocukların sadece %5,3'nn bu gıdaları her gün düzenli tknetmelerine ve bu av hayvanlarında demir miktarının yüksek olmasına bađlamıŒlardır. Yine aynı alıŒmada demir eksikliği anemisi olan ocuklarda KKD'nin olmayanlara göre anlamli olarak yüksek olduğu saptanmiŒtır (p=0.001) (119). ABD'de 1999-2002 yılları arasında, KKD 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde olan çocukların %10,2'sinde DE görülürken, 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında olanların %7,9'nda DE saptanmıŒ, ancak fark anlamli bulunmamıŒtır (92). Ülkemizde de Kirel B ve Turgut S'nin yaptıkları alıŒmalarda, KKD yüksekliliği ile anemi arasında iliŒki saptanırken (111,114), Sevinç E. ve ark.'nın Œanlıurfa'da oto tamirciliği yapan çocuklardaki alıŒmasında böyle bir iliŒki saptanmamıŒtır (120).

Çocuklarda KKD ile semptomların görülme sıklığı arasında anlamli iliŒki saptanmadı. Meksika'da 1996 yılında 7-12 yaŒ arasındaki 96 çocukta yapılan bir alıŒmada KKD 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olan çocuklarda kolik sıklığının arttığı saptanmiŒtır (144). Hindistan'da Yeni Delhi'de yapılan alıŒmada KKD ocukların %93'nde 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ üzerinde bulunmuŒ, bunların %47,8'inde düzey 45 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde bulunmuŒ ve karın ağrısı, kusma, kabızlık Œikayetlerinin olduğu saptanmiŒtır (145). alıŒmamızda klinikle KKD yüksekliliği arasında iliŒki olmaması, hem KKD yüksek olanların sayısının fazla olmasına, hem de alıŒma grubumuzun sayısının az olmasına bağlı olabilir.

ABD'deki bazı kuruluŒlar; CDC "Centers for disease control and prevention" (Hastalıkları Kontrol ve nleme Merkezi), HUD "Department of Housing and Urban Development"(Ev ve Œehir GeliŒim Bölümü) kurŒun ile ilgili programlar yürütmektedir. 2009 yılında, 18-24 Ekim tarihleri arasındaki hafta,

Ulusal Kurşun Zehirlenmesini Önleme Haftası olarak ilan edilmiştir. Buna rağmen Amerika'da 25.000 çocuğun kurşun düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (146). Ülkemize göre KKD'leri düşük olmasına rağmen, kurşun ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Ülkemizde ise KKD ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kurşunlu benzin üretimi ancak 3 yıl önce sonlandırılmıştır. Kurşun kemiklerde ve beyinde uzun süre kalabilmektedir. Hamilelik gibi kemik metabolizmasının hızlandığı dönemlerde kana daha fazla karışarak fëtusa geçebilmektedir. Çevre kirliliğini azaltmaya yönelik önlemler alınmadıkça kurşun, önümüzdeki yıllarda da sağlığımızı tehdit eden çevresel zararlılardan biri olmaya devam edecektir. Tarama ve çevre kirliliğini azaltma programlarına ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

6) SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Dilovası'nda kadınların okuma yazma oranının Türkiye geneline göre düşük olduğu görülmüştür. Bu bölgede erişkinlere yönelik okuma-yazma eğitimi programlarının başlatılması faydalı olacaktır.
- 2) Dilovası'nda DEA sıklığı %10,2, Kandıra'da %8,6 idi. Ağır demir eksikliği anemisi Hb <8 g/dl olanların oranı düşüktü (%0,76). Beyin gelişiminin hızlı olduğu okul öncesi dönemde anemi, çocuklarda IQ da düşmeye neden olabilmektedir. Demir eksikliğinden korunma, yeterli doz ve sürede demir tedavisi verilmesi konularına hekimler önem vermelidir.
- 3) İki-altı yaş arasındaki çocukların %16 sında KKD'yi kabul edilen sınırnın (10 µg/dl) üzerinde bulunmuştur. Sanayi yoğun bölge olan Dilovası'nda, yoğun olmayan bölge olan Kandıra'ya göre KKD ortalaması daha yüksek bulunmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. KKD ortalaması Dilovası'nda $7,30 \pm 10,85$ µg/dl, Kandıra'da $4,17 \pm 7,04$ µg/dl bulunmuştur ($p > 0,05$). İki ayrı laboratuarda aynı hastalardan 3 ay ara ile yapılan ölçümler birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur.
- 4) KKD yüksekliği olanlarda klinik belirti saptanmamıştır. Kurşun maruziyetinin uzun dönemdeki etkileri göz önüne alınarak tarama programları başlatılmalıdır.
- 5) Çalışmamızda KKD ile DEA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. DEA olanların ortalama KKD'i $23,12 \pm 16,55$ µg/dl iken, DEA olmayanların $3,22 \pm 3,59$ µg/dl bulunmuştur ($p=0,012$). DEA'nin önlenmesi kurşunun olumsuz etkilerini de azaltacaktır.
- 6) TÜBİTAK'ta çalışılan örnek sayısının fazla olmaması KKD ile bazı parametreler arasında ilişki kurulamamasının nedeni olabilir. Kurşuna maruziyet kaynakları çeşitli olduğundan KKD'i çok sayıda faktörden etkileniyor olabilir.
- 7) Çocuk Sağlığı ile çevre kirliliği arasında yadsınamayacak bir ilişki vardır. Çalışmamız bu konuya dikkati çekmektedir.

7) ÖZET

Amaç ve Kapsam

Vücutta hiçbir yararlı fonksiyonu olmayan kurşun, pek çok sisteme toksik etkisi olan bir metaldir. Sanayi bölgelerinde yaşayan küçük yaştaki çocuklar kurşuna daha fazla maruz kalmaktadır. Bu çalışmada bir sanayi şehri olan Kocaeli’de küçük çocuklardaki kurşun maruziyetini araştırmak, kurşunun DEA ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem

Kocaeli’de sanayiden yoğun bölge olan Dilovası ve sanayi bölgesi olmayan Kandıra’dan toplam 2-6 yaşta 260 çocuk çalışmaya alınmıştır. Demografik verilerin yanı sıra DEA sıklığı ve KKD çalışılmıştır.

Bulgular

Yaşları 19-80 ay olan çocuklarda Dilovası’nda DEA sıklığı %10,2 (16/156), Kandıra’da %8,6 (9/104) bulunmuştur. Ortalama Hb değeri Dilovası’nda $11,95 \pm 1,07$ g/dl, Kandıra’da $11,88 \pm 1,13$ g/dl idi ($p=0,966$). Ortanca Hb değeri Dilovasında 12 g/dl (7,29-14,8), Kandıra’da 11,9 g/dl (7,86-16,9) idi. CTF’de çalışılan örneklerde ($n=260$), KKD ortalaması Dilovası’nda $23,3 \pm 14,4$ µg/dl, Kandıra’da $25,4 \pm 14,4$ µg/dl bulunmuştur ($p=0,254$). Bu olguların 31 tanesinden Bursa TÜBİTAK’ta da KKD ölçümü yapılmış, Dilovası’nda ortalama KKD $7,3 \pm 10,85$ µg/dl, Kandıra’da $4,17 \pm 7,04$ µg/dl bulunmuştur ($p=0,077$). Her iki laboratuvarın kan kurşun düzeyi ölçümleri birbirinden farklı bulunmuştur. TÜBİTAK ölçümlerine göre, KKD ile DEA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). Akut belirtilerle (karın ağrısı, kusma, nöbet) KKD arasında ilişki kurulamamıştır.

Sonuç

Akut belirtiler görülmese de KKD ilimizde hem sanayi yoğun olan, hem de olmayan bölgelerde 2-6 yağ grubu çocukların bir kısmında kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Ağır DEA sık görülmemekle birlikte DEA sıklığı %10 düzeyindedir. DEA'nin tedavisi ve önlenmesi kurşunun bağırsaktan emilimini azaltacaktır. Sanayinin yarattığı çevre kirliliğinin, kurşuna maruziyet yaratan diğer kaynakların kontrolü ve KKD taramaları uzun dönemdeki sağlık sorunlarını nleyecektir.

Anahtar Kelimeler: ocuk, kan kurşun düzeyi, demir eksikliği anemisi

8) İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and Aim

Lead is a metal without any beneficial function in human body but it is toxic for many systems. Especially young children living in industrial regions are more prone to lead exposure. The aim of this study is to determine lead exposure in young children living in Kocaeli which is an industrial region and to assess the association between blood lead level and iron deficiency anemia.

Method

Present study is performed in 260 children, 2-6 years living in two regions of Kocaeli province; Dilovaşı an industrial region and Kandıra a nonindustrial region. Demographic and socioeconomic characteristics of children were documented in addition to determination of blood lead levels and iron deficiency anemia.

Results

The frequency of iron deficiency anemia was 10.2% (16/156) in Dilovaşı; 8.6 % (9/104) in Kandıra in children 19-80 months. Mean Hb concentration was 11.95 ± 1,07 g/dl in Dilovaşı, 11.88 ± 1,13 g/dl in Kandıra (p=0.966). Median Hb was 12 g/dl (7.28-14.8) in Dilovaşı, 11.9 g/dl (7.86-16.9) in Kandıra. The results of Cerrahpasa Medical School Biophysics Laboratory (n=260): mean blood lead concentration was 23.3 ± 14,4 µg/dl in Dilovaşı, 25.4 ± 14,4 µg/dl in Kandıra (p=0.254). A batch of 31 samples of the same group were also analysed for blood lead concentration in Bursa Research Laboratory of TÜBİTAK. Mean geometric blood lead concentration was 7.3 ± 10,85 µg/dl in Dilovaşı and 4.17 ± 7,04 µg/dl in Kandıra (p=0.077). Blood lead level measurements of the two laboratories were different. TÜBİTAK results show that elevated blood lead levels in children were

significantly associated with iron deficiency anemia ($p=0.012$). There was no correlation between acute symptoms (abdominal pain, vomiting, seizure) and blood lead concentration.

Conclusion

Although acute symptoms of lead toxicity was generally absent, blood lead levels of some children aged 2-6 years living both in industrial and nonindustrial districts were above the acceptable levels. The frequency of severe iron deficiency anemia was not high but the frequency of iron deficiency anemia was 10%. Prevention and treatment of iron deficiency anemia will decrease the absorption of lead from intestine. The control of industrial pollution and other sources of of lead exposure in addition to screening of blood lead levels of children will prevent long term health problems.

Key Words: Child, blood lead levels, iron deficiency anemia

EK-1 ONAM FORMU

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
Doktora dersi Araştırma Projesi Örneği



Sevgili,

..... Kocaeli'nin endüstri, petrol rafinerisi ve otabana yakın yörelerinde yaşayan 6 ay 6 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyi ve anemi ile ilişkisi Kocaeli Üniversitesi çalışanlarınca gerçekleştirilecektir.

Bu çalışma sadece gönüllü olarak çalışmamıza katılmayı isteyenlerle gerçekleştirilecektir.

Gönüllü olmayı düşünür müsün?

Bölgemiz birçok fabrikanın bulunduğu ve taşıt trafiğinin yoğun olduğu bir bölgedir. Bu nedenle kurşun gibi zararlı maddeler havaya ve toprağa karışarak insan vücuduna girmektedir. Kanda kurşun yüksek düzeyde olduğunda, çocukların zeka gelişimini ve öğrenme yeteneklerini olumsuz etkiler. Ayrıca kansızlığa da neden olabilir.



Bu çalışmada kol veya el damarlarından alınacak kan örneğinden çocuğunuzun kanındaki kurşun düzeyi ve çocuğunuzun kansız olup olmadığı araştırılacaktır. Çocuğunuz kansızsa tedavi için size reçete verilecek ve kontrolü yapılacaktır. Kansızlık çocuğunuzun büyümesini olumsuz etkiler, iştahını azaltır. Kansız çocuk huzursuz ve huysuz olur. İleride derslerinde başarısız olur. Kan alınmasının çocuğunuzun sağlığı için bir riski yoktur. Kan kurşun düzeyi yüksekse size bildirilecek ve önerilerde bulunulacaktır.



Çalışmaya katılma zorunluluğunuz yoktur ancak katılmanız çocuğunuz için yararlı olabilir. Çalışma sonuçları çocukların kimlikleri açıklanmadan bilimsel dergilerde topluca yayınlanacaktır. Sizden bu çalışma için her hangi bir ücret istenmeyecektir

Bu çalışmada:

- 😊 Sizden az miktar kan canınızı çok az acıtarak alınacaktır.
- 😊 Eğer kansızlığınız varsa tedavisi verilecektir. Böylece daha sağlıklı olacaksınız.
- 😊 İşlem sonrasında size küçük bir hediye verilecektir.



Eğer kansızsanız, bir ay sonra sizi tekrar ziyaret ederek hala kansız olup olmadığınız kontrol edilecek.

Ama unutmayın hem kendi sağlığınız hem de diğer çocuklar için çalışmış olacaksınız.

İstemediğiniz zaman çalışmayı yürütenlere haber vererek çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Unutmayın bu çalışma ve sizinle ilgili tüm bilgiler saklı tutulacaktır.



Çalışma bitiğinde çocuk Sağlığı ile ilgili bilimsel bir dergide yayımlanacaktır. Ayrıca bulgular İl sağlık müdürlüğü ve Milli eğitim müdürlüğüne iletilecektir.

Çalışma ile ilgili aklına takılan bir soru veya yaşadığınız bir sorun olursa aşağıdaki telefon numaralarından araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

Nihal Karaçayır
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Araştırma Görevlisi
05055490676

EK-2 ANKET FORMU

Demografik Bilgi Formu

Örnek no:

Çalışma tarihi:

Yeri:

Sağlık Ocağı:

Ad soyad:

Doğum tarihi

yaş:

cinsiyet:

Ev Adresi:

Telefon no:

Eğitim düzeyi: Anne

a) okur yazar değil

b) okur yazar

c) ilkokul mezunu

d) ortaokul mezunu

e) lise mezunu

f) yüksek okul/üniversite

Baba: a) okur yazar değil

b) okur yazar

c) ilkokul mezunu

d) ortaokul mezunu

e) lise mezunu

f) yüksek

okul/üniversite

Babanın işi:

Hanedeki toplam kişi sayısı:

Evdeki çocuk sayısı:

Kreşe/anaokuluna gidiyor mu?

Evet

Hayır

Anne sütü halen alıyor mu?

Tek başına anne sütü alma süresi:

Daha önce kansızlık saptanmış mı?

Tedavi almış mı?

Evde sigara içen kimse var mı? a) Hayır b) Evet

Bitkisel çay içer misiniz? A) Hayır b) evet, arada sırada c) evet, sıklıkla

Ahşap boyama ile ilgileniyor musunuz? Başka uğraşınız var mı, nedir?

Su boruları Kurşun

plastik

Ev kaç yıllık

Evde kullanılan içme suyu: a) şebeke b) kuyu c) damacana d) diğer.....

Ev otoyola yakın mı? (500 m)

Ev yerleşimi:

Ara Sokak:

Cadde:

Ana Cadde:

Oturduğu konutun tipi: apartman dairesi: müstakil ev:

1) Apartman (Kaçınıcı kat olduğunu belirtiniz.....)

Doğduğundan beri hangi bölgelerde yaşamış:

Kaç yıldır aynı yerde yaşıyor:

Pika: Kabızlık: karın ağrısı: nöbet:

Dişetinde mavi renk: HSM:

Sonuç bilgileri:

Hb: MCV: RBC:

Anemi var: Fe eks: evre: diğer anemi:

PY: bazofil stipling: hipokromi: target cell:
normoblast:

S.Fe Fe.bağlama: ferritin Kan kurşun düzeyi:

Transf. Satur

Demir tedavisi:

1 ay sonra Hb: kan kurşun düzeyi

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum

İmza

KAYNAKLAR DİZİNİ

- 1) Hurwitz RL, Lee DA. Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis. *Uptodate* [Elektronik Bülten], **16**:2:May 2008. Erişim: [http : //www.uptodate.com/home/index.html]. Erişim tarihi: 2008.
- 2) Yılmaz N, Güven H, Şenkaya M, Şafak H, Artut S, Uzunkaya D, Pekeroğlu Ş, Osmanoğlu A. *Kocaeli il çevre durum raporu*. Kocaeli Valiliği İl ve Çevre Orman Müdürlüğü; 2007.
- 3) Öztürk M, Çevre ve Orman Bakanlığı. Kurşunlu benzin tüketimi ve kurşunun etkileri. Erişim: [http://www.cevreorman.gov.tr]. Erişim tarihi: 2009.
- 4) Meyer PA, Pivetz T, Dignam TA, Homa DM, Schoonover J, Brody D. Surveillance for elevated blood lead levels among children United States, 1997-2001. *MMWR*. 2003; **52**(10):1-21
- 5) Çevre ve Orman Bakanlığı. Dilovası Raporu. Erişim: [www.kocaelicevreorman.gov.tr/DilovasiRapor.doc]. Erişim Tarihi: 2009.
- 6) Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology* (9 th ed). Çeviri editörleri, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ, Yüce Yayım, 1996.425-33
- 7) Champe PC, Harvey RA. *Biochemistry* (2 nd ed). Çeviri Editörleri, Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, Nobel Tıp Kitapevleri, 1997. 257-60.
- 8) Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Red cell disorders. In *Pediatric Hematology* (3 rd ed). Oxford: Blackwell Publishing, 2006. 78-91.
- 9) Sarper N. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri*. 2009; **5**(1):6-14.
- 10) Lanzkowsky P. *Manuel of pediatric hematology and onkology* (4 th ed). London: Elsevier Academic Pres, 2005:1-46.
- 11) Ohls RK, Christensen RD. Diseases of the blood. In Nelson textbook of pediatrics (17 th ed). Chine: Saunders, 2004: 1601-17.
- 12) Ağaoğlu L, Anak S, Devocioğlu Ö, Sarıbeyoğlu E. Kan Hastalıkları. In *Pediatric* (3. baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:1051-5.
- 13) Beard JL. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr*. 2003; **113**:1468-72.
- 14) Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*.1996; **348**:992-6.
- 15) Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. *STED* 1999; **8**(11)
- 16) Philip AT, Gerson B. Lead poisoning. *Clin Lab Med*. 1994; **14**(2):423-44.

- 17) Markowitz M. Lead poisoning. In *Nelson textbook of pediatrics* (17 th ed). Chine: Saunders, 2004: 2358-62.
- 18) Kaufmann RB, Clouse TL, Olson DR, Matte TD. Elevated blood lead levels and blood lead screening among US children aged one to five years: 1988-1994. *Pediatrics*. 2000; **106**(6):79.
- 19) CDC. Blood Lead Levels -United States 1999—2002. *MMWR*. 2006; **54**(20)513-6.
- 20) Weyermann M, Brenner H. Alcohol consumption and smoking habits as determinants of blood lead levels in a national population sample from Germany. *Arch Environ Health* 1997; **52**(3):233-9.
- 21) Weaver VM, Davoli CT, Murphy SE, Sunyer J, Heler PJ, Colosimo SG, Groopman JD. Environmental tobacco smoke exposure in inner-city children. *Cancer Epidemiol*. 1996; **5**:135-7.
- 22) Caplun E, Petit D, Picciotto E. Lead in petrol. *Endeavour*. 1984; **8**(3):135-44.
- 23) Wigle DT. *Child health and the environment*. New York: Oxford University Pres. 2003: 71-98.
- 24) Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. *Seasonal rhythms of blood lead levels: Boston, 1979-1983*. Environmental Protection Agency; 1995.
- 25) Comittee on Environmental Health. Lead exposure in children: Prevention, detection, and management. *Pediatrics*. 2005; **116**:1036-46.
- 26) Grandjean P. Health significance of metals-lead. In: Last JM, Wallace RB, ed. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine* [13 th ed]. East Norwalk: Appleton & Lange, 1992:389-91
- 27) B J Lagerkvist, S Ekesrydh, V Englyst, G F Nordberg, H A Söderberg and D E Wiklund. Increased blood lead and decreased calcium levels during pregnancy: a prospective study of Swedish women living near a smelter. *Am J Public Health*.. 1996; **86**:1247-52.
- 28) Tellier L, Aranson RA. Lead in breast milk: should mothers be routinely screened? *Wis Med. J*, 1994; **93**:257-8.
- 29) Baron ME, Boyle RM. Are pediatricians ready fort he new guidelines on lead poisoning. *Pediatrics*., 1994; **93**:178-82.
- 30) Hernberg S, Nikkanen J, Mellin G, Lilius H. Delta-aminolevulinic acid dehydrase as a measure of lead exposure. *Arch Environ Health*. 1970; **21**:140-5.
- 31) Chisolm JJ, Thomas DJ, Hamil TG. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. *Clin Chem*. 1985; **31**(4):601-605.
- 32) Osterode W, Barnas U, Geissler K. Dose dependent reduction of progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead. *Occup Environ Med*. 1999; **56**:106-109

- 33) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled-metal-ion transporter. *Nature*. 1997; **388**:482-8.
- 34) Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnerdal B. DMT1 gene expression and cadmium absorption in human absorptive enterocytes. *Toxicol Lett.* 2001; **122**:171-7.
- 35) Bannon ID, Portnoy ME, Olivi L, Lees PS, Culotta VC, Bressler JP. Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast and mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; **295**:978-84.
- 36) Qian ZM, Xiao DS, Wang Q, Tang PL, Pu YM. Inhibitory mechanism of lead on transferrin-bound iron uptake by rabbit reticulocytes: a fractal analysis. *Mol Cell Biochem*. 1997; **173**:89-94.
- 37) Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. A role for mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats. *Gastroenterology*. 1991; **100**:129-36.
- 38) Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Peterson RD, Jones MB. A newly identified iron binding protein in duodenal mucosa of rats. Purification and characterization of mobilferrin. *J Biol Chem*. 1990; **265**:5273-9.
- 39) Barltrop D, Smith A. Lead binding to human hemoglobin. *Experientia*. 1972; **28**:76-7.
- 40) Goldberg A. Lead poisoning and heme biosynthesis. *Br J Haematol*. 1972; **23**:521-4.
- 41) Graziano JH, Slavkovic V, Factor-Litvak P, Popovac D, Ahmed X, Mehmeti A. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead. *Arch Environ Health*. 1991; **46**(6):347-50.
- 42) Factor-Litvak P, Slavkovic V, Liu Xinhua, Popovac D, Preteni E, Capuni-Paracka S, Hadzialjevic S, Lekic V, Lolocono N, Kline J, Graziano J. Hyperproduction of erythropoietin in nonanemic lead exposed children. *Environmental Health Perspectives*. 1998; **106**(6):361-4.
- 43) Kempe DS, Lang PA, Eisele K, Klarl B, Wieder T, Huber SM, Duranton C, Lang F. Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by lead ions. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; **288**:396-402
- 44) Choi JW, Kim SK. Association between blood lead concentrations and body iron status in children. *ADC*. 2003; **88**:791-2
- 45) Slobozhanina E, Kozlova NM, Lukyanenko LM, Oleksiuk OB, Gabbianelli R, Fedeli D, et al. Lead induced changes in human erythrocytes and lymphocytes. *J Appl Toxicol*. 2005; **25**:109-14
- 46) Zhao ZY, Li R, Sun L, Li ZY, Yang RL. Effect of lead exposure on the immune function of lymphocytes and erythrocytes in preschool children. *J Zhejiang Univ*. 2004; **5**:1001-4.
- 47) Philip AT, Gerson B. Lead poisoning-Part II.Effects and assay. *Clin Lab Med*. 1994; **14**: 651-70

- 48) Whetsel WO, Sassa S, Kappas A. Porphyrin-heme biosynthesis in organotypic cultures of mouse dorsal root ganglia. Effects of heme and lead on porphyrin synthesis and peripheral myelin. *J Clin Invest.* 1984; **74**:600-7.
- 49) Felitsyn N, McLeod C, Shroads AL, Stacpoole PW, Notterpek L. The heme precursor delta-aminolevulinate blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem.* 2008; **105**(5):2068-79.
- 50) Marchetti C. Molecular targets of lead in brain neurotoxicity. *Neurotox Res.* 2003; **5**(3):221-36.
- 51) Chetty CS, Reddy GR, Murthy K, Johnson J, Sajwan K, Dasaiah D. Perinatal lead exposure alters the expression of neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Int J Toxicol.* 2001; **20**:113-20.
- 52) Otto DA, Fox DA: Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology.* 1993; **14**: 191–208.
- 53) Ruff HA, Bijur PE, Markowitz M, Ma Yeou-Cheng, Rosen JF. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-exposed children. *JAMA.* 1993; **269** (13)1641-6.
- 54) Shilu Tong, PA. Baghurst, MG Sawyer, J Burns, AJ McMichael. Declining Blood Lead Levels and Changes in Cognitive Function During Childhood : The Port Pirie Cohort Study. *JAMA.* 1998; **280**(22):1915-9.
- 55) Mendelsohn AL, Dreyer BP, Fierman AH, Rosen CM, Legano LA, Kruger HA, Lim SW, Courtlandt CH. Low level lead exposure and behavior in early childhood. *Pediatrics.* 1998; **101**(3).
- 56) Needleman HL, McFarland C, Ness RB, Fienberg SE, Tobin MJ. Bone lead levels in adjudicated delinquents. A case control study. *Neurotoxicol Teratol.* 2002; **24**:711-7.
- 57) Klein RF, Wren KM. Regulation of osteoblastic gene expression by lead. *Endocrinology.* 1993; **132**(6):2531-7.
- 58) Thaweboon S, Chunhabundit P, Surarit R, Swasdison S, Suppukpatana P. Effects of lead on the proliferation, protein production, and osteocalcin secretion of human dental pulp cells in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; **33**(3):654-61.
- 59) Silbergeld EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect.* 1991; **91**: 63–70.
- 60) Gulson BL, Mahaffey KR, Jameson CW, Mizon KJ, Korsch MJ, Cameron MA, Eisman JA. Mobilization of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *J Lab Clin Med,* 1998; **131**: 324–29
- 61) WHO. Guidelines for drinking water quality, health criteria and other supporting information. Geneva: World Health Organization; 1996; 254–75. Erişim: [<http://whqlibdoc.who.int/publications/1996/9241544805.pdf>]
- 62) CDC. State activities for prevention of lead poisoning among children -United States. 1992. *JAMA.* 1993; **269**: 1614-5.

- 63) CDC. Preventing Lead Poisoning in Young Children: A Statement by the Centers for Disease Control. Atlanta: CDC; 1991. Erişim: [<http://wonder.cdc.gov/wonder/Prevguid/p0000029/p0000029.asp>]
- 64) Hurwitz RL, Lee DA. Childhood lead poisoning: Treatment Uptodate [Elektronik Bülten], **16**:2:May 2008. Erişim: [<http://www.uptodate.com/home/index.html>]. Erişim tarihi: 2009.
- 65) Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med.* 1996; **46**: 41–4869.
- 66) Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, Dockery DW, Salganik M, Radcliffe J, Jones RL, Ragan B, Chisolm JJ, Rhoads GG. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med.* 2001; **344**: 1421-6.
- 67) American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Screening for elevated blood lead levels. *Pediatrics.* 1998; **101**: 1072–8.
- 68) American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection and management. *Pediatrics.* 2005; **116**(4):1036-46.
- 69) American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatric Environmental Health.* [2 nd ed] Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics, 2003.
- 70) Kocaeli Chamber of Industry , Kocaeli Province in 2000: Towards Technocity of Turkey (video kaset). Kocaeli Chamber of Industry. Kocaeli; 1998.
- 71) Güler C, Çobanoğlu Z. The body of current environmental laws. Ministry of Health. Ankara; 1996.
- 72) Erdoğan MS, Yavuz C, Çağlayan Ç, Etiler N, Hamzaoğlu O. An analysis of the environmental threats posed by industry in Kocaeli, Turkey. *Management of Environmental Quality.* 2005; **16**(1):26-36.
- 73) Caplun E, Petit D, Picciotto E. Lead in petrol. *Endeavour.* 1984; **8**: 135-44.
- 74) Tarım ve Köy işleri Bakanlığı. Türk gıda kodeksi yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik. Resmi Gazete [elektronik arşiv], 17.01.2009. Erişim:[<http://www.resmi-gazete.org/tarih/20090117-8.htm>]. Erişim tarihi: 2009.
- 75) Devlet Planlama Teşkilatı. Madencilik özel ihtisas komisyonu raporu metal madenler alt komisyonu kurşun çinko kadmiyum çalışma grubu raporu, 2001; 8-9.
- 76) Barratt W. The Barratt Simplified Measure of Social Status.2006. Erişim: [[http://wbarratt.indstate.edu/socialclass/Barratt Simplified Measure of Social Status.pdf](http://wbarratt.indstate.edu/socialclass/Barratt%20Simplified%20Measure%20of%20Social%20Status.pdf)].
- 77) Türkiye Genel Nüfus Sayımı, Okuma yazma bilen nüfus, 2000. Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim: [http://cygm.meb.gov.tr/hem/okuma_prog/oran.htm].

- 78) Nas Y. (2006). Çocuklarda akut enfeksiyon sırasında demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.
- 79) Gedikoğlu G. Koç L. Marmara Bölgesi'nde demir eksikliği taraması. *Tıp Fak Mecm.* 1975; **38**:19-33.
- 80) Çağlar MK, Cengiz AB, Özsan S, Kahraman H. Süt çocukluğu döneminde demir desteği ve uygulaması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 1995; **4**(4):133-6.
- 81) Şimşek Ş, Büyükavcı M, Kaya MD, Akdağ R, Karakelleoğlu C. Orta derecede yüksek bir rakımda (Erzurum 2000 metre) yaşayan ve pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etyolojik faktörler. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2005; **36**(1):33-8.
- 82) Kocaefe H. (2000). Orta derecede yüksek bir rakımda (Erzurum 2000 m) yaşayan 6 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etyolojik faktörler. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.
- 83) Ece A, Arı Z, İşcan A, Bolkan C, Onağ A. Hastaneye başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Genel Tıp Dergisi.* 1997; **7**(1): 21-24.
- 84) Çetin E, Aydın A. İstanbul'da Yaşayan Çocuklarda Anemi Prevalansı ve Anemilerin Morfolojik Dağılımı *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34:1.
- 85) Şükrü A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 ay – 15 yaş Arası Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; **7**(4): 175-80.
- 86) Revanlı M, Tosun SY, Tanyeli F. Manisa İlinde Çocuk Döneminde Demir Eksikliği Anemisinin Karşılaştırılması. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2002; **40**(1): 59-62.
- 87) Eren EÇ (2008) Çocuklarda yaş grupları ve cinslerine göre anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığının incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ABD.
- 88) Eroğlu Y. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; **37**: 267-71.
- 89) Muwakkit S, Nuwayhid I, Nabulsi M, Hajj R, Khoury R, Mikati M, Abboud MR. Iron deficiency in young Lebanese children: association with elevated blood lead levels. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; **30**(5):382-6.
- 90) Miller CJ, Berg B, Abdouni SF, Dunn EV. A hematological survey of preschool children of the United Arab Emirates. *Saudi Med J.* 2003; **24** (6):609-13.
- 91) CDC. Iron deficiency United States, 1999-2000. *MMWR.* 2002; **51**(40):897-9
- 92) Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics.* 2007; **120**:568-75
- 93) Çetinkaya F, Yıldırım Y, Kutluk G. Severe iron-deficiency anaemia among

- hospitalised young children in an urban hospital. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005; **22**:77-81.
- 94) Tönük B, Gültürk H, Güneyli U, Arıkan R, Kayim H, Bozkurt Ö. 1984-Gıda Tüketimi ve Beslenme. Tarım, Orman ve Köyişleri Bakanlığı/ Unicef, Koruma Kontrol Genel Müdürlüğü. Ankara,1987.
- 95) Başoğlu S, Besler T, Ciğerim N. Ailelerin sosyo-ekonomik ve gelir düzeylerine bağıntılı olarak besin harcama payları. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1992; **21**:(1) 83.
- 96) Kılınç M, Ekerbiçer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in South-east Anatolia. *Eur J Haematol*. 2002; **69**:280-3.
- 97) Kara B, Cal S, Aydoğan A, Sarper N. The prevalence of anemia in adolescents: a study from Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;**28**(5):316-21.
- 98) Berçem İ, İçağasioğlu D, Cevit Ö, Ergür AT, Berçem G, Gültekin A, Sütçü İ. Sivasta 12-18 Yaş Grubu Adölesanlarda Demir Eksikliği ve Demir Eksiklik Anemisi Prevalansı. *T. Klinik Pediatri* 1999; **8**(1): 15-20.
- 99) Vatandaş NŞ, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; **48**:221-5.
- 100) Çevre ve Orman Bakanlığı. Toprak kirliliğinin kontrolü yönetmeliği. Resmi Gazete [elektronik arşiv], 2005. Erişim: [<http://www.resmi-gazete.org/sayi/12668/toprak-kirliliginin-kontrolu-yonetmeliği.html>].
- 101) Vural N, Güvendik G. Ankara’da yaşayan çocuklarda kurşun absorpsiyonunun çevre kirliliği ile ilgisinin araştırılması. Ulusal Çevre Sempozyumu. 1994, Adana.
- 102) Göker S. (1995). İstanbul çocuklarında kan kurşun taraması. Doktora tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları.
- 103) Onağ A, Oksel F, Taneli B, Hakerlerler H. Environmental Exposure to Cadmium and lead in the pediatric Age Group. *Water, air and soil pollution*. 1998; **105**:661-5.
- 104) Can G, Yapıcı G, Şahin Ü. Tekirdağ ili merkezinde yaşayan 1-6 yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi. 1. Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi, Ankara 1997.
- 105) Balat A, Gül AK, Özgen Ü. Malatya ili şehir merkezi ve köylerinde yaşayan çocuklar ile çıraklarda kan kurşun düzeylerinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*. 1998; **15**:203-5.
- 106) Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y. Ankara’da ilkökul çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; **46**:20-3.
- 107) Yapıcı G, Can G, Kiziler AR, Aydemir B, Timur İH, Kaypmaz A. Lead and cadmium exposure in children living around a coal-mining area in Yatağan, Turkey. *Toxicol Ind Health*. 2006;**22**:357-62.
- 108) Özden TA, İşsever H, Gökçay G, Saner G. Longitudinal analysis of blood lead levels and risk factors for lead poisoning in healthy children under two years of age. *Indoor and Built Environment*.. 2004; **13**:303.

- 109) Özden TA, Kılıç A, Toparlak D, Gökçay G, Saner G. Blood lead levels in school children. *Indoor Built Environ.* 2004;**13**:149-54.
- 110) Can G, Yapıcı G, Kıziler AR, Fidan EG. Prevalence of asymptomatic lead poisoning among 6 months-6 years old children in Silivri. Proceedings of the Children's Environmental Health II; 2001 September 9-11; Washington. USA.
- 111) Kirel B, Akşit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal cord-pairs, children and adults who live in a central urb Turkey. *Turk J Pediatr.* 2005; **47**(2):125-31.
- 112) Şanlı C, Hızal S, Koçak Ü, Albayrak M. Kırıkkale'de ilköğretimde okuyan çocuklarda kan kurşun düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006;**49**:12-8
- 113) Kısmet E, Karataş M, Demirkaya E, Atay AA, Ünay B, Aydın A, Açikel C, Köseoğlu V, Gökçay E. Ankara'da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2004; **46**(1):33-7.
- 114) Turgut S, Polat A, İnan M, Turgut G, Emmungil G, Bican M, Karakuş TY, Genç O. Interaction between anaemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. *Indian J Pediatr.* 2007; **74**(9):827-30.
- 115) Rubin CH, Esteban E, Reissman DB, Daley R, Noonan GP, Karpati A, Gurvitch E, Kuzmin SV, Privalova LI, Zukoz A, Zlepko A. Lead poisoning among young children in Russia: Concurrent Evaluation of Childhood lead exposure in Ekaterinburg, Krasnouralsk and Volgograd. *Environmental Health Perspectives*, 2002; **110**(6): 559-62.
- 116) Demoliou CD, Charalambous A. Blood lead levels in preprimary school aged children in Nicosia, Cyprus, and their relationship with leaded soil dust exposure. *Arch Environ Health.* 2004; **59**(9):455-61.
- 117) Kordas K, Lopez P, Rosado JL, Vargas GG. Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in mexican school children. *J Nutr.* 2004; **134**:363-71.
- 118) Friedman LS, Lukyanova OM, Kundiev YI, Shkiryak-Nizhnyk ZA, Chislovska NV, Mucha A, Zvinchuk AV, Oliynyk I, Hryhorczuk D. Predictors of elevated blood lead levels among – year old Ukrainian children: A nested case control study. *Environmental Research.* 2005; **99**:235-42.
- 119) Willows ND, Gray-Donald K. Blood lead concentrations and iron deficiency in Canadian aboriginal infants. *Sci Total Environ.* 2002; **280**:255-60.
- 120) Sevinç E, Kösecik M, Koçyiğit A, Soran M, Baz MT, Ertaş T, Karazeybek AH. Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çıraklarda saç ve kan kurşun düzeyleri ve hematolojik değerler üzerine etkileri. *Harran Tıp Fak Der.* 2004; **1**(4):33-8
- 121) Ballew C, Khan LK, Kauffmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW. Blood lead concentrations and children's anthropometric dimensions in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *J Pediatr.* 1999; **134**:623-30.
- 122) Husmean CA, Varma MM, Angle CR. Neuroendocrine effects of toxic and low blood lead levels in children. *Pediatrics.*1992; **90**:186-9.

- 123) Rahman A, Maqbool E, Zuberi HS. Lead-associated deficits in stature, mental ability and behaviour in children in Karachi. *Ann Trop Paediatr*. 2002; **22**:301-11.
- 124) Türker G, Ergen K, Karakoç Y, Arısoy AE, Barutçu B. Concentrations of toxic metals and trace elements in the meconium of newborns from an industrial city. *Biol Neonate*. 2006; **89**:244-50.
- 125) Özsoy G. Mekonyumdaki toksik metal ve eser element düzeylerinin erken doğum üzerine etkisi [uzmanlık tezi]. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
- 126) Hamzaoğlu O, Çağlayan Ç, Yavuz C, Sevin E. Blood lead levels in candy sellers working near an international road in Kocaeli, Turkey. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 2007; **62**(1): 13-8.
- 127) Küçükgül EY, Özdağlar D. İçme suyunda agresivitenin saptanması ve şebekede korozyonun önlenmesi. *DEÜ Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*. 2004; **6**(3):19-39
- 128) Soldin OP, Hanak B, Soldin SJ. Blood lead concentration in children: new ranges. *Clin Chim Acta*. 2003; **327**(1-2):109-13.
- 129) Özden TA Gökçay G, Ertem HV, Süoğlu ÖD, Kılıç A, Sökücü S, Saner G. Elevated hair levels of cadmium and lead in school children exposed to smoking and highways near schools. *Clin Bio Chem*. 2007; **40**:52-6.
- 130) Willers S, Schutz A, Attewell R, Skerfving S. Relation between lead and cadmium in blood and the involuntary smoking of children. *Scand J Work Environ Health*. 1998; **14**:385-9.
- 131) CDC. Occupational take-home lead poisoning associated with restoring chemically stripped furniture-California, 1998. *MMWR*. 2001; **50**(13):246-8.
- 132) Wilhelm M, Lombeck I, Hafner D, Ohnesorge FK. Hair lead levels in young children from the F.R.G. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1989; **3**(3):165-70.
- 133) Yip R, Norris TN, Anderson AS. Iron status of children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr*. 1981; **98**: 922-5.
- 134) Yip R, Dallmann PR. Developmental changes in erythrocyte protoporphyrin: roles of iron deficiency and lead toxicity. *J Pediatr*. 1984; **104**:710-3.
- 135) Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health*, 1999; **89**:1049-53.
- 136) Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H. Association between blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr*, 2003; **142**:9-14.
- 137) Bradman A, Eskanazi B, Sutton P, Athanasoulis M, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments, *Environ Health Perspect*; 2001; **109**:1079-84.

- 138) Kim HS, Lee S, HwangboY, Ahn KD, Lee BK. Cross-sectional study of blood lead effects on iron status in Korean lead workers. *Nutrition*. 2003; **19**: 571-6.
- 139) Hershko C, Konijn AM, Moreb J, Link G, Grauer F, Weissenberg E. Iron depletion and blood lead levels in a population with endemic lead poisoning. *Isr J Med Sci*. 1984; **20**:1039-43.
- 140) Wolf AW, Jimenez E, Lozoff B. No evidence of developmental III effects of low level lead exposure in a developing country. *J Dev Behav Pediatr*. 1994; **15**:224-31.
- 141) Hammad TA, Sexton M, Langenberg P. Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. Across-sectional study. *Ann Epidemiol*. 1996; **6**:30-3.
- 142) Serwint JR, Damokosh AI, Berger OG, Chisolm JJ, Gunter EW, Jones RL, Rhoads GG, Rogan W. No difference in iron status between children with low and moderate lead exposure. *J Pediatr*, 1999; **135**:108-10.
- 143) Gawarammana B, Dargan P, Woodcock S, Sculley M, House M, Wood DM, Jones AL. Should all patients with unexplained anaemia be screened for chronic lead poisoning? *Hum Exp Toxicol*. 2006; **25**:645-9.
- 144) Calderón-Salinas JV, Valdéz-Anaya B, Mazúñiga-Charles, Albores-Medina A. Lead exposure in a population of Mexican children. *Hum Exp Toxicol*. 1996; **15**(4): 305-11.
- 145) Kalra V, Gulati S, Chitralkha KT, Pande P, Makhijani SD, Sharma CS. Plumbism-a mimicker of common childhood symptoms. *Indian J Pediatr*. 2000; **67**(2):81-6
- 146) CDC. National lead poisoning prevention week; 2009 Erişim adresi: [[http://www.cdc.gov/nceh/lead/lead week2009.htm#2 009Materials](http://www.cdc.gov/nceh/lead/lead%20week2009.htm#2009Materials)]. erişim tarihi: 24.10.2009.