

BÖLÜM 5

ÇEVRESEL VE MESLEKSEL KİMYASALLAR: KADINLARDA REPRODÜKTİF SİSTEMDE TEHLİKELER

Musa ŞAHİN¹

GİRİŞ

Her kadın prekonsepsiyon ve prenatal dönemde dermal, gastrointestinal veya inhaler yollarla çok çeşitli çevresel kimyasal kirleticilere maruz kalmakta ve bazıları bu maruziyetlerden kalıcı olarak etkilenmektedir (1). Çevresel kimyasallara yaygın olarak maruz kalmanın reproduktif sisteme etkilerine dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Bu maruziyetlerin prekonsepsiyonel ve prenatal olması tüm hayatı etkileyecek bozukluklara neden olduğu için önemlidir (2).

Üreme tehlikeleri doğurganlığı, gebe kalmayı, hamileliği doğumu ve ayrıca embriyo, fetüs, bebek ve çocuğun gelişimini etkileyebilir (1). Dünya çapında 80 milyona yakın çiftin sadece infertilite ile mücadele ettiği biliniyor (3). Çocuk sahibi olamamak, duygusal ve psikolojik açıdan çiftleri etkileyerek, Dünya genelinde hem erkeklerde hem de kadınlarda ciddi sorulara neden olmaktadır (4). Birçok toplumda, özellikle infertilite, sadece gebe kalma zorluğu değil, aynı zamanda ebeveynliğe ulaşamama, kişisel hedeflere ulaşmada bir engel ve damgalanmaya maruz kalma anlamına da gelmektedir. Ayrıca sosyal refah, kişisel beklenti ve motivasyonlar üzerindeki ciddi etkiler dikkate alındığında aynı zamanda bireylerin, ailelerin ve toplumların sıkıntı ve kaygılarını oluşturmaktadır. Bu durumdan, kadınlar daha yoğun bir şekilde etkilenmekte; çünkü özellikle gelişmekte olan ülkelerde, sosyal acıya kadınların daha fazla maruz kaldığı görülmektedir (5).

Gelişmekte olan bir fetüs dikkate alındığında ise, toksinlerin etkisi genellikle belirsiz, tespiti zor ve karmaşıktır. Ancak tüm zorluklara rağmen, çocuklarda öncelikli olarak beyin gelişimi açısından; entelektüel eksikliklerin ve zihinsel bozuklukların gelişiminde çok sayıda toksin rol oynamaktadır (6).

Kimyasalların günlük hayatımızda her yerde bulunması nedeniyle; gıda, su, hava ve tüketici ürünleri aracılığıyla sürekli temas vardır. Maternal ve fetal maruziyet insan sağlığı üzerinde derin ve yaşam boyu süren bir etkilenime sebep olur

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bakanlığı Adana İl Sağlık Müdürlüğü, dr.musashahin@hotmail.com

(7). Reprodüktif tehlikeler ayrıca iş yerlerinde de ortaya çıkmaktadır (1). Böyle iş yerlerinde ve çalışan kadınlarda gebelik komplikasyonlarına ve infertiliteye katkıda bulunabilecek üreme tehlikeleri mevcuttur (8). Sağlık hizmeti sağlayıcıları, halk sağlığı profesyonelleri, ayrıca klinisyenler obstetrik/jinekolojik bakım esnasında buldukları çevrelerle ve hastalarla ilgili çevresel reprodüktif tehlikeler hakkında dikkatli olmalıdırlar.

ARKA PLAN

Toksik maddelerin gelişmekte olan fetüs üzerindeki olumsuz etkilerinden bazıları ilk olarak Minamata koyunda (Japonya), cıva atıklarının denize dökülmesi sonrasında; balık ve kabukluların yenmesiyle ortaya çıkan cıva zehirlenmesi gibi geçmiş felaketlerde anlaşılmıştır. Düşük doğum ağırlığı, bilişsel defisitler, mental sorunlar, kanser ve obezite, diyabet gibi endokrin sorunlarla ilişkili olarak düşük seviyeli maruziyetlere dair biriken kanıtlara yönelik ilgi son yıllarda artmıştır (1,6). Çalışmalara göre kurşun ve cıva gibi bazı toksik maddelerin uzun ve çok alt seviyelerde bile maruziyetlerine bağlı toksik etkiler yapması, önemli hastalıklara ve sakatlıklara yol açması, bunlar için bir eşik önerilmemesi fikrini doğuruyor (6).

Düşük seviyede sürekli maruziyetler üzerine Amerika Birleşik Devletler (ABD) Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (1999-2004) ikincil veri analizi ile bir çalışma gerçekleştirildi. Bu çalışmaya göre; reprodüktif dönemdeki kadınların (16-49 yaş arası) yüzde 33' ünün en az iki, beşte birinden fazlasında ise en az üç (ksenobiyotik) kimyasala medyan ve daha üzeri değerlerde maruz kaldığı bulunmuştur (9). Bu sonuçlar maruziyetlerin toplumun çok geniş kesimini ilgilendirdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bisfenol A, fitalat gibi plastik derive kirleticiler için gerek maternal, gerekse fetal endokrin hastalıkları tetiklediği endişeleri yanı sıra, reprodüktif sistem üzerine olası zararları hakkında kanıtlar ortaya çıkan poli- perfloroalkiller bunlardan sadece bazılarıdır.

PATOGENEZ

Maruziyetler çeşitli yollarla fizyolojik açıdan kadınlarda reprodüktif sistemi etkilemekte, ayrıca fetal hayatı ya da canlı doğanın hayatını da etkileyebilmektedir.

Oogenezisin Bozulması

Oogenezis, gebeliğin 5. ayından itibaren primer yumurtaların oluşmasıdır. Fetal dönemde oluşan oositler, yine fetal dönemde çevresel toksinlerden hasar gördüğünde, tüm yaşamı etkileyecek şekilde doğurganlığın azalmasına neden olur (1,11). Bu da sabit bir sayıda bulunan oositlerde genetik veya sitotoksin zarara neden olur.

Siklus ya da Fertilite Hasarı

Hormonların üretimi ve salınmasına neden olur; menstrual hastalıklara ve ovulasyon sistemi bozukluklarına yol açar. Bazı toksinler; hormonları taklit edebilir, bozabilir ve üreme ile gelişimsel etkilere yol açabilir (1). Son bilgilere göre, menstrüel siklus uzunluğu ile hava kirlenmeleri, parabenler ve polibromlu bifeniller dahil çevresel maruziyetler arasındaki ilişki mevcuttur (12). Bazı meslek gruplarında menstrüel siklus bozuklukları tanımlanmıştır: tarım işçileri, kurşuna maruz kalanlar, kuaförler, antineoplastikler hazırlayan hemşireler, vardiyalı çalışanlar ve sporcular (1,13). Fertilitenin azalması ise yine çevresel maruziyetlere bağlı olarak bazı mesleklerde daha baskındır. Nitrözoksit maruz kalan dış asistanları, kuru temizleme gibi mesleklerde organik solventlere maruz kalanlar, üretim esnasında ilaç ve kimyasallara maruz kalan endüstriyel işçiler (13,14,15,16). Tarım çalışanlarının yüksek dozda pestisitlere maruz kaldığını göz önünde bulunduran çalışmaların yanısıra, reproduktif sistemle ilgili çalışmalar da mevcuttur (17, 18).

Fetal Gelişim Hasarı

Fetal hayatın ilk iki haftalık döneminde, embriyonun toksik maddeye maruz kalması, geç bir kanama ile fetal kayıplara neden olur. Gelişimin üçüncü haftasından sekizinci haftasına (organogenez dönemi) kadar embriyo hassastır ve teratojenik saldırılar, fetal kayıplar, büyüme bozuklukları, doğum defektleri ya da nörolojik kusurlara neden olur (1). Kusurlar elbette bir toksikolojik doz-yanıt eğrisine tabidir (19).

Dönemsel olarak ise ilk trimester kritik bir öneme sahipken; ancak yine de ilk trimesterden sonraki maruziyetler ikinci ve üçüncü trimesterlerde meydana gelen büyümeyi bozabilir. Sadece küçük yapısal anormalliklere de neden olabilir (1).

Merkezi sinir sistemi, tüm vücut sistemlerinin içinde gelişimsel yaralanmalara karşı en savunmasız olanıdır (20). Otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, disleksi ve diğer bilişsel bozukluklar dahil, nörogelişimsel bozukluklar dünya çapında milyonlarca çocuğu etkiliyor ve gelişmekte olan beyne zarar veren manganez, florür, DDT, klorpirifos, diklorodifeniltrikloroetan, tetrakloroetilen, arsenik ve arsenik bileşenleri, kurşun, metil cıva ve polibromlu difenil eterler gibi endüstriyel kimyasallar, prevalanstaki bu artışın bilinen nedenleri arasındadır (21).

Organik solventler gebelik süresini kısıtlar. çevresel etkilenim-gen ilişkisinin de nörolojik işlevleri; astım ile allerjik hastalık gelişimini tetiklediği ve bunun dna-metilasyon ve histon modifikasyon aracılığıyla (epigenetik mekanizmalarla) olduğu kanıtlandı (22-24).

Anne Sağlığı ve gebeliğin fizyolojik etkileri

Bunlara ek olarak; gebeliğin fizyolojik değişiklikleri, emilen ve fetüse geçen toksin miktarını değiştirebilir. Çünkü gebelikte; Mide boşalması gecikir, barsak hareketleri artar ve emilimi arttırır. Ventilasyon ve tidal hacim artar ve respiratuvar toksinlerin absorpsiyonunu artırır. Plazma hacmi ve total vücut sıvısının artması toksinlerin kan konsantrasyonunu azaltır. Vücut yağ dokusunun artması, kan konsantrasyonunu azaltır, ancak yağda çözünen toksinlerin depolanmasını arttırır. Böbrek kan akımının artması renal atılımın artmasını sağlar (1).

Annede maruziyete bağlı oluşacak sağlık durumları; fetuste olumsuz etkilere yol açabilir. Perfüzyon bozulabilir, ek olarak işle ilgili fiziksel ve duygusal stresler gebeliğin seyrini değiştirebilir (25).

Laktasyonun Etkisi

Laktasyon ne yazık ki bazen toksinlerin iletilmesine neden olabilir. Dioksinler, PCB'ler, bazı pestisitler ve kurşun gibi önceden depolanmış yağda çözünen toksik maddeler anne sütüne geçebilir (26). Anne toksikokinetiği, toksik maddenin çözünürlüğü ve bağlanma özellikleri ile anne sütünün özellikleri süte geçen toksin miktarını belirler (1). Bebekler anne sütündeki bulaşanlar nedeniyle nadiren de olsa bu durumlarda problem geliştirir. Genel sağlık ve büyüme açısından emzirme bebekler için en uygun beslenme şeklidir.

ORTAYA ÇIKAN ETKİLER

Genel popülasyonda ortaya çıkan çeşitli olası olumsuz sonuçları ulusal düzeyde bir takip ve izleme stratejisi olmadığından, topluma oranını kestirmek zordur. USA' da bazı durumlar ve bu durumların tahmini olarak görülme sıklığı bir tablo şeklinde verilmiştir (Tablo 1) (27).

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde Olumsuz Reprodüktif Olayların Sıklığı

| Olay | Yüzde | Birim |
|--|-------|-------------------|
| İnfertilite | 8-12 | Çiftler |
| Spontan Abortus | 15-20 | Kadınlar |
| Doğum ağırlığı <2500 g | 7-9 | Canlı Doğum |
| Preterm (≤ 37 hafta) | 11-13 | Canlı Doğum |
| Ölü Doğum | 0.7-1 | Ölü + Canlı Doğum |
| Neonatal Ölüm | 0.7 | Canlı Doğum |
| Doğum kusurları (İlk Yıl) | 3 | Canlı Doğum |
| Canlı doğumlardaki kromozomal anomaliler | 0.2 | Canlı Doğum |

Olası olaylar sadece bunlarla sınırlı kalmayıp; Menstrüel bozukluklar ve benzer diğer hormonal etkiler, prematür menopoz, gecikmiş konsepsiyon, gebelik hipertansiyonu, kognitif değişiklikler ve zeka geriliği, otizm gibi nörogelişimsel etkiler, çocukluk çağı kanserleri, çocukluk-yetişinlik diyabeti ve diğer benzer hormonal bozukluklar gibi geniş skalada bir hastalık grubunu içerir (1).

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Belirli çevresel maruziyetler ve sonuçlar arasındaki nedenselliğin gücü, zamanla ve güncellenen literatürle değişebilir. İlişkiyi değerlendirmenin zorluğuna rağmen; kimyasalları, maruz kalma kaynaklarını ve yollarını ve seçilen sağlık etkilerini listeleme ayrıntılı özetler yayınlanmıştır (7-28) (Tablo 2).

Tablo 2. Fetal büyüme üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olan ajanlar

| Sınırlı | Kısmi | Güçlü |
|-----------------------------|---|-----------------|
| Karbon tetraklorid | Hava kirliliği | Karbonmonoksit |
| Dioksinler | Herbisitler | Kokain |
| PCE/TCE ^a (suda) | Metaller (Pb, Hg, As) | Etanol |
| Perflorürlü asitler | Nikotin | Tütün içiciliği |
| Fenoksiasetik | Organoklorlu pestisitler | |
| Fitalatlar | Organofosfatlı pestisitler | |
| | Pentaklorofenol | |
| | Bifeniller (PKB) | |
| | Solventler | |
| | Su dezenfeksiyonu yan ürünleri ^b | |

aPerkloroetilen- Trikloroetilen

b Başta yüzey sularında olmak üzere kimyasal dezenfektanların (çoğunlukla klor) doğal organik maddelerle reaksiyonundan oluşabilir.

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

KORUNMA

Koruyucu hekimlik hizmeti sunanlar ve klinisyenler hastalara faydalı bilgiler sağlayarak, maruz kalma risklerini en aza indirebilirler. Ayrıca klinik karşılaşmalar sonrasında, özellikle de orantısız şekilde etkilenen popülasyonlara, toksik çevresel sağlık maruziyetlerini azaltmak için hamilelik öncesi ve doğum öncesi dönemlerde, hastaları taramalı ve danışmanlık yapmalıdır (29). Bunun için mevcut tarama anketlerini veya kılavuzlarını kullanmayı düşünün (30) (Tablo 3).

Tablo 3. Survey (anket) için örnek sorular

| Soru | -ile İlgili |
|--|------------------------|
| 1970'den önce inşa edilmiş bir evde mi yaşıyorsunuz? | Kurşun |
| Kozmetik, bitkisel ilaçlar veya şekerleme gibi ithal ürünler alıyor musunuz? | Kurşun |
| Günlük buz kübü çiğnemeyi istiyor musunuz? | Kurşun |
| Kurşun sırlı çömlek yapıyor veya kullanıyor musunuz? | Kurşun |
| Kömürlü bir elektrik santralinin yakınında çalışıyor veya yaşıyor musunuz? | Cıva, PAH ^a |
| Haftada 3 defadan fazla balık veya kabuklu deniz ürünleri yiyor musunuz? | Cıva, PKB ^b |
| Pestisitlerle çalışıyor musunuz? | Pestisitler |
| Çim veya bahçe için insektisit veya pestisit kullanıyor musunuz? | Pestisitler |
| Evcil hayvanınız için kimyasal pire ilacı, pire tasmaları veya pire dipleri kullanıyor musunuz? | Pestisitler |
| Mikrodalga fırında veya yiyecek depolamak için plastik kaplar kullanıyor musunuz? | Fitalatlar, Bisfenol A |
| Solventler (yapıştırıcılar, vernikler, incelticiler, otomotiv ürünleri, yağ çözücüler) ile düzenli olarak çalışıyor musunuz? | Solventler |
| Kokulu kişisel bakım ürünleri (parfüm, losyon ve deodorant) kullanıyor musunuz? | Fitalatlar |
| Haftanın çoğu günü et yiyor veya süt ürünleri tüketiyor musunuz? | Pestisit, PKB |
| 2014'ten önce alınmış, köpüklü mobilyanız var mı? | PBDE ^c |
| Trafiğin yoğun olduğu bir bölgenin yakınında yaşıyor musunuz? | PAH |
| Ateşte pişirim yapıyor musunuz ya da kuzineniz var mı? | PAH |
| Konserve yiyecekler yiyor musunuz? | BPA |
| Plastik şişelerden içiyor musunuz? | BPA |
| Döşeme işi, diş dolgusu veya boya işi ile uğraşıyor musunuz? | BPA |

a Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

b Poliklorlu bifeniller

c Polibromlu difenil eter

Kaynak: McCue K, DeNicola N. Environmental exposures in reproductive health. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2019; 46 (3): 455-468.

Balık tüketilirken cıva seviyesi yüksek balıklar (tuna, kılıç balığı) ile ilgili tavsiyede bulunulmalıdır. Güvenilir bilgi alınabilen yerel balıkların tüketimi üzerine tavsiyeler takip edilmelidir. Takviyeler ve ayurvedik ilaçlar hakkında, kurşun içerebileceği için bunların kullanımından sakındırılmalıdır. Eski boyaların kurşun içermesi nedeniyle, bu evlerin boyalarının yenilenmesi önerilmelidir (1). Kurşunsuz ürünlere yönelim önerilmelidir. İşyerleri ile ilgili bilgiler ve olası tehlikeler ile ilgili doğal kısıtlılıklar nedeniyle yeterli bilgi edinilememektedir (30). Organik gıdalara yönelmek, pestisitlerin olası etkilerinden korunmayı sağlar. Evlerde pestisit kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır. Kirlenmiş giysiler ayrı yıkanılmalıdır. Organik çiftlik ürünlerinin tüketimi önerilmelidir. Evcil hayvanlarda pire için kimyasal ürünlerden kaçınılmalıdır (1,30)

Fitalatlardan korunmak için kozmetik ürünlere kokusuz olanlar kullanılmalıdır. Plastikte hazırlanmamış, ya da depolanmamış taze organik yiyecekler yenmelidir. İçeceklerin saklanması cam ya da paslanmaz çelik şişelerle sağlanmalıdır. Yiyecekleri mikrodalgada plastik kaplarla pişirmekten kaçınılmalıdır. Bu öneriler fitalatlar ve bisfenolden korunmayı sağlar. Ayrıca konserve gıdaların kullanımı azaltılmalıdır. BPA içermeyen biberon kullanımı önerilmelidir. Plastik kapların altındaki geri dönüşüm kodları mutlaka kontrol edilmeli; 3 ve 7 kodlu plastikler BPA içerebilir (1,30).

PKB' ler için diyetteki hayvansal yağların azaltılması önerilmelidir. Yerel balık tavsiyeleri kontrol edilmelidir. Köpük ürünler tercih edilirken üzerinde "alevlenmeyi önleyici" ibaresi bulunanlardan kaçınılmalıdır. Bu ürünler polibromlu difenil eter içerir. Hava kalitesi uyarılarının dikkate alınması ve hava kalitesi düşük olduğunda içeride kalınması önerilmelidir. Tütün ürünlerinden ve tüketilen yerlerden uzaklaşılmalıdır. Mümkünse ateşte pişirim yapılmamalıdır. Solvent kullanımı kısıtlı olmalıdır. Kullanıldığında cildin korunduğundan ve ortamın iyi havalandırıldığından emin olunmalıdır (1,30).

SONUÇ

Bazı kimyasal maruziyetlerin olumsuz etkilerini ve binlerce kimyasalın birçoğunun güvenliğini veya zararını doğrudan belirlemek zordur. Reprodüktif sistemin etkilendiğine dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Hedef grupları ve hastaları taramak ve rehberlik yapmak için yöntemlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması sağlanmalıdır. Hem hedef grupları ve hastaların hem de koruyucu hekimlik uygulayıcılarının rehberliğe ihtiyacı vardır. Çevre bilimi ve klinik bilimlerde tek tip,

basit, açık bir kılavuz oluşturulması gerekmektedir. Klinisyenlerin evresel toksik maddelere nasıl yaklaşacağı netleştirilmelidir ve maruziyet değerlendirmesi hasta değerlendirmesinin rutin bir bileşeni olmalıdır. Hedef nüfuslara maruziyetler ve güvenilir alternatifler hakkında rehberlik sağlanmalıdır. Kişiler olabildiğince güvenilir ürünlere yönelmelidir.

KAYNAKÇA

1. Goldman Rose H, Wylie JB. Overview of occupational and environmental risks to reproduction in females. UpToDate [Internet]. 2017.
2. Sutton P, Woodruff TJ, Perron J, et al. Toxic environmental chemicals: the role of reproductive health professionals in preventing harmful exposures. American journal of obstetrics and gynecology. 2012; 207 (3): 164-173.
3. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports No. 9. 2004. World Health Organization.
4. Sarac M, Koc I. Re: Prevalence and Risk Factors of Infertility in Turkey: Evidence from Demographic and Health Surveys, 1993-2013. Journal of Urological Surgery. 2018; 5 (4): 229-230.
5. Handwerker L. Infertility and Patriarchy: The Cultural Politics of Gender and Family Life in Egypt. 1998. 510-512.
6. Lanphear BP. The impact of toxins on the developing brain. Annual review of public health. 2015; 36: 211-230.
7. Wang A, Padula A, Sirota M, et al. Environmental influences on reproductive health: the importance of chemical exposures. Fertility and sterility. 2016; 106 (4): 905-929.
8. Anderson M, Goldman RH. Occupational reproductive hazards for female surgeons in the operating room: a review. JAMA surgery. 2020; 155 (3): 243-249.
9. Thompson MR, Boekelheide K. Multiple environmental chemical exposures to lead, mercury and polychlorinated biphenyls among childbearing-aged women (NHANES 1999–2004): Body burden and risk factors. Environmental research. 2013; 121: 23-30.
10. Johnson J, Canning J, Kaneko T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature. 2004; 428 (6979): 145-150.
11. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. Human reproduction update. 2019; 25 (6): 673-693.
12. Hammer KC, Veiga A, Mahalingaiah S. Environmental toxicant exposure and menstrual cycle length. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. 2020; 27 (6): 373.
13. Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. Journal of occupational medicine. 1983; 394-402.
14. Sallmn M, Lindbohm ML, Kyyrnen P, et al. Reduced fertility among women exposed to organic solvents. American journal of industrial medicine. 1995; 27 (5): 699-713.
15. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. New England Journal of Medicine. 1992; 327 (14): 993-997.
16. Khattak S, Guiti K, McMartin K, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. Jama. 1999; 281 (12): 1106-1109.
17. Sahin M, Nazlican E, Bozdogan NY, et al. Determination of dermal exposure levels by patch methods in pesticide operators. Feb-fresenius environmental bulletin. 2021: 12635.
18. Eskenazi B, Harley K, Bradman A, et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. Environmental health perspectives. 2004; 112 (10): 1116-1124.

19. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. (2004). ; 113 (Supplement_3): 957-968.
20. Rodier PM. Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics*. 2004; 113 (Supplement_3): 1076-1083.
21. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The lancet neurology*. 2014; 13 (3): 330-338.
22. Qin X, Wu Y, Wang W, et al. Low organic solvent exposure and combined maternal–infant gene polymorphisms affect gestational age. *Occupational and environmental medicine*. 2008; 65 (7): 482-487.
23. Roth TL. Epigenetics of neurobiology and behavior during development and adulthood. *Developmental psychobiology*. . 2012; 54 (6): 590-597.
24. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: a review of the latest advancements. *Current allergy and asthma reports*. 2012; 12 (3): 211-220.
25. Snyder RD. Congenital mercury poisoning. *New England Journal of Medicine*. 1971; 284 (18): 1014-1016.
26. Ettinger AS, Wengrovitz AM. Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. CDC. 2010: <https://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf> (Erişim tarihi: 18.08.2022).
27. LaDou J, Harrison R. *Current occupational & environmental medicine* (Eds.). New York: McGraw-Hill. 2007: p. 864.
28. Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertility and sterility*. 2008; 89 (2): e111-e116.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists, & Committee on Obstetric Practice. Reducing Prenatal Exposure to Toxic Environmental Agents: ACOG Committee Opinion, Number 832. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 138 (1): e40-e54.
30. McCue K, DeNicola N. Environmental exposures in reproductive health. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2019; 46 (3): 455-468.