



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KURŞUN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahman Zarif GÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güzide DOĞAN

MART 2023



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KURŞUN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahman Zarif GÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güzide DOĞAN

**Bu tez, Bezmialem Vakif Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 20220201 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

MART 2023



ÖNSÖZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan, derdimizle dertlenen, bilgi ve deneyimini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmada danışmanlık yapan; çalışkanlığı, hekimliği ve insanlığı ile örnek olan, her konuda yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Güzide DOĞAN'a teşekkür ederim.

Bilgi, görgü ve becerilerini aktarmaya çalışan, donanımlı olarak yetişmemi sağlayan, hekimliği ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. İlker Tolga ÖZGEN, Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU, Prof. Dr. Aysel VEHAPOĞLU, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Yalçın ERDOĞAN ve Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit ÇOLLAK'a teşekkür ederim.

Bilgi, deneyim, hekimliği ile eğitimime katkısı çok çok fazla olan, hayata bakış açımı geliştiren ve olgunlaştıran, sadece bilimsel konularda değil her konuda her zaman yanımda olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp ter döktüğüm, gülp eğlendiğim, zorlukları beraber aştığım Dr. Burak Taha KEŞKEKOĞLU, Dr. Furkan YILMAZ ve Dr. Sedat BAYRAKOĞLU'na teşekkür ederim.

Sıcak bir ortamda çalıştığım, isimlerini sayamadığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini asla esirgemeyen, varlığıyla beni mutlu eden ve bana güç veren en yakın arkadaşım, sevgili eşim Dr. Zeynep GÜNEY'e teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, büyüten, bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını ödeyemeyeceğim annem Nurşen GÜNEY ve babam İmdat GÜNEY'e teşekkür ederim.

Her zaman destekçim olan kardeşlerim Ahmet Zahit GÜNEY, Dr. Ayşe Nur KAYA ve Dr. Kadirhan KAYA'ya teşekkür ederim.

Beni öz evlatları gibi gören ikinci ailem olan kayınvalidem Müzeyyen UÇUM ve kayınpederim Mehmet UÇUM'a; Dr. Mehmet Faruk UÇUM, Betül Hannan UÇUM, Dr. Muhammet AĞCAKOYUN ve Dr. Şeyma Nur AĞCAKOYUN'a teşekkür ederim.

Mart 2023

Dr. Abdurrahman Zarif GÜNEY

BEYAN

Bu çalışmanın bana ait olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin planlanması, çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Abdurrahman Zarif GÜNEY



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
SEMBOLLER	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çevrenin Çocuk Sağlığı Üzerinde Etkileri	4
2.2. Ağır Metaller ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri.....	7
2.3. Kurşun	9
2.3.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	9
2.3.2. Ekosistemdeki kurşun kaynakları.....	10
2.3.3. Tarihte kurşun	11
2.3.4. Madensel kurşun üretimi	12
2.3.5. Kurşunun günümüzde kullanım alanları	12
2.3.6. Kurşun maruziyeti ve önleme yolları	13
2.3.7. Kurşun metabolizması ve biyokinetiği.....	19
2.3.7.1. Kurşunun vücuda giriş yolları ve emilimi	19
2.3.7.2. Kurşunun insan vücudunda dağılımı	20
2.3.7.3. Kurşunun gebe annede, fetüste ve yenidoğanda dağılımı ..	23
2.3.7.4. Kurşunun atılımı	23
2.3.8. Kurşunun toksik etkileri	23
2.3.9. Kurşun toksisitesinde klinik	25
2.3.9.1. Gastrointestinal sistem.....	26
2.3.9.2. Santral sinir sistemi	26
2.3.9.3. Mortalite	27
2.3.10. Ölçme yöntemleri	28
2.3.11. Tarama.....	31

2.3.12. Yaklaşım ve tedavi	32
2.3.13. Dünyada yapılan çalışmalar	41
2.3.14. Ülkemizde yapılan çalışmalar	45
2.4. Gastrointestinal Sistem	48
2.4.1. Rektoanal Anatomi	48
2.4.2. Dışkılama Fizyolojisi	49
2.4.3. Normal Dışkılama Paternleri	50
2.5. Kabızlık	51
2.5.1. Kabızlığın epidemiyolojisi	52
2.5.2. Kabızlığın etyolojisi	52
2.5.2.1. Organik kabızlık	52
2.5.2.2. Fonksiyonel kabızlık	54
2.5.3. Kabızlığı olan çocuklara yaklaşım	55
2.5.3.1. Anamnez	55
2.5.3.2. Fizik muayene	57
2.5.3.3. Laboratuvar	58
2.5.3.4. Radyoloji	59
2.5.3.5. Tedavi	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. Numunelerin toplanması	64
3.2. Numunelerin analizi	65
3.3. Verilerin analizi ve istatistiksel yöntemler	66
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	83
7. EKLER	86
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	86
Ek-2: Demografik Form	88
Ek-3: Etik Kurul Karar Belgesi	89
Ek-4: Bilimsel Araştırma Projesi Onay Belgesi	91
8. KAYNAKLAR	92

KISALTMALAR

AAS: Atomik absorpsiyon spektrometresi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALAD: Amino levülinik asit dehidrataz

APA: Amerikan Pediatri Akademisi

ASV: Anode Stripping Voltametry

BAL: British antilewise. (Dimerkaprol)

BLVR: Kan Kurşun Referans Değeri

CDC: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

d-ALA: Delta-aminolevulinik asit

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DMSA: Di-Merkapto-Suksinik Asit- Suksimer

DSÖ (WHO): Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kılavuzu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FGIS: Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığı

GİS: Gastrointestinal Sistem

GF-AAS: Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometresi

ICP-MS: İndüksiyonla birleşmiş plazma kütle spektrometrisi

ICP-O(A)ES: İndüktif eşleşmiş plazmalı optik (atomik) emisyon spektrometrisi

IQ: İntelligence quotient. (Zekâ seviyesi)

IP: İntraperitoneal

IV: İntravenöz

LEPAC: CDC Kurşun Maruziyetini Önleme ve Danışma Komitesi

LD50: Lethal doz

MSS: Merkezi sinir sistemi

NASPSPGHAN: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kılavuzu

P5N: Pirimidin-5-nükleotidaz

PVC: Polivinil klorür

SEP: Eritrosit içi serbest protoporfirin

TD50: Toksik doz

UNICEF: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu

SEMBOLLER

C:	Karbon
cm³:	Santimetreküp
Cr:	Krom
dl:	Desilitre
g:	Gram
l:	Litre
m³:	Metreküp
ml:	Mililitre
µg:	Mikrogram
ng:	Nanogram
O:	Oksijen
°C:	Santigrat derece
Pb:	Kurşun
S:	Sülfür
Si:	Silisyum

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Çevresel kirleticilerin olumsuz etkileri.....	4
Tablo 2: Kurşunun intraperitoneal enjeksiyon ve diyet miktarına göre toksisitesi.....	8
Tablo 3: Ağır metallerin insan sağlığı üzerine etkileri.....	9
Tablo 4: Kurşunun olumsuz etkilerinin başladığı en düşük kan düzeyi	27
Tablo 5: Tarihte patolojik kabul edilen kan kurşun düzeyleri	28
Tablo 6: Kan kurşun düzeyine göre takip zamanları.....	35
Tablo 7: Kurşun zehirlenmesi tedavisinde kullanılan DMSA tedavi protokolü	39
Tablo 8: ABD'de 1-5 yaş arasındaki çocuklarda kurşun maruziyeti.....	42
Tablo 9: ABD'de 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kurşun maruziyeti.....	43
Tablo 10: Farklı bölgelerdeki ortalama kan kurşun düzeyleri (DSÖ).....	44
Tablo 11: Dünyada yapılmış çalışmalarda bildirilen saç kurşun düzeyleri	45
Tablo 12: Ülkemizde kan kurşun düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar.	47
Tablo 13: Ülkemizde saç kurşun düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar.	48
Tablo 14: Kabızlığa neden olan durumlar.....	53
Tablo 15: Roma IV fonksiyonel kabızlık için tanı kriterleri.....	54
Tablo 16: Kabızlığı olan çocuklarda anamnez	55
Tablo 17: Kabızlıkta alarm belirti ve bulgular	56
Tablo 18: Kabızlığı olan çocuklarda fizik muayene bulguları.....	58
Tablo 19: Çalışmamızdaki çocukların cinsiyete göre dağılımı.....	66
Tablo 20: Çalışmamızdaki çocukların yaşlara göre dağılımı.....	67
Tablo 21: Çalışmamızdaki çocukların kan ve saç kurşun düzeyleri	67
Tablo 22: Olgu ve kontrol grubunda kan kurşun düzeyinin değerlendirilmesi ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	67
Tablo 23: Olgu ve kontrol grubunda saç kurşun düzeyinin değerlendirilmesi ($\mu\text{g}/\text{g}$)	68
Tablo 24: Cinsiyete göre kan kurşun düzeyleri dağılımı ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	68
Tablo 25: Cinsiyete göre saç kurşun düzeyleri dağılımı ($\mu\text{g}/\text{g}$)	69
Tablo 26: Kan kurşun referans değerine göre çocukların dağılımı.....	69
Tablo 27: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların oturlan ev yaşına göre dağılımı	70
Tablo 28: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların tadilat öyküsüne göre dağılımı ..	70
Tablo 29: Tadilat öyküsünün kan kurşun düzeyine etkisi.....	71
Tablo 30: Tadilat öyküsünün saç kurşun düzeyine etkisi	71
Tablo 31: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların içme suyuna göre dağılımı	71
Tablo 32: İçme suyuna göre sınıflandırılan çocukların kan kurşun düzeyleri	72
Tablo 33: İçme suyuna göre sınıflandırılan çocukların saç kurşun düzeyleri.....	72
Tablo 34: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin sigara içme durumuna göre dağılımı	73
Tablo 35: Ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların kan kurşun düzeylerine göre dağılımı	73
Tablo 36: Ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların saç kurşun düzeylerine göre dağılımı	73
Tablo 37: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre dağılımı.....	74
Tablo 38: Evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre sınıflandırılan çocukların kan kurşun düzeyleri dağılımı	74
Tablo 39: Evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre sınıflandırılan çocukların kan kurşun düzeyleri dağılımı	75

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Esansiyel ve toksik eser metaller için doz-yanıt eğrisi.....	8
Şekil 2: İsveç’li çocuklarda 1976-2003 yıllarında kan ve petrol kurşun düzeyleri ...	14
Şekil 3:Kurşunlu boyalara ilişkin yasal olarak bağlayıcı kontrollere sahip ülkeler. .	16
Şekil 4: Kurşunun metabolik kompartıman modeli.....	22
Şekil 5: Kurşun maruziyeti olan bir insanda yıllar içerisindeki kurşun miktarı	22
Şekil 6: Kurşun lekeleri ve çizgileri	40
Şekil 7: ABD’de yıllara göre ortalama kan kurşun düzeyleri.....	42
Şekil 8: Rektoanal Anatomi (Netter’s Anatomi 5. Baskı)	49
Şekil 9: Bristol kaka tablosu	57
Şekil 10: Saç telinin distali ve proksimali arasındaki kurşun konsantrasyonu.....	79

KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KURŞUN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş

Kabızlık etyolojisinde; anatomik, genetik, motor aktivite bozukluğu, hatalı alışkanlıklar, çevresel ağır metal maruziyeti gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır. Çevresel ağır metal maruziyetleri arasında en fazla suçlanan metal ise kurşundur ve kurşun maruziyeti kabızlığın önlenebilir nedenleri arasında yerini almaktadır.

Bu çalışmada; kronik kabızlığı olan ve olmayan çocuklarda kurşun maruziyetini ve maruziyet kaynaklarını tespit edebilmek, kabızlığı olan çocukların kan ve saç kurşun düzeylerini belirlemek ve sağlıklı çocuklarla kıyaslamak, kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, kurşun maruziyetinin kabızlık etyolojisindeki yerini değerlendirmek amaçlandı.

Materyal ve metod

Bu kesitsel çalışmada olgu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Olgu grubuna T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniğine 01.01.2022-01.03.2023 tarihleri arasında kabızlık şikayetiyle başvuran 3-18 yaş aralığındaki 84 çocuk dahil edildi. Farklı nedenlerle kan tahlili yapılması planlanan, kabızlık şikayeti ve kronik hastalığı olmayan eşit sayıda çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Kapsamlı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri yoluyla tüm katılımcılarda kabızlık nedeni olan organik hastalıklar ekarte edildi. Ayrıca katı ve lifsiz gıdalarla beslenen, yeterli sıvı tüketmeyen, kabızlık nedeninin yanlış beslenme alışkanlıkları olduğu düşünülen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya katılmayı, kan ve saç örneği vermeyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Örnek alınan hastalar için demografik bilgi formları oluşturuldu ve hastaların oturdukları evlerin yaşları, evdeki tadilat öyküsü, kullanılan içme suyunun nasıl temin edildiği, çevresinde fabrika bulunma durumu ve ailede sigara içme öyküsü gibi bazı bilgiler kaydedildi. Çalışmamızda kan ve saç örnekleri belirtilen uluslararası talimatlar kullanılarak toplandı ve transfer işlemi gerçekleştirildi. Kan örnekleri; Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarında AAS yöntemiyle, saç örnekleri T.C. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Toksikoloji Laboratuvarı'nda ICP-MS yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 3-18 yaş aralığında toplam 168 çocuk dahil edildi. 84 çocuktan oluşan olgu grubunda 46 erkek (%54,8); 38 kız (%45,2); 84 çocuktan oluşan kontrol grubunda ise 45 erkek (%53,6), 39 kız (%46,4) çocuk vardı. Olgu grubunun yaş ortalaması 7,21; kontrol grubunun yaş ortalaması 7,23'dür. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak eşleştirilmiş saptandı.

Kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyi ortalaması 3,66 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 1,26 µg/g olarak saptanırken; kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi ortalaması 1,61 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 0,88 µg/g olarak saptandı. Kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken her iki grubun saç kurşun düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı.

Kabızlığı olan çocukların % 48,8'inin; kontrol grubundaki çocukların ise %4,8'inin kan kurşun düzeyinin CDC tarafından 14 Mayıs 2021 tarihinde belirlenen referans değeri olan 3,5 µg/dl üzerinde olduğu görüldü. Kabızlığı olan çocuklarda kan kurşun düzeyinin referans değeri üzerinde çıkma olasılığının kontrol grubuna göre 10 kat daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmamızda kan kurşun düzeylerinin cinsiyetten ve çocukların yaşlarından etkilenmediği görülürken; saç kurşun düzeylerinin kızlarda erkeklerden daha yüksek olacak şekilde cinsiyetten etkilendiği görüldü. Kan kurşun düzeyi ile çocukların yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken; saç kurşun düzeyi ile çocukların yaşları arasında anlamlı negatif yönlü düşük dereceli olacak şekilde bir ilişki bulundu ($p<0,001$, $r_s=0,3$). Kan kurşun düzeyleri ile saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Oturulan evin yaşı ile kurşun düzeyleri arasındaki değişim incelendiğinde; evin yaşı ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu saptandı. Oturulan evin yaşı arttığında kan ve saç kurşun düzeylerinin de arttığı görüldü.

Çalışmamızda; içme suyunun şekli, evdeki tadilat öyküsü, ebeveynin sigara kullanma durumu, eve yakın sanayi kuruluşu bulunması gibi bilinen kurşun maruziyet kaynakları araştırıldı ancak kan ve saç kurşun düzeyleri ile bu kaynaklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kabızlık şikayetiyle başvuran çocuklarda kurşun maruziyeti araştırılmalı, kurşun maruziyeti açısından risk etmenleri sorgulanmalı ve kabızlık etyolojisini aydınlatamadığımız çocuklarda imkan dahilinde kurşun düzeyi ölçülmelidir. Saç kurşun düzeyi; eksojen kurşun partiküllerinden, çocukların yaşlarından ve cinsiyetten etkilenebileceğinden kabızlığı olan çocuklarda kan kurşun düzeyi ölçülmesi daha uygun olabilir. Böylece, kurşun maruziyeti olan çocuklar erken teşhis edilebilir ve kurşunun özellikle nörolojik olumsuz etkileri oluşmadan maruziyetin önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: Kabızlık, kurşun, kan kurşun düzeyi, saç kurşun düzeyi

EVALUATION OF LEAD LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION

SUMMARY

Introduction

Many causes such as anatomical, genetic and motor activity disorders, faulty habits and environmental heavy metal exposure are held responsible for the etiology of constipation. Lead is the most blamed metal among environmental heavy metal exposures and lead exposure is among the preventable causes of constipation.

In this study, it was aimed to determine lead exposure and exposure sources in children with and without chronic constipation, to determine blood and hair lead levels of children with constipation and to compare them with healthy children, to investigate the relationship between blood and hair lead levels, and to evaluate the place of lead exposure in the etiology of constipation.

Material and Method

In this cross-sectional study, two groups were formed as the case group and control group. The case group included 84 children aged 3-18 years, who applied to the Bezmialem Vakıf University Pediatric Gastroenterology and Hepatology Clinic with the complaint of constipation between 01.01.2022 and 01.03.2023. An equal number of children who were planned to have blood tests for different reasons and who did not have complaint of constipation or chronic diseases formed the control group. We ruled out the presence of organic and metabolic diseases in all study participants through a thorough history-taking and physical examination. Written informed consent was obtained from the parents of the children participating in the study. Patients who did not agree to participate in the study were excluded from the study. Demographic information forms were created for the patients whose hair and blood samples were taken and; some information such as the age of the houses where the patients live, the history of the renovations in their houses, how their drinking water is supplied, the presence of a factory in the vicinity, and the history of smoking in the family were recorded. In this study, blood and hair samples were collected and the transfer process of blood and hair samples was performed according to international instructions. Blood samples were analyzed by AAS method in Acıbadem Labmed Clinical Laboratory; hair samples were analyzed by ICP-MS method in the Forensic Toxicology Laboratory of Istanbul University-Cerrahpasa Institute of Forensic Medicine and Legal Medicine.

Results

The case group included 84 children aged 3-18 years with chronic constipation. The control group consisted of 84 healthy children matched for age and sex. While there were 46 boys (54.8%) and 38 girls (45.2%) in the case group consisting of 84 children, there were 45 boys (53.6%) and 39 girls (46.4%) in the control group

consisting of 84 children. The mean age of the case group was 7.21; the mean age of the control group was 7.23.

In this study, the mean blood lead level of the children with constipation was found as 3.66 $\mu\text{g}/\text{dl}$, and the mean hair lead level was 1.26 $\mu\text{g}/\text{g}$, while the mean blood lead level of the children in the control group was 1.61 $\mu\text{g}/\text{dl}$, and the mean hair lead level was 0.88 $\mu\text{g}/\text{g}$. The blood lead levels of the children with constipation were found to be significantly higher than the blood lead level of children from the control group, while there was no significant difference between the hair lead levels of the two groups.

It was found that blood lead level of 48.8% of the children with constipation and 4.8% of the children in the control group had above the blood lead reference value (BLRV) which is 3.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$. As a result, children with constipation are 10 times more likely to have a blood lead level above the blood lead reference value (BLRV) than the control group.

In this study, it was observed that blood lead levels were not affected by gender and children's age, while it was observed that hair lead levels were higher in girls than boys, and therefore it was affected by gender. While no significant correlation was found between the blood lead level and the age of the children, a significant negative low-grade correlation was found between the hair lead level and the age ($p < 0.001$, $r_s = 0.3$). When the relationship between blood lead levels and hair lead levels was examined, no statistically significant relationship was found between them.

When the correlation between the age of the house and the lead levels were examined, it was found that there was a positive relationship between them. Consequently, as the age of the house increases, the blood and hair lead levels also increase.

In this study, lead exposure sources such as drinking water, home renovation history, parental smoking status, and presence of an industrial establishment close to the home were investigated, but no statistically significant relationship was found between blood and hair lead levels and these sources.

Conclusion and Recommendations

According to the results of this study, these following steps should be applied in patients with the complaint of constipation: lead exposure should be measured, risk factors for lead exposure should be questioned, and lead level should be measured in children whose constipation etiology could not be clarified. Exogenous lead particles adhering to the hair may cause the hair lead level to be affected by gender and age. For this reason, blood lead levels are more useful than hair lead levels in measuring lead exposure. Thus, children with lead exposure can be diagnosed early and lead exposure can be prevented, especially before neurological adverse effects occur.

Key words: Constipation, lead, blood lead level, hair lead level

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Normal dışkılama olayının yapılamayışı veya dışkılamanın yetersiz oluşu sonucunda hastaya ve ailesine sıkıntı verecek şekilde sert, seyrek ve ağrılı dışkılama problemine kabızlık adı verilir. Kabızlık, çocuk sağlığı ve hastalıkları poliklinik başvurularının %3'ünü, çocuk gastroenteroloji ve hepatoloji poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır [1,2]. Kabızlık prevalansı farklı ülkelerde yapılan çalışmalara bağlı olarak %10 ile %30 arasında değişmektedir [2].

Kabız olan çocukların sadece %5'inde organik bir neden bulunabilmektedir, çoğunluğu oluşturan %95'inde ise organik bir neden bulunamamaktadır [3]. Kabızlık oluşmasında; anatomik, genetik, alerjik, motor aktivite bozukluğu, hatalı alışkanlıklar, çevresel ağır metal maruziyeti gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır. Ağır metaller arasında en fazla suçlanan metal ise kurşundur ve kurşun maruziyeti kabızlığın önlenebilir nedenleri arasında yerini almaktadır [4,5].

Kurşun maruziyeti insanların özellikle de çocukların sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur ve kurşun, çevre kirliliği yaparak çocuk sağlığını etkileyen ağır metaller arasında en çok suçlanandır [6]. Kurşun, dünyanın her yerinde; kirlenmiş toprakta, havada ve suda bulunabilir [7]. Çocuklar ellerini ve kurşun içeren objeleri sürekli ağızlarına götürdüklerinden, kurşun maruziyeti açısından erişkinlerden daha risklidirler. Çocukların kurşun maruziyetinde 1920'li yıllardan günümüze kadar en çok kurşunlu benzin kullanımı ve endüstriyel faaliyetler sonucunda ortaya çıkan kurşun tozları suçlanmıştır. 1990'larda ABD ve Avrupa'da, 2004 yılında ülkemizde kurşunlu benzin kullanımı yasaklanmıştır [8]. Son olarak da 2021 yılında Cezayir'de kurşunlu benzin yasaklanmasıyla dünyada kurşunlu benzin kullanan ülke kalmamıştır. Kurşunlu benzinin yasaklanmasının ardından günümüzde kurşun maruziyetinde kurşun boyalar, endüstriyel atıklar sonucunda oluşan toprağa ve suya karışan kurşun tozları, kurşun kaplı su borularının içme sularına karışması, bazı gıda maddeleri ve ilaçlar, merdivenaltı oyuncaklar ve takılar suçlanmaktadır. Alınan kurşunun gastrointestinal sistemden ve solunum sisteminden emilimi; beslenme durumuna, yaşa, molekül şekline ve partikül boyutuna bağlı olarak değişir.

Kurşun başta sinir sistemi ve gastrointestinal sistem olmak üzere, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, hematopoetik sistem gibi birçok sistemde olumsuz etkilere neden olur. Gastrointestinal sistemde; doza ve maruziyet süresine bağlı

olarak abdominal ağrı, kramp, kabızlık, bulantı, kusma, şişkinlik, anoreksi ve kilo kaybı oluşabilir. Sinir sisteminde ise davranış bozuklukları, okul başarısında düşme ve IQ'da azalma meydana gelir [9,10].

Kurşun maruziyetini erken tanımak ve önlem alabilmek çok önemlidir. Kurşun maruziyeti olan çocuklarda etkilenmenin başlangıcında semptom görülmeyebilir. Bu nedenle kurşun maruziyeti olan çocukların tamamına ancak tarama programlarıyla tanı konulabilir. Kurşun Maruziyetini Önleme ve Danışma Komitesi (LEPAC), çocuklarda 12 ve 24 aylıkken iki kez kan kurşun seviyesi bakılmasını, çocuk 24 aylık olduğunda hiç kan kurşun seviyesi bakılmadıysa 72 aylık olana kadar en azından bir kez kurşun seviyesi bakılmasını önermektedir. Eğer tarama yapılamıyorsa en azından yüksek riskli grupların belirlenerek yüksek riskli grupta kan kurşun seviyesi bakılması önerilmektedir [8]. Ülkemizde ise bir ulusal kurşun tarama programı mevcut değildir. Bu nedenle ülkemizde yüksek riskli grupların belirlenerek yüksek riskli grupta kan kurşun seviyesi bakılması gerekmektedir.

Kurşun maruziyetini göstermek, takip etmek, gerekli durumlarda tedavi şeklini belirlemek, koruyucu önlemleri almak, tarama programlarını yapmak amacıyla birçok biyolojik örnekte kurşun seviyesi ölçümü yapılmıştır. En sık kullanılan ve en güvenilir olarak kabul edilen yöntem tam kandan kurşun seviyesi ölçme yöntemidir. Kandaki kurşun düzeyi hem şimdiki temasın hem de kemikten kana geri geçişin bir sonucu olarak geçmiş temasın göstergesidir. Bu nedenle CDC altın standart olarak kan kurşun seviyelerini ölçmeyi önermektedir. 14 Mayıs 2021'de CDC bünyesinde bulunan LEPAC 5 µg/dl (0.24 µmol/l) olan çocukların kan kurşun düzeyi referans değerini (BLVR) 3,5 µg/dl olarak güncellemiştir [8,11]. CDC'ye göre ABD'de yaklaşık 500.000 çocuk bu değer üzerinde kan kurşun düzeyine sahiptir [8]. Bu alt sınırlara rağmen CDC'ye bağlı LEPAC güvenli kan kurşun düzeyinin olmadığını ve çok düşük kurşun düzeylerinin bile nörogelişimsel etkilere neden olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle çocuklarda kurşun miktarı ölçülemeyecek düzeye, hatta sifıra indirilmeye çalışılmalıdır. Ülkemizde ise kurşun ile ilgili yapılan çalışmalarda tüm çocuklarda ortalama kan kurşun düzeyleri 2.54 ± 1.44 µg/dL (min 0 - max 6,5 µg/dl) olarak saptanmıştır [12]. Kurşunun 3,5 µg/dl'nin altında bile olumsuz etkiler yapabileceği unutulmamalıdır.

Kandan kurşun ölçümü altın standart test olsa da ölçülen kan kurşun düzeyi ölçümü ile kurşun temasının uzun süreli bir maruziyete mi kısa süreli yüksek miktardaki maruziyete mi bağlı olduğu ayrımını yapmak mümkün değildir. Ayrıca kurşunun % 95'i kemik ve dişlerin oluşturduğu mineralize dokuda depolanır. Kalan % 5'lik kısmı ise yumuşak dokuya dağılır veya kanda kalır. Görüldüğü gibi kandaki kurşun toplam kurşun vücut yükünün küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve toplam kurşun düzeyinin iyi bir yansıması değildir [13,14]. Bu nedenlerle kan düzeyine ek olarak tükürük, diş, kemik, feçes, idrar, saç, tırnak, beyin omirilik sıvısı, kord kanı ve anne sütü gibi örnekler de kurşun temasının belirlenmesinde kullanılmıştır [15]. Alternatif örnekler arasında saç oldukça kolay toplanan, laboratuvara ulaştırılmasında ve depolanmasında sorun yaşanmayan bir numunedir. Bu özellikleri nedeniyle, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı laboratuvar koşulları olduğundan kurşun maruziyetinin tespitinde tercih edilebilecek bir numunedir. Saçtaki ağır metal düzeyi, saçın uzama sürecindeki yani haftalar öncesindeki temasını yansıtır [16] Ayrıca saç ile yapılan hayvan deneylerinde ve çevre teması olan insanlar arasında yapılan çalışmalarda kan düzeyi ile ilişkisi gösterilmiştir [17,18]

Kabız olan çocuklarda kurşun maruziyetinin değerlendirildiği çalışma ise yok denecek kadar azdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada fonksiyonel bağırsak hastalıklarındaki kan ve fekal kurşun seviyeleri değerlendirilmiştir [12]. Çalışmada kan kurşun seviyesi fonksiyonel bağırsak hastalığı olan grupta 5,12 µg/dl saptanırken kontrol grubunda 1,77 µg/dl olarak saptanmıştır. Ancak ülkemizde kabızlık özelinde bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca kan ve saç kurşun düzeyinin kabız çocuklarda birlikte değerlendirildiği çalışmaya ise rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada; kronik kabızlığı olan ve olmayan çocuklarda kurşun maruziyetini ve maruziyet kaynaklarını tespit edebilmek, kabızlığı olan çocukların kan ve saç kurşun düzeylerini belirlemek ve sağlıklı çocuklarla kıyaslamak, kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, kurşun maruziyetinin kabızlık etiyojisindeki yerini değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çevrenin Çocuk Sağlığı Üzerinde Etkileri

Artan endüstrileşme ve şehirleşme, insanoğlunun çevresini ve yaşam tarzını değiştirerek, sağlığını tehdit eder hale gelmiştir. Hava, su, ses, ışık kirliliği, kimyasal maddeler, sağlıksız gıdalar hastalıklara yol açan çevresel kirleticilerdir. Bazı çevresel kirleticilerin insan sağlığı üzerindeki etkileri tablo 1’de özetlenmiştir [19].

Tablo 1: Çevresel kirleticilerin olumsuz etkileri

Sağlık Etkisi	İlişkili Çevresel Kirleticiler
Enfeksiyon Hastalıkları	Su, hava ve besin kirliliği, iklim ilişkili sağlıksız hayat döngüsü değişikliği
Kanser	Hava kirliliği, aktif veya pasif sigara içiciliği, pestisitler, asbest, doğal toksinler (aflatoksin), polisiklik hidrokarbonlar, metaller (arsenik, kadmiyum,) radyasyon
Kardiyovasküler hastalıklar	Hava kirliliği (karbon monoksit, ozon), aktif-pasif sigara maruziyeti, karbon monoksit, kurşun, gürültü kirliliği, inhale edilen partiküller,
Solunum sistemi hastalıkları, astım	Aktif-pasif sigara maruziyeti, sülfür dioksit, nitrojen dioksit, inhale edilen partiküller, düşük ozon seviyesi, mantar sporları, ev tozları, polenler, hayvan tüyleri
Cilt hastalıkları	UV ışınlar, bazı metaller (nikel), pentaklorofenol, dioksinler
Sindirim Sistemi	Karbonhidratı yüksek besinler, hava ve besin kirliliği, doğal toksinler (aflatoksin), polisiklik hidrokarbonlar, bazı metaller (kurşun, kadmiyum, krom)
Üreme bozuklukları	Poliklorobifenil, DDT, kadmiyum, fitatlar, bazı ilaçlar
Gelişim bozuklukları (fetal dönem, çocukluk çağı)	Kurşun, cıva, aktif-pasif sigara maruziyeti, kadmiyum, bazı pestisitler
Sinir sistemi hastalıkları	Kurşun, poliklorobifenil, metil cıva, mangan, bazı solventler, organofosfatlar
İmmun sistem hastalıkları	UV-B radyasyon, bazı pestisitler

Kirli çevre koşulları; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki hastalıkların %5-8'inden, yoksul ülkelerdeki hastalıkların %13' ünden sorumlu tutulmaktadır. Çocukları yetişkinlerden daha fazla etkilemektedir. DSÖ'ye göre, çevresel risklerin azaltılması ile her dört çocuktan birinin ölümü önlenebilir. Yoksul ülkelerde 0-14 yaş grubundaki çocukların %5,5'unun susuzluk ve/veya kirli suların neden olduğu ishaller nedeniyle öldüğü belirtilmektedir. Avrupa'da yaşayan 0-4 yaş arası çocukların %1,8-% 6,4'ü hava kirliliğine bağlı hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir [19,20].

Yaşamın her döneminde çevresel kaynaklı etkilenmelere maruz kalınabilmektedir. Ancak çocuklar (özellikle fetal dönem ve erken büyüme dönemindekiler) maruziyet açısından daha riskli gruptadır [21-23]. Çocukların riskli grupta yer almalarının bazı nedenleri vardır [6]. Bu nedenler:

- Çocuklar fetal dönemden başlayıp adolesan döneminin sonuna kadar dinamik bir büyüme ve gelişme süreci içerisinde. Çocukların hızla çoğalan hücreleri, matürleşen dokuları; gelişen sinir, üreme, solunum, dolaşım ve diğer organ sistemleri çevresel kirleticilerin toksik etkilerine daha hassas olmalarına yol açar.
- Çocuklar vücut ağırlıklarına göre daha fazla hava, sıvı ve besin almaları nedeniyle daha fazla miktarda toksin alır.
- Çocuklar yetişkinlere göre daha hızlı soluk alıp verirler. Çocuklar kirli havanın %90'ının filtre edildiği burun solunumu yerine ağız solunumu yaparak kirli havayı direkt akciğerlerine verirler.
- Çocukların boyları kısadır, kirleticilerin daha yoğun olduğu zemine yakın seviyede nefes alıp verirler.
- Çocuklarda pika, el-ağız aktivitesi, temizlik için az endişeli olma, dış ortamda oyun oynama gibi kirleticiler ile teması arttıran davranış özellikleri vardır. Örneğin çocukların kan kurşun düzeyinin 1-3 yaşta pik yaptığı ve sonrasında herhangi bir müdahale yapılmadan düştüğü bildirilmiştir. Bu yaş dönemi çocuğun yürümeye başladığı ve çevreyi keşfetmek için her şeyi ağzına götürdüğü zamana denk gelir.
- Çocuklarda gastrointestinal sisteminden emilim fazladır. Kurşun emilimi çocuklarda % 40-50 oranındayken, erişkinlerde % 10-20 civarındadır.

- Fetal dönem ve çocuklukta metabolizmadaki sürekli gelişme ve değişimler nedeniyle toksinlerin detoksifiye edilmesi ve atılması erişkinlerden farklıdır. Çocuklar çoğunlukla toksik maddeleri atmakta yetersiz kalırlar. Örneğin aynı miktarda radyasyona maruz kalan bir çocuğun kanser olma ihtimali erişkinle kıyaslandığında 3 aylıkken 16 kat, 1 yaşında 8 kat, 5 yaşında 4 kat ve 10 yaşında 2 kat daha fazladır.
- GİS'ten zararlı maddelerin emilimini arttıran bazı besin eksikliklerine (demir, vitamin D, kalsiyum) çocuklarda daha sık rastlanılır,
- Çocuklarda kan beyin bariyeri tam olarak oluşmadığı için çok düşük toksik madde seviyelerinde bile nörolojik etkiler görülmektedir [24-27]

Yukarıda görüldüğü gibi çevre, çocukları yetişkinlere göre daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında çevrenin özellikle çocuk sağlığı üzerindeki önemine dikkat çekmek için “Çocukların Çevre Sağlığı Hakkında 10 Gerçek” başlığı altında maddeler açıklamıştır. Bu maddeler şunlardır [20]

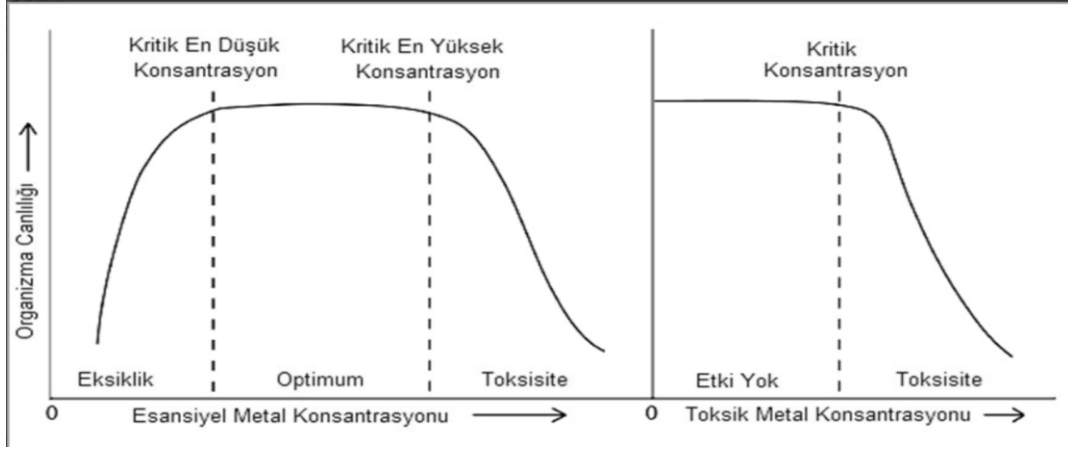
- Daha sağlıklı bir çevre ile her dört çocuk ölümünden en az biri önlenabilir.
- Hava kirliliği çocuk sağlığı için en önemli çevresel risk faktörüdür.
- Dünya genelinde çocuklarda astım görülme sıklığı artmaktadır. 5 yaş ve üstü çocukların %11-14'ünde, çevre ve hava kirliliği, sigara veya polen kaynaklı astım teşhisi konulmaktadır.
- Kurşun, en zararlı kimyasallardan biridir.
- Temiz suya erişim, atık tahliyesi ve hijyenik koşullar sayesinde her yıl ishal kaynaklı 361 bin ölümün önüne geçilebilir.
- Pestisit kaynaklı akut çocukluk çağı zehirlenmeleri hala ölümcül olabilmektedir.
- 2015 yılında, 5 yaş altında malarya kaynaklı 300 binden fazla çocuk ölümü görülmüştür.
- Kimyasal ve elektronik atıklar dahil, her yıl 5 yaş altında 23 bin çocuk çeşitli zehirlenmelerden ölmektedir.
- Çevresel risk faktörleri ile erken çocukluk döneminden itibaren karşılaşılması, çocukluk çağı kanserlerine neden olmaktadır.
- İklim değişikliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk hastalıkları riskini artırmaktadır.

2.2. Ağır Metaller ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Ağır metaller en zararlı çevresel kirleticilerdendir ve çok sık kullanılmaktadır. Yoğunluğu 5 gr/cm³'ten fazla olan metallere ağır metaller denir. Bu grupta kurşun, civa, kadmiyum, mangan, çinko, bakır, demir, krom, kobalt ve nikel başta olmak üzere 60'dan fazla metal bulunmaktadır. Ağır metaller yaşamsal ve yaşamsal olmayanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Yaşamsal olanların organizma yapısında belirli miktarda bulunmaları gereklidir ve bu metaller biyolojik reaksiyonlara katıldıklarından dolayı düzenli olarak besinler yoluyla alınmak zorundadırlar. [28] Bu ağır metaller bedenimiz için gerekli olmakla birlikte, belli bir konsantrasyonun üzerinde toksik olabilir. Yaşamsal olmayan ağır metaller ise çok düşük konsantrasyonlarda bile biyolojik yapıyı etkileyerek sağlık problemlerine yol açabilmektedirler. Örneğin kurşununun vücutta bulunmaması gerekmektedir ve kurşun hiç bir görevi olmayan toksik bir metaldir [29].

Metaller dünya kabuğunda, atmosfer ve hidrosferde bulunmaktadır. Dünya kabuğunun % 1'inden azını oluşturmaktadır [30]. Kurşun gibi metaller ek olarak eser miktarda da olsa çevrede de bulunmaktadır. Fosil kaynaklı yakıtlar, metalurjik endüstri alanları, piller, boyalar, madencilik ve tıbbi kullanım alanları çevredeki eser metallerin kaynaklarıdır [30,31] Dünya üzerinde yaşayan insan sayısı arttıkça, enerji ve doğal kaynak (petrol, ağır metaller ve ürünleri) gereksinimi ve tüketimi de artacaktır. Bu tüketim artışı ile gelecekte, çevredeki toksik ve eser elementlerin miktarının artmasının da kaçınılmaz olacağı düşünülebilir.

Organizmanın işlevlerinin bozulmaması için, organizmadaki metallerin optimum konsantrasyonlarda bulunması gerekir. Bu nedenle, çoğu organizmada esansiyel metallerin alınması ve uzaklaştırılması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Organizmanın yaşamı için gerekli olmayan eser metaller, toksisitenin olduğu kritik konsantrasyona ulaşamadıysa organizmada hastalık oluşturmaksızın bulunabilmektedir. Esansiyel ve toksik eser metaller için doz-yanıt eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir [32].



Şekil 1: Esansiyel ve toksik eser metaller için doz-yanıt eğrisi [32]

Ağır metallerin toksik etkilere neden olan miktarı; metalin fiziksel, kimyasal özelliklerine, biyolojik ligandlara ulaşabilirliğine bağlıdır. Ağır metal maruziyetinde etkilediği doza bağlı olarak değişen birkaç tanımlama mevcuttur. Bu tanımlamalar [33,34];

- TD50, test edilen hayvan popülasyonunun % 50'sinde toksik etkilere neden olan dozdur.
- LD50 test edilen hayvan popülasyonunun % 50'sinde ölüme neden olan dozdur.

Bu değerler, metalin özelliklerine, organizmanın türüne ve uygulama yoluna göre değişkenlik göstermektedir. TD50 ve LD50, farelerde ve sıçanlarda test edilerek saptanır, elde edilen bu değerler insandaki kritik dozların tahmini için sadece yol gösterici olabilir kesin sonuçları göstermez [35]. Aynı etkiyi oluşturmak amacıyla, inhalasyon, intraperitoneal veya intravenöz yolla uygulama sırasında gereken dozlar, oral yolla uygulama sırasında gerekenden çok daha küçüktür. Tablo 2'de kurşunun intraperitoneal (ip) enjeksiyonu ve diyetteki günlük miktarına göre toksisite durumu gösterilmektedir.

Tablo 2: Kurşunun intraperitoneal enjeksiyon ve diyet miktarına göre toksisitesi.

	LD50 (ip)- memelilerde (mg/kg beden ağırlığı)	Diyetteki doz (mg/gün); insan	
		Toksik	Letal
Kurşun	70	1	10000

Ağır metaller toksik dozları aştığında çeşitli olumsuz etkilere neden olurlar. Tablo-3’de çeşitli ağır metallerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir.

Tablo 3: Ağır metallerin insan sağlığı üzerine etkileri.

Sağlığa Etkisi	Ağır metal
Karsinojenik	Kadmiyum, arsenik, berilyum, krom
DNA hasarı	Krom, bakır, cıva, nikel, demir, aliminyum,
Endokrin bozukluk	Mangan
İntrauterin gelişme gerliği	Kadmiyum, arsenik
Nörogelişimsel bozukluk	Kurşun, cıva, kadmiyum
Üreme problemleri	Kurşun, krom, cıva
Metabolik hastalık	Kurşun, cıva
Kemik hasarı	Kadmiyum
Karaciğer hasarı	Nikel, demir, kadmiyum
Akciğer hasarı	Kadmiyum, arsenik, lityum
Böbrek hasarı	Kurşun, kadmiyum, cıva
Kardiyovasküler hasar	Cıva, arsenik

2.3. Kurşun

Kurşun çocuk sağlığını tehdit eden toksik ağır metallerin başında gelir. Doğada yaygın olarak bulunan ancak insan vücudunda işlevi olmayan bir elementtir. Endüstrileşen toplumlarda kentleşme ve sanayileşmenin artması, ancak gerekli önlemlerin aynı hızda alınmaması sonucunda halk sağlığını tehdit eden toksik bir element haline gelmiştir [36]. Madenlerden yeryüzüne çıkartılıp kullanılması ile biyosfere yayılmış ve endüstrileşmeye paralel olarak insan vücudundaki miktarı anlamlı olarak artmıştır. Günümüzde insan vücudundaki kurşun miktarının tarih öncesi dönemlere göre 1000 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

2.3.1. Kimyasal ve fiziksel özellikleri

Kurşun doğada az miktarda ama her yerde bulunabilen, mavimsi-gümüş grisi renğinde bir ağır metaldir. Kurşunun simgesi Pb, atom numarası: 82, rölatif atom ağırlığı: 207,19 yoğunluğu:11,34 g/cm³, erime noktası: 327,5 °C, kaynama noktası: 1749 °C’dir. Doğal olarak oluşan kurşun genellikle çinko, gümüş ve bakır gibi diğer metallerle birlikte görülmektedir. Kurşunun inorganik ve organik olmak üzere iki formu bulunur.

Kristal yapısı yüzey merkezli kübiktir. Doğada özgün kristal yapısına ender rastlanan kurşun, kübik sistemde kristalleşir. Saf kurşun yumuşaktır, kolay işlenebilir, tel ve levha haline getirilebilir, çizilebilir, kesilebilir ve dövülebilir. Korozyon direnci iyi düzeydedir. Hava ile temasında yüzeyi matlaşır. Isı ve elektrik iletkenliği iyi değildir. Ses ve x-ışınlarını oldukça az düzeyde geçirir. Bileşiklerinde genellikle +2 değerlik alır.

İnorganik kurşun bileşikleri kurşun monoksit (PbO =mürdesenk), kırmızı kurşun (Pb_3O_4 , kurşun tetraoksit, sülyen), beyaz kurşun ($PbCO_3$, kurşun karbonat, üstübeç), kurşun silikat ($PbSiO_3$), kurşun sülfür (PbS) ve kurşun kromat ($PbCrO_4$) tır.

Organik kurşun bileşikleri; başlıca benzine katılan; tetraetil, tetrametil kurşun ve plastik yapımında kullanılan kurşun stearattır. Özel kokulu, renksiz sıvı maddeler olan organik kurşun bileşiklerinin kaynama noktaları çok düşük olduğundan (kurşun tetraetil 200 °C, kurşun tetrametil 100 °C) kolaylıkla buharlaşırlar ve uçuculuklarının diğer petrol komponentlerinden daha fazla olması nedeni ile ilave edildiği yakıtın da uçuculuğunu arttırlar [37].

2.3.2. Ekosistemdeki kurşun kaynakları

Kurşunun yerkabuğundan ekosisteme salınmasını sağlayan en önemli doğal olaylar volkanik aktivasyonlar ve kayalıkların aşınmasıdır [27].

Kurşun çevreye çoğunlukla insan kaynaklı faaliyetler nedeniyle salınır. Özellikle son yüzyıllarda, kurşunun işlenmesiyle çevreye üç yüz milyon tondan fazla kurşun salındığı tahmin edilmektedir. Kurşunlu benzin kullanımı atmosfere salınan kurşunun en önemli kaynaklarından olmuştur. Otomobillerden çevreye yayılan nun % 35'inin uzak mesafelere taşındığı tahmin edilmektedir [27]. 1980'lerin başından itibaren petroldeki alkil-Pb'un kullanımının dünya çapında azaltılması, kurşun düzeylerinin azalmasını sağlamıştır [6].

Kurşun içeren maddelerin üretimi ve rafine işlemlerinin yapıldığı fabrikalar, çöplerin ve kömürün yakılması, demir çelik üretimi, bakır arıtma işlemleri kurşunun atmosfere yayılmasına neden olan diğer kaynaklardır.

Kurşun birçok organizmanın (özellikle midye, solucan) vücudunda bulunmaktadır. Kuşlarda, memelilerde, suda yaşayan canlılarda ve toprakta yetişen köklü bitkilerde de kurşun varlığı gösterilmiştir [27].

2.3.3.Tarihte kurşun

Doğada yaygın olarak bulunan kurşun; sağlamlığı, ucuzluğu ve kolay işlenebilirliği nedeniyle insanlığın kullanım alanına giren ilk madenlerden birisi olmuştur [38]. Çatal Höyük'teki Hitit kazılarında milattan önce 6500 yılına ait kurşun bilyeler insanın kurşunla tanışıklığının en eski kanıtlarındandır. Mısır'da ve Babilin Asma Bahçeleri'nde su yatakları ve su destekleri kurşundan yapılmıştır. Milattan önce 1700 yıllarında, başta Çin mutfak malzemelerinde ve porselenlerde olmak üzere, kurşunla sırlama işlemi yapıldığına dair bulgular mevcuttur [39]. Tıpta kullanımı ile ilgili verilere ise milattan önce 1000 yıllarına ait Hindu kaynaklı Ayurveda yazıtlarında rastlanılmıştır. Kurşun oksit ve kurşun sülfid, makyaj malzemesi olarak pudra, rimel ve sürme yapımında kullanılmıştır. Yunanlılar, binalarını kurşun içeren boya ile boyarken, Romalılar sıvı maddeleri saklamada, mutfak malzemelerinde ve suyun taşınmasında kurşunu tercih etmişlerdir [40].

Eski zamanlarda kurşunla zehirlenmelerinin başlıca nedenleri kurşunun ilaç, kozmetik, gıda katkısı, tatlandırıcı, şarap stabilizatörü, boya ve yapı malzemesi olarak kullanılmasıydı. Kurşun zehirlenmesinin klinik belirtilerini ilk olarak milattan önce ikinci yüzyılda Yunanlı bir şair ve hekim olan Nikander anlatmıştır. Bu konudaki ilk bilimsel yayınlardan birisinde Tanquerel des Planches 1839'da 1207 işçide kurşun koluğunu ve kurşunla ilgili iş kollarını tanımlamıştır, Paul ise 1860'ta kurşunun üreme fonksiyonlarına etkisini ve konjenital kurşun zehirlenmesini bildirmiştir. İlk kez 1892 yılında, Avustralyalı göz doktoru Gibson ve arkadaşları tarafından duvar ve parmaklıklardaki boyadan kurşunun tırnaklara bulaşması ve tırnak yeme, parmak emme sonucu vücuda girmesi ile çocuklarda kurşun zehirlenmesi meydana geldiği gösterilmiştir [39]. Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin 1950'li yıllara dek genellikle kurşun içeren boya alımı sonucu geliştiği; 1960'lı yıllarda ise boya dışında hava, su ve toprak kirlenmesinden de gelişebileceği anlaşılarak epidemiyolojik saha çalışmaları bu alanlarda başlatılmıştır. 1967-1970 yılları arasında ABD'de yapılan kitle taramalarında, 1-4 yaş arası şehir çocuklarının %25-40'ında kan kurşun düzeyleri 40 µg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle ABD Sağlık Bakanlığı bütçesinin dörtte birini çocukların taranması ve çeşitli önlemlerin alınması için ayırmıştır. 1966'da Chicago'da ilk kitle taraması programı başlatılmış, yetmişli yıllardan itibaren de gelişmiş ülkelerde tanıdan çok koruma yöntemleri ön plana geçmiştir.

2.3.4. Madensel kurşun üretimi

Dünyadaki kurşun kaynaklarının 100 milyon tondan daha fazla olduğu tahmin edilirken, bu miktarın yaklaşık 0,8 milyon tonunun Türkiye’de olduğu düşünülmektedir.

Dünyada yıllık madensel kurşun üretimi yaklaşık 3,8 milyon metre/ton’dur. Hurdalarla birlikte üretim miktarı toplamda 6 milyon tona ulaşmaktadır. Bu üretimin 2/3’ü Çin, Peru, Avustralya ve ABD tarafından gerçekleştirilmektedir. 2009 yılında kurşun üretimi 2008 yılına göre %3,4, kullanımı ise %1,2 oranında artış göstermiştir.

Türkiye’de yılda 35 bin ton maden kaynaklı kurşun ihtiyacı mevcuttur. Bunların yaklaşık 10 bin ton kadarı hurdadan, 6 bin ton kadarı da yurtdışına gönderilen cevherlerden elde edilmektedir. 20 bin ton kadarı da maden ithalatı yoluyla karşılanmaktadır.

2.3.5. Kurşunun günümüzde kullanım alanları

Kurşun tek başına maden olarak kullanılabilir ancak günümüzde ikincil kullanım alanları daha yaygındır [41]. Yumuşak ve dövülebilir olması onu son derece kullanışlı bir metal haline getirmiştir. Göreceli olarak zayıf bir elektrik iletkenidir ancak korozyona karşı oldukça dirençlidir. Ses ve diğer titreşimlerin mükemmel bir şekilde emilimini sağlamaktadır. Kurşun 327,5 °C erime noktasına sahiptir ve yangına karşı oldukça dirençlidir.

Kurşunun ana kullanım alanı akü imalatı olup, yeraltı haberleşme kablolarının kurşunla izolasyonu, diğer önemli tüketim alanıdır. Korozyonu önleyen kurşun oksit boyalar, kabloların kaplanması, radyasyonu en az geçiren metal olması nedeniyle x-ışınlarından korunmada, renkli televizyon tüplerinin yapımında ve mühimmat imalinde önemli kullanım alanları bulmuştur.

Kurşun tetraetil ve tetrametil formlarında benzin içinde oktan ayarlayıcı bileşikler olarak yakın bir zamana kadar günlük yaşamda sıkça kullanılmaktaydı. Stabil organik kurşun bileşikleri, karbon atomları ile birleştirilerek oluşturulur. Bu bileşikler, benzinde kullanılan vuruntu önleyici ajanların temelidir. Tetraetil kurşun, benzine ilave edilerek yakıtın daha verimli kullanılması ve motor performansının artırılmasına katkıda bulunur. Bu nedenle 1920’lerde kurşunlu benzinler kullanılmaya başlanmıştır. Çevrenin kirlenmesine en önemli etkisi de bu kurşunlu

benzinler olmuştur [42]. 2000'li yıllara kadar dünyada kullanımı oldukça yaygın olan kurşunlu benzinin, otomobillerin egzoz borularından direkt havaya salınması nedeniyle küresel bir kurşun kirliliğine neden olduğu bilinmektedir. 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri kurşunlu benzin kullanımını yasaklamıştır. Aynı yıllarda, Avrupa'da da benzer bir yasak getirilmiştir [43]. Türkiye'de bilinen en önemli kurşun maruziyet kaynağı olan kurşunlu benzin kullanımı, 2004 yılı şubat ayından itibaren yasaklanmıştır. Birleşmiş Milletler Çevre Programı (UNEP), 2021 yılında Cezayir'de benzin istasyonlarının satışını durdurmasının ardından, 99 yıldır kullanımda olan kurşunlu benzinin kullanımının sona erdiğini duyurmuştur.

Kurşun aşırı yoğunluğu sayesinde radyasyonu engeller bu nedenle x-ışını kalkanlarının üretiminde kullanılmaktadır. Kurşun yelekler; hastanelerde, dış cerrahisinde, laboratuvarlarda ve nükleer tesislerde çalışan personel için oldukça önemlidir.

Kurşun batarya teknolojisinin de önemli metallere biridir. Asitli aküler, güneş pili ve rüzgâr türbinleri gibi yenilenebilir enerji kaynakları için kullanılan bataryaların temelini oluşturur. Motorlu ve elektrikli araçlara güç vermek için de kullanılır. Elektrikli araçların kullanımının arttığı bu günlerde kurşun maruziyeti giderek önem kazanmaktadır. Ek olarak kurşun; acil durum güç kaynağı olarak asit pillerin üretiminde, hastanelerde, telefon santrallerinde, cep telefonu şebekelerinde, kamu binalarında ve acil servislerde kullanılmaktadır.

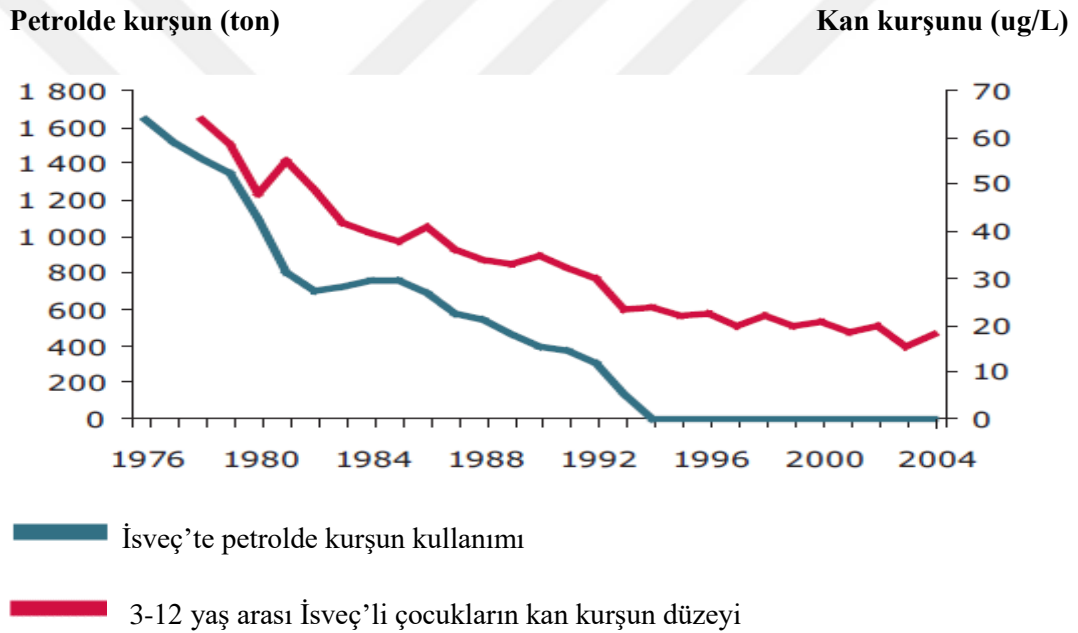
2.3.6. Kurşun maruziyeti ve önleme yolları

Kurşun maruziyeti insanların özellikle de çocukların sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur ve kurşun, çevre kirliliği yaparak çocuk sağlığını etkileyen ağır metaller arasında en çok suçlanandır. UNİCEF'e göre 2021 yılında dünyada her 3 çocuktan birinin kan kurşun düzeyi 5 mcg/dl üzerindedir [44,45]

Kurşuna organik ve inorganik bileşikler aracılığı ile maruz kalınmaktadır. Kurşun boyalar, akümülatörler, yiyeceklerin üzerinde bulunan kurşun tozları, kurşun içeren kapların kullanımı, kurşun içeren su boruları, kurşunlu benzinler, ilaçlar, kozmetik ürünler aracılığıyla hava, su, yiyecek ve içecekler gibi birçok yolla maruz kalınır.

Solunum yolu ile maruziyette temel kaynak kurşunlu benzin kullanımı ve sanayi aktiviteleri nedeniyle oluşan hava kirliliğidir. Ortalama bir litre benzine 1 g kurşun

eklenmesi sonucunda 1960-1980 yıllarında dünyada atmosfere yıllık 400.000 metre/ton kurşun salınımı gerçekleşmiştir. Özellikle yoğun araç trafiğinin olduğu şehir merkezlerinde atmosferik kurşun düzeyi çok yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. 1997 yılından beri benzin kaynaklı kurşun maruziyeti dünya genelinde %98,5 oranında azalmıştır. Şekil 2’de benzinden ve petrol ürünlerinden kurşunun çıkarılması ile birlikte İsveç’li çocukların kan kurşun düzeylerinde net bir azalma olduğu görülmektedir. ABD’deki çocuklarda kan kurşun düzeyi 16 mcg/dl iken benzin ve boyalardan kurşunun çıkarılması sonucunda 1991 yılında ortalama kan kurşun düzeyi 3 mcg/dl’ye inmiştir [46]. 2018 yılında ise 5 yaş altındaki çocukların ortalama kan kurşun düzeyinin 0,67 mcg/dl olduğu tahmin edilmektedir [47].



Şekil 2: İsveç’li çocuklarda 1976-2003 yıllarında kan ve petrol kurşun düzeyleri

Solunum yoluyla kurşun maruziyetinin diğer bir kaynağı aktif veya pasif sigara içiciliğidir. Bir sigara ortalama 3-12 μg arasında değişen miktarda kurşun içermektedir. Aktif bir sigara içicisi bu miktarın %2’sini solumaktadır. Solunmayan miktar ise pasif içicilik yolu ile çevresel kurşun maruziyetine yol açmaktadır [48]. Bu nedenle ailesinde sigara içen birey olan çocuklarda kurşun miktarları yüksek saptanmaktadır.

Özellikle kurşun ve bileşiklerinin üretim, arıtım ve kullanım işlerinde çalışanlar kurşunu inhalasyon yoluyla alma açısından risklidirler. Tesisatçılar, oto tamircileri,

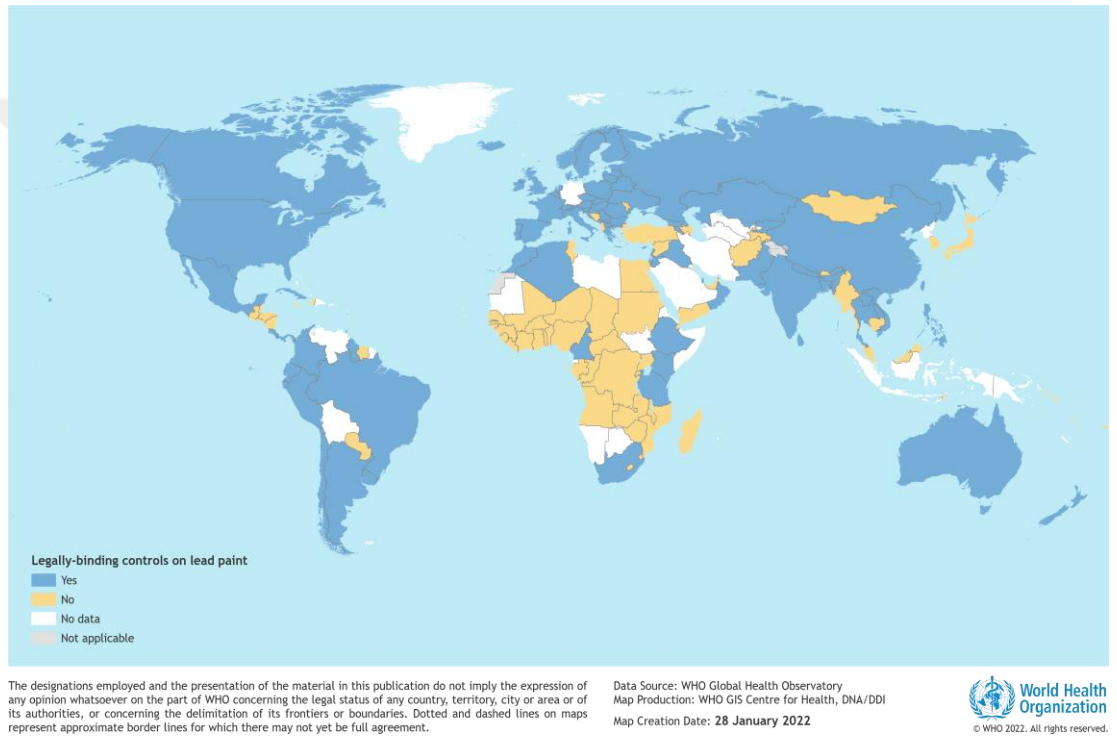
gemi yapımcıları, matbaacılar, plastik ve lastik üreticileri, çelik kaynakçıları ve kesicileri, inşaat yapımı ve yıkımı işinde çalışan işçiler, cam üreticileri, akü üreticileri, polis memurları, benzin istasyonu çalışanları, köprü onarım işçileri, atıcılık eğitimcileri, kurşun boru, levha, tel ve kablo, av saçması yapımı işlerinde çalışanlar, hurda ve pil geridönüşüm işinde çalışanlar, seramik sanayinde, toprak kapların sırlanmasında ve üretiminde çalışanlar risk grubunda yer alan mesleklerdir [49]. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yetersiz takip ve eksik yasal düzenlemeler sonucunda kurşun maruziyeti riski daha çok artmaktadır. Bu tür yetersiz takibin yapıldığı endüstrilerde çalışan işçilerin iş kıyafetleri, iş aletleri, taşıtları ve özellikle cilt ve saç olmak üzere kişinin vücudunda belirgin bir şekilde kontamine olmuş kurşun artıkları olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.

Ülkemizde ise kurşuna bağlı hava kirliliği artış göstermektedir. 2006 yılında Türkiye’de havaya salınan günlük kurşun miktarı 476 ton kadardır. Kurşunun kullanıldığı sanayi bölgelerinde de benzer şekilde yüksek atmosferik kurşun düzeyleri oluşmaktadır [50].

Sindirim sistemi özellikle çocukluk çağı için kurşunun en önemli alım yoludur. Evlerin iç ve dış boyalarında koruyucu olarak kullanılan kurşunun (kurşun karbonat hidroksit) çocuklar tarafından oral alımı ABD’de 1940’lardan sonra en önemli maruziyet kaynağı olmuştur. ABD’de 29 milyon ev kurşun bazlı boya tozları açısından risklidir ve bu evlerin 2,6 milyonunda küçük çocuklar yaşamaktadır. Kurşun içeren boyaların kullanıldığı yıllarda Amerikan toplumunda ciddi sorunların yaşanmasıyla bu boyalar 1978 yılında yasaklanmıştır. Bu nedenle ABD’de 1978 yılından önce yapılan binalarda oturanlar riskli gruptadır. Kurşun boyalardan etrafa saçılan kurşun tozları evin her yerine yayılabilir. Çocuklar bu tozları soluyarak veya enteral yolla alarak kurşuna maruz kalırlar. Evlerde kurşun bazlı boya olup olmadığı araştırılmalıdır ve eğer kurşun bazlı boya tespit edilirse kurşun boya evden uzaklaştırılmalıdır. Böyle evlerde ev tozu önemli bir kurşun kaynağı olabileceğinden evdeki eşyalar düzenli olarak ıslak bir bezle silinmelidir ve yüzeyler paspaslanmalıdır. Kurşun tozuna maruz kalınabileceğinden çocukların elleri düzenli olarak yıkanmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü her yıl ekim ayının son haftasını Uluslararası Dünya Kurşun Maruziyetini önleme haftası olarak belirlemiştir ve her yıl çeşitli çalışmalar

düzenlemektedir. En son 23-29 Ekim 2022 tarihinde Onuncu Uluslararası Kurşun Maruziyetini Önleme Haftası düzenlenmiştir. Bu haftada yapılan çalışmalar sonucunda Dünya Sağlık Örgütünden alınan verilere göre 30 Haziran 2022 itibarıyla ülkelerin %45'i kurşunlu boyaların üretimi, ithalatı, satışı ve kullanımına ilişkin yasal olarak bağlayıcı kontrollere sahip olduklarını doğrulamıştır ve bu ülkeler yayınlanmıştır. Ancak ülkemiz içeriğinde kurşun bulunan boyaların kısıtlanması ve yasaklanmasına yönelik çalışmaları yapan ülkeler listesinde yer almamaktadır. Şekil 3'de kurşunlu boyalarla ilgili yasal düzenlemesi olmayan ülkeler sarı renk ile, yasal düzenlemesi olan ülkeler mavi renk ile gösterilmiştir [50].



Şekil 3: Kurşunlu boyalara ilişkin yasal olarak bağlayıcı kontrollere sahip ülkeler [50].

Kurşun ile kontamine su kaynaklarının kullanılması, su dağıtım şebeke borularında koruyucu olarak kullanılan kurşunun içme sularına karışması, kurşun ile kirlenmiş su ve topraklarda yetişen bitkilerin ve bu bitkilerle otlanan hayvanların etlerinin tüketimi ile de kurşun maruziyeti olabilmektedir. ABD'de Güvenli İçme Suyu Yasası ve ABD Çevre Koruma Ajansı'nın (EPA) 1986 ve 1996'da yaptığı düzenlemeler sonucunda son yirmi yılda musluk suyunda kurşun miktarı azaltılmıştır. Evlerin içme suyu bağlantıları ve boruları kontrol edilmelidir. Kurşun borulardan korozyona uğrayarak suya karışabilir. Korozyon miktarı suyun özelliklerine göre değişmektedir. Su ne kadar yüksek asidikse ve düşük mineral yoğunluğuan sahipse

korozyon yapma ihtimali o kadar fazladır. Sıcak su da korozyon ihtimalini artırmaktadır. Eve gelen su test edilerek kurşun seviyesi ölçümü yapılabilir. İçme suyundaki kurşun miktarı 0 olmalıdır. Özellikle küçük bebeklerin içme sularının kurşunsuz olmasına çok dikkat edilmelidir çünkü küçük bebeklerin aldıkları su miktarı yüzey alanlarına göre oldukça fazladır. İnsan derisi kurşunu geçirmediğinden içme sularının kurşundan arındırılması yeterlidir. Önlem olarak su borularının ucuna kurşun önleyici arıtmalar konulabilir, suyu borulardan sıcak bir şekilde kullanmak yerine alınan su farklı yöntemlerle ısıtılarak kullanılabilir, borudan gelen su biraz akıtıldıktan sonra kullanılabilir. İçme suyu olarak borudan akan su yerine hazır sular tercih edilebilir.

Kurşunla kirlenmiş toprak, küçük çocuklar için tehlikeli bir kurşun maruziyeti kaynağı olmaya devam etmektedir. Özellikle eski yerleşim yerlerinde yaşayan çocuklarda kurşunlu benzin, kurşun bazlı boyalar ve endüstriyel atıklardan biriken kurşun tozları toprakta birikmiştir ve küçük çocuklar kurşunla kirlenmiş toprağı yutarak veya soluyarak kurşuna maruz kalabilmektedir. PİKA'sı olan çocuklarda bu risk daha fazladır. Kurşun tozları evlere dışardan ayakkabıyla, evcil hayvanlar aracılığıyla getirilebilir. Bu topraklarda yetişen sebze ve meyvelerin yenmesiyle de kurşuna maruz kalınabilmektedir.

DSÖ ile FDA gıdalarla bireylerin alabileceğı maksimum günlük kurşun miktarını 25 µg/kg; suyla ise 10 µg/kg olarak belirlemiştir. Asitli yiyecekler, meyve suları ve şarap gibi asidik sıvılar kurşun kaplı kaplardan ağır metal salınımına neden olur. Bunun sonucunda kurşunla kontamine olmuş yiyeceklerin pişirme kaplarından ve çanak çömleklerden alınması sonucunda da kurşun maruziyeti ortaya çıkabilir [51].

Küçük ev aleti üretiminde, lehimlemede, viski endüstrisinde damıtmada veya eski araba akülerini söküp içerisindeki kurşunun kullanımı da çevre için diğer kurşun kaynaklarıdır [43,51] Yapılan çalışmalar kurşun içeren pil atıklarının geri dönüşümünden yapılan ucuz mücevherlerin (plastik ve metal) bir başka kurşun maruziyet kaynağı olabileceğini göstermiştir [52].

CDC; Çocuklarda Kurşun Maruziyetini Önleme Programında çocukların kurşuna maruz kalma kaynaklarını maddeler halinde sıralamıştır [53]. Bu maddeler:

- 1978 yılı öncesinde yapılan binalarda oturan çocuklar evdeki boyaların dökülmesi veya kazınmasıyla ortama yayılan kurşun tozunun inhalasyonu yoluyla ve bu boyaların enteral yolla alınmasıyla kurşuna maruz kalırlar.
- Kurşun borulardan gelen suyun kullanımını sonucunda kurşuna maruz kalırlar.
- Havaalanları, otobanlar ve fabrikaların yakınındaki topraklardan ve kurşun tozlarının inhalasyonu yoluyla kurşuna maruz kalırlar.
- Bazı gıda maddeleri ve ilaçlar ile kurşuna maruz kalırlar.
- Bazı merdivenaltı yapılan oyuncaklar ve takılar ile kurşuna maruz kalırlar.
- Bazı hobiler ve kurşuna maruz kalan işlerle uğraşan ebeveynler aracılığıyla kurşuna maruz kalırlar.
- Kurşunla kirlenmiş toprakla oynama, toprağı yutma ve soluma veya dışarıdaki kurşun tozlarının eve ayakkabı, evcil hayvanlar veya hava akımıyla taşınması sonucunda.

CDC'nin belirlediğı kurşun maruziyeti açısından riskli meslekler:

- Boru tesisatçıları
- Kurşun madencileri
- Kurşun rafinerisinde çalışanlar
- Ressamlar
- Oto tamircileri
- Cam üreticileri
- Gemi Yapımcıları
- Plastik üreticileri
- Polis
- Çelik kaynaçılığı ve kesiciliğı yapanlar
- İnşaat işçileri
- Kauçuk üreticileri
- Benzin istasyonu görevlileri
- Batarya yapımı
- Batarya şarj istasyonları
- Köprü rekonstrüksiyon işçileri
- Atış poligonlarında çalışanlar

Kurşun maruziyeti açısından risk oluşturan hobi ve aktiviteler:

- Sırlı çömlek yapımı
- Atış poligonlarında atış yapmak
- Kurşun lehimleme
- Boyama
- Araba ve tekne tamiri
- Ev tadilatı

2.3.7.Kurşun metabolizması ve biyokinetiği

2.3.7.1. Kurşunun vücuda giriş yolları ve emilimi

Kurşunun biyolojik etkilerinin ortaya çıkması başlıca kan akımı, kapiller geçirgenlik, organ ve dokulara taşınma, aktif bağlanma bölgelerinin sayısı ve bunların reseptörlerine bağlıdır. İnorganik kurşun bileşikleri vücuda solunum ve sindirim yoluyla girerken organik kurşun bileşikleri ise solunum ve sindirim yoluna ek olarak deri yoluyla da vücuda girebilmektedir.

Kirliliğin yoğunluğuna bağlı olarak günde 30-40 µg kurşun inhalasyon yoluyla; 300 µg kurşun ise enteral yol ile insan vücuduna alınır. Enteral yoldan alınan kurşunun 10-50 µg'ı emilir. Kurşun maruziyetinin en yaygın yolu el-ağız teması ile enteral yol ile kurşunu yutmaktır. Bu temas yolu özellikle küçük çocuklarda daha sık görülmektedir çünkü küçük çocuklar çevre ile temaslarını daha çok el ve ağızla sağlamaktadır [55].

Alınan kurşunun gastrointestinal sistemden emilimi; kişinin beslenme durumu, yaşı, kurşunun fiziksel formu, partikül boyutu, sindirim kanalından geçiş zamanı da dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır [56]. Kurşunun sindirim yoluyla dolaşıma geçmesi genç erişkinlerde başlıca yiyecek ve içeceklerle; süt ve oyun çocuklarında ise ağıza toz, toprak ve boya parçalarının alınmasıyla gerçekleşir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, bağırsaktan kurşun emilimi %70 iken erişkinlerde bu oranın %20 olduğu gösterilmiştir [57,58]. Büyük kurşun partikülleri sindirim sisteminden emilmezken daha küçük kurşun partikülleri ise mide-barsak sisteminin özelliklerine göre emilir. Asidik ortamda kurşunun çözünürlüğü ve emilimi artar. Fosfor, kalsiyum, d vitamini ve demir sindirim sisteminde bağlanma yerleri için kurşunla yarışır ve kurşunun emilimini azaltabilir. Bu nedenle kişide demir, çinko, d vitamini veya kalsiyum eksikliği varsa gerek kurşun emilimi gerekse kurşun zehirlenmesi

ihtimali artmaktadır [59,60]. Bebekler; kalsiyum ve demir eksikliği olan yetersiz beslenen çocuklar; hamile kadınlar kurşunun toksik etkilerini bu sebeple daha fazla yaşarlar.

Solunum sisteminden kurşun emilimi ise partikül büyüklüğüne ve miktarına, hastanın solunum hacmine ve mukosilyer aktiviteye bağlıdır. İnce partikül halinde solunması halinde kurşun doğrudan akciğerler tarafından emilebilir veya mukosilyer aktivite ile boğaza taşınıp yutularak gastrointestinal sistem tarafından da emilebilir. Çalışmalar, genel olarak solunum yoluyla alınan kurşunun % 30-50'sinin emildiğini, alt solunum yollarına ulaşan kurşunun ise % 95'ten fazlasının emilerek kan ve lenf dolaşımına katıldığını göstermektedir.[61]. Buhar veya duman olarak solunan kurşunun ise neredeyse tamamı doğrudan akciğerler tarafından emilmektedir [61]. Araştırmalarda yerden yüksekliği 1,5 metreden az olan alanlarda daha yüksek hava tabakalarına göre en az 2 kat fazla kurşun bulunduğunu belirlemiştir [62]. Bu nedenle de çocukların erişkinlere oranla havadaki kurşundan daha çok etkilendikleri düşünülmüştür [62]. Partikül boyutları da kurşunun inhalasyon yoluyla emilimini etkilemektedir. 0,5 mm boyutlarındaki kurşun partikülleri orta solunum yollarından ileriye ulaşamaz ve mukosilyer aktivite ile atılır veya sindirim yolu ile mide-barsaklardan emilebilir. 0,01-0,5 mm boyutlarındaki partiküller ise akciğerde alveollere kadar ulaşarak, depolanır ve sistemik dolaşıma katılır [63].

Kurşunun deriden emilimi %1'den daha azdır. Deriden emilen miktar, kurşunun fiziksel özelliklerine ve cildin bütünlüğüne bağlıdır. İnorganik kurşun sağlam deriden emilmese de, tetraetil kurşun gibi organik kurşun bileşikleri deriden emilebilmektedir [61].

2.3.7.2. Kurşunun insan vücudunda dağılımı

Kurşun emilerek kana geçer ve kandan tüm dokulara dağılır. Kandan plazmaya geçen ve vücuttan atılamayan kurşun vücutta esas olarak 3 bölmede bulunur. Bunlar; kan, yumuşak dokular (karaciğer, böbrekler, akciğerler, beyin, dalak, kaslar ve kalp) ve mineralize (kemik, diş, saç) dokulardır. Kurşunun % 95'i kemik ve dişlerin oluşturduğu mineralize dokuda depolanır. Kalan % 5'lik kısmı ise yumuşak dokuya dağılır veya kanda kalır. Bu nedenle kandaki kurşun toplam kurşun vücut yükünün küçük bir kısmını oluşturmaktadır.

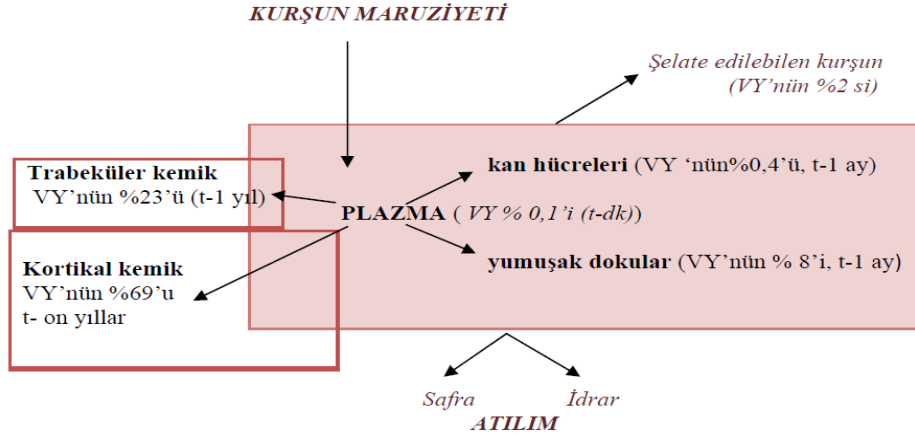
Kurşunun yarılanma ömrü vücut kompartmanlarına ve çocuğun yaşına göre değişir. Kandaki yarılanma ömrü yetişkinlerde 28-36 gün iken çocuklarda bu süre 10 aya kadar çıkabilmektedir. Erişkinlerde kan dışındaki organlardaki yarı ömrü ise; yumuşak dokuda 40 gün, beyinde 1 yıl; kemik, diş ve saç gibi mineralize dokularda ise 25 yıldan fazladır [64].

Kandaki kurşunun %99'u eritrositlere bağlı olarak bulunurken %1'i plazmada bulunur. Kan kurşun düzeyi 100 µg/dL olduğunda plazmadaki kurşun % 1'den daha azdır. Kurşunun eritrositlerde birikmesinin en önemli nedeni hem metabolizması enzimlerinden d-ALA enzimine olan yüksek bağlanma eğilimidir. Bu enzim 4 aktif sistein ve iki aktif çinko bağlayıcı bölgeye sahip bir enzimdir. Kurşun çinko bağlayıcı bölgelere, çinkoya göre 20 kat daha fazla bağlanma eğilimi gösterir ve enzimin inhibisyonuna yol açar. Bu nedenle kurşun zehirlenmesinde genetik bir faktör olan ALAD geninin içindeki 177. pozisyonda yer alan G-C transversiyonu sonucunda oluşan polimorfizmler (ALAD1, ALAD2) önemlidir. Kurşun d-ALA bağlayıcı bölgeler doygunluğa ulaştıktan sonra, eritrosit içinde bağlanma eğiliminin yüksek olduğu ikinci enzim ise P5N enzimidir [65].

Kurşun; yumuşak doku kompartmanları arasında en çok karaciğer ve böbrekte bulunur. Bu organların hücrelerinde inklüzyon cisimleri olarak birikir. Sinir sistemi de kurşunun dağıldığı önemli bir sistemdir. Beyinde en yüksek oranda hipokampus, amigdala ve koroid pleksusta birikim olur. Beyin omurilik sıvısındaki kurşun düzeyleri plazmadaki gibi çok düşük miktarlardadır. Periferik sinir sisteminde beyine göre daha fazla miktarda kurşun birikimi olur. Kurşunun sinir sistemine geçişi erişkinlere kıyaslandığında yenidoğan ve çocuklarda çok daha yüksek orandadır [66].

İnsan vücudundaki kurşunun %95'i ise mineralize dokularda bulunur. Mineralize dokulardaki bu birikim homojen bir dağılım göstermez. Kurşun mineralize dokularda kompartmanlara ayrılmış halde bulunur. Bu kompartmanlar; kan ile kolayca kurşun alışverişinin yapıldığı labil kompartman ve alışverişin çok az olduğu inert kompartman olmak üzere iki tanedir [67]. Labil kompartmanı daha çok trabeküler kemik oluştururken, inert kompartmanı kortikal kemik oluşturur. İntert kompartmandan kurşun alışverişi normalde çok az olmasına rağmen fizyolojik stres dönemlerinde (hamilelik, emzirme, hastalık) bu kompartmandan kana kurşun salınımı artar. Bu nedenle ciddi akut kurşun maruziyeti olmadan da bu inert

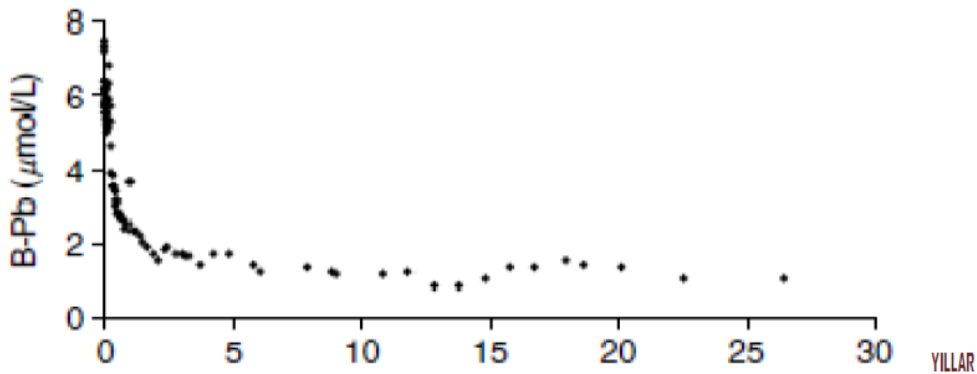
kompartmandan salınım sonucunda kurşun maruziyeti olabilmektedir. Bu salınım çocuklarda erişkinlere göre daha hızlı olmakta, bu yolla ikinci bir endojen kurşun maruziyeti gerçekleşmektedir. Bu modele kompartman modeli denilmektedir. Şekil 4’de kurşunun metabolik kompartman modeli görülmektedir [47].



Şekil 4: Kurşunun metabolik kompartman modeli [47].

(VY: Vücut yükü, t: yarılanma ömrü)

Şekil 5’de kurşun sanayisinde çalışan ve uzun süreli düzenli kurşun maruziyeti olan bir işçinin yıllar içerisindeki kan kurşun düzeyi görülmektedir. Bu işçide ilk kan kurşun düzeyi 7,4 $\mu\text{mol/L}$ ’dir. Kompartman modeline uygun olarak kurşun farklı vücut bölgelerinde birikmiş ve izlem sonrasında 0,15 $\mu\text{mol/l}$ ’ye düştüğü saptanmıştır[47].



Şekil 5: Kurşun maruziyeti olan bir insanda yıllar içerisindeki kurşun miktarı

2.3.7.3. Kurşunun gebe annede, fetüste ve yenidoğanda dağılımı

Kurşun plasentadan kolaylıkla geçer. Gebelik sırasında anne kemiğindeki kurşun mobilize olarak plasenta aracılığı ile fetusa geçebilir. Bu nedenle çocukların kurşun ile teması prenatal dönemde başlar. Fetusa geçen kurşun miktarı anneye ait vücut kurşun yükü ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda anne ve kord kanındaki kurşun düzeyleri yüksek derecede korele bulunmuştur [68,69]. Gülson ve arkadaşlarının çalışmalarında gebelik süresince fetüsteki kurşun düzeyi üzerinde iskeletin katkısının %33 olduğu ve bunun %79'unun annenin kemiğinden mobilize olan kurşunun korda geçmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [70].

Demir ve kalsiyum desteği yenidoğandaki ve gebedeki kan kurşun seviyesini belirgin olarak düşürmektedir [71,72]. Schell ve arkadaşları demir ve kalsiyum alımındaki 2 kat artışla yenidoğanda kurşun düzeyinin %45 düşebildiğini bildirmişlerdir [72].

2.3.7.4. Kurşunun atılımı

İki yaşından küçük çocuklar absorbe edilen kurşunun yaklaşık yarısını vücutlarında tutarken, yetişkinler ise sadece yüzde 1'ini vücutlarında tutarlar [13]. Kurşunun vücuttan esas atılım yolu böbrekler olup, diğer atılım yolları safra, feçes, tükürük, saç ve tırnaktır [73,74]

Kan kurşun düzeyi arttıkça idrar kurşun düzeyi de katlanarak artış gösterir. İdrar ile atılım glomeruler filtrasyon ve tubuler reabsorbsiyon ile gerçekleşir. Kurşun atılımı sirkadyen bir ritim gösterir, gece daha fazla miktarda atılır. Kurşunun klirens oranı yaklaşık 1-3 mL/dakikadır.

Kurşun, kurşun-glutatyon kompleksi şeklinde safra ve pankreatik sıvı eşliğinde dışkıyla da vücuttan atılmaktadır [63].

Gulson ve arkadaşları 1998 yılında yaptığı çalışmada laktasyon süresince süttten ve diğer vücut sıvılarından da kurşun atılımının olduğunu bildirmişlerdir [70].

2.3.8. Kurşunun toksik etkileri

Kurşunun toksik etkileri hücre içi, hücreler arası ve moleküler mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kurşun Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+2} ve Na^{+} gibi katyonların yerini alabilen bir metal olup, hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimi, hücre adezyonu, protein sentezi, apoptozis, iyon transportu, enzim regülasyonu ve

nörotransmitter salınımı gibi birçok biyolojik süreci etkiler. Ayrıca reaktif oksijen türevlerinin de oluşmasına neden olur. Enzimlerin protein yapısındaki –SH yapılarına bağlanarak ya da yapısındaki diğer metal iyonlarla yer değiştirerek de etki edebilir [75].

Elektriksel yükü ve iyonik yarıçapı nedeniyle Pb^{+2} , biyolojik süreçlerdeki Ca^{+2} ve Zn^{+2} gibi esansiyel dikatyonları taklit eder. Örneğin, Pb^{+2} santral sinir sisteminde Ca^{+2} 'u taklit ederek kalsiyum bağımlı kanallardan geçer ve protein kinaz C izozimlerindeki esansiyel kalsiyum katyonları ile yer değiştirebilir. Çinko parmaklarındaki (zinc fingers) çinko bağlanma bölgesi için çinko ile yarışır ve proteinin konformasyonunu değiştirerek DNA'ya bağlanma kapasitesini bozar [76]

Ca bağlayıcı proteinler ile de yarışır ve Ca homeostazisini bozar [77]. D vitamini reseptörleri de, kemik mineralizasyonu ve intestinal Ca emilini artırması nedeniyle kurşun maruziyetinde araştırılmış ve D vitamini reseptör genindeki polimorfizmlerin kurşun emilimini, depolanmasını ve salınmasını etkilediği bildirilmiştir [78]

Hematolojik sistemde kurşun, kırmızı kan hücre zarınının stabilizasyonunu bozarak oksidatif strese ve erken hücre ölümüne neden olur. Kurşun; hem metabolizmasını, alfa ve gama globulin sentezini bozar, eritrosit membranında Na^+/K^+ ATP'az iyon pompasını inhibe ederek hemolize ve eritrosit yaşam süresinde kısalmaya yol açar. Çok düşük kan kurşun seviyelerinde anemi görülmesi bile hemoglobin sentezi üzerindeki olumsuz etkisi her seviyede mevcuttur. Ayrıca renal tubuler hasara yol açarak eritropoetin üretimini de sekteye uğratar [79].

Sinir sisteminde kurşun, kalsiyum iyonlarını değiştirerek kan-beyin bariyerini geçer. Beyin içinde astroglial hücrelerde birikir ve miyelin kılıfı oluşumunu önler. Bu etkiler nöranal uyarı ve hafıza üzerinde etki gösteren nörotransmitter aktivitesinde demiyelinizasyona neden olur. Kurşun özellikle gelişmekte olan beyin hücreleri üzerinde daha olumsuz etkilere sahiptir. Çünkü beynin gelişimi esnasında hücreler arasında gerekli bağlantıları kurmak için gerekli nörotransmitterleri kesintiye uğratar ve bunun sonucunda beyin fonksiyonunda kalıcı değişikliklere yol açar. Bu etkiler, etkilenen çocuklarda çok düşük kurşun seviyelerinde bile geri dönüşü olmayan nöro-davranışsal gelişimsel anormalliklere neden olabilir [80]. Yüksek kan kurşun düzeyi olan bireylerde çekilen MRS (Manyetik Rezonans Spektroskopisi)'lerde frontal gri cevherde N- Asetil Aspartat/Kreatin ve fosfokreatin oranlarında azalma görülmüştür.

Bu da kurşunun beyindeki metabolizmayı etkilediğini göstermektedir [81,82]. Kurşun magnezyum ile yarışarak fosfodiesterazlar tarafından yapılan nükleotid hidrolizini inhibe eder. Bunun sonucunda protein kinaz C aktive olarak sinyal iletim basamakları bozulur. Yine N-metil D Aspartat tipi glutamat reseptörlerini inhibe ederek sinyal iletimini bozar [83,84]. Kurşun ayrıca merkezi sinir sistemindeki mitokondriyal oksidatif fosforilasyon basamaklarını da etkilemektedir [85,86]

Kurşun kalbin uyarılabilirliğini, kasılmasını ve vasküler düz kas hücrelerinin adrenerjiklere olan duyarlılığını değiştirerek kan basıncını artırıcı etki gösterir [87]. Tubulus hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle nefrotoksisite de yapmaktadır [88].

Kurşunun oluşturduğu vasküler spazm ve kurşun ile birlikte artan asidite kurşun zehirlenmesinde sık görülen gastrik ve duodenal ülserlerin nedeni olarak görülmektedir [68].

2.3.9.Kurşun toksisitesinde klinik

Kurşun maruziyetinin potansiyel tehlikeleri yüzyıllardır bilinmektedir ve özellikle kurşun kaynaklarından zengin olan ülkelerde yapılan çok sayıda çalışma, kurşun zehirlenmesinin sağlık üzerine belirgin zararlı etkilerini göstermiştir. Gelişmiş ülkelerdeki kurşun zehirlenmeleri, kurşun maruziyetinin rutin olarak izlenmesi ve alınan bazı önlemler neticesinde önemli ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerde kurşun maruziyeti hala devam etmekte ve esas olarak çocukları etkilemektedir.

Kurşun zehirlenmesi maruziyetin başlangıcında asemptomatiktir ve klinik bulgular sinsi bir şekilde ilerler. Hastalardaki ilk belirtiler, hekime kurşun toksisitesi konusunda alarm verecek kadar spesifik değildir. Günümüzde çoğu vakaya, kurşun zehirlenmesi riski altındaki popülasyonun belirlenerek bu popülasyonun taranmasıyla tanı konulmaktadır. Kurşun başta sinir ve gastrointestinal sistem olmak üzere, kardiyovasküler, genitoüriner, hematolojik, endokrinolojik sistem üzerine olumsuz etkilere neden olur. Semptomlar maruz kalma miktarına göre değişmekle birlikte en şiddetli semptomlar merkezi sinir sistemi üzerinde olmaktadır.

2.3.9.1. Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistemde; doza ve maruziyet süresine bağılı olarak abdominal ağrı, kramp, kabızlık, bulantı, kusma, şişkinlik, kilo kaybı oluşabilir. Kan kurşun seviyesi 20 µg/dL üstünde olanlarda, bu seviyenin altındakilere oranla 2 kat daha fazla gastrointestinal semptomlar görülmektedir [56]. İlk belirtiler yemeklerden sonra mide bölgesinde rahatsızlık, iştahsızlık, hazımsızlık ve kabızlıktır. Kan kurşun düzeyi 100 µg/dL'nin üzerine çıktığında semptomların şiddeti de artar. Eğer kurşuna maruziyet devam ederse "kurşun koliği" gelişir ki bu durumda kan kurşun düzeyi genellikle 150 µg/dL'nin üzerindedir. Kurşun koliğinin nedeni bağırsak duvarında bulunan düz kasların spazmıdır [56]. Yoshida ve arkadaşlarının 1982 yılında yaptıkları çalışmada, kurşun maruziyeti olan işçilerin % 45' inde gastrointestinal semptomlardan en az beşinin bulunduğu bildirilmiştir [89]. Bu semptomlara ek olarak sekresyonlarla atılan kurşun ağız içi flora bakterileri tarafından kurşun sülfata dönüştürülerek dışerde gri renkte kurşun çizgisine neden olabilmektedir. Bu çizgiye Burton çizgisi adı verilmektedir.

2.3.9.2. Santral sinir sistemi

Kan kurşun değeri sıfır olmalıdır çünkü çok düşük olduğunda bile nörobilişsel etkiler ve kalıcı merkezi sinir sistemi hasarı oluşabilmektedir [90]. Kurşun maruziyeti sonucunda irritabilite, anksiyete, depresyon, konsantrasyon güçlüğü, davranış bozuklukları, okul başarısında düşme, dikkatsizlik, dalgınlık, öğrenme problemleri ve IQ'da azalma meydana gelir [9]. Yapılan çalışmalarda kan kurşun düzeyinde her 1 µg/dl'lik artış için IQ ortalama 0,25 puan azalmaktadır. Kan kurşun seviyeleri 10-30 µg/dl arasında olan 7 yaşındaki çocuklarda %4,5 civarında IQ kaybı olduğu görülmüştür [10].

Kurşun maruziyeti olan çocuklarda yaş ilerledikçe kan kurşun düzeyinde düşme görülebilmektedir ancak kan kurşun düzeyleri azalsa bile nörobilişsel etkilenmenin devam ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [91-94]

Çevresel kurşun maruziyetinin ayrıca dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için de risk faktörü olduğunu ve kan kurşun düzeyindeki yükselmenin DEHB riskini 4,1 kat artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [95].

2.3.9.3. Mortalite

Kurşun zehirlenmesi komaya hatta ölüme neden olabilmektedir. Kurşun zehirlenmesi kaynaklı çocuk ölümü vakası en son 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilmiştir. Ölen bu çocukta kan kurşun seviyesi 180 µg/dL olarak saptanmıştır [56].

Kurşunun görüldüğü gibi insan sağlığı üzerine birçok olumsuz etkisi vardır ve bu olumsuz etkiler belirli kan kurşun düzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Kurşun çocuklarda erişkinlere göre daha düşük kan düzeylerinde daha fazla olumsuz etkiye neden olmaktadır. Kurşunun erişkinlerde ve çocuklarda neden olduğu bazı olumsuz etkiler ve bu olumsuz etkilerin ortaya çıktığı kan kurşun değerleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Kurşunun olumsuz etkilerinin başladığı en düşük kan düzeyi

Semptomlar	Etkenin Görülmeye Başladığı Kan Kurşun Düzeyi (µg/dL)	
	Çocuklar	Erişkinler
Ensefalopati	100-120	80-100
Sinir ileti hızında azalma	40	40
İşitme kaybı	-	20
IQ'da azalma	-	10-15
In utero etkiler	-	10-15
Anemi	80-100	80-100
U-ALA yüksekliği	40	40
B-EP yüksekliği	15	15
ALA-D düşüklüğü	10	10
Nefropati	40-60	40
Vitamin D metabolizmasında bozulma	-	30
Kan basıncı artışı	30	30

2.3.10. Ölçme yöntemleri

Kurşun maruziyetini saptamak, maruz kalanlarda tedavi şeklini belirlemek, koruyucu önlemleri almak amacıyla birçok biyolojik örnekte kurşun seviyesi ölçümü yapılabilmektedir. En sık kullanılan ve en güvenilir kabul edilen yöntem kandan kurşun düzeyi ölçümüdür. Kan kurşun düzeyi ölçümü tarama, tanı ve izlem amacıyla kullanılmaktadır ve altın standart ölçme yöntemidir [68]. CDC çocukların toksik kan kurşun düzeyi sınırını 1972 yılında 60 µg/dL'dan 40 µg/dL'ye, 1975'de 40 µg/dL'den, 30 µg/dL'ye; 1985'de 25 µg/dL'ye; 1991'de 10 µg/dL'ye 2012 yılında ise 5 µg/dL (0.24 µmol/l) 'e indirmiştir [96,97]. 14 Mayıs 2021 tarihinde CDC bünyesinde bulunan Kurşun Maruziyetini Önleme ve Danışma Komitesi (LEPAC) 5 µg/dl (0.24 µmol/l) olan çocukların kan kurşun referans değerini (BLVR) 3,5 µg/dl (0,17 µmol/l) olarak güncellemiştir. Bu referans değeri ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması verilerinden elde edilen veriler değerlendirilerek 97,5. persantile denk gelen değer olarak belirlenmiştir. CDC'ye göre ABD'de yaklaşık 500.000 çocuğun bu değer üzerinde kan kurşun düzeyine sahip olduğu tahmin edilmektedir [8]. Kan kurşun düzeyinde tarihteki patolojik kabul edilen değerler tablo 5'de özetlenmiştir [98].

Tablo 5: Tarihte patolojik kabul edilen kan kurşun düzeyleri

1971 öncesi	≥60 µg/dl (2,88 micromol/L)
1972-1975	≥40 µg/dl (1,93 micromol/L)
1975-1985	≥30 µg/dl (1,45 micromol/L)
1985-1991	≥25 µg/dl (1,20 micromol/L)
1991-2010	≥10 µg/dl (0,48 micromol/L)
2010-2021	≥5 µg/dl (0,24 micromol/L)
14 Mayıs 2021-günümüz	≥3.5 µg/dl (0,17 micromol/L)

Kurşunun 3,5 mcg/dl'nin altında bile olumsuz etkiler yapabileceği unutulmamalıdır. Bu alt sınırlara rağmen CDC'ye bağlı LEPAC güvenli kan kurşun düzeyinin olmadığını ve çok düşük kurşun düzeylerinin bile nörogelişimsel etkilere neden olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle çocuklarda kurşun miktarı ölçülemeyecek düzeye,

hatta sıfıra indirilmeye çalışılmalıdır. Çünkü Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerdiği normal kan kurşun düzeyi "0" dır [99,100]

Eritrosit içi serbest protoportfirin (SEP) testi de kan kurşun miktarını ölçmek amacıyla kullanılır ancak kan kurşun düzeyi ölçümüne göre hassasiyeti daha düşüktür. Kurşun hem metabolizmasında başta d-ALA enzimi olmak üzere, ferroşelataz gibi birçok enzimi inhibe etmektedir. İnhibisyon sonrası hem metabolizması ara ürünleri olan d-ALA ve koproporfirinler vücut sıvılarında birikir. Bu ara ürünlerin kolorimetrik veya likit kromatografisi gibi yöntemlerle ölçülmesi kurşun maruziyetinin ne ölçüde olduğunu gösterir. Ayrıca florometrik yöntemlerle ölçülen SEP birikimi kurşun maruziyeti açısından bir indeks olarak kullanılmaktadır. Kan kurşun düzeyi 20 ug/dl'yi aştığında SEP düzeyi hızla artmaktadır. Kurşun düzeyi ancak 35 ug/dl'yi aştığında kurşun maruziyetini duyarlı bir şekilde gösterir [63,101]. SEP yakın zamanda ve devam eden kurşun maruziyetinin göstergesinde faydalıdır ancak bu test toplam vücut kurşun yükünü ve düşük kurşun maruziyeti durumlarını ölçmede yetersizdir [52].

Kandan kurşun ölçümü altın standart test olsa da ölçülen kan kurşun düzeyi ile kurşun temasının uzun süreli bir maruziyete mi kısa süreli yüksek miktardaki maruziyete mi bağlı olduğu ayrımını yapmak mümkün değildir. Ayrıca kurşunun % 95'i kemik ve dişlerin oluşturduğu mineralize dokuda depolanır. Kalan % 5'lik kısmı ise yumuşak dokuya dağılır veya kanda kalır. Görüldüğü gibi kandaki kurşun toplam kurşun vücut yükünün küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve toplam kurşun düzeyininin iyi bir yansıması değildir [13,14]. Bu nedenlerle plazma/serum, tükürük, diş, kemik, feçes, idrar, saç, tırnak, beyin omirilik sıvısı, kord kanı ve anne sütü gibi örnekler de kurşun temasının belirlenmesinde kullanılmıştır [15].

İdrardan kurşun düzeyi ölçülürken 24 saatlik idrarda çalışılması tercih edilir. İdrar kurşun düzeyininin 125 mcg'dan daha düşük olması belirgin bir kurşun maruziyetinin olmadığını gösterir. Ancak 125 mcg'dan daha az kurşun saptanması durumunda hastada anemi, solukluk ve halsizlik gibi kurşun zehirlenmesine dair herhangi bir klinik bulgu mevcutsa bu durum toksisiteyle ilişkilendirilebilir [102,103]

Kurşunun kandaki yarılanma ömrü 28-36 gün, yumuşak dokuda 40 gün, beyinde 1 yıl, mineralize dokularda ise 25 yıldan fazladır. Kurşunun kemikte depolandığı ve kana salınımının yavaş bir döngü içerisinde olduğu göz önüne alındığında uzun süreli

kurşun maruziyetinin saptanması için kemik kurşun düzeyi ölçümü en uygun yöntemlerden biridir. Kemik dokudaki kurşun, non-invazif bir yöntem olan X-ray floresans (XRF) yöntemi ile ölçülebilir. Trabeküler kemik içeriği yüksek olan kalkaneus, patella ve tibia bu ölçüm için oldukça uygun kemiklerdir.

Birçok çalışmada kord kanı ve anne sütü prenatal ve postnatal dönemde fetus ve bebeğin kurşun temasının belirlenmesi için biyolojik örnek olarak kullanılmıştır [104-106]. Kurşun anne sütüne geçer ve geçen miktar annenin kurşun yüküyle orantılıdır. Kanada'nın kuzey bölgesinde yapılan bir çalışmada anne sütü / kan kurşun oranının 0,09 olduğu gösterilmiştir [107]. Oranın düşük olması meme bezi epitel bariyerinin etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir. Araştırmacılar anne sütüne bağlı kurşun zehirlenmesinin, ancak annede yüksek kurşun düzeyi varsa düşünülebileceğini belirtmişlerdir. DSÖ'nün 1989 yılında kabul ettiği anne sütü kurşun sınırı 2-5 ng/g'dır [108]. Literatürde anne sütü kurşun düzeyinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde anne sütü kurşun düzeyleri geniş bir aralıkta bulunmuştur (0.48-126,6 µg/dl) [109]. Anne sütünün alınma zamanı (kolostrum, geçiş sütü, olgun süt), laktasyon dönemi, annenin kurşun yükünü arttıracak çevresel faktörlere sahip olması (yaşadığı yer, beslenme durumu) gibi faktörler farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmaktadır [110-112].

Saç oldukça kolay toplanması, laboratuvara transferinde ve depolanmasında sorun yaşanmaması ve düşük maliyetli olması bakımından avantajlıdır. Bu özellikleri nedeniyle, kurşun maruziyetinin tespitinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sınırlı laboratuvar ve saklama koşulları olduğundan tercih edilebilecek bir numunedir. Saç örneği alınırken dikkat edilecek noktaların netleşmemesi (alınacağı yer, miktar), kontaminasyon riski, güvenilir referans aralıklarının olmayışı dezavantajlarıdır. Saç kurşun düzeyi yaş, cinsiyet, saç rengi, sigara içme, ekolojik faktörlerden (coğrafik, ırk/etnik) etkilenmektedir [16]. Kan ve saç kurşun düzeyleri arasında ilişki çeşitli çalışmalarda vakalarda gösterilmiştir. Nowak ve arkadaşları Polonya'da metal teması olan ve olmayan iki farklı bölgede yaptıkları çalışmada kurşun ve kadmiyum düzeylerini saç, tırnak ve dişte ölçmüşlerdir. Sadece saçtaki kurşun miktarının iki farklı bölgede istatistiksel olarak farklı olduğunu bulmuşlar ve saçtaki kurşun düzeyinin iyi bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir [18].

Yayınlanmış çalışmalarda saç kurşun düzeyinin geniş bir aralıkta dağıldığı görülmüştür (1,11-48,7 µg/g) [113-116]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki çalışmanın yapıldığı yerleşim alanı, kişisel faktörler (sigara, meslek vs) ve kullanılan teknik saç kurşun düzeylerini etkileyebilmektedir.

Alınan kan, saç, idrar vb gibi örneklerdeki kurşun düzeyinin belirlenmesinde birçok analitik metod vardır [59]. En sık kullanılan metodlar AAS, GFAAS, ASV, ICP/AES, ICP/MS'dir. ICP/MS kurşun ve birçok metal ölçümünde çok güvenilirdir. ICP/MS; GFAAS'e göre daha maliyetli olmasına rağmen tek bir örnekte birçok metal düzeyinin belirlenebilmesi, düşük değerleri de ölçmesi, güvenilirliğinin yüksek olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır [59].

2.3.11. Tarama

Çocukluk çağı kurşun toksisitesi önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kurşun maruziyetini erken tanımak ve önlem alabilmek çok önemlidir. Kurşun maruziyeti olan çocuklarda etkilenmenin başlangıcında semptom görülmeyebilir. Gelişmiş ülkelerde asemptomatik kurşun zehirlenmesi prevalansı %6-15 civarındadır. Şimdiye kadar kurşun maruziyeti tanısı alan çocukların tanısı çok büyük oranda zehirlenmeye ait klinik bulgular oluşmadan önce yapılan taramalar neticesinde konulmuştur [56]. Bu nedenle kurşun maruziyeti olan çocukların tamamına ancak tarama programlarıyla tanı konulabilir.

Kan kurşun seviyesi ölçümü CDC'ye göre çocukların kurşun maruziyetini taramanın en iyi yoludur. Tarihsel olarak baktığımızda ilk defa 1978'de CDC çocuklar için yüksek riskin başladığı 6. ayda kan kurşun taramasını önermiştir. 1997 yılında gelindiğinde ise tüm çocukların 12 aylık olduklarında en az bir kez kan kurşun düzeylerine bakılmasını ve eğer mümkünse çocuklar 24 aylık olduklarında kan kurşun düzeylerinin tekrarlanmasını tavsiye etmiştir.

Günümüzde ise LEPAC, çocuklarda 12 ve 24 aylıkken iki kez kan kurşun seviyesi bakılmasını; çocuk 24 aylık olduğunda hiç kan kurşun seviyesi bakılmadıysa 72 aylık olana kadar en azından bir kez kurşun seviyesi bakılmasını önermektedir ve sigortalı olan çocuklarda ulusal kurşun tarama programı uygulanmaktadır. ABD'de bu programın yıllık maliyetinin 432 milyon dolar düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. LEPAC tarafından eğer tarama yapılamıyorsa en azından yüksek riskli grupların belirlenerek yüksek riskli grupta kan kurşun seviyesi bakılması

önerilmektedir [8,117]. CDC'ye göre yüksek riskli olup kan kurşun seviyesi önerilen çocuklar:

- 1978 yılı öncesinde yapılan bir evde oturan veya vakit geçiren çocuklar.
- Maddi durumu iyi olmayan düşük gelirli bölgelerde ve boyalarının döküldüğü evlerde oturan çocuklar.
- Az gelişmiş ülkelerden gelen göçmenler, mülteciler.
- Kurşun maruziyeti açısından riskli bir iş, hobisi olan kişiler ve yakınları.

APA'ya göre ise belirli bir riske sahip olmayan çocuklar 1 ila 2 yaş arasında kan kurşun seviyeleri için test edilmelidir. Test edilmemiş daha büyük çocuklar için de en az bir defa kan kurşun taramasını da önermektedir. Tüm çocuklar taranamıyorsa bile risk grubunda olan çocukların taranması ve taramanın federal, eyalet ve yerel yasalara uygun olarak düzenlenmesi önerilmektedir [118,119]

APA'ya göre risk grubundaki çocuklar:

- Yetersiz beslenen, gelişim geriliği olan, ihmal edilmiş çocuklar.
- Sık el-ağız aktivitesi veya pikası olan çocuklar.
- Belirli seramik türleri, kalaylı pişirme kaplarına maruz kalan çocuklar.
- Ebeveynleri riskli mesleklere (lehimleme, oto kaporta tamiri) çalışan çocuklar.
- Çeşitli yöntemlerle belirlenmiş kurşun tehlikesi olan bir evde yaşayan çocuklar.
- Eski binalarda (1978 yılından önce yapılan) yaşayan çocuklar

2.3.12. Yaklaşım ve tedavi

14 Mayıs 2021'de CDC bünyesinde bulunan Kurşun Maruziyetini Önleme ve Danışma Komitesi (LEPAC) 5 µg/dL (0.24 micromol/L) olan çocukların kan kurşun referans değerini (BLVR) 3,5 µg/dL (0,17 micromol/L) olarak güncellemiştir ancak çok düşük kurşun düzeylerini bile nörogelişimsel etkilere neden olduğu bilinmektedir. Normal şartlarda kanda kurşun olmamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği normal kan kurşun düzeyi 0'dır. Bu nedenle çocuklarda kurşun miktarı ölçülemeyecek düzeye, hatta sıfıra indirilmeye çalışılmalıdır. Kurşunun uzun dönemde insan vücudunun sıfırlanmasının tek yolu ise maruziyeti kesmekten geçmektedir.

Kurşun emilimini en aza indirmek için düzenli beslenmek ve vücuda alınması gereken vitamin ve mineral ihtiyacının tam sağlanması gerekmektedir. Özellikle kurşun maruziyeti olan çocukların aç kalmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü aç kalındığında bağırsaklardan kurşun emilimi artmaktadır [120,121]

Kurşun maruziyeti saptanan çocuklarda eşzamanlı olarak demir eksikliği taraması yapılmalıdır. Demir eksikliği taraması amacıyla tam kan sayımı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, serum ferritini bakılmalıdır. Demir eksikliği saptanırsa da tedavi edilmelidir. Demir eksikliği olmasa da normal diyetle yaşına uygun olarak demir alındığından emin olunmalıdır. Şelasyon tedavisi esnasında ise demir takviyesi önerilmemektedir [122,123].

Hastaların kalsiyum ve c vitamini alımı sorgulanmalıdır ve yaşa uygun miktarda kalsiyum ve c vitamini aldıklarından emin olunmalıdır [124].

Yüksek kurşun seviyeleri kabızlığa neden olduğundan, bağırsakların uygun şekilde boşaltılmasını sağlamak için diyetle yeterli lif bulunması önerilmelidir. Ayrıca kabızlık olduğunda bağırsaklardan kurşun emilimi de artacaktır. Bu nedenle kabızlık sonucunda bir kısır döngü oluşur. Bu kısır döngünün oluşmaması için taze meyve ve sebzeler tüketilerek sağlıklı bir şekilde yeterli lif alınmalıdır.

CDC'nin tarama önerilerine göre çocuklarda 12 ve 24 aylıkken kan kurşun seviyesi kontrolü yapılmalıdır. 2 yaşından büyük çocuklarda ise hiç bakılmadıysa 72 aylık olana kadar en azından bir kez kan kurşun seviyesi bakılmalıdır. Bu tarama sonucunda CDC ve çeşitli otoriteler kan kurşun seviyelerine göre çeşitli öneriler ve tedavi seçenekleri sunmaktadır [125]. Bu öneriler:

- Kan kurşun düzeyi 3,5 µg/dL'nin altındaysa:
 - Çocuk yüksek risk grubundaysa:
 - 1 yaşından büyük çocuklarda 6-12 ay sonra
 - 1 yaşından küçük çocuklarda 3-6 ay sonra kan kurşun düzeyi tekrarlanmalıdır.
 - Hastalara kurşun maruziyet kaynakları ve maruziyeti önlemek için yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir.
 - Dikkatli anamnez ve nörolojik muayene ile nörogelişimsel basamakların yaşına uygun olduğundan ve nörolojik muayenesinin normal olduğundan emin olunmalıdır.

- Çocukların diyetinde demir, kalsiyum ve c vitamini alımının yeterli olduğundan ve beslenmenin sağlıklı olduğundan emin olunmalıdır.
- Bölgenin yerel verilerine göre riskler belirlenerek kontrol planları oluşturulmalıdır.
- Kan kurşun düzeyi 3,5-19 µg/dL aradaysa;
 - Kan kurşun düzeyi 3,5 µg/dL altında olduğunda yapılması gereken öneriler uygulanmalıdır.
 - Test sonucu yerel sağlık departmanına bildirilmelidir.
 - Yaşanılan çevre incelenmelidir. Yaşadığı evde ve çevrede potansiyel kurşun kaynağı araştırılmalıdır. Temas varsa kesilmeli, gerekli hijyen önlemleri alınmalıdır. Hijyen önlemlerini kişi ve ev halkı birlikte uygulamalıdır. Tedavinin başarılı olması çocuğun kurşun temasını azaltmaya bağlıdır. Çocuğun yaşadığı evin kurşunlu boya ile boyanmış olması, yemekte kullanılan kap, kozmetik madde kullanımı (sürme vs), geleneksel ilaçlar ve takviye amaçlı ilaç alınması, kullanılan içme suyu, eğer hazır su kullanılmıyorsa çeşme veya arıtmanın ve borularının hangi maddeden yapıldığı, evde yaşayanların işi ve hobileri sorgulanmalıdır.
 - Özellikle kalsiyum ve demir alımına dikkat çekilerek beslenme eğitimi verilmeli, yeterli ve dengeli beslenme sağlanmalıdır.
 - Çocuğun nörogelişimsel değerlendirilmesi yapılmalıdır. Gelişim basamaklarında gerilik saptanırsa gerekli bakım ve müdahale yapılmalıdır.
 - Kan kurşun seviyesine göre 2. kez bakılma zamanı ilk ölçülen değere göre değişmektedir ve kan kurşun değerine göre kontrol edilme zamanı Tablo 7' de gösterilmiştir.
 - Tekrarlanan değer yüksek ise yine Tablo 6'da belirtilen şekilde yaklaşım uygulanmasının devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

Tablo 6: Kan kurşun düzeyine göre takip zamanları

Kan Kurşun Seviyesi (µg/dL)	Yüksek Kurşun Seviyesi Saptandıktan Sonraki Kontrol Zamanı	Normal Seviyeye İndikten Sonraki Kontrol Zamanı
3,5–9	3 ay sonra	6-9 ay sonra
10–19	1-3 ay sonra	3-6 ay sonra
20–44	2 hafta-1 ay sonra	1-3 ay sonra
≥45	En Kısa Sürede	En Kısa Sürede

- Kan kurşun düzeyi 20-44 µg/dL arasındaysa
 - Kan kurşun düzeyi 3,5-19 µg/dL arasında yapılması gereken öneriler uygulanmalıdır.
 - Tıbbi değerlendirme yapmak gerekmektedir. Bu değerlendirmede kurşun maruziyeti ile ilgili belirti ve bulgular açısından eksiksiz anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede özellikle nörolojik etkilenme açısından çok dikkatli olunmalıdır.
 - Çocuğun kurşun içeren boya parçaları veya radyoopak yabancı cisimleri yutması ihtimali nedeniyle ayakta direkt batın grafisi (ADBG) çekilmelidir. Çekilen ADBG'de kurşun saptanırsa tüm bağırsak irrigasyonu ve gastrointestinal dekontaminasyon işlemi uygulanmalıdır.
 - Zehir Danışma Hattıyla iletişime geçilmelidir.
- Kan kurşun düzeyi 45-70 µg/dL arasındaysa
 - Kan kurşun düzeyi 20-44 µg/dL arasında yapılması gereken öneriler uygulanmalıdır.
 - Asemptomatik olan hastalarda 48 saat içerisinde doğrulayıcı venöz kurşun düzeyi alınmalıdır.
 - Kurşun zehirlenmesi bulguları (konfüzyon, halsizlik nöbet, koma, bulantı, kusma, karın ağrısı) saptanırsa hastanede gözlem altında tutulmalıdır.
 - Hastanın evinde kurşun maruziyeti saptandıysa ve başka yaşayabileceği yer yoksa veya kurşun maruziyet nedeni tam olarak

belli değil ve maruziyet riski yüksekse semptomları olmasa bile hastanede takip edilmelidir.

- Çocuğun kurşun içeren boya parçaları veya radyoopak yabancı cisimleri yutması ihtimali nedeniyle ayakta direkt batın grafisi çekilmelidir. Çekilen ADBG'de kurşun saptanırsa tüm bağırsak irrigasyonu ve gastrointestinal dekontaminasyon işlemi uygulanmalıdır.
- Serbest eritrosit protoporfirin değeri bakılmalıdır.
- Serum elektrolitleri, kan üre azotu, serum kreatinin, AST, ALT, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin, ferritin testleri yapılmalıdır.
- Tam idrar tetkiki yapılmalıdır.
- Şelasyon tedavisi açısından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı ile konsültasyon yapılmalıdır ve şelasyon tedavisi uygulanmalıdır.
- Kan kurşun düzeyi 70 µg/dL üzerindeyse veya semptom varsa;
 - Çocuk acilen hastaneye yatırılmalıdır.
 - Vaka ve olası kurşun zehirlenmesi riski taşıyan diğer çocuklar yetkililere bildirilmelidir.
 - Kan kurşun düzeyi 45-70 µg/dL arasında yapılması gereken öneriler uygulanmalıdır.
 - Hasta yönetimi için pediyatrik kurşun zehirlenmesi konusunda uzman bir kişiye konsulte edilmelidir.
 - Çocuğun kurşun içeren boya parçaları veya radyoopak yabancı cisimleri yutması ihtimali nedeniyle ayakta direkt batın grafisi çekilmelidir. Çekilen ADBG'de kurşun saptanırsa tüm bağırsak irrigasyonu ve gastrointestinal dekontaminasyon işlemi uygulanmalıdır.
 - Serbest eritrosit protoporfirin değeri bakılmalıdır.
 - Serum elektrolitleri, kan üre azotu, serum kreatinin, AST, ALT, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin, ferritin testleri yapılmalıdır.
 - Tam idrar tetkiki yapılmalıdır.
 - Ensefalopatili hastalarda nörogörüntüleme yapılmalıdır.

- BAL (dimerkaprol) ile tedavi edilecek hastalarda ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksiklik hastalığı prevalansı yüksek etnik kökene sahip olanlarda (örn. Afro-Amerikan, Akdeniz kökenli) glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim düzeyi taraması yapılmalıdır. Ancak sonuç beklenirken şelasyon geciktirilmemelidir.
- Gerekli olmadıkça kesinlikle lomber ponksiyon yapılmamalıdır. Çünkü kurşun zehirlenmesi kafa içi basınç artışına neden olabilmektedir. Menenjitli dışlamak için lomber ponksiyon yapmak zorunda kalınırsa da çok dikkatli olunmalı ve omurilik sıvısı 1 ml'den fazla alınmamalıdır.
- Asemptomatik hastalarda DMSA-EDTA kombinasyonu veya BAL-EDTA kombinasyonu uygulanabilir.
- Semptomatik hastalarda BAL-EDTA kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır. BAL tedavisi başladıktan sonra idrar çıkışı gözlenmeli ve idrar çıkışı mevcutsa tedaviye EDTA eklenmelidir.
- Şelasyon sırasında günlük olarak serum elektrolitleri, kalsiyum, BUN, kreatinin, tam kan sayımı, AST, ALT ve idrar tahlii takip edilmelidir.
- Şelasyon tedavisinin 3. ve 5. gününde kandaki kurşun seviyesini ölçülmelidir.
- İkinci kürden 5-7 gün sonra kurşun seviyesi tekrar ölçülmelidir ve yine 45 µg/dL'nin üzerinde saptanırsa üçüncü kür uygulanabilir.
- 5 günlük şelasyon tamamlandıktan 2 gün sonra tekrar kurşun seviyesi ölçülmelidir. Kurşun seviyesi 45 µg/dL'nin üzerinde saptanırsa ikinci bir kür uygulanmalıdır. Tekrar ölçülen kurşun seviyesi 45-70 µg/dL saptanırsa ve semptomlar devam etmiyorsa ikinci ve üçüncü kür olarak DMSA tercih edilebilir ancak 70 µg/dL üzerindeyse veya semptomlar devam ediyorsa ikinci ve üçüncü kür şelasyon tedavisi olarak BAL-EDTA kombinasyon tedavisi seçilmelidir.

Kan kurşun düzeyinin 45 µg/dl üzerinde olması durumunda ve semptomatik kurşun zehirlenmesinde şelasyon tedavi endikasyonu vardır. Asemptomatik hastalarda 45 µg/dl altındaki değerlerde şelasyon tedavileri uygulanan çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmalarda çocuklarda nörogelişimsel olarak bir fayda gösterilememiştir. Bu nedenle asemptomatik hastalarda şelasyon tedavisi 45 µg/dl altındaki kurşun değerlerinde

önerilmemektedir [126-128]. Şelasyon tedavisi uygulansa bile asıl tedavi çocuğu kaynaktan uzaklaştırmaktır.

Şelasyon tedavisi ile kurşun verilen ilaca bağlanarak idrarla atılır. Kurşun vücutta en fazla mineralize dokularda birikmektedir bu nedenle şelasyonla sadece kandaki kurşun uzaklaştırılabilmektedir.

Şelasyon tedavisi için kullanılan 4 ilaç vardır Bu ilaçlar DMSA (succimer), EDTA, BAL (dimerkaprol) ve penisilamindir. DMSA ve penisilamin ağızdan, BAL ve EDTA parenteral yoldan verilmektedir [129].

Kan kurşun seviyesi 45-70 µg/dl aralığında olan asemptomatik çocuklarda tedavide ilk tercih edilen ilaç DMSA'dır. DMSA kontrendikeyse, hasta tolere edemiyorsa veya yan etki oluştuysa ikinci seçenek olarak EDTA önerilmektedir [129]. Hastanede yatan 19 çocuğun karşılaştırıldığı ve beş günlük tedavi uygulandığı bir çalışmada DMSA'nın kan kurşun değerlerini %61 düşürürken EDTA'nın %45 düşürdüğü görülmüştür [130]. Ayrıca DMSA'nın oral verilebilmesi de EDTA'ya göre avantajdır. Bu nedenle ilk tercih edilen şelatör DMSA'dır.

Penisilamin de DMSA gibi oral yolla verilebilen bir ajandır ve kan kurşun değerleini etkili bir şekilde azalttığı görülmüştür. Ancak lökopeni, trombositopeni, hematüri, KCFT yüksekliği, ürtiker, anjiyoödem, Stevens Johnson Sendromu ve nefritik sendrom gibi birçok yan etkisi olduğundan bu ajanın pediatrik popülasyonda kullanımını ön planda önerilmemektedir.

Pediatik kurşun zehirlenmesinde DMSA 10 mg/kg/doz veya 350 mg/m²/doz olarak 5 gün boyunca günde 3 kez verilmelidir. 5 günün ardından 14 gün boyunca günde 2 kez olacak şekilde tedaviye devam edilir. İlk doz hastane ortamında ebeveyn refakatinde verilmelidir. Daha sonraki 3 doz ebeveyn tarafından doktor gözetiminde verilebilir. DMSA'nın bilinen yan etkileri arasında karın ağrısı, döküntü, karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni vardır. Tedavi sırasında yaşanan en önemli güçlüklerden biri tadının çürümüş yumurtaya benzemesidir. Eğer tedavi sırasında yan etki oluşursa ilaç kesilmeli, yan etki ortadan kalktıktan sonra dikkatli bir şekilde tekrar tedaviye başlanmalıdır. Tedavi sonlandıktan sonra bakılan testlerde kan kurşun seviyesi başlangıç değerinin yüzde 80'ine dönerse veya 45 µg/dl'yi aşarsa tekrar tedavi edilmelidir. Çocuk hastalarda kurşun zehirlenmesi tedavisinde kullanılan succimer

(DMSA: meso-2,3-dimerkaptosuksinik asit) tedavi protokolü tablo 7’de özetlenmiştir [131].

Kan kurşun düzeyi 70 µg/dl üzerinde olan asemptomatik çocuklarda ise DMSA ve EDTA’nın birlikte ikili ilaç tedavisi şeklinde uygulanması önerilmektedir. Tipik olarak 19 günlük DMSA tedavisine başlanır ve DMSA başlandıktan 48 sonra EDTA tedavisi de 5 gün boyunca tedaviye eklenir. Bu tedavinin haricinde asemptomatik ve kan kurşun düzeyi 70 µg/dl üzerinde olan bu hastalarda EDTA ve BAL ikili tedavisi seçeneği de kullanılabilir. Ancak hasta semptomatik ise tedavi olarak 5 günlük EDTA ve BAL ikilisi tercih edilmelidir

Tablo 7: Kurşun zehirlenmesi tedavisinde kullanılan DMSA tedavi protokolü

GÜN	TEDAVİ	KONTROL
0.GÜN	DMSA 3x10mg/kg/doz (5 gün)	1, 2, 3, 4, 5
5.GÜN	DMSA 2x10mg/kg/doz (14 gün)	2, 3, 4
7.GÜN / 1. HAFTA	DMSA 2x10mg/kg/doz	2, 3, 4
21.GÜN / 3. HAFTA	(DMSA 19. gün kesilir)	1, 2, 3, 4
35.GÜN / 5. HAFTA		3
49.GÜN / 7. HAFTA		1,3
63.GÜN / 9. HAFTA		3
77.GÜN / 11. HAFTA		1,3
105.GÜN / 15. HAFTA		1,3

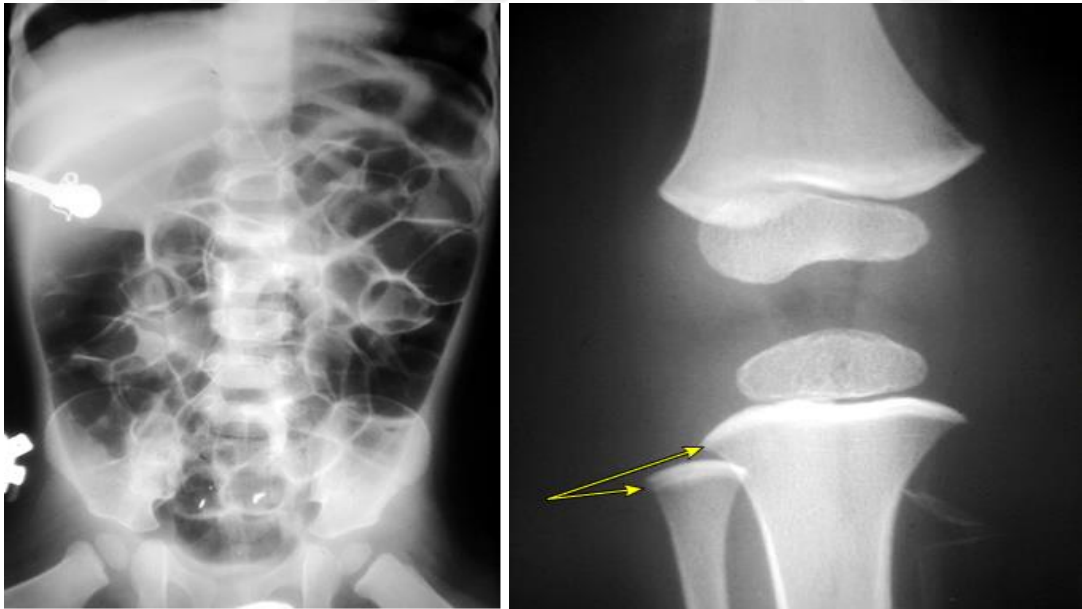
Kan kurşun düzeyi 45 µg/dl altına inene kadar her 1-2 ayda bir fizik muayene yapılmalı ve kan kurşun düzeyi ölçülmelidir.

Kan kurşun seviyesi başlangıç değerinin yüzde 80’ine dönerse veya 45 µg/dl’yi aşarsa tekrar tedavi edilmelidir.

1. Öykü ve fizik muayene
2. Tam kan sayımı ve idrar tahlili
3. Venöz kan kurşun düzeyi ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyi
4. Serum elektrolitleri, glikoz, üre, kreatinin, AST, ALT
5. Serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin

Kurşun ensefalopatisi kliniğiyle başvuran hastalar pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır [129]. Ensefalopati kliniği ile başvuran hastada aşağıdaki bulgulardan biri veya birkaçı mevcutsa kan kurşun seviyesi sonucu beklenmeden acil olarak şelasyon tedavisinin başlanması düşünülmelidir [132,133].

- 1-5 yaş arasındaki çocuklar.
- Gastrointestinal semptomlarla başlayan şikayetlerin letarji ve ensefalopatiye ilerlemesi.
- PİCA öyküsü olması
- Daha önce alınan tetkiklerinde yüksek kan kurşun seviyesi bulunması.
- Kurşun maruziyeti açısından risk faktörüne sahip olmak.
- İdrar koproporfirin düzeyinin yüksek saptanması.
- Eritrosit protoporfirin düzeyinin yüksek saptanması.
- Eritrositlerde ve eritroblastlarda bazofilik noktalanma görülmesi.
- Hipofosfatemi görülmesi.
- Glikozüri görülmesi
- Karın grafisinde kurşun lekelerinin saptanması (Şekil 7) [134]
- Kemik grafisinde kurşun çizgilerinin saptanması (Şekil 7) [134]



Şekil 6: Kurşun lekeleri ve çizgileri [134]

Vücuttan kurşunun şelasyonla uzaklaştırılabilmesi için yeterli idrar çıkışının olmasını sağlamak esastır. Bu nedenle günlük minimum 300-350 ml/m² idrar çıkışı sağlanacak

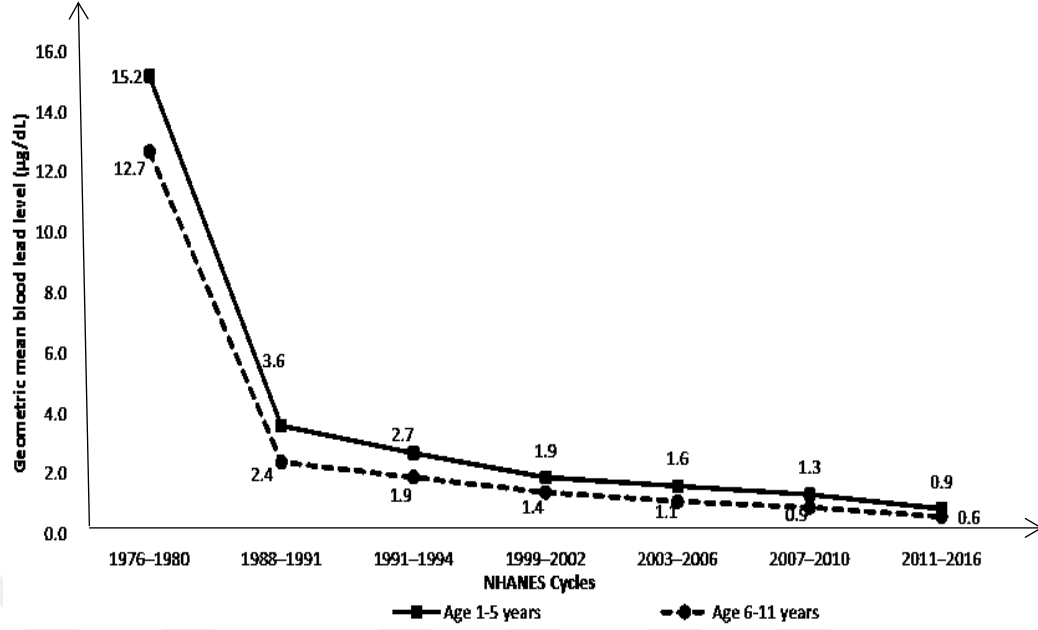
şekilde sıvı tedavisi düzenlenmelidir. İdrar çıkışı sağlandıktan sonra idame ve devam eden kayıplar düzenli bir şekilde kontrol edilmeli ve sıvı tedavisi bunlara göre düzenlenmelidir. Kurşun zehirlenmesi uygunsuz ADH sendromuna neden olabileceğinden aldığı çıkardığı takibi, idrar çıkışı takibi ve özellikle serum sodyum değeri olmak üzere elektrolit takibi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Şelasyon uygulanan hastalar taburcu edilirken hastanın taburculuğu sonrasında kurşun maruziyetinin devam etmeyeceğinden emin olunmalıdır. Taburculuk öncesinde hastanın kliniğinin tamamen kaybolmuş olması ve kan kurşun düzeyinin 25 µg/dl'nin altında olması gerekmektedir. Çinko seviyeleri şelasyon tedavisiyle düşeceğinden şelasyon sona erdikten sonra hastanın çinko eksikliği açısından değerlendirilmesi ve gerektiğinde çinko tedavisi başlanması önerilmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda da şelasyon tedavisi sonrasında demir tedavisi başlanmalıdır [135].

2.3.13. Dünyada yapılan çalışmalar

Çocukluk çağı kurşun zehirlenmesinin 1960'lı yıllarda boya dışında hava, su ve toprak kirlenmesinden de gelişebileceği anlaşılmış ve bu alanlarda epidemiyolojik saha çalışmaları başlatılmıştır. 1967-1970 yılları arasında ABD'de yapılan toplum taramalarında, kentlerde yaşayan ve 1-4 yaş arasında değişen çocukların % 25-40'ının kan kurşun düzeyleri 40 µg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle o dönemde ABD Sağlık Bakanlığı bütçesinin dörtte birini çocukların taranması ve çeşitli önlemlerin alınması için ayırmıştır [136].

Yetmişli yıllardan itibaren gelişmiş ülkelerde tanıdan çok koruma yöntemleri ön plana çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde; 1-5 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyleri 1976-1980 yıllarında 15 µg/dl iken, 1988-1991 yılları arasında 3,6 µg/dl'ye, 1999'da 1,9 µg/dl' ye, 2016'da 0,9 µg/dl'a gerilemiştir [8,137]. Yıllara göre ortalama kan kurşun düzeyindeki değişim şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 7: ABD'de yıllara göre ortalama kan kurşun düzeyleri [137]

ABD'de kan kurşun referans aralığı Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NHANES)'nin açıkladığı verilere göre belirlenmektedir. Bu çalışmada çocuklar 1-5 yaş ve 6-11 yaş olmak üzere iki katagoriye ayrılmıştır. Bu çalışmalarda ABD'de yaşayan toplam çocuklar içerisinde ne kadarına kan kurşun düzeyi bakılabildiği ve toplam çocuklar içerisinde ne kadarının kan kurşun düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir [8]. Elde edilen bilgiler tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

Tablo 8: ABD'de 1-5 yaş arasındaki çocuklarda kurşun maruziyeti

YILLAR	NÜFUS TAHMİNİ	TOPLAM ÇOCUK	TARANAN ÇOCUK	BLL> 5µg/dl	BLL>5µg/dl
1976-1980	15.263.000	3.762	2.360 (%62,7)	%99,8	15.232.474
1988-1991	19.657.453	3.278	2.232 (%68,1)	%31,4	6.172.440
1991-1994	yok	2.876	2.392 (%83,2)	%21,0	4.128.065
1999-2002	19.323.164	2.415	1.621 (%67,1)	%8,7	1.681.115
2003-2006	20.257.887	2.677	1.879 (%70,2)	%4,1	830.573
2007-2010	20.870.073	2.526	1.653 (%65,4)	%2,6	542.622
2011-2016	20.171.918	3609	2.321 (%64,3)	%1,3	262.235

Tablo 9: ABD'de 6-11 yaş arasındaki çocuklarda kurşun maruziyeti

YILLAR	NÜFUS TAHMİNİ	TOPLAM ÇOCUK	TARANAN ÇOCUK	BLL> 5µg/dl	BLL>5µg/dl
1976–1980	20.880000	1725	830 (%48,1)	%99,7	20.817.360
1988–1991	22.527.176	1943	1584 (%81,5)	%15,0	3.379.076
1991–1994	yok	1524	1345 (%88,3)	%9,5	2.140.082
1999–2002	24.889.987	2355	1949 (%82,8)	%3,0	746.700
2003–2006	23.921.965	2179	1790 (%82,1)	%1,3	310.986
2007–2010	24.055.655	2519	2020 (%80,2)	%0,4	96.223
2011–2016	24.707.984	4031	3146 (%78,0)	%0,5	123.540

Fewtrell ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü bünyesinde 2003 yılında yaptığı çalışmalar sonucunda farklı bölgelerde yaşayan çocuk ve erişkinlerdeki kan kurşun düzeylerinin de farklı olduğu görülmüştür. Bu farklı bölgelerdeki kan kurşun düzeyleri Tablo 10'da görülmektedir. Tablo 11'de görüldüğü gibi kan kurşun düzeyleri sanayileşmiş batılı dünya ülkelerinde değil, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir. Bunun nedeni bu ülkelerin çevre kirliliğine duyarsız kalmaları ve gerekli koruyucu önlemleri almamalarıdır [47] Ülkemiz bu çalışmada bulunduğu Polonya, Yugoslavya ile beraber değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre ülkemizdeki çocukların ortalama kan kurşun düzeyi 5,8 µg/dl olarak görülmekte olup ülkemizdeki çocukların % 45,4' ünün kan kurşun düzeyi 5 µg/dl üzerinde görülmektedir.

Tablo 10: Farklı bölgelerdeki ortalama kan kurşun düzeyleri (DSÖ)

ÜLKELER	ÇOCUK (µg/dl)	ERİŞKİN (µg/dl)	BLL 5-10 (µg/dl)	BLL 10- 20 (µg/dl)	BLL>20 (µg/dl)
Nijerya	11,1	11,6	%18,6	%10,0	%13,9
Güney Afrika	9,8	10,4	%19,1	%8,9	%9,5
ABD, Kanada	2,2	1,7	%12,4	%4,7	%1,9
Arjantin, Brezilya, Şili, Jamaika, Meksika, Venezüala, Uruguay	7,0	8,0	%21,2	%16,3	%16,7
Peru, Ekvator, Nikaragua	9,0	10,8	%23,2	%16,4	%17,2
Suudi Arabistan	6,8	6,8	%23,3	%15,7	%11,4
Mısır, Fas, Pakistan	15,4	15,4	%18,1	%10,1	%17,2
Danimarka, İsveç Fransa, Almanya, Yunanistan, İsrail, Polonya, Türkiye , Yugoslavya	3,5	3,7	%22,7	%5,1	%0,5
5,8	9,2	%22,7	%13,8	%8,9	
Macaristan, Rusya	6,7	6,7	%23,6	%16,3	%11,9
Endonezya, Tayland	7,4	7,4	%21,8	%11,2	%6,5
Bangladeş, Hindistan	7,4	9,8	%19,2	%8,8	%8,3
Avustralya, Japonya, Yeni Zelanda, Singapur	2,7	2,7	%14,1	%2,9	%0,3
Çin, Mikronezya, Filipinler, Kore	6,6	3,6	%21,8	%10,9	%5,8

Kurşun maruziyetinin araştırılması amacıyla dünya üzerinde kan dışındaki materyallerden de kurşun düzeyi çalışılmıştır. Bu materyallerden biri olan saç ile yapılan çalışma kana göre oldukça sınırlıdır. Dünyada saç kurşun düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar Tablo 11’de gösterilmiştir [18, 138-142]

Tablo 11: Dünyada yapılmış çalışmalarda bildirilen saç kurşun düzeyleri

Referans	Yayın yılı	Ülke	Olgu Sayısı	Saç alınma zamanı	Saç kurşun (µg/g)
Chlopicka ve ark.	1998	Polonya	158	8-15 yaş (Zn fabrikasına yakın)	8,21 ± 5,59
Nowak ve Chmielnicka	2000	Polonya,	624	Mesleki temas Kontrol	5,7±2,2 4,8±3,4
Black ve ark.	2002	İngiltere	71	Yenidoğan	İki vaka (2,1-9,6)
Mortada ve ark.	2004	Mısır	35 33	Sigara içen (5-35 y) Sigara içmeyen (25-38 y)	8,09 ± 0,86 5,37 ± 3,41
Razagui ve ark.	2005	İngiltere	82	0-6 ay	4,6
Souad ve ark.	2006	Ürdün	270 123 120 60	0-3 ay 3-8 ay 6-9 ay 9-12.ay	5,8 ± 3,5 6,4 ± 3,9 7,2 ± 3,7 9,6 ± 5,4
Salameh ve ark.	2008	Lübnan	149 177	Mesleki temas Kontrol (17-52 yaş)	23,6 4,33

2.3.14. Ülkemizde yapılan çalışmalar

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuklardaki ortalama kan kurşun düzeyleri yapıldığı çeşitlilik göstermektedir. Vural ve Güvendik'in 1987'de Ankara'da yaşayan çocuklarda yaptıkları çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 19,35 µg/dL olarak saptanmıştır [143]. Bostancı ve arkadaşlarının 1995 yılında Ankara içi ve köylerinde göbek kordonundan kurşun düzeyi saptanmasına yönelik çalışmada kan kurşun düzeyi şehir merkezinde 15,5 µg/dL bulunurken köylerde 9,4 µg/dL olarak bulunmuştur [144]. Göker'in 1995 yılında İstanbul'da yaptığı çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 5,55 µg/dl, Can ve arkadaşlarının 1997 yılında Tekirdağ merkezde yaptığı çalışmada 29,6 µg/dl [145], Yapıcı ve arkadaşlarının 1999 yılında Silivride yaptıkları çalışmada ise 3,4 µg/dl olarak bulunmuştur [146]. Özmert ve arkadaşlarının 1999 yılında Ankara'nın merkez ilçelerinde yaşayan 118 ilkokul birinci ve ikinci sınıf öğrencisinde yaptıkları çalışmada ortalama kan kurşun düzeyi 3,8 µg/dL olarak saptanmıştır [147]. Kısmet ve arkadaşlarının 2003 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada merkezi lokalizasyonda (Etlik ve Anıttepe) veya şehirlerarası trafiğin yoğun olduğu (Oran, Etimesgut ve Çiğiltepe) 5 farklı yerleşim

yerinde yaşıyan 587 çocukta ortalama kan kurşun düzeyi 3.67 ± 3.88 $\mu\text{g/dL}$ olarak saptanmış. Bu çalışmada kız ve erkekler arasında kan kurşun düzeyleri arasında anlamlı farklılık yokken, 11-16 yaş grubundaki çocuklarda ortalama kan kurşun düzeyi 5.40 ± 3.62 $\mu\text{g/dL}$ olarak diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Oran bölgesinde oturan çocuklarda, ortalama kan kurşun düzeyi 5.00 ± 4.78 $\mu\text{g/dL}$ olarak saptanarak diğer bölgelere göre anlamlı derecede yüksek, Etlik bölgesinde oturan çocuklarda, ortalama kan kurşun düzeyi 1.10 ± 1.15 $\mu\text{g/dL}$ olarak saptanmış ve diğer bölgelere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Etimesgut ve Oran bölgelerinde oturma süreleri uzadıkça, ortalama kan kurşun düzeyleri de anlamlı derecede arttığı saptanmıştır [148].

Ülkemizde kurşunlu benzinin yasaklanmasıyla özellikle araç trafiğinin yoğun olduğu bölgelerde yapılan araştırmalarda çocukların kan kurşun düzeylerinin belirgin bir şekilde düştüğü görülmüştür. 1987 yılında, Ankara'da Vural ve Güvendik'in yaptığı bir araştırmada çocukların ortalama kan kurşun düzeyi $19,35$ $\mu\text{g/dl}$ saptanırken, aynı ilde 2003 yılında Kısmet ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise $3,67$ $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır. 2000 yılında, İstanbul'da yaşıyan çocukları kapsayan çalışmalarda ortalama kan kurşun düzeyleri $8,4$ $\mu\text{g/dL}$ iken, 2013 yılında bu değer başka bir çalışmada $1,84$ $\mu\text{g/dl}$ olarak saptanmıştır [149]. 2011 yılında İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden Dr. Gürcan DİKME'nin yaptığı Çocukluk çağı kronik nörolojik hastalıkları ile kan kurşun ve civa düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi isimli araştırmada sağlıklı kontrol grubunda ortalama kan kurşun düzeyi $2,19$ $\mu\text{g/dl}$; olgu grubunda $1,91$ $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı [47]. 2020 yılında Nergiz Sevinç ve arkadaşlarının Karabük'te yaptığı bir çalışmada 4-18 yaş aralığındaki 204 çocukta fonksiyonel bağırsak hastalıklarındaki kan ve fekal kurşun seviyeleri değerlendirilmiştir [12]. Çalışmada kan kurşun seviyesi fonksiyonel bağırsak hastalığı olan grupta $5,12$ $\mu\text{g/dL}$ saptanırken kontrol grubunda $1,77$ $\mu\text{g/dL}$ olarak saptanmıştır. Ülkemizde kan kurşun düzeyleriyle ilgili yapılmış çalışmalar Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Ülkemizde kan kurşun düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar.

Araştırmacı	Yıl	Yer	Yaş (Yıl)	Olgu Sayısı	Kan Kurşun Seviyesi (µg/dl)
Vural	1982	Ankara	Erişkin	430	16,5
		Gölbaşı	Erişkin	39	10,5
Güray	1986	İstanbul	Erişkin	307	13
		Kemerburgaz	Erişkin	30	1,3
Vural	1987	Ankara	2-14	56	19,35
Güvendik	1989	Mersin	Erişkin	73	7,2
Kocabıyık	1993	İzmir	Trafik Polisi	59	25
Taneli	1993	İzmir	11-14	25	31,5
		İzmir (banliyö)	11-14	25	15,2
Bostancı	1994	Ankara içi	Göbek kordu	153	15,5
		Ankara köyleri	Göbek kordu	153	9,4
Göker	1995	İstanbul	0.5-17	201	5,5
Bilgen	1996	İstanbul	Göbek kordu	145	8,7
Onağ	1996	Manisa	0-2	23	7,15
			3-6	23	7,2
			7-15	50	7,2
Can	1997	Tekirdağ	1-6	158	29,6
Özmert	1998	Ankara	7-8	118	3,8
Balat	1998	Malatya			21,8
Yapıcı	1999	Silivri	0,5-6	178	23,4
Özmert	1999	Ankara	7-8	118	23,4
Özden	2000	İstanbul	11-13	760	8,4
Can	2001	Silivri	0,5-6	178	23,4
Kirel	2001	Eskişehir	1-17	180	3,56
Yapıcı	2002	Muğla	0,5-6	3648	33,8-28,8
Şanlı	2002	Kırıkkale	7-16	533	2,54
Kısmet	2003	Ankara	11-16	587	3,67
Özmert	2003	Ankara	7-8	118	3,8
				40	18,1
Sevinç	2004	Şanlıurfa	11-17	60	27,8
Kara	2004	Diyarbakır	Erişkin	21	27,8
Turgut	2007	Denizli	6,8 (ort)	256	0,8-1,3
Mazcıoğlu	2008	Kayseri	Erişkin	52	71,3
Dikme	2011	İstanbul	7,6 (ort)	117	1,84
Kırlı	2011	Kırklareli		1413	4,0
				1413	3,11
Sevinç	2020	Karabük (FGIS)	8-14	102	5,12
		Karabük (Kontrol)	8-14	102	1,77

Ülkemizde saç kurşun düzeyleri ile ilgili çalışma ise dünyadaki gibi oldukça sınırlıdır. Ülkemizde saç kurşun düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Ülkemizde saç kurşun düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışmalar.

Referans	Yayın yılı	Olgu Sayısı	Saç alınma zamanı	Saç kurşun değeri ($\mu\text{g/g}$)
Özden ve ark.	2003	199	1. ay	$2.0 \pm 1,6$
		1193	6. ay	$3.4 \pm 3,0$
		185	12. ay	$4.3 \pm 3,8$
		131	24. ay	$5.3 \pm 3,4$
Özden ark.	2007	760	11-13 yaş	2.41 ± 2.22
Dursun ark.	2008	112	Yenidoğan	0.03 ± 0.01
Örün ve ark.	2010	144	2.ay	0,00
		74	8.ay	0,29

2.4. Gastrointestinal Sistem

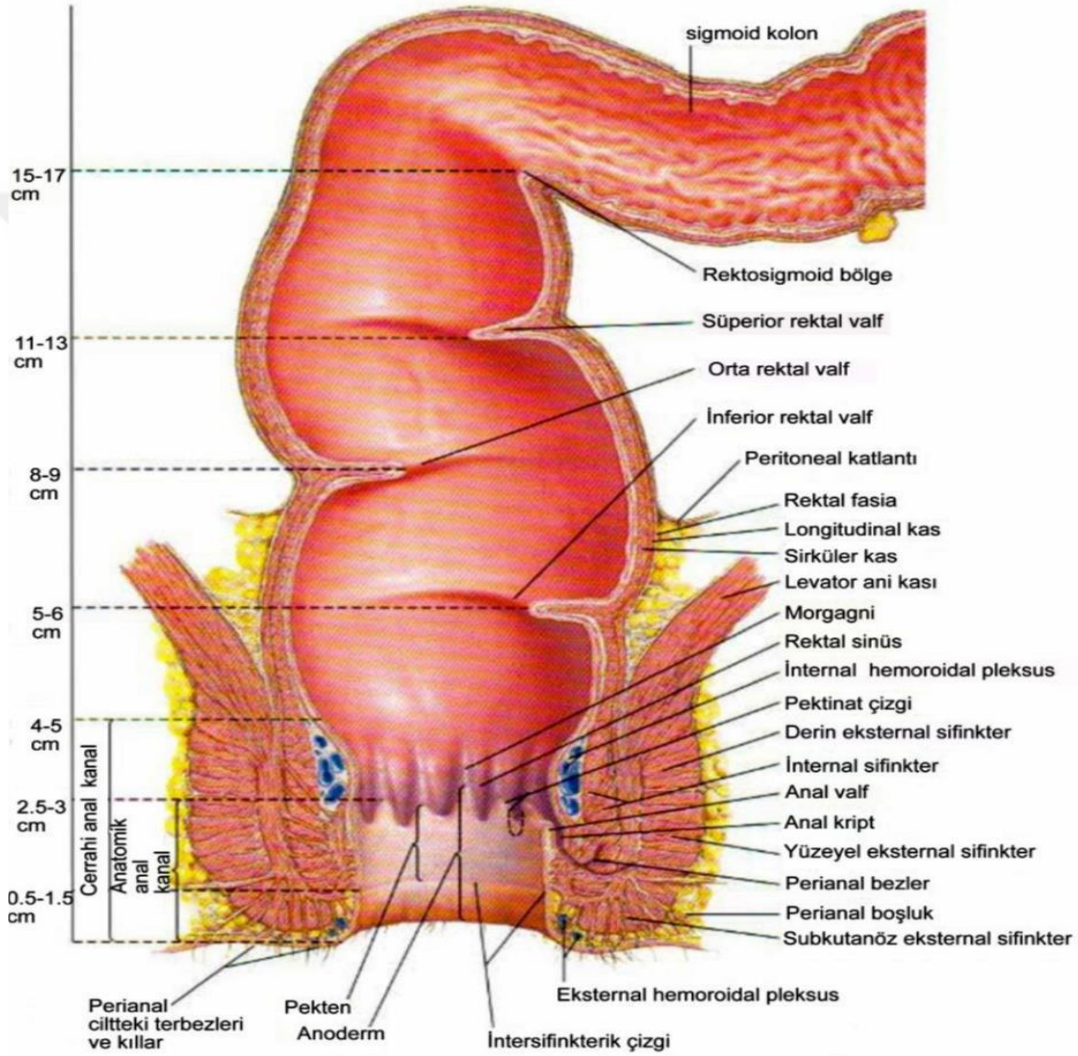
Gastrointestinal sistem; özofagus, mide ve bağırsakları içeren besinlerden enerji ve metabolik yapı taşlarını elde etmek için çalışan ve dış etkenlerle sürekli etkileşim içinde kalarak homeostazı sağlayan sistemdir [150]. Gastrointestinal sistem; oris, farinks, özofagus, mide, duodenum, jejunum, ileum, kolon, rektum, kanalis analis ve son olarak anüs’ten oluşur [151].

Gastrointestinal sistemin motilite, sekresyon, sindirim ve emilim olmak üzere dört ana fonksiyonu vardır. Motilite; yiyeceklerin küçük parçalara bölünmesini, karıştırılmasını ve iletilmesini sağlayan kas aktivitesidir. Sekresyon; enzimler, mukus ve elektrolitlerden oluşan sıvının salgılanmasıdır. Sindirim; büyük besin moleküllerinin sindirim kanalında mekanik ve kimyasal olarak daha küçük partiküllere ayrıştırılmasıdır. Emilim ise küçük besin moleküllerinin ince bağırsaklardan kan ve lenf dolaşımına geçmesidir [152].

2.4.1. Rektoanal Anatomi

Rektum üçüncü sakral vertebra düzeyinde rektosigmoid kavşaktan başlayıp, anorektal çizgiye kadar devam eden, 10-15 cm uzunluğunda bir yapıdır. Koksiksin 2-3 cm distalinde bulunan levator ani seviyesinde sonlanır [153]. Anal kanal ise, dentat çizginin 2 cm proksimalinde puborektal kasın oluşturduğu anorektal halkadan

başlayıp, dentat çizginin 1,5-2 cm distalinde bulunan anokütanöz çizgiye kadar devam eden yapıdır. Anokütanöz çizgi anatomik olarak internal anal sfinkterin sonlandığı yere denk gelir ve tuşe ile hissedilir. Anal kanal ortalama 4 cm olup uzunluğu internal anal sfinkter kadardır. Anorektal halkadan başlayıp distalde anokütanöz çizgide sonlanan bu kısma cerrahi anal kanal denir. Anal kenar ise daha distaldir ve normal istirahat halinde anal kanal duvarlarının birbirine değdiği yerdir [154]. Şekil 9’da rektoanal anatomi görülmektedir.



Şekil 8: Rektoanal Anatomi (Netter’s Anatomi 5. Baskı)

2.4.2. Dışkılama Fizyolojisi

Gaita kontrolü; rektal ampulla dolduğunda tanıma, şekilli-sulu gaitayı, gazı ayırt etme ve koşullar uygun olana kadar gaitayı tutma yetisi olarak tanımlanır. Dışkı kontrolü ve defekasyondan sorumlu majör yapılar; çizgili kastan oluşan ve pudendal

sinir ile innerve olan eksternal anal sfinkter, musculus levator aniden oluşan puborektal kas, sirküler düz kastan oluşan internal anal sfinkter (kontrolden %80 sorumlu) ve rektumdur [155].

Kas gruplarından proksimalde olanlar otonom sinir sistemine bağlı istemsiz olarak çalışırken, anorektal bölgenin daha da aşağısında yer alan ve dış sfinkter olarak adlandırılan kas grubu ise istemli olarak çalışmaktadır. Bu yapıların sinirsel donanımından sakral pleksus sempatik lifleri ve torakolumber pleksus parasempatik lifleri sorumludur. Rektum normalde boş olup duvarları gerilmeye duyarlıdır. Gaita içeriğinin artışı ile rektum mukozasında gerginlik oluşur. Nörosensorial algılama ile uyarı kortekse ulaşır ve koşullar uygunsa dışkılama gerçekleşir. Koşullar uygun değilse; eksternal sfinkter ve puborektal kas kasılarak fekal materyal rektumda tutulur [155]. Genelde boş olan rektum, kalın bağırsak içeriğinin rektuma gelmesiyle dolunca iç anal sfinkter gevşeyerek dış anal sfinkter kasılır. Korteksten gelen yolaklar dış sfinkterin somatik motor sinir uyarılarını engelleyerek bu anal sfinkterlerin gevşemesine izin verir. Dış sfinkterin istemli gevşemesi ve puborektalis kasının uyarılmasıyla dışkılama başlar. Normal dışkılama eyleminde fekal materyal, glottis kapanıp intraabdominal basınç artışı ile diyafragma fiksasyonu sağlanmasını takiben karın kasları ve rektum duvarının kasılmasıyla distale doğru itilir; internal ve eksternal anal sfinkterin gevşemesi ile atılır. Kabızlık mekanizmasında ise; rektal mukozanın birikmiş gaita içeriği ile duyarsızlaşması, azalmış sensörinöral uyarılar, internal anal sfinkter kontraksiyon dinamiğinin bozulması suçlanmaktadır [156]

2.4.3. Normal Dışkılama Paternleri

Normal dışkılama paterni çocuğun sağlığının bir işareti olarak kabul edilir. Özellikle hayatın ilk yıllarında ebeveynler, çocuklarının defekasyonunun sıklığına ve karakteristiğine özel önem verirler [157]. Bu nedenle normal dışkılama paternini bilmek önemlidir. Büyüme ve gelişmedeki değişiklikler nedeniyle dışkılama paterni çocukların yaşlarına ve diyete göre değişmektedir [158].

Term yenidoğanlarda ilk bağırsak hareketleri doğum sonrası 36. saat içerisinde ortaya çıkar ancak preterm bebeklerde bağırsak hareketleri daha da gecikebilir. Term yenidoğanların %90'ında yaşamın ilk 24 saatinde mekonyum geçişi gözlenir.

Yaşamın ilk haftasında bebeklerin beslenme şekline göre değişmekle beraber günde ortalama 4 kez dışkı yaparlar. Anne sütü alan bebekler ilk birkaç gün günde bir kez

dışkı yapabilir daha sonra annenin süt üretimi arttıkça sıklık genellikle artar. Anne sütü ile beslenen bebekler daha yumuşak ve sık gaita yapmaya başlarlar.

Yaşamın ilk 3 ayında dışkılama her zaman olduğu gibi bebeğin beslenme şekline ve formulanın türünden etkilenir [158-160]. Anne sütüyle beslenen bebeklerin bazıları her beslenme sonrası kaka yapabildiği gibi bazıları günde bir kez yaparlar. Anne sütüyle beslenen bu bebeklerin ortalaması ise günde 3'dür [161]. Formula ile beslenen bebekler günde ortalama 2 kez kaka yaparlar ancak bu sayı kullanılan formula göre de değişebilmektedir. Soya bazlı formula ile beslenen bebekler süt bazlı formula ile beslenenlere göre daha sert ve daha seyrek dışkı yaparlar. Hidrolize kazein içeren formulalar ile beslenen bebekler ise daha cıvık yaparlar ve dışkı sayısı daha fazladır.

2 yaşında gaita sıklığı ortalaması günde iki iken; dört yaşından sonra günde bir düşer. Yaşla birlikte gaita sıklığındaki düşüş gaitanın transit zamanının ve kolonik hareketin azalmasına bağlıdır. Ortalama gastrointestinal geçiş zamanı 1-3 ayda 8,5 saat; 4-24 ayda 16 saat; 3-13 yaş arasında 26 saat ve puberte sonrasında 30-48 saattir [162].

Çocuklarda farklı dışkılama alışkanlıkları farklı çalışmalar tarafından normal kabul edilmektedir [198]. Sağlıklı, anne sütüyle beslenen bebekler haftada bir dışkılayabildiği gibi günde 12'ye kadar da dışkılama yapabilir [163]. Dışkılama sıklığıyla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda 3 yaş öncesinde çocukların %97'si günde en az bir kez dışkılarken 3 yaşından sonra ise bu oranın %95'e düştüğü görülmüştür [164]. Okul öncesi dönem çocuklarının normal dışkılama sıklığının ise haftada en az üç kez olduğu saptanmıştır [165]. Bununla birlikte Steer ve arkadaşlarının yaptığı toplumsal bazlı gözlemsel çalışmalarına göre 1. yaşta ortalama 3 dışkılama, 6 yaşta ortalama 2 dışkılama, 18. yaşta ortalama 1,8 dışkılama gözlemlenmiştir [166].

2.5. Kabızlık

Aileye ve hastaya sıkıntı veren, normal dışkılama olayının yapılamayışı veya yetersiz oluşu sonucunda sert, seyrek, ağrılı dışkılama problemine kabızlık adı verilir. Kabız olan çocuklarda, bağırsak hareketlerinde azalma, sert ve büyük dışkı, ağrılı dışkılama ve fekal inkontinans, enkoprezis oluşabilir ve sıklıkla karın ağrısı eşlik eder [167].

2.5.1. Kabızlığın epidemiyolojisi

Kabızlık çocukların %30'unu etkiler, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinik başvurularının %3-5'ini, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır [1,2,168,169]. Genel popülasyona bakıldığında prevalansın %0,7 ile %29,6 arasında değişmektedir [168]. Fonksiyonel kabızlık, bir yaş ve üzerindeki sağlıklı çocuklarda görülen kabızlık vakalarının %95'inden sorumludur ve özellikle okul öncesi çağıdaki çocuklarda yaygındır [167]. Yaş grupları arasında görülme sıklığının karşılaştırıldığı çalışmalarda bulunan sonuçlar ise; hayatın ilk yılında %3-14; 3-5 yaş arasında %29,4; 5-6 yaş arasında %35,4 olarak bulunmuştur [170]. Okul öncesi çocuklarda sıklığın diğer yaş aralıklarına göre daha fazla olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur.

Ülkemizde yapılan prevalans araştırmalarında ise İstanbul bölgesinde okul çağı çocukları için %7,2 olarak saptanan oran, 0-6 yaş aralığındaki çocukları kapsayan başka bir çalışmada %4,7 olarak bulunmuştur [171]. İmran ve arkadaşlarının hazırladıkları 45 çalışmanın derlendiği ve toplam 261,040 vakanın yer aldığı bir metaanalize göre fonksiyonel kabızlığın görülme sıklığı %14 olarak belirtilmiştir [172]. Dünya çapında kabızlığın yaygınlığına ilişkin sonuçların çok çeşitli olmasının kültürel, ırksal, çevresel farklılıkların bir sonucu olabileceği öngörülmektedir. [173]. Sosyo-ekonomik durumun kabızlıkla ilişkili olmadığı kabul edilmekle birlikte, kısıtlı sayıdaki çalışma sonuçları bu durumun aksini savunmaktadır. Kabızlığın görülme sıklığı ile cinsiyetler arasında kesin bir fark saptanmamıştır [173]. Eğitim düzeyinin kabızlıkta etkili olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur [174].

2.5.2. Kabızlığın etyolojisi

Kabızlık bir hastalık değil, semptomdur. Kabızlığın etyopatogenezinde birbirinden bağımsız birçok neden yer almaktadır. Kabızlık organik ve fonksiyonel olmak üzere iki ayrı başlık altında sınıflandırılmaktadır. Kabız olan çocukların sadece %5'inde organik bir neden bulunabilmektedir, çoğunluğu oluşturan %95'inde ise organik bir neden yoktur [3].

2.5.2.1. Organik kabızlık

Kabızlık oluşmasında; anatomik, genetik, alerjik, motor aktivite bozukluğu, hatalı alışkanlıklar, çevresel ağır metal maruziyeti gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır

[4,5]. Çevresel ağır metal maruziyetleri arasında en fazla suçlanan metal kurşundur ve kurşun maruziyeti kabızlığın önlenabilir nedenleri arasında yerini almaktadır Kabızlığa neden olan durumlar Tablo 14’de özetlenmiştir [175-181]

Tablo 14: Kabızlığa neden olan durumlar

Anatomik malformasyonlar	İmperfore anüs Anal stenoz Volvulus Ön yerleşimli anüs Pelvik kitle (sakral teratom) Küçük sol kolon sendromu
Metabolik, endokrin	Hipotiroidi Hiperkalsemi Hipokalsemi Hipokalemi Kistik fibrozis Diyabetes mellitus Çölyak hastalığı Anal akalazya Kolonik inertia Multipl endokrin neoplazi tip 2B D vitamini entoksikasyonu Feokromasitoma
Nöropatik durumlar	Akut intermitan porfiri Spinal kord bozuklukları. Spinal kord travması Spinal kord malformasyonları(tethered cord, sakral agenezi) Sakral teratom Nörofibromatozis Statik ansefalopati Serebral palsi İnfanıl botulizm
İntestinal sinir veya kas bozuklukları	Hirschprung hastalığı Visseral miyopatiler İntestinal nöronal displazi Visseral nöropatiler Mitokondriyal hastalıklar Prune-Belly Sendromu Gastroşizis
Anormal karın kasları	Down Sendromu Bağ dokusu hastalıkları Skleroderma Sistemik lupus eritematozus Ehlers-Danlos Sendromu Duchenne Muscular Distrofi
İlaçlar	Opiatlar Fenobarbital Vinkristin Antiasidler Antihipertansifler Antikolinerjikler Antidepresanlar Sempatomimetikler
Ağır metaller	Kemoterapi Kurşun

2.5.2.2. Fonksiyonel kabızlık

Fonksiyonel kabızlık, bir yaş ve üzerindeki sağlıklı çocuklarda görülen kabızlık vakalarının %95'inden hatta fazlasından sorumludur ve özellikle okul öncesi çağıdaki çocuklarda daha yaygındır [167]. Fonksiyonel kabızlık, yani patolojik bir durumun nesnel kanıtı olmadan oluşan kabızlık, hoş olmayan bir şekilde defekasyondan kaçınan çocuğun, dışkılamasını durdurması ve buna bağlı ağrılı bağırsak hareketleri olarak tanımlanabilir [182]. Tutma davranışı, kalın bağırsağın suyu emmesine ve daha sert bir dışkı oluşmasına yol açmaktadır [177]

Fonksiyonel kabızlığa yol açabildiği düşünülen faktörler arasında; düşük lifli beslenme, sıvı alımının yetersiz olması, genetik etmenler, tuvalet korkusu, günlük diyetle değişiklik, stresli durumlar, bazı hastalıklar ve çocuğun aşırı meşgul olması nedeniyle tuvaletini yapmayı reddetmesi yer almaktadır [183].

Fonksiyonel kabızlık tanısı Roma IV kriterlerine göre konulur. Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel kabızlık; 4 yaş altında en az 1 aydır, 4-18 yaş arasında ise en az 2 aydır devam eden, yapısal veya biyokimyasal bir neden olmadan, irritabl bağırsak sendromu tanı kriterlerini tam olarak sağlamaksızın, en az haftada 1 kez olan, inatçı, zorlu, seyrek veya tamamlanamayan dışkılama ile birlikte olan bir grup bozukluğun adıdır [183]. Roma IV kriter tablosu tablo 15'de gösterilmiştir [184,185]

Tablo 15: Roma IV fonksiyonel kabızlık için tanı kriterleri

4 yaş altı çocuklarda <i>En az 1 ay süre ile ≥ 2 kriter varlığı</i>	4 yaş üstü çocuklarda <i>En az 2 ay süre ile ≥ 2 kriter varlığı</i>
Haftada iki veya daha az dışkılama Aşırı dışkı birikmesi ve tutma öyküsü Ağrılı ve sert dışkılama öyküsü Büyük çaplı dışkılama Rektumda büyük bir dışkı kitlesinin bulunması. Tuvalet becerisini edindikten sonra aşağıdaki 2 kriter kullanılmaktadır. 1) Haftada en az 1 kez dışkı kaçırma öyküsü. 2) Tuvaleti bile tıkayacak kadar geniş çaplı dışkılama öyküsü	Haftada 2 veya daha az dışkılama Haftada en az 1 kez fekal inkontinans 'Retentive postür' veya aşırı istemli dışkı tutma öyküsü Ağrılı ve sert dışkılama öyküsü Rektumda büyük fekal kitle varlığı Tuvaleti tıkayabilen büyük çaplı dışkı kitlesi
Semptomlar başka bir tıbbi durumla açıklanamamalı	

2.5.3. Kabızlığı olan çocuklara yaklaşım

Kabızlığı olan çocukların değerlendirilmesinde amaç organik nedenleri ayırt etmektir. İlk olarak iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılır. Anamnez ve fizik muayene sonrasında organik bir nedenden şüphelenilirse ileri tetkikler yapılmalıdır.

2.5.3.1. Anamnez

Anamnezde öncelikle şikayetin gerçekten kabızlık tanımına uygun olup olmadığına normal dışkılama paternleriyle karşılaştırılarak karar verilmelidir. Kabızlık tanısı konulduktan sonra kabızlığın ne kadar süredir devam ettiği, eşlik eden enkoprezis gibi ikincil durumların varlığı, hastanın günlük yaşamı ve aktivite geçmişi değerlendirilir. Anamnezde amaç kabızlığın fonksiyonel mi organik mi olduğunu saptamaktır. Anne, baba, bakıcı ve yaşı uygunsa çocuktan anamnez alınmalıdır. Anamnezde sorgulanması gereken bazı sorular tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Kabızlığı olan çocuklarda anamnez

ANEMNEZ	MUHTEMEL TANI
Mekonyum çıkışı 48. saatten sonra	Hirschsprung Hastalığı
Doğuştan olan veya infantil dönemde başlayan kabızlık.	Organik bir neden olma ihtimali yüksek. (Hirschsprung Hastalığı)
Diyette değişiklik sonrasında veya ishal sonrasında başlayan kabızlık.	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Tuvalet eğitimi sonrasında veya tetikleyici bir olay sonrasında kabızlık	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Tuvalet eğitimi sırasında problem varsa	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Dışkılama ağırlı mı?	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Yumuşak dışkı	İnfantil diskezi, Hirschsprung hastalığı gibi organik kabızlık nedenlerini düşündürür.
Dışkı tutma davranışı, Sert dışkı	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Dışkı topak topak veya tuvaleti tıkayacak şekilde sert ve hacimli	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.
Dışkıda kan varlığı	Kolit veya fonksiyonel kabızlık sonucunda oluşabilen anal fissür.
Tuvalet eğitimi olan çocuğun altına kaçırmaları mevcutsa	Fonksiyonel kabızlığı düşündürür.

Karın ağrısı, kilo kaybı, büyüme geriliği, nörolojik defisit, idrar kaçırma, rektal kanama, Hirschsprung hastalığı ile ilgili konjenital anomalilerin varlığı, ailede Hirschsprung hastalığı, kolorektal kanser veya inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü de dahil olmak üzere alarm semptomlar ve bulgular sorgulanmalıdır [186]. Alarm belirti ve bulgular tablo 17’de gösterilmiştir [3,175]. Bu bulgular saptanırsa daha ön planda organik nedenler düşünülmeli ve ileri tetkikler yapılmalıdır [175].

Anamnezde kabızlığı infantil diskeziden ayırt etmek gerekebilir. Diskezide dışkılama normal kıvamda olur ve dışkılama esnasında bebeklerde belirgin bir huzursuzluk ve stres vardır [175]

Tablo 17: Kabızlıkta alarm belirti ve bulgular

ANAMNEZ VE SEMPTOM	MUHTEMEL TANILAR
Mekonyumun ilk 48 saatte çıkmaması.	Hirschsprung Hastalığı, Anatomik İntestinal Obstruksiyon, Kistik Fibrozis,
Ailede Hirschsprung hastalık öyküsü.	Hirschsprung Hastalığı
Şiddetli karın şişliği	Hirschsprung Hastalığı, Kistik Fibrozis, İleus
Ateş, kusma ve ishal	Hirschsprung ilişkili enterokolit
İdrar kaçırma,	Nörolojik defisit (Saktal teratom), Psödoobstruksiyon
İnce, şerit şeklinde, kesik kesik dışkılama	Hirschsprung hastalığı, anal stenoz, konjenital anorektal malformasyon
Dışkıda kan görülmesi	Anal fissür, İSPA, İnflamatuvar Bağırsak hastalıkları, Enfeksiyöz Kolit, Hirschsprung ilişkili enterokolit
Büyüme gelişme geriliği	Hirschsprung Hastalığı, çölyak
Safıralı kusma	İleus
Anormal tiroit dokusu	Hipotiroidi

Anamnezde dışkının özelliklerinin tespiti de önemlidir. Dışkı özelliklerinin tespiti için Bristol kaka tablosu kullanılabilir [187]; Şekil 9’da Bristol kaka tablosu gösterilmiştir.

BRİSTOL KAKA TABLOSU			
	Tip 1	Ayrık sert parçalar	Aşırı kabız
	Tip 2	Hafif parçalı ve sosis gibi	Hafif kabız
	Tip 3	Sosis gibi ve yüzey çatlaklı	Normal
	Tip 4	Pürüzsüz, yumuşak sosis veya yılan gibi	Normal
	Tip 5	Düzgün kenarlı, yumuşak parçalar	Yetersiz lif
	Tip 6	Dağınık kenarlı, peltemsi kıvam	İnflamasyon
	Tip 7	Katı parça içermeyen sıvı kıvam	İnflamasyon

Şekil 9: Bristol kaka tablosu

2.5.3.2. Fizik muayene

Fizik muayene sırasında anemi bulguları, kilo kaybı, karında kitle, karaciğer büyümesi veya palpe edilebilen kalın bağırsak bulguları dikkat edilmesi gereken bulgulardır. Ayrıca, benign veya ciddi nörolojik, genitoüriner, gastrointestinal ve kas iskelet sistemi anomalilerinin eşlik ettiği spinal disrafizm bulguları değerlendirilmelidir. Ayrıntılı nörolojik muayene yapılarak spinal kord ve/veya otonom sinir sistemi disfonksiyonu araştırılmalıdır. Motor veya duyu kaybı, kremaster refleksi yokluğu, mesane disfonksiyonu, anormal kas tonusu, derin tendon refleksi yokluğu gibi bulgular görülebilir [188]. Rektal tuşe sırasında kabızlığa bağlı ortaya çıkan anal fissür tespit edilebilir ve anorektal gelişim anormallikleri, imperfore anüs tespit edilebilir [188]. Hirshsprung hastalığı düşünülen hastalarda sıkı anal kanal, boş rektum ve rektal muayene sonrası patlayıcı tarzda gaita yapma görülür. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda ise genel olarak rektum gaita ile doludur ancak rektumun boş olması fonksiyonel kabızlığı dışlamamaktadır. Asimetrik bir anal kanal nörolojik bir defsite işaret edebilir [189]. Fizik muayene bulguları ve bulgulara göre düşünelebilecek muhtemel tanılar tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18: Kabızlığı olan çocuklarda fizik muayene bulguları

FİZİK MUAYENE	MUHTEMEL TANI
Abdominal distansiyon	Organik hastalıkları düşündürür.
Ele gelen fekaloid	Fonksiyonel kabızlıkta da organik kabızlıkta da olabilir.
Suprapubik bölgede kitle	Rektumda dışkı kalması ile görülen bir bulgu. Sakral teratomda da olabilir.
Lumbosakral bölgede cilt değişiklikleri (Sakral gamze, sakral kıllanma)	Spinal malformasyonları düşündürür.
Kremastarik refleksin olmaması ve alt ekstremitte tonusu ve gücünde azalma	Nörolojik disfonksiyon düşündürür.
Anal sfinkter tonusunda artış	Hirschsprung hastalığını düşündürür.
Anal sfinkter tonusunda azalma	Nörolojik sebepleri düşündürür.
Anal muayene sonrasında fişkirir şekilde gaita çıkışı olması.	Hirschsprung hastalığını düşündürür

2.5.3.3. Laboratuvar

Alarm semptomları olmayan çocuklarda rutin laboratuvar testleri önerilmemektedir. Alarm semptomu olan veya altta yatan organik hastalık şüphesi olan çocuklarda yapılması gereken testler [177]:

- **İdrar tetkiki ve kültürü:** Özellikle dışkı kaçırma eşlik ediyorsa, rektumda fekal birikim varsa.
- **Tiroid testleri (serbest T4, TSH):** Büyüme geriliği varsa, refleksleri az saptanan santral sinir sistemi hastalığı öyküsü varsa
- **Çölyak taraması (doku transglutaminaz IgA):** Büyüme geriliği varsa
- **Elektrolitler ve kalsiyum:** Metabolik hastalık riski varsa
- **Kan kurşun düzeyi:** Pika öyküsü, nörogelişimsel problemler, kurşun maruziyeti risk faktörlerinden birisi varsa.
- **D vitamini düzeyi:** Raşitizm bulguları varsa

2.5.3.4. Radyoloji

Kabızlığın altta yatan nedenin anlaşılması amacıyla seçilmiş vakalarda karın grafisi, üst GİS baryumlu grafi, radyopak marker metodu, sintigrafik tetkikler, anorektal monometri testi, elektromiyografi (EMG) ve defekografi kullanılmaktadır [190].

Düz karın grafisi

İleus gibi acil cerrahi patolojilerin ayırıcı tanısı amacıyla kullanılır. Fonksiyonel kabızlığı değerlendirirken rutin olarak önerilmez. Seçilmiş olgularda eğer öykü ve fizik muayene ile bir ipucu elde edilmiyorsa fonksiyonel kabızlığı desteklemek açısından birikmiş dışkıyı göstermek için faydalı olabilir.

Gastrontestinal sistem baryumlu grafi

Özellikle Hirschsprung hastalığı için destekleyicidir. Eğer yenidoğan döneminden itibaren kabızlık varsa, mekonyum geçişi gecikmişse, anorektal muayene Hirschsprung hastalığını destekliyorsa önerilir.

Sindirim kanalı hastalıklarının çoğu iç yüzeyi oluşturan mukoza tabakasından gelişmektedir. Bu nedenle sindirim kanalı patolojisini tanımakta mukozal yüzeyin optimal değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu amacı sağlayabilmek için baryum mukozayı sıvar ve aynı zamanda toksik etki göstermez, sindirim kanalında emilim olmaksızın ilerler ve istenilen kontrastlığı sağlar. Ekonomiktir ancak içimi zor bir preparattır [191].

Kolonun kontrast çalışmaları kitle, megakolon, megarektum gibi anatomik anormalliklerin ayırt edilmesi için faydalı olabilir. Çocuklarda ciddi refrakter belirtiler varsa cerrahi müdahalelere kılavuz olmak için anatomi, kolonik uzunluk ve dilatasyon hakkında bilgi vermek için de kullanılır.

Vertebra grafileri

Spinal disrafı veya perianal alanda ya da alt ekstremitelerde nörolojik bozukluk kanıtı varsa lumbosakral vertebra düz filmi istenmelidir. Eğer nörolojik disfonksiyon varsa tethered kord veya spinal kord tümörlerini ekarte etmek için manyetik rezonans görüntüleme istenebilir [3].

Radyopak marker metodu

Radyopak materyallerin yutularak transferinin izlenmesi metodudur. Yutturulan materyallerin izlenmesi amacıyla hastadan ikinci ve beşinci gün direkt batın grafisi istenir. Normal bir sindirim sürecinde markerların %80'inin atılması beklenir. Kalan markerlar rektosigmoid bölgede gözlenir. Eğer markerlar grafilerde rektosigmoid bölgeye erişimde geç kalıyorsa ve proksimal kolonda birikiyorsa, yavaş kolon geçişi mevcuttur. Radyopak markerlar proksimalde birikmeyip, rektosigmoid alanda birikirse ve atılım bozukluğu mevcutsa fonksiyonel kabızlık düşünülür [192].

Gastrointestinal sistem sintigrafisi

Kabızlıkta kolon geçiş sürecinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi amacıyla indiyum 111 ile etiketlenmiş radyoizotop dietilentriamin pentaasetik asit, segmental kolon geçişinin belirlenebilmesi amacıyla oral yoldan verilir. 6, 24, 48 ve 72. saatlerde kolonun radyoaktif etkinliği ölçülür [193].

Anorektal manometri

Anorektal bölgenin fonksiyonlarının değişimini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Anorektal manometri incelemesi sol lateral dekubit pozisyonunda gerçekleştirilir. Maksimum anal istirahat basıncı (MAİB) ile rektoanal inhibitör refleksi (RAİR) değerlendirmeye alınır. Rektoanal inhibitör refleksi, rektuma yerleştirilen ölçüm kateteri balonunun 30 ml hava ile şişirilmesine anal sfinkterin 20 mmHg'dan daha fazla gevşeyerek cevap vermesi olarak değerlendirilir [194].

Elektromiyelografi(EMG)

Anal sfinkterlerin iğne elektrot yoluyla elektriksel özelliklerinin belirlenmesi anal sfinkter EMG olarak adlandırılır. Bu yöntemde fekal inkontinans tanısı almış hastalarda farklı bir elektriksel özelliğin varlığı kontrol edilir. Tek başına tanıda kullanılan bir yöntem değildir [195].

Defekografi

Anorektal bölge ve pelvis tabanı hastalıklarının morfolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirmesinde kullanılan etkili bir görüntüleme yöntemidir. Defekografi minimal invaziv, güvenli, ucuz ve basit bir görüntüleme yöntemidir. İşlem sırasında,

rektuma nişastalı 150-200 ml baryum verilerek, hasta istirahatte iken, sfinkterleri istemli kasarken, ıkınma ve defekasyon sırasında dinamik görüntüler elde edilir. Test süresi yaklaşık 10-15 dakikadır [196].

2.5.3.5. Tedavi

Alarm belirti veya bulguları olan hastalarda öncelikle organik nedenler araştırılmalıdır. Organik neden saptandığında bu nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır [177]. Organik bir neden düşünülüyorsa; alarm belirti ve bulguları yoksa amaç dışkılamanın normalleşmesi ve kabızlığın tekrarının önlenmesidir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile organik nedenler dışlandıktan sonra aile sakinleştirilip bu konuda eğitim verilmeli gerektiğinde diyet müdahaleleri yapıp ilaç tedavisi verilmelidir [163].

Kabızlık bazen besin alerjisinin de sonucu olabilir. Bebeklik döneminde kabızlığı olan ve klasik tedaviye yanıtız ve alerjiye ait diğer sistem bulguları olan bebeklerde (atopik dermatit, hışılı gibi) 2-4 haftalık süt ve süt ürünlerinden sakınma (anne sütü alınıyorsa anne diyetiyle, formula ile besleniyorsa yoğun hidrolize mama veya aminoasit formül kullanarak) önerilmektedir. Bu yöntemle kabızlık düzelirse daha sonra diyete tekrar süt ve süt ürünleri eklenerek tanı süreci tamamlanmalıdır. Tedaviye rağmen yanıt alınmadığı durumlarda ileri tetkikler gündeme gelmelidir (Hirschsprung hastalığı, nörointestinal displazi vb).

Tedavide öncelikle bebeklerin beslenmesi değerlendirilmeli ve düzenlenmelidir. Formül mama kullanan bebeklerde uygun formül süt hazırlanışını değerlendirmek gerekir. Formula ile beslenen bebeklerde formula içeriğinde palmitat içeren bitkisel yağ varsa kabızlık sık gözlenir. Palm yağları kalsiyum sabunlaşmasına neden olup kabızlığı indükler. Palm yağı olmayan formül mamalar kabızlık belirtilerini azaltır. Parsiyal whey hidrolizat, prebiyotik, probiyotik, sinbiyotik ve beta palmitatlı formulalar veya magnezyum içeriği yüksek mamalar kabızlık durumlarında yardımcı olabilir [191].

Sorbitol içeren meyve suları (şeftali, elma, erik) kabızlığa iyi gelir ancak dengezis beslenme riski oluşturur. Tamamlayıcı beslenmenin erken başlanmasına ishal ve karın ağrısına neden olabilir Bu nedenle önerilirken dikkatli olmak gerekir [197].

Sadece beslenme yaklaşımı yeterli değildir. Davranışsal yaklaşım, dengeli beslenme, yeterli sıvı tüketimi gereklidir. Bunlara rağmen tedavi edilemezde farmakolojik tedaviye geçilmelidir. Farmakolojik tedavide idame tedavisinden önce dışkı birikmesi tedavi edilmelidir. Aksi takdirde karın ağrısı, dışkı kaçırma ve gaz gözlenir. Oral polietilen glikol (PEG), enemalar, laktuloz, mineral yağlar dışkı birikmesini tedavisinde etkilidir [197]. Polietilen glikol 6 aylıktan sonra kabızlığı olan bebeklerde önerilebilir. Gliserin supposituvarlarla tedavi, akut rahatlatma ile sınırlandırılmalıdır. Enema ve oral mineral yağ kullanımından lipoid pnomoni riski nedeniyle mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Sert dışkının çıkarılması için oral elektrolit içeren polietilen glikol (PEG) yüksek dozda (1,5 g/kg/gün maksimum: 100g/gün) başlanıp 3-6 gün kullanılmalıdır. Sonra belirtilere göre dozu azaltılabilir (İdame dozu sert dışkı çıkarma dozunun yarısı olabilir.) PEG işe yaramazsa tedaviye stimulan laksatifler (lavman) eklenir. Küçük çocuk ve gençlerde PEG tolere edilemezse stimulan laksatif ile değiştirilebilir.

Sırt dışkı çıkarıldıktan sonra idame dozunda tedaviye devam etmek gerekir. Tedavi aylar sürebilir. Tedavinin ani kesilmemesi, tedrici azaltılıp sonra kesilmesi, kabızlığın tekrarlayabileceği konularında aileler bilgilendirilmelidir.

Kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları [3]:

- Dışkı boşaltılması için ilk basamak tedavi elektrolit içeren veya içermeyen oral polietilen glikol 1,5 gr/kg/gün dozunda 3-6 gün maksimum 100 gr/gün eğer PEG bulamazsa lavman günde 1 kez 3-6 gün.
 - **Bisakodil:**
 - **2-10 yaş:** 5 mg günde bir kez
 - **>10 yaş:** 5-10 mg günde bir kez
 - **Sodyum dokusat:**
 - **<6 yaş:** 60 ml
 - **>6 yaş:** 120 ml
 - **Sodyum fosfat:**
 - **1-18 yaş:** 2,5 ml/kg, maksimum:133 ml/doz
 - **Mineral yağ:**
 - **2-11 yaş:** 30-60 ml günde bir kez
 - **>11 yaş:** 60-150 ml günde bir kez

- İdame tedavisinde kullanılan ilaçlar:
 - **Polietileglükol 3350:**
 - 0,4-0,8 g/kg/gün (60-240 cc sıvı içerisinde, maksimum 17 gr)
 - **Sorbitol:**
 - 1 ml/kg 1-2 kez/gün (maks 30 ml)
 - **Laktüloz:**
 - 1 ml/kg (maksimum 60 ml/gün 1-2 kez/gün)
 - **Mineral Yağ:**
 - 1-3 ml/kg, 1 kez/gün maksimum 45 ml/gün
- Uyarıcı laksatifler:
 - **Senna:**
 - **1-2 yaş:** 1,25-2,5 ml bir veya iki kez/gün
 - **2-6 yaş:** 2,5- 3,75 ml bir veya iki kez/gün
 - **6-12 yaş:** 5-7,5 ml (veya 1-2 tablet) bir veya iki kez/gün
 - **12 yaş üstü:** 5-15 ml (veya 1-3 tablet) bir veya iki kez/gün
 - **Bisakodil:**
 - **2-12 yaş:** 1-2 tablet (veya 1/2-1 suppozituar), 1 kez/gün
 - **12 yaş üstü:** 1-3 tablet (veya 1 suppozituar), 1 kez/gün
 - **Gliserin fitil:**
 - **2-5 yaş:** 1 pediatrik suppozituar, 1 kez/gün
 - **6 yaş/erişkin:** 1 pediatrik suppozituar, 1 kez/gün

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik kabızlığı olan 3-18 yaş aralığındaki çocuklarda kan ve saç kurşun düzeylerini belirlemek, kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişkiyi gözlemlemek, sağlıklı çocuklar ile kabız olan çocuklardaki kurşun düzeylerini kıyaslamak ve kurşun maruziyetinin kabızlık etiolojisindeki yerini değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmamızda hastaları olgu grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırdık. Olgu grubuna Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniğine 01.02.2022-01.03.2023 tarihleri arasında kronik kabızlık şikayetiyle başvuran 3-18 yaş aralığındaki 84 çocuk dahil edildi. Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, farklı nedenlerle poliklinikte kan tahlili yapılması planlanan, kabızlık şikayeti ve kronik hastalığı olmayan 84 çocuk dahil edildi.

Kapsamlı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri yoluyla tüm katılımcılarda organik hastalıklar (Hipotiroidi, Çölyak, Hirschsprung, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, metabolik hastalıklar, karın ameliyatı sonrası kabızlık vb.) ekarte edildi. Ayrıca katı gıdalarla beslenen, yeterli sıvı tüketmeyen, kabızlık nedeninin yanlış beslenme alışkanlıkları olduğu düşünülen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. Çalışmaya katılmayı, kan örneği vermeyi kabul etmeyen hastalar ve kronik kabızlık etiolojisinde organik neden saptanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Bilgilendirilmiş gönüllü olur onam formu ektedir (Ek-1). Örnek alınan hastalar için hazırlanan demografik bilgi formlarına ebeveynlerin sigara içip içmediği, oturdukları evin kaç senelik olduğu, evde tadilat öyküsü olup olmadığı evin yakınlarında sanayi kuruluşu veya fabrika bulunup bulunmadığı, kullanılan içme suyunun nasıl temin edildiği, hastanın doğum bilgileri, güncel boy ve kilo bilgileri ve persantil değerleri, kabızlık yakınması varsa yakınmanın ne zaman başladığı, dışkılama sıklığı, kan tetkikleri alındıysa kalsiyum, ferritin ve d vitamini düzeyi not edildi. Demografik bilgi formu ektedir. (Ek-2)

Çalışma konusu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından 01.10.2021 tarihinde tez konusu olarak uygun bulundu.

Çalışmanın etik kurulu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 13.01.2022 tarih ve E-46716 sayılı kararı ile onaylandı. (Ek-3).

Çalışmamızın Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 24.02.2022 tarihli E-18245212-108-99-53026 sayılı karar ile desteklenmesi kararlaştırıldı. (Proje no:20220201). (Ek-4)

3.1. Numunelerin toplanması

Çalışmamızda örnekler çeşitli yayınlarda belirtilen uluslararası talimatlar kullanılarak toplanmış ve transfer işlemi gerçekleştirilmiştir.

Kan örneği, ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra ön kol veninden ilgi deri kısmı etil alkol ile silinerek tek kullanımlık vakumlu iğne uçları ile ağır metal içermeyen EDTA'lı tüplere en az 2 ml olacak şekilde alındı. Kan alım işlemi bu iş için ayrılmış ve temizlenmiş bir odada, deneyimli hemşirelerce

gerçekleştirildi. Tüpler +4°C ortam ısısına sahip buzdolabına yerleştirilerek, test gününe kadar buzdolabında saklandı. Test kodu: 384804, Sut Kodu L104870 olan kan kurşun seviyesi çalışılmak amacıyla hastanemizin anlaşmalı olduğu Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarına tüpler gönderildi.

Saç örneğinden kurşun seviyesi çalışılmak amacıyla çocukların saç örnekleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Bilimler Laboratuvarının belirlediği gibi; kafanın ense üst bölgesinden kurşun kalem kalınlığında, en az 0,3 gram olacak şekilde saçın kök kısmından makas ile alındı ve test gününe kadar plastik poşetlerde kuru ortamda muhafaza edildi. Saç örnekleri T.C. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Toksikoloji Laboratuvarına kurşun düzeyleri çalışılması amacıyla gönderildi.

3.2. Numunelerin analizi

Günümüzde metal analiz tayini için en çok tercih edilmekte olan yöntemler ICP-MS, AAS, GFAAS, ICP-O(A)ES'dir [198]. Araştırmamızda kan örnekleri T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesinin anlaşmalı olduğu Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrometrisi yöntemiyle; saç örnekleri T.C. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Toksikoloji Laboratuvarında ICP-MS yöntemiyle çalışıldı.

Kan örnekleri; T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesinin anlaşmalı olduğu Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarında 1000 µg/ml'lik kurşun stok standardından uygun dilüsyonlarla optimum çalışma aralığı olan 0,2-0,8 absorpsiyonları veren konsantrasyondaki standart çözeltiler elde edildi. Elde edilen çözeltiler vortekslendikten sonra grafit fırın içerisine 10 µl otomatik örnekleyici ile enjeksiyon yapıldı ve elektrotermal atomizasyon tekniği kullanılarak, elektrotermal grafit-fırın atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile otomatik kalibrasyon eğrisi çizdirildi. Böylece örneklerdeki kan kurşun düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar µg/dl olarak verildi.

Saç örneklerinden kurşun düzeyi T.C İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Toksikoloji Laboratuvarı'nda ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer) Thermo / X series 2 cihazı ile ölçüldü. ICP-MS ile numunelerdeki ağır metallerin belirlenme metodunda Hewlett-Packard Şirket Grubu kimyasal analiz klinik çalışma kılavuzu kullanıldı. Laboratuvara gelen saç

numunesinden 0,25 gr tartılarak, 5 ml HNO₃ ilave edildi ve mikrodalgaya (Cem MARS 5) verildi. Mikrodalga cihazında 600 Psi basınç ve 200 °C sıcaklığında çözme işlemi gerçekleştirildi. Mikrodalgadan alınan numune 25 ml'ye bidistile su ile tamamlandı, soğuduktan sonra polietilen tüplere aktarılarak ICP otomatik örnekleyciye dizildi ve ölçüm yapıldı.

3.3. Verilerin analizi ve istatistiksel yöntemler

Daha önceki çalışmalar temel alınarak %95 güven düzeyinde %80 güç ile (1,5 birimlik ortalama fark 3,5 birimlik standart sapma) bakıldığında her grup için minimum 84'er hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Veriler IBM SPSS 22,0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki dağılımı T testiyle, katagorik değişkenlerin gruplar arası dağılımı ki-kare testiyle yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama+/- standart sapma, frekans ve yüzde değerleri verildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 3-18 yaş aralığında toplam 168 çocuk dahil edildi. Çocuklar kabızlığı olan olgu grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. 84 çocuktan oluşan olgu grubunda 46 erkek (%54,8); 38 kız (%45,2); 84 çocuktan oluşan kontrol grubunda ise 45 erkek (%53,6), 39 kız (%46,4) bulunmaktadır. Çalışmamızdaki çocukların cinsiyete göre dağılımı tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Çalışmamızdaki çocukların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (%)	Kadın (%)
Toplam	91 (%54,2)	77 (%45,8)
Olgu Grubu	46 (%54,8)	38 (%45,2)
Kontrol Grubu	45 (%53,6)	39 (%46,4)

Çalışmamızdaki çocukların tamamının yaş ortalaması 7,22; olgu grubunun yaş ortalaması 7,21; kontrol grubunun yaş ortalaması 7,23'dür. Çalışmamızda her iki grup istatistiksel olarak eşleştirilmiş olarak saptandı (p=0,971). Çalışmamızdaki çocukların yaşlara göre dağılımı tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Çalışmamızdaki çocukların yaşlara göre dağılımı

	Ortalama±SD	Medyan (Q1-Q3)
Toplam	7,22±4,16	6 (4-10)
Olgu Grubu	7,21±4,15	6 (4-10)
Kontrol Grubu	7,23±4,20	6 (4-9)

Kabızlığı olan ve olmayan çocukların kurşun düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda en yüksek kan kurşun düzeyi 9,1 µg/dl; en yüksek saç kurşun düzeyi ise 9,83 µg/g olarak saptandı. Çalışmaya katılan 168 çocuğun kan kurşun düzeylerinin ortalaması 2,63 µg/dl; saç kurşun düzeylerinin ortalaması ise 1,07 µg/g olarak saptandı. Çalışmamıza katılan çocukların saç ve kan kurşun düzeyleri tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Çalışmamızdaki çocukların kan ve saç kurşun düzeyleri

Kurşun Düzeyi	Min-Max	Ortalama±SD	Medyan (Q1-Q3)
Kan (µg/dl)	0 - 9,1	2,63±1,87	2,2 (1,20-3,57)
Saç (µg/g)	0,02 – 9,83	1,07±1,26	0,79 (0,32-1,44)

Çalışmamızda kabızlığı olan olgu grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi ortalaması 3,66 µg/dl olarak saptanırken kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi ortalaması 1,61 µg/dl olarak saptandı. Olgu grubundaki çocukların kan kurşun düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Olgu ve kontrol gruplarının kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi tablo 22’de görülmektedir.

Tablo 22: Olgu ve kontrol grubunda kan kurşun düzeyinin değerlendirilmesi (µg/dl)

	Min-Max	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olgu Grubu	1 – 9,1	3,66±1,90	3,4 (2,2-4,97)	<0,001
Kontrol Grubu	0-5	1,61±1,13	1,45 (1-2,27)	

Çalışmamızda kabızlığı olan olgu grubundaki çocukların saç kurşun düzeyleri ortalaması 1,26 µg/g olarak saptanırken kontrol grubundaki çocukların saç kurşun düzeyleri ortalaması ise 0,88 µg/g olarak saptandı. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,801). Olgu ve kontrol gruplarının kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi tablo 23’de görülmektedir.

Tablo 23: Olgu ve kontrol grubunda saç kurşun düzeyinin değerlendirilmesi (µg/g)

	Min-Max	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olgu Grubu	0,02 – 9,83	1,26±1,67	0,72 (0,3-1,61)	0,801
Kontrol Grubu	0,04 – 2,81	0,88 ± 0,58	0,8 (0,33-1,38)	

Çalışmamıza katılan çocukların kan kurşun düzeylerini cinsiyetlere göre kıyasladığımızda erkeklerin kan kurşun düzeyi ortalaması 2,54 µg/dl saptanırken kızların kan kurşun düzeyleri ortalaması 2,74 µg/dl olarak saptandı. Çalışmamıza katılan erkek ve kızlar arasında kan kurşun düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. (p=0,508). Cinsiyete göre kan kurşun düzeyleri dağılımı tablo 24’de görülmektedir.

Tablo 24: Cinsiyete göre kan kurşun düzeyleri dağılımı (µg/dl)

CİNSİYET	N	Min-Max	Ort±SD	MEDYAN (Q1-Q3)	p
ERKEK	91	0-8,8	2,54±1,76	2,1 (1,2-3,3)	0,508
KADIN	77	0-9,1	2,74±1,99	2,5 (1,2-4,1)	

Çalışmamıza katılan çocukların saç kurşun düzeylerini cinsiyetlerine göre kıyasladığımızda ise erkeklerin ortalama saç kurşun düzeyi 0,88 µg/g saptanırken kızların ortalama saç kurşun düzeyi 2,74 µg/g olarak saptandı. Çalışmamızda kızların saç kurşun düzeyinin erkeklerin saç kurşun düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Cinsiyete göre saç kurşun düzeyleri dağılımı Tablo 25’de görülmektedir.

Tablo 25: Cinsiyete göre saç kurşun düzeyleri dağılımı (µg/g)

CİNSİYET	N	Min-Max	Ort±SD	MEDYAN (Q1-Q3)	P
ERKEK	91	0,02-9,83	0,88±1,21	0,47 (0,24-1,29)	<0,001
KADIN	77	0,07-8,62	1,29±1,28	1,14 (0,57-1,54)	

Çalışmaya katılan çocukların kurşun düzeylerinin yaşlarına göre değişimini değerlendirdiğimizde ise kan kurşun düzeyi ile çocukların yaşları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0,464$); saç kurşun düzeyi ile çocukların yaşları arasında anlamlı ($p<0,001$) negatif yönlü düşük dereceli ($r_s=0,3$) olacak şekilde bir ilişki bulundu. ($p<0,001$, $r_s=0,3$)

Çocukların kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak incelediğimizde ise kan ve saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,414$ $r_s=0,063$)

14 Mayıs 2021'de CDC bünyesinde bulunan LEPAC 5 µg/dl olan çocukların kan kurşun düzeyi referans değerini 3,5 µg/dl olarak güncellemiştir [8,11]. Olgu grubundaki çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması (3,66 µg/dl), referans değerinin üzerindeyken; kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması (1,61 µg/dl), referans değerinin altındadır. Çalışmamızda katılımcılar kan kurşun düzeylerine göre 3,5 µg/dl'nin üzerindeki ve altındaki olmak üzere iki ayrı katagoriye ayrıldı. Toplam katılımcıların % 26,8'i, olgu grubundakilerin % 48,8'i; kontrol grubundakilerin ise %4,8'inin kan kurşun düzeyinin referans değeri üzerinde olduğu görüldü. Kan kurşun referans değerine göre çalışmamızdaki çocukların dağılımı Tablo 26'de görülmektedir.

Tablo 26: Kan kurşun referans değerine göre çocukların dağılımı

KAN KURŞUN	OLGU GRUBU	KONTROL GRUBU	TOPLAM
<3,5 µg/dl	43 (%51,2)	80 (%95,2)	123 (%73,2)
≥ 3,5µg/dl	41 (%48,8)	4 (%4,8)	45 (% 26,8)

Kurşun maruziyeti risk etmenlerini belirlemek amacıyla çalışmamıza katılan çocukların yaşadıkları evin yaşını, evde tadilat öyküsünü ve kullanılan suyun hangi yolla elde edildiği sorgulandı. Çalışmamızdaki çocukların oturdukları evlerin

ortalamasının 19,11 yıl olduğu görüldü. Kabız olan çocukların oturdukları evlerin ortalama yaşları 20,4 yıl saptanırken, kontrol grubundakilerin oturdukları evlerin ortalama yaşları 17,7 yıl olarak saptandı. Oturulan evin yaşı ile kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocukların oturulan evin yaşına göre dağılımı tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların oturulan ev yaşına göre dağılımı

	n	Min-Max	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olgu Grubu	84	2 - 42	20,44±11,55	20 (10-30)	0,087
Kontrol Grubu	84	1- 50	17,79±12,07	15 (9,2-25)	
Toplam	168	1 - 50	19,11±11,85	15,5 (10-26,75)	

Çalışmamızdaki çocuklarda oturulan evin yaşı ile kurşun düzeyleri arasındaki değişim incelendiğinde; evin yaşı ile kan ($p<0,001$; $r_s=0,28$) ve saç ($p=0,02$ $r_s=0,179$) kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönlü zayıf dereceli bir ilişki olduğu saptandı.

Çalışmamızdaki çocuklar evlerinde tadilat olup olmadığına göre sınıflandırıldığında tüm çocukların % 30,4’ünde; kabız olanların %33,3’ünde; kabızlığı olmayan sağlıklı çocukların %27,5’inde evde tadilat öyküsü olduğu görüldü. Evdeki tadilat öyküsüyle kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocukların oturulan evdeki tadilat öyküsüne göre dağılımı tablo 28’de görülmektedir.

Tablo 28: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların tadilat öyküsüne göre dağılımı

	n	Tadilat olan ev (%)	Tadilat olmayan ev (%)
Olgu Grubu	84	28 (%33,3)	56 (%66,7)
Kontrol Grubu	84	23(%27,4)	61(%72,6)
Toplam	168	51(%30,4)	117 (%69,6)

Çalışmamızdaki çocukların evlerindeki tadilat öyküsüyle kurşun düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde evinde tadilat olmayanların kan kurşun düzeyleri ortalaması 2,52 µg/dl, saç kurşun düzeyleri ortalaması 1,08 µg/g olarak saptanırken; evinde

tadilat öyküsü olanların kan kurşun düzeyi ortalaması 2,89 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 1,03 µg/g olarak saptandı. Evinde tadilat öyküsü olan ve olmayan çocukların kan ve saç kurşun düzeylerine göre dağılımı tablo 29 ve 30’da görülmektedir. Çalışmamızda evde tadilat öyküsü olanların kurşun düzeyleri ortalamaları daha yüksek saptansa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Kan kurşun düzeyi için p=0,372; saç kurşun düzeyi için p=0,628)

Tablo 29: Tadilat öyküsünün kan kurşun düzeyine etkisi

Evde Tadilat Öyküsü	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	117	2,52±1,76	2,1 (1,3-3,45)	0,372
Olanlar	51	2,89±2,08	2,5 (1,2-3,9)	

Tablo 30: Tadilat öyküsünün saç kurşun düzeyine etkisi

Evde Tadilat Öyküsü	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	117	1,08±1,19	0,81 (0,33-1,44)	0,628
Olanlar	51	1,03±1,42	0,64 (0,3-1,44)	

Çalışmamızdaki çocukları kullanılan içme suyunun şekline göre sınıflandırdığımızda çocukların % 7,1’inin direkt çeşme suyunu, % 52,4’ünün çeşme suyunu filtre yardımıyla kullandığını, % 40,5’inin ise marketten hazır olarak alınan suyu kullandığını saptadık. Kabız olan ve olmayan gruptaki çocuklar karşılaştırıldığında evde kullanılan içme suyuyla kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocukların kullanılan içme suyuna göre dağılımı tablo 31’de görülmektedir.

Tablo 31: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların içme suyuna göre dağılımı

	n	Çeşme Suyu (%)	Filtreli Çeşme Suyu (%)	Hazır Su (%)
Olgu Grubu	84	6 (%7,1)	47 (%56)	31(%36,9)
Kontrol Grubu	84	6 (%7,1)	41 (%48,8)	37 (%54,4)
Toplam	168	12 (%7,1)	88 (%52,4)	68 (%40,5)

Çalışmamızda kullanılan içme suyunun şekline göre kurşun düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde direkt çeşme suyunu kullananların kan kurşun düzeyi ortalaması 2,77 µg/dl saç kurşun düzeyi ortalaması 1,15 µg/g; çeşme suyunu filtre yardımıyla kullananların kan kurşun düzeyi ortalaması 2,72 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 1,1 µg/g; hazır olarak alınan suyu kullananların kan kurşun düzeyi ortalaması 2,50 µg/dl saç kurşun düzeyi ortalaması 1,02 µg/g olarak saptandı. İçme suyunun şekline göre sınıflandırılan çocukların kan ve saç kurşun düzeyleri dağılımı tablo 32 ve 33’de görülmektedir. Çalışmamızda içme suyu şekli ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Kan kurşun düzeyi için p=0,683; saç kurşun düzeyi için p=0,656)

Tablo 32: İçme suyuna göre sınıflandırılan çocukların kan kurşun düzeyleri dağılımı

Kullanılan Su Şekli	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Çeşme Suyu	12	2,77±1,26	2,5 (2,02-3,5)	0,683
Filtreli Çeşme Suyu	88	2,72±2,07	2,35 (1,1-3,75)	
Hazır Su	68	2,50±1,69	2,1 (1,2-3,45)	

Tablo 33: İçme suyuna göre sınıflandırılan çocukların saç kurşun düzeyleri dağılımı

Kullanılan Su Şekli	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Çeşme Suyu	12	1,15±1,21	0,77 (0,28-1,7)	0,656
Filtreli Çeşme Suyu	88	1,10±1,15	0,63 (0,28-1,43)	
Hazır Su	68	1,02±0,78	0,87 (0,35-1,42)	

Çalışmamızda çocuklar ebeveynlerinde sigara içme öyküsü olup olmadığına göre sınıflandırıldığında tüm çocukların % 49,4’ünde; kabız olanların %47,6’sında; kabızlığı olmayan sağlıklı çocukların %51,2’sinde sigara içen en az bir ebeveynin olduğu görüldü. Sigara içme öyküsüyle kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin sigara içme durumuna göre dağılımı tablo 34’de görülmektedir. Olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında ebeveynin sigara içme durumu açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,643)

Tablo 34: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynlerinin sigara içme durumuna göre dağılımı

	n	Sigara içen ebeveyni olan (%)	Sigara içen ebeveyni olmayan (%)
Olgu Grubu	84	40 (%47,6)	44 (%52,4)
Kontrol Grubu	84	43 (%51,2)	41(%48,8)
Toplam	168	83 (%49,4)	85 (%50,6)

Çalışmamızdaki çocukların ebeveynlerinin sigara içme durumu ile kurşun düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içen ebeveyni olan çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması 2,47 µg/dl, saç kurşun düzeyleri ortalaması 1,19 µg/g olarak saptandı; sigara içen ebeveyni olmayanların ise kan kurşun düzeyi ortalaması 2,79 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 0,95 µg/g olarak saptandı. Ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların kan ve saç kurşun düzeylerine göre dağılımı tablo 35 ve 36’da görülmektedir. Çalışmamızda ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Kan kurşun düzeyi için p=0,354; saç kurşun düzeyi için p=0,655)

Tablo 35: Ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların kan kurşun düzeylerine göre dağılımı

Sigara İçen Ebeveyn	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	85	2,79±1,89	2,1 (1,3-3,85)	0,354
Olanlar	83	2,47±1,84	2,3 (1,1-3,5)	

Tablo 36: Ebeveyni sigara içen ve içmeyen çocukların saç kurşun düzeylerine göre dağılımı

Sigara İçen Ebeveyn	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	85	0,95±0,9	0,81 (0,31-1,44)	0,655
Olanlar	83	1,19±1,54	0,71 (0,32-1,44)	

Çalışmamızdaki çocuklar evlerine yakın fabrika veya sanayi kuruluşu bulunmasına göre sınıflandırıldığında tüm çocukların % 14,9’unda; kabız olanların %14,3’ünde; kabızlığı olmayan sağlıklı çocukların %15,5’inde evlerinin yakınlarında fabrika veya

sanayi kuruluşu olduğu görüldü. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki çocukların evlerinin yakınlarında fabrika veya sanayi kuruluşu olup olmadığına göre dağılımı tablo 37’de görülmektedir. Olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında evlerine yakın fabrika veya sanayi kuruluşu bulunması açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,828)

Tablo 37: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre dağılımı

	n	Yakınlarda sanayi kuruluşu olan (%)	Yakınlarda sanayi kuruluşu olmayan (%)
Olgu Grubu	84	12 (% 14,3)	72 (% 85,7)
Kontrol Grubu	84	13 (% 15,5)	71 (% 84,5)
Toplam	168	25 (% 14,9)	143 (% 85,1)

Çalışmamızdaki çocukların evlerine yakın fabrika veya sanayi kuruluşu bulunmasının kurşun düzeylerine etkisi incelendiğinde evine yakın sanayi kuruluşu veya fabrika olmayanların kan kurşun düzeyleri ortalaması 2,63 µg/dl, saç kurşun düzeyleri ortalaması 1,10 µg/g olarak saptanırken; evine yakın sanayi kuruluşu veya fabrika olanların kan kurşun düzeyi ortalaması 2,66 µg/dl, saç kurşun düzeyi ortalaması 0,89 µg/g olarak saptandı. Evine yakın fabrika ve sanayi kuruluşu olan ve olmayan çocukların kan ve saç kurşun düzeylerine göre dağılımı tablo 38 ve 39’da görülmektedir. Çalışmamızda evine yakın fabrika veya sanayi kuruluşu olan ve olmayan iki grubun kurşun düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Kan kurşun düzeyi için p=0,792; saç kurşun için p=0,522)

Tablo 38: Evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre sınıflandırılan çocukların kan kurşun düzeyleri dağılımı

Evde Tadilat Öyküsü	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	143	2,63±1,83	2,2 (1,2-3,8)	0,792
Olanlar	25	2,66±2,11	2,3 (1,25-3,2)	

Tablo 39: Evlerine yakın sanayi kuruluşu bulunmasına göre sınıflandırılan çocukların saç kurşun düzeyleri dağılımı

Evde Tadilat Öyküsü	n	Ort±SD	Medyan (Q1-Q3)	p*
Olmayanlar	143	1,1±1,32	0,8 (0,32-1,44)	0,522
Olanlar	25	0,89±0,82	0,64 (0,27-1,22)	

5. TARTIŞMA

Kabızlık, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik başvurularının %3'ünü, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır [1,2]. Kabızlık; çocuklar, aileler, ülke ekonomisi, doktorlar için çözülmesi gereken bir sorundur ve bu sorunun nedeninin bulunup tedavisi edilmesi gerekmektedir. Kabız olan çocukların sadece %5'inde organik bir neden bulunabilmektedir. Çoğunluğu oluşturan %95'inde ise organik bir neden bulunmamaktadır [3]. Kabızlığın görece az olan organik nedenleri arasında; anatomi, genetik, alerji, motor aktivite bozukluğu, hatalı alışkanlıklar, çevresel ağır metal maruziyeti gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır [4,5]. Ağır metaller arasında en fazla suçlanan ise kurşundur ve kurşun maruziyeti kabızlığın önlenemez nedenleri arasında yerini almaktadır. Çalışmamızda kronik kabızlık etiolojisini aydınlatmak için kabızlığı olan ve sağlıklı çocukların kan ve saç kurşun düzeyleri değerlendirildi. Olgular grubundaki kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması 3,66 µg/dl olarak saptanırken kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması ise 1,61 µg/dl olarak saptandı. Her iki grubun kan kurşun düzeyleri kıyaslandığında kabızlığı olan grubun kan kurşun düzeyinin olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). 2020 yılında Nergiz Sevinç ve arkadaşlarının Karabük'te 4-18 yaş aralığındaki 204 çocukta fonksiyonel bağırsak hastalıklarındaki kan ve fekal kurşun seviyelerinin değerlendirildiği çalışmada kan kurşun düzeyi fonksiyonel bağırsak hastalığı olan grupta 5,12 µg/dl saptanırken kontrol grubunda 1,77 µg/dl olarak saptanmıştır [12]. Bizim çalışmamızda Karabük'teki çocuklara göre kan kurşun düzeylerinin daha düşük saptandığı görüldü. Bu duruma sebep olarak Karabükte kömür üretimi nedeniyle sanayi kuruluşu ve fabrikaların daha fazla olması suçlanabilir ancak bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağlık üzerine olumsuz etkisi en fazla olan ağır metal kurşundur ve kurşun maruziyeti önlenebilir bir halk sağlığı sorunudur. Maruziyeti erken tanımak ve önlem alabilmek çok önemlidir. Kurşundan etkilenen çocuklarda etkilenmenin başlangıcında genellikle semptom görülmediğinden tanı çok büyük oranda klinik bulgular oluşmadan önce yapılan taramalar neticesinde konulmaktadır [56]. Bu nedenle kurşundan etkilenen çocukların tamamına ancak tarama programlarıyla tanı konulabilir. CDC bünyesinde bulunan LEPAC, çocuklarda tarama amacıyla 12 ve 24 aylıkken iki kez kurşun düzeyi bakılmasını önermektedir. Eğer çocuk 24 aylık olduğunda hiç bakılmadıysa 72 aylık olana kadar bir kez bakılmasını, tarama yapılamayanlarda ise en azından yüksek riskli grupların belirlenerek yüksek riskli grupta kan kurşun düzeyi bakılmasını önermektedir [8,154]. Ülkemizde ise ulusal bir tarama programı mevcut değildir. Çalışmamıza 3-18 yaş aralığındaki çocuklar dahil edilmiştir çünkü bu yaş grubu CDC'nin önerdiği tarama programındaki yaş grubununun bittiği dönem yani taranmayan çocukların değerlendirildiği yaş aralığıdır. Çalışma sonuçlarımız tarama dönemi sonrası yaşlardaki çocukların kurşun düzeylerinin belirlenmesi ve taramaların etkinliğinin araştırıldığı çalışmalara katkıda bulunabilmesi açısından önemlidir.

Ülkemizde bir tarama programı olmaması nedeniyle kurşun ile ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıda kişiyi kapsamaktadır ve bu çalışmalar bölgesel kalmaktadır [179-185]. Bu nedenle ülkemizdeki kurşun maruziyetinin gerçek boyutları kesin olarak bilinmemektedir. Ancak ülkemizde risk etmenleri yüksektir ve bu sorunun üzerinde durulması gerekmektedir. Çocuklarımızı kurşunun olumsuz etkilerinden korumak için toplumumuzun kurşun maruziyetini belirlemeye yönelik daha geniş çaplı taramalar yapılması gerekmektedir.

CDC bünyesinde bulunan LEPAC 14 Mayıs 2021 tarihinde 5 µg/dl olan çocukların kan kurşun referans değerini 3,5 µg/dl (0,17 µmol/l) olarak güncellemiştir. Bu alt sınırlara rağmen güvenli kan kurşun düzeyinin olmadığını ve çok düşük kurşun düzeylerinin bile nörogelişimsel etkilere neden olduğunu belirtmiştir. Çocuklarda kurşun miktarı ölçülemeyecek düzeye, hatta sifıra indirilmeye çalışılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerdiği normal kan kurşun düzeyi "0" dır [134,135]. Çalışmamızda olgu grubundaki çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması (3,66 µg/dl) referans değerinin üzerinde saptanırken, kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyleri ortalaması (1,61 µg/dl) referans değerinin altında saptandı.

Çalışmamızda katılımcılar kan kurşun düzeylerine göre 3,5 µg/dl'nin üzerindeki ve altındaki olmak üzere iki ayrı kategoriye ayrıldı. Toplam katılımcıların % 26,8'i, olgu grubundakilerin % 48,8'i; kontrol grubundakilerin ise %4,8'inin kan kurşun düzeyi 3,5 µg/dl üzerinde saptandı. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyinin referans değeri üzerinde çıkma olasılığı sağlıklı kontrol grubuna göre 10 kat daha fazla olduğu sonucu çıktı. Bu durum kurşun maruziyetinin kronik kabızlık etiolojisinde kurşunun önemini ve akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Ülkemizde kurşun maruziyetini belirlemek için uygulanan bir tarama programı olmadığından, riskli grupta bulunan çocukların sayısı oldukça fazla olmasına rağmen çocukların çok büyük kısmında kurşun düzeyi bakılmamaktadır. Dolayısıyla ülkemizde kurşun maruziyeti olan çocuklara yeterince tanıtı konulamamaktadır. Çalışmamızın verilerine göre ülkemizde kabızlık şikayetiyle polikliniklere başvuran ve kabızlık etiolojisi saptanamayan hastaların %48,8'inde kan kurşun düzeyi referans değerinden yüksek saptanmıştır. Yani kabızlığı olan her iki hastadan birinin kan kurşun düzeyi yüksek çıkmaktadır. Bu nedenlerle kabızlık etiolojisi bilinmeyen çocuklardan kan kurşun düzeyi bakılarak kurşun maruziyeti olan çocukların erken teşhis edilebilmesi sağlanabilir ve kurşunun özellikle nörolojik olumsuz etkileri oluşmadan maruziyetin önüne geçilebilir.

Dünyada ve ülkemizde kabız olan çocuklarda kurşun maruziyetinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada fonksiyonel bağırsak hastalıklarındaki kan ve fekal kurşun seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada kan kurşun seviyesi fonksiyonel bağırsak hastalığı olan grupta 5,12 µg/dl saptanırken kontrol grubunda 1,77 µg/dl olarak saptanmıştır. Fonksiyonel bağırsak hastalıkları olan grup ise alt kategorilere ayrılmış ve en yüksek kan kurşun değerleri 12,29 µg/dl olarak fonksiyonel kabızlık olan grupta bulunmuştur [12]. Bizim çalışmamızda ise kan kurşun düzeyleri kabızlığı olan grupta 3,66 µg/dl iken sağlıklı kontrol grubunda 1,61 µg/dl olarak saptanmış ve kan kurşun düzeyinin kabızlık olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

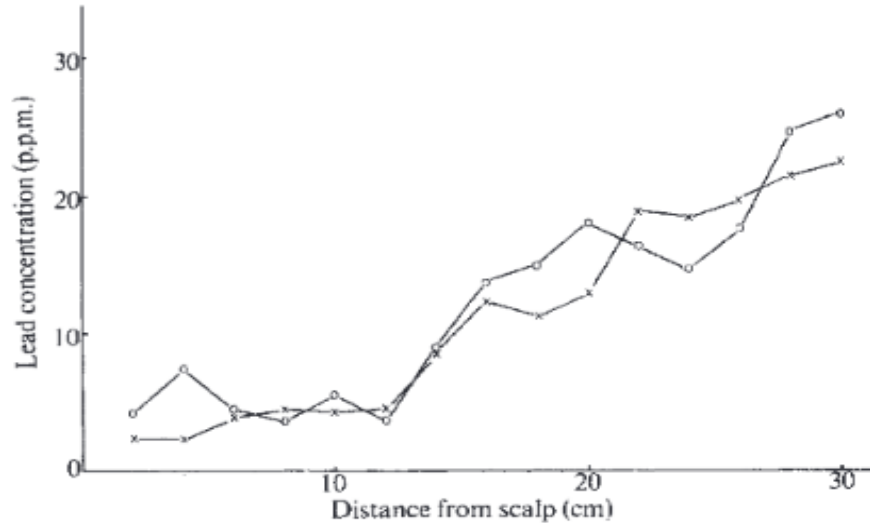
Kandan kurşun ölçümü altın standart test olsa da ölçülen kan kurşun düzeyi ile kurşun temasının uzun süreli bir maruziyete mi kısa süreli fakat yüksek miktardaki

bir maruziyete mi bağılı olduğu ayrımını yapmak mümkün değildir. Kurşunun % 95' i mineralize dokularda depolanırken kalan % 5'lik kısmı organlar ve kan gibi diğer kısımlara dağılır. Görüldüğü gibi kandaki miktar toplam kurşun yükünün küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve toplam kurşun düzeyininin iyi bir yansıması olmayabilir [13,14]. Bu nedenlerle kan dışında farklı örneklerden de kurşun seviyesi çalışılması ihtiyacı doğmuştur [15]. Oldukça kolay toplanması, laboratuvara transferinde ve depolanmasında sorun yaşanmaması, düşük maliyetli olması nedeniyle kan kurşun düzeyine alternatif olarak saç kurşun düzeyi ölçülebilir. Bu nedenle biz de çalışmamızda kan numunelerinin yanında saç numunelerinden de kurşun düzeyi çalıştık. Çalışmamızda kontrol grubundaki çocukların saç kurşun düzeyi ortalaması 0,88 µg/g saptanırken kabızlığı olan çocukların saç kurşun düzeyi ortalaması ise 1,26 µg/g olarak saptandı. Ancak kabızlığı olan ve olmayan iki grup arasında saç kurşun düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum saçta kurşun depolanmasının belki uzun yıllar içinde olabileceği ve çocuk hastaların yaşlarının henüz birikim için yeterli olmamasından, saç kurşun düzeyinin çevresel etmenlerden, eksojen kurşun partiküllerinden etkilenmesinden kaynaklanabilir.

Kan ve saç kurşun düzeyleri arasında kesin bir konsensüs olmasa da aralarında ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin Nowak ve arkadaşları Polonya'da metal teması olan ve olmayan iki farklı bölgede yaptıkları çalışmada kurşun ve kadmiyum düzeylerini saç, tırnak ve dişte ölçmüşlerdir. Sadece saçtaki kurşun miktarının iki farklı bölgede istatistiksel olarak farklı olduğunu bulmuşlar, saç ile kan kurşun düzeyleri arasında ilişki saptamışlar ve saç kurşun düzeyinin iyi bir göstere olabileceğini ileri sürdüler [18]. Bizim çalışmamızda ise kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde her iki materyalin kurşun düzeyi arasında anlamlı bir ilişki varlığı saptanmadı ($p=0,41$ $r_s=0,06$).

Saç örneğinin avantajlarının yanında eksojen kontaminasyon riski olması; alınacak saç örneğinin uzunluğu, miktarı veya kafa derisi üzerindeki konumu konusunda fikir birliği olmaması; referans aralıklarının belirlenememesi dezavantajlarıdır. Saçtan kurşun ölçümü yapılırken en önemli sorunlardan birisi de ölçülen kurşunun endojen kaynaklı mı eksojen kaynaklı mı olduğunun ayırt edilmesi gerekliliğidir. Tozlar aracılığıyla eksojen kurşun partikülleri saçta yapışmaktadır. Eksojen kurşunun uzaklaştırılması amacıyla saçın yıkandığı çeşitli yöntemler mevcuttur ancak eksojen kurşunun tamamen uzaklaştırıldığı altın standart bir yıkama yöntemi mevcut değildir.

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansının önerdiği saç yıkama yönteminin eksojen kurşunu saçtan tamamen uzaklaştırmak için yetersiz kaldığını Morton ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada göstermiştir [199]. Daha çok zeminde bulunan tozlar aracılığıyla eksojen kurşun partikülleri saçın özellikle distal kısmına yapışmaktadır ve klasik yöntemlerle saçlardan eksojen kurşun tam olarak çıkarılamamaktadır. Renshaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı bireyin tek bir saç telinin distalindeki kurşun konsantrasyonu proksimaline göre daha fazladır yani saç örneğinde skalpe uzaklık arttıkça kurşun konsantrasyonu artmaktadır (Şekil 10). Bu durum vücuda alınan endojen kurşunun yanısıra eksojen kurşunun da saçta bulunması ile açıklanmaktadır [200].



Şekil 10: Saç telinin distali ve proksimali arasındaki kurşun konsantrasyonu [200]

Saç kurşun düzeyinin daha önce yapılan birçok çalışmada yaş, cinsiyet, saç rengi, sigara içme, ekolojik faktörlerden (coğrafik, ırk/etnik) etkilendiği görülmektedir [16]. Schuhmacher'in yaptığı İspanya'nın Tarragona Eyaletinde yaşayan 478 okul çocuğunun saçlarında kurşun konsantrasyonlarının araştırıldığı çalışmada kızların saç kurşun konsantrasyonları erkeklerden yüksek saptandığı ve saç kurşun konsantrasyonlarının yaşla birlikte azaldığı görülmüş ve bu sonuçların daha önce yapılan çalışmalarla benzer olduğu belirtilmiş [201]. Aynı şekilde Wolfsperger ve arkadaşlarının genç sağlıklı yetişkinlerde yaptığı çalışmada Viyana'da yaşayan kızların saçlarındaki kurşun konsantrasyonlarının erkeklerden yüksek saptandığı görülmüş ($p < 0,05$) [116]. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetler arasında kan kurşun

düzelelerine göre anlamlı bir fark saptamazken; saç kurşun düzeylerinin kızlarda erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Kan kurşun düzeyleri arasında fark saptanmazken saç kurşun düzeyleri arasında fark saptanmasının nedeni olarak saçta biriken eksojen kurşun partikülleri nedeniyle olabileceği düşünöldü. Eksojen kurşun partiküllerinin birikme miktarının skalptan uzaklaştıkça ve distalde arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [199]. Bu nedenle, kızların uzun saçlarında eksojen kurşunun erkeklere göre daha fazla biriktiği tahmin edilmektedir. Bu durumun da kızların saç kurşun düzeylerinin erkeklerden fazla olmasını çalışmamızda açıklayabileceğini düşündük. Saç kurşun düzeyinin yüksek olması kızların kurşun maruziyetinin erkeklerden fazla olduğu anlamına gelmemektedir çünkü her iki cinsiyet arasında endojen kurşun maruziyetini gösteren kan kurşun düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kan kurşun düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0,41$); saç kurşun düzeyi ile çocukların yaşları arasında anlamlı negatif yönlü düşük dereceli olacak şekilde bir ilişki bulundu. ($p<0,001$, $r_s=0,3$). Yani kan kurşun düzeyleri yaştan etkilenmezken saç kurşun düzeyleri küçük çocuklarda büyük çocuklara göre yüksek saptandı. Literatürde de çeşitli çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde saç kurşun düzeyinin yaş küçöldükçe arttığı göröldü [16,199-201]. Cinsiyetteki duruma benzer şekilde kan kurşun düzeyi etkilenmezken saç kurşun düzeyinin etkilenmesinin, saçta yapışan eksojen partiküllerden kaynaklanabileceğini düşündük. Bu sonuçların ortaya çıkmasına küçük çocukların zemin ile daha fazla temas halinde olması ve saçlarına daha fazla eksojen kurşun partikülü yapışması neden olmuş olabilir. Saç kurşun düzeyleri ve saçta yapışan eksojen kurşun partiküllerinin çalışıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Toplumdaki kan kurşun düzeyinin taranarak belirlenmesinin ve kurşun maruziyetinin değerlendirilmesinin yanısıra çevresel analizlerin de yapılması, toplumumuz için risk etmenlerinin ve kurşun maruziyet kaynaklarının belirlenmesi, acil önlemlerin alınması gerekmektedir. Kurşun maruziyet kaynakları ve risk etmenleri belirlenip önlem alındığında kurşun maruziyetinin dramatik bir şekilde azaldığı tarihte benzinden kurşunun çıkarılmasının ardından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ülkemizde kurşunlu benzinin kaldırılmasının ardından özellikle araç trafiğinin yoğun olduğu bölgelerde yapılan araştırmalarda çocukların kan kurşun düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı görölmüştür. Örneğın; 1987 yılında, Ankara'da Vural ve

Güvendik'in yaptığı bir araştırmada çocukların ortalama kan kurşun düzeyi 19,35 µg/dl saptanırken, aynı ilde 2003 yılında Kısmet ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 3,67 µg/dl olarak saptanmıştır. 2000 yılında, İstanbul'da yaşayan çocukları kapsayan çalışmalarda ortalama kan kurşun düzeyleri 8,4 µg/dl iken, 2013 yılında bu değer başka bir çalışmada 1,84 µg/dl olarak saptanmıştır [180-185]. Bizim yaptığımız çalışmada İstanbulda yaşayan sağlıklı çocukların ortalama kan kurşun düzeyi 1,61 µg/dl olarak saptanmış olup 2013 yılına göre azaldığı görülmüştür ancak kurşun maruziyetinin araştırıldığı daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

ABD'de yapılan araştırmalara göre 1940'larda benzinden kurşunun kaldırılmasının ardından en önemli maruziyet kaynağı kurşun içeren boyalar olmuştur ve kurşun içeren boyaların kullanıldığı yıllarda Amerikan toplumunda ciddi sorunların yaşanmasıyla bu boyalar 1978 yılında yasaklanmıştır. Benzinden ve ardından boyalardan kurşunun kaldırılmasıyla ABD'de 1-5 yaş arası çocukların kan kurşun düzeylerinde belirgin düşüşler görülmüştür. Kan kurşun düzeyi 1976-1980 yıllarında 15 µg/dl iken, 1988-1991 yılları arasında 3,6 µg/dl'ye, 1999'da 1,9 µg/dl'ye, 2016'da 0,9 µg/dl'a gerilemiştir [173]. CDC, boyalardan kurşunun yasaklandığı 1978 yılından önce yapılan binalarda oturanları riskli olarak belirlemiştir. Dünya Sağlık Örgütünden alınan veriler ise 30 Haziran 2022 tarihi itibarıyla ülkelerin %45'i kurşunlu boyaların üretimi, ithalatı, satışı ve kullanımına ilişkin yasal olarak bağlayıcı kontrollere sahip olduklarını doğrulamıştır ve bu ülkeler Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır. Ancak ülkemiz içeriğinde kurşun bulunan boyaların kısıtlanması ve yasaklanmasına yönelik çalışmaları yapan ülkeler listesinde yer almamaktadır [49]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ülkemizdeki kan kurşun düzeyi ortalaması ABD'deki çalışmalarda elde edilen kan kurşun düzeyi ortalamasından yüksektir. Bu durum henüz yasal zorunluluk olmadığı için kurşunlu boyaların hala ülkemizde kullanılıyor olmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak ülkemizdeki çocuklar kurşun maruziyeti açısından hala risk altındadır ve ülkemizde de en kısa zamanda kurşun içeren boyalarla ilgili yasal düzenleme yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda evlerde kullanılan boyaların kurşun maruziyeti üzerine etkisinin araştırılması amacıyla çocukların oturdukları evin yaşı ve evdeki tadilat öyküsü sorgulandı. Oturulan evin yaşı ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasındaki değişim incelendiğinde; evin yaşı ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli olan bir iliski olduğu ve ev yaşı arttikça evlerde yaşıyan çocukların kurşun düzeylerinin de arttığı görüldü. (Kan kurşun düzeyi için: $p<0,001$; $r_s=0,28$) ve (saç kurşun düzeyi için: $p=0,02$ $r_s=0,179$). Bu veriler CDC'nin belirttiği eski evlerde oturan çocukların kurşun maruziyeti açısından daha fazla risk altında olduğu bilgisini desteklemektedir. Sonuç olarak eski evlerde oturan çocukların kurşun maruziyeti açısından riskli grupta oldukları unutulmamalıdır.

Çocukların yaşadıkları evde tadilat öyküsü olup olmadığı sorgulandığında ise çalışmamızdaki çocukların %30,4' ün evinde bir kez de olsa tadilat olduğu görüldü. Çalışmamızda, evleri tadilat görenlerin kurşun düzeyleri ile tadilat görmeyenlerin kurşun düzeyleri arasındaki fark incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

CDC kurşun maruziyet kaynakları arasında evde kullanılan içme sularını da göstermektedir ve bunun nedeni olarak da kurşun borularla evlerimize gelen sular suçlanmaktadır. Çalışmamızda çocuklar, içme suyu olarak kullanılan sulara göre 3 katogoriye ayrıldı. Bu katagorileri; çeşmeden gelen suyu direkt içme suyu olarak kullananlar, çeşmeden gelen suyu arıtma cihazından geçirdikten sonra kullananlar ve çeşme suyu kullanmayan, marketten hazır olarak veya damacana ile gelen suyu kullananlar oluşturdu. Çalışmamızda içme suyu şekli ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliski saptanmadı. Bu sonucun ortaya çıkmasında ülkemizde su tesisatında kurşun içeren boruların kullanımının azalmış olması etkili olmuştur.

Kurşun maruziyetinde sigara ve sigara dumanı da suçlanmaktadır. Wolfsperger ve arkadaşlarının genç sağlıklı yetişkinlerde yaptığı çalışmada sigara içenler ve içmeyenlerin saç kurşun düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içenlerin saç kurşun düzeyi içmeyenlerden anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı ($p<0,005$) [116]. Bizim çalışmamızda sigara içen ebeveyni olan çocuklar ile sigara içen ebeveyni olmayan çocukların saç ve kan kurşun düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. (Kan kurşun düzeyi için $p=0,354$; Saç kurşun düzeyi için $p=0,655$). Ebeveynin içtiği sigaranın çocukların kurşun düzeylerinin artmasına neden olmamasında ailelerin çocuklarıyla aynı ortamdayken sigara içmemesi ve çocukların sigara dumanına direkt maruz kalmamasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak kronik kabızlığı olan çocuklarda kurşun maruziyetinin belirlenmesi ve taranması amacıyla kan kurşun düzeyinin kullanılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatindeyiz. Literatürde kan ve saç kurşun düzeyinin çocuklarda birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır. Çocuklarda kronik kabızlık etiolojisinin saptanmasında, kan ve saç kurşun düzeyinin birlikte değerlendirildiği çalışma ise yoktur. Çalışmamız bu konuda bir ilk olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmamızda kısıtlı sayıda çocuk incelenmiştir. Ülkemizde ulusal bir tarama programının yanısıra kurşun maruziyet kaynaklarının değerlendirileceği, farklı yöntemlerle bakılan kurşun düzeylerinin kronik kabızlık etiolojisindeki rolünün belirleneceği daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kabızlığı olan ve olmayan 3-18 yaş aralığındaki çocukların kurşun düzeylerini kıyaslamak, kurşun maruziyetinin ülkemizdeki durumunu ve kabızlık etiolojisindeki yerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmamızda kabızlığı olan grubun kan kurşun düzeyinin olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Bu verilere göre ülkemizde kabızlık şikayetiyle başvuran hastalarda kurşun maruziyeti unutulmamalı, maruziyet açısından riskli olup olmadığı sorgulanmalı ve gerekli görüldüğü takdirde kan kurşun düzeyi ölçülmelidir.
2. CDC bünyesinde bulunan LEPAC, çocuklarda kurşun maruziyetinin belirli aylarda taranmasını önermektedir ancak ülkemizde uygulanan ulusal bir tarama programı yoktur. Çocuklarımızı kurşunun olumsuz etkilerinden korumak için toplumumuzun kurşun maruziyetini belirlemeye yönelik geniş çaplı taramalar yapılması gerekmektedir.
3. Ülkemizde kurşunlu benzinin kaldırılmasının ardından özellikle araç trafiğinin yoğun olduğu bölgelerde yapılan araştırmalarda çocukların kan kurşun düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada İstanbul'da yaşayan sağlıklı çocukların ortalama kan kurşun düzeyi 1,61 µg/dl olarak saptanmıştır ve eski yıllara göre azaldığı görülmüştür ancak kurşun maruziyetinin araştırıldığı daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.
4. Benzinden kurşunun kaldırılmasından sonra en önemli kurşun maruziyet kaynağı ABD'de yapılan çalışmalara göre kurşun içeren boyalar olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü 2022 itibarıyla ülkelerin %45'inin kurşunlu boyaların üretimi, ithalatı, satışı ve kullanımına ilişkin yasal olarak bağlayıcı kontrollere sahip olduklarını doğrulamıştır ve bu ülkeler yayınlanmıştır. Ancak ülkemiz içeriğinde kurşun bulunan boyaların kısıtlanması ve yasaklanmasına yönelik çalışmaları yapan ülkeler listesinde yer almamaktadır. Çalışmamızda sağlıklı çocukların ortalama kurşun düzeyi ABD'de yapılan çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Ülkemizdeki çocukların kurşun maruziyeti açısından riskli olduğu açıktır ve ülkemizde de kurşun içeren boyalarla ilgili yasal düzenlemeler yapılması gerekmektedir.

5. CDC bünyesinde bulunan LEPAC 14 Mayıs 2021 tarihinde kan kurşun referans değerini 3,5 µg/dl olarak güncellemiştir. Kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyi ortalaması referans değerinin üzerinde saptanırken sağlıklı kontrol grubundaki çocukların kan kurşun düzeyi, referans değerinin altında saptanmıştır. Çalışmamızda olgu grubundakilerin %48,8'i; kontrol grubundakilerin ise %4,8'inin kan kurşun düzeyi 3,5 µg/dl üzerindedir. Yani kabızlığı olan çocukların kan kurşun düzeyinin referans değeri üzerinde çıkma ihtimali sağlıklı kontrol grubuna göre 10 kat daha fazladır.
6. Ülkemiz için kurşun maruziyeti ve kabızlık önemli iki sorundur. Ülkemiz kurşun maruziyeti açısından riskli olmasına rağmen kurşun maruziyeti için yapılan bir tarama programı mevcut değildir. Bu durumda ülkemiz için en azından riskli çocukların belirlenerek kurşun maruziyeti açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızın verilerine göre ülkemizde kronik kabızlık şikayeti ile polikliniklere başvuran ve kabızlık etyolojisi belirlenemeyen çocukların kurşun seviyeleri ölçülerek kabızlık etyolojisi aydınlatılabilir. Kurşun maruziyeti olan çocukların erken teşhis edilebilmesi sağlanabilir ve kurşunun özellikle IQ'da azalma gibi nörolojik olumsuz etkileri oluşmadan maruziyetin önüne geçilebilir.
7. Kandan kurşun ölçümü altın standart test olsa kan dışında farklı örneklerden de kurşun seviyesi çalışılması ihtiyacı mevcuttur. Çalışmamızda kan kurşun düzeyinin yanında saç kurşun düzeyleri de değerlendirildi. Kabızlığı olan ve olmayan iki grup arasında saç kurşun düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

8. Çalışmamızda her iki cinsiyetin kan kurşun düzeyleri arasında fark saptanmazken saç kurşun düzeyleri arasında kızların erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saç kurşun düzeyine sahip olduğu görüldü. Kızların uzun saçlarında eksojen kurşunun erkeklere göre daha fazla biriktiği tahmin edilmektedir ve bu durum da kızların saç kurşun düzeylerinin erkeklerden fazla olmasını açıklamaktadır. Ancak saç kurşun düzeyinin yüksek olması kızların endojen kurşun maruziyetinin erkeklerden fazla olduğu anlamına gelmemektedir bu nedenle kurşun maruziyetini belirlemek amacıyla öncelikle altın standart test olarak kan kurşun düzeyi ölçülmelidir.
9. Çalışmamızda kan kurşun düzeyleri yaştan etkilenmezken, saç kurşun düzeyleri küçük çocuklarda büyük çocuklara göre yüksek saptandı. Cinsiyetteki duruma benzer şekilde kan kurşun düzeyi etkilenmezken saç kurşun düzeyinin etkilenmesi saça yapışan eksojen partikülleri düşündürmektedir. Bu sonuçların ortaya çıkmasına küçük çocukların daha fazla zemin ile temas halinde olması ve saçlarına daha fazla eksojen kurşun partikülü yapışması neden olmuş olabilir.
10. Çalışmamızda içme suyu şekli ile kan ve saç kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonucun ortaya çıkmasında ülkemizde su tesisatında kurşun içeren boruların kullanımının azalmış olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.
11. Çalışmamızda evde tadilat öyküsü ve yakın sanayi kuruluşu bulunması gibi suçlanan kurşun maruziyet kaynakları araştırıldı ancak kan ve saç kurşun düzeyleri ile bu etmenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
12. Çalışmamızda ebeveyni sigara içen ve içmeyen gruptakilerin kan ve saç kurşun düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ebeveynin içtiği sigaranın çocukların kurşun düzeylerinin artmasına neden olmamasında ailelerin çocuklarıyla aynı ortamdayken sigara içmemesi ve çocukların sigara dumanına direkt maruz kalmamasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.
13. Ülkemizde kurşun maruziyet kaynaklarının belirlenmesi ve kurşun düzeyinin kronik kabızlık etiyolojisindeki rolünün belirlenmesi amacıyla daha detaylı ve daha fazla çocuğu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

- [1] Benninga, M., Candy, D. C., Catto-Smith, A. G., Clayden, G., Loening-Baucke, V., Di Lorenzo, C., Nurko, S., & Staiano, A. (2005). The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(3), 273–275. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000158071.24327.88>
- [2] Inan, M., Aydiner, C. Y., Tokuc, B., Aksu, B., Ayvaz, S., Ayhan, S., Ceylan, T., & Basaran, U. N. (2007). Factors associated with childhood constipation. *Journal of paediatrics and child health*, 43(10), 700–706. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x>
- [3] Tabbers, M. M., Boluyt, N., Berger, M. Y., & Benninga, M. A. (2011). Clinical practice : diagnosis and treatment of functional constipation. *European journal of pediatrics* 170(8), 955–963. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1515-5>
- [4] Nurko, S., & Zimmerman, L. A. (2014). Evaluation and treatment of constipation in children and adolescents. *American family physician*, 82–90.
- [5] Bushnell, P. J., & Jaeger, R. J. (1986). Hazards to health from environmental lead exposure: a review of recent literature. *Veterinary and human toxicology*, 28(3), 255–261.
- [6] World Health Organization Regional Office for Europe.(2007) European Environment and Health Information System (ENHIS). Exposure of children to chemical hazards in food. Fact sheet no: 4.4. Erişim: 22 ğubat 2010, http://www.enhis.org/object_document/o4736.
- [7] amurdan, A. D. (2007). ocuk Sağlığı ve Kurşun . Türkiye ocuk Hastalıkları Dergisi (1) , 48-56. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd/issue/44448/550762>
- [8] Egan, K. B., Cornwell, C. R., Courtney, J. G., & Ettinger, A. S. (2021). Blood Lead Levels in U.S. Children Ages 1-11 Years, 1976-2016. *Environmental health perspectives*, 129(3), 37003. <https://doi.org/10.1289/EHP7932>
- [9] Neal, A. P., & Guilarte, T. R. (2010). Molecular neurobiology of lead (Pb(2+)): effects on synaptic function. *Molecular neurobiology*, 42(3), 151–160. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8146-0>.
- [10] Dietrich, K. N., Krafft, K. M., Bornschein, R. L., Hammond, P. B., Berger, O., Succop, P. A., & Bier, M. (1987). Low-level fetal lead exposure

- effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics*, 80(5), 721–730.
- [11] **Nancy R Kelly, Jan E Drutz, Mary M Torchia** (2020). Uptodate. Screening tests in children and adolescents. Contributor Disclosures last updated: Oct 29, 2020.
- [12] **Sevinc, N., Bilici, N., Sevinc, E., & Dogan, E.** (2022). Blood and faecal lead levels in children with various functional gastrointestinal disorders. *Anales de pediatria*, 96(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.02.001>
- [13] **Agency for Toxic Substances and Disease Registry.**(2020) Case Studies in Environmental Medicine (CSEM): Lead Toxicity Cover Page. Erişim tarihi 29 Eylül 2020 <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=34&po=0>
- [14] **Rabinowitz, M., Leviton, A., & Needleman, H.** (1985). Lead in milk and infant blood: a dose-response model. *Archives of environmental health*, 40(5), 283–286. <https://doi.org/10.1080/00039896.1985.10545933>
- [15] **Omokhodion, F. O., & Crockford, G. W.** (1991). Lead in sweat and its relationship to salivary and urinary levels in normal healthy subjects. *The Science of the total environment*, 103(2-3), 113–122. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(91\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0048-9697(91)90137-4)
- [16] **Barbosa, F., Jr, Tanus-Santos, J. E., Gerlach, R. F., & Parsons, P. J.** (2005). A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environmental health perspectives*, 113(12), 1669–1674. <https://doi.org/10.1289/ehp.7917>
- [17] **Esteban, M., & Castaño, A.** (2009). Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environment international*, 35(2), 438–449.
- [18] **Nowak, B., & Chmielnicka, J.** (2000). Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicology and environmental safety*, 46(3), 265–274.
- [19] **European Environment Agency.** (2005) Technical report No:10. Environment and health.EAA.
- [20] **WHO** (2017). “10 facts on children’s environmental health”, 2017.
- [21] **Wong, S.L. ve Lye, E.J.** (2008). Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Reports*, 19(4), 31-6.

- [22] **Järup, L.** (2003). Hazards of heavy metal contamination. British Medical Bulletin, 68, 167-82.
- [23] **M. V. Prashant, “Heavy metal intoxication”, Nelson Textbook of Pediatrics,**(2020) 21. baskı, R. M. J. W. S. G. K. M. W. Kliegman, Ed. Elsevier, 2020, ss. 3792–3796.
- [24] **American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health.**(2003). Chemical and Physical Hazards-Lead. Etzel, RA. (Ed.). Pediatric Environmental Health (2nd ed) (s.249-266). Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics.
- [25] **Bellinger, DC** (2004). Lead. Pediatrics 113, 1016-1022.
- [26] **Markowitz, M.** (2007). Lead Poisoning. Kliegman, R.M., Behrman, R.E., Jenson, H.B., ve Stanton, B.F (Ed). Nelson Textbook of Pediatrics.(18th ed) (s. 2913-2917). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- [27] **Nordic Council of Ministers** (2003). Lead. EriŞim: 22 Nisan 2010. http://www.who.int/ifcs/documents/forums/forum5/nmr_lead.pdf.
- [28] **Lippman M, Cohen BS, Schlesinger RB.** (2003) Environmental Health Science: recognition, evaluation, and control of chemical and physical health hazards. New York: Oxford Universtiy Press, Ltd;
- [29] **Yapıcı G, Can G, Şahin** (2002) Asymptomatic lead poisoning in children. Cerrahpaşa J Med; 33: 197-204.
- [30] **Fellenberg G.**(2000.) The Chemistry of Pollution. New York: John Wiley & Sons, Inc;
- [31] **Alloway BJ, Ayers DC.** (1993.) Chemical Principles of Environmental Pollution. Glasgow: Blackie Academic & Professional;
- [32] **Dr. Erhan Kırılı** (2011) .Çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile kan kurşun ve fenilalanin düzeylerinin ilişkisi. T.C. Kırıkkale Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
- [33] **Timbrell H** (2002). Introduction to Toxicology. Boca Raton: CRC Press;
- [34] **Drasch GA.**(1994) Mercury. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, editors. Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry. New York: Marcel Dekker, Inc.;

- [35] **Yıldız** (2020) Şiddet davranışı gösteren adolesanlarda kan, plazma ve idrarda ağır metal (kurşun, cıva, kadmiyum, mangan) düzeylerinin değerlendirilmesi.(Uzmanlık Tezi-Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [36] **Jedrychowski, W., Perera, F., Jankowski, J., Rauh, V., Flak, E., Caldwell, K. L., Jones, R. L., Pac, A., & Lisowska-Miszczyk, I.** (2008). Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *International journal of hygiene and environmental health*, 211(3-4), 345–351.
- [37] **IPCS. Inorganic Lead. In: Enviromental Health Criteria 165 WHO. Genova;** (1995). p. 12-279.
- [38] **Ericson JE, Shirahata H, Patterson CC** (1979). Skeletal concentrations of lead in ancient Peruvians. *N Engl J Med*;300(17):946-51.
- [39] **Populations.**(1993.) CoMLiC. Measuring Lead Exposure in Infants, Children and other Sensitive Populations. In. Washington DC: National Academy Press;
- [40] **Gogte, S. T., Basu, N., Sinclair, S., Ghai, O. P., & Bhide, N. K.** (1991). Blood lead levels of children with pica and surma use. *Indian journal of pediatrics*, 58(4), 513–519. <https://doi.org/10.1007/BF02750933>
- [41] **P. Budd, J. Montgomery, J. Evans, ve M. Trickett** (2004) “Human lead exposure in England from approximately 5500 BP to the 16th century AD”, *Sci. Total Environ.*, c. 318, sayı 1–3, ss. 45–58,.
- [42] **C. I. Ro Australia** (1994) “Division Of Exploration Geoscience Sources And Pathways Of Lead In Humans From The Broken Hill Mining Community Part I. Lead Isotope Fingerprinting Open File”,
- [43] **S. Hernberg,** (2000) “Lead poisoning in a historical perspective”, *Am. J. Ind. Med.*c. 38, sayı 3, ss. 244–254.
- [44] **World Health Organization (2010)** Childhood lead poisoning working group Geneva, (<http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf>). Erişim: (25.09.2010)
- [45] **Rees N, Fuller R. The Toxic Truth: Children’s Exposure to Lead Pollution Undermines a Generation of Future Potential.** (2020). *The-Toxic-Truth-Childrens-Exposure-To-Lead-Pollution-UNICEF-Pure-Earth-2020.pdf* (pureearth.org) <http://www.pureearth.org/wp-content>. [Çevrimiçi]

- [46] **Annest, J. L., Pirkle, J. L., Makuc, D., Neese, J. W., Bayse, D. D., & Kovar, M. G.** (1983). Chronological trend in blood lead levels between 1976 and 1980. *The New England journal of medicine*, 308(23), 1373–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJM19830609308230>.
- [47] **Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün** (2003) A. Lead: assessing the environmental burden of disease at national and local level. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 2).
- [48] **Grandjean, P., Olsen, N. B., & Hollnagel, H.** (1981). Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels. *International archives of occupational and environmental health*, 48(4), 391–397. <https://doi.org/10.1007/BF00378687>
- [49] **World Health Organization.** (2023). Environmental Health Criteria, 234. Elemental Speciation in Health Risk Assessment. Geneva. (erişim: 21.02.2023). (<http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc234.pdf>).
- [50] **World Health Organization.** (2023) Legally-binding controls on lead paint (Erişim:21.02.2023). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/legally-binding-controls-on-lead-paint>
- [51] **S. Tong, Y. E. Von Schirnding, ve T. Prapamontol,**(2000) “Environmental lead exposure: A public health problem of global dimensions”, *Bull. World Health Organ.*, c. 78, sayı 9, ss. 1068–1077
- [52] **J. L. Yost ve J. D. Weidenhamer,** (2008) “Accessible and Total Lead in Low-Cost Jewelry Items”, *Integr. Environ. Assess. Manag.*, c. 4, sayı 3, s. 358, 2008.
- [53] **CDC.**(2022) CDC <https://www.cdc.gov/nceh/lead/overview.html>.
Erişim Tarihi: 26 Kasım 2022
- [54] **World Health Organization Regional Office for Europe.** (2001). Lead Air Quality Guidelines (2nd ed) (Bölüm: 6.7). Erişim:13 Nisan 2010, http://www.euro.who.int/document/aiq/6_7lead.pdf).
- [55] **David C. Bellinger (2004),** “Lead, *American Academy of Pediatrics*”, 2004. https://pediatrics.aappublications.org/content/113/Supplement_3/1016.long#ref4..

- [56] **Morri Markowitz, Robert Kliegman Joseph St. Geme** (2020) “Lead Poisoning”, içinde Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set 21st Edition, , Ed. Elsevier, 2020, ss. 3797–3800.
- [57] **Alexander, F. W., Clayton, B. E., & Delves, H. T.** (1974). Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *The Quarterly journal of medicine*, 43(169), 89–111. .
- [58] **Ziegler, E. E., Edwards, B. B., Jensen, R. L., Mahaffey, K. R., & Fomon, S. J.** (1978). Absorption and retention of lead by infants. *Pediatric research*, 12(1), 29–34. <https://doi.org/10.1203/00006450-197801000-00008>
- [59] **Agency for Toxic Substances and Disease Registry.** (2007). Toxicological Profile for Lead. U.S.Department of Health and Human Services. Atlanta, GA. EriŞim: 24 Nisan 2010, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>.
- [60] **Bradman, B. Eskenazi, P. Sutton, M. Athanasoulis, ve L. R. Goldman,** (2001) “Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments”, *Environ. Health Perspect.*, c. 109, sayı 10, ss. 1079–1084,
- [61] **T. S. R. Christopher P Holstege, Adam K Rowden, J Stephen Huff, Rika Nagakuni O’Malley** (2015) “Pathophysiology and Etiology of Lead Toxicity: Pharmacokinetics, Mechanisms of Toxicity, Sources of Lead Exposure”, [Çevrimiçi]. Available at: <https://emedicine>.
- [62] **Lin-Fu JS.** (1973) Vulnerability of children to lead exposure and toxicity (first of two parts). *N Engl J Med* 1973;289(23):1229-33.
- [63] **Skerfving S, Bergdahl, Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg** (2005) Lead. In: eds. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3th ed. Academic Pres, Elsevier;31:599-643.
- [64] **Braithwaite RA, Brown SS.** (1998) Clinical and sub-clinical lead poisoning: A Laboratory perspective. *Human toxicol* 1998;7:503-513.
- [65] **Kelada, S. N., Shelton, E., Kaufmann, R. B., & Khoury, M. J.** (2001). Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *American journal of epidemiology*, 154(1), 1–13. <https://doi.org/10.1093/aje/154.1.1>
- [66] **Wetmur, J. G., Kaya, A. H., Plewinska, M., & Desnick, R. J.** (1991). Molecular characterization of the human delta-aminolevulinic acid dehydratase 2

(ALAD2) allele: implications for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. *American journal of human genetics*, 49(4), 757–763.

- [67] **Hu, H., Rabinowitz, M., & Smith, D.** (1998). Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environmental health perspectives*, 106(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1289/ehp.981061>
- [68] **Grandjean P.** (1992) Health significance of metalslead. Maxcy Rosenau Last Public Health and Preventive Medicine. Ed. Last JM, Wallace RB. 13. baskı. 1992; 389 - 391.
- [69] **Lagerkvist BJ, Sandberg S, Frech W, Jiu T, Nordberg GF.**(1996) Is placenta a good indicator of cadmium and lead exposure? *Arch Environ Health* 1996;51:389-94.
- [70] **Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Palmer JM, Donnelly JB.**(2003) Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation-a summary of long-term research. *Sci Total Environ* 2003;303:79-104.
- [71] **Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Mercado-García, A., Peterson, K. E., Schwartz, J., Hu, H., & Hernández-Avila, M.** (2009). Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environmental health perspectives*, 117(1), 26–31. <https://doi.org/10.1289/ehp.11868>
- [72] **Schell, L. M., Denham, M., Stark, A. D., Gomez, M., Ravenscroft, J., Parsons, P. J., Aydermir, A., & Samelson, R.** (2003). Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socioeconomically disadvantaged population. *Environmental health perspectives*, 111(2), 195–200. <https://doi.org/10.1289/ehp.5592>
- [73] **Goyer RA, Clarkson TW.** (2001) Toxic Effects of Metals. In: Klaassen CD, editor. *The Basic Science of Poisons Casarett & Doull's Toxicology International Edition*; 2001. p. 827-834.
- [74] **Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., Elhassani, S. B., Clarkson, T. W., Greenwood, M. R., & Doherty, R. A.** (1979). Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years. *American journal of diseases of children* (1960), 133(2), 172–177. .

- [75] **Godwin HA.** (2001) The biological chemistry of lead. *Curr Opin Chem Biol* 2001;5(2):223-7.
- [76] **Christensen JM, Kristiansen J. Lead. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H** (1994). *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1994. p. 425-.
- [77] **Sauk JJ, Somerman MJ.** (1991) Physiology of bone: mineral compartment proteins as candidates for environmental perturbation by lead. *Environ Health Perspect* 1991;91:9-16.
- [78] **Onalaja AO, Claudio L.** (2000) Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environ Health Perspect*. 2000;108:23-8.
- [79] **H. C. Kim vd.** (2015) “Evaluation and management of lead exposure”, *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, c. 27, sayı 1. BioMed Central Ltd.
- [80] **T. L. Bunn, P. J. Parsons, E. Kao, ve R. R. Dietert,** (2001) “Exposure to lead during critical windows of embryonic development: Differential immunotoxic outcome based on stage of exposure and gender”, *Toxicol. Sci.*, c. 64, sayı 1, ss. 57–66, 2001.
- [81] **Trope I, Lopez-Villegas D, Cecil KM, Lenkinski RE.** (2001) Exposure to lead appears to selectively alter metabolism of cortical gray matter. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1437-42. doi: 10.1542/peds.107.6.1437. PMID: 11389272.
- [82] **Trope I, Lopez-Villegas D, Lenkinski RE.** (1998) Magnetic resonance imaging and spectroscopy of regional brain structure in a 10-year-old boy with elevated blood lead levels. *Pediatrics*. 1998 Jun;101(6):E7. doi: 10.1542/peds.101.6.e7. PMID: 9606249.
- [83] **Markovac, J., & Goldstein, G. W.** (1988). Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature*, 334(6177), 71–73.
<https://doi.org/10.1038/334071a0>
- [84] **Johnston, M. V., & Goldstein, G. W.** (1998). Selective vulnerability of the developing brain to lead. *Current opinion in neurology*, 11(6), 689–693.
<https://doi.org/10.1097/00019052-199812000-00013>
- [85] **He, L., Poblenz, A. T., Medrano, C. J., & Fox, D. A.** (2000). Lead and calcium produce rod photoreceptor cell apoptosis by opening the mitochondrial

- permeability transition pore. *The Journal of biological chemistry*, 275(16), 12175–12184. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.16.12175>
- [86] **Holtzman, D., & Hsu, J. S.** (1976). Early effects of inorganic lead on immature rat brain mitochondrial respiration. *Pediatric research*, 10(1), 70–75. <https://doi.org/10.1203/00006450-197601000-00014>
- [87] **Loghman-Adham M.** (1997). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environmental health perspectives*, 105(9), 928–938. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105928>
- [88] **Bernard, A. M., Vyskocil, A., Roels, H., Kriz, J., Kodl, M., & Lauwerys, R.** (1995). Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environmental research*, 68(2), 91–95. <https://doi.org/10.1006/enrs.1995.1012>
- [89] **Yoshida K, Sakurai H, Toyama T** (1982) Gastrointestinal symptoms in lead workers. *Sangyo Igaku* 24(3):229-35.
- [90] **Weitzman ML, Matte T., Homa D, et al.** (2004) A Review of Evidence of Adverse Health Effects Associated with Blood Lead Levels <10 µg/dL in Children. Reported by Work Group of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention to Centers for Disease Co.
- [91] **Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN.** (1990) The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med.* 11;322(2):83-8. doi: 10.1056/NEJM199001113220203. PMID: 2294437.
- [92] **Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT.** (1997) Early dentine lead levels and educational outcomes at 18 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 May;38(4):471-8. doi: 10.1111/j.1469-7610.1997.tb01532.x. PMID: 9232492.
- [93] **Finkelstein Y, Markowitz ME, Rosen JF.** (1998) Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998 Jul;27(2):168-76. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00011-3. PMID: 9622620.
- [94] **Bellinger, D., Leviton, A., Wateraux, C., Needleman, H., & Rabinowitz, M.** (1987). Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *The New England journal of medicine*, 316(17), 1037–1043. <https://doi.org/10.1>.

- [95] **Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J. N., Braun, J., & Kahn, R. S.** (2009). Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *124*(6), e1054–e1063. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0738>
- [96] **Hayes, E. B., McElvaine, M. D., Orbach, H. G., Fernandez, A. M., Lyne, S., & Matte, T. D.** (1994). Long-term trends in blood lead levels among children in Chicago: relationship to air lead levels. *Pediatrics*, *93*(2), 195–200.
- [97] **Baron, M. E., & Boyle, R. M.** (1994). Are pediatricians ready for the new guidelines on lead poisoning?. *Pediatrics*, *93*(2), 178–182.
- [98] **Uptodate Graphic** (2022) Erişim tarihi:10/01/2023
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F64183&topicKey=EM%2F6491&search=lead&rank=1~150&source=see_link. Uptodate.
- [99] **Koller, K., Brown, T., Spurgeon, A., & Levy, L.** (2004). Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environmental health perspectives*, *112*(9), 987–994. <https://doi.org/10.1289/ehp.6941>
- [100] **Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr, Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P.** (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *The New England journal of medicine*, *348*(16), 1517–1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>
- [101] **Sakai, T., & Morita, Y.** (1996). delta-Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *International archives of occupational and environmental health*, *68*(2), 126–132. <https://doi.org/10.1007/BF00381245>
- [102] **Åkesson, A., Barregard, L., Bergdahl, I. A., Nordberg, G. F., Nordberg, M., & Skerfving, S.** (2014). Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environmental health perspectives*, *122*(5), 431–438. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307110>
- [103] **Kim, H. J., Lim, H. S., Lee, K. R., Choi, M. H., Kang, N. M., Lee, C. H., Oh, E. J., & Park, H. K.** (2017). Determination of Trace Metal Levels in the General Population of Korea. *International journal of environmental research and public health*, *14*(7), 702. <https://doi.org/10.3390/ijerph14070702>

- [104] **Butler, W.J., Houseman, J., Seddon, L., McMullen, E., Tofflemire, K., Mills, C., ve diğerleri.** (2006). Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environmental Research*, 100(3), 295-3.
- [105] **Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M.M., Hernández-Cadena, L., Mercado-García, A., Smith, D., Solano-González, M., ve diğerleri.** (2002). Biological markers of fetal lead exposure at each stage of pregnancy. *Journal of Toxicology and Environmental Health*.
- [106] **Ursinyova, M., ve Masanova, V.** (2005). Cadmium, lead and mercury in human milk from Slovakia. *Food Additives and Contaminants*, 22(6), 579-89.
- [107] **Choi, J., Tanaka, T., Koren, G., ve Ito, S.** (2008). Lead exposure during breastfeeding. *Canadian Family Physician*, 54, 515-16.
- [108] **World Health Organization.** (1989). *Minor and trace elements in human milk*. Geneva: World Health Organization.
- [109] **Dorea, J.G.** (2004). Mercury and lead during breastfeeding. *British Journal of Nutrition*, 92, 21-40.
- [110] **Guidi, B., Ronchi, S., Ori, E., Varni, P.F., Cassinadri, T., Tripodi, A., ve diğerleri.** (1992). Lead concentrations in breast milk of women living in urban areas compared with women living in rural areas. *La Pediatria Medica e Chirurgica*, 14(6), 611-6.
- [111] **Gundacker, C., Pietschnig, B., Wittmann, K.J., Lischka, A., Salzer, H., Hohenauer, L., ve diğerleri.** (2002). Lead and mercury in breast milk. *Pediatrics*, 110(5), 873-8.
- [112] **Leotsinidis, M., Alexopoulos, A., ve Kostopoulou-Farri, E** (2005). Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere*. 61(2), 238-47.
- [113] **Bergomi, M., Borella, P., & Fantuzzi, G.** (1989). Sangue, denti e capelli: tre diverse matrici utilizzate per valutare l'esposizione al piombo e al cadmio in bambini residenti in zona industriale [Blood, teeth and hair: 3 different materials used to evaluate].
- [114] **DiPietro, E.S., Phillips, D.L., Paschal, D.C., ve Neese, J.W.** (1989). Determination of trace elements in human hair. Reference intervals for 28

elements in nonoccupationally exposed adults in the US and effects of hair treatments. *Biological Trace Element*.

- [115] **Mortada, W.I., Sobh, M.A., El-Defrawy M.M.** (2004). The exposure to cadmium, lead and mercury from smoking and its impact on renal integrity. *Medical Science Monitor*, 10 (3), CR112-116.
- [116] **Wolfsperger, M., Hauser, G., Gössler, W., ve Schlagenhafen, C.** (1994). Heavy metals in human hair samples from Austria and Italy: influence of sex and smoking habits. *The Science of the Total Environment*, 1, 156(3), 235-42.
- [117] **Binns, H. J., Campbell, C., Brown, M. J., & Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention** (2007). Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 /dL in children and reducing childhood exposure to lead: Recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics*, 120(5), e1285–e1298.
<https://doi.org/10.1542/peds.2005-1770>
- [118] **Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents** (2017) 4th ed, Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2017.
- [119] **Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention** (2022). Erişim tarihi: Aralık 2022.
<https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/testing-children-for-lead-poisoning.htm>. [Çevrimiçi]
- [120] **Mahaffey K. R.** (1995). Nutrition and lead: strategies for public health. *Environmental health perspectives*, 103 Suppl 6(Suppl 6), 191–196.
<https://doi.org/10.1289/ehp.95103s6191>.
- [121] **Leung, A. K. C., & Hon, K. L.** (2019). Pica: A Common Condition that is Commonly Missed - An Update Review. *Current pediatric reviews*, 15(3), 164–169. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190313163530>.
- [122] **Roberts JR, Reigart JR. Medical Assessment and Intervention.** (2022) In: *Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention*, Centers for Disease Control & Prevention, Atlant.

- [123] Wasserman, G., Graziano, J. H., Factor-Litvak, P., Popovac, D., Morina, N., Musabegovic, A., Vrenezi, N., Capuni-Paracka, S., Lekic, V., & Preteni-Redjepi, E. (1992). Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome.
- [124] Bellinger D, Rappaport L. **Developmental Assessment and Interventions.**(2022) In: Managing Elevated Blood Lead Levels Among Young Children: Recommendations from the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, Centers for Disease Control & Preventio.
- [125] **Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention** (2022). Erişim tarihi: Aralık 2022. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/advisory/acclpp/actions-blls.htm>. [Çevrimiçi]
- [126] Rogan, W. J., Dietrich, K. N., Ware, J. H., Dockery, D. W., Salganik, M., Radcliffe, J., Jones, R. L., Ragan, N. B., Chisolm, J. J., Jr, Rhoads, G. G., & **Treatment of Lead-Exposed Children Trial Group** (2001). The effect of chelation therapy with succimer .
- [127] **Treatment guidelines for lead exposure in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs.** (1995). *Pediatrics*, 96(1 Pt 1), 155–160.
- [128] Markowitz, M. E., Bijur, P. E., Ruff, H., & Rosen, J. F. (1993). Effects of calcium disodium versenate (CaNa₂EDTA) chelation in moderate childhood lead poisoning. *Pediatrics*, 92(2), 265–271.
- [129] **American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health** (2005). Lead exposure in children: prevention, detection, and management. *Pediatrics*, 116(4), 1036–1046. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1947>.
- [130] Graziano, J. H., Lolocono, N. J., Moulton, T., Mitchell, M. E., Slavkovich, V., & Zarate, C. (1992). Controlled study of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *The Journal of pediatrics*, 120(1), 133–139. [https://doi.org/10.1016/0022-3466\(92\)70033-9](https://doi.org/10.1016/0022-3466(92)70033-9).
- [131] **Uptodate Graphic:** (2022) Pediatric lead treatment protocol with succimer (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid [DMSA]) Erişim Tarihi:10/01/2023 https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F58045&topicKey=EM%2F6494&search=lead%20poisoning%20in%20children&rank=1~150&source=see_link")

- [132] **Gordon, R. A., Roberts, G., Amin, Z., Williams, R. H., & Paloucek, F. P.** (1998). Aggressive approach in the treatment of acute lead encephalopathy with an extraordinarily high concentration of lead. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 152(11), 1100–1104. <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.11.1100>
- [133] **Chisolm J. J., Jr** (1968). The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. *The Journal of pediatrics*, 73(1), 1–38. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(68\)80036-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(68)80036-8)
- [134] **Uptodate Graphic; Richard Hurwitz, Dean A Lee:** (2023) Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis. Erişim tarihi:13/03/23
- [135] **Jennifer A Sample, MD Michele M Burns, MD, MPHJan E Drutz, MD. Uptodate.** (2022) Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis. Erişim tarihi:07 Kasım 2022 <https://www.uptodate.com/contents>
- [136] **Berney B.** (1993). Round and round it goes: the epidemiology of childhood lead poisoning, 1950-1990. *The Milbank quarterly*, 71(1), 3–39.
- [137] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (1999) Blood lead levels in young children-United States and selected states, 1996–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1133–1137.
- [138] **Nowak, B., & Chmielnicka, J.** (2000). Relationship of lead and cadmium to essential elements in hair, teeth, and nails of environmentally exposed people. *Ecotoxicology and environmental safety*, 46(3), 265–274. <https://doi.org/10.1006/eesa.2000.1921>
- [139] **Myers, G. J., & Davidson, P. W.** (2000). Does methylmercury have a role in causing developmental disabilities in children?. *Environmental health perspectives*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 413–420. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3413>
- [140] **Razagui, I.B., ve Ghribi, I.** (2005). Maternal and neonatal scalp hair concentrations of zinc, copper, cadmium, and lead: relationship to some lifestyle factors. *Biological Trace Element Research*, 106(1), 1-28.
- [141] **Souad, C., Farida, Z., Narda, L., François, B., Bougle, D., ve Azeddine, S.** (2006). Trace element level in infant hair and diet, and in the local environment of the Moroccan city of Marrakech. *The Science of the Total Environment*, 370(2-3), 337-42.

- [142] **Kordas, K., Lopez, P., Rosado, J.L., García Vargas, G., Alatorre Rico, J., Ronquillo, D., ve diğerleri.** (2004). Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in Mexican school children. *The Journal of Nutrit.*
- [143] **Vural N, Güvendik G.** (1994) Ankara.da yaşayan çocuklarda kurşun absorpsiyonunun çevre kirliliği ile ilgisinin araştırılması. In: *Ulusal Çevre Sempozyumu;; Adana 1994.*
- [144] **Bostancı İ, Beyazova U, Kölöç Z.** (1995) Kordon kanı kurşun düzeyi ve prenatal kurşunla etkilenmenin erken çocuklukta zihinsel fonksiyonlara etkisi. In: *XXXI. Türk Pediatri Kongresi; İstanbul; 1995.*
- [145] **Can G, Yapıcı G, Şahin Ü.** (1997) Tekirdağ ili merkezinde yaşayan 1-6 yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi. In: *I.Ulusal Çevre Hekimliği Kongresi;; Ankara 1997. p. 9.*
- [146] **Yapıcı G, Can G, Kızılar AR, Demircan Ç, Timur H.** (2004) Yatağan merkezde yaşayan 6 ay-altı yaş arası çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi prevalansı.MN-Klinik Bilimler&Doktor 10: 60.
- [147] **Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y.** (2003) Ankara'da ilkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 46: 20-23 .
- [148] **Kısmet E, Karataş M, Demirkaya E ve arkadaşları.** (2004) Ankara'da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi*
- [149] **Dikme, G., Arvas, A., & Gur, E.** (2013). The relation between blood lead and mercury levels and chronic neurological diseases in children/Cocukluk cagi kronik norogelisimsel hastaliklar ile kan kursun ve civa duzeyleri arasindaki iliski. *Turkish Pediatrics Archive*, 48(3), 221+. <https://link.gale.com/apps/doc/A351429327/AONE?u=anon~73986405&sid=googleScholar&xid=3506735c>
- [150] **Tosun Yıldırım H, Diniz G, Ecevit Ç, Aktaş S** (2015). Pediyatrik gastrointestinal sistem hastalıklarına patolojik yaklaşım (Pathological approach to pediatric gastrointestinal tract diseases). *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Derg.*2015;5(1):1-9.
- [151] **Demirkol Ş.** (2019) Sindirim Sistemi Terimleri. In: Çelik F, editor. *Mesleki ve Tıbbi Terminoloji*. 2nd ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019; 109–114.

- [152] **Yazıhan N.** (2015) İnsan Sindirim Sistemi ve Gıda Uygulamalarında Kullanılan Modeller, Lipid Sindirim Etkinliği Arttırılmış Süt Bazlı Sıvı ve Toz Formda Beslenme Formülasyonlarının Geliştirilmesi Projesi. Ankara;
- [153] **Netter F.** (2010) Alt Sindirim Kanalı. In: The Netter Collection of Medical Illustrations. Elsevier; 2010;. 57–59.
- [154] **Neşşar G.** (2008) Anal Kanal Anatomisi ve Fizyolojisi. Güncel Gastroenteroloji. 2008;12(3):165–168.
- [155] **Başarı Özkan T.** (2007) Çocuklarda Fonksiyonel Konstipasyon. Vol. 33, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007.
- [156] **Leeper- Woodford SK. AL** (2016) İnsan Sistemleri. In: İnsandaki Sistemlere Hücresel ve Sinirbilimsel Bakış. Nobel Tıp Kitabevleri; 39–89.
- [157] **Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition** (2006). Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 43(3), e1–e13. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000233159.97667.c3>
- [158] **Di Lorenzo C.** (2001). Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterology clinics of North America*, 30(1), 269 [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70178-3).
- [159] **Fontana, M., Bianchi, C., Cataldo, F., Conti Nibali, S., Cucchiara, S., Gobio Casali, L., Iacono, G., Sanfilippo, M., & Torre, G.** (1989). Bowel frequency in healthy children. *Acta paediatrica Scandinavica*, 78(5), 682–684. <https://doi.org/10.1111/j.1651-22>.
- [160] **Hyams, J. S., Treem, W. R., Etienne, N. L., Weirnerman, H., MacGilpin, D., Hine, P., Choy, K., & Burke, G.** (1995). Effect of infant formula on stool characteristics of young infants. *Pediatrics*, 95(1), 50–54.
- [161] **den Hertog, J., van Leengoed, E., Kolk, F., van den Broek, L., Kramer, E., Bakker, E. J., Bakker-van Gijssel, E., Bulk, A., Kneepkens, F., & Benninga, M. A.** (2012). The defecation pattern of healthy term infants up to the age of 3 months. *Archives of disease*.
- [162] **Afzal, N. A., Tighe, M. P., & Thomson, M. A.** (2011). Constipation in children. *Italian journal of pediatrics*, 37, 28. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-28>

- [163] **Vandenplas, Y., Gutierrez-Castrellon, P., Velasco-Benitez, C., Palacios, J., Jaen, D., Ribeiro, H., Shek, L. P., Lee, B. W., & Alarcon, P.** (2013). Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(1), 184–194.
- [164] **Fontana, M., Bianchi, C., Cataldo, F., Conti Nibali, S., Cucchiara, S., Gobio Casali, L., Iacono, G., Sanfilippo, M., & Torre, G.** (1989). Bowel frequency in healthy children. *Acta paediatrica Scandinavica*, 78(5), 682–684.
- [165] **Loening-Baucke V.** (1993). Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut*, 34(10), 1400–1404.
- [166] **Steer, C. D., Emond, A. M., Golding, J., & Sandhu, B.** (2009). The variation in stool patterns from 1 to 42 months: a population-based observational study. *Archives of disease in childhood*, 94(3), 231–233.
- [167] **Loening-Baucke V.** (2005). Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *The Journal of pediatrics*, 146(3), 359–363.
- [168] **van den Berg, M. M., Benninga, M. A., & Di Lorenzo, C.** (2006). Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*, 101(10), 2401–2409.
- [169] **Robin, S. G., Keller, C., Zwiener, R., Hyman, P. E., Nurko, S., Saps, M., Di Lorenzo, C., Shulman, R. J., Hyams, J. S., Palsson, O., & van Tilburg, M. A. L.** (2018). Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criter.
- [170] **Sema Uguralp, L.K., Abdurrahman Karaman, Mehmet Demircan, Cengiz YAKINCI,** (2003) Frequency of Enuresis, Constipation and Enuresis Association with Constipation in a Group of School Children Aged 5-9 Year in Malatya, Turkey. *Turk J Med Sci TUBITAK*, 2003. 33: p. 315.
- [171] **Kocaay, P.,** (2008) 0-6 Yaş Arasıçocuklarda Dişkilamaalışkanlıkları, Kabızlık Sıklığı ve Fonksiyonel kabızlıkta Etkili Olan Faktörler.
- [172] **Koppen, I. J., Lammers, L. A., Benninga, M. A., & Tabbers, M. M.** (2015). Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatric drugs*, 17(5), 349–360. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0142-4>
- [173] **Iacono, G., Merolla, R., D'Amico, D., Bonci, E., Cavataio, F., Di Prima, L., Scalici, C., Indinnimeo, L., Aversa, M. R., Carroccio, A., & Paediatric Study Group on Gastrointestinal Symptoms in Infancy** (2005).

- Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 37(6), 432–438.
- [174] **Mugie, S. M., Benninga, M. A., & Di Lorenzo, C.** (2011). Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 25(1), 3–18.
- [175] **Beşer ÖF, Çokuğraş Çullu F, Usta A M, Selimoğlu A** (2021) Süt Çocukluğu Dönemi Fonksiyonel Sindirim Sistemi hastalıkları Olgular Eşliğinde Clinic Pediatri Medikal Bülten 2021. .
- [176] **Baran, M. and K. ElİaÇIK,** (2020) 'Çocukluk çağında kronik konstipasyonun etiyoloji ve patogenezi.
- [177] **Beşer ÖF, Çokuğraş Çullu F, Dalgıç B, et al.** (2017) Süt Çocukluğu Döneminde Fonksiyonel Sindirim Sistemi Hastalıkları Roma IV Ölçütlerinin Temel Alındığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
- [178] **Rajindrajith, S., & Devanarayana, N. M.** (2011). Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 17(1), 35–47.
- [179] **Tabbers, M. M., DiLorenzo, C., Berger, M. Y., Faure, C., Langendam, M. W., Nurko, S., Staiano, A., Vandenplas, Y., Benninga, M. A., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, & North American Society for Pediatric Gastroenterology** (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(2), 258–274.
- [180] **Kajbafzadeh, A. M., Sharifi-Rad, L., Seyedian, S. S., Mozafarpour, S., & Paydary, K.** (2014). Generalized joint hypermobility and voiding dysfunction in children: is there any relationship *European journal of pediatrics*, 173, 197–201.
- [181] **Kraus, D., Wong, B. L., Horn, P. S., & Kaul, A.** (2016). Constipation in Duchenne Muscular Dystrophy: Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *The Journal of pediatrics*, 171, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.046>
- [182] **Voskuijl, W. P., Heijmans, J., Heijmans, H. S., Taminiau, J. A., & Benninga, M. A.** (2004). Use of Rome II criteria in childhood defecation

- disorders: applicability in clinical and research practice. *The Journal of pediatrics*, 145(2), 213–217. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.050>
- [183] **Sood, R., & Ford, A. C.** (2016). Diagnosis: Rome IV criteria for FGIDs - an improvement or more of the same?. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 13(9), 501–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.110>
- [184] **Zeevenhooven, J., Koppen, I. J., & Benninga, M. A.** (2017). The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 20(1), 1–13.
- [185] **Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & van Tilburg, M.** (2016). Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00181-5. Advance online publication.
- [186] **Aziz, I., Whitehead, W. E., Palsson, O. S., Törnblom, H., & Simrén, M.** (2020). An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 14(1), 39–46.
- [187] **Çağlar S,** (2018) Hisar KM. Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Gebelere Verilen Eğitim ve Danışmanlık Hizmetinin Konstipasyonun Giderilmesinde Etkinliği. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* r 31;7(1):156–163.
- [188] **UpToDate** (2022) Constipation in infants and children: Evaluation - UpToDate [Internet] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/constipation-in-infants-and-children-evaluation>.
- [189] **Bengi G, Yalçın M, Akpınar H.** (2014) Kronik Konstipasyona Güncel Yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*.18(1):72–88.
- [190] **Koppen, I. J., Lammers, L. A., Benninga, M. A., & Tabbers, M. M.** (2015). Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatric drugs*, 17(5), 349–360. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0142-4>
- [191] **Elmas N.** (2017) Kontrastlı Sindirim Borusu İncelemesinin Temel Prensipleri ve Olgu Örnekleri. *TrdSem.*;5(1):175–184.
- [192] **Bayan, D. D. K.** (2017). Konstipasyona Güncel Yaklaşım . *Klinik Tıp Bilimleri* , 5 (2) , 24-29 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktb/issue/47542/598741>.
- [193] **Zuccarello, B., Romeo, C., Scalfari, G., Impellizzeri, P., Montalto, A. S., D'Oppido, D., Campenni, A., Formica, I., & Baldari, S.** (2006). Scintigraphic

evaluation of colonic motility in patients with anorectal malformations and constipation. *Journal of pediatric surgery*, 41(2), 310–313.

- [194] **Tiryaki, T. , Akbiyık, F. , Şenel, E. , Mambet, E. , Livanelioğlu, Z. & Atayurt, H.** (2008). Hirschsprung Hastalığında Düzeltici Ameliyat Sonrası Topikal Nitrik Oksit Tedavisi . *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* , 2 (2) , 11-16 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tchd/issue/44444/550678>
- [195] **Dubravica, M., & Demarin, V.** (2004). Electromyographic study of the anal sphincter in women. *Collegium antropologicum*, 28(2), 769–774.
- [196] **Dandin, Ö. Sücüllü İ.** (2013) Defekografi. *Turk J Color Dis.* 2(23):73–80.
- [197] **Salvatore, S., Abkari, A., Cai, W., Catto-Smith, A., Cruchet, S., Gottrand, F., Hegar, B., Lifschitz, C., Ludwig, T., Shah, N., Staiano, A., Szajewska, H., Treepongkaruna, S., & Vandenplas, Y.** (2018). Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway :1992), 107(9), 1512–1520.
- [198] **Thomas, R.** (2008). *Practical Guide to ICP-MS: A Tutorial for Beginners, Second Edition* (2nd ed.). CRC Press
- [199] **Morton J, Carolan VA, Gardiner PHE.** (2002) Removal of exogenously bound elements from human hair by various washing procedures and determination by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta.* 455:23–34.
- [200] **Renshaw G, Pounds C, Pearson E.** (1972) Variation in Lead Concentration along Single Hairs as Measured by Non-Flame Atomic Absorption Spectrophotometry. *Nature* 238, 162–163 <https://doi.org/10.1038/238162a0>
- [201] **Schuhmacher, M., Domingo, J. L., Llobet, J. M., & Corbella, J.** (1991). Lead in children's hair, as related to exposure in Tarragona Province, Spain. *The Science of the total environment*, 104(3), 167–173.