

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού και έκβαση της εγκυμοσύνης

Η έκθεση στα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού στην περίοδο της εγκυμοσύνης μέσω του πόσιμου νερού αλλά και της εισπνοής και δερματικής απορρόφησης έχει συσχετιστεί με τη μη φυσιολογική έκβαση της εγκυμοσύνης. ΣΚΟΠΟΣ Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αξιολόγησε μελέτες που εξέτασαν την πιθανή επίδραση της έκθεσης σε παραπροϊόντα απολύμανσης (χλωρίωσης) του νερού στην έκβαση της εγκυμοσύνης. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Δύο ερευνητές πραγματοποίησαν την αναζήτηση στη βάση δεδομένων MEDLINE για το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1974 έως Οκτώβριος 2008 χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά (Mesh terms): “pregnancy outcome” ή “low birth weight” ή “very low birth weight” ή “extremely low birth weight” ή “fetal growth retardation” ή “small for gestational age” και “trihalomethanes” ή “acetic acids” ή “trichloroacetic acid” ή “water pollutants”. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η αναζήτηση οδήγησε στη συλλογή 86 συνολικά μελετών, από τις οποίες 73 απορρίφθηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν τελικά 13 μελέτες, στις οποίες προστέθηκαν 3 επιπλέον έπειτα από μελέτη των βιβλιογραφικών παραπομπών των ανασκοπήσεων. Συνολικά, έχουν πραγματοποιηθεί 10 αναδρομικές προοπτικές μελέτες, 4 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, 1 προοπτική και 1 συγχρονική μελέτη. Από το σύνολο των μελετών, 6 οδηγούν σε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού με μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, ενώ 5 μελέτες συσχετίζουν θετικά την έκθεση με το χαμηλό βάρος γέννησης. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Από το σύνολο των υπαρχόντων δεδομένων δεν προκύπτει ότι ο κίνδυνος από την έκθεση σε παραπροϊόντα απολύμανσης του πόσιμου νερού είναι υψηλός. Ωστόσο, το γεγονός ότι η έκθεση αυτή αφορά στο σύνολο σχεδόν του πληθυσμού και επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου καθιστά το πεδίο αυτό ιδιαίτερα σημαντικό για μελλοντική έρευνα.

Τα τελευταία χρόνια, επιδημιολογικές, τοξικολογικές καθώς και έρευνες σε πειραματόζωα έχουν εντοπίσει έναν αξιόλογο αριθμό εμβρυοτοξικών περιβαλλοντικών εκθέσεων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της κύησης.^{1,2} Η έκθεση σε τέτοιου είδους παράγοντες κατά τη διάρκεια της κύησης επηρεάζει την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου και επομένως την έκβαση της εγκυμοσύνης. Ανάμεσα στους εμβρυοτοξικούς περιβαλλοντικούς ρύπους που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνονται και οι χημικοί ρύποι στο πόσιμο νερό, ιδιαίτερα τα ονομαζόμενα παραπροϊόντα της απολύμανσης –συνήθως χλωρίωσης– του νερού (disinfection by-products, DBPs).

Τα τριαλογονωμένα μεθάνια (trihalomethanes, THMs) είναι τα συχνότερα DBPs και ανακαλύφθηκαν το 1974,³ ενώ από τότε έχουν ανιχνευτεί περίπου 600 DBPs σε πόσιμο νερό.⁴ Τα DBPs περιλαμβάνουν αυτά που προκύπτουν κυρίως ως

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):95–105
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):95–105

Ε. Πατελάρου,^{1,2}
Π. Σουρτζή,²
Μ. Κογεβίνας^{1,3,4,5}

¹Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο
²Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα
³Centre for Research in Environmental
Epidemiology, Barcelona, Ισπανία
⁴Municipal Institute of Medical Research
(IMIM-Hospital del Mar), Barcelona,
Ισπανία
⁵CIBER Epidemiologia y Salud Pública
(CIBERESP), Ισπανία

Water disinfection by-products
and pregnancy outcome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εγκυμοσύνη
Παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού
Ρύποι υδάτων
Υπολειπόμενη ανάπτυξη
Χαμηλό βάρος γέννησης

Υποβλήθηκε 9.3.2009
Εγκρίθηκε 18.5.2009

αποτέλεσμα της χλωρίωσης του νερού και δημιουργούνται όταν το χλώριο αντιδρά με οργανική ύλη ή και με ιόντα βρωμίου στο νερό, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα THMs, τα αλογονωμένα οξικά οξέα (haloacetic acids, HAAs), τα αλογονωμένα ακετονιτρίλια, οι αλογονωμένες κετόνες, οι αλογονωμένες αλδεΐδες, η χλωράλη, η χλωροπικρίνη και άλλες αλογονωμένες αλειφατικές και αρωματικές ενώσεις. Τα THMs είναι τα DBPs που ανιχνεύονται σε υψηλότερες περιεκτικότητες και είναι αυτά για τα οποία ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει ορίσει όρια ρύπανσης των πόσιμων υδάτων.⁵ Τα HAAs είναι η δεύτερη σε συχνότητα κατηγορία ρύπων.⁵ Η έκθεση στους ρύπους συμβαίνει μέσω της κατάποσης, αλλά επίσης σε σημαντικό βαθμό μέσω της εισπνοής και της δερματικής απορρόφησης κατά τη διάρκεια του καταιονισμού, του πλυσίματος των πιάτων, της κολύμβησης σε χλωριωμένες πισίνες κ.λπ.⁷ Μελέτες έχουν

επιβεβαιώσει την παρουσία αυτών των προϊόντων, κυρίως THMs και HAAs, σε επίπεδο τοπικού δικτύου παροχής νερού στην Αθήνα, καθώς και την παρουσία βρωμιούχων σε παραθαλάσσιες περιοχές,⁶ αν και οι συγκεντρώσεις τους δεν υπερέβαιναν τα μέγιστα επιτρεπτά όρια, όπως αυτά έχουν οριστεί από την USEPA (Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών) και τον ΠΟΥ.⁸

Η έκθεση θα συσχετιστεί με την έκβαση της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα το χαμηλό βάρος γέννησης (low birth weight, LBW) και το πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (very low birth weight, VLBW), που προσδιορίζονται αδρά ως βάρος γέννησης <2.500 g και <1.500 g, αντίστοιχα, και δεν συνυπολογίζουν τη διαφορετική πληθυσμιακή κατανομή όσον αφορά στο βάρος γέννησης σε κάθε τόπο.⁹ Πολύ συχνά επίσης χρησιμοποιείται ο όρος «τελειόμηνο νεογνό με χαμηλό βάρος γέννησης» (term low birth weight, TLBW), που ορίζεται ως η γέννηση νεογνού με βάρος γέννησης <2.500 g μετά από τη συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας κύησης.

Ως υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (intrauterine growth restriction, IUGR) ορίζεται το βάρος γέννησης που είναι μικρότερο από τη 10η εκατοστιαία θέση για μια συγκεκριμένη ηλικία κύησης, σύμφωνα με αντίστοιχα πληθυσμιακά πρότυπα.¹⁰ Ως μικρό για την εβδομάδα κύησης νεογνό (small for gestational age, SGA) συνήθως ορίζεται το βάρος γέννησης το οποίο είναι κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση σε σχέση με νεογνά της ίδιας ηλικίας κύησης στον πληθυσμό αναφοράς. Η αυτόματη αποβολή, ο ενδομήτριος θάνατος, ο πρόωρος τοκετός και οι συγγενείς διαμαρτίες είναι συχνές, μη φυσιολογικές εκβάσεις της εγκυμοσύνης, αλλά δεν αποτελούσαν αντικείμενο μελέτης στην παρούσα ανασκόπηση.

Οι βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους τα παραπροϊόντα απολύμανσης του πόσιμου νερού μπορούν να επηρεάσουν την ενδομήτρια ανάπτυξη δεν είναι επαρκώς αποσαφηνισμένοι. Ωστόσο, έρευνες σε πειραματόζωα, σε σχετικά υψηλές δόσεις, έχουν συσχετίσει αρκετές από αυτές τις ενώσεις με πληθώρα αναπαραγωγικών επιδράσεων, όπως είναι οι συγγενείς διαμαρτίες, η καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων και η γέννηση λιποβαρών νεογνών.¹

Σκοπό αυτού του άρθρου αποτέλεσε η συστηματική ανασκόπηση όλων των μελετών που έχουν διαπραγματευτεί την πιθανή επίδραση της έκθεσης σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Βασιζόμενοι στις διεθνείς οδηγίες για την πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων,¹¹ δύο ερευνητές πραγματοποίησαν

την αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline, χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά (Mesh terms): “pregnancy outcome” ή “low birth weight” ή “very low birth weight” ή “extremely low birth weight” ή “fetal growth retardation” ή “small for gestational age” και “trihalomethanes” ή “acetic acids” ή “trichloroacetic acid” ή “water pollutants”.

Η αναζήτηση βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια συμπεριληψης μιας μελέτης στην ανασκόπηση:

- Γλώσσα: Άρθρα μόνο στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα
- Χρόνος δημοσίευσης: Άρθρα που δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο 1974 έως τον Οκτώβριο 2008
- Περιεχόμενο και είδος της μελέτης: Επιδημιολογικές μελέτες που αφορούσαν μόνο σε ανθρώπινους πληθυσμούς και όχι σε πειραματικές δοκιμές
- Έκθεση: Παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού και συγκεκριμένα τριαλογονωμένα μεθάνια και αλογονωμένα οξικά οξέα, ενώ οι συγκρίσεις αφορούσαν στα επίπεδα έκθεσης και όχι σε άλλου είδους συγκρίσεις (π.χ. μέθοδος απολύμανσης)
- Έκβαση της κύησης: Τα αποτελέσματα της κύησης που μελετήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση περιελάμβαναν το χαμηλό βάρος γέννησης (LBW, TLBW, VLBW) και την υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR, SGA).

Σε περιπτώσεις όπου δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο κάποιου άρθρου, εφαρμόστηκε επιπλέον αναζήτηση του τεύχους του περιοδικού σε βιβλιοθήκες ή πραγματοποιήθηκε προσωπική επικοινωνία με τους συγγραφείς του άρθρου. Επιπλέον, οι βιβλιογραφικές παραπομπές των άρθρων και των ανασκοπήσεων που προέκυψαν από την αναζήτηση μελετήθηκαν μία προς μία για τον εντοπισμό περαιτέρω άρθρων.

Αντίστοιχα, κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν:

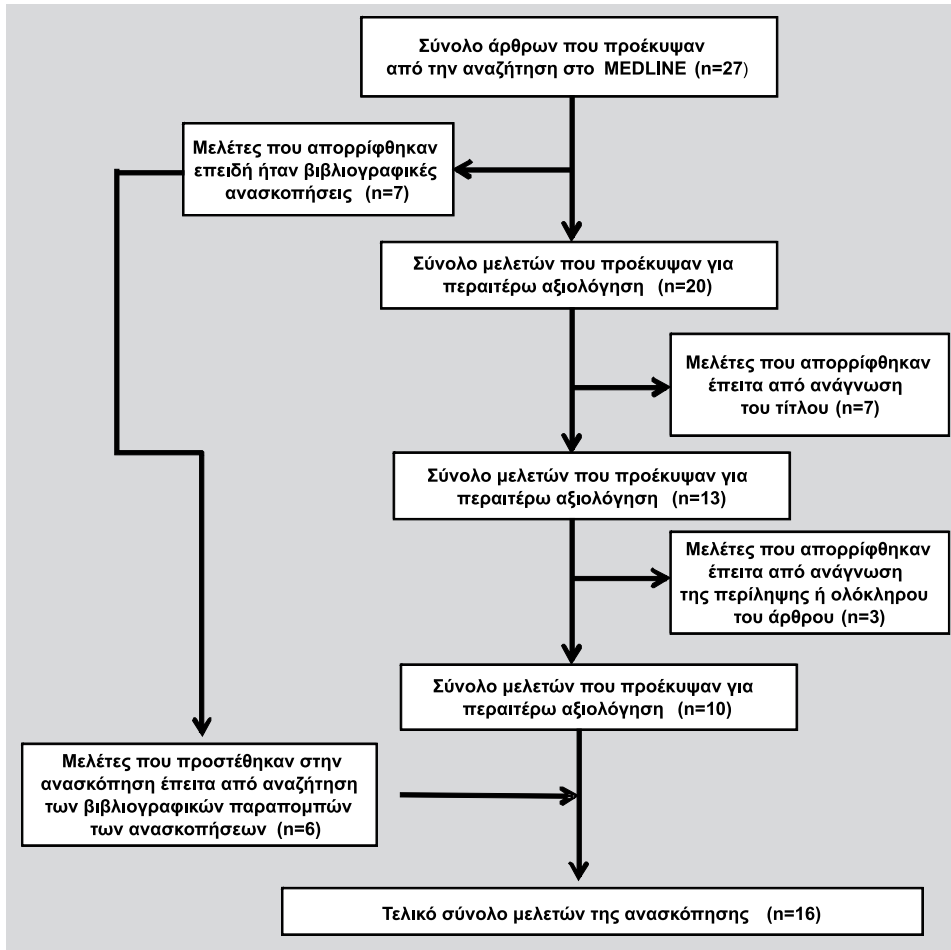
- Η αναφορά σε πειραματόζωα
- Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν εκτός του χρονικού διαστήματος που είχε οριστεί
- Άρθρα που δεν είναι δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά στο Medline
- Η έκθεση που αναφέρεται σε παραπροϊόντα διαφορετικά από αυτά που έχουν οριστεί πιο πάνω ή οι συγκρίσεις που δεν αναφέρονται σε διαφορετικά επίπεδα έκθεσης
- Η συσχέτιση της έκθεσης που γίνεται με άλλη έκβαση της εγκυμοσύνης, π.χ. αυτόματη αποβολή ή ενδομήτριος θάνατος, εκτός αυτών που έχουν οριστεί στην παρούσα ανασκόπηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα αναζήτησης

Η εικόνα 1 δείχνει τα βήματα που ακολουθήθηκαν καθώς και τον ακριβή αριθμό των άρθρων που εντοπίστηκαν σε καθένα από αυτά, ώστε να καταλήξουμε στην τελική επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Η αναζήτηση με βάση τις λέξεις-κλειδιά οδήγησε στην



Εικόνα 1. Απεικόνιση των βημάτων της συστηματικής ανασκόπησης.

αρχική επιλογή 86 άρθρων. Από τις μελέτες αυτές απορρίφθηκαν 73 μελέτες, από τις οποίες οι 7 ήταν ανασκοπήσεις και επομένως δεν αποτελούσαν πρωτότυπες δημοσιεύσεις, οι 45 απορρίφθηκαν αμέσως μετά από την ανάγνωση του τίτλου του άρθρου και οι 21 έπειτα από μελέτη της περίληψης ή και του άρθρου συνολικά, γιατί δεν ανταποκρίνονταν στα προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.

Συνολικά, 13 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, στις οποίες προστέθηκαν άλλες 3 μελέτες που προέκυψαν έπειτα από αξιολόγηση των ανασκοπήσεων οι οποίες είχαν εντοπιστεί στην αρχική ανασκόπηση και από τη διεξοδική μελέτη των βιβλιογραφικών παραπομπών όλων των επιλεγμένων άρθρων. Ο τελικός αριθμός των μελετών της παρούσας ανασκόπησης ήταν 16 μελέτες.

Είδος μελετών

Ο πίνακας 1 συνοψίζει όλες τις μελέτες, κατά χρονολογική σειρά δημοσίευσης, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε μελέτης, ειδικότερα το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, το είδος της μελέτης, τον τρόπο που

έγινε ο προσδιορισμός της έκθεσης και τα σημαντικότερα ευρήματα για καθεμιά από αυτές.

Έχουν πραγματοποιηθεί 10 αναδρομικές προοπτικές μελέτες,¹²⁻²¹ 4 μελέτες ασθενών-μαρτύρων,²²⁻²⁵ μία προοπτική²⁶ και μία συγχρονική μελέτη.²⁷ Τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 1. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι από την ανασκόπηση δεν προέκυψε κάποια ελληνική μελέτη στο θέμα αυτό.

Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Βάρος γέννησης

Οι Bove et al,¹² μελετώντας την επίδραση της έκθεσης σε THMs, βρήκαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για τη γέννηση TLBW νεογνού (σχετικός κίνδυνος, ΣΚ: 1,4, όρια αξιοπιστίας, ΟΑ 50%: 1,2-1,7). Η αναδρομική προοπτική μελέτη των Gallagher et al¹³ έδωσε στατιστικά σημαντική συσχέτιση έκθεσης σε THMs με LBW (ΣΚ: 2,1, ΟΑ 95%: 1,0-4,8) και TLBW (ΣΚ: 5,9, ΟΑ 95%: 2,0-17,0). Παράλληλα, οι Hinckley et al¹⁸ βρήκαν σημαντική συσχέτιση της έκ-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συσχέτισης της έκθεσης με την έκβαση της εγκυμοσύνης.

Συγγραφέας (έτος)	Χαρακτηριστικά της μελέτης	Περιστατικά	Προσδιορισμός της έκθεσης	Κύρια ευρήματα (ΣΚ, 95% ΟΑ)
Kramer et al (1992) ²²	Ιόβα, ΗΠΑ, 1989–1990 151 πόλεις με ενιαίο δίκτυο παροχής νερού Μελέτη ασθενών-μαρτύρων Πληθυσμός μελέτης: 4.028	159 LBW 795 μάρτυρες 187 IUGR 935 μάρτυρες	Αντιστοίχιση κάθε εγκύου στην περιοχή ύδρευσης όπου ανήκει και για την οποία οι συγκεντρώσεις σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού έχουν μετρηθεί με βάση τη διεύθυνση κατοικίας που είχε δηλώσει η έγκυος	Συγκέντρωση σε χλωροφόρμιο: >10 έναντι 0 μg/L LBW 1,3 (0,8–2,2) IUGR 1,8 (1,1–2,9) Συγκέντρωση σε διχλωροβρωμομεθάνιο: >10 έναντι 0 μg/L LBW 1,0 (0,7–1,5) IUGR 1,7 (0,9–2,9) Συγκέντρωση σε διβρωμοχλωρομεθάνιο: ≥4 έναντι 0 μg/L LBW 0,8 (0,4–1,4) IUGR 0,9 (0,1–8,6) Συγκέντρωση σε βρωμοφόρμιο: ≥1 έναντι 0 μg/L LBW 0,9 (0,6–1,5) IUGR 1,1 (0,7–1,6)
Bove et al (1995) ¹²	New Jersey, ΗΠΑ, 1985–1988 75 πόλεις με δημόσιο σύστημα ύδρευσης Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 81.532	1.853 TLBW 4.082 SGA	Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων σε τριαλογονωμένα μεθάνια και προσδιορισμός της μηνιαίας έκθεσης της εγκύου σε αυτά με βάση τη δηλωμένη διεύθυνση κατοικίας	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >100 έναντι <20 ppb TLBW 1,4 (50% ΟΑ: 1,2–1,7) SGA 1,5 (50% ΟΑ: 1,4–1,7)
Savitz et al (1995) ²³	Καρολίνα, ΗΠΑ, 1988–1991 Μελέτη ασθενών-μαρτύρων Πληθυσμός μελέτης: 1.003	464 LBW 782 μάρτυρες	Προσδιορισμός της έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια με βάση την αυτο-αναφερόμενη ατομική χρήση του νερού και αντιστοίχιση της διεύθυνσης κατοικίας της εγκύου με τα επίπεδα σε τριαλογονωμένα μεθάνια που προέκυψαν από αναλύσεις νερού σε κάθε περιοχή ανά τετράμηνο	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: 82,8–168,8 έναντι 40,8–63,3 ppb LBW 1,3 (0,8–2,1) Ανά 50 ppb αύξηση: LBW 0,9 (0,6–1,4)
Kanitz et al (1996) ²⁷	Ιταλία, 2 πόλεις, 1988–1989 Συγχρονική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 676	20 LBW 782 μάρτυρες	Προσδιορισμός της περιοχής ύδρευσης και του υδραγωγείου στο οποίο ανήκει η κατοικία κάθε συμμετέχουσας με βάση τη διεύθυνση κατοικίας της	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: Καθόλου χλωρίωση έναντι διοξειδίου του χλωρίου έναντι υποχλωριώδους νατρίου έναντι και των δύο LBW 1,0 έναντι 5,9 (0,8–14,9) έναντι 6,0 (0,6–12,6) έναντι 6,6 (0,9–14,6)
Gallagher et al (1998) ¹³	Κολοράντο, ΗΠΑ, 1990–1993 Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 1.244	72 LBW 29 TLBW	Βασισμένη στη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου και στα αποτελέσματα της σύστασης του νερού συγκεκριμένης περιοχής. Υπολογισμός της οικιακής έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με χρήση μοντέλων	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >61 έναντι <20 μg/L LBW 2,1 (1,0–4,8) TLBW 5,9 (2,0–17,0) >49 έναντι ≤49 LBW 1,5 (0,8–3,0) TLBW 2,6 (1,1–6,1)
Dodds et al (1999) ¹⁴	Νέα Σκωτία, Καναδάς, 1988–1995 Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 49.842	4.673 SGA 2.393 LBW	Ανάπτυξη μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης για τον προσδιορισμό της έκθεσης σε συγκεντρώσεις τριαλογονωμένων μεθανίων με βάση αναλύσεις που έγιναν σε διάφορα σημεία του δημόσιου συστήματος ύδρευσης	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >100 έναντι 0–49 μg/L SGA 1,08 (0,99–1,18) LBW 1,04 (0,92–1,18) VLBW 0,89 (0,64–1,23)
Wright et al (2003) ¹⁵	Μασαχουσέτη, ΗΠΑ, 1990 96 μέσοι όροι συγκεντρώσεων σε τριαλογονωμένα μεθάνια Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 56.513	1.325 TLBW 5.310 SGA	Προσδιορισμός της έκθεσης με τετραμηνιαίες μετρήσεις σε διάφορες περιοχές ύδρευσης και αντιστοίχισης αυτών με τη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >80 έναντι 0–60 μg/L SGA 1,14 (1,02–1,26) LBW 1,05 (0,85–1,29)

Πίνακας 1. (Συνέχεια) Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συσχέτισης της έκθεσης με την έκβαση της εγκυμοσύνης.

Συγγραφέας (έτος)	Χαρακτηριστικά της μελέτης	Περιστατικά	Προσδιορισμός της έκθεσης	Κύρια ευρήματα (ΣΚ, 95% ΟΑ)
Wright et al (2004) ¹⁶	Μασαχουσέτη, ΗΠΑ, 1995–1998 109 μετρήσεις σε πόλεις για τριαλογονωμένα μεθάνια 17–34 μετρήσεις σε πόλεις για αλογονωμένα οξικά οξέα Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 196.000	17.359 SGA	Προσδιορισμός της έκθεσης για το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αντιστοιχίζοντας τη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου με τετραμηνιαίες μετρήσεις σε αλογονωμένα μεθάνια κατά μήκος του συστήματος ύδρευσης	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >74–163 έναντι 0–33 μg/L SGA 1,13 (1,07–1,20) Συγκέντρωση σε χλωροφόρμιο: >63–135 έναντι 0–26 μg/L SGA 1,11 (1,04–1,17) Συγκέντρωση σε βρωμοδιχλωρομεθάνιο: >13–46 έναντι 0–5 μg/L SGA 1,15 (1,08–1,22) Συγκέντρωση σε τριχλωροξικό οξύ: >27–37 έναντι 0–18 μg/L SGA 0,95 (0,76–1,19) Συγκέντρωση σε διχλωροξικό οξύ: >22–24 έναντι 2–15 μg/L SGA 0,90 (0,75–1,09)
Aggazoti et al (2004) ²⁴	Ιταλία, 1999–2000, 9 πόλεις Μελέτη ασθενών-μαρτύρων Πληθυσμός μελέτης: 1.194	239 SGA 612 μάρτυρες	Πραγματοποίηση δειγματοληψιών νερού μερικές ημέρες μετά από τον τοκετό και αντιστοίχιση των επιπέδων στην περιοχή κατοικίας της εγκύου με βάση τη διεύθυνση κατοικίας. Παράλληλα, πραγματοποίηση συνέντευξης για προσδιορισμό της ατομικής χρήσης νερού κατά τη διάρκεια της κύησης	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >10 έναντι <10 μg/L SGA 0,63 (0,31–1,28)
Infante-Rivard et al (2004) ²⁵	Κεμπέκ, Καναδάς, 1998–2000 Μελέτη ασθενών-μαρτύρων Πληθυσμός μελέτης: 965	493 IUGR 472 μάρτυρες	Μέσος όρος έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια με βάση μετρήσεις της υπηρεσίας ύδρευσης της περιοχής και αντιστοίχισή τους με τη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου σε κάθε τρίμηνο της εγκυμοσύνης καθώς και πραγματοποίηση συνέντευξης για προσδιορισμό της ατομικής χρήσης νερού	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >29,4 έναντι ≤29,4 μg/L IUGR 0,97 (0,57–1,62) Συγκέντρωση σε χλωροφόρμιο: >23,7 έναντι <23,7 μg/L IUGR 1,06 (0,63–1,79) Συγκέντρωση σε βρωμοφόρμιο: >1,22 έναντι <1,22 μg/L IUGR 2,44 (0,19–31,1) Συγκέντρωση σε βρωμοδιχλωρομεθάνιο: >6,3 μg/L IUGR 0,84 (0,50–1,43) Συγκέντρωση σε διβρωμοχλωρομεθάνιο: >24,9 μg/L IUGR 0,62 (0,27–1,44)

θεσης σε διβρωμο-οξικό οξύ με TLBW (ΣΚ: 1,49, ΟΑ 95%: 1,09–2,04), καθώς αντίστοιχα και η μελέτη των Toledano et al¹⁹ όσον αφορά στη γέννηση LBW (ΣΚ: 1,19, ΟΑ 95%: 1,14–1,24) και VLBW (ΣΚ: 1,20, ΟΑ 95%: 1,07–1,34) νεογνού. Η πλέον πρόσφατη προοπτική μελέτη των Hoffman et al²⁶ ανέδειξε συσχέτιση της έκθεσης σε THMs με τη γέννηση νεογνού TLBW (β-coef. -56, ΟΑ 95%: -144, -32).

Η μελέτη των Kramer et al²² εξέτασε την επίδραση των THMs (χλωροφόρμιο, βρωμοφόρμιο, διβρωμοχλωρομεθάνιο και διχλωροβρωμομεθάνιο) στη γέννηση λιποβα-

ρούς νεογνού, αλλά τα αποτελέσματα δεν οδήγησαν σε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Αντίστοιχα, οι μελέτες των Savitz et al²³ και των Kanitz et al²⁷ ανέδειξαν μη στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις της έκθεσης σε THMs με τη γέννηση LBW νεογνού. Η μελέτη των Wright et al¹⁵ δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε THMs με τη γέννηση νεογνού TLBW. Τέλος, οι μελέτες των Lewis et al²⁰ και Yang et al²¹ δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα συσχέτισης της έκθεσης σε παραπροϊόντα με την έκβαση της κύησης.

Πίνακας 1. (Συνέχεια) Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συσχέτισης της έκθεσης με την έκβαση της εγκυμοσύνης.

Συγγραφέας (έτος)	Χαρακτηριστικά της μελέτης	Περιστατικά	Προσδιορισμός της έκθεσης	Κύρια ευρήματα (ΣΚ, 95% ΟΑ)
Porter et al (2005) ¹⁷	Μέριλαντ, ΗΠΑ, 1998–2002 4 περιοχές μιας κοινότητας Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 15.315	1.114 IUGR	Μέσος όρος 15θήμερης έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια και αλογονωμένα οξικά οξέα με βάση τα δεδομένα του δημόσιου συστήματος ύδρευσης της περιοχής και αντιστοίχιση στη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου ανά τρίμηνο της εγκυμοσύνης	<p>Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: 85 έναντι 70–80 ppb IUGR 1,13 (0,91–1,39)</p> <p>Συγκέντρωση σε χλωροφόρμιο: 50 έναντι 35–45 ppb IUGR 1,10 (0,93–1,30)</p> <p>Συγκέντρωση σε βρωμοφόρμιο: 0,65 έναντι 0,35–0,55 ppb IUGR 1,11 (0,87–1,42)</p> <p>Συγκέντρωση σε διβρωμοχλωρομεθάνιο: 11 έναντι 5–9 ppb IUGR 1,18 (0,90–1,46)</p> <p>Συγκέντρωση σε βρωμοξικό οξύ: 0,8 έναντι 0,6–0,7 ppb IUGR 1,09 (0,93–1,28)</p> <p>Συγκέντρωση σε διβρωμοξικό οξύ: 0,9 έναντι 0,7–0,8 ppb IUGR 1,06 (0,90–1,25)</p> <p>Συγκέντρωση σε διχλωροξικό οξύ: 17 έναντι 14–16 ppb IUGR 1,03 (0,88–1,20)</p>
Hinckley et al (2005) ¹⁸	Αριζόνα, ΗΠΑ, 1998–2003 3 συστήματα ύδρευσης Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 48.119	4.346 IUGR 1.010 TLBW	Προσδιορισμός της έκθεσης για το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Χρησιμοποίηση των τετραμηνιαίων μετρήσεων σε επίπεδα τριαλογονωμένων μεθανίων και αντιστοίχιση αυτών με τη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου	<p>Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: ≥53 έναντι <40 μg/L IUGR 1,09 (1,00–1,18) TLBW 1,11 (0,94–1,31)</p> <p>Συγκέντρωση σε χλωροφόρμιο: ≥16 έναντι <10 μg/L IUGR 1,01 (0,93–1,10) TLBW 1,04 (0,88–1,23)</p> <p>Συγκέντρωση σε βρωμοδιχλωρομεθάνιο: ≥18 έναντι <13 μg/L IUGR 1,03 (0,95–1,12) TLBW 1,04 (0,88–1,23)</p> <p>Συγκέντρωση σε διβρωμοχλωρομεθάνιο: ≥16 έναντι <12 μg/L IUGR 1,01 (0,94–1,10) TLBW 1,05 (0,89–1,24)</p> <p>Συγκέντρωση σε αλογονωμένα οξικά οξέα: ≥19 έναντι <15 μg/L IUGR 1,08 (0,94–1,23) TLBW 1,25 (0,96–1,64)</p> <p>Συγκέντρωση σε διβρωμοξικό οξύ: ≥5 έναντι <4 μg/L IUGR 1,12 (0,95–1,32) TLBW 1,49 (1,09–2,04)</p> <p>Συγκέντρωση σε διχλωροξικό οξύ: ≥8 έναντι <6 μg/L IUGR 1,28 (1,08–1,51) TLBW 1,10 (0,80–1,50)</p> <p>Συγκέντρωση σε τριχλωροξικό οξύ: ≥6 έναντι <4 μg/L IUGR 1,19 (1,01–1,41) TLBW 1,00 (0,73–1,37)</p>

Πίνακας 1. (Συνέχεια) Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών συσχέτισης της έκθεσης με την έκβαση της εγκυμοσύνης.

Συγγραφέας (έτος)	Χαρακτηριστικά της μελέτης	Περιστατικά	Προσδιορισμός της έκθεσης	Κύρια ευρήματα (ΣΚ, 95% ΟΑ)
Toledano et al (2005) ¹⁹	Αγγλία, 1992–1998 Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 1.889.875	1.325 LBW	Αντιστοίχιση της διεύθυνσης κατοικίας της εγκύου με τους σταθμισμένους μέσους όρους έκθεσης των τετραμηνιαίων επιπέδων έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια με χρήση μοντέλων από την υπηρεσία ύδρευσης	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >60 έναντι <30 μg/L (γενικά) LBW 1,09 (0,93–1,27) VLBW 1,05 (0,82–1,34) Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >60 έναντι <30 μg/L (ομαδοποίηση) LBW 1,19 (1,14–1,24) VLBW 1,20 (1,07–1,34)
Lewis et al (2006) ²⁰	Μασαχουσέτη, ΗΠΑ, 1999–2001 Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 36.529	780 TLBW	Αξιοποίηση της γνώσης για τις συγκεντρώσεις σε τριαλογονωμένα μεθάνια για 27 διαφορετικές περιοχές σε εβδομαδιαία βάση και αντιστοίχιση αυτών στην περιοχή κατοικίας της εγκύου	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: ≥70 έναντι <40 μg/L TLBW 1,23 (0,92–1,64)
Yang et al (2007) ²¹	Ταϊβάν, 2000–2002 Αναδρομική προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 90.848	2.766 TLBW 8.938 SGA	Συγκεντρώσεις σε τριαλογονωμένα μεθάνια με βάση την περιοχή κατοικίας της εγκύου στον τοκετό (65 περιοχές)	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >13,11 έναντι ≤4,93 μg/L TLBW 1,08 (0,98–1,18) SGA 0,96 (0,91–1,02)
Hoffman et al (2008) ²⁶	Βόρεια Καρολίνα, ΗΠΑ, 2000–2004 Προοπτική μελέτη Πληθυσμός μελέτης: 2.039	1.958 SGA 1.854 TLBW	Συγκεντρώσεις σε τριαλογονωμένα μεθάνια και αλογονωμένα οξικά οξέα ανά περιοχή κατοικίας, πραγματοποιώντας μετρήσεις ανά εβδομάδα ή ανά δύο εβδομάδες και αντιστοιχίζοντας αυτά στη διεύθυνση κατοικίας της εγκύου	Συγκέντρωση σε τριαλογονωμένα μεθάνια: >80 έναντι <80 μg/L SGA 2,00 (1,1–3,6) TLBW -56 (-144, -32)

ΣΚ: Σχετικός κίνδυνος, ΟΑ: Όρια αξιοπιστίας, LBW: Low birth weight, λιποβαρές νεογνό, IUGR: Intrauterine growth restriction, υπολειπόμενο ως προς την ενδομήτρια ανάπτυξη νεογνό, TLBW: Term low birth weight, τελειόμηνο νεογνό αλλά λιποβαρές, SGA: Small for gestational age, μικρό για την εβδομάδα κύησης νεογνό, VLBW: Very low birth weight, πολύ λιποβαρές νεογνό

Ενδομήτρια ανάπτυξη

Η μελέτη των Kramer et al²² ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε τριαλογονωμένα μεθάνια και της γέννησης IUGR νεογνού (ΣΚ: 1,8, ΟΑ 95%: 1,1–2,9), καθώς και η μελέτη των Bove et al¹² σχετικά με την επίδραση της έκθεσης σε THMs και τη γέννηση νεογνού SGA (ΣΚ: 1,5, ΟΑ 50%: 1,4–1,7). Η μελέτη των Wright et al¹⁵ ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε THMs με τη γέννηση νεογνού SGA (ΣΚ: 1,14, ΟΑ 95%: 1,02–1,26), καθώς και η μελέτη των Wright et al¹⁶ (ΣΚ: 1,13, ΟΑ 95%: 1,07–1,20). Παράλληλα, οι Hinckley et al¹⁸ διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε THMs, διχλωρο-, τριχλωροξικό οξύ με γέννηση IUGR νεογνού (ΣΚ: 1,09, ΟΑ 95%: 1,00–1,18, ΣΚ: 1,28, ΟΑ 95%: 1,08–1,51 και ΣΚ: 1,19, ΟΑ 95%: 1,01–1,41, αντίστοιχα). Η μελέτη των Hoffman et al²⁶ βρήκε επίσης θετική συσχέτιση της έκθεσης σε THMs με τη γέννηση νεογνού SGA (ΣΚ: 2,00, ΟΑ 95%: 1,1–3,6).

Αντίθετα, οι Dodds et al¹⁴ ανέδειξαν στατιστικώς μη σημαντικά αποτελέσματα για γέννηση SGA νεογνού και, αντίστοιχα, οι μελέτες των Aggazzoti et al²⁴ και των Infante-

Rivard et al²⁵ δεν έδωσαν σημαντικές συσχετίσεις έκθεσης σε THMs με γέννηση SGA ή IUGR νεογνού. Επίσης, μελέτη των Porter et al¹⁵ δεν έδειξε κάποια επίδραση της έκθεσης τόσο σε THMs όσο και σε HAAs συνολικά, αλλά και χωριστά, σε σχέση με τη γέννηση IUGR νεογνού, ενώ η μελέτη των Yang et al²¹ δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε παραπροϊόντα με τη γέννηση νεογνού SGA.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων όλων των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση προκύπτει ότι 5 από τις 10 μελέτες συσχέτισαν θετικά την έκθεση με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού (LBW, VLBW ή TLBW).^{12,13,18,19,26} Αντίστοιχα, συνολικά 6 από τις 10 μελέτες που εξέτασαν την έκθεση σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού με τη γέννηση υπολειπόμενου ως προς την ανάπτυξη νεογνού (SGA ή IUGR) βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση.^{12,15,16,22,26} Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και για τις μελέτες από τις οποίες προκύπτει

θετική συσχέτιση ο σχετικός κίνδυνος είναι χαμηλός και συνήθως <2,0.

Μια από τις σημαντικότερες μεθοδολογικές δυσκολίες των επιδημιολογικών μελετών σε σχέση με τα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού αποτελεί ο σαφής προσδιορισμός της έκθεσης για τα υποκείμενα κάθε μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, ο ακριβής προσδιορισμός της έκθεσης σε παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού προϋποθέτει τη γνώση της γεωγραφικής (ανάλογα με την περιοχή) και χρονικής (ανάλογα με την εποχή, αφού η συγκέντρωση αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος)³⁴ διακύμανσης των συγκεντρώσεων αυτών κατά μήκος του συστήματος ύδρευσης σε συνδυασμό με τη γνώση της ατομικής χρήσης του νερού. Η γνώση της ατομικής έκθεσης (κατανάλωση εμφιαλωμένου νερού, συχνότητα πραγματοποίησης καταιονισμού ή μπάνιου, κολύμπι κ.λπ.) πολύ συχνά δεν υπάρχει και γι' αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται σε αναλύσεις, ενώ ταυτόχρονα προϋποθέτει τον προσδιορισμό της έκθεσης σε παραπροϊόντα που μπορεί να γίνει μέσω του πόσιμου νερού αλλά και μέσω της δερματικής επαφής και εισπνοής αυτών (τουλάχιστον για τα πτητικά).³⁵⁻³⁸ Παράλληλα, πολύ σημαντική είναι η γνώση της απόστασης κατοικίας από την αρχή της πορείας του συστήματος ύδρευσης όπου πραγματοποιείται η απολύμανση, εφόσον μελέτες έχουν δείξει ότι όσο αυξάνεται η απόσταση από το σημείο όπου γίνεται η απολύμανση τόσο αυξάνεται και ο ρυθμός παραγωγής παραπροϊόντων.³⁹ Αυτού του είδους η δυσταξινόμηση είναι πιθανόν ότι έχει οδηγήσει σε υποκαταγραφή των πιθανών κινδύνων.⁴⁰

Παράλληλα, στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η συνολική συγκέντρωση σε THMs και όχι οι συγκεντρώσεις των συγκεκριμένων χημικών ενώσεων (χλωροφόρμιο, βρωμοφόρμιο, διβρωμοχλωρομεθάνιο, διχλωροβρωμομεθάνιο). Ωστόσο, η τοξικότητα διαφορετικών THMs διαφέρει, ενώ η ανάλυση κάθε ένωσης χωριστά θα μπορούσε να βοηθήσει στην εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων.

Η έκθεση σε διάφορες περιόδους της εγκυμοσύνης μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικά αποτελέσματα. Η εξέταση του κινδύνου έκθεσης στο δεύτερο ή στον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης θα παρείχε τη δυνατότητα εξέτασης της περιόδου που, γενικά, θεωρείται ως κρίσιμη για την οργανογένεση για πολλές, αν και όχι για όλες τις συγγενείς διαμαρτίες.^{12,41} Αντίστοιχες κρίσιμες περίοδοι είναι πιθανόν ότι υπάρχουν για άλλα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. Ορισμένες μελέτες θεωρούν το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ως το πλέον σημαντικό, γιατί καθορίζει την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου.^{13,14} Μια τέτοιου είδους ανάλυση ανά τρίμηνο έκθεσης έχει διεξαχθεί από πολύ λίγες μελέτες.

Από τις υπάρχουσες μελέτες προκύπτει ένα σύνολο πιθανών συγχυτικών παραγόντων που μπορούν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα μιας μελέτης και να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση των αποτελεσμάτων της έκθεσης. Ανάμεσα σε αυτούς συγκαταλέγονται η ηλικία της μητέρας, η εθνικότητα,^{23,42} το κάπνισμα^{13,14} και η κατανάλωση οινόπνευματος,^{27,41} την πιθανή επίδραση των οποίων μόνο λίγες από τις υπάρχουσες μελέτες έχουν αξιολογήσει έγκυρα. Το κάπνισμα συγκεκριμένα, ιδιαίτερα στη διάρκεια του 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης, αποτελεί τον πιο γνωστό πιθανό παράγοντα που συσχετίζεται με την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη.⁴³ Άλλοι παράγοντες που δεν λαμβάνονται συστηματικά υπ' όψιν είναι η επαγγελματική έκθεση της μητέρας και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση συνολικά και όχι χρησιμοποιώντας ως δείκτη μόνο την εκπαίδευσή της,^{44,45} καθώς και οι λοιπές περιβαλλοντικές εκθέσεις, συνδυάζοντας τα παραπάνω με το αναπαραγωγικό/γυναικολογικό ιστορικό της κάθε γυναίκας.

Νέες μελέτες σε αυτό το πεδίο έρευνας, το οποίο έχει ιδιαίτερη σημασία για τη δημόσια υγεία, θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν μεθοδολογίες για την ακριβέστερη αξιολόγηση της έκθεσης στα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή εκτενούς συλλογής και χημικής ανάλυσης αντιπροσωπευτικών δειγμάτων πόσιμου νερού από το δίκτυο ύδρευσης σε συνδυασμό με ήδη υπάρχουσες μετρήσεις από τις εταιρείες υδάτων. Παράλληλα, θα πρέπει να λαμβάνονται εκτενείς πληροφορίες από τους συμμετέχοντες στις μελέτες όχι μόνο για το είδος του πόσιμου νερού που καταναλώνουν (π.χ. εμφιαλωμένο) αλλά και για άλλες συνήθειες χρήσης νερού (π.χ. καταιονισμό) που σχετίζονται με ποσοστό >50% της συνολικής έκθεσης, τουλάχιστον για τα συχνότερα παραπροϊόντα. Τέλος, διεξαγωγή προοπτικών μελετών θα διευκολύνει την αξιολόγηση της έκθεσης σε διαφορετικά τρίμηνα της εγκυμοσύνης και θα αποφύγει την επίδραση συστηματικών λαθών, όπως είναι η λανθασμένη ανάμνηση (recall bias), που μπορεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στις αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες.

Συμπερασματικά, από το σύνολο των υπαρχόντων δεδομένων προκύπτει ότι δυνητικά υπάρχει η πιθανότητα ενός μικρού κινδύνου γέννησης λιποβαρών και υπολειπόμενων ως προς την ανάπτυξη νεογνών σε σχέση με την έκθεση σε παραπροϊόντα απολύμανσης του πόσιμου νερού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιογενή, βασίζονται πολλές φορές σε μελέτες με σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα ιδιαίτερα όσον αφορά στην εκτίμηση της έκθεσης και, τέλος, οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί είναι σχετικά χαμηλοί. Παρ' όλ' αυτά, η ιδιαίτερη σημασία για τη δημόσια υγεία των ανωτέρω μελετών οφείλεται στο γεγονός ότι η έκθεση στις συγκεκρι-

μένες ενώσεις αφορά σχεδόν στο σύνολο του πληθυσμού. Επιπλέον, η έκθεση των εγκύων γυναικών σε μια ευαίσθητη περίοδο της ζωής τους μπορεί να επηρεάζει την ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου καθώς και τη μετέπειτα φυσιολογική ανάπτυξή του. Ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών που θα

λαμβάνουν υπ' όψιν τους προαναφερθέντες παράγοντες είναι επιτακτικός ώστε, με σαφήνεια, να είναι εφικτή η διεξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων για την ύπαρξη ή όχι κινδύνου κατά την έκθεση στην περίοδο της εγκυμοσύνης στα παραπροϊόντα απολύμανσης του νερού.

ABSTRACT

Water disinfection by-products and pregnancy outcome

E. PATELAROY,^{1,2} P. SOUTRZI,² M. KOGEVINAS^{1,3,4,5}

¹Department of Social Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece, ²Faculty of Nursing, University of Athens, Athens, Greece, ³Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Spain, ⁴Municipal Institute of Medical Research (IMIM-Hospital del Mar), Barcelona, Spain, ⁵CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Spain

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(1):95–105

Exposure to water disinfection by-products during pregnancy through ingestion, inhalation and dermal absorption has been associated with adverse pregnancy outcomes. **OBJECTIVE** Studies in the current literature were reviewed that examined the association between exposure to water disinfection by-products during pregnancy and reproductive outcome. **METHOD** Two individual researchers performed a Medline search for studies published from January 1974 to October 2008 using the index Mesh terms: “pregnancy outcome” or “low birth weight” or “very low birth weight” or “extremely low birth weight” or “fetal growth retardation” or “small for gestational age” and “trihalomethanes” or “acetic acids” or “trichloroacetic acid” or “water pollutants”. **RESULTS** The literature search identified 86 studies, 73 of which did not fulfill the pre-defined inclusion criteria, leaving 13 relevant studies. An additional 3 studies were included after examining the cited references of the papers. Finally included in the review were 10 retrospective cohort studies, 4 case-control studies, 1 cohort and 1 cross-sectional study. Six of 10 studies evaluating exposure to disinfection by-products and small for gestational age found a statistically significant correlation. Of 10 studies examining low birth weight 5 found a statistically significant correlation. **CONCLUSIONS** The current evidence reveals that exposure to disinfection by-products in drinking water is not associated with a high risk of adverse reproductive outcome. However the fact that this exposure affects a large part of the population reveals the importance of further research in this field.

Key words: Intrauterine growth retardation, Low birth weight, Pregnancy, Water disinfection by-products, Water pollutants

Βιβλιογραφία

1. WIGLE DT, ARBUCKLE TE, TURNER MC, BÉRUBÉ A, YANG Q, LIU S ET AL. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008, 11:373–517
2. SRAM RJ, BINKOVA B, DEJMEK J, BOBAK M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005, 113:375–382
3. BELLAR TA, LICHTENBERG JJ, KRONER RC. The occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters. *J Am Water Works Assoc* 1974, 66:703–706
4. RICHARDSON SD, THRUSTON AD Jr, KRASNER SW, WEINBERG HS, MILTNER RJ, SCHENCK KM ET AL. Integrated disinfection by-products mixtures research: Comprehensive characterization of water concentrates prepared from chlorinated and ozonated/postchlorinated drinking water. *J Toxicol Environ Health A* 2008, 71:1165–1186
5. WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). Environmental health criteria 216: Disinfectants and disinfectant by-products. International Programme on Chemical Safety, Geneva, 2000
6. KAMPIOTI AA, STEPHANOU EG. The impact of bromide on the formation of neutral and acidic disinfection by-products (DBPs) in Mediterranean chlorinated drinking water. *Water Res* 2002, 36:2596–2606
7. BAKER D, NIEWENHUIJSEN M. *Environmental epidemiology – Study methods and application*. Oxford University Press, Oxford, 2008
8. GOLFINOPOULOS SK, NIKOLAOU AD, LEKKAS TD. The occurrence

- of disinfection by-products in the drinking water of Athens, Greece. *Environ Sci Pollut Res Int* 2003, 10:368–372
9. WILCOX AJ. On the importance –and the unimportance– of birth weight. *Int J Epidemiol* 2001, 30:1233–1241
 10. MAULIK D. Fetal growth compromise: Definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol* 2006, 49:214–218
 11. STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC, OLKIN I, WILLIAMSON GD, RENNIE D ET AL. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000, 283:2008–2012
 12. BOVE FJ, FULCOMER MC, KLOTZ JB, ESMART J, DuYCY EM, SAVRIN JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995, 141:850–862
 13. GALLAGHER MD, NUCKOLS JR, STALLONES L, SAVITZ DA. Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology* 1998, 9:484–489
 14. DODDS L, KING W, WOOLCOTT C, POLE J. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology* 1999, 10:233–237
 15. WRIGHT JM, SCHWARTZ J, DOCKERY DW. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occup Environ Med* 2003, 60:173–180
 16. WRIGHT JM, SCHWARTZ J, DOCKERY DW. The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environ Health Perspect* 2004, 112:920–925
 17. PORTER CK, PUTNAM SD, HUNTING KL, RIDDLE MR. The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in a Maryland county. *Am J Epidemiol* 2005, 162:334–344
 18. HINCKLEY AF, BACHAND AM, REIF JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2005, 113:1808–1813
 19. TOLEDANO MB, NIEUWENHUIJSEN MJ, BEST N, WHITAKER H, HAMBLY P, De HOOGH C ET AL. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environ Health Perspect* 2005, 113:225–232
 20. LEWIS C, SUFFET H, RITZ B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol* 2006, 163:38–47
 21. YANG CY, XIAO ZP, HO SC, WU TN, TSAI SS. Association between trihalomethane concentrations in drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan. *Environ Res* 2007, 113:390–395
 22. KRAMER MD, LYNCH CF, ISACSON P, HANSON JW. The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 1992, 3:407–413
 23. SAVITZ DA, ANDREWS KW, PASTORE LM. Drinking water and pregnancy outcome in Central North Carolina: Source, amount and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 1995, 103:592–596
 24. AGGAZZOTTI G, RIGHI E, FANTUZZI G, BIASOTTI B, RAVERA G, KANITZ S ET AL. Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy. *J Water Health* 2004, 2:233–247
 25. INFANTE-RIVARD C. Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2004, 112:1213–1216
 26. HOFFMAN CS, MENDOLA P, SAVITZ DA, HERRING AH, LOOMIS D, HARTMANN KE ET AL. Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. *Epidemiology* 2008, 19:729–737
 27. KANITZ S, FRANCO Y, PATRONE V, CALTABELLOTTA M, RAFFO E, RIGGI C ET AL. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 1996, 104:516–520
 28. REIF JS, HATCH MC, BRACKEN M, HOLMES LB, SCHWETZ BA, SINGER PC. Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996, 104:1056–1061
 29. GRAVES CG, MATANOSKI GM, TARDIFF RG. Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: A critical review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001, 34:103–124
 30. BOVE F, SHIM Y, ZEITZ P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: A review. *Environ Health Perspect* 2002, 110:61–74
 31. TARDIFF RG, CARSON ML, GINEVAN ME. Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006, 45:185–205
 32. NIEUWENHUIJSEN MJ, TOLEDANO MB, EATON NE, FAWELL J, ELLIOTT P. Chlorination disinfection by-products in water and their association with adverse reproductive outcomes: A review. *Occup Environ Med* 2000, 57:73–85
 33. WINDHAM G, FENSTER L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2008, 89:111–116
 34. SINGER PC, BARRY JJ, PALEN GM, SCRIVNER AE. Trihalomethane formation in North Carolina drinking waters. *J Am Water Works Assoc* 1981, 73:392–401
 35. BEECH JA, DIAZ R, ONDAZ C, PALOMEQUE B. Nitrates, chlorates and trihalomethanes in swimming pool water. *Am J Public Health* 1980, 70:79–82
 36. MCKONET. Linking a PBPK model for chloroform with measured breath concentrations in showers: Implications for dermal exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993, 3:339–365
 37. LEVESQUE B, AYOTTE P, LeBLANC A, DEWAILLY E, PRUD'HOMME D, LAVOIE R ET AL. Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environ Health Perspect* 1994, 102:1082–1087
 38. LINDSTROM AB, PLEIL JD, BEERKOV DC. Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training. *Environ Health Perspect* 1997, 105:636–642
 39. SYMONS JM, STEVENS AA, CLARK RM, GELDREICH EE, LOVE OT Jr, DeMARCO J. Treatment techniques for controlling trihalomethanes in drinking water. EPA 600/2-81-156. Environmental Protection Agency, Washington, USA, 1982
 40. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Επιδημιολογία: Αρχές, μέθοδοι, εφαρμογές*. Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, Αθήνα, 1982:214–215
 41. KLOTZ JB, PYRCH LA. Neural tube defects and drinking water disinfection by-products. *Epidemiology* 1999, 10:383–390
 42. ASCHENGRAU A, ZIERLER S, COHEN A. Quantity of community

- drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993, 48:105–113
43. THOMPSON DJ, WARNER SD, ROBINSON VB. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974, 29:348–357
44. MEL. *Research tap water consumption in England and Wales: Findings from the 1995 national survey*. MEL Research, Birmingham, 1996
45. HOPKINS SM, ELLIS JC. *Drinking water consumption in Great Britain*. Water Research Centre, Marlow, Bucks, 1980

Corresponding author:

E. Patelarou, Department of Social Medicine, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece
e-mail: patelarou@edu.med.uoc.gr
