



ÇORUM İLİNDE İKAMET EDİP GEBELİĞİNİ KAYBEDEN VE ERKEN DOĞUM YAPAN ANNELERDE AĞIR METAL DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ, İKAMET ETTİKLERİ YERLERE GÖRE ve AĞIR METAL DÜZEYLERİNE GÖRE HARİTALANDIRILMASI

**“ ÇORUM İÇİN BİR PROJEM VAR”
PROJE SONUÇLARI**

Proje Yürütücüsü
Dr. Öğretim Üyesi Engin Yıldırım

Çorum, 2018

Önsöz:

Cumhuriyet tarihi boyunca belediyeçilik ve belediye kurumu halka direkt dokunan görevler almış ve bu nedenle halkın talep ve isteklerini direkt ilettiği kurum olarak süregelmiştir. Bu işleyen süreç 21. Yüzyılda daha önem kazanarak belediyeçilik hizmetlerinin çeşitlenmesine, sorumluluk alanlarının artmasına, kültür ve sanat yatırımlarında öncü olmasına ve her dönemde halk sağlığı sorunlarının önleyici basamağı olmasına neden olmuştur. Belediyeçiliğın sağladığı güvenli, sağlıklı ve doğru hizmetlerin götürüldüğü şehirler, yaşayan halkın günlük hayatlarına ve gelecek nesillerin sağlığına olumlu sirayet etmiştir.

Endüstriyel atıklar, hava kirliliğı, sağlıksız gıda maddeleri çevre ve insan sağlığını etkileyen önemli sorunlar halini almıştır. Endüstriyel kirlenmenin doğurduğu sorunlardan biri de ağır metal birikimidir. Biriken ağır metaller toksik dozlara ulaştığında insan sağlığına zarar verir ve bazen ölümlere neden olur. Ağır metal birikimleri toksik dozların üzerinde olmasa dahi gebelik döneminde anne karnındaki bebeğın gelişim defektlerine ve ölümüne neden olabilir.

Bu araştırmada Çorum'da ikamet eden gebelerin ağır metal düzeyleri araştırılmıştır. Bu araştırmada anne adaylarının kanları, doğan bebeklerin göbek kordonlarındaki kanları, doğumdan sonra atık hale gelen plasentalar ve amniyon sıvıları incelenmiştir. Elde edilen veriler Dünya Sağlık Örgütü verileri ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada gebelerin ikamet ettikleri mahalleler sınıflandırılıp ağır metal maruziyetleri incelenmiş, yüksek ağır metal düzeylerinin neden olduğu sağlık sorunları kıyaslanmıştır.

Çalışma Hitit Üniversitesi ve Çorum Belediyesinin ortak desteğı sayesinde ortaya çıkmış, halk sağlığı sorunlarının tespiti ve sağlıklı nesillerin gelişimi için önemli bilgiler edinilmiştir. Bu çalışmada öncü rol üstlenen, Belediye ve Üniversitenin aynı paydada buluşmasını sağlayan, Sayın Belediye Başkanı Zeki Gül ve Sayın Hitit Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Reha Metin Alkan'a teşekkür ederim.

Dr. Öğretim Üyesi Engin Yıldırım

11.12.2018, Çorum

İçindekiler:

Giriş

A. Ağır Metallerin Kaynakları

- 1. Kurşun**
- 2. Kadmiyum**
- 3. Civa**

B. Çorum'da Ağır Metal Kirliliği Riski Taşıyan Hava ve Toprakların Durumu

C. Ağır Metal Düzeyi İncelenen Annelerin Demografik Özellikleri ve Çalışma Metodolojisi:

- 1. Grup : Ağır Metal Ölçümü (Erken Doğum Yapan Anneler):**
- 2. Grup : Ağır Metal Ölçümü (Düşük Yapan Anneler):**

D. Değerlendirme, Sonuç ve Öneriler

E. Kaynakça

Giriş:

Ağır metallerin çevrede birikimi için bir çok kaynak gösterilebilir. Atık sular, hava kirliliği, karstik hareketler, zirai faaliyetler ve en önemlisi tüm bu faaliyetlerin yetersiz ve eksik denetimi. Bu nedenle ağır metallerin çevrede birikimi kişi ve kurumların dikkat ve becerisine bağlıdır. Günümüz dünyasında başlayan kuraklık, hızlı sanayileşme ve kirleticiler nedeniyle temiz gıda ve su kaynaklarına ulaşmak güçleşmiştir. Çorum ilinin nüfus ve sanayileşme hız göz önüne alındığında ağır metaller ile toplumun maruziyetini tahmin etmek güç olmayacaktır.

Çorum belediyesinin Hitit Üniversitesi ile yaptığı protokolle bilim ve araştırmaya verilen önem kanıtlanmıştır. Bugüne kadar birçok bilim dalıyla yapılan ortak çalışmalar arasında Tıp Fakültesi birlikteliği gözlenmemiştir. Biz çalışmamızda belediyenin verdiği çevre sağlığı hizmetlerinin gebeler ve gelecek nesillere nasıl etki ettiğini saptamak ve alınabilecek önlemleri sıralamak istedik. Elinizdeki sonuç raporu ağır metal kirliliği yerine ağır metal maruziyetinin insane sağlığına olan etkilerini göstermektedir. Analizler Hitit Üniversitesi Bilimsel Teknik Uygulama ve Araştırma merkezinde yapılmış olup analiz sonuçları yine Üniversitemiz öğretim elemanları tarafından değerlendirilmiştir. Bu sonuç raporu sonrasında çıkan bilimsel veriler gebelerin sağlığı, yaşam alanı, çalışan ve iş sağlığı ve neonatal bakım alanlarında gelişmeler sağlayacaktır.

Sonuç raporu ağır metallerin çevre ve insan sağlığına olan etkilerinden, aldığımız biyolojik örneklerin ne şekilde incelendiğinden, çalışma sonuçları ve çalışmaya dahil olan katılımcıların ikamet bölgelerine göre ağır metal düzeylerini içermektedir. Elde edilen sonuçların Dünya Sağlık Örgütü sınır değerlerine olan yakınlığı ve uzaklığı kıyaslanmış olup hedeflenen değerler çalışma sonunda tartışılmıştır.

Ağır metallere kurşun (Pb), civa (Hg) ve kadmiyum (Cd) çeşitli endüstriyel faaliyetlerin sonucu olarak hava ve toprağı kirleten faktörlerdendir. Bu raporda çalışma sonuçlarının yanısıra özellikle yukardaki ağır metallerin kaynakları, dağılımı, toksik etkileri ve gebelikteki sınır değerleri hakkında bilgiler verilmiştir.

A. Ağır Metaller ve Kaynakları:

Ağır metaller, suya göre yüksek yoğunluğa sahip metalik elementler olarak tariflenirler veya genel olarak 5 g / cm'den fazla spesifik bir yoğunluğa sahip olanlar olarak tanımlanırlar. (1). Ağır metal ailesinin temasla oluşturduğu toksik etiker göz önüne alındığında, düşük seviyede maruz kalma durumunda toksisite oluşturabilen arsenik gibi metaloidleri de içerirler. Tüm dünyada endüstriyel gelişmeler sonrasında bu metallerin birikimi ve oluşturdukları toksik etkiler hakkında endişeler oluşmuştur. Ayrıca, bazı endüstriyel, tarımsal, konut uygulamaları ve teknolojik uygulamalarda kullanımının katlanarak artması sonucunda, insanların ağır metal maruziyeti önemli ölçüde artmıştır (2) . Çevrede bulunan ağır metallerin rapor edilen kaynakları arasında jeolojik yapılar, endüstriyel üretim, tarımsal kullanım, farmasötik araçlar, evsel atık sular ve atmosferik kaynaklar bulunmaktadır. Maden işleri, dökümhaneler, ve metal ağırlıklı ağır sanayi ticareti ağır metalin çevreye salınımında en büyük paya sahiptir (3).

Ağır metaller, yer kabuğunun her yerinde bulunan doğal olarak oluşan elementler olmasına rağmen, çoğu çevre kirliliği ve insan maruziyeti, madencilik ve ergitme işlemleri, endüstriyel üretim ve kullanım gibi antropojenik faaliyetlerden ve metallerin ve metal içeren bileşiklerin evsel ve tarımsal kullanımından kaynaklanmaktadır (4). Çevresel kontaminasyon, metal korozyonu, atmosferik çökeltme, metal iyonlarının toprak erozyonu ve ağır metallerin süzülmesi, tortulların yeniden süspansiyonu ve su kaynaklarından toprağa ve yeraltı sularına metal buharlaşması yoluyla da meydana gelebilir. Yer kabuğunu oluşturan kayaçların yüzey kısımlarında fiziksel ve kimyasal etkenlerle meydana gelen değişimler ve volkanik patlamalar gibi doğal olayların da ağır metal kirliliğine önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Endüstriyel kaynaklar arasında metal işleme rafinerileri, enerji santrallerinde kömür yakma, petrol rafinerileri, nükleer santraller, yüksek gerilim hatları, plastik sanayii, tekstil işleme ve taşlama, mikroelektronik endüstrisi, ağaç koruma ve kağıt işleme tesisleri yer almaktadır.

Kobalt (Co), bakır (Cu), krom (Cr), demir (Fe), magnezyum (Mg), manganez (Mn), molibden (Mo), nikel (Ni), selenyum (Se) ve çinko (Zn), gibi metallerin çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan temel besinlerden alınması gerektiği bildirilmiştir. Bu mikro besin kaynaklarının eksik alınması çeşitli sendrom ve hastalıklara neden olmaktadır (5). Ağır metaller, çeşitli çevresel matrislerde eser konsantrasyonlarda (ppb aralığı 10 ppm'den daha az) buldukları için eser elementler olarak da kabul edilirler. Biyo-yararlanımları sıcaklık, faz ilişkisi, adsorpsiyon ve sekestrasyon gibi fiziksel faktörlerden etkilenir. Termodinamik dengeyi, kompleksleşme kinetiğini, lipid çözünürlüğünü ve oktanol /

su partiyon katsayılarını etkileyen kimyasal faktörlerden de etkilenir. Ağır metale maruz kalan türlerin biyolojik özellikleri, fizyolojik ve biyokimyasal adaptasyon, trofik etkiler ağır metallerin etkilerini değiştirebilir.

Temel olarak kabul edilen bazı ağır metaller hayvan ve bitkilerde çeşitli biyolojik ve fizyolojik olayların temel düzenleyicileridir. Bu metaller bazı enzimlerin yapıtaşlarında bulunarak oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında rol alırlar (5). Bakır, katalaz, süperoksit dismutaz, peroksidaz, sitokrom c oksidazlar, ferrokksidazlar, monoamin oksidaz ve dopamin β -monooksijenaz gibi çeşitli oksidatif stresle ilişkili enzimler için temel bir yardımcı faktör olarak işlev görür (6). Bu sayede hemoglobin formasyonu, karbonhidrat metabolizması, katekolamin sentezi, kollajen bağlantıları, elastin ve keratin sentezinde rol alır. Bakır oksitlenmiş durum (Cu II) ve indirgenmiş (Cu I) durumda olabildiğinden oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında rol alabilir. Bu redoks reaksiyonları nedeniyle bazen bakır toksik olarak süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olabilir. Ayrıca bakır toksikasyonu Wilson sendromunun temelinde bulunmaktadır (7). Esansiyel metallerin faydalı ve zararlı etkilerinin arasında çok dar bir aralık bulunmaktadır (8).

Ağır metaller biyolojik sistemlerde nükleustan başlayarak hücre membranı, mitekondri, lizozom, endoplazmik retikulum gibi organelleri ve DNA onarımından sorumlu enzimatik reaksiyonların çoğunu etkilemektedir. Metal iyonlarının DNA ve nükleer proteinler gibi hücre bileşenleriyle etkileştiği ve DNA hasarına ve hücre döngüsü modülasyonuna, karsinogenez veya apoptoza yol açabilen konformasyonel değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. (9).

Ağır metal kaynaklı toksisite ve karsinogenez, birçoğu açıkça anlaşılmayan birçok yönü içerir. Bununla birlikte, her bir metalin kendine özgü toksikolojik etki mekanizmalarına neden olan eşsiz özelliklere ve fizik-kimyasal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Araştırmamızda kullandığımız ağır metallerin ve metalloidlerin özelliklerini aşağıda özetlemeye çalıştık.

1.Kurşun:

Kurşun, yerkürede az miktarda bulunan, doğal olarak oluşan mavimsi gri bir metaldir. Kurşun yerkürede doğal olarak bulunurken fosil yakıtlar, madencilik ve maden temelli sanayi faaliyetleri ile doğaya salınmaktadır. Kurşunun endüstriyel rolünün yanısıra ev tüketimi ve tarımsal faaliyetlerde de rolü bulunmaktadır. Günümüzde kurşun asitli bataryalar, mühimmatlar, metal ürünler (lehim ve borular) ve X-ışınlarından korumak için kullanılan cihazların üretiminde kullanılmaktadır. 2004 yılında Birleşik Devletlerde yapılan çeşitli endüstriyel uygulamalar için tahmini 1,52 milyon metrik ton kurşun kullanılmıştır. Bu

kullanılan miktarın kurşun asitli batarya üretimi yüzde 83'lük kısmını oluşturuyordu ve geri kalan kullanımı mühimmatlar (yüzde 3,5), boya, cam, pigment ve kimyasallar (yüzde 2.6) ve tabaka kurşun (yüzde 1.7) gibi materyallerin üretiminden oluşmaktaydı.

Son yıllarda, endüstriyel kurşun kullanımı boyalar ve seramik ürünler, kalafat ve boru lehiminden önemli ölçüde azaltılmıştır. Tüm bu önlemlere rağmen ABD de yaşayan, 6 yaşından küçük çocuğu olan 16.4 milyon ailenin yaklaşık %25 kadarı kurşun ile kirlenmiş boya, hava ve toprakla karşılaşmaktadır (10). Kurşunla kirli toprakla muhattap çocukların kan kurşun düzeylerinde önemli miktarda artış saptanmıştır (11).

Kurşun maruziyeti esas olarak kurşunla kontamine toz partiküllerinin veya aerosollerin solunması ve kurşunla kontamine olmuş gıda, su ve boyanın tüketilmesi yoluyla gerçekleşir (12). Yetişkinler içilen sudaki kurşunun %35 kadarını emebilirken çocuklar ise kurşunun %50 kadarını absorbe edebilir. İnsan vücudunda, kurşunun büyük kısmı böbrekte birikir, bunu karaciğer ve kalp ve beyin gibi diğer yumuşak dokular izler, ancak iskelet sisteminde biriken kurşun, ana vücut fraksiyonunu temsil eder (13). Sinir sistemi, kurşun zehirlenmesinin en savunmasız hedefidir. Baş ağrısı, halüsinasyonlar, sinirlilik, hafıza kaybı ve donukluk, merkezi sinir sistemine maruziyetin etkilerinin erken belirtileridir (12).

Çevredeki kurşun kirleticilerinin oranı 1970'lerin sonlarından bu yana, benzinde kurşunun ortadan kaldırılması ve konut boyaları, yiyecek ve içecek kutuları ve sıhhi tesisat sistemlerinde kurşun seviyelerinin düşürülmesi dahil olmak üzere birçok çaba sonucunda önemli ölçüde azaldı. 1970'li yıllardan beri kan kurşun düzeylerinde genel bir düşüş gösterse de, çocuk popülasyonlarının hala yüksek kan kurşun düzeylerine ($> 10 \text{ ug / dL}$) sahip olduğunu da gösterilmiştir. Bu nedenle, kurşun zehirlenmesi bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın pediatrik sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (14).

Kuşuna özellikle gebelikte maruz kalınması özel bir endişe kaynağıdır. Gebelikte alınan kurşun plasentadan kolayca emilip fetusa taşınabilir (15). Gebelik sürecinde kurşuna maruziyetin fetal dokularda birikime neden olup irreversible doku ve organ hasarlarına neden olabileceği gösterilmiştir (16) Prenatal kurşun maruziyetinin bir çok sonucu olmaktadır. Plasenta ve kan beyin bariyeri Pb'nin pasif difüzyonla geçişine izin verir. Fetal gelişimin erken döneminde kan beyin bariyerinin immatur olması kurşun maruziyeti halinde embriyo veya fetusun daha fazla zarar görmesine neden olmaktadır (17). Pb hipokampüste harabiyete neden olarak hafıza ve öğrenme yeteneğini olumsuz etkiler (18). Kurşun nörolojik gelişimin yanında normal hücrelerdeki fonksiyonları bozarak fetal büyümeyi etkilemektedir. Kurşun kemik büyümesinden sorumlu osteositlere toksik etki yaparak büyümeyi yavaşlatabilir ayrıca tiroit stimulan hormon (TSH) sekresyonunu bozarak yumuşak dokularda

gelişimi yavaşlatıp doğum kilosunu azaltabilir(19). Kurşunun plasentada birikimi fetal büyüme için gerekli besin maddelerinin transportunu bozarak fetal büyümeyi etkileyebilir (20). Kurşunun toksik olmayan dozlarda dahi erken doğuma ve doğumdan önce amnion membranlarının yırtılmasına neden olduğu gösterilmiştir (22).

Kurşunun neden olduğu toksik etkilerin mekanizması oldukça kompleks ve çeşitlidir. Kurşunun toksik etkisini gösterdiği başlıca mekanizmalardan biri, kurşunun kalsiyum aktivitelerini inhibe etme veya taklit etme yeteneği ve proteinlerle etkileşime girme yeteneğini içeren biyokimyasal işlemlerdir. Kurşun, biyolojik moleküllere bağlanır ve böylece bir dizi mekanizma ile işlevlerine müdahale eder. Kurşun, sülfhidril ve amid enzim gruplarına bağlanır, konfigürasyonlarını değiştirir ve aktivitelerini azaltır. Kurşun ayrıca, enzim aktivitesini inhibe etmek veya kalsiyum gibi gerekli katyonların taşınmasını değiştirmek için temel metalik katyonlarla rekabet edebilir (23). Pek çok araştırmacı, kurşun zehirlenme riskinin, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna aracılık ettiği hücrel bir hasarı tetiklediğini göstermiştir (24). Kurşun maruziyetinin DNA hasarını tetiklediği, kaspazları aktive ettiği, stress genlerinin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (25). Deneysel çalışmalar kurşunun farelerde ve farelerde renal tümörlerin indüklenmesinin potansiyel olarak kanserojen olduğunu göstermiştir. (26)

Kurşunun yaşayan tüm organizmalardaki toksik etkileri gebelikte kalıcı hasarlara neden olmaktadır. Literatürde kurşunun neden olduğu nörolojik hasarlı fetus doğumları, erken doğumlar ve gebelik kayıplarına dair yayınlar bulunmaktadır. Bu proje kapsamında ağır metaller başlığı altında kurşun maruziyetinin sonuçları çeşitli gruplarda kıyaslanmıştır. Kurşun düzeyleri gebelerin kanlarında, amniyon mayilerinde, plasental kanlarda ve anne idrarlarında kıyaslanarak sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hastaların ikamet alanlarına göre de değerlendirilip sonuçlandırılmıştır.

2.Kadmiyum:

Kadmiyum organizmalar üzerinde kalıcı zararlar oluşturabilen ağır metallere biridir. Kadmiyum yerkabuğunda yaklaşık 0.1 mg / kg'lık ortalama bir konsantrasyonda yaygın olarak dağıtılmaktadır. Çevrede bulunan en yüksek kadmiyum bileşikleri tortul kayalarda ve deniz fosfatlarında birikmektedir.

Kadmiyum çeşitli endüstriyel faaliyetlerde sıkça kullanılır. Kadmiyumun başlıca endüstriyel uygulamaları alaşımların, pigmentlerin ve pillerin üretimini içerir. Her ne kadar akülerdeki kadmiyum kullanımı son yıllarda kayda değer bir artış göstermiş olsa da, gelişmiş ülkelerde çevresel sorunlara karşı ticari kullanımı azalmıştır.

Organizmaların kadmiyum maruziyeti inhalasyon, oral alım veya sigara tüketimi ile olmaktadır. İnsanların kadmiyumun maruziyeti, birincil metal endüstrilerinde istihdam, kontamine yiyecekler, sigara içimi ve kadmiyumla kirlenmiş işyerlerinde çalışmak gibi bir çok kaynakla mümkün olabilmektedir (27). Diğer kadmiyum kaynakları arasında madencilik, metal eritme ve pil üretimi, pigmentler, stabilizatörler ve alaşımlar gibi endüstriyel faaliyetlerden kaynaklanan sanayi kaynaklı atıklar yer almaktadır (28). Kadmiyum ayrıca sebzeler, patatesler, tahıllar ve tohumlar, hayvan karaciğer ve böbreğinde, kabuklular ve yumuşakçalar gibi bazı gıdalarda eser miktarda bulunur (29). Ayrıca kadmiyum içeren gıda takviye ürünleri insane dokularında kadmiyum miktarını ciddi oranda artırır. Kadmiyumun oluşturduğu toksisitenin dokulara yayılımı periferik kan damarlarıyla olmaktadır. Kan yoluyla dağılmayıp inhalasyon yoluyla alınan kadmiyumun amfizem oluşturduğu gözlenmiştir. Nazal yoldan kadmiyum inhalasyonu koku duyusunun kaybına neden olabilir (30). Kronik olarak düşük dozda kadmiyum maruziyetinin kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve osteoporozla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (31).

Kadmiyum maruziyeti, kandaki veya idrardaki kadmiyum seviyelerini ölçerek belirlenir. Kan kadmiyum son kadmiyum maruziyetini yansıtmaktadır (örneğin sigaradan). İdrarda ölçülen kadmiyum düzeyi kronik kadmiyum maruziyetini veya kadmiyuma bağlı böbrek hasarını gösterir (32). Sigara bağımlılarında, pasif inhalasyonla sigara dumanına maruz kalanlarda kan ve idrar kadmiyum düzeyleri yüksek saptanmıştır (33).

Kadmiyum, solunduğunda veya yutulduğunda ölümcül olabilen ciddi bir pulmoner ve gastrointestinal iritandır. Akut maruziyetten sonra, karın ağrısı, yanma hissi, bulantı, kusma, istemsiz salivasyon, kas krampları, baş dönmesi, şok, bilinç kaybı ve konvülsiyonlar gibi belirtiler genellikle 15 ila 30 dakika içinde ortaya çıkar (34). Kadmiyuma kronik maruziyet norepinefrin, serotonin ve asetilkolin düzeylerinde depresif bir etkiye sahiptir (35). Kronik kadmiyum maruziyetinin karaciğer adenokarsinomuna ve prostatic adenokarsinoma neden olduğu gösterilmiştir (36,37).

Kadmiyumun hücre, doku ve organ temelli neden olduğu zararların mekanizması tam olarak anlaşılmasa da reaktif oksijen radikalleri (ROS) aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir. Oksidatif hasar tek zincirli DNA hasarına, nükleik asit ve protein sentezinde bozulmaya neden olmaktadır (38). In vitro çalışmalar, kadmiyumun 0.1 ila 10 mM konsantrasyonlarında ve serbest radikal bağımlı DNA hasarında sitotoksik etkilere neden olduğunu göstermektedir (39). Önceki raporlarda, kadmiyumun sinyal iletim yollarını etkilediğini göstermiştir. Kadmiyum çeşitli hücre tiplerinde sitosolik serbest kalsiyum

seviyelerini arttıran inositol polifosfat oluşumunu indükler ve kalsiyum kanallarını bloke eder (40,41).

Kadmiyum bir çok sağlık örgütü ve kurulları tarafından karsinojen olarak kabul edilmektedir. Kadmiyum maruziyeti sonunda kanser gelişimi en belirgin olan organ akciğerlerdir. Ardından böbrek üstü bezleri, testis ve hematopoetik sistemin kanserleri gözlenmektedir (36). Kadmiyum maruziyetinin reproduktif sonuçlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Nedeni açıklanamayan infertilitesi olan kadınların endometriyum dokularında kan kadmiyum düzeyi anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (42). Dış gebelik geçiren kadınların kanlarda ise kan kadmiyum düzeyleri ise normal saptanmıştır (43). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kordon kanında, maternal kan veya maternal idrarda saptanan kadmiyum ile doğumda doğum ağırlığı ve uzunluğu arasında ters bir ilişki olduğunu kaydetmiştir (44). Kadmiyum maruziyeti sonrası gebelik sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, 5. Dakika APGAR (kas tonusu, uyarana cevap, kalp hızı, cilt rengi, solunum) skorlarının değiştiği, kognitif bozukluklarının olduğu ve epigenetik modifikasyonların geliştiği saptanmıştır (45,46)

3.Civa:

Civa periyodik tabloda geçiş elementi sırasında bulunan ağır metaldir. Her biri kendi toksisite profiline sahip olan üç formda (elementel, inorganik ve organik) bulunur ve doğada bulunması nedeniyle eşsizdir (47). Oda sıcaklığında likid formda bulunan civa yüksek basınç altında civa buharı şeklinde yayılabilir. Civa katyon olarak tek değerlikli veya çift değerlikli olarak da bulunabilir. Civanın metalize hali doğada en sık bulunan formudur. Bu forma inorganic civanın toprak ve suda bulunan mikroorganizmalarca metilizasyonu sonrasında geçer (48).

Civa organizmada çok ciddi sağlık sorunlarına neden olan bir çevresel kirleticidir. Çevre kirleticileri nedeniyle insanlar ve hayvanlar civanın farklı türde toksisitesine mağruz kalırlar. Civa elektrik endüstrisinde (termostatlar ve piller gibi), dental amalgamlarda, kostik soda üretiminde, nükleer reaktörlerde, ahşap işçiliğinde, kıymetli metallerin işleminde çözücü ve bazen farmasötik ürünlerin içinde koruyucu olarak kullanılır (49). İnsanlar kazalar, çevre kirliliği, gıda kirliliği, diş bakımı, koruyucu tıbbi uygulamalar, endüstriyel ve tarımsal faaliyetler ve mesleki faaliyetler yoluyla tüm civa türlerine maruz kalmaktadır. Kronik, düşük seviyeli civa maruziyetinin başlıca kaynakları, diş amalgamları ve balık tüketimidir. Civa, yerkürede doğal gaz çıkarma işlemi esnasında ve endüstriyel kirlilik nedeniyle yeraltı sularını kirletir. Metil civa daha sonra besin zincirinden balıklara, kabuklu deniz hayvanlarına ve nihayetinde insanlara ulaşır (50).

Dental amalgamların %50 si elemental civa içerir. Elemental civa buharı lipofiliktir ve kolayca ağız mukozası ve akciğerlerden emilebilir. Hücre membranının, kab-beyin bariyerini ve plasental bariyeri kolayca geçebilir (51). Absorbe edilen civa böbrekler, karaciğer ve özellikle nörolojik sistemlerde birikir. Nörotoksik, nefrotoksik ve gastrointestinal toksisite birikim nedeniyle oluşur (49).

Civanın toksik etkileri kimyasal etkisinden ve oluşturduğu oksidatif stersten kaynaklanmaktadır. Oksidatif fonksiyonları sülfidril mekanizma ile gösterilmiştir. Civa birikiminin neden olduğu reaktif oksijen radikalleri bir süre sonra antioksidan mekanizmalarla elimine edilemeyecek hale gelir ve doku hasarı oluşur (52). Oluşan oksidatif stress kalsiyum metabolizmasını bozabilir. Proteazların, endonükleazların ve fosfolipazların aktivasyonunda kalsiyumun rolü iyi bilinmektedir. Fosfolipaz A2'nin aktivasyonunun, araşidonik asitin artması ile reaktif oksijen türlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Araşidonik asidin de reaktif oksijen türlerinin önemli bir hedefi olduğu gösterilmiştir (53). Çalışmalar, civa ve diğer toksik metallerin hücresel organelleri etkilediğini ve biyolojik işlevlerini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Biriken kanıtlar ayrıca, ROS'un metal kaynaklı hücresel yanıtların ve karsinogenezin aracılık edilmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (54). Serbest radikallerin nükleik asitler üzerindeki doğrudan etkisi, genetik mutasyonlar oluşturabilir. Bu etkilerle mücadele etmek için hücreler, ROS (serbest radikaller) oluşumunu düzeltmek ve önlemek için çalışan antioksidan mekanizmalara sahiptir. Bu antioksidan mekanizmalar, C ve E vitaminleri gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler içerir.

Civanın her formu maternal ve fetal toksisiteye neden olmaktadır. Civa organizmadaki tüm dokulara yayılabilir ve nörotoksik, nefrotoksik, kanserojen, teratojen, kardiyotoksik etkiler gösterir (53). Fetus için en büyük risk transplasental civa geçişidir. Anne kanındaki civa düzeylerinin ortalamasıyla kord kanındaki civa düzeylerinin ortalaması kıyaslandığında, kordon kanında civa düzeyi %70 daha yüksek bulunmuştur.).Civa maruziyeti olan annelerin bebeklerinde şiddetli nörolojik hasarlar oluşmaktadır. Normal nörolojik gelişim için gerekli olan etal nöronların bölünmesini ve mikrotübüller aracılığıyla sinir hücrelerinin migrasyonunu bozmaktadır. Bu hasarlar sonrasında mikrosefali, mental reterdasyon, kovulziyon, körlük, işitme kaybı ve zeka geriliği saptanmıştır (55, 56).

B. Çorum'da Ağır Metal Kirliliği Riski Taşıyan Hava ve Toprakların Durumu

Çorum ilindeki çevre kirleticileri ile ilgili en son bilgilendirme 2016 yılında “Çevre Durum Raporu” ile belgelenmiştir. Bu bölümde verilen bilgilendirmeler bu rapordan alıntılanmıştır.

Çorum'da bulunan tuğla fabrikaları ve kiremit fabrikaları merkez mahallelere oldukça yakın konumlanmıştır. Üretim esnasında tuğla ocaklarında toz kömür kullanılmakta ve çıkan fosil atık hava kirliliğine neden olmaktadır. Çorum merkezde bulunan çimento fabrikası 24 saat çalışmakta, gerekli izinleri olsa bile hava kirliliğine neden olmaktadır. Çorum merkezden uzakta bulunan taş kırma ocaklarının da hava kalitesini bozduğu göze alınmalıdır. Çorum sanayileşerek büyüyen bir şehir olup merkez nüfusunun hala en eski yerleşim alanlarında bulunduğu göze alınmalıdır. Özellikle sıkışık trafiğin olduğu ‘Gazi Caddesi’ etrafında egzoz dumanı hava kirliliğine neden olabilir.

Çorumda atık su arıtma tesisi 2001 yılından günümüze dek 55.000m³/gün arıtma işlemi yapmakta ve arıtılmış su ‘Derinçay’ isimli akarsuya deşarj edilmektedir. İl merkezi ve ilçelerdeki atık suların %86.45 kadarı arıtılarak doğaya kazandırılmaktadır. Derinçay Çorum'da tarım arazilerinin en büyük su kaynağı olup arıtma oranlarının artırılması gerekmektedir.

Tüm bu veriler ışığında çorum ilinde ağır metal kirleticilerine maruziyet ihtimali artmakta, bu projenin sonuçları önem kazanmaktadır.

C. Katılımcıların Demografik Özellikleri ve Çalışma Metodolojisi:

Ağır metal düzeylerini incelediğimiz anneler iki ana gruptan oluşmaktaydı. Birinci gruptaki annelerin doğum zamanları gebelik haftalarına ve ikametgah adreslerine göre kıyaslandı. Sonrasında erken doğum yapan annelerin ve zamanında doğum yapan annelerin tıbbi verileri kıyaslandı. Tıbbi veriler incelendikten sonra bu gruptaki annelerin kanları, idrarları, plasenta kanları ve bebeğin anne karnındaki hayatını sürdürdüğü amniyon sıvısından örnekler alındı. Örnekler -80 derece derin dondurucuda spektrofotometrik analiz gününe kadar saklandı. Çalışma günü analiz yapılacak materyallerden kurşun, kadmiyum ve civa düzeyleri kıyaslandı.

Projenin ikinci grubunda gebeliğinin erken haftalarında bebeğini kaybeden anneler ile sağlıklı gebeliğe sahip olan anneler kıyaslandı. Bu incelemede kullanılan biyolojik materyaller anne kanlarıydı. Benzer şeklide kanlar -80 derece derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı ve ardından spektrofotometrik ağır metal analizine geçildi.

Her iki grup içerisinde çalışmayı devam ettirmek istemeyen katılımcılar araştırmadan çıkarıldı. Toplamda doğum haftalarını değerlendirdiğimiz grupta 52 gebe, gebelik kaybını değerlendirdiğimiz grupta 49 gebe incelendi. Bunlar kendi ilerinde 2 gruba ayrılarak vaka control çalışması yapıldı.

Araştırmamızda istatistiksel analizler SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normallik dağılımını Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için veri dağılımına uygun olarak ortalama±standart sapma veya median(min-max)olarak sunuldu. Grupların parametrik verileri Student t testi , nonparametrik verileri Mann-Whitney U testi ile kıyasladık. Tanılar ile. kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Chisquare testi veya Fisher-Exact test ile araştırıldı. İstatistiki anlamlı farklılık için $p<0.05$ olarak kabul edildi.

1. Grup: Ağır Metal Ölçümü (Erken Doğum Yapan Anneler):

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD başvuran ve sezaryenle doğum yapan hastalar arasından 32 preterm doğum hastası ve 20 termde doğum hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastalar Kasım 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında yapan gebeler arasından belirlendi. Çalışma başlangıcından önce Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulun'dan Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak onay alındı.

Çalışma vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. Hastalar iki gruba ayrıldı. İlk grupta preterm doğum yapan gebeler, ikinci grupta term doğum yapan anneler bulunmaktaydı. Hastaların gebelik haftaları son menstrasyon tarihinin ilk günü temel alınarak belirlendi. Ardından gebelik haftalarının doğruluğunu değerlendirmek için sezaryenden önce ultrasonografik inceleme ve ilk trimester ultrason ile kıyas yapıldı. Her üç değerlendirme sonrası 37. Gebelik haftasından küçük olan gebeler preterm doğum yapmış olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan gebelerden 32 tanesi preterm sezaryen ile doğum (vaka grubu), 20 tanesi termde sezaryen ile doğum yaptı (kontrol grubu). Hastalar seçilirken sezaryen endikasyonları geçirilmiş eski sezaryen ve malprezentasyonla sınırlı tutuldu.

Hastalar 18-40 yaş aralığında sigara içmeyen gönüllülerden seçildi. Çalışmaya alınan tüm gebeler tekil gebeliğe sahipti ve hiçbir hastanın sezaryenden önce amniotik membran rüptürü olmamıştı. Hastaların sosyo-demografik özelliklerine dair bilgiler yüz-yüze görüşmeler ile elde edildi. Sigara ve alkol tüketen, hayatının herhangi bir döneminde intrauterin araç kullanan hastalar çalışma dışı tutuldu. İntra uterin fetal anomali saptanan, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ile doğan ve spontan solunumu olmadan doğan yenidoğan anneleri çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya dâhil olan hastaların hiçbirinin diyabeti, preeklampsisi, metabolik hastalığı, malabsorbsiyon sendromu, kanıtlanmış enfeksiyonu ve sezaryen harici geçirilmiş cerrahisi yoktu. Çalışmada bulunan tüm gebeler Çorum, Türkiye'de yaşamaktaydı. Hiçbir hasta gebeliğin her hangi bir döneminde ağır metal maruziyetine maruz kalmamıştı. Vaka ve kontrol grubundaki gebelerin tümünün karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi.

Hastalardan sezaryen ameliyatı için gerekli preoperatif venöz kanlar alınırken 10 ml kan ayrıştırılıp -80°C dondurucuya konuldu. Hastalar sezaryene alındığında amnion kesesi içerisinden 10 ml kadar amnion mayi alındı. Umbilikal kord klemlenip bebek yenidoğan ekibine verildikten sonra plasenta tıbbi atık olmadan önce plasenta tarafında kalan kandan 5 ml kan alındı. Sezaryen esnasında annenin üretra kateterinden 10 ml idrar alındı. Çalışma gününe kadar tüm numuneler Eppendorf tüpte, 80°C derin dondurucuda saklandı.

Biyolojik materyaller Hitit Üniversitesi'ne bağlı HUBTİAM laboratuvarında incelendi. İnceleme yöntemi olarak atomik absorpsiyon spektrofotometrisi kullanıldı. Ağır metal düzeyleri her iki grup arasında kıyaslandığında anne idrarındaki Pb düzeyi preterm eylem grubuna göre kontrol grubunda daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Ancak kontrol grubundaki anne kanında, fetal kanda ve amnion mayisinde Pb düzeylerinde yükseklik saptanamadı ($p=0.357$, $p=0.285$, $p=0.789$, Tablo 2). SE anne kanında, fetal kanda, anne idrarında ve amnion mayisinde gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı ($p<0.001$). Gruplar arasında kanlarda, idrarda ve amnion mayisinde Cd ve Hg düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

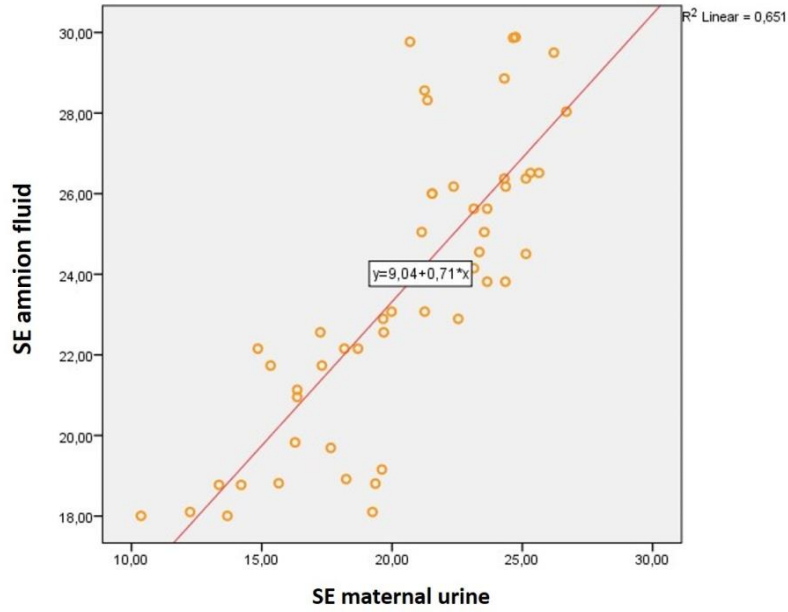
Tablo 1: Gruplar arasındaki ağır metal düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	Preterm (n=20)	Pvalue	
Cd (μ/L)	Anne Kan	0.34 (0.11- 0.84)	0.53 (0.12-0.99)	0.106
	Fetal Kan	0.23 (0.06-0.83)	0.26 (0.06-0.47)	0.953
	Anne İdrar	0.42 (0.08-0.98)	0.43 (0.07-0.96)	0.546
	Amnion	0.19 (0.11-0.95)	0.17(0.09-0.48)	0.774
Pb (μ/L)	Anne Kan	46.08 (39.69-58.31)	45.98 (40.25-56.99)	0.357
	Fetal Kan	42.76 (23.71-57.29)	37.07 (22.32-48.33)	0.285
	Anne İdrar	2.62 (1.07-3.35)	1.83 (1.08-3.14)	<0.001
	Amnion	61.19 (51.31-67.60)	60.21 (52.96-67.35)	0.789
Hg (μ/L)	Anne Kan	2.41 (1.01-3.99)	2.60 (1.08-3.65)	0.620
	Fetal Kan	4.42 (2.15-6.98)	4.98 (2.06-7.04)	0.614
	Anne İdrar	0.84 (0.63-1.08)	0.83 (0.68-1.11)	0.223
	Amnion	3.46 (1.25-5.81)	3.43 (1.14-4.72)	0.714
Se (μ/L)	Anne Kan	78.98 (72.36-84.14)	65.36 (59.68-73.65)	<0.001
	Fetal Kan	69.17 (64.25-78.54)	50.90 (46.21-59.65)	<0.001
	Anne İdrar	23.44 (19.66-26.69)	16.36 (10.37-19.61)	<0.001
	Amnion	26.00 (22.56-29.88)	19.42 (18.01-22.56)	<0.001

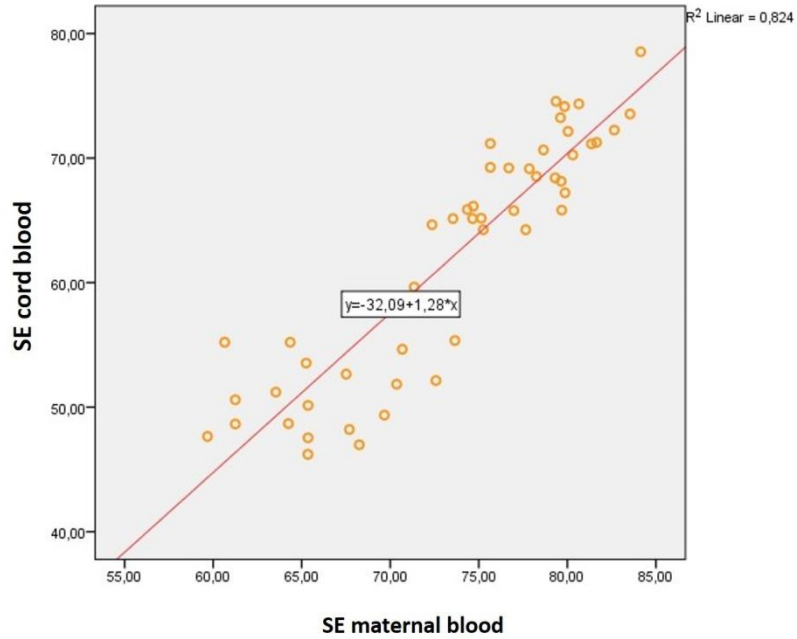
Cd: Kadmiyum, Pb: Kurşun , Hg: Civa, Se: Selenyum Mann Whitney U test

Anne kanındaki Selenyum düzeyleri ile umbilikal kord kanındaki Selenyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek pozitif korelasyonu bulunmaktaydı ($r(50)=0.896$, $p<0.001$). Anne idrarı ile amnion mayi arasında da selenyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulunmaktaydı ($r(50)=0.841$, $p<0.001$).

Diğer ağır metaller için anne ile fetüs arasındaki kan değerleri ve idrar ve amnion mayi değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0.05$).



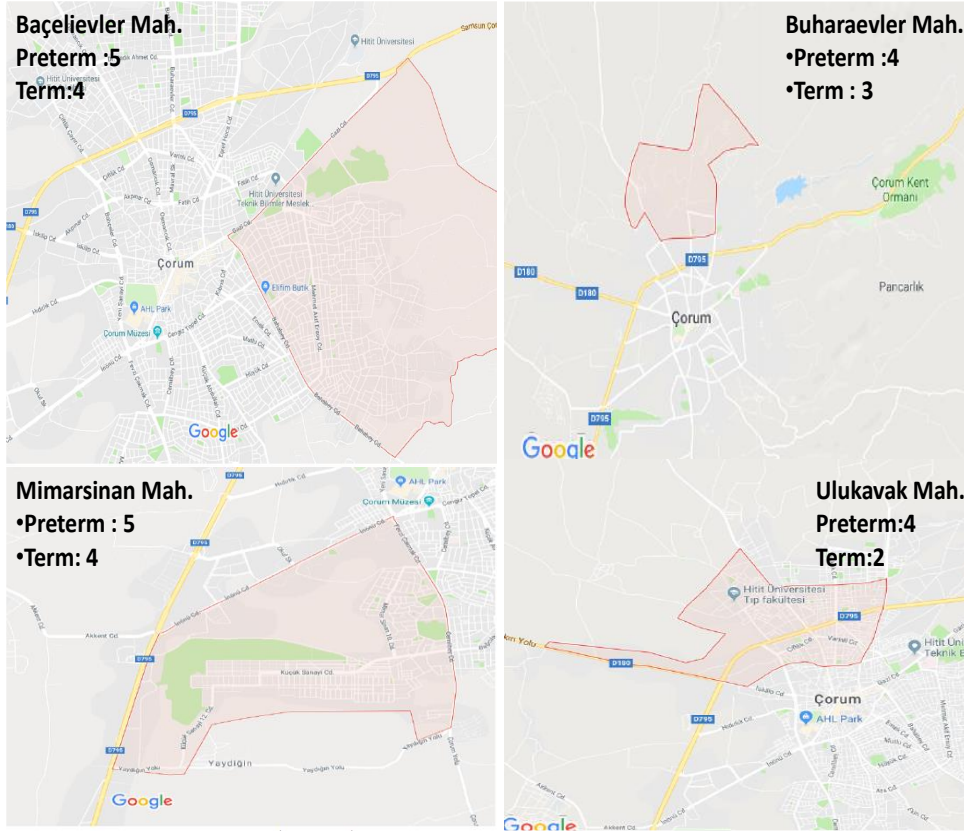
Şekil 1: Amniyon Sıvısı Ve Anne İdrarındaki Selenyumun İlişkisi



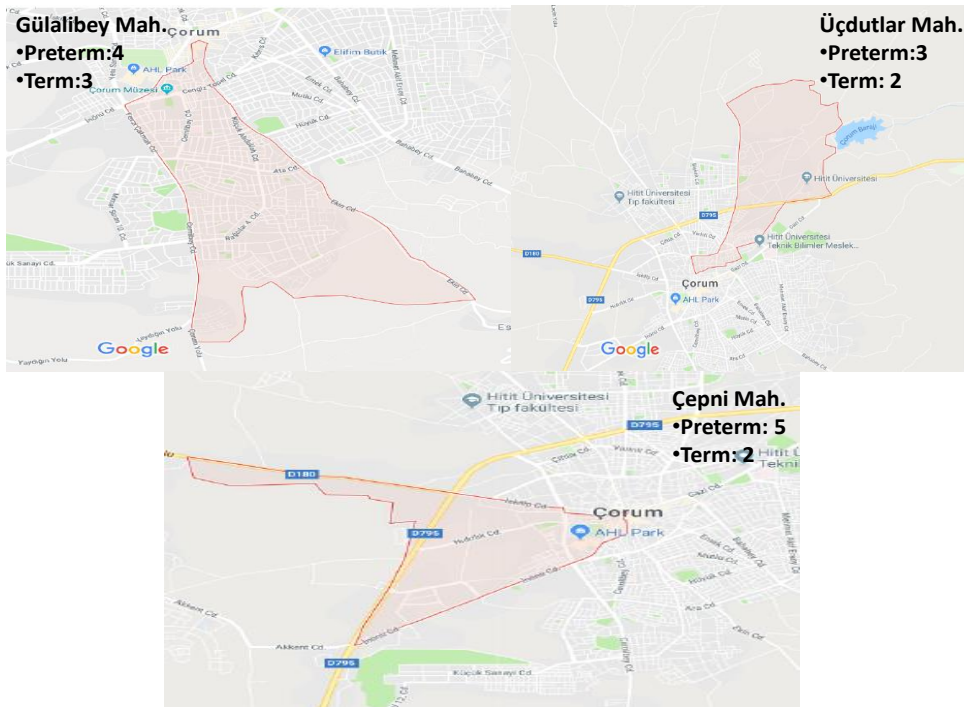
Şekil 2: Anne Kanı Ve Kordon Kanındaki Selenyum Düzeyleri Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan gebelerin ikametgâh adresleri toplamda 5 ana grup şeklinde saptandı. Tüm gebelerin kanında, idrarında, bebeklerin kordon kanında ve amniyon sıvısında kadmiyum, civa, kurşun ve selenyum düzeylerine bakıldı. Erken doğum yapan annelerin kanlarında, idrarlarında ve fetal umbilikal kord ve amniyon mayilerinde selenyum düzeyleri düşük saptandı. Selenyum düşüklüğünün erken doğum tehlikesiyle ilişkili olduğu sonucuna

varıldı (Şekil 1, 2). Tüm biyolojik materyallerde ağır metal düzeyleri hastaların ikamet adreslerinden bağımsız olarak normal biyolojik sınırlarda saptandı (Şekil 3,4).



Şekil 3: Mahallelere Göre Erken ve Zamanında Doğum Yapan Katılımcı Sayıları



Şekil 4: Mahallelere Göre Erken ve Zamanında Doğum Yapan Katılımcı Sayıları

2. Grup : Ağır Metal Ölçümü (Düşük Yapan Anneler):

Çalışma Eylül 2017 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapıldı. Vaka kontrol çalışması olarak tasarlanan araştırma iki gruptan oluşmaktaydı. İlk grup kontrol grubu olarak tanımlandı ve 20 sağlıklı 18-40 yaş aralığındaki sağlıklı tekil gebelerden oluşmaktaydı. İkinci grup ilk trimesterde fetal kalp atımı duran, 18-40 yaş aralığında ki 29 tekil gebelerden oluşmaktaydı ve düşük yapan anne grubu olarak tanımlandı. Araştırmaya başlanmadan önce Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesinden Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak Etik Kurul Onayı alındı.

Kontrol grubuna alınma kriterleri için hastaların 18-40 yaş aralığında olması, tekil gebeliğinin olması, son mensturasyon tarihinin bilinmesi, gebeliğinde seri ultrasonografik kontrol yaptırmış olması ve katılımcı gebenin ultrasonografik bulgularının tamamen normal olması şartları arandı. Düşük yapan anne grubundaki gebelerin çalışmaya alınma kriterleri ise; daha önce fetal kalp atımının görülmüş olması, tekil gebelik olması, son mensturasyon tarihinin bilinmesi, kalp atımının olmadığı için iki ayrı hekim tarafından teyid edilmesi ve seri sonografik takip yaptırmış olması olarak belirlendi.

Çalışmadan çıkarma kriterleri olarak; dental amalgam varlığı, yüksek endüstriyel kirliliği olan işlerde çalışmış olmak, lityum veya metal içeren medikasyon almak, folik asit haricinde ek medikasyon almak, yüksek riskli ikili veya üçlü tarama testinin olması, 40 yaşının üstünde olmak, kronik ilaç kullanımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, sigara içmek, müllerian anomalilerden birini bulundurmamak, servikal yetmezlik tanısı almak, homozigot trombofili gen mutasyonu olması, iki heterozigot trombofili gen mutasyonu taşımak, uterus morfolijisini bozan veya endometriyal kaviteye bası yapan myoma uteri bulunması, ve indüklenmiş abortus için medikasyon almak olarak belirlendi.

Çalışma başlangıcından bitişine kadar süren süreçte çalışmaya 188 gebe dahil edildi. Gebelerin çalışmadan en sık çıkarılma nedenleri sigara içmek (61), dental amalgam hikayesinin olması (23), ek medikasyon alımı (16), yüksek ağır metal kirliliğine sahip endüstriyel işlerde çalışmış olmak (13), çalışmaya katılmayı reddetmek (11), Türkçe anlamayıp anamnez verememek (9) ve çalışmaya başladıktan sonra ayrılma şeklinde sıralanmaktadır (6).

Çalışmaya katılan hastaların sosyo-demografik özellikleri, sigara öyküleri ve medikal öyküleri yüz yüze anket yöntemiyle detaylıca kaydedildi. Tüm katılımcılar Merkez/Çorum, Türkiye'de yaşamaktaydı. Gebelerin ultrasonografik değerlendirmeleri obstetri kliniğinde bulunan GE Logiq P5 (2015, GE Healthcare, Milwaukee WI) cihazıyla

transvajinal prob kullanılarak yapıldı. Ultrasonografide embriyo olup kalp atımı saptanamayan gebeler düşük yapmış olarak kabul edilip kontrol ultrasonografileri Hitit Üniversitesi Radyoloji Kliniği'nde yapıldı. Düşük yapan anne kabul edilen gebelerin önceki kayıtları kontrol edilerek fetal kalp atımı olan gebeler çalışmaya alındı. Hastane otomasyon sisteminde kayıtlı tiroid fonksiyon testleri, tozoplazma, rubella, sitomegalovirus (CMV) ve herpest simplex virüs verileri ve diğer laboratuvar bulguları kaydedildi.

Kontrol grubundaki gebelerle düşük yapan anne grubundaki gebelerin yaşları, vücut kitle indeksleri (BMI) ve çalışmaya dahil edildikleri tarihteki son menstrual tarihe göre hesaplanan gebelik haftalıkları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.005$). Çalışmaya alındıkları tarihteki ultrasonografik ölçümlerle hesaplanan gebelik haftalıkları kıyaslandığında düşük yapan anne grubundaki gebelerin bebeklerinin boyutlarının (CRL değerlerinin) daha küçük olduğu gözlemlendi, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Çalışmadaki grupların kan grubu gibi kategorik değişkenleri Chi-square testi veya Fisher-Exact test ile değerlendirildi. Kontrol ve düşük yapan anne grupları arasında kan gruplarının sıklığı ve Rh antijeni açısından fark bulunmadı ($p>0.005$). Kontrol ve düşük yapan anne gruplarında Rh (-) gebelerin tümünde indirect coombs testi negatifti. Kontrol grubu ve düşük yapan anne grubundaki katılımcıların tanıları ile gravida. parita. yaşayan ve abortus sayıları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.005$). Kontrol grubundaki gebelerin %65'i düşük yapan anne gruptaki gebelerin %51.7'si normal doğum yapmıştı, fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.015$).

Çalışmadaki grupların enfeksiyöz parametre testleri değerlendirildi. Her iki gruptaki gebelerin Toxoplazma IgM. HbS Ag, CMV IgM. Rubella IgM, anti HCV ve anti HIV testleri negatif saptandı. Çalışmadaki kontrol ve düşük yapan anne gruplarının Anti Toxoplazma IgG. HBs IgG. CMV IgG. Rubella IgG testleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.005$).

Tüm gebelerin kanında kadmiyum, civa ve kurşun düzeylerine bakıldı. Biyolojik materyaller Hitit Üniversitesi'ne bağlı HUBTİAM laboratuvarında incelendi. İnceleme yöntemi olarak atomik absorpsiyon spektrofotometrisi kullanıldı. Kontrol ve düşük yapan anne gruplarındaki gebelerin kanlarındaki ağır metal düzeyleri kıyaslandığında kadmiyum ve civa düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.005$). Düşük yapan anne grubundaki hastaların kan kurşun düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0.038$, Tablo 2). Kontrol ve düşük yapan anne grubundaki gebelerin laboratuvar değerleri kıyaslandığında kan progesteron değerleri düşük yapan anne grubunda daha düşük saptandı ($p<0.001$). Düşük

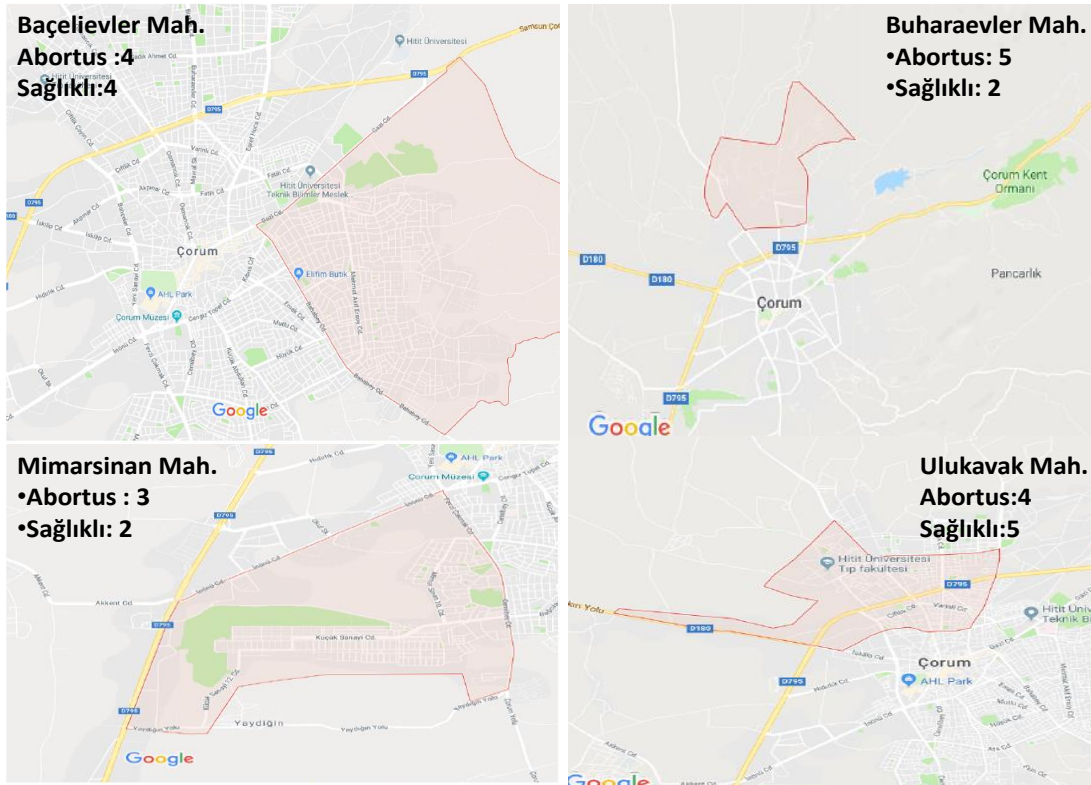
yapan anne grubunun kan kalsiyum düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük saptandı (p=0.010).

Tablo 2: Grupların ağır metal düzeyleri

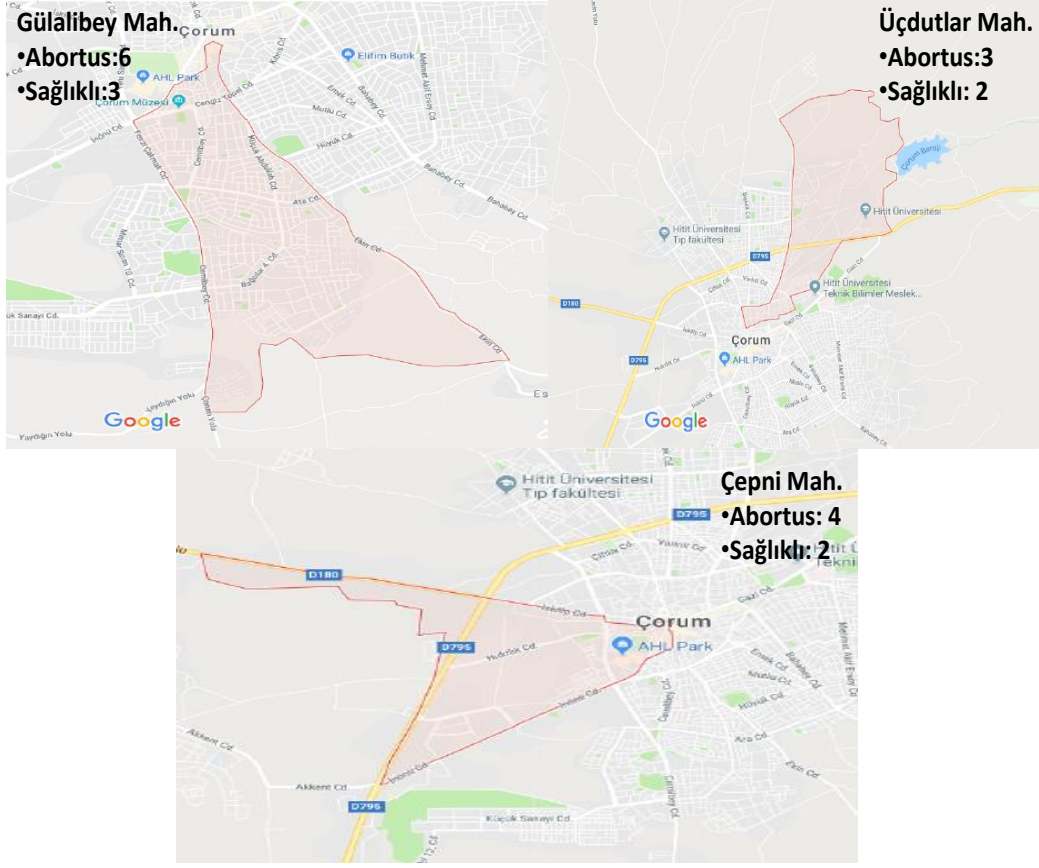
	Kontrol Grubu (n=20)	Düşük Yapan Anneler (n=29)	P value
Pb (μ /L)	44.45 \pm 12.49	54.11 \pm 17.27	0.038*
Cd (μ /L)	0.40 \pm 0.05	0.39 \pm 0.06	0.704*
Hg (μ /L)	0.46 \pm 0.27	0.47 \pm 0.29	0.907*

Cd: Kadmiyum, Pb: Kurşun , Hg: Civa * students't test

Çalışmaya alınan gebelerin ikametgâh adresleri toplamda 5 ana grup şeklinde saptandı. Tüm biyolojik materyallerde ağır metal düzeyleri hastaların ikamet adreslerinden bağımsız olarak normal biyolojik sınırlarda saptandı (Şekil 5, 6)



Şekil 5: Mahallelere Göre Düşük Yapan ve Sağlıklı Katılımcı Sayısı



Şekil 6: Mahallelere Göre Düşük Yapan ve Sağlıklı Katılımcı Sayısı

D. Değerlendirme, Sonuç ve Öneriler:

Projenin iki farklı inceleme ayağı bulunmaktadır. Bu nedenle iki farklı sonuç ve öneri çıkarımında bulunmak mümkündür. Erken doğum yapan annelerin sonuçları kendi aralarında ve ikamet ettikleri yerlere göre değerlendirilmiş, düşük yapan annelerin sonuçları da benzer şekilde kendi aralarında ve ikamet ettikleri yerlere göre değerlendirilmiştir. Erken doğum yapan annelerin kıyaslandığı grupta birden çok biyolojik material incelemeye alınmış, kurşun, civa, kadmiyum yanında hastalarda selenyum düzeyleri de incelenmiştir. Düşük yapan annelerin incelendiği grupta sadece kandaki kurşun, civa ve kadmiyum düzeyleri incelenmiş, araştırmaya selenyum eklenmemiştir.

Literatürde yüksek ağır metal düzeylerinin gebelik sonuçlarına etkisini gösteren çok çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak preterm doğum ve ağır metal düzeylerini değerlendiren vaka kontrol çalışması sınırlı sayıdadır. Projemizde anne kanı ile kord kanında ölçülen selenyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Doğum ağırlığı ile selenyum düzeyinin incelendiği başka bir çalışmada da benzer korelasyon saptanmıştır (57).

Projeye dâhil edilen term ve preterm doğum yapan annelerin oluşturduğu grupların ağır metal düzeyleri kıyaslandığında, erken doğum yapan annelerde selenyum düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Kadmiyum ve civa düzeylerinin iki grup arasında anlamlı farkı saptanmadı. Kurşunun term doğum yapan annelerin idrarında daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Yaptığımız spektrofotometrik analizde düşük yapan gebelerin olduğu proje grubunda kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışma tasarımındaki dâhil edilme ve çıkarılma kriterleri göz önüne alındığında kurşuna dışardan kronik maruziyet ihtimalinin düşük olduğunu ve düşük yapma nedenlerinden birinin kurşun olduğunu düşünmekteyiz.

Projemizde kan kurşun düzeyindeki yüksekliğin düşük yapma nedeniyle ilişkili olabileceği sonucuna vardık. Kan ve plasenta dokularında kadmiyum ve kurşun düzeyinin incelendiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, düşük yapan gebelerin kanlarında ve plasenta dokularında kurşun düzeyi daha yüksek saptanmıştır (58).

Yaptığımız çalışmada tüm ağır metal düzeyleri dünya sağlık örgütünün ve diğer kuruluşların belirlediği limitlerin altında saptamıştır (59-61). Projenin sınırlılıklarından birisi gruplara dâhil edilen gönüllü sayıdır. Projeye dâhil edilen gönüllülerin sayısının az olmasının nedeni homojen gruplar oluşturmak için kullanılan rijit dışlama kriterleri, çalışma hakkında bilgilendirilen annelerden katılmaya gönüllü olanların sayıca az olması olarak sayılabilir. Proje sınırlılıklardan diğeri katılımcıların yaşam alanlarındaki değişkenleri tam olarak kontrol edememektir. Örneğin; çalışma esnasında uyguladığımız kapsamlı çalışmaya

dahil edilme ve çıkarılma kriterleri olmasına rağmen hastaların kurşun kontaminasyonu olan ağır metaller içeren gıdalardan uzak durup durmadıklarını bilmemiz mümkün değildir. Hastaların sigara içmediğini biliyoruz ancak evde ve sosyal hayatlarında pasif sigara dumanına maruz kalıp kalmadıkları veya ne kadar maruz kaldıklarını ölçmemiz mümkün olmamıştır.

Yapılan ikametgâh incelemesi sonrasında, katılımcıların kanları ve biyolojik materyalleri değerlendirilirken, çorumun hiçbir mahallesinde ortalamadan sapan ve hayati tehdit oluşturan ağır metal düzeyine rastlanmamıştır. Katılımcıların mahallelere dağılımı homojen olmadığından bu mahallelerdeki katılımcılar arasında ağır metal düzeylerinin kıyaslaması metodolojik açıdan evrenin tamamını göstermemektedir. Ancak düşük yapan gebelerin kan kurşun düzeylerinin yüksek saptanması ve en fazla düşük yapan gebe sayısının Gülalibey ve Buharaevler Mahallelerinde saptanması dikkat çekmektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bunun nedeninin Buharaevler ve Gülalibey mahallesindeki nüfus yoğunluğunun fazla olmasına bağlanabilir.

Erken doğum yapan annelerin Bahçelievler, Çepni ve Mimarsinan Mahallelerinde yoğunlaştığı gözlenmektedir. Ancak bu mahallelerden sağlıklı gebelerin de başvurusu yüksek olup bu durum nüfus yoğunluğu ile açıklanabilir. Selenyumun erken doğuran annelerde düşük saptanması gebeliğin sağlıklı devam etmesi için idame edilmesi gerektiğini göstermektedir. Selenyum gibi çinko ve demir replasmanı gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Bu nedenle sağlık bakanlığının yerel yönetimlerle işbirliği çerçevesinde halka gıda takviyelerini ulaştırması gebeliklerin sağlıklı sonlanması için faydalı olacaktır.

Proje sonunda ağır metal kirlenmesinin düşüklere neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Proje kapsamında çevre sağlığı açısından kurşunun insan yaşam alanlarından uzaklaştırılması gerektiği kanıtlanmıştır. Çorum ilinin merkez ve uzak mahallelerinde yeterli su ve hava temizliğinin sağlandığı gözlenirken alt yapı hizmetlerinde kalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Düşük yapan annelerin istatistiksel olarak yüksek kurşun düzeyine sahip olsalar bile Dünya sağlık örgütü sınırlarının altında kaldığı görülmektedir. Ağır metal düzeylerinin gebeler için yeniden normalize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

1.

Kaynakça:

1. Fergusson JE, editor. The Heavy Elements: Chemistry, Environmental Impact and Health Effects. Oxford: Pergamon Press; 1990
2. Bradl H, editor. Heavy Metals in the Environment: Origin, Interaction and Remediation Volume 6. London: Academic Press; 2002
3. He ZL, Yang XE, Stoffella PJ. Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. J Trace Elem Med Biol. 2005;19(2-3):125-40. Epub 2005 Oct 24. Review. PubMed PMID: 16325528.
4. Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, editor. Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. New York: McGraw-Hill Publisher; 2001. pp. 811–867.
5. WHO/FAO/IAEA. World Health Organization. Switzerland: Geneva; 1996. Trace Elements in Human Nutrition and Health. [\[Ref list\]](#)
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profile for Copper. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; 2002
7. Chang LW, Magos L, Suzuki T, editors. Toxicology of Metals. Boca Raton. FL, USA: CRC Press; 1996.
8. Tchounwou PB, Newsome C, Williams J, Glass K. Copper-Induced Cytotoxicity and Transcriptional Activation of Stress Genes in Human Liver Carcinoma(HepG(2)) Cells. Met Ions Biol Med. 2008;10:285-290. PubMed PMID: 21423838.
9. Wang S, Shi X. Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis. Mol Cell Biochem. 2001 Jun;222(1-2):3-9. Review.
10. Jacobs DE, Clickner RP, Zhou JY, et al. The prevalence of lead-based paint hazards in U.S. housing. Environ Health Perspect. 2002;110:A599–A606
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations From the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Atlanta: 2001
12. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR. Public Health Service. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 1999. Toxicological Profile for Lead
13. Flora SJS, Flora GJS, Saxena G. Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning. In: Cascas SB, Sordo J, editors. Lead: Chemistry,

Analytical Aspects, Environmental Impacts and Health Effects. Netherlands: Elsevier Publication; 2006. pp. 158–228

14. Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, Matte TD. The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA*. 1994 Jul 27;272(4):284-91.
15. Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH. Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child*. 1985;60(8):756-9.
16. Freedman R, Olson L, Hoffer BJ. Toxic effects of lead on neuronal development and function. *Environ Health Perspect*. 1990; 89: 27-33
17. Neal A, Guilarte T. Mechanisms of heavy metal neurotoxicity: lead and manganese. *J Drug Metab Toxicity*. 2012; S5:002.
18. Hernandez-Avila M, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. *Arch Environ Health*. 2002; 57: 482-488
19. Llanos MN, Ronco AM. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reprod Toxicol*. 2009; 27: 88-92
20. Semczuk M, Semczuk-Sikora A. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy. *Med Sci Monit* 2001;7:332e40
21. Fahim MS, Fahim Z, Hall DG. Effects of subtoxic lead levels on pregnant women in the state of Missouri. *Res Commun Chern Pathol Pharmacol* 1976;13:309.
22. Taylor CM, Tilling K, Golding J, Emond AM. Low level lead exposure and pregnancy outcomes in an observational birth cohort study: dose-response relationships. *BMC Res Notes*. 2016;9:291. Published 2016 Jun 4. doi:10.1186/s13104-016-2092-5
23. Flora SJ, Saxena G, Gautam P, Kaur P, Gill KD. Response of lead-induced oxidative stress and alterations in biogenic amines in different rat brain regions to combined administration of DMSA and MiADMSA. *Chem Biol Interact*. 2007 Dec 15;170(3):209-20. Epub 2007 Aug 12. PubMed PMID: 17870063.
24. Hermes-Lima M, Pereira B, Bechara EJ. Are free radicals involved in lead poisoning? *Xenobiotica*. 1991;8:1085–1090
25. Yedjou CG, Milner J, Howard C, Tchounwou PB. Basic apoptotic mechanisms of lead toxicity in human leukemia (HL-60) cells. *Intl J Environ Res Public Health*. 2010;7(5):2008–2017.

26. Waalkes MP, Diwan BA, Ward JM, Devor DE, Goyer RA. Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. *Cancer Res.* 1995 Nov 15;55(22):5265-71.
27. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs – Cadmium. Lyon, France: 1993.
28. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Draft Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA: 2008.
29. Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S, Haswell-Elkins M, Reilly PE, Williams DJ, et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett.* 2003;137:65–83
30. Mascagni P, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicol.* 2003;24:717–724
31. Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. women ≥ 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. *Environ Health Perspect.* 2008;116:1338–1343.
32. Wittman R, Hu H. Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ Health Perspect.* 2002;110:1261.
33. Annino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax.* 2004;59:194–198
34. Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* 4th Edn. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1995. pp. 105–107.
35. Singhal RL, Merali Z, Hrdina PD. Aspects of the biochemical toxicology of cadmium. *Fed Proc.* 1976;35(1):75–80
36. Waalkes MP, Misra RR, Chang LW, editors. *Toxicology of Metals.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1996. pp. 231–244
37. Waalkes MP, Rehm S. *Fundam Appl Toxicol.* 1992;19:512
38. Stohs Bagchi. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:321–336

39. Tsuzuki K, Sugiyama M, Haramaki N. DNA single-strand breaks and cytotoxicity induced by chromate (VI), cadmium (II), and mercury (II) in hydrogen peroxide-resistant cell lines. *Environ Health Perspect.* 1994;102:341–342
40. Th'evenod F, Jones SW. Cadmium block of calcium current in frog sympathetic neurons. *Biophys J.* 1992;63:162–168.
41. Dally H, Hartwig A. Induction and repair inhibition of oxidative DNA damage by nickel (II) and cadmium (II) in mammalian cells. *Carcinogenesis.* 1997;18:1021–1026
42. Tanrikut E, Karaer A, Celik O, Celik E, Otlu B, Yilmaz E, Ozgul O. Role of endometrial concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury and arsenic) in the aetiology of unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:187-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.039. Epub 2014 Jun 5.
43. Karaer A, Tuncay G, Tanrikut E, Ozgul O. Blood Cadmium Concentrations in Women with Ectopic Pregnancy. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Jul;184(1):42-46. doi: 10.1007/s12011-017-1179-8. Epub 2017 Oct 8.
44. Nishijo M, Tawara K, Honda R, Nakagawa H, Tanebe K, Saito S. Relationship between newborn size and mother's blood cadmium levels, Toyama, Japan. *Arch Environ Health.* 2004;59(1):22–25
45. Al-Saleh I., Shinwari N., Mashhour A., Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2014;217:205–218. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.04.009
46. Vilahur N., Vahter M., Broberg K. The epigenetic effects of prenatal cadmium exposure. *Curr. Environ. Health Rep.* 2015;2:195–203. doi: 10.1007/s40572-015-0049
47. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *New Engl J Med.* 2003;349:1731–1737
48. Dopp E, Hartmann LM, Florea AM, Rettenmier AW, Hirner AV. Environmental distribution, analysis, and toxicity of organometal (loid) compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2004;34:301–333
49. Tchounwou PB, Ayensu WK, Ninashvilli N, Sutton D. Environmental exposures to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol.* 2003;18:149–175.
50. Sanfeliu C, Sebastia J, Cristofol R, Rodriguez-Farre E. Neurotoxicity of organomercurial compounds. *Neurotox. Res.* 2003;5:283–305

51. Guzzi G, LaPorta CAM. Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology*. 2008;244:1–12.
52. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, Toxicity, and oxidative Stress. *Curr Medici Chem*. 2005;12:1161–1208
53. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical *compounds*. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36:609–662
54. Crespo-Lopez MR, Macedo GL, Pereira SID, Arrifano GPF, Picano-Dinc DLW, doNascimento JLM, Herculano AM. Mercury and human genotoxicity: Critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. 2009;60:212–220.
55. Mahaffey KR, Clickner RP, Bodurow CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environ Health Perspect*. 2004;112:562.
56. Yorifuji T, Tsuda T, Takao S, Harada M. Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. *Epidemiology* 2008;19:3–9.
57. Iranpour R, Zandian A, Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh A, Balali-Mood M, Hajiheydari M. Comparison of maternal and umbilical cord blood selenium levels in term and preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009 Jul;11(7):513-6. PubMed PMID: 19650978.
58. Omeljaniuk WJ, Socha K, Soroczynska J, Charkiewicz AE, Laudanski T, Kulikowski M, Kobylec E, Borawska MH. Cadmium and Lead in Women Who Miscarried. *Clin Lab*. 2018 Jan 1;64(1):59-67. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170611. PubMed PMID: 29479882
59. World Health Organization (2007) Health Risks of Heavy Metals from Long-Range Transboundary Air-Pollution, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen
60. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Eds Ettinger AS, Wengrovitz AG, Portier C and Brown MJ, 2010. US Department of Health and Human Services: Atlanta, GA. Retrieved 18 November 2013 from <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf>
61. American College of Obstetricians and Gynecologists. Lead screening during pregnancy and lactation. Committee opinion number 533. 2012. Retrieved 18

November 2013 from [http://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Obstetric%20Practice/co533.pdf?](http://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Obstetric%20Practice/co533.pdf?dmc=1&ts=20131007T0412098105)
dmc=1&ts=20131007T0412098105