

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEKONYUMDAKİ TOKSİK METAL VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN
ERKEN DOĞUM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Gamze ÖZSOY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEKONYUMDAKİ TOKSİK METAL VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN
ERKEN DOĞUM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Gamze ÖZSOY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülcan TÜRKER
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP

Etik kurul onayı: İAEK 12/36 03.06.2009

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. Funda Çorapçioğlu, Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Doç. Dr. Bülent Kara, Doç. Dr. Metin Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Filiz Çizmecioglu, Yard. Doç. Dr. Ayşen Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Selim Öncel, Yard. Doç. Dr. Ayla Günlemez, Yard. Doç. Dr. Emine Zengin, Uzm. Dr. Suar Çakı, Uzm. Dr. Nazan Kavas ve asistan arkadaşlarım Dr. Nihal Karaçayır, Dr. Sühel Karataş, Dr. Figen Karaca, Dr. Filiz Harputluoğlu, Dr. Eviç Başar, Dr. Sinan Taş, Dr. Yusuf Kuşdal, Dr. Deniz Karakurt, Dr. Hasan Karakurt, Dr. Sibel Tanrıverdi, Dr. Mehmet Kılıç, Dr. Şayegan Güven, Dr. Hatice Mutlu, Dr. Ajda Mutlu, Dr. Aslan Yılmaz, Dr. Özlem Kayabey, Dr. Pelin Demirkaynak, Dr. Koray Kurt, Dr. Mine Uzunsoy ve Dr. Ebru Köstereli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında gösterdiği özverili yaklaşım ve tüm katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Gülcan Türker'e, istatistik değerlendirmeyi yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Çiğdem Çağlayan'a, mekonyum analizinin yapıldığı Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda görevli olan Prof. Dr. Bora Barutçu ve Doç. Dr. Semra Özdemir'e, örneklerin toplanmasında bana yardımcı olan Kadın Doğum Servisi'nde görevli bebek hemşiresi Havva Ceviz'e, ayrıca Fatma Tuncer ve Uğur Kaya başta olmak üzere tüm yenidoğan yoğunbakım hemşirelerine de teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime; ayrıca uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma süreci boyunca gösterdiği hoşgörü ve tüm desteklerinden dolayı eşim Şahin'e çok teşekkür ederim.

Dr. Gamze Özsoy

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Erken doğumun risk faktörleri.....	3
2.1.1. Erken doğum ile ilgili tanımlar.....	3
2.1.2. Erken doğum sıklığı.....	4
2.1.3. Erken doğumun risk faktörleri.....	5
2.2. Gebelik yaşına göre küçük bebek.....	9
2.3. Çevresel faktörlerin fetus üzerine etkileri.....	11
2.3.1. Hava kirliliğinin fetus üzerine etkileri.....	11
2.3.2. Trafik yoğunluğunun fetus üzerine etkileri.....	12
2.3.3. Sigaranın fetus üzerine etkileri.....	13
2.3.4. Toksik metallerin fetus üzerine etkileri.....	13
2.4. Toksik metal ve eser elementler.....	15
2.4.1. Toksik metaller.....	16
2.4.2. Eser elementler (çinko, demir ve bakır).....	18
2.5. Mekonyum.....	21
2.5.1. Mekonyum analizi.....	21
2.6. Kocaeli ve Çevre Kirliliği.....	23
2.6.1. Sıvı Kirliliği ve Sıvı Atıklar.....	25
2.6.2. Katı Atıklar.....	27
2.6.3. Hava Kirliliği.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma grubu.....	29
3.2. Çalışma planı.....	29

3.3. Mekonyum analizi	31
3.4. İstatistiksel analiz	32
4. BULGULAR	34
4.1. Genel özellikler	34
4.2. Demografik özellikler.....	36
4.3. Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili faktörler.....	38
4.4. Mekonyumdaki metal düzeyleri ile ilgili bulgular	40
4.5. Yerleşim yerleri ile ilgili bulgular	43
4.6. Erken doğum, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
7. ÖZET	62
8. ABSTRACT	63
EK-A ANKET FORMU	64
EK-B ONAM FORMU	66
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGA	Gebelik yaşına uygun (Appropriate for Gestational Age)
Cd	Kadmiyum
Cr	Krom
Cu	Bakır
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	Düşük doğum ağırlığı
Fe	Demir
GA	Güven aralığı
GH	Gebelik haftası
Hg	Civa
İDDDA	İleri derecede düşük doğum ağırlığı
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
IUGR	Intrauterin growth retardation
Maks	Maksimum
Min	Mimumum
Ni	Nikel
OO	Olasılık oranı
Pb	Kurşun
PPROM	Preterm erken membran rüptürü (preterm premature rupture of the membranes)
SGA	Gebelik yaşına göre küçük (small for gestational age)
YDYBÜ	Yenidoğan yoğunbakım ünitesi
Zn	Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2-1 Vücut sıvısındaki konsantrasyona bağlı olarak metallerin etkileri (73)	16
Şekil 2-2 Kocaeli'nin Bölgeleri (98)	24
Şekil 4-1 Prematür ve termlerdeki metal düzeyleri.....	40

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2-1 Erken doğumun risk faktörleri	8
Tablo 2-2 SGA ile ilgili risk faktörleri	10
Tablo 2-3 Temel endüstrilerden atılan metal türleri (73).....	15
Tablo 2-4 Kocaeli'nin sektörlerdeki Türkiye toplamına oranları (98).....	24
Tablo 2-5 İzmit körfezi karasal girdiler eser element düzeyleri (mg/kg) (99)	25
Tablo 2-6 İzmit Körfezi'ne dökülen Dilderesi eser element yükü (99).....	26
Tablo 4-1 Genel özellikler	35
Tablo 4-2 Gebelik haftalarına göre prematüre sayıları	35
Tablo 4-3 Demografik özellikler	37
Tablo 4-4 Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili faktörler	39
Tablo 4-5 Prematüre ve termlerde metal düzeyleri	40
Tablo 4-6 Metal düzeyleri ve gebelik haftası arasındaki ilişki.....	41
Tablo 4-7 Kız ve erkeklerdeki metal düzeyleri.....	41
Tablo 4-8 Anne meslekleri ve metal düzeyleri.....	42
Tablo 4-9 Baba meslekleri ve metal düzeyleri.....	42
Tablo 4-10 SGA doğum ve metal düzeyleri	43
Tablo 4-11 Metallerin birbirleriyle ilişkileri	43
Tablo 4-12 Yerleşim yerlerine göre metal düzeyleri	44
Tablo 4-13 Yerleşim yerlerine göre prematür, term sayıları	44
Tablo 4-14 Erken doğum ile ilişkili prenatal risk faktörleri.....	46
Tablo 4-15 Doğum kilosu ile ilişkili prenatal risk faktörleri	47
Tablo 4-16 Doğum boyu ile ilişkili prenatal risk faktörleri.....	48
Tablo 4-17 Doğum baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri	49
Tablo 4-18 SGA ile ilişkili prenatal risk faktörleri	50
Tablo 5-1 Çalışmamızdaki ve daha önce yapılmış çalışmalarda saptanan metal düzeyleri	53

1. AMAÇ VE KAPSAM

Erken doğum, önemli bir perinatal mortalite ve morbidite nedenidir. Perinatal mortalitenin %75'i ve uzun dönemdeki morbiditenin (nörogelişimsel bozukluklar, solunum ve gastrointestinal sisteme ait sorunlar gibi) %50'den fazlası erken doğum ile ilişkilidir (1). Türkiye'de 1999 yılında yapılmış perinatal mortalite çalışmasında, ölüm nedenlerinin %26'sının erken doğum ve bununla ilişkili sorunlara bağlı olduğu görülmektedir (2).

Son 20 yılda, erken doğum oranları belirgin bir şekilde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erken doğum oranı 1981'de %9,5 iken 2005 yılında %12,7'ye yükselmiştir (1).

Erken doğuma yol açan; (1) anne, fetus veya plasentaya ait, (2) kalıtsal ve (3) çevresel birçok neden vardır. Son yıllarda erken doğumun en sık tartışılan nedenlerinden birisi de çevre kirliliğidir. Yapılan birçok çalışma, çevre kirliliğinin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı (DDA) ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3-18).

Sanayileşmenin ve trafik yoğunluğunun artışıyla beraber, toksik metallerin de çevre kirliliğindeki rolleri artmaktadır. Fabrikaların ve trafiğin yoğun olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda, anne ve/veya yenidoğandan alınan serum, plasenta, saç, mekonyum ve anne sütü örneklerinde toksik metal ve eser element düzeylerinin (civa, kurşun, kadmiyum, arsenik, bakır, çinko, demir gibi) oldukça yüksek olduğu görülmüştür (19-29). Bununla birlikte, toksik metal düzeyleri ile erken doğum ilişkisini gösteren sadece iki adet çalışma bulunmaktadır. Bir tanesinde annedeki serum kurşun düzeyindeki, diğerinde ise gebelik esnasında civaya maruz kalmadaki artış ile erken doğum sıklığının arttığı gösterilmiştir. (27, 30).

Kocaeli, batı Anadolu'da, Türkiye'deki firma ve fabrikaların %17'sini içeren endüstriyel bir ildir. Türkiye'nin en büyük tersanesi ve en büyük lastik fabrikası Kocaeli'de bulunmaktadır. Petro kimya, plastik, lastik, tarım ilaçları,

ilaç hammaddesi, sıvılaştırılmış petrol gazı, demir, çelik, bakır, taşıt araçları, yedek parçalar, çeşitli makineler, kablo, cam, kireç, seramik, yünlü dokuma gibi pek çok sayıda sanayi kuruluşu bu ildedir. Bu sanayi kuruluşları, İstanbul-İzmit arası karayolu boyunca sıralanmış durumdadır. Ayrıca, Kocaeli birçok geniş karayolunun kesiştiği bir noktada bulunmaktadır.

Bu çalışmada; bir sanayi bölgesi olan Kocaeli'de, gebelikleri süresince çevre kirliliğine maruz kalan annelerin bebeklerinden alınan mekonyum örneklerindeki toksik metal (kurşun, kadmiyum) ve eser element (çinko, demir ve bakır) düzeyleri gösterilmiş, bu düzeyler ile erken doğum, gebelik haftasına göre küçük olma (SGA), doğum boyu, baş çevresi ve ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca, mekonyumdaki toksik metal ve eser element düzeyleri ile anne-baba meslekleri ve yerleşim yerleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Erken doğumun risk faktörleri

2.1.1. Erken doğum ile ilgili tanımlar

Dünya sağlık örgütü tarafından, 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre, 42. gebelik haftasından sonra doğanlar ise postmatür olarak adlandırılır (31).

Erken doğumun nedenleri üç ana gruba ayrılabilir;

- (1) Anne ya da fetusa ait bir sorun nedeniyle gelişen erken doğum (%30-35)
- (2) Kendiliğinden erken doğum (membranlar sağlam iken) (%40-45)
- (3) 37. gestasyonel haftadan önce gelişen erken membran rüptürü (*preterm premature rupture of the membranes*) (PPROM) nedeniyle erken doğum (%25-30) (1).

Erken doğanlar, gebelik haftalarına (GH) göre; 28. GH'nın altında (ileri derecede prematüre) (%5), 28-31 GH arasında (çok küçük prematüre) (%15), 32-33 GH arasında (küçük prematüre) (%20) ve 34-36 GH arasında (terme yakın) (%60-70) şeklinde gruplandırılırlar (1).

Yenidoğan bebekler doğum ağırlıklarına göre de sınıflandırılırlar. Doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gr'ın altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gr'ın altında olanlar ise ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA) bebekler olarak tanımlanır (32). İdeal olarak, her bir toplum için DDA tanımları mümkün olduğu kadar genetiksel ve çevresel olarak homojen verilere dayanmalıdır. Ancak genel kabul görmüş tanım bu şekildedir. Son yirmi yılda DDA bebek görülme oranı artmıştır ve bunun da birincil nedeni erken doğum sayısındaki artıştır.

2.1.2. Erken doğum sıklığı

Erken doğum sıklığı, ABD’de yaklaşık %12-13, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerin çoğunda da %5-9 civarındadır (33). Çoğu endüstri ülkesinde erken doğum oranı artmaktadır. ABD’de erken doğum oranı 1981’de %9,5 iken 2005 yılında %12,7’e yükselmiştir. Bu artışın önemli bir nedeni infertilite tedavisindeki gelişmeler ile çoğul gebeliklerin artmasıdır (1).

ABD’de, 2003 yılında meydana gelen canlı doğumların % 7,9 kadarı düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Bunların da yaklaşık %70 kadarını prematürel oluşturur (34).

Erken doğumlar, perinatal mortalitenin %75’ini ve uzun dönemdeki morbiditenin (nörogelişimsel bozukluklar, solunum ve gastrointestinal sisteme ait sorunlar gibi) de %50’den fazlasını oluşturmaktadır (1). Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prematüre doğumların neonatal ölümlerin %70’ini, neonatal morbiditenin ise %75’ini oluşturduğu belirtilmiştir (35).

ÇDDA bebeklerin çoğu prematür bebeklerdir. ABD’ inde ÇDDA bebek oranı %1,4 olsa da, bu bebekler neonatal mortalitenin önemli bir belirleyicisi olup kısa ve uzun dönemdeki morbiditenin de büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar (34). ÇDDA bebeklerin hayatta kalımları direk olarak doğum ağırlığı ile ilişkilidir. 500-600 gr arasındaki bebeklerin yaklaşık %20’si ve 1250-1500 gr arasındakilerin ise %90’ı hayatta kalmaktadır (34). Doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları arttıkça yaşayabilirlik oranları artmaktadır.

Her beş yılda bir yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)’nın 1998 raporunda annelerin %5 kadarı bebeğinin normalden erken doğduğunu belirtmiştir. Yine bu raporda adolesan annelerde erken doğum sıklığının %8 olduğu gösterilmiştir. TNSA 2003’de erken doğumdan bahsedilmemektedir ve TNSA 2008 raporu da henüz yayınlanmamıştır. Ülkemizde henüz erken doğum sıklığı ile ilişkili kesin bir veri yoktur. Türkiye’de 1999 yılında yapılmış perinatal mortalite çalışmasında, ölüm

nedenlerinin %26'sının erken doğum ve bununla ilişkili sorunlara bağlı olduğu görülmektedir (2).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 verilerine göre 1998'de neonatal ölüm hızı ‰26, bebek ölüm hızı ‰43 iken 2003 yılında ‰17 ve ‰29 bulundu. Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 1998'de neonatal ölüm hızı ‰ 37,4, bebek ölüm hızı ‰ 62,2 iken 2003 yılında ‰20 ve ‰36 olarak rapor edildi.

2.1.3. Erken doğumun risk faktörleri

Erken doğumu önceden haber veren risk faktörlerinin tanımlanması; riskli hamilelerin tespitini ve gerekli olan tedaviye erken başlanmasını sağlayabilir (1). Erken doğumun nedenleri çok faktörlüdür; anneye ve fetusa ait özellikler bir arada olabilir (Tablo 2-1) (1).

Anneye ait risk faktörleri

Annenin ırksal özellikleri erken doğum açısından önemlidir. Erken doğum oranı siyah kadınlarda ‰16-18 iken beyaz kadınlarda ‰5-9 civarındadır. Doğu Asyalı ve Hispanik kadınlar düşük erken doğum oranına sahiptirler. Erken doğum ile ilişkili diğer demografik özellikler ise düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim durumu, küçük ve ileri anne yaşı ve anne-babanın ayrı olmasıdır (1, 36).

Düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerde; annede yetersiz beslenme, anemi ve kronik hastalık; yetersiz doğum öncesi bakım; ilaç kötüye kullanımı; doğum ile ilgili komplikasyonların ve annenin daha önceki gebelikleriyle ilgili sorunların (düşük, ölü doğum, prematüre ya da DDA bebek doğurma) görülme oranları daha yüksektir (34, 37, 38).

Annenin iş hayatı ve fiziksel aktivitesinin erken doğum ile ilişkisini göstermek için yapılan çalışmalarda birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. İş hayatı ile ilgili risklerin araştırılması, karışan diğer faktörler

nedeniyle zordur. Bununla birlikte uzun çalışma saatleri ve fiziksel olarak ağır şartlarda çalışmak muhtemelen erken doğum ile ilişkilidir (1).

İki gebelik arasındaki sürenin kısalığı erken doğum riskini arttırmaktadır. Annenin iki gebeliği arasında 6 aydan az bir zaman farkı varsa erken doğum riskinde 2 katı artış görülmektedir (1).

Obezite erken doğum için koruyucu olabilir iken gebelik öncesindeki düşük vücut kitle indeksi kendiliğinden erken doğum için yüksek risk oluşturmaktadır. Ancak obez kadınlarda da preeklampsi ve diyabete bağlı erken doğum riski artmaktadır (1).

Erken doğum yapmış bir kadında bunun tekrarlama riski, önceki doğumun çoğul olup olmaması ve GH'sına bağımlı olarak %15 ile %50 arasında değişmektedir (1).

Gebelik ile ilgili faktörler

Çoğul gebelik (bebeklerin %2-3 kadarını oluşturur) erken doğum için ciddi risk faktörüdür. Tüm erken doğumların %15-20'sini oluşturur. İkizlerin %60'ı erken doğar (1).

Plasenta yırtılması ya da plasenta previa yüksek oranda erken doğuma yol açmaktadır. Polihidramniyos ve oligohidramniyos da erken doğum ve PPRM ile ilişkilidirler (1).

Servikal kısalık erken doğum için bir risk faktörüdür (1). Konjenital servikal zayıflık, cerrahi ya da travma sonrasında meydana gelen servikal yetmezliğin de erken doğum ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (1, 39). Uterusun anomalileri (septum varlığı gibi) de erken doğum nedeni olabilir. Annenin tiroid hastalıkları, astım, diyabet ve yüksek tansiyon gibi hastalıkları komplikasyonları nedeniyle erken doğuma yol açabilir (1, 40).

Sosyodemografik, medikal ve davranışsal risk faktörlerinin etkilerine göre uyarlandıktan sonra bakıldığında, yüksek düzeyde psikolojik ya da

sosyal strese maruziyetin erken doğum riskini 2 katı arttırdığı görülmüştür (41, 42).

ABD'de gebe kadınların %20-25 kadarı sigara içer ve bunların %12-15'i gebeliğin başından sonuna kadar buna devam eder. Sigara kullanımı erken doğum riskini 2 katı kadar arttırmaktadır (43). Fazla miktarda alkol tüketimi de erken doğum ile ilişkilidir (1).

Mikrobiyolojik çalışmalar erken doğumların %25-40 kadarının intrauterin enfeksiyonlara bağlı olabileceğini göstermektedir. Geleneksel kültür yöntemleri ile intrauterin enfeksiyon tanısı koymak zor olduğu için oran daha da fazla olabilir (1). İntrauterin enfeksiyonların erken doğuma yol açma mekanizması immün sistemin aktivasyonu ile ilişkilidir. Mikrobiyal endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinler prostoglandin, fibronektin ve diğer inflamatuvar medyatörlerin üretimini uyarır. Bu medyatörler uterus kasılmalarını başlatır ve fetal membranlara zarar vererek PPROM'a yol açarlar (1, 44, 45). Bakteriyel vajinosis, mekanizması bilinmemekle birlikte erken doğum oranında 1,5-3 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (1). Klamidya, sifiliz ve gonore enfeksiyonları da muhtemelen erken doğum ile ilişkilidir (1, 46). Pyelonefrit, asemptomatik bakteriüri, pnömoni, apandisit gibi genital olmayan çeşitli enfeksiyonlar da erken doğum ile ilişkilidir (1). Periodontal hastalık ile ilgili çok sayıda çalışma vardır ve bunların bazıları, diğer faktörlerden bağımsız olarak erken doğum riskinde artışa işaret etmektedir (1).

Biyolojik ve genetik faktörler

Erken doğum ve PPROM'un genetik bileşenleri de vardır. Kız kardeşi erken doğum yapan kadınlarda %80 gibi yüksek bir oranda erken doğum görülme riski vardır (1). Erken doğum ve PPROM ile ilişkili çok sayıda genetik polimorfizim çalışılması vardır (47). Özellikle inflamatuvar cevapta, kollajen sentezinde ve yıkımında rol alan genler, TNF α geni taşıyıcılığı, IL-6 polimorfizmi ve fibronektin üzerinde çalışılmaktadır (1, 47)

Tablo 2-1 Erken doğumun risk faktörleri

Anneye ait risk faktörleri
Irksal özellikleri Düşük sosyoekonomik düzey Düşük eğitim durumu Adolesan ve yaşlı anne Anne babanın ayrı olması İş hayatı ve fiziksel aktivite Yakın aralarla doğum yapmış olma Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin düşük olması Daha önce erken doğum yapmış olması Kronik hastalık (diyabet, yüksek tansiyon)
Gebelik ile ilgili faktörler
Çoğul gebelik Preeklampsi, eklampsi Erken membran rüptürü Plasenta ile ilgili sorunlar Polihidramniyos, oligohidramniyos Karın ameliyatı Annenin tansiyon yüksekliği, diyabet gibi hastalıkları Yüksek düzeyde psikolojik ya da sosyal stres Sigara, alkol kullanımı İntrauterin enfeksiyonlar Bakteriyel vajinozis ve diğer genital enfeksiyonlar Genital olmayan enfeksiyonlar Periodontal hastalık Uterusun anomalileri Uterus kontraksiyonlarının sıklığı Servikal kısalık, servikal yetmezlik
Biyolojik ve genetik faktörler
Sitokinler Kemokinler Östradiol Fetal fibronektin TNF α , IL-6 polimorfizmleri
Diğer
Fetal distres Çevresel nedenler (hava, su, toprak kirliliği gibi)

2.2. Gebelik yaşına göre küçük bebek

Gebelik yaşına göre küçük bebek “Small for Gestational Age” (SGA) ile intrauterin büyüme geriliği (İUBG) terimleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılır. Bu iki terim birbiriyle yakın ilişkili olmakla beraber tamamen eş anlamlı değildirler. İUBG fetal büyüme hızının normalden az olması ve fetusun genetik büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır (37). SGA bebekler ise klasik olarak doğum ağırlığı, ortalamanın 2 standart deviasyondan daha fazla altında olanlar ya da bir topluma özel gebelik haftası-doğum ağırlığı eğrisinin 10. persentilinin altında olanlar şeklinde tanımlanır (37). İUBG, SGA bebeklerin meydana gelmesine yol açar, ancak her İUBG olan bebek SGA değildir.

İUBG görülme sıklığının, tüm toplumda %3 ile %7 arasında olduğu sanılmaktadır (48). ABD’nde, DDA bebek sıklığı 2003 yılında % 7,9 kadardır. Bunların yaklaşık %30 kadarı, miadında doğmuş ve İUBG’i olan bebeklerdir. Toplumlarda %10’dan daha fazla olan DDA bebek oranlarında, prematüreliliğin katkısı azalırken, İUBG’nin katkısı artar. Gelişmekte olan ülkelerde, DDA bebeklerin yaklaşık %70’i İUBG olan bebeklerdir (34).

SGA bebekler, gebelik yaşına uygun gelişimi olan “*Appropriate for Gestational Age*”(AGA) bebeklere kıyasla daha yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptirler. SGA’nın doğum sonrası akut sorunları olan perinatal asfiksi ve yenidoğanın uyum sorunlarının (hipotermi, hipoglisemi gibi) görülme riski, tüm gebelik haftalarında artmıştır. Perinatal mortalite hızı, SGA bebeklerde, AGA bebekler ile karşılaştırıldığında 10-20 kat artmıştır. Ayrıca preterm SGA’lar, AGA eşleri ile karşılaştırıldıklarında nörogelişimsel sorunlar açısından artmış riske sahiptirler (38).

SGA doğum ile ilgili risk faktörleri, hem erken doğum hem de İUBG risk faktörleri ile benzerdir (Tablo 2-2). İUBG’de azalmış fetal büyüme hızı uygun

olmayan intrauterin çevreye bir adaptasyondur ve sonucunda metabolizmada, büyüme ve gelişmede çeşitli değişimler meydana gelir (38).

Fetal büyümedeki sorunlar gebeliğin erken ya da geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Erken dönemde başlayanlar, ağırlık, boy ve baş çevresini eşit oranda etkiler ve simetrik büyüme geriliği ile sonuçlanır. Genetik hastalıklar (trizomiler, diğer kromozomal hastalıklar, yapısal), konjenital viral enfeksiyonlar, bazı konjenital metabolik hastalıklar ve intrauterin ilaç maruziyeti gibi nedenler simetrik büyüme geriliğine yol açarlar. Gebeliğin geç döneminde başlayan ve asimetrik büyüme geriliğine yol açan sorunlar ise uteroplasental fonksiyon bozukluğu (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diyabet) ve besin eksiklikleridir. Bu vakalarda yeterli besin ve oksijen sağlanana kadar, genelde 3. üç aylık gebelik dönemine kadar fetal büyüme normaldir. Bu fetuslarda kısmen boy ve baş çevresi korunurken kilo alımları azalır (38).

Tablo 2-2 SGA ile ilgili risk faktörleri

Irksal özellikler
Düşük sosyoekonomik düzey
Annenin boyuna göre kilosunun düşük olması
Annenin kendi doğum ağırlığının düşük olması
Annenin kısa boylu olması
Daha önce düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmuş olması
Hamilelik sırasında ve hamilelikten önce annede beslenme yetersizliği olması
Annenin yaşı (< 16, > 35)
Uterusa ve servikse ait anomaliler
Çoğul gebelik
Preeklampsi ya da hipertansiyon
Annenin kronik hastalıkları
İntrauterin enfeksiyon
Plasental yetersizlik; göbek bağındaki anomaliler
Hamilelik sırasında ağır fiziksel çalışma koşulları
Deniz seviyesinden yüksekte yaşama
Sigara, alkol ve ilaç kullanımı
Konjenital enfeksiyonlar (sitomegalik inklüzyon hastalığı, konjenital rubella, sifiliz)
Konjenital anomaliler-sendromlar
Radyasyon
Hava kirliliği, çevresel kimyasallar

2.3. Çevresel faktörlerin fetus üzerine etkileri

Çocuğun doğum öncesi çevresi anne vücudu ve rahimdir. Bireyin genetik yapısı birçok özelliklerinin belirlenmesinde katkıda bulunur. Ancak tek etken genetik yapı değildir. Bu gelişme sırasında çevresel faktörlerin de çok önemli etkileri bulunmaktadır. Örneğin, yenidoğanların doğum ağırlığındaki farklılıkların büyük oranda çevresel etmenlerle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Gebelikleri sırasında, kirli havanın inhalasyonu, direk cilt teması sonucunda toksinlerin ciltten emilmesi, kontamine gıda ve suların içilmesi gibi çeşitli yollarla çevresel toksik maddelere maruz kalan annelerin bebeklerinde önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır.

2.3.1.Hava kirliliğinin fetus üzerine etkileri

Yüksek düzeyde hava kirliliğine maruz kalan gebelerin kanlarındaki toksik maddeler, plasenta ve göbek kordonu aracılığıyla fetal dolaşıma geçerler. Fetüs ve bebekler, fizyolojik olarak henüz yeterince olgunlaşmamış olmaları ve maruziyetten sonraki yaşam sürelerinin daha uzun olması nedeniyle hava kirliliğinden erişkinlere kıyasla çok daha fazla etkilenirler. Son dönemlerde yapılan çalışmalar hava kirliliğinin intaruterin ölümlere, konjenital defektlere, erken doğum ve fetal büyüme ve gelişme geriliğine neden olabildiğini göstermiştir.

Hava kirliliğinin DDA ve/veya erken doğuma yol açma mekanizmalarından bazıları (49);

- Annenin hava kirliliği nedeniyle geçirdiği ağır solunum yolu enfeksiyonları erken doğuma neden olabilir.
- Hava kirliliğine bağlı olarak annenin hava yollarında oluşan enflamatuar olayların umbilikal ve plasental kan akımında ve fetal büyüme için gerekli olan transplasental glukoz ve insülin geçişinde azalmaya yol açması DDA'na neden olabilir.

- Karbon monoksit (CO) akut veya kronik maruz kalma sonucunda oluşan karboksi hemoglobin uterus oksijen transportunu azaltır (9).
- Poliaromatik hidrokarbonlar (PAH) DNA transkripsiyonunu azaltıp apoptozisi aktive ederek veya plasental büyüme faktörü reseptörlerine bağlanıp oksijen ve besin maddelerinin değişimini azaltarak etkili olabilirler.
- Nitrojen dioksit, maternal ve fetal lipid peroksidasyonunun artışına ve böylece erken doğuma neden olabilir.

ABD'den ve diğer ülkelerden bildirilmiş, sülfür oksit, ozon ve parçacıklı maddeler "*particulate matter*" üzerinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda hava kirliliğinin, erken dönemde fetusun kaybı (14), DDA ve erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3-18). Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte hava kirliliğine bağlı inflamatuvar süreç ve oksidatif stres ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hava kirliliği, özellikle parçacıklı madde ve sülfür oksit düzeyleri ile bebek ölüm hızı arasında da önemli bir ilişki olduğu görülmüştür (18).

Dummer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hava kirliliğinin spina bifida ve anensefali gibi konjenital defektlerin oluşumunda artışa neden olabileceği gösterilmiştir (50). Ritz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise özellikle kalbin oluşumunun gerçekleştiği gebeliğin 2. ayında CO ve ozona maruz kalmanın kalp anomalileri oluşması riskini arttırdığı gösterilmiştir (51).

2.3.2. Trafik yoğunluğunun fetus üzerine etkileri

Zeka ve arkadaşları, ABD'nin kuzeydoğusunda (Massachusetts) yaptıkları çalışmada trafik yoğunluğundan kaynaklanan hava kirliliğinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (10).

ABD'nin Los Angeles şehrinde 1994-96 yılları arasında yapılan bir epidemiyolojik vaka-kontrol çalışması, ikamet edilen yerin trafik yoğunluğu

fazla olan yollara yakınlığı ile erken doğum ve DDA sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada, anneleri yüksek düzeyde trafik ilişkili çevre kirliliğine maruz kalan bebeklerde erken doğum (hem normal hem SGA) ve term DDA doğum riskinde yaklaşık %10-20 kat artış olduğu gösterilmiştir (52).

2.3.3.Sigaranın fetus üzerine etkileri

Sigaranın içerisinde 3000'den fazla kimyasal madde vardır ve bunların çoğunun biyolojik etkileri bilinmemektedir. Hem nikotin hem de karbonmonoksit güçlü vazokonstriksiyon yapar, plasentaya zarar verir ve uteroplental kan akımını azaltırlar (53, 54).

Annenin sigara içmesi ortalama doğum ağırlığını azaltır ve erken doğum, plasenta previa, plasentanın ayrılması, DDA, perinatal mortalite ve bebek ölümü gibi ciddi sorunlarda artışa neden olur. DDA üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, çevrelerinde sigara dumanına maruz kalan annelerin bebeklerinde riskin orta ya da hafif düzeyde arttığını göstermektedir (55, 56).

2.3.4.Toksik metallerin fetus üzerine etkileri

Çevresel toksik metallerin, özellikle civa ve kurşun maruziyetinin fetus üzerine etkileri eski yıllardan beri çalışılmaktadır. İlk etkiler kurşuna maruz kalan annelerde gözlenmiş, bu annelerde düşük, ölü doğum, erken yenidoğan ölümü, yaşayan çocuklarda konvulziyonlar rapor edilmiştir (57-59). Kurşun gibi diğer toksik metaller de fetusun gelişimini etkilemektedirler (60).

Plasenta, bazı toksik maddelerin (kadmiyum gibi) kısmen fetusa geçişini önleyen bir bariyerken diğer toksik maddelere (kurşun, civa gibi) karşı fetusu çok fazla koruyamaz (20, 61). Ayrıca, bu toksik metallerin plasentada birikimi plasenta fonksiyonunun ve dolayısıyla besin transportunun bozulmasına yol açar.

Plasentanın mitokondrilerden zengin bir yapıda olması nedeniyle hamilelik oksidatif strese yatkın olunan bir dönemdir. Hamilelikte kurşun,

arsenik ya da kadmiyum gibi toksik metallere maruz kalındığında oksidatif stresin arttığı rapor edilmiştir (61). Plasental oksidan-antioksidan dengesinin bozulması lipoperoksidasyon ürünlerinin dolaşıma salınmasına, bunların endotelial hücre membranlarına zarar vererek preeklampsi, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon gibi durumların ortaya çıkmasına neden olabilir (61).

DDA bebeklerin plasentalarında, normal doğum ağırlıklı bebeklerin plasentaları ile karşılaştırıldığında arsenik, kadmiyum ve kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61). Gebelik sırasında, kan kurşun düzeyinin yüksek olması durumunda ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$) erken doğum, DDA ve SGA doğum riskinde artış olduğu bildirilmiştir (30, 62). Kadmiyumun intrauterin büyümeyi etkilediğine dair bir hayvan çalışmasında; kadmiyuma maruz bırakılan gebe sıçanların yavrularının daha küçük ve anemik doğdukları görülmüştür (22).

Fetal ve postnatal erken dönemde, civa, kadmiyum ve kurşun birikimi özellikle böbreklerde olmaktadır. Bu birikim, hücresel aktiviteyi bozarak, metallerin atılımında azalmaya yol açar ve böbrek dışındaki diğer organların da zarar görmesi yoluyla artmış mortalite ile sonuçlanabilir (63).

Gebeliğin ilk üç ayında toksik kimyasallara (boya, sprey gibi) maruz kalan annelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalığı sıklığının arttığı görülmüştür (64).

Çevrenin önemli kirleticilerinden olan toksik metallerin çoğu ve pestisitler nörotoksiktirler (65, 66) ve nöronların proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması, sinaptogenezis, miyelinizasyon ve apoptozisi üzerine direk etkilidirler (27, 67-69). Bu toksik maddelerin bazıları da endokrin bozuculardır, hormonların ve nörotransmitterlerin yerine geçerler (27).

Perinatal dönemde oluşmuş nörolojik hasarlar bebeğin bundan sonraki hayatını oldukça fazla etkiler. Bununla birlikte, annenin gebelikte çevresel toksinlere maruz kaldığı durumların çoğunda, yenidoğan bebekte saptanabilen bir bulgu yoktur. Son yıllarda gelişimsel, öğrenme ve

davranışsal sorunları olan çocukların (mental gerilik, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite ve otizm) sayısında artış dikkati çekmektedir ve bunda çevresel toksinlerin katkısı olabileceği düşünülmektedir (27, 70-72).

2.4. Toksik metal ve eser elementler

Metaller, biyolojik olaylara katılıp katılmamalarına göre toksik metal ve yaşamsal (eser element) olarak sınıflandırılabilirler. Yaşamsal olmayan toksik metaller çok düşük düzeylerde bile zehirleyicidirler (civa gibi). Yaşamsal metallerin (bakır gibi) ise insan vücudunda belirli bir düzeyde bulunmaları ve düzenli olarak besinler yoluyla alınmaları zorunludur. Ancak bunlar da fizyolojik ihtiyaçlarının üzerindeki miktarlarda alındıklarında insan vücudu için toksik etkilidirler (73).

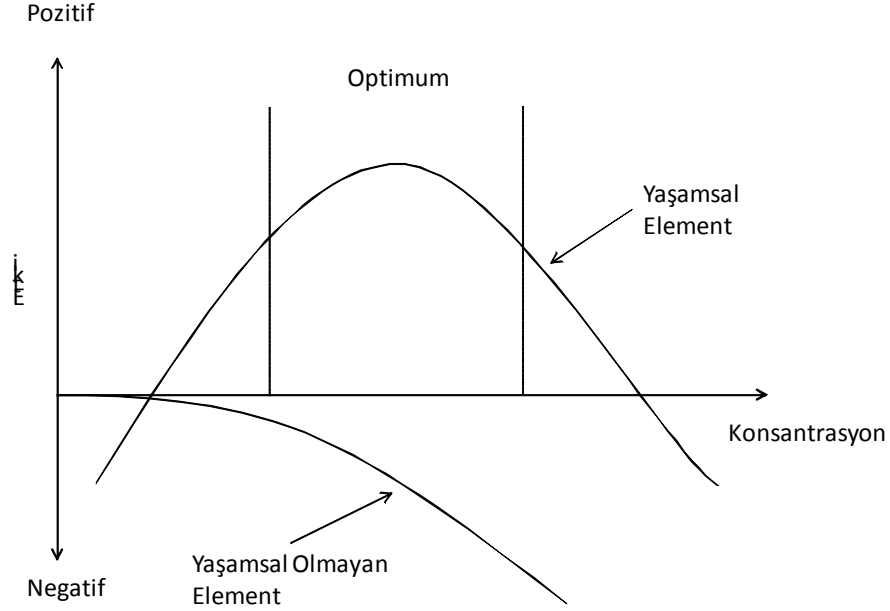
Toksik metaller ve eser elementlerin çevreye yayılımında etken olan en önemli endüstriyel faaliyetler çimento üretimi, demir çelik sanayi, termik santraller, cam üretimi, çöp ve atık çamur yakma tesisleridir. Tablo 2-3'de temel endüstrilerden atılan metal türleri genel olarak gösterilmiştir. Havaya atılan toksik metaller ve eser elementler, sonuçta karaya ve buradan bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara ulaşırlar ve aynı zamanda hayvan ve insanlar tarafından havadan aerosol olarak veya toz halinde solunurlar. Ağır metaller ve eser elementler, endüstriyel atık suların içme sularına karışması yoluyla veya ağır metallerle kirlenmiş parçacıkların tozlaşması yoluyla da hayvan ve insanlar üzerinde etkin olurlar (73).

Tablo 2-3 Temel endüstrilerden atılan metal türleri (73)

Endüstri	Cd	Cr	Cu	Hg	Pb	Ni	Zn
Kağıt Endüstrisi	-	+	+	+	+	+	-
Petrokimya	+	+	-	+	+	-	+
Klor-alkali üretimi	+	+	-	+	+	-	+
Gübre Sanayi	+	+	+	+	+	+	+
Demir-Çelik Sanayi	+	+	+	+	+	+	+
Enerji Üretimi (Termik)	+	+	+	+	+	+	+

Şekil 2-1'de görüldüğü üzere toksik metaller (yaşamsal olmayan element) en düşük konsantrasyonda bile negatif etkiye sahipken, eser

elementlerin, belli bir konsantrasyon sınırını aştıktan sonra negatif etkileri başlamaktadır (73).



Şekil 2-1 Vücut sıvısındaki konsantrasyona bağlı olarak metallerin etkileri (73)

2.4.1. Toksik metaller

Kurşun (Pb)

Kurşun, Roma İmparatorluğunda su borularında, su saklama haznelerinde kullanılmıştır ve günümüz bilim adamları ve tarihçiler bu kullanım şeklinin Roma İmparatorluğunun sonunu hazırladığı görüşünü ortaya atmaktadırlar. Kurşun zehirlenmesi sonucu, yönetici sınıfının düşünme kapasitesinin düşmesi, doğum oranlarındaki azalış ve kısalan yaşam süresinin bu çöküşün temelini oluşturduğu iddia edilmektedir.

Kurşun insan faaliyetleri ile ekolojik sisteme en önemli zarar veren ilk metal olma özelliği taşımaktadır. 1920' lerde kurşun bileşikleri (Kurşuntetraetil $Pb(C_2H_5)_4$) benzine ilave edilmeye başlanmıştır ve bu kullanım alanı kurşunun ekolojik sisteme yayınımlarında önemli rol oynar (227.250 ton/yıl ABD).

Kurşunlu benzin ve boya maddelerinin yanı sıra yiyecekler ve su da kurşun kaynağı olabilmektedir. Özellikle endüstriyel ve şehir merkezlerine yakın yerlerde yetişen yiyecekler; tahıllar, baklagiller, bahçe meyveleri ve birçok et ürünü bünyesinde normal seviyelerin üzerinde kurşun bulundurur. Su borularında kullanılan kurşun kaynaklar ve eski evlerde bulunan kurşun tesisatlarda, kurşunun suya karışmasına sebep olabilmektedir. Kozmetik malzemelerde bulunan birçok pigment ve diğer ana maddelerde kurşun bulundurulur. Diğer taraftan sigara ve böcek ilaçları da kurşun kaynakları arasında sayılabilirler. Kurşun maruziyeti en çok akümülatör ya da otomobil radyatörü yapım ve onarımında çalışanlarda görülmektedir.

Bebeklik ve çocukluk döneminde yüksek kan kurşun düzeyi dikkat eksikliği, okul performansında azalma, saldırganlık ve davranış bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (27). Endüstriyel seviyelerdeki kronik kurşun maruziyeti böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ile ilişkilidir (63).

Dünya sağlık örgütü sınıflandırmasına göre kurşun 2. sınıf kanserojen gruptadır. Yapılan hayvan çalışmalarında kurşuna maruz kalan fare ve sıçanların böbreklerinde karsinoma geliştiği gösterilmiştir (74).

Kadmiyum (Cd)

Endüstride kadmiyumun ilk kullanımı 1829 yılındadır. 1871 yılından sonra özellikle kırmızı, turuncu ve sarı renkli boyalarda kullanılmaya başlamasıyla beraber yaygınlaşmış ancak 1970'lerde toksisitesinin anlaşılması üzerine de üretimi ve kullanımı azaltılmaya başlanmıştır (75).

Günümüzde kadmiyum endüstriyel olarak nikel/kadmiyum pillerde, korozyona karşı özellikle denizel koşullara dayanımı nedeniyle gemi sanayiinde çeliklerin kaplanması, boya sanayiinde, PVC stabilizatörü olarak, alaşımlarda ve elektronik sanayiinde kullanılır. Kadmiyum fosfatlı gübrelerde, deterjanlarda ve rafine petrol türevlerinde, ayrıca önemli miktarda gümüş kaynaklarda ve sprey boyalarda da kullanılmaktadır.

Sigara önemli bir kadmiyum kaynağıdır. Bir adet sigara 1-2 µg kadmiyum içerir. Sigara içen annelerin plasentalarında kadmiyum ve kurşun düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (24).

Kadmiyum diğer ağır metaller içinde suda çözünme özelliği en yüksek olan elementtir. Bu nedenle doğada yayılım hızı yüksektir. İnsan vücudunda da tüm dokulara yayılır, özellikle böbrek ve karaciğerde birikir. İnsan vücudundaki yarılanma ömrü 10 - 30 yıl arasında değişir (75). Kronik kadmiyum zehirlenmesinde böbrek hasarı ve idrarda düşük moleküllü protein atılımı görülür.

Dünya sağlık örgütü sınıflandırmasına göre kadmiyum 1. sınıf kanserojendir (73). Fare, sıçan ve tavuklarda yapılan çalışmalarda enjeksiyon bölgesinde sarkoma ve testislerde teratoma görüldüğü bildirilmiştir. İnsanlarda da akciğer ve prostat kanserlerine yol açabilmektedir (74).

2.4.2.Eser elementler (çinko, demir ve bakır)

Çinko

Çinko, insanlar, tüm bitki formları ve hayvan yaşamları için önemli yaşamsal elementlerden biridir (günlük doz 10 – 20 mg). Gelişme, deri bütünlüğü ve fonksiyonu, yumurta olgunlaşması, bağışıklık gücü, yara iyileşmesi ve karbonhidrat, yağ, protein, nükleik asit sentezi gibi çeşitli metabolik olaylar için gereklidir. Alkol dehidrojenaz, karbonik anhidraz ve karboksipeptidaz gibi 70'ten fazla metaloenzim fonksiyonu için ko-enzim bileşeni olarak gereklidir. Fizyolojik miktarlardaki çinko kadmiyum, civa ve kurşun gibi diğer ağır metal iyonlarının zehirleyici etkilerini azaltmaktadır (76).

Çinko kaplamalar, çelik yapılar için çok iyi korozyondan korunma sağlarlar ve bu özellik en önemli kullanım alanını oluşturur. Diğer taraftan düşük ergime sıcaklığına sahip olduğundan karmaşık bileşenlerin basınçlı kalıp dökümünde ve pirinçte alaşım elementi olarak kullanılmaktadır. Çinko

beyazı veya Çin beyazı olarak bilinen çinko oksit (ZnO), boya pigmenti olarak kullanılır. Çinko silgi, ahşap koruyucu ve merhem yapımları için de gereklidir.

Çinko metali ve birçok bileşiği diğer ağır metallerle karşılaştırıldığında düşük zehirlilik etkisi gösterirler. Çinko tuzlarının toksikliği çinkodan daha fazla, yapısında bulunduğu bileşiğin anyonik kısmının toksikliğine bağlıdır. Örneğin; çinko kromatın ($ZnCrO_4$) yüksek zehirleyici ve kanserojen özelliği Zn^{2+} yüzünden değil anyonik CrO_4^{2-} bileşeni sebebiyledir (76).

Demir

İnsan vücudunda toplam 4 gr. kadar bulunmasına karşın biyolojik yönden oldukça önemli ve eksikliğinde ciddi sorunlara yol açan bir elementtir. Demirin vücuttaki en önemli görevi hemoglobin ve miyoglobin yapımıdır. Enerji üretimi ve protein metabolizmasına etkili birçok enzim (katalaz ve peroksidaz gibi) için demir gereklidir. Karnitine olan etkisi ile yağ asitlerinin metabolizmasında etkilidir.

Demir, endüstride sık kullanılan bir metaldir. Demir-çelik ve kağıt fabrikalarında, petrol sanayilerinde ve daha birçok alanda çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır.

Demirin vücutta depolanabilir olması fazla alındığında sorun olabilecek bir durumdur. Aslında kan kaybı olmadığı takdirde dışarıdan alınması gereken demir miktarı oldukça azdır. Demir fazlalığında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, bulantı, kusma, nefes darlığı gibi yakınmalar, karaciğerde siroza kadar giden değişiklikler, kalp kasında depolanan demir nedeniyle kalp çalışmasında sorunlar meydana gelir.

Bakır

Bakır vücut fonksiyonları açısından önemli olmakla beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Erişkin insanlarda ortama 50 – 120 mg bulunan bakır, amino asitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki reaksiyonlarının

vazgeçilmez ögesidir. Birçok enzim ve proteinin yapısında bulunan bakır, demirin fonksiyonlarını yerine getirmesinde aktivatör görevi üstlenir.

Bakırın bitkiler ve canlılar üzerindeki etkisi, kimyasal formuna ve canlının büyüklüğüne göre değişir. Küçük ve basit yapıları canlılar için zehir özelliği gösterirken büyük canlılar için temel yapı bileşenidir. Bu nedenle bakır ve bileşikleri fungusit, biosit, anti bakteriyel madde ve böcek zehiri olarak tarım zararlılarına ve yumuşakçalara karşı yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, otomotiv, basınçlı sistemler, borular, vanalar, elektrik santralleri ve elektrik, elektronik gibi çeşitli endüstrilerde de değişik amaçlarla kullanılmaktadır.

Bakır, ağır metal kirlenmesi olan çevrelerde çok miktarda bulunan bitki, hayvan ve insanlara belirli düzeylerin üzerinde zehirlilik etkisi gösteren metallere birisidir. Bakırın fazla alınması halinde, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, yaygın kas ağrıları gibi belirtiler ortaya çıkar. Zihinsel kusurlar ile koma ve ölüm de görülebilir (76).

2.5. Mekonyum

Mekonyum, yenidoğanın ilk dışkısidir. İntestinal epitelyal hücreler, lanugo, mukus, amniyon sıvısı, safra ve sudan oluşur. Mekonyum, yapışkan kıvamda, koyu siyah renkte ve kokusuzdur. Mekonyum, anneden fetusa transplasental olarak geçen çoğu element ve toksik maddelerin de deposudur. Fetus tarafından metabolize edilen birçok madde, anne karnındaki yaşamı boyunca fetusun intestinal sisteminde birikir. Bu nedenle mekonyum analizi, fetusun maruz kaldığı toksik madde, mineral ve element seviyelerini değerlendirmede kullanılabilir (19, 23, 77-83).

Mekonyumdaki element miktarı; (I) elementlerin plasental transport oranı ve bu konudaki maternal yeterliliği, (II) besinlerin fetusa transferi, kullanılması ve fetal dokulara dağılımı arasındaki dengeyi ve (III) ekskresyon kapasitesini yansıtabilir.

Mekonyumda, ağır metallerin (kurşun ve kadmiyum) normal şartlarda hiç bulunmaması gerekir, bunların az miktarda bulunmaları bile patolojiktir. Eser elementlerin ise, kuru mekonyumda, 100 µgr/gr'dan (%0,01) daha fazla olması toksisiteyi gösterir (19, 79).

2.5.1. Mekonyum analizi

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, annenin ve fetusun çevresel toksinlere ne kadar maruz kaldığının tespitinde, genelde anneden ve korddan alınan kan örnekleri ve annenin saçı gibi materyaller kullanılmıştır. Daha yakın geçmişteki çalışmalarda ise mekonyum; fetusun yasa dışı ve yasal ilaçlara (84-89), alkol ve nikotin metabolitlerine (90-93), besin katkı maddelerine (88), çevresel toksinlere (94-96), toksik metallere (kurşun, kadmiyum, civa, arsenik gibi) (19, 27, 28) ve pestisitlere (27) ne kadar maruz kaldığını tespit etmek için analiz edilmiştir.

Anneye yapılan anket, çevresel etkilere maruz kalmanın tespitinde sınırlı kalmaktadır. Kandaki toksinlerin, metabolizması, dokulardaki dağılımı

ve ekskresyonu sürekli dinamik bir durumdadır. Yenidoğan bebeğin kanında çalışılan toksik metal ve eser element düzeyleri, toksik metallere maruziyetin derecesini ya da eser element fazlalık ve eksikliğini doğru yansıtmayabilir (19, 97). Çevrenin önemli kirleticilerinden olan pestisitler, yüksek lipit çözünürlükleri nedeniyle yağ dokusunda birikirler. Toksinler, cilt altı yağ dokusunda ölçülmüştür, fakat bu invaziv bir yöntemdir. Plasenta gibi daha kolay ulaşılabilen dokular ise bu organlarda toksinlerin az depolanması nedeniyle yeterli olmamıştır (27). Bazı örneklerde, yenidoğan saçı analiz edilmiştir, fakat saç örneği alınması invazivdir ve bazı bebekler çok az miktarda saç ile doğarlar. Fetusun çevresel toksinlere maruziyetini analiz etmek için kullanılacak ideal materyal, kolayca ve non-invaziv bir şekilde elde edilebilen ve gebelik boyunca toksinlere uzun süre maruz kalmanın etkilerini gösterebilecek bir madde olmalıdır. Mekonyum, bu amaç için idealdir (27).

2.6. Kocaeli ve Çevre Kirliliği

Kocaeli, batı Anadolu'da İstanbul'a 60 km uzaklıkta bir il olup, Türkiye'deki firma ve fabrikaların %17'sini içeren endüstriyel bir bölgedir. Yüzölçümü bakımından 81 il arasında bölgedeki en küçük üçüncü il olmasına rağmen (Türkiye'nin kara yüzölçümünün %0.45'i) ülkenin endüstriyel üretimine %12,8 gibi önemli bir oranda katkı sağlar. Endüstrileşmesi 1960'lı yıllarda başlamış ve sonraki yıllarda ivme kazanarak devam etmiştir (98).

Türkiye'nin en büyük tersanesi ve en büyük lastik fabrikası bu ildedir. Petro kimya, gübre, plastik, lastik, tarım ilaçları, ilaç hammaddesi, sitrik asit, sıvılaştırılmış petrol gazı, demir, çelik, bakır, valf ve alüminyum ürünleri ile elektrik motorları, taşıt araçları, yedek parçalar, çeşitli makineler, kablo, cam, kireç, seramik, yünlü dokuma, deri, glikoz tesisleri gibi çok sayıda sanayi kuruluşu bu ildedir. Bu sanayi kuruluşları, İstanbul-İzmit arası karayolu boyunca sıralanmış olup, özellikle Dilovası, Körfez ve Derince mevkilerinde yoğunlaşmaktadırlar.

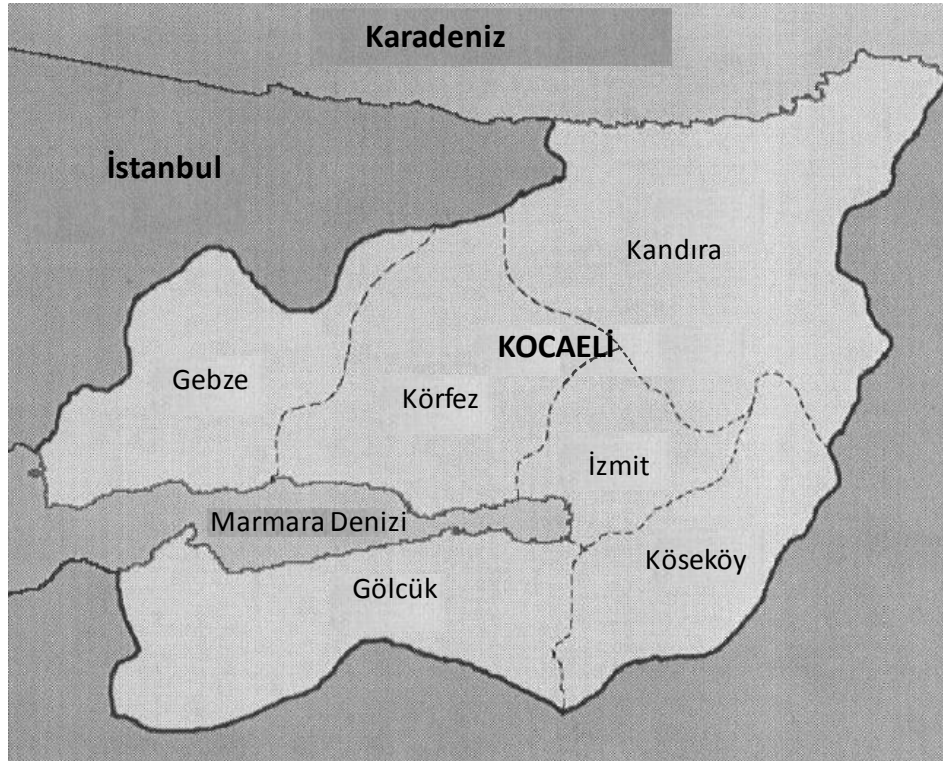
Kocaeli birçok geniş karayolunun kesiştiği bir noktada bulunur. Avrupa'yı Asya'ya bağlayan D-100 karayolu (E-5), TEM (*Trans-European Motorway*) otoyolu (E-6) ve demiryolu bu ilden geçer. Türkiye'nin en kalabalık trafiği de İstanbul-İzmit arasındadır. Kocaeli oldukça kalabalık bir ildir. 2007 nüfus sayımına göre nüfusu 1.437.926 kişi, km 'ye düşen nüfus sayısı 398 kişidir.

Kocaeli, Türkiye'deki üretim sektörünün %13'ünü içermektedir. Kocaeli'nin sektörlerdeki Türkiye toplamına oranları Tablo 2-4'de gösterilmiştir.

Tablo 2-4 Kocaeli'nin sektörlerdeki Türkiye toplamına oranları (98)

Sektör	Türkiye toplamına oranı
Kimyasal	%33
Makine	%20
Metal	%18
Taş/Kum	%10
Kağıt	%10
Taşımacılık Araçları	%6

Türkiye çapında bu önemli endüstriyel oran, 7400'den fazla firma tarafından sağlanmaktadır. 7400 civarındaki firmanın sadece yaklaşık 1200 tanesi Kocaeli Sanayi Odası'na kayıtlıdır. Sıvı atıkları Kocaeli Çevre ve Koruma Kontrol Dairesi Başkanlığı tarafından kontrol edilen firma sayısı 370 (toplam firma sayısının %5'i), gaz atıkları kontrol edilen firma sayısı ise 444 (%6), tehlikeli atıkları kontrol edilenler ise 44 (%0.06) adettir (98).



Şekil 2-2 Kocaeli'nin Bölgeleri (98)

Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (Şekil 2-2) Kocaeli ili 6 bölgeye ayrılmıştır. İlde mevcut olan endüstriyel firmaların %56,9'u

Gebze'de, %19,3'ü merkez ilçe olan İzmit'te, %10,9'u Köseköy'de, %7,7'si Körfez'de, , %4,8'i ise Gölcük'te bulunmaktadır. Kandıra'da, sadece 4 tane fabrika (%0,3) vardır (98).

2.6.1.Sıvı Kirliliği ve Sıvı Atıklar

İzmit'te 190 tane fabrikanın sıvı atık üretimi ve rafinerisi bulunmaktadır. Kirletici etkisi önemli ölçüde yüksek olan toplam 20 adet fabrika, atıklarını 'İzmit atık ve artıkları arıtma yakma ve değerlendirme anonim şirketi' (İZAYDAŞ) rafinerisine aktarmaktadır. Toplam olarak, firmaların sadece %30,7'si kontrol edilmektedir (98).

İzmit körfezi, karasal girdilere yakın yüzey çökeltilerinde eser element düzeyleri Tablo 2-5'de gösterilmiştir.

**Tablo 2-5 İzmit körfezi karasal girdiler eser element düzeyleri (mg/kg)
(99)**

İstasyon	Pb	Cd	Zn	Fe	Cu
Doğu Kanalı	26,7	8,9	825	42742	97,2
TÜPRAŞ	41,8	6	547	31713	71,8
Petrol Ofisi	23,8	8,6	496	42350	115
SEKA Kıyı	50,9	6,8	1125	31362	139
PETKİM	178	5,2	601	37080	76
Hereke	145	2,6	207	16261	32,9
Solventaş	149	4,9	778	47250	60,6
Dilderesi	127	7,1	1189	41256	70,5

Geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında Dil Deresi'nden (Dilovası) önemli miktarlarda atıksuyun (1 109 000 ton/gün) ve dolayısıyla en yüksek atık yükünün buradan körfeze verildiği ortaya çıkmaktadır. Dilderesi'nin bu tezde incelenen eser elementleri açısından yükü Tablo 2-6'da verilmiştir (99).

Tablo 2-6 İzmit Körfezi'ne dökülen Dilderesi eser element yükü (99)

Örnek Alınan Nokta	Kurşun g/lt	Kadmiyum g/lt	Çinko g/lt	Demir g/lt	Bakır g/lt
1	0,011	0,0082	0,186	1,9875	0,0241
2	0,0698	0,0072	0,2143	0,744	0,017
3	0,0364	0,0089	0,2887	1,658	0,019
4	0,0565	0,0056	0,16	0,785	0,014
5	0,045	0,0045	0,154	0,288	0,022
6	0,3387	0,0086	0,276	47,97	0,085
7	0,067	0,0099	0,16	1,376	0,055
8	0,105	0,0032	0,233	3,9675	0,0037
9	0,084	0,0109	0,25	3,12	0,035
10	0,068	0,0112	0,55	0,392	0,029

Dil Deresi boyunca su örneklerinde ölçülen kurşun miktarı Nisan 2002'de 0,062-0,365 ve ort. 0,161 mg/l olarak bulundu. Kıta içi su kaynaklarının sularda kurşun için verdiği ölçüt değerler gözönüne alındığında Dil Deresi suları genel olarak IV. (çok kirli) sınıf su kalitesi özelliği taşımaktadır. Yüksek kurşun düzeyleri Dil Deresi yakınlarından geçen E-5 ve otobandaki taşıtların emisyonlarından ve sanayi kuruluşlarından kaynaklanmaktadır (99).

Dil Deresi boyunca su örneklerinde ölçülen kadmiyum miktarı Nisan 2002'de 0,0035-0,0151 ve ort. 0,0077 mg/l olarak bulundu. Kıta içi su kaynaklarının sularda kadmiyum için verdiği ölçüt değerler gözönüne alındığında Dil Deresi suları genel olarak III. (kirli) ve IV. (çok kirli) sınıf su kalitesi özelliği taşımaktadır. Yüksek kadmiyum düzeyleri Dil Deresi yakınından geçen E-5 ve otobandaki taşıtların emisyonlarından kaynaklanmaktadır (99).

Dil Deresi boyunca su örneklerinde ölçülen çinko miktarı Nisan 2002'de 0,167-4,1 ve ort. 1,26 mg/l olarak bulundu. Kıta içi su kaynaklarının sularda çinko için verdiği ölçüt değerler gözönüne alındığında Dil Deresi suları genel olarak III. (kirli) ve IV. (çok kirli) sınıf su kalitesi özelliği taşımaktadır. Dil Deresi boyunca gözlenen yüksek çinko düzeyleri boya endüstrisi ve taşıt emisyonlarından kaynaklanmaktadır (99).

Dil Deresi boyunca su örneklerinde ölçülen demir miktarı Nisan 2002'de 0,254-2,836 ve ort. 1,276 mg/l olarak bulundu. Kıta içi su kaynaklarının sularda demir için verdiği ölçüt değerler gözönüne alındığında Dil Deresi suları genel olarak II. (az kirli) ve III. (kirli)sınıf su kalitesi özelliği taşımaktadır. Özellikle 6 nolu istasyonun yüksek demir düzeyi, demir-çelik endüstrisinin ana kaynak olduğunu göstermektedir (99).

Dil Deresi boyunca su örneklerinde ölçülen bakır miktarı Nisan 2002'de 0,011-0,094 ve ort. 0,041 mg/l olarak bulundu. Kıta içi su kaynaklarının sularda bakır için verdiği ölçüt değerler gözönüne alındığında Dil Deresi suları genel olarak II. (az kirli) ve III. (kirli) sınıf su kalitesi özelliği taşımaktadır (99).

2.6.2.Katı Atıklar

Kocaeli Çevre ve Koruma Kontrol Dairesi Başkanlığı, kirleticilikleri çok yüksek olan 47 endüstriyel firmaya ait tehlikeli atıkların profillerini yayınlamıştır. Bu firmaların 24 tanesi Gebze'de, 5 tanesi Körfez'de, 9 tanesi İzmit'te, 3 tanesi Köseköy'de bulunmaktadır. Gebze'deki endüstriyel firmalardan atılan tehlikeli ve zararlı atıklar: lekeli ve mikroplu elbiseler, kullanılmış reçine, sızma yağ, pudra reçinesi, halojenlenmiş karışımlar, sıvı ve pudra aromaları, katı çözücüler, aseton, organik çözücüler, fare zehiri, damıtılmış çamur, filtre kapakları, karışık kimyasallar, kimyasal arındırıcı çamur, ayakkabı kösesi, siyah pasta, bütanol, izosiyanat, latex, katrandan elde edilen antiseptik maddeler, ilaç paketleri, kullanılmış yağ, çözücülerin cam şişeleri, tarihi geçmiş ilaçlar, kullanılmış paket materyalleri, boya, vernik, çamur, çamurlu su, damıtım artıkları, toz filtreleri, mikroplu atıklar ve filtre atıkları gibi maddeleri içermektedir (99).

2.6.3.Hava Kirliliği

Hava kirliliği ile ilgili, fabrikalardan üretilen kirlenici maddeler; toz, kurşun, kadmiyum, talyum, klorür, hidrojen klörür, gaz halinde inorganik klor bileşikler, hidrojen florür, halinde inorganik florür bileşikler, hidrojen sülfid,

karbon monoksit, sülfür dioksit, nitrojen oksitleri, talař tozu, magnezyum ve karbon dioksit olarak sayılabilir.

Yüksek oranda petrokimyasal endüstrinin bulunduğu Körfez bölgesinde benzen, ksilen, olefin, etil benzen ve izopropil benzen, trimetil benzen, merkaptan ve organik kurşun bileşikleri gibi daha önemli tehditler de bulunmaktadır (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubu

Çalışma grubuna, Kasım 2006 - Şubat 2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğan ve/veya yenidoğan yoğunbakım ünitesi (YDYBÜ)'nde izlenen 810 term ve prematür bebek alındı. Erken taburculuk (özellikle normal vajinal doğumlarda) nedeniyle ailelerle görüşülememesi, ailenin onamının olmaması, bebeğin (özellikle prematüre bebeklerde) yeterli miktarda mekonyum yapmamış olması gibi nedenlerle mekonyum örneğini alamadığımız bebekler ve konjenital anomalisi olan bebekler çalışmaya alınmadı.

3.2. Çalışma planı

Ailelere onam formu imzalatıldıktan sonra, bebeklerin adı, cinsiyeti, doğum tarihi, dosya numarası, telefon ve açık adresi kaydedildi. Her bir yenidoğan için doldurulan formlarda, erken doğum ile ilişkili risk faktörleri (fetal distres, çoğul gebelik, plasenta sorunları, uterus anomalisi, serviks yetersizliği, preeklampsi/eklampsi, annenin kronik hastalığı, annenin kullandığı ilaç, sigara kullanımı, enfeksiyon, sık doğum, erken membran rüptürü, polihidramniyos ve oligohidramniyos) sorgulandı. Yenidoğanın genel özellikleri, gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ve persentilleri, mekonyumun alınma zamanı yazıldı. Demografik açıdan değerlendirmek için anne ve babanın yaşları, eğitim seviyeleri, sosyal güvenceleri, meslekleri, evde yaşayan kişi sayısı ve aylık gelirleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerinin yerleşim yerleri, Kocaeli ili için Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi 6 bölgeye (Kandıra, Gölcük, Körfez, Köseköy, merkez ve Gebze şeklinde) ayrıldı (98). Kocaeli dışındaki yerleşim yerleri (Adapazarı, Düzce, İstanbul) ise 'Kocaeli dışı' şeklinde gruplandırıldı.

Erken doğum ile ilişkili risk faktörleri değerlendirilirken, bazı yerlerde plasenta sorunları (plasenta previa gibi), uterus anomalisi ve serviks yetersizliği 'jinekolojik sorunlar' başlığı altında gruplandırıldı. Jinekolojik sorunlar, preeklampsi/eklampsi, polihidramniyos ve oligohidramniyos tanıları, annenin dosyasındaki bilgilere dayanılarak konuldu. Annede enfeksiyon için özellikle idrar yolu enfeksiyonu, vajinit sorgulandı ve anne dosyasından akut faz reaktanlarına (beyaz küre sayısı, CRP), antibiyotik tedavisi alıp almadığına bakıldı. Bu gebelik ile önceki gebelik arasında 2 yıldan daha kısa süre olması durumunda sık doğum kabul edildi.

Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi persentilleri, Lubchenco eğrisine göre değerlendirildi (100, 101). Doğum ağırlığı < 10 persentil olanlar SGA kabul edildi.

Tüm bebeklerde mekonyumun alındığı gün kaydedildi. Mekonyum genel olarak term bebeklerde ilk ve ikinci günlerinde alınırken, prematürelere biraz daha geç alınabildi. En geç, 24 GH'lık bir bebekten 6. gününde alındı.

Anne ve babanın eğitim seviyeleri, okuma-yazması yok, okuma-yazması var, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve üniversite mezunu olmak üzere altı grup şeklinde ele alındı. Ailelerin sosyal güvenceleri güvencesi yok, yeşil kart, SSK (Sosyal Sigortalar Kurumu), emekli sandığı, Bağ-Kur (Bağımsız Çalışanlar Sosyal Sigortalar Kurumu), özel sigorta şeklinde kaydedildi.

Anne ve baba meslekleri, söyledikleri şekilde kaydedildi. Daha sonra, anne meslekleri ev hanımı, memur ve işçi şeklinde sınıflandırıldı. Baba meslekleri ise metallere maruziyet açısından düşük (memur, öğretmen, çiftçi, aşçı, mimar, doktor gibi), orta (işçi, mühendis, inşaatçı, operatör gibi) ve yüksek (şoför, otomotiv sanayiinde ve torna-tesviyede çalışan, boya-badanacı, mobilyacı gibi) riskli, bir de çok yüksek riskli (kaynakçı, matbaacı, kimyager, hurdacı gibi) şeklinde dört grupta ele alındı.

Türkiye İstatistik Kurumu, 2007 yılı yoksulluk çalışmasında, 4 kişilik hanenin aylık yoksulluk sınırını 619 YTL olarak belirtmiştir. Buna göre, hanede yaşayan kişi başına düşen gelir 155 YTL altında olanlar alt gelir düzeyi, üzerindeki ise orta ve üst gelir düzeyi şeklinde gruplandırıldı (102).

Barratt skoru (*The Barratt Simplified Measure of Social Status*) kullanılarak aileler sosyoekonomik düzeylerine göre sınıflandırıldı (103). Bu skor hesaplanırken Barratt skorundaki tablolar kullanıldı. Anne ve baba eğitim seviyelerine (okudukları yıllara göre) tablolardan puan verilip ortalaması alındı, anne ve baba mesleklerine aynı şekilde puan verilip ortalaması alındı. Sonunda eğitim düzeyi ve meslek skorları toplandı ve Barratt skoru olarak kabul edildi.

3.3. Mekonyum analizi

Bebeklerin mekonyumları bezlerden tahta dil basacağı ile alındı, metal içermeyen kaplara konuldu ve çabucak donduruldu ve -20 derecede saklandı. Örneklerin üzerine ad, dosya numarası kaydedildi ve hepsi numaralandırıldı. Analiz için tüm örnekler, termoslarda, buz kalıpları ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuar'ına götürüldü.

Mekonyum örnekleri, kurutulmak amacıyla 120 derecede 1 saat süreyle ısıtıldı, sonrasında örneklerin kuru ağırlığı ölçüldü. Örneklerden küçük parçalar (0,8-1gr.) test tüplerine alındı. Üç mililitre yoğunlaştırılmış nitrik asit tüplere eklendi. Karıştırılarak, 100 derecelik fırında 1 saat süreyle tutuldu. Soğutulduktan sonra, %60'lık perklorik asitten 3 mililitre tüplere eklendi. Karışım 120 dereceye kadar ısıtıldı ve yarım hacim azalması sağlandı. Materyal daha sonra, 10 mililitre deiyonize suyla dilue edildi ve 500g hızla santrifüj edildi. Çözünmeyen materyalleri uzaklaştırmak için karışım filtre edildi. Ölçümler öncesi tüm örnekler 15 dakikalık süreçte bir karıştırıcı vasıtasıyla karıştırıldı.

Kurşun, kadmiyum, çinko, bakır ve demir'in mekonyumdaki seviyeleri alev atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazında (Shimadzu AA-680),

standartlar ile karşılaştırmak suretiyle ölçüldü. Standartlar, analizin hemen öncesinde stok metal solüsyonlarından (Titrisol 1000 8 0.002 mg/l, Merck) taze olarak hazırlandı ve her bir örnek için ilk kalibrasyonda kullanıldı. Bu solüsyonlar, kalite standartları olarak da kullanıldı. Element analizi için oyuk katot lamba (*Hollow Cathode Lamp*) ve döteryum lambası ile arka plan düzeltme (*Background Correction with Deuterium Lamp*) modları seçildi. Elde edilen her bir sonuç, kullanılan uygun ajan madde ve matris boşluklarına göre düzeltildi. Eser element düzeylerinin doğruluğu için örnekler her bir element için iki defa çalışıldı ve iki ölçüm arasında %5'ten daha az fark var ise ölçüm kabul edildi. Her bir örneğe ilişkin sonuçlar, kuru mekonyumun gramı başına mikrogram olarak elde edildi (19, 77, 104).

Prematür ve term bebeklerden toplanmış olan mekonyumlardaki metal düzeylerini standardize etmek amacıyla tüm bebeklerin vücut yüzey alanları (VYA)'ları hesaplandı [$VYA=(0,05 \times \text{kg})+0,05$] (105) ve mekonyumdaki metal düzeyleri VYA'larına bölündü.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS-13 programında;

- (1) Genel ve sosyoekonomik özellikler: ki-kare testi
- (2) Prematür ve termler, kız ve erkekler, SGA olanlar ve olmayanlar arasındaki metal düzeyleri; çoğul gebelik, sık doğum ve annede enfeksiyon ile doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi arasındaki ilişkiler (normal dağılıma uymadıkları için): Mann-Whitney U testi
- (3) Anne-baba mesleklerine ve yerleşim yerlerine göre metal düzeyleri; doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile ilişkili faktörlerden anne-baba eğitim düzeyleri ve gelir seviyesi (normal dağılıma uymadıkları için): Kruskal-Wallis testi
- (4) Metal düzeylerinin gebelik haftası ve birbirleriyle olan ilişkileri: Spearman korelasyon testi

(5) Erken doğum ve SGA ile ilişkili prenatal risk faktörlerinin değerlendirilmesi: ileri doğru durumsal (forward conditional) lojistik regresyon analizi

(6) Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörlerinin değerlendirilmesi: geriye doğru doğrusal (backward linear) regresyon analizi ile yapıldı.

Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Genel özellikler

Çalışmaya alınan 810 bebeğin 308'i (%38) prematüre, 502'si (%62) ise term idi (Tablo 4-1). Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastalarımızın 268'i (%33) YDYBÜ'de izlenen bebeklerdi. Gebelik haftası median (min-maks) değerleri, prematür ve term gruplarda sırasıyla 34 (24-36) ve 38 (37-41) idi.

Prematür ve term grupları arasında prenatal risk faktörlerine bakıldığında; çoğul gebelik, plasenta previa, preeklampsi, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, oligohidramniyos sıklığının prematür grupta daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4-1).

Doğum şekillerine bakıldığında sezeryan doğum oranının prematüre grupta, normal vajinal doğum oranının ise term grupta daha yüksek olduğu bulundu.

Prematür ve term grupların 1. ve 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldığında, prematür grupta Apgar skorlarının, istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4-1). Her iki grup arasında SGA açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

Gebelik haftalarına göre prematüre sayıları Tablo 4-2'de gösterildi.

Tablo 4-1 Genel özellikler

	Prematür n=308 (%38)	Term n=502(%62)	Toplam n=810 (%)	p değeri
Cinsiyet				>0,05
Kız	145 (47)	266 (53)	411 (49)	
Erkek	163 (53)	236 (47)	399 (51)	
Hastaneye Yatış	206 (67)	62 (12)	268 (33)	<0,0001
Prenatal risk faktörleri				
Çoğul gebelik	99 (32)	28 (6)	127 (16)	<0,0001
Fetal distres	7 (2)	6 (3)	23 (3)	>0,05
Plasenta previa	16 (5)	7 (1)	23 (3)	0,002
Uterus anomalisi	0	1 (0,2)	1 (0,1)	>0,05
Serviks yetersizliği	7 (2)	4 (0,8)	11 (1)	>0,05
Preeklampsi	53 (17)	37 (7)	90 (11)	<0,0001
Annede kronik hastalık	25 (8)	41 (8)	66 (8)	>0,05
Sigara	13 (4)	14 (3)	27 (3)	>0,05
Annede enfeksiyon	34 (11)	16 (3)	50 (6)	<0,0001
Sık doğum	6 (5)	2 (2)	28 (4)	0,034
Erken membran rüptürü	41 (13)	19 (4)	60 (7)	<0,0001
Polihidramniyos	4 (1)	7 (1)	11 (1)	>0,05
Oligohidramniyos	21 (7)	17 (3)	38 (4)	0,025
Doğum şekli				0,04
Normal vajinal	52 (17)	115 (23)	167 (20)	
Sezeryan	256 (83)	387 (77)	643 (80)	
Apgar (1. dk)*	8 (0-9)	9 (3-10)	9 (0-10)	<0,0001
Apgar (5. dk)*	10 (4-10)	10 (4-10)	10 (4-10)	<0,0001
Doğum kilosu gr*	2045 (570-4800)	3170 (1950-5000)	2895 (570-5000)	<0,0001
SGA	11 (4)	25 (5)	36 (4)	>0,05
Doğum boyu cm*	44 (28-60)	50 (39-60)	48 (28-60)	<0,0001
Doğum baş çevresi cm*	31 (21-37)	34 (24-38)	34 (21-38)	<0,0001

Ki-kare testi, * median (min-maks)

Tablo 4-2 Gebelik haftalarına göre prematüre sayıları

Gebelik haftası	Prematüre sayısı n(%)
<28	12 (4)
28-31	43 (14)
32-33	84 (27)
34-36	169 (55)

4.2. Demografik özellikler

Prematür grup ile term grup arasında anne-baba yaşları açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 4-3) .

Hem anne hem de baba eğitim düzeylerinin prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (Tablo 4-3).

Ailelerin sosyal güvencelerine bakıldığında, prematür ve term gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Yeşil kart ile başvuran aile oranı prematür grupta daha fazlaydı.

Anne eğitim düzeyi ile ilişkili olan anne mesleğine bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark olduğu, çalışan anne sayısının term grupta daha yüksek olduğu görüldü.

Sosyoekonomik düzey ile ilişkili Barratt skoru prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 4-3). Evde yaşayan kişi sayısında da gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Prematür ve term gruplar arasında gelir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4-3 Demografik özellikler

	Prematür n=308 (%)	Term n=502 (%)	Toplam n=810 (%)	p değeri
Anne yaşı (yıl)*	28 (18-43)	28 (17-43)	28 (17-43)	>0,05
< 20	4 (1)	12 (2)	16 (2)	
20-24	74 (24)	116 (23)	190 (24)	
25-29	114 (37)	184 (37)	298 (37)	
30-35	84 (27)	129 (26)	213 (26)	
>35	32 (10)	61 (12)	93 (12)	
Baba yaşı (yıl)*	31 (19-58)	30 (18-61)	30 (18-61)	>0,05
< 20	1 (0,3)	2 (0,4)	3 (0,4)	
20-24	20 (7)	34 (7)	54 (7)	
25-29	96 (31)	170 (34)	266 (33)	
30-35	123 (40)	198 (40)	321 (40)	
>35	68 (22)	98 (20)	166 (21)	
Anne eğitim düzeyi				0,001
Okuma yazması yok	12 (4)	20 (4)	32 (4)	
Okuma yazması var	3 (1)	2 (0,4)	5 (0,6)	
İlkokul mezunu	170 (55)	216 (43)	386 (48)	
Ortaokul mezunu	29 (9)	49 (10)	78 (10)	
Lise mezunu	61 (20)	105 (21)	166 (20,5)	
Üniversite mezunu	33 (11)	110 (22)	143 (18)	
Baba eğitim düzeyi				<0,0001
Okuma yazması yok	5 (2)	5 (1)	10 (1)	
Okuma yazması var	2 (0,6)	13 (3)	15 (2)	
İlkokul mezunu	125 (41)	153 (31)	278 (34)	
Ortaokul mezunu	57 (19)	75 (15)	132 (16)	
Lise mezunu	80 (26)	130 (26)	210 (26)	
Üniversite mezunu	39 (13)	126 (25)	165 (20)	
Sosyal güvence				0,006
Sosyal güvence yok	10 (3)	19 (4)	29 (4)	
Yeşil kartlı	31 (10)	36 (7)	67 (8)	
Diğerleri	267 (87)	446 (89)	713 (88)	
Anne mesleği				0,002
Ev hanımı	273 (89)	407 (81)	680 (84)	
Memur-İşçi	35 (11)	95 (19)	130 (16)	
Barratt skoru*	21 (3-63)	24 (3-63)	22 (3-63)	0,049
Evde yaşayan kişi sayısı*	4 (3-7)	3 (3-11)	4 (3-11)	0,001
Gelir seviyesi**				>0,05
Alt	80 (26)	105 (21)	185 (23)	
Orta-üst	215 (70)	361 (72)	576 (71)	

Ki-kare testi, *median (min-maks), **prematürelde 13 (%4) kişi, termlerde 36 (%7) kişi aylık gelirini belirtmedi.

4.3.Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili faktörler

Çoğul gebeliklerde, sık aralıklarla doğum yapan annelerin bebeklerinde ve annede enfeksiyon varlığında doğum ağırlığı, boy ve baş çevresinin anlamlı düşük olduğu görüldü.

Anne ve baba eğitim düzeyleri ve gelir seviyesi ile doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu, anne ve baba eğitim düzeyleri ve gelir seviyesi düşük olanlarda doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi büyüklüklerinin de daha düşük olduğu görüldü.

Annenin sigara kullanımı, anne yaşı ve cinsiyet ile doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4-4 Doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili faktörler

	Doğum ağırlığı (gr)	p	Doğum boyu (cm)	p	Doğum baş çevresi (cm)	p
*Çoğul gebelik		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Var	2070 (620-3600)		45,0 (29,0-55,0)		31,0 (22,0-36,5)	
Yok	3000 (570-5000)		49 (28,0-28,0)		34 (21,0-38,5)	
*Sık doğum		0,035		0,014		0,03
Var	2600 (980-3800)		47,0 (35,5-52,0)		32,5 (25,5-35,0)	
Yok	2900 (570-5000)		49,0 (28,0-60,0)		34,0 (21,0-38,5)	
*Annede enfeksiyon		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Var	2000 (700-3800)		43,0 (30,0-54,0)		31,0 (21,0-37,0)	
Yok	2900 (570-5000)		49,0 (28,0-60,0)		34,0 (21,0-38,5)	
**Anne eğitim düzeyi		0,001		0,08		0,001
Okuma yazması yok	2860 (980-4000)		48,5 (35,5-54,0)		33,7 (25,0-38,0)	
Okuma yazması var	3300 (2140-3470)		50,0 (45,0-52,0)		33,5 (31,0-36,0)	
İlkokul mezunu	2800 (570-4340)		48,0 (28,0-60,0)		33,0 (21,0-37,0)	
Ortaokul mezunu	2975 (750-5000)		49,0 (32,0-60,0)		34,0 (23,5-37,0)	
Lise mezunu	2900 (870-4500)		49,0 (35,0-55,0)		34,0 (25,0-37,5)	
Üniversite mezunu	3100 (620-4700)		49,0 (29,0-55,0)		34,0 (22,0-38,5)	
**Baba eğitim düzeyi		<0,0001		<0,0001		<0,0001
Okuma yazması yok	2475 (1220-3200)		46,7 (37,0-50,0)		32,7 (25,0-35,0)	
Okuma yazması var	3280 (1030-3910)		51,0 (37,0-55,0)		34,0 (25,0-36,0)	
İlkokul mezunu	2800 (570-4800)		48,0 (28,0-60,0)		33,0 (21,0-38,0)	
Ortaokul mezunu	2800 (640-4500)		48,0 (35,0-55,0)		33,7 (21,0-36,5)	
Lise mezunu	2900 (790-5000)		48,0 (31,5-54,0)		33,7 (22,5-37,5)	
Üniversite mezunu	3100 (620-4700)		49,5 (29,0-55,0)		34,0 (22,0-38,5)	
*Gelir seviyesi		0,006		0,012		0,002
Alt	2750 (570-4300)		48,0 (28,0-55,0)		33,0 (22,5-38,0)	
Orta ve üst	2900 (610-5000)		49,0 (29,0-60,0)		34,0 (21,0-38,5)	

* Mann Whitney U testi ve **Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Değerler median (min-maks) olarak verildi.

4.4. Mekonyumdaki metal düzeyleri ile ilgili bulgular

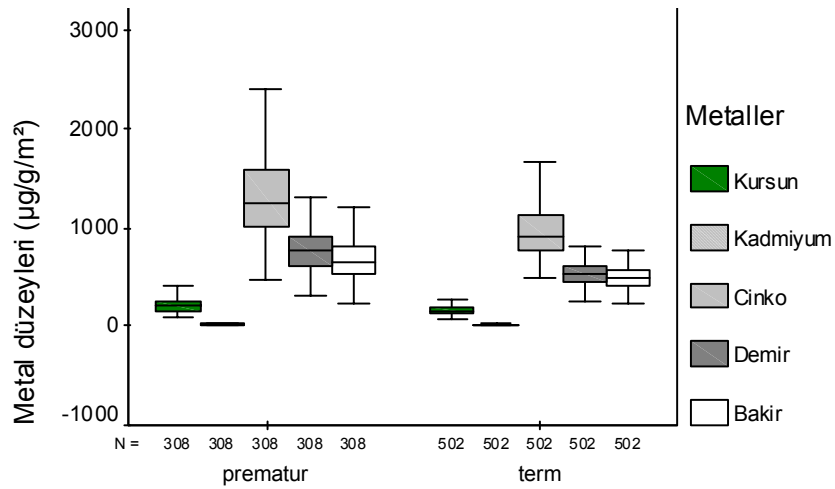
Toksik metallerin (kurşun ve kadmiyum) ikisi de, çalışılan tüm mekonyum örneklerinde saptandı. Mekonyumdaki eser element düzeylerine bakıldığında ise; bebeklerin çinko, demir ve bakır düzeyleri sırasıyla 809 (%99,9), 590 (%72,8) ve 408 (%50,4) bebekte 100 µgr/gr'ın üzerinde saptandı.

Prematür ve term gruplarda, mekonyumdaki metal düzeyleri karşılaştırıldığında, düzeylerin prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 4-5) (Şekil 4-1).

Tablo 4-5 Prematüre ve termlerde metal düzeyleri

	Prematür	Term	p değerleri
Kurşun	200 (78-571)	156 (72-414)	<0,0001
Kadmiyum	16 (5-60)	11 (4-36)	<0,0001
Çinko	1242 (456-3780)	912 (485-3372)	<0,0001
Demir	756 (312-2539)	530 (262-1143)	<0,0001
Bakır	648 (237-1436)	478 (154-821)	<0,0001

Mann-Whitney U testi, değerler median (min-maks) olarak yazıldı, metal düzeyleri µgr/gr/ m²'dir.



Şekil 4-1 Prematür ve termlerdeki metal düzeyleri

Mekonyumdaki metal düzeyleri ile gebelik haftası arasındaki negatif ilişki de istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4-6).

Tablo 4-6 Metal düzeyleri ve gebelik haftası arasındaki ilişki

	Kurşun	Kadmiyum	Çinko	Demir	Bakır	Gebelik haftası
Kurşun	1,000 <0,0001	0,376 <0,0001	0,474 <0,0001	0,559 <0,0001	0,509 <0,0001	-0,527 <0,0001
Kadmiyum	0,376 <0,0001	1,000	0,622 <0,0001	0,549 <0,0001	0,471 <0,0001	-0,495 <0,0001
Çinko	0,474 <0,0001	0,622 <0,0001	1,000	0,575 <0,0001	0,535 <0,0001	-0,557 <0,0001
Demir	0,559 <0,0001	0,549 <0,0001	0,575 <0,0001	1,000	0,646 <0,0001	-0,695 <0,0001
Bakır	0,509 <0,0001	0,471 <0,0001	0,535 <0,0001	0,646 <0,0001	1,000	-0,685 <0,0001

Spearman korelasyon testi, korelasyon katsayıları (üstte) ve p değerleri (altta) yazılmıştır, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

Kız ve erkeklerdeki metal düzeyleri arasında fark bulunmadı(Tablo 4-7).

Tablo 4-7 Kız ve erkeklerdeki metal düzeyleri

	Kız	Erkek	p değerleri
Kurşun	167 (86-571)	171 (72-447)	>0,05
Kadmiyum	13 (5-46)	13 (4-60)	>0,05
Çinko	1028 (456-3741)	1005 (485-3780)	>0,05
Demir	586 (262-2539)	577 (292-1955)	>0,05
Bakır	538 (154-1304)	529 (237-1436)	>0,05

Mann Whitney U, değerler median (min-maks) olarak verildi, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

Tablo 4-8 Anne meslekleri ve metal düzeyleri

	Ev hanımı	Memur	İşçi	p değeri
Kurşun	170 (72-571)	166 (88-414)	170 (88-398)	>0,05
Çinko	1026 (456-3741)	978 (526-2515)	1067 (656-3780)	>0,05
Kadmiyum	13 (4-46)	13 (5-48)	12 (7-60)	>0,05
Demir	586 (280-2539)	571 (262-1407)	581 (311-1526)	>0,05
Bakır	537 (154-1436)	502 (267-1263)	555 (376-1362)	0,026

Kruskal-Wallis testi, değerler median (min-maks), metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

Anne meslekleri ile mekonyumdaki metal düzeyleri karşılaştırıldığında sadece bakır düzeyinin işçi sınıfında daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4-8).

Tablo 4-9 Baba meslekleri ve metal düzeyleri

	Düşük riskli	Orta riskli	Yüksek riskli	Çok Yüksek Riskli	p değerleri
Kurşun	167 (79-536)	174 (72-571)	171 (85-493)	158 (85-415)	>0,05
Kadmiyum	13 (4-48)	14 (5-60)	12 (7-33)	14 (6-31)	>0,05
Çinko	980 (456-3741)	1022 (485-3780)	1032 (609-3707)	1085 (562-2833)	>0,05
Demir	571 (262-1955)	591 (282-2539)	611 (325-1280)	571 (280-1317)	>0,05
Bakır	519 (154-1263)	540 (227-1436)	560 (239-1185)	526 (317-1139)	>0,05

Kruskal-Wallis testi, değerler median (min-maks), metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

Baba meslek grupları ile mekonyumdaki metal düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-9).

Tablo 4-10 SGA doğum ve metal düzeyleri

	SGA olmayanlar	SGA olanlar	P değerleri
Kurşun	167 (72-571)	201 (127-536)	<0,0001
Kadmiyum	13 (4,6-60)	16 (8-46)	0,019
Demir	997 (456-3780)	1350 (703-2844)	<0,0001
Çinko	573 (262-2539)	722 (502-1484)	<0,0001
Bakır	529 (154-1436)	640 (405-1208)	<0,0001

Mann-Whitney U testi, değerler median (min-maks) olarak verildi. Metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

SGA olan bebeklerde metal düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 4-10).

Tablo 4-11 Metallerin birbirleriyle ilişkileri

	Kurşun	Kadmiyum	Çinko	Demir	Bakır
Kurşun	1	0,281 <0,0001	0,388 <0,0001	0,403 <0,0001	0,426 <0,0001
Kadmiyum	0,281 <0,0001	1	0,568 <0,0001	0,454 <0,0001	0,367 <0,0001
Çinko	0,388 <0,0001	0,568 <0,0001	1	0,497 <0,0001	0,470 <0,0001
Demir	0,403 <0,0001	0,454 <0,0001	0,497 <0,0001	1	0,587 <0,0001
Bakır	0,426 <0,0001	0,367 <0,0001	0,470 <0,0001	0,587 <0,0001	1

Spearman korelasyon testi, korelasyon katsayıları (üstte) ve p değerleri (altta) yazılmıştır, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir.

Mekonyumda çalışılan beş metalin hepsinin de birbirleriyle ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-11).

4.5. Yerleşim yerleri ile ilgili bulgular

Bebeklerin 353 (%44) tanesi Kocaeli merkezden, 126 (%16)'sı Körfez'den, 119 (%15)'u Gölcük'ten, 95 (%12)'i Kocaeli dışından, 52 (%6)'si Gebze'den, 45 (%6)'i Köseköy'den ve 20 (%3) tanesi de Kandıra'dan idi.

Yerleşim yerlerine göre mekonyumdaki metal düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-12).

Tablo 4-12 Yerleşim yerlerine göre metal düzeyleri

	Kurşun	Çinko	Kadmiyum	Demir	Bakır
Kocaeli dışı	172 (80-447)	1030 (485-3741)	13 (7-39)	621 (330-1281)	555 (273-1137)
Kandıra	155 (93-536)	923 (716-2414)	13 (5-29)	599 (364-1113)	498 (341-1130)
Gölcük	169 (79-571)	1090 (495-3707)	13 (4,6-39)	621 (306-2539)	572 (306-2539)
Körfez	170 (84-332)	1022 (553-2909)	13 (7-44)	585 (262-1507)	510 (264-1139)
Köseköy	193 (83-298)	1105 (532-2351)	12 (4,8-38)	587 (359-1004)	536 (238-1092)
Kocaeli merkez	163 (72-493)	979 (456-3372)	13 (5,4-48)	565 (280-1493)	520 (154-1436)
Gebze	175 (102-387)	1013 (640-3780)	15 (6,9-60)	581 (316-1955)	550 (293-1362)

Kruskal-Wallis testi, değerler median (min-maks), metal düzeyleri $\mu\text{gr/gr/ m}^2$ 'dir. Yerleşim yerlerine göre metal düzeyleri arasındaki istatistiksel ilişkide tüm p değerleri > 0,05.

Tablo 4-13 Yerleşim yerlerine göre prematür, term sayıları

	Kocaeli dışı	Kandıra	Gölcük	Körfez	Köseköy	Kocaeli merkez	Gebze
PreMATÜR (n=308)	39 (13)	8 (3)	58 (19)	47 (15)	21 (7)	115 (37)	20 (7)
Term (n=502)	56 (11)	12 (2)	6 (12)	79 (16)	24 (5)	238 (47)	32 (6)

Ki-kare testi, değerler n(%), bölgelere göre prematür ve term sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Ayrıca, yerleşim yerlerine göre prematür ve term sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-13).

4.6. Erken doğum, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri

Erken doğum ile ilişkili prenatal risk faktörlerini değerlendirmek üzere ileri doğru durumsal (forward conditional) lojistik regresyon analizi; doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörlerini değerlendirmek için ise her biri için ayrı ayrı geriye doğru doğrusal (backward linear) regresyon analizi yapıldı. Tüm analizlerde çoğul gebelik, jinekolojik sorunlar (uterus anomalisi, plasenta previa ve serviks yetersizliği), preeklampsi, annenin kronik hastalığı, sigara, annede enfeksiyon, sık doğum, erken membran rüptürü, polihidramniyos, oligohidramniyos, anne-baba yaşları, anne-baba eğitim düzeyleri, anne-baba meslekleri, Barratt skoru, gelir seviyesi ve mekonyumdaki metal düzeyleri bağımsız değişkenler olarak alındı. Doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile ilgili analizlerde gebelik haftası da bağımsız değişken olarak eklendi.

Erken doğum için yapılan analizde çoğul gebelik, jinekolojik sorunlar, preeklampsi, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, polihidramniyos, baba mesleği (metallere maruziyet derecesine göre yapılmış sınıflandırma), Barratt skoru, mekonyumdaki kurşun, kadmiyum, çinko, demir ve bakır düzeyleri erken doğum ile ilişkili prenatal risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4-14). Erken doğum ile ilişkili en etkili faktör ise mekonyumdaki demir düzeyi bulundu.

Tablo 4-14 Erken doğum ile ilişkili prenatal risk faktörleri

	B katsayısı	OO	GA %95	p
Sabit-bağımlı değişken (erken doğum)	0,45			<0,0001
Çoğul gebelik		0,136	0,079-0,233	<0,0001
Jinekolojik sorunlar		0,343	0,139-0,847	0,0200
Preeklampsi		0,343	0,194-0,607	0,0002
Annede enfeksiyon		0,328	0,157-0,686	0,0031
Erken membran rüptürü		0,312	0,152-0,640	0,0015
Baba mesleği		1,382	1,095-1,745	0,0064
Barrat skoru		1,022	1,006-1,038	0,0048
Kurşun		0,990	0,980-0,990	<0,0001
Kadmiyum		0,963	0,930-0,997	0,0367
Çinko		0,998	0,998-0,999	<0,0001
Demir		0,989	0,988-0,991	<0,0001
Bakır		0,995	0,993-0,996	<0,0001

İleri doğru durumsal lojistik regresyon analizi, OO; olasılık oranları, GA; güven aralığı, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir. Analizde, annenin kronik hastalığı, sigara, sık doğum, polihidramniyos, oligohidramniyos, anne-baba yaşları, anne-baba eğitim düzeyleri, anne mesleği ve gelir seviyesi dışlandı, erken doğum ile ilişkili asıl risk faktörleri olarak tablodakiler belirlendi.

Doğum kilosu için yapılan analizde çoğul gebelik, polihidramniyos, oligohidramniyos, gebelik haftası, babanın yaşı ve mekonyumdaki kurşun, çinko, demir ve bakır düzeyleri doğum kilosu ile ilişkili prenatal risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4-15). Doğum kilosundaki değişimin %81'inin çoğul gebelik, polihidramniyos, oligohidramniyos, gebelik haftası, babanın yaşı ve mekonyumdaki kurşun, çinko, demir ve bakır düzey değişimlerine bağlı olduğu bulundu.

Tablo 4-15 Doğum kilosu ile ilişkili prenatal risk faktörleri

	Düzeltilmemiş bölümsel korelasyon katsayısı	R kare	GA %95	p
Sabit-bağımlı değişken (doğum kilosu)	1540	0,81	944-2137	<0,0001
Çoğul gebelik	-260,08		(-331)-(-188)	<0,0001
Polihidramniyos	349,7		144,6-554,9	0,001
Oligohidramniyos	-179,7		(-293,7)-(-65,6)	0,002
Gebelik haftası	70,9		58,1-83,8	<0,0001
Babanın yaşı	4,74		0,6-8,8	<0,0001
Kurşun	-1,22		(-1,6)-(-0,78)	<0,0001
Çinko	-0,15		(-0,223)-(-0,08)	<0,0001
Demir	-0,88		(-1,05)-(-0,7)	<0,0001
Bakır	-1,03		(-1,2)-(-0,84)	<0,0001

Geriye doğru doğrusal (backward linear) regresyon analizi, GA; güven aralığı, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir. Analizde, jinekolojik sorunlar, preeklampsi, annenin kronik hastalığı, sigara, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, anne-baba yaşları, anne-baba eğitim düzeyleri, anne-baba meslekleri, Barratt skoru ve gelir seviyesi dışlandı, doğum kilosu ile ilişkili risk faktörleri olarak tablodakiler belirlendi.

Doğum boyu için yapılan analizde çoğul gebelik, preeklampsi, sık doğum, oligohidramniyos, gebelik haftası ve mekonyumdaki metal düzeyleri (kurşun, demir ve bakır) doğum boyu ile ilişkili prenatal risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4-16). Doğum boyundaki değişimin %72'sinin çoğul gebelik, preeklampsi, oligohidramniyos, gebelik haftası, mekonyumdaki kurşun, demir ve bakır düzey değişimlerine bağlı olduğu bulundu.

Tablo 4-16 Doğum boyu ile ilişkili prenatal risk faktörleri

	Düzeltilmemiş bölümsel korelasyon katsayısı	R kare	GA %95	p
Sabit-bağımlı değişken (doğum boyu)	32,21	0,72	27,5-36,4	<0,0001
Çoğul gebelik	-0,92		(-1,44)-(-0,39)	0,001
Preeklampsi	-0,61		(-1,23)-(-0,07)	0,026
Oligohidramniyos	-1,29		(-2,08)-(-0,41)	0,003
Gebelik haftası	0,59		0,49-0,68	<0,0001
Kurşun	-0,07		(-0,01)-(-0,003)	<0,0001
Demir	-0,004		(-0,005)-(-0,002)	<0,0001
Bakır	-0,004		(-0,006)-(-0,003)	<0,0001

Geriye doğru doğrusal (backward linear) regresyon analizi, GA; güven aralığı, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir. Analizde, jinekolojik sorunlar, annenin kronik hastalığı, sigara, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, polihidramniyos, anne-baba yaşları, anne-baba eğitim düzeyleri, anne-baba meslekleri, Barratt skoru, gelir seviyesi ve mekonyumda çinko düzeyi dışlandı, doğum boyu ile ilişkili asıl risk faktörleri olarak tablodakiler belirlendi.

Doğum baş çevresi için yapılan analizde plasenta previa, gebelik haftası ve mekonyumdaki metal düzeyleri (kurşun, kadmiyum, demir ve bakır) doğum baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4-17). Doğum baş çevresindeki değişimin %75'inin plasenta previa, gebelik haftası, anne mesleği, Barratt skoru ve mekonyumdaki kurşun ve kadmiyum düzey değişimlerine bağlı olduğu bulundu.

Tablo 4-17 Doğum baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri

	Düzeltilmemiş bölümsel korelasyon katsayısı	R kare	GA %95	p
Sabit-bağımlı değişken (doğum baş çevresi)	25,65	0,75	23,39-27,9	<0,0001
Plasenta previa	0,81		0,22-1,40	0,009
Gebelik haftası	0,32		0,27-0,38	<0,0001
Anne mesleği	0,02		0,063-0,74	0,02
Barratt skoru	-0,17		(-0,034)-(-0,001)	0,043
Kurşun	-0,005		(-0,007)-(-0,004)	<0,0001
Kadmiyum	-0,026		(-0,044)-(-0,008)	0,005

Geriye doğru doğrusal (backward linear) regresyon analizi, GA; güven aralığı, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir. Analizde, çoğul gebelik, jinekolojik sorunlar (uterus anomalisi ve serviks yetersizliği), preeklampsi, annenin kronik hastalığı, sigara, annede enfeksiyon, sık doğum, erken membran rüptürü, polihidramniyos, oligohidramniyos, anne-baba yaşları, anne-baba eğitim düzeyleri, anne-baba meslekleri, Barratt skoru, gelir seviyesi ve mekonyumda çinko düzeyi dışlandı, doğum baş çevresi ile ilişkili risk faktörleri olarak tablodakiler belirlendi.

SGA ile ilişkili prenatal risk faktörlerini değerlendirmek üzere ileri doğru durumsal (forward conditional) lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 4-18). Analize çoğul gebelik, jinekolojik sorunlar, preeklampsi, annede kronik hastalık, sigara, annede enfeksiyon, sık doğum, anne yaşı, anne-baba eğitim düzeyleri, sosyal güvence, anne-baba meslekleri, gelir seviyesi ve mekonyumdaki metal (kurşun, kadmiyum, çinko, demir ve bakır) düzeyleri bağımsız değişkenler olarak alındı. Bunların içinde de sadece mekonyumdaki bakır düzeyinin, SGA ile ilişkili prenatal risk faktörü olduğu tespit edildi.

Tablo 4-18 SGA ile ilişkili prenatal risk faktörleri

	B katsayısı	OO	GA %95	p
Sabit-bağımlı değişken (SGA)	-4,85			<0,0001
Bakır	0,002	1,00	1,0016-1,0042	<0,0001

İleri doğru durumsal (forward conditional) lojistik regresyon analizi, OO; olasılık oranları, GA; güven aralığı, metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ 'dir. Analizde, çoğul gebelik, jinekolojik sorunlar, preeklampsi, annede kronik hastalık, sigara, annede enfeksiyon, sık doğum, anne yaşı, anne-baba eğitim düzeyleri, sosyal güvence, anne-baba meslekleri, gelir seviyesi, mekonyumdaki kurşun, kadmiyum, çinko ve demir düzeyleri dışlandı, SGA ile ilişkili risk faktörü olarak sadece bakır düzeyi belirlendi.

5. TARTIŞMA

Çevre kirliliğinden en çok çocuklar etkilenir. Çünkü onlar fetal dönemden itibaren kaçınılmaz bir biçimde toksik maddelere maruz kalırlar ve çocukların dokularının toksinlerden zarar görme ihtimali erişkinlerden çok daha fazladır. Bunun başlıca nedenleri, çocukların metabolizmalarının farklı olması, devamlı gelişim halinde olmaları ve vücut oranlarının erişkinlerinden daha farklı olmasıdır. Üstelik çocuklar çevrenin zararlı etkilerine karşı savunmasızdırlar, kendilerini koruyamazlar, erişkinlere muhtaçtırlar. Bu nedenlerden dolayı, çocukların çevresel toksinler açısından risk altında olup olmadıklarının tartışılması ve buna yönelik kararlar alınması önemlidir. Gerçek şudur ki, çevresel toksinlerden etkilenim açısından en riskli grubu, hamile kadınlar ve yenidoğanlar oluştururlar. Bu tezde de yenidoğanlar ele alındı ve çevresel toksik metaller ile toksik düzeydeki eser elementlere ne derece maruz kaldıkları ve bunun sonuçları değerlendirildi.

Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çoğul gebelik, plasenta previa, preeklampsi, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, oligohidramniyos sıklığının prematür grupta daha yüksek olduğu görüldü (1, 31, 44). Diğer prenatal risk faktörlerinin (uterus anomalisi, serviks yersizliği, annenin kronik hastalığı, sigara kullanımı) anlamsız çıkmasının, sayılarının yetersizliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Üniversite hastanesine riskli gebelerin gelmesi ve normal vajinal yolla doğanların erken taburcu olması nedeniyle mekonyum alınamaması çalışma grubundaki sezeryan oranının (%80) yüksekliğini açıklamaktadır.

Sosyoekonomik düzeyin erken doğum ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1, 10, 34, 37, 38). Anne-baba eğitim düzeylerinin ve sosyoekonomik düzey göstergesi olan Barratt skoru'nun prematür grupta düşük olması; yeşil kart ile başvuranların oranı ve evde yaşayan kişi sayısının prematür grupta, çalışan anne oranının term grupta daha fazla olması sosyoekonomik düzeyin

bizim çalışmamızda da erken doğum ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (1, 10, 34, 37, 38).

Bilgilerimizle uyumlu olduğu üzere (37, 38), çoğul gebeliklerde, sık aralıklarla doğum yapan annelerin bebeklerinde ve annede enfeksiyon varlığında doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi büyüklüklerinin anlamlı düşük olduğu görüldü.

Erken doğum gibi, SGA ve İUBG'nin de en önemli nedenlerinden biri sosyoekonomik düzeydir (34, 37, 38). Çalışmamızda da, eğitim düzeyleri ve gelir seviyesi düşük olan ailelerin bebeklerinin doğum ağırlığı, boy ve baş çevreleri daha düşük saptandı. İUBG ile ilişkili olduğunu bildiğimiz sigara ve anne yaşı (37, 38) ile doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında, bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç sigara içen anne sayısının az olmasına bağlanabilir.

Doğum sonrası bebeğin ilk dışkısı olan mekonyum, anneden fetusa transplasental olarak geçen çoğu element ve toksik maddelerin deposudur, kısmen de olsa fetusun beslenme öyküsünü de yansıttığı düşünülebilir. Özellikle erken doğan bebek, inorganik element depolarını henüz tamamlamamıştır (23). Bebeğin ilk haftalarında eser element eksikliklerinin yerine konması ve toksik metal maruziyetinin düzeltilmeye çalışılması yenidoğanlarla ilgilenen doktorlar açısından oldukça önemlidir (19). Kolayca ve non-invaziv bir şekilde elde edilebilen mekonyum, fetusun maruz kaldığı toksik madde, mineral ve element seviyelerini değerlendirmede kullanılabilen ideal bir materyaldir (19, 23, 27, 77-83).

Çalışmamızda, tüm mekonyum örneklerinde toksik metallerin (kurşun ve kadmiyum) ikisi de tespit edildi. Literatürde bulunan ve çalışılan tüm örneklerde kurşun ve kadmiyum saptanan tek çalışma, yine Kocaeli'nde, Türker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (19). Filipinler'den yapılan iki ayrı çalışmada da mekonyumda kurşun ve kadmiyum vakaların sırasıyla %26,5 ve %8,5 kadarında saptanmıştır (27, 29). Pestisit ve sigara kullanımının yaygın olduğu Townsville'de (Avustralya) mekonyumda pestisit ve toksik

metal düzeylerinin ölçüldüğü bir araştırmada ise örneklerin hiç birinde toksik metale rastlanmamıştır (95).

Mekonyumdaki eser element düzeylerine bakıldığında ise; bebeklerin çinko, demir ve bakır düzeyleri sırasıyla 809 (%99,9), 590 (%72,8) ve 408 (%50,4) bebekte 100 µgr/gr'ın üzerinde yani toksik düzeylerde saptandı. Türker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çinko, demir ve bakır düzeyleri sırasıyla 117 adet mekonyumun %90, %53 ve %64'ünde toksik düzeylerde bulunmuştur (19). Bu çalışmadaki toksik metal ve eser elementlerin mekonyumdaki ortalama düzeyleri, Türker ve arkadaşlarının belirttiği düzeylerle hemen hemen yakın değerlerde (Tablo 5-1) olsa da örneklerde saptanan eser element yüzdelerinde artış olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 5-1 Çalışmamızdaki ve daha önce yapılmış çalışmalarda mekonyumlarda saptanan metal düzeyleri

	Kurşun	Kadmiyum	Çinko	Bakır	Demir
Çalışmamız	32,14 (±9,0)	2,68 (±0,98)	199,59 (±57,13)	99,35 (±19,78)	110,63 (±20,79)
Li ve arkadaşları (106)	2,5	-	-	-	-
Türker ve arkadaşları (19)	46,5 (±1,399)	2,3 (±55,6)	234 (±3,049)	116,8 (±818,7)	105 (±2,980)
Haram-Mourabet ve arkadaşları (23)	-	-	365,4 (±55,6)	90,3 (±9,3)	47,6 (±7,7)
Gonzales de Dios ve arkadaşları (83)	28,9 (±27,1)	-	76 (±7,2)	36,4 (±21,2)	46,4 (±51,3)
Ostrea ve arkadaşları (1997) (28)	63,9 (±74,5)	7,02 (±3,51)	-	-	-
Ostrea ve arkadaşları (1998) (107)	109,7 (±79,2)	7,1 (±3,6)	-	-	-
Ostrea ve arkadaşları (2000) (29)	12,0 (±14,9)	3,0 (±7,44)	-	-	-

Değerler ortalama (± standart sapma) şeklinde verilmiştir, metal düzeyleri µgr/gr kuru mekonyum'dur, "-" işaretli metaller çalışılmamıştır.

Bu çalışmadaki örneklerde saptanan toksik metal ve eser elementlerin ortalama düzeylerinin, Gonzales de Dios ve arkadaşlarının (83) İspanya'daki yenidoğanların mekonyumlarında tespit ettikleri kurşun, çinko, bakır ve demir düzeylerinden çok daha yüksek olduğu Tablo 5-1'de görülmektedir. Ostrea

ve arkadaşlarının 1997, 1998 ve 2000 yıllarında Filipinler’de yaptıkları çalışmaların hepsinde kadmiyumun mekonyumdaki ortalama düzeyleri, bu çalışmada saptanan değerlerden daha yüksek olmakla birlikte (Tablo 5-1), 2000 yılında yaptıkları çalışmada örneklerin sadece %8,5 kadarında kadmiyum tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda saptanan kurşun ortalama değeri, 1997 ve 1998 yılındaki çalışmalarda bildirilen düzeyden daha düşük görünse de, mekonyum örneklerimizin %100’ünde kurşun saptanmıştır (Tablo 5-1). Bu çalışmadaki demir ve bakır düzeyleri, Haram-Mourabet ve arkadaşlarının (23), Manhasset’te (New York), mekonyumun mineral içeriği üzerine yaptıkları inceleme sonucunda bildirdikleri (term bebeklerde) bakır ve demir düzeylerinden daha yüksek bulundu (Tablo 5-1).

Elektronik atıkların geri dönüşümünün yapıldığı büyük bir tesisin bulunduğu Guiyu’da (Çin), Li ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada yenidoğanların kord kanlarında ve mekonyumlarında kurşun düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubu olarak da başka bir şehirden örnekler alınmıştır. Sonuçta, Guiyu’daki bebeklerin kord kanı ve mekonyumlarındaki kurşun düzeyleri, kontrol grubundakilerden daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.01$). Li ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama kurşun düzeyinin, çalışmamız ve önceki çalışmalardan çok daha düşük ($2,5 \mu\text{gr}/\text{gr}$) olduğu dikkati çekmektedir (106).

Toksik metal ve eser elementlerin mekonyumdaki ölçümleriyle ilgili çalışma sayısı hem az hem de metodlarda farklılıklar vardır. Metod farklılıkları, toksik metallerin çalışmalarda birimlerinin farklı farklı olması ve farklı atomik absorpsiyon spektrofotometre (alev harici) cihazları kullanılmasıdır. Bilindiği gibi, prematür ve term bebeklerden oluşan bir çalışma grubunda, bebeklerin vücut yüzey alanları (VYA) çok geniş bir aralıkta dağılım gösterir. Ayrıca term bebeklerin anne karnında metallere maruziyet süresi daha uzundur. Bu nedenlerden ötürü, mekonyumdaki metal düzeylerini standardize etmek amacıyla, çalışmamızdaki metal düzeyleri $\mu\text{gr}/\text{gr}/\text{m}^2$ üzerinden değerlendirildi.

Günümüze kadarki yayınlar incelendiğinde, hava kirliliği ve erken doğum ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen (3, 5, 9, 15, 52, 108), toksik metaller ile yapılmış çalışma sayısı ikidir (27, 30). Ostrea ve arkadaşlarının (27) yaptığı araştırmada, 5 ayrı hastaneden toplanan 426 mekonyumda toksik metal (kurşun, kadmiyum, civa ve arsenik) ve pestisitler çalışılmıştır. Hiçbir mekonyum örneğinde arsenik saptanmamıştır. Civa, kurşun ve kadmiyum ise sırasıyla mekonyumların %83,9, %26,5 ve %8,5 kadarında pozitif bulunmuştur. Civanın pozitif olduğu grupta prematür oranının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmadaki kurşun ve kadmiyum ile prematüreliliğin ilişkisiz çıkmasının nedeninin, bu metaller açısından pozitif saptanan örnek sayılarının yetersizliğinden olabileceği düşünülebilir. Jelliffe-Pawlowski ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada ise, 262 hamilede kan kurşun düzeyi çalışılmış ve gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. Kan kurşun düzeyi $\geq 10 \mu\text{gr/dl}$ olan hamilelerde, düşük olanlarla karşılaştırıldığında; erken doğum riskinde 3 kat (OO:3,2 %95 GA:1,2-7,4) ve SGA riskinde ise 4 kat (OO: 4,2 %95 GA:1,3-13,5) artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise mekonyumlarında kurşun, kadmiyum, çinko, demir ve bakır saptanan bebeklerde erken doğum riskinde yaklaşık bir kat artış olduğu tespit edilmiştir.

Tek merkezde yapılmış bir çalışma olmasına rağmen, örnek sayımızın, toksik metal ve toksik düzeydeki eser element maruziyeti ile erken doğum arasındaki ilişkiyi göstermek için yeterli olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda, mekonyumdaki toksik metal (kurşun, kadmiyum) ve eser element (çinko, demir, bakır) düzeyleri prematür grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0,0001$). Mekonyumdaki metal düzeyleri ile gebelik haftası arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Regresyon analizinde de, mekonyumdaki toksik metal (kurşun, kadmiyum) ve eser element (çinko, demir, bakır) düzeyleri, erken doğum ile ilişkili prenatal risk faktörleri içinde belirlendi. Bu analizlerin sonuçları, fetusun anne karnında iken maruz kaldığı toksik metal ve toksik düzeydeki eser elementlerin erken doğuma neden olabileceğini düşündürmektedir.

Anne meslekleri içerisinde, sadece işçi sınıfında mekonyumdaki bakır düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı. Bakır haricindeki diğer metallerin düzeylerinde istatistiksel farklılık yoktu. Benzer şekilde, baba meslek grupları ile mekonyumdaki metal düzeyleri arasında da istatistiksel farklılık bulunmadı. Çalışma grubundaki annelerin %84 kadarının ev hanımı olduğu düşünüldüğünde de, anne ve babaların çalıştıkları ortamdan ziyade yaşamakta oldukları çevreden metalleri toksik seviyelerde almış olabilecekleri düşünülebilir. Bu da, Kocaeli çevresinin toksik metal ve eser elementlerin meydana getirdiği çevre kirliliğinin, şehir halkı özellikle de yenidoğanlar için büyük risk oluşturduğunu göstermektedir.

Gebelik döneminde toksik metallere (kurşun, kadmiyum ve arsenik) maruz kalma sonucunda DDA ve SGA sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22, 30, 61, 62). Eser elementler ile yapılmış çalışma ise yoktur. Bu çalışmada, SGA olan bebeklerin mekonyumlarındaki toksik metal ve eser element düzeyleri, SGA olmayanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu bulgular, hem toksik metal (kurşun, kadmiyum) hem de toksik düzeylerdeki eser elementlerin (çinko, demir, bakır) anne karnındaki fetusu etkileyip, SGA bebek sıklığında artışa yol açabileceğini düşündürmektedir.

Türker ve arkadaşlarının yayınında olduğu gibi burada da mekonyumdaki toksik metal (kurşun ve kadmiyum) ve eser element (bakır, çinko ve demir) düzeyleri birbirleri ile pozitif ilişkili bulundu (19). Tsuchiya ve Iwao (109) erişkin dışkıında, Nowak ve Chmielnicka (110) erişkin diş, saç ve tırnaklarında, yüksek çinko düzeylerinin hem bakır hem de demir ile pozitif bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Erişkin vücudunda fazla miktardaki çinko, demir ve bakır metabolizmalarını değiştirerek hücresel düzeyde bu elementlerin farklı kullanımına, kandaki düzeylerinin artışına, atılımlarında değişikliğe neden olur (110). Yüksek kurşun düzeyi, demir düzeyini düşürür ve demir/bakır, demir/çinko oranlarını değiştirir (111). Kadmiyum ve çinko doğada benzer yapılarda bulunurlar ve bu iki metal insan vücudunda da benzer fonksiyonel özellikler gösterirler. Kandaki kadmiyum ve çinko

düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (112). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, tam kanda, eritrosit ve plazmada, artmış kurşun düzeyi ile artmış çinko düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (113). Skoczynska ve arkadaşları sıçanların kurşun ve kadmiyuma maruz bırakıldıklarında, dokularındaki bakır ve çinko düzeylerinin çalışmamızda da olduğu gibi, yükseldiğini göstermişlerdir (114). Çalışmamız ve yukarıda bahsedilen diğer yayınlar, mekonyumdaki kurşun, kadmiyum, çinko, demir ve bakır düzeylerinin birbirleriyle ilişkili olduğuna ve birbirlerinin düzeylerini etkileyebileceğine işaret etmektedir (19, 109-114). Halk Sağlığı Bilim Dalı'nın yaptığı çalışmada, Kocaeli'nin tüm bölgelerinde toksik metallerin ve eser elementlerin kontrolsüz bir şekilde fabrikalardan havaya salındığı ve suya karıştığı tespit edilmiştir (98). Toksik metallerin, eser elementler ile olan pozitif ilişkisi göz önüne alındığında, bunun Kocaeli ve çevresinde yaşayanların toksik düzeydeki çinko, demir ve bakıra maruz kalma risklerinin yüksek olduğunu gösterdiği düşünülebilir. Kocaeli, batı Anadolu'da İstanbul'a 60 km uzaklıkta bir il olup, Türkiye'deki firma ve fabrikaların %17'sini içeren endüstriyel bir bölgedir. Kocaeli'nde bulunan sanayi kuruluşları, İstanbul-İzmit arası karayolu boyunca sıralanmış olup, özellikle Dilovası, Körfez ve Derince mevkiğinde yoğunlaşmaktadırlar. Bu nedenle, çevre kirliliğinden bahsedildiğinde bu mevkiiler üzerinde durulmakta ve konu ile ilgili araştırmaların çoğu Dilovası'nda yapılmaktadır (98). Ancak, bu çalışmada, yerleşim yerlerine göre mekonyumdaki metal düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Bununla birlikte, Kocaeli'nin değişik bölgelerinde ve Kocaeli çevresindeki illerde yaşayan bebeklerin mekonyum örneklerinin hepsinde kurşun ve kadmiyuma, önemli bir kısmında da toksik düzeyde eser elementlere rastlanmış olması, bu metaller açısından çevre kirliliğinin sadece bir bölgeyle sınırlı olmayıp geniş bir alanda mevcut olduğunu göstermektedir. Bölgelere göre prematür ve term sayıları karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu da, bölgeler arasında da metal kirliliği açısından fark bulunmaması ile beraber değerlendirildiğinde, erken doğum ile metal düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Doğum ağırlığı ile toksik metal arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (22, 30, 61, 62). Önceki yayınlarla uyumlu olduğu üzere, biz de çalışmamızda, mekonyumdaki kurşun düzeyinin doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörleri içinde olduğunu bulduk. Ayrıca, bu risk faktörlerinin arasında mekonyumda toksik düzeylerdeki eser elementlerin (çinko, demir ve bakır) de olduğu saptandı. Bu da toksik düzeylerde maruz kalınan metallerin fetal malnütrasyon ve/veya İUBG'ne neden olabileceğini düşündürmektedir.

Toksik metallerin doğum boyu üzerine etkisini inceleyen araştırma azdır. Falcon ve arkadaşlarının (21) çalışmasında plasentadaki kurşun düzeyleri ile doğum boyunun ilişkili olmadığı belirtilmiş olsa da, Osman ve arkadaşlarının (115) yaptığı diğer bir çalışmada kord kanındaki kurşun düzeyinin, doğum ağırlığı ve boyunun negatif bir belirteci "*predictor*" olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ise analizler sonucunda, mekonyumdaki kurşun, demir ve bakır düzeylerinin doğum boyu ile ilişkili risk faktörleri arasında olduğunun gösterilmesi, bu metallere maruziyetin fetal hayattan itibaren boy kısalığına yol açabileceğini göstermektedir.

Toksik metallerin, nörotoksik etkileri vardır (27, 65-69). Bir hayvan çalışmasında, 11 adet maymuna, hamileliklerinin 2. ve 3. üç aylık döneminde, annede toksik düzey oluşturmayacak miktarda ağızdan kurşun vermişlerdir. Sonuçta, bazı fetusların, beyin büyümesinin geri kaldığı ve postnatal baş çevrelerinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (116). Ramirez ve arkadaşları (94), Filipinler'deki Tagum kasabasında, anne ve kord kanında, anne sütünde, mekonyumda ve bebeklerin saçındaki civa düzeylerini ölçmüşlerdir. Buldukları sonuçlardan birisi de, mekonyumda civa varlığı ile baş çevresi küçüklüğünün ilişkili olabileceğidir. Diğer bir çalışmada da, kord kanındaki kurşun düzeyi ile baş çevresi arasında negatif ilişki olduğu belirtilmiştir (115). Bizim çalışmamız da mekonyumdaki kurşun ve kadmiyum düzeylerinin, doğum baş çevresi ile ilişkili risk faktörleri arasında olduğunun gösterilmesi ile toksik metallerin nörogelişimsel süreci olumsuz etkilediği bilgisini desteklemektedir.

Sonuçta, bu çalışmadaki analizler, fetusun toksik metal ve yüksek düzeydeki eser elementlerden kaynaklanan çevre kirliliğine maruz kalmasının erken doğum, SGA, DDA ve düşük baş çevresi gibi yenidoğanın ciddi sorunlarının nedenleri içinde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, mekonyumdaki kurşun, kadmiyum, çinko, demir ve bakır düzeylerinin birbirleri üzerinde etkili olabileceği söylenebilir. Sonuçlar, bir sanayi şehri olan Kocaeli'nde fetusların toksik metal (kurşun, kadmiyum) ve toksik düzeydeki eser elementlere (çinko, demir, bakır) maruz kalma bakımından yüksek risk altında olduklarını göstermektedir. Tüm mekonyum örneklerinde toksik metallerin ve örneklerin önemli bir kısmında da eser elementlerin yüksek düzeylerde tespit edilmiş olması şehirdeki çevresel kirliliği yansıtmaktadır.

Çevre kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerde, fetusu etkileyen toksik metal (kurşun ve kadmiyum) ve toksik düzeylerdeki eser elementlerin (çinko, demir ve bakır) postnatal daha ileri dönemdeki etkilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu da, maruz kalan bebeklerin uzun dönemde izlenmesi ile olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1) Prenatal risk faktörlerinden çoğul gebelik, plasenta previa, preeklampsi, annede enfeksiyon, erken membran rüptürü, oligohidramniyos sıklığı prematür grupta daha yüksek saptandı.

2) Hem anne hem de baba eğitim düzeylerinin prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü.

3) Sosyal güvenceler karşılaştırıldığında; prematürelere yeşil kart ile başvuranların oranı, termlerdekenden daha fazla bulundu. Çalışan anne sayısının term grupta daha yüksek olduğu görüldü.

4) Sosyoekonomik düzey ile ilişkili Barratt skoru, prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

5) Çoğul gebeliklerde, sık aralıklarla doğum yapan annelerin bebeklerinde ve annede enfeksiyon varlığında doğum ağırlığı, boy ve baş çevresinin anlamlı düşük olduğu görüldü.

6) Anne-baba eğitim düzeyleri ve gelir seviyesi düşük olanlarda doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi büyüklükleri de daha düşük tespit edildi.

7) Toksik metallerin (kurşun ve kadmiyum) ikisi de, çalışılan tüm mekonyum örneklerinde saptandı. Mekonyumdaki eser element düzeyleri ise; bebeklerin çinko, demir ve bakır düzeyleri sırasıyla 809 (%99,9), 590 (%72,8) ve 408 (%50,4) bebekte 100 µgr/gr'ın üzerinde saptandı.

8) Prematür ve term gruplardaki mekonyumdaki metal düzeyleri karşılaştırıldığında, düzeylerin prematür grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü. Mekonyumdaki metal düzeyleri ile gebelik haftası arasındaki negatif ilişki de istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

9) Mekonyumdaki metal düzeylerinin, SGA olan bebeklerde, olmayanlardan daha yüksek olduğu görüldü.

10) Mekonyumdaki kurşun, çinko, demir ve bakır düzeyleri doğum ağırlığı; mekonyumdaki kurşun, demir ve bakır düzeyleri doğum boyu; mekonyumdaki kurşun ve kadmiyum düzeyleri doğum baş çevresi ile ilişkili prenatal risk faktörleri arasında saptandı.

7. ÖZET

Erken doğum, önemli bir perinatal mortalite ve morbidite nedenidir. Erken doğumun en sık tartışılan nedenlerinden birisi çevre kirliliğidir. Hava kirliliği ile erken doğum ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Ancak, toksik metallerle yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Toksik düzeydeki eser elementlere maruz kalma ile erken doğum ilişkisini gösteren çalışma ise yoktur. Bu çalışmanın amacı; bir sanayi şehri olan Kocaeli’de, mekonyum örneklerindeki toksik metal (kurşun, kadmiyum) ve eser element (çinko, demir ve bakır) düzeylerini göstermek, bu düzeyler ile erken doğum, gebelik haftasına göre küçük olma (SGA), doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Kasım 2006 - Şubat 2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde doğan ve/veya yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenen 810 bebeğin mekonyumlarındaki metal düzeyleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuvarı’nda alev atomik absorpsiyon spektrofotometre cihazı ile ölçüldü.

Analiz sonucunda tüm örneklerde, kurşun ve kadmiyum saptandı. Çinko, demir ve bakır düzeyleri bebeklerin %99,9, %72,8 ve %50,4’ünde toksik düzeylerde bulundu. Prematür grupta mekonyumdaki metal düzeyleri, term gruptakilerden daha yüksek saptandı. SGA olan bebeklerde, olmayanlara göre mekonyumdaki metal düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Aile yerleşim yerleri veya baba meslekleri ile mekonyumdaki metal düzeyleri arasında istatistiksel ilişki bulunmadı. Regresyon analizinde, mekonyumdaki metal düzeylerinin erken doğum, doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ile ilişkili risk faktörlerinin arasında yer aldığı görüldü.

Sonuçlar, toksik metal ve toksik düzeydeki eser elementlere maruziyetin erken doğum, SGA ve düşük doğum ağırlığının nedenleri arasında olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Doğum ağırlığı, doğum baş çevresi, erken doğum, eser elementler, İUBG, mekonyum, SGA, toksik metaller

8. ABSTRACT

Prematurity is an important etiologic factor for perinatal mortality and morbidity. One of the most argued causes of prematurity is environmental pollution. There are many studies which suggest the association of air pollution and prematurity. However, studies which were performed with toxic metals are limited. There isn't any study that shows the association of prematurity and exposure to trace elements at toxic levels. The purpose of this study is to demonstrate the level of toxic metals (lead, cadmium) and trace elements (zinc, iron, copper) in meconium samples in the industrial city Kocaeli and to search the association of prematurity, small for gestational age (SGA), birth weight, birth height and head circumference with these levels.

The metal levels in the meconiums of 810 infants who were born at Kocaeli University Hospital and/or hospitalized in the newborn intensive care unit in between November 2006 and February 2009 were measured at the biophysics laboratory of Cerrahpaşa Medical School with flame atomic absorption spectrophotometer.

Lead and cadmium were detected in all the meconium samples. Zinc, iron and copper levels were found at toxic levels in 99.9%, 72.8%, and 50.4% of the samples. The metal levels in the meconium were determined to be higher in preterm group compared to the term group. Metal levels in meconium were higher in SGA infants compared to non-SGA infants. No statistical association were found between meconium metal levels and parent's place of residence or father's occupation. In the regression analysis, it was seen that the meconium metal levels were among the risk factors of prematurity, low birth weight, short birth height and low head circumference.

The results suggest that exposure to toxic metals and trace elements at toxic levels are among the risk factors for prematurity, SGA and low birth weight.

Key Words: Birth weight, birth head circumference, IUGR, meconium, prematurity, SGA, toxic metals, trace elements

EK-A ANKET FORMU

MEKONYUMDA ESER ELEMENT VE TOKSİK METAL ÇALIŞMASI

Adı, soyadı:
Doğum tarihi:
Dosya no:

Tel:
Adres:

Erken doğuma yol açabilecek nedenler	
Fetal distress	Enfeksiyon (İYE, korioamnionit vs)
Çoğul gebelik	Sık doğum
Hidrops (değişik nedenlerle)	Anne yaşı (<16 y, >35 y)
Pl previa / Abruptio plasenta	Maternal malnütrisyon
Uterus anomalisi	Erken membran rüptürü
Serviks yetersizliği	Polihidramnios
Preeklampsi / Eklampsi	Düşük sosyoekonomik düzey
Annenin kronik hastalığı	
Annenin kullandığı ilaç	
Madde kullanımı (sigara, alkol, kokain)	

Gestasyonel haftası	
SAT	
Doğum şekli	
Ağırlığı	p
Boy	p
Baş çevresi	p
Mekonyumun alınma zamanı	
Mekonyumun alındığı tarih	

Yakındaki Fabrikalar		
Fabrika Adı	Tipi	Mesafesi (km)

Mekonyum alındığı sırada aldığı tedavi	
Mayi	
İlaçlar	

Eser element ve toksik metal miktarları	
Fe:	
Zn:	
Cu:	
Pb:	
Cd:	

Diğer değerlendirmeler:

MEKONYUMDA ESER ELEMENT VE TOKSİK METAL ÇALIŞMASI – 2. sayfa

Adı, soyadı:
Doğum tarihi:
Dosya no:
Tel:

Aşağıdaki tabloda anne ve babaya ait bilgileri işaretleyiniz.

	Anne	Baba
Yaş		
Eğitim Durumu (en son bitirdiği okul)		
Okur-Yazar Değil		
Okur-Yazar		
İlkokul		
Ortaokul		
Lise		
Üniversite		
Sosyal Güvenlik		
yok		
Emekli S.		
SSK		
Bağ-kur		
Yeşil kart		
Özel sigorta		
Meslek (yaptığı iş)		

Bulunduğu adresde oturma süresi:
Oturma süresi beş yıldan kısa ise göç ettiği yer:
Hanede kaç kişi yaşıyor:
Haneye giren aylık toplam gelir:
Oturdıkları ev: Kira Kendilerine ait
Ev nasıl ısıtılıyor? Soba Elektrik Kalorifer

EK-B ONAM FORMU

Yaşadığımız şehir büyük bir sanayi şehridir ve bir çok kimyasal madde üreten fabrikalar şehrimizde yerleşmiştir. Bu çalışma bu fabrikalardan çıkan atık ürünlerinin hayatımızı ne derecede etkilediğini göstermeyi amaçlamaktadır.

Yapacağımız bu çalışmada toksik metallerin vücuttaki birikimlerini göstermek amaçlanmaktadır. Bunun için çocuğunuzun ilk kakası olan mekonyumu bizler tarafından alınacak ve hiçbir ücret talep etmeksizin bunlarda bu metaller çalışılacak.

Eğer tedavi edilmesi gerekecek kadar yüksek düzeyler görülürse sizlere geri bildirimde bulunulacak ve gerekli tedavisi hekimi tarafından planlanacaktır.

Çocuğumun kakasının toplanmasına izin veriyorum.

Anne adı-soyadı:

İMZA

Baba adı-soyadı:

İMZA

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;**371**:75-84.
2. Erdem G, Group TNSMS. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2003;**17**:17-21.
3. Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery: a community-based cohort study. *Arch Environ Health*. 1995;**50**(6):407-15.
4. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environmental Health Perspectives*. 2000;**108**(2):173-6.
5. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola J. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environmental Health Perspectives* 2001;**109**:351-6.
6. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect*. 2005;**113**:1212-21.
7. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology*. 2001;**12**:643-8.
8. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. *Environ Health Perspect* 1997;**105**:514-20.
9. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environmental Health Perspectives*. 1999;**107**:17-25.
10. Ariana Zeka, Steve J Melly, Joel Schwartz. The effects of socioeconomic status and indices of physical environment on reduced birth weight and preterm births in Eastern Massachusetts. *Environmental Health*. 2008;**7**:60.
11. Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005;**113**:1638-44.
12. Gouveia N, Bremner SA, Novaes HM. Association between ambient air pollution and birth weight in Sao Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2004;**58**:11-7.

13. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environ Health Perspect.* 2007;**115**:1118-24.
14. Pereira LA, Loomis D, Conceição GM, Braga AL. Association between air pollution and intrauterine mortality in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect.* 1998;**106**(6):325-9.
15. Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S. Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology.* 2000;**11**:502-11.
16. Lin MC, Chiu HF, Yu HS, Tsai SS, Cheng BH. Increased risk of preterm delivery in areas with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2001;**64**(8):637-44.
17. Dejmek J, Selevan SG, Benes I, Solansky I, Sram RJ. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environ Health Perspect* 1999(107):475-80.
18. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics.* 2004;**113**:1037-43.
19. Gülcan Türker, Kivanç Ergen, Yunus Karakoç, Ayse Engin Arısoy, U. Bora Barutcu. Concentrations of toxic metals and trace elements in the meconium of newborns from an industrial city. *Biol Neonate.* 2006;**89**:244-50.
20. ButlerWalker J, Houseman J, Seddon L, McMullen E, Tofflemire K, Mills C. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environ Res.* 2006;**100**:295-318.
21. Falcón M, Viñas P, Luna A. Placental lead and outcome of pregnancy. *Toxicology.* 2003;**185**(1-2):59-66.
22. Galicia-García V, Rojas-López M, Rojas R, Olaiz G, Ríos C. Cadmium levels in maternal, cord and newborn blood in Mexico City. *Toxicol Lett.* 1997;**91**(1):57-61.
23. Haram-Mourobet S, Harper RG, Wapnir RA. Mineral composition of meconium: effect of prematurity. *J Am Coll Nutr.* 1998;**17**:356-60.
24. Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women. *Biol Trace Elem Res.* 2006;**114**(1-3):7-17.
25. Li PJ, Sheng YZ, Wang QY, Gu LY, Wang YL. Transfer of lead via placenta and breast milk in human. *Biomed Environ Sci* 2000;**13**:85-9.

26. Lutz E, Lind B, Herin P, Krakau I, Bui TH. Concentrations of mercury, cadmium and lead in brain and kidney of second trimester fetuses and infants. *J Trace Elem Med Biol.* 1996;**10**(2):61-7.
27. Ostrea EM, Morales V, Ngoumngna E, Prescilla R, Tan E, Hernandez E, et al. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins as determined by meconium analysis. *NeuroToxicology.* 2002;**23**:329-39.
28. Ostrea EM, Preccilla R, Moroles V, Go J, Tan E. Significant fetal exposure to heavy metals as detected by meconium analysis. *Pediatr Res.* 1997;**42**:168A.
29. Ostrea EM, Whitehall JS, Laken MA. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins: an international study. *Pediatr Res.* 2000;**47**:319A.
30. Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol.* 2006;**26**(3):154-62.
31. Macones GA. *Prematurity:Causes and Prevention.* In: Taeusch H, Ballard R, Gleason C, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia, USA: Elseviers Saunders; 2005. p. 139-45.
32. Martinez A, Simmons R. *Abnormalities of Fetal Growth.* In: Taeusch H, Ballard R, Gleason C, editors. *Avery's Diseases of the Newborn.* Philadelphia, USA: Elseviers Saunders; 2005. p. 32-45.
33. Slattery M, Morrison J. Preterm delivery. *Lancet.* 2002(360):1489–97.
34. Stoll BJ, Adams-Chapman I. *The Fetus and the Neonatal Infant.* In: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editors. *Nelson Textbook of Pediatric.* Philadelphia, USA: Saunders Elsevier 2007. p. 671-812.
35. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;**9**(6):429-35.
36. Smith L, Draper E, Manktelow B, Dorling J, Field D. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;**92**:F11–4.
37. Anderson MS, Hay WW. *Intrauterine Growth Restriction and the Small-For-Gestational-Age Infant.* In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology, Manegement of the Newborn.* Philadelphia, USA: Lippincott William&Wilkins; 2005. p. 490-522.
38. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol.* 2008:219-24.
39. Iams JD, Johnson FF, Sonek J. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**172**:1097-103.

40. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper A. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007(109):309-13.
41. Copper R, Goldenberg R, Das A. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996(175):1286–92.
42. Lobel M, Dunkerl-Schetter C, Scrimshaw S. Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socioeconomically disadvantaged women. *Health Psychol.* 1992(11):32–40.
43. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004(6):S125–40.
44. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;**342**:1500-07.
45. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;**113**:17-42.
46. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH. The association of gonorrhea and syphilis with premature birth and low birth weight. *Genitourin Med* 1993;**69**:98-101.
47. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatric Research.* 2009;**65**:1-9.
48. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;**6 Suppl 3**:332-6.
49. Çobanoğlu N, Yalçın E. Hava kirliliğinin çocuk sağlığı üzerine etkileri. *Katkı Pediatri Dergisi, Çevre ve Çocuk - 1.* 2008;**30**(3):413-8.
50. Dummer TJ, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93. *J Epidemiol Community Health.* 2003;**57**(6):456-61.
51. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, JA H. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002;**155**(1):17-25.
52. Wilhelm M, Ritz B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, 1994-1996. *Environ Health Perspect.* 2003;**111**:207-16.
53. Tracy R, Psaty B, Macy E. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and

subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997(17):2167–76.

54. Bermudez E, Rifai N, Buring J, Manson J, Ridker P. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2000(89):1117–19.

55. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child.* 2003;88:1086-90.

56. Wang L, Pinkerton KE. Air pollutant effects on fetal and early postnatal development. *Birth Defects Research (Part C)* 2007;81:144-54.

57. Sikorski R, Paszkowski T, Szprengier-Juszkiewicz T. Mercury in neonatal scalp hair. *Sci Total Environ.* 1986;57:105-10.

58. Andrews KW, Savitz DA, Hertz-Picciotto. Pre-natal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies. *Am J Ind Med.* 1994;26:13-32.

59. Recknor JC, Reigart JR, Darden PM, Goyer RA, Olden K, Richardson MC. Pre-natal care and infant lead exposure. *J Pediatr Res.* 1997;130:123-7.

60. Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2008;89:e111-6.

61. Llanos MN, Ronco AM. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reproductive Toxicology.* 2009;27:88-92.

62. Pietrzyk JJ, Nowak A, Mitkowska Z, Zachwieja Z, Chłopicka J, Krośniak M. Prenatal lead exposure and the pregnancy outcome. A case-control study in southern Poland. *Przegl Lek.* 1996;53(4):342-7.

63. Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics.* 2004;113(4 Suppl):1084-91.

64. Mone SM, Gillman MW, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Effects of environmental exposures on the cardiovascular system: prenatal period through adolescence. *Pediatrics.* 2004;113(4 Suppl):1058-69.

65. Schettler T, Stein J, Reich F, Valenti M, Walinga D. *In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development.*: Greater Boston Physicians for Social Responsibility; 2000Contract No.: Document Number].

66. Makris S, Raffaele K, Sette W, Seed J. *A retrospective analysis of 12 developmental neurotoxicity studies.* U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS); 1998Contract No.: Document Number].

67. Graff RD, Falconer MM, Brown DL, Reuhl KR. Altered sensitivity of post-translationally modified microtubules to methylmercury in differentiating embryonal carcinoma-derived neurons. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;**144**:215-24.
68. Barone S, Haykal-Coates N, Parran DK, Tilson HA. Gestational exposure to methylmercury alters the developmental pattern of trk-like immunoreactivity in the rat brain and results in cortical dysmorphology. *Dev Brain Res.* 1998;**109**:13-31.
69. Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology.* 1997;**18**:719-26.
70. Goldman L, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA.* 1998;**279**(14):1100-7.
71. Rowland A. *Prevalence and risk factors for ADHD in a North Carolina County: study design and preliminary results.* Proceedings of the Conference on Environmental Influences on Children: New York Acad Med; 1999.
72. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;**99**:339-406.
73. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. *Metallerin Çevresel Etkileri -I:* İTÜ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü; 2003Contract No.: Document Number|.
74. Klaassen C. *Casarett & Doull's Toxicology "The Basic Science of Poisons"*. 6th Edition ed.: Mc Graw Hill 2001.
75. Campbell BG. Mercury, cadmium and arsenic: toxicology and laboratory investigation. *Pathology.* 1999;**31**:17-22.
76. Kartal G, Güven A, Kahvecioğlu Ö, Timur S. *Metallerin Çevresel Etkileri -II:* İTÜ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü; 2003Contract No.: Document Number|.
77. Harries JT. Meconium in health and disease. *Br Med Bull.* 1978;**34**:75-9.
78. Kuhnertt BR, Kuhnertt PM, Lazobnik N, Erhard P. The relationship between placental cadmium, zinc, and copper. *J Am Coll Nutr.* 1993;**12**:31-5.
79. Anonymous. Minerals. *J Nutr.* 1998;**128**:2140-81.
80. Friel JK, Matthew JD, Andrews WL, Skinner CT. Trace elements in meconium from preterm and full-term infants. *Biol Neonate.* 1989;**55**:214-7.

81. J.A. Ernst, Neal PR. *Minerals and trace elements*. In: R.A. Polin, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 239-47.
82. Deroches A, Jouanel P, Matta C, Viillard JL, Galerne D, Baudon J, et al. Contribution à l'étude aletude critique et experimentale de la composition minerale du meconium dans l' espèce humaine. *J Gyn Obst Biol Repr*. 1974;**3**:321-32.
83. Gonzales de Dios J, Benovent MN, Cortes Castell E. Cuantifi cacion de la excrecion fecal de elementos traza en recien nacidos como expresion de la secrecion intestinal fetal. *An Esp Pediatr*. 1996;**45**:281-5.
84. Ostrea EM, Brady M, Gause S, Raymundo A. Drug screening of newborn infants by meconium analysis: a large scale prospective, epidemiologic study. *Pediatrics* 1992;**89**:107-13.
85. Ostrea Jr, EM, Romero A, H Y. Adaptation of the meconium drug test for mass screening. *J Pediatr*. 1993;**122**:152-4.
86. Maynard E, Amoroso LP, Oh W. Meconium for drug testing. *Am J Dis Child* 1991;**45**:650-3.
87. Callahan CM, Grant TM, Phipps P, Clark G, Novack AH, Streissguth AP, et al. Measurement of gestational cocaine exposure: sensitivity of newborn hair, meconium, and urine. *J Pediatr* 1992;**120**:763-78.
88. Ostrea Jr EM, Matias O, Keane C, Mac E, Utarnachitt R, Ostrea A, et al. Spectrum of gestational exposure to illicit drugs and other xenobiotic agents in newborn infants by meconium analysis. *J Pediatr*. 1998;**133**:513-5.
89. Alano MA, Ngougma E, Ostrea Jr, EM, GG. K. Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2001;**107**:519-23.
90. Mac E, Pacis M, Garcia G, EM. O. A marker of fetal exposure to alcohol by meconium analysis. *Pediatr Res*. 1994;**35**:238A.
91. Bearer CF, Lee S, Salvator AE, Minnes S, Swick A, Yamashita T, et al. Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;**23**:487-93.
92. Klein J, Karaskov T, Koren G. Fatty acid ethyl esters: a novel biologic marker for heavy in utero ethanol exposure: a case report. *Ther Drug Monit*. 1999;**21**:644-6.
93. Ostrea EM, Romero A, Knapp DK, Ostrea AR, RB. U. Post-mortem analysis of meconium in early gestation human fetuses exposed to cocaine: clinical implications. *J Pediatr*. 1994;**124**:477-9.

94. Ramirez GB, Cruz CV, Pagulayan O, Ostrea EM, C. D. The Tagum study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium and infants' hair. *Pediatrics*. 2000;**106**:774-81.
95. Whitehall J, Ostrea EM, Patole S. Fetal exposure to pollutants in Townsville, Australia as detected in meconium. *Pediatr Res*. 2000;**47**:299A.
96. Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in post-partum meconium as a potential biomarker of pre-natal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2001;**109**:417-20.
97. Drasch G, Bose-O'Reilly S, Beinhoff C, Roider G, S. M. The Mt. Diwata study on the Philippines 1999-assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. *Sci Total Environ*. 2001;**267**:151-68.
98. Erdogan MS, Yavuz C, Caglayan C, Etiler N, Hamzaoglu O. An analysis of the environmental threats posed by industry in Kocaeli, Turkey. *Management of Environmental Quality*. 2005;**16**(1):26-36.
99. *Çevre Durum Raporu: KOCAELİ İL MÜDÜRLÜĞÜ ÇED ve PLANLAMA ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ*; 2007Contract No.: Document Number|.
100. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;**71**:159-63.
101. Lubchenco LO, Hansman C, E B. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;**37**:403-8.
102. 2007 yoksulluk çalışması sonuçları. Türkiye İstatistik Kurumu; 2007 [updated 2007; cited]; Available from: <http://www.tuik.gov.tr>.
103. Barratt W. The Barratt Simplified Measure of Social Status. 2006 [updated 2006; cited]; Available from: <http://wbarratt.indstate.edu/>.
104. Evenson MA. Measurement of copper in biological samples by flame or electrothermal atomic absorption spectrometry. *Methods Enzymol*. 1988;**158**:351-7.
105. *Neofax*. 2008.
106. Li Y, Xu X, Wu K, Chen G, Liu J. Monitoring of lead load and its effect on neonatal behavioral neurological assessment scores in Guiyu, an electronic waste recycling town in China. *J Environ Monit*. 2008;**10**(10):1233-8.
107. Ostrea EM, Tan E, Ramirez G. Exposure to environmental pollutants adversely affects fetal outcome. *Pediatr Res*. 1998;**43**:224A.

108. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-88. *Lancet*. 1992;**340**(8826):1010-4.
109. Tsuchiya K, Iwao S. Interrelationships among zinc, copper, lead and cadmium in food feces and organs of humans. *Environ Health Perspect*. 1978;**25**:119-24.
110. Nowak B, Chmielnicka J. Relationship of lead and cadmium to elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicol Environ Saf* 2000;**46**:265-74.
111. Marlowe M, Cossairt A, Moon C, Errerg J, MacNeel A. Main and interaction effect of metallic toxins on classroom behaviour. *J Abnormal Child Psychol*. 1985;**13**:185-98.
112. Benes B, Spevackova V, Smid J, Cejchanova M, Cerna M, Subrt P. The concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2000;**8**:117-9.
113. Osman K, Schutz A, Akesson B, Maciag A. Interactions between and toxic elements in lead exposed children in Katowice, Poland. *Clin Biochem*. 1998;**31**:657-65.
114. Skoczynska A, Smolik R, Milian A. The effect of combined exposure to lead and cadmium on the concentration of zinc and copper in rat tissues. *Int J Occup Med Environ Health*. 1994;**7**:41-9.
115. Osman K, Akesson A, Berglund M, Bremme K, Schütz A, Ask K. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem*. 2000 **33**:131-8.
116. Lögdberg B, Berlin M, Schütz A. Effects of lead exposure on pregnancy outcome and the fetal brain of squirrel monkeys. *Scand J Work Environ Health*. 1987;**13**:135-45.