

임신 여성 근로자의 제대혈 중 망간 농도 추정

이아람¹ · 최경호² · 김해중³ · 이정재⁴ · 최규연⁴ · 김성주⁵ · 김수영⁶ · 조금준³ · 김영돈⁷ · 서은숙⁴ ·
김성구⁵ · 은소희³ · 엄소용⁸ · 김승호⁶ · 김건하³ · 문효방⁹ · 김성균² · 최수란¹⁰ · 박정임^{1*}

¹순천향대학교 환경보건학과, ²서울대학교 보건대학원, ³고려대학교 의과대학, ⁴순천향대학교 의과대학,
⁵한림대학교 의과대학, ⁶제주대학교 의과대학, ⁷성균관대학교 의과대학, ⁸연세대학교 의과대학,
⁹한양대학교 해양융합공학과, ¹⁰인하대학교 의과대학

Estimation of Manganese Levels in Cord Blood of Pregnant Workers

Aram Lee¹ · Kyungho Choi² · Hai-Joong Kim³ · Jeong Jae Lee⁴ · Gyuyeon Choi⁴ ·
Sungjoo Kim⁵ · Su Young Kim⁶ · Geumjoon Cho³ · Youg Don Kim⁷ · Eunsook Suh⁴ ·
Sung Koo Kim⁵ · So-Hee Eun³ · Soyong Eom⁸ · Seunghyo Kum⁶ · Gun-Ha Kim³ ·
Hyo-Bang Moon⁹ · Sungkyoon Kim² · Sooran Choi¹⁰ · Jeongim Park^{1*}

¹Department of Environmental Health Science, Soonchunhyang University,

²School of Public Health, Seoul National University, ³College of Medicine, Korea University,

⁴College of Medicine, Soonchunhyang University, ⁵College of Medicine, Hallym University,

⁶College of Medicine, Jeju National University, ⁷College of Medicine, Sungkyunkwan University,

⁸Yonsei University, ⁹Department of Marine Sciences and Convergent Technology, Hanyang University,

¹⁰College of Medicine, Inha University

ABSTRACT

Objectives: This study aims to analyze manganese (Mn) concentrations in maternal and cord bloods at delivery and to estimate the Mn exposure risk for fetuses whose mothers were occupationally exposed to Mn.

Materials and Methods: Forty-six pairs of maternal and cord blood samples were collected at delivery from mothers who were occupationally unexposed to Mn. Mn concentrations of blood were analyzed by graphite furnace atomic absorption spectrometer. Mn exposure levels for fetuses of female workers were estimated by simulating two working exposure scenarios.

Results: The geometric mean concentration of Mn in maternal and cord blood were 27.0(1.34) $\mu\text{g/L}$, 46.6(1.25) $\mu\text{g/L}$, respectively. Transfer ratios of Mn from maternal to cord blood were 1.81 ± 0.62 , which indicated that the Mn concentrations in cord blood were higher than those in maternal blood. Mn concentrations in cord blood for the worse or general scenarios were estimated to 22.3-1,881 $\mu\text{g/L}$ and 1.59-308 $\mu\text{g/L}$, respectively. The probabilities of exceeding 74 $\mu\text{g/L}$, which was adopted as a reference level reported in a previous study, were 95% and 44% for the two scenarios, respectively.

Conclusions: Comparable levels of Mn exposure in maternal or cord blood to those in this study have shown various health effects in previous studies. This suggests that Mn exposure levels in mothers and fetuses in Korea need to be monitored and managed. In addition, female workers who are occupationally exposed to Mn should be protected from the exposure since their fetuses can be exposed to Mn at risky levels during their pregnancy.


Key words: exposure, female workers, manganese, newborns, transfer ratio


*Corresponding author: Jeongim Park, Tel: 041-530-1269, E-mail: jeongim69@gmail.com

Department of Environmental Health Science, Soonchunhyang University, 22, Soonchunhyang-ro, Asan-si, Chungcheongnam-do

Received: July 18, 2018, Revised: September 14, 2018, Accepted: September 19, 2018

 Aram Lee <https://orcid.org/0000-0002-5759-7245>

 Jeong Jae Lee <https://orcid.org/0000-0002-4301-4723>

 Sungkyoon Kim <https://orcid.org/0000-0002-1378-8795>

 Jeongim Park <https://orcid.org/0000-0002-5851-1183>

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서 론

망간(Manganese, Mn)은 지각의 약 0.1%를 차지하는 흔한 금속으로 암석, 대기, 토양, 물 등에 분포한다(WHO, 1999). 망간은 주로 철강제조에 사용되고, 건전지, 유약, 화약, 표백 및 소독의 산화제로 사용된다(Kim, 2009). 이외에도 비료나 동물의 사료에도 첨가된다(ATSDR, 2012). 휘발유 옥탄가를 높이기 위해 유기화합물의 형태인 Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl(MMT)를 첨가하기도 하나 국내에서는 사용이 금지되었다(Kim, 2009). 다양한 식품에도 함유되어 있으며 주로 견과류, 콩 등에 많이 있다(ATSDR, 2012).

망간은 인체 필수원소로서 단백질과 에너지 대사, 세포보호에 관여하며, 성장과 신경발달에 중요한 역할을 한다(Wedler, 1994; Milner, 1990). 그러나 망간에 과다 노출되면, 부정적인 건강영향을 나타내는데 신경독성이 대표적이다. 망간중독은 두통, 피로감, 불면증 등의 비특이적 증상을 시작으로 파킨슨 증후군과 유사한 증상을 나타낸다. 주로 운동장애로써 경직, 운동완만, 무표정한 얼굴, 회화 장애, 보행 장애 등의 장애가 나타날 수 있다(Mena et al., 1969; Huang et al., 1997). 또한 직업적으로 망간에 노출되는 남성 근로자에게서 성욕감퇴 및 발기부전의 증상이 나타났고(Emara et al., 1971; Mena et al., 1967; Rodier, 1955; Schuler et al., 1957), 정자 수와 생존력이 감소한다고 보고된 바 있다(Wu et al., 1996). 이외에도 망간 분진을 흡입하는 경우 폐렴 등 호흡기 질환을 일으킬 수 있다(ATSDR, 2012).

일반인은 주로 식품섭취를 통해 망간에 노출된다. 위장관을 통한 망간 흡수율은 개인에 따라 다양하지만 평균적으로 1-5%이다(Davis et al., 1992). 배설되지 않은 망간은 혈액-뇌 장벽을 통과하여 뇌에 축적되기도 한다(Aschner et al., 2007). 체내 존재하는 망간의 농도가 높아지면 망간을 배설하여 항상성을 유지하는데 흡수된 망간의 약 95%는 담즙을 통해 대변으로 배설되고 소량만이 소변으로 배설된다(Davis et al., 1992; Klaassen et al., 1974).

임신기간 중 혈중 망간 농도는 증가한다(Takser et al., 2004; Tasi et al., 2015; Arbuckle et al., 2016). 망간은 능동수송에 의해 태반을 통과하기 때문에(Krachler et al., 1999; Rossipal et al., 2000) 일반적으로 산모혈

액보다 제대혈에서 망간 농도가 더 높다(Audrey et al., 2002; Takser et al., 2003; Yazbeck et al., 2006; Vigeh et al., 2008; Arbuckle et al., 2016).

태아기에 높은 수준의 망간 노출은 출생 후 건강에 영향을 미친다(Takser et al., 2003). 제대혈 중 망간 농도가 높을수록 출생 후 3세 때 집중력 및 기억력 저하를 보였다. 산모-태아 271쌍을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서는 자궁 내 성장장애를 겪었던 신생아가 정상적으로 자란 신생아보다 제대혈 중 망간 농도가 높았다. 또한 제대혈 중 망간 농도가 높을수록 신생아의 몸무게가 유의하게 낮아짐을 확인하였다(Vigeh et al., 2008). 태아기의 신경독성물질 노출과 2세의 신경발달 사이의 관계를 조사한 연구에서도 상대적으로 높은 망간과 납의 노출은 2세의 어린이들에게서 인지와 언어발달장애를 초래할 수 있음을 보고하였다(Lin et al., 2013). 임신기간 중 산모의 혈중 망간농도와 출생 후 신생아의 몸무게, 머리둘레, 가슴둘레 사이에 연관성이 관찰되었다(Tsai et al., 2015).

직업적으로 망간에 노출되는 여성의 경우 임신기간 중 혈중 망간 농도가 일반 여성에 비하여 상당히 높을 가능성이 있다. 이는 태아의 망간 노출 위험을 초래할 수 있어, 망간에 직업적으로 노출된 여성 근로자의 신생아에게서 망간 노출로 인한 건강위험성이 증가할 것으로 추정할 수 있다. 망간에 노출될 위험이 높은 업종 또는 작업은 화학제품 제조업, 광업, 용접 관련 작업, 제강 및 제련 관련 작업 등이 있다(한국산업안전보건공단, 2013). 통계청에 따르면, 용접과 같은 금속성형관련 기능직이나 금속 및 비금속 관련 기계 조작직에 종사하는 여성 근로자 수는 지난 5년간 약 20,000여명으로 나타났다. 2017년 해당 업종에 종사하는 여성근로자는 20,099명으로 조사되었다(통계청, 2017).

일반인구집단에서 산모와 태아의 망간 노출평가 및 건강영향평가에 대한 연구는 어렵지 않게 찾아볼 수 있다(Beayens et al., 2014; Mora et al., 2015; Tsai et al., 2015; Arbuckle et al., 2016). 그러나 여성 근로자의 망간 노출평가에 관한 연구는 국내 1건(Lim et al., 1995), 국외 1건(Gil et al., 2011)으로 제한적이었다. 또한 임신한 여성 근로자나 그들의 태아에 대한 망간 노출평가 및 건강영향평가는 전무하다.

본 연구는 일반인구집단의 산모의 혈액과 제대혈 중 망간 노출 수준을 분석하고 simulation 기법을 활

용하여 직업적으로 망간에 노출된 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준을 추정하고자 하였다. 이를 통해 여성 근로자들에 대한 망간 노출 관리의 필요성을 제안하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상 및 시료 수집

연구는 ‘환경 중 화학물질 노출에 대한 어린이 건강영향 연구(CHECK: Children’s Health and Environmental Chemicals in Korea)’의 일환으로 진행되었다(Kim et al., 2013a; Lee et al., 2013a; Jeong et al., 2013; Choi et al., 2014). CHECK 연구는 산모와 태아의 생체시료 중 유해 물질 노출평가와 그에 따른 출생 후 건강영향에 대한 연구이다.

CHECK 연구는 서울대학교 보건대학원 기관연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았고, 연구 대상자에게 본 연구의 목적과 방법을 설명하여 동의한 대상자들에 한하여 실시하였다.

연구 대상은 CHECK 참여 산모 46명으로 2012년에 대도시(서울), 주거/해양 도시(안양/제주), 산단 도시(안산)에서 모집하였다. 이들은 산부인과 내원환자 중 임신성 당뇨, 갑상선질환 등 기타 관련 질환, 내·외과적 질환, 선천성 기형이 있는 산모를 제외한 임신 37주-42주 사이의 만삭 산모였다. 또한 중금속에 직업적인 노출이 없고 쌍둥이를 임신하지 않았다. 산모 혈액과 제대혈은 출산 시 산부인과 전문의가 EDTA tube에 약 10-20ml를 직접 채혈하였고 분석 전까지 -20℃에서 냉동보관 하였다. 혈액시료 채취와 함께 대상 산모의 나이, 거주 지역, 체중 및 신장 등 인구학적 특성을 조사하였다. 체질량지수(Body Mass Index, 이하 BMI)는 체중(kg)/신장(m²)으로 산출하였다(WHO, 2000). BMI는 18.5 kg/m²이하의 저체중, 18.5-22.9 kg/m²는 정상, 23.0-24.9 kg/m²는 과체중, 25 kg/m²이상은 비만으로 구분하였다.

2. 혈액 중 망간 분석

1) 혈액 중 망간 분석

냉동 보관된 시료는 분석 전 약 1시간 동안 roller-mixer(205RM, 화신테크)를 이용하여 해동 및 교반하였다. 혈액시료 100 μ L를 취해 1% Triton X-100과 0.5% 이인산암모늄 희석액 900 μ L와 잘 혼합하였다. 검량선은 5-80 μ g/L 농도 범위에서 6개 수준으로 표준

물 첨가법(standard addition method)에 따라 조제한 표준용액을 분석하여 작성하였다.

혈액 중 망간 분석은 한국산업안전보건공단의 지침(한국산업안전보건공단, 2014)을 참고하여 흑연로 원자흡광광도기(GFAAS, graphite furnace atomic absorption spectrometer, AA6800, Shimadzu, Japan)를 이용하였다.

2) 분석의 정도관리

시료 분석은 검량선의 r²값이 0.99 이상일 때 실시하였다. 내부 정도관리는 분석 과정에서 10개 시료 당 확인용 시료 1개를 분석하였다. 확인용 시료는 외부 정도관리 시료와 표준용액을 이용하였다. 분석값과 기준값과의 차이가 80-120% 이내에 들었을 경우에만 분석을 계속 진행하였으며, 범위를 벗어날 경우 표준용액을 다시 제조하거나 기기조건을 변경하여 재분석하였다. 외부정도관리는 2014년 안전보건공단의 정도관리 시료로 진행하였으며 분석 결과는 각각 43.8 μ g/L, 18.9 μ g/L로 적합범위 36.5-49.3 μ g/L, 16.0-21.6 μ g/L 이내에 들었다.

혈중 망간의 검출한계(limit of detection, LOD)는 1.35 μ g/L 이었다.

3. 통계 분석

본 연구는 SPSS ver. 23.0 패키지를 이용하여 산모혈액과 제대혈 중 망간의 농도 분포(산술평균±표준편차, 기하평균(표준편차), 중앙값, 범위, interquartile range)를 구하였다.

4. 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준 추정

직업적으로 망간에 노출되는 여성근로자의 태아 망간 노출 수준은 여성근로자의 혈중 망간 농도에 임신 시 혈중 망간 농도 증가율을 반영하고 본 연구의 산모혈액에서 제대혈로의 망간 전이율을 곱하여 식(1)과 같이 산출하였다.

여성 근로자의 태아 망간 노출 수준(μ g/L)

= 여성근로자의 혈중 망간 농도(μ g/L)×임신 시 혈중 망간 농도 증가율×망간 전이율 (1)

여성 근로자의 태아 망간 노출 수준: 식(1)의 변수 중 여성 근로자의 혈중 망간 농도는 기존 국내 문헌조사 결과 선행연구의 농도 수준을 적용하여 태아 망간

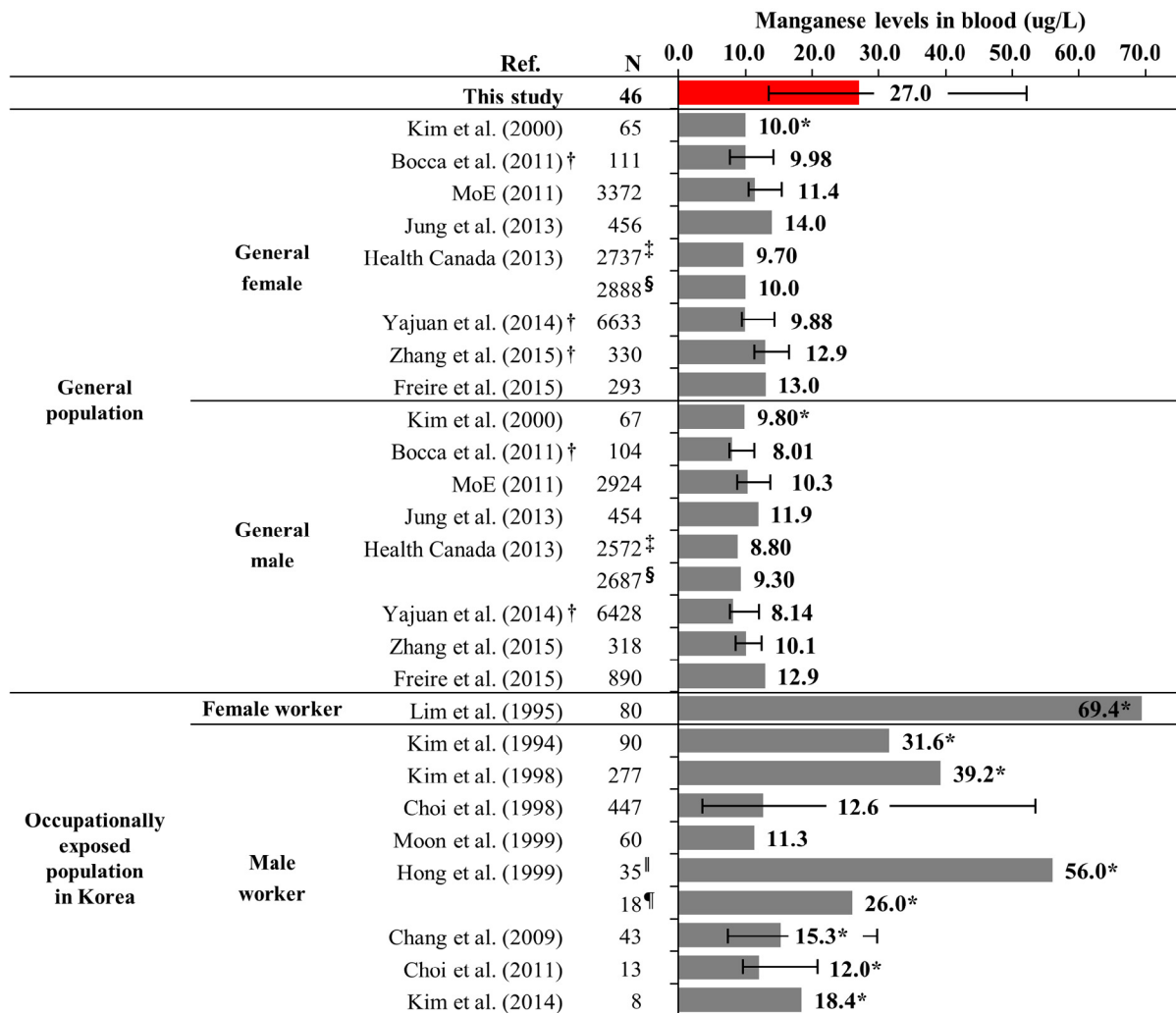
노출 수준을 추정하였다. 적용된 여성 근로자의 혈중 망간 농도에 따라 두 가지 시나리오로 추정을 하였다.

임신 시 혈중 망간 농도 증가율: 우리나라 환경부에서 일반 국민을 대상으로 실시된 국민환경보건진초조사('09-'11)의 일반 여성 혈중 망간 농도 12.9 ± 4.3 ug/L와 본 연구의 산모 혈중 망간 농도 28.1 ± 7.9 ug/L를 적용하여 임신 시 혈중 망간 농도 증가율은 2.32 ± 0.65 로 계산되었다.

망간 전이율 : 본 연구에서 분석한 제대혈과 산모 혈액 중 망간 농도의 비로 산출하였다.

첫 번째 시나리오(극단 노출 시나리오)는 높은 농

도의 망간에 노출될 것으로 우려되는 작업을 수행하는 여성 근로자의 경우이다. 여성 근로자의 망간 노출 데이터 정보를 얻기 위해, 국내외 문헌 조사를 실시하였고 국내 논문 1건이 검색되었다. 이 연구는 망간을 생산 하는 공정 중 $1,500^{\circ}\text{C}$ 에서 가열되어 2톤 단위로 출탕된 망간을 자연 냉각시킨 뒤 야외 파쇄장으로 옮겨 손 망치로 일정한 크기로 부수는 작업을 하는 여성근로자 80명을 대상으로 하였다. 평균 1인당 근무시간은 10시간이며, 하루 작업량은 2-5톤 정도였다. 작업내용의 특성상 상당히 높은 수준의 망간에 노출될 것으로 추정할 수 있다. 이들의 혈액 중 망간 농도



The values in this graph are indicated GM. Kim et al. (1998) study calculated manganese concentration in blood of whole group by integrating the manganese levels in blood by working period of the welder.

MOE : Ministry Of Environment

— Range (minimum-maximum), * Arithmetic mean, † 25-75percentile

‡ Cycle 1: 2007-2009, § Cycle 2: 2009-2011, || MRI (magnetic resonance imaging): high signal, ¶ MRI: normal signal

Figure 1. Manganese levels in general female/male populations or workers occupationally exposed to manganese in previous studies

는 평균 $69.4 \pm 39.6 \mu\text{g/L}$ 이었다.

첫 번째 시나리오에 적용한 여성 근로자의 혈중 망간 노출 수준(Lim et al., 1995)이 약 20년 전의 연구로 최근의 유해물질 노출관리 수준과 교육 수준, 근로자의 위험인식 향상 등을 고려할 때 최근의 노출 수준과 차이가 있을 수 있다. 그러나 최근 우리나라 여성 근로자의 망간 노출을 보고한 기존 자료가 전무하여, 두 번째 시나리오는 다음과 같은 가정을 하여 간접적으로 여성 근로자의 혈중 망간 농도를 설정하였다(일반 노출 시나리오).

가정 1: 일반 여성과 일반 남성의 혈중 망간 농도가 비슷하다면

가정 2: 여성 근로자와 남성 근로자의 혈중 망간 농도도 비슷할 것이다.

가정 1, 2를 확인하기 위해, 일반 여성/남성, 여성/남성 근로자의 혈중 망간 농도를 조사하였다(Figure 1). 우리나라 환경부에서 실시한 국민환경보건기초조사('09-'11) 결과(2011), 일반 여성의 혈중 망간 농도는 GM $11.4 \mu\text{g/L}$ (interquartile range, IQR, $9.3\text{--}14.1 \mu\text{g/L}$), 일반 남성은 GM $10.3 \mu\text{g/L}$ (IQR $8.4\text{--}12.4 \mu\text{g/L}$)로 크게 다르지 않았다. 캐나다 국민으로 대상으로 한 연구에서도 일반 여성과 남성의 혈중 망간 농도 수준은 각각 GM $9.7 \mu\text{g/L}$ (50th $9.5 \mu\text{g/L}$, 95th $16 \mu\text{g/L}$), GM $8.8 \mu\text{g/L}$ (50th $8.6 \mu\text{g/L}$, 95th $14 \mu\text{g/L}$)로 비슷한 수준이었다(Health Canada, 2013). 이를 바탕으로 일반 여성과 남성의 혈중 망간 수준이 비슷하고 여성 근로자와 남성 근로자 또한 비슷한 수준일 것으로 가정하였다. 가정 1, 2에 따라 가장 최근의 망간 노출 자료인 Kim et al.(2014)의 연구 결과를 두 번째 시나리오의 여성 근로자 혈중 망간 농도로 선정하였다. Kim et al.(2014)

연구는 제조업 사업장에 남성근로자를 대상으로 사무직($n=13$), 제조업 현장 근로자($n=21$), 용접 근로자($n=8$)로 그룹을 나누고 혈액 중 망간과 납농도에 따른 건강영향을 조사한 연구이다. 용접 근로자 8명의 혈중 망간 농도는 $18.4 \pm 2.7 \mu\text{g/L}$ 로 나타났다.

여성 근로자의 태아 망간 노출 수준 추정에는 Monte Carlo simulation(Cystal ball software 11.1.2.4 ver., Decisioneering, Inc.)을 사용하였다. Monte Carlo simulation은 어떤 현상이나 사건을 모형화하여 가상으로 실행시켜 현실에서의 결과를 확률적 모형으로 제공하는 통계적 분석기법 중 하나이다. 이 기법은 사용이 간단하고 다양한 종류의 분포를 적용할 수 있는 장점이 있다(Mari et al., 2009; Choi et al., 2012).

Monte Carlo simulation 분석은 각 변수의 분포를 입력해야 한다. 여성 근로자의 혈중 망간 농도로 적용된 두 선행연구의 값은 분포를 제시하고 있지 않으나 일반적으로 생체시료의 결과는 대수정규분포의 형태를 나타내므로 대수정규분포로 가정하였다. 임신시 혈중 망간 농도 증가율은 정규분포, 망간 전이율은 대수정규분포를 적용하였다. 본 연구에서의 시행횟수는 1,000회로 하였고, Monte Carlo simulation에 적용한 변수의 정보는 Table 1에 나타내었다.

III. 연구결과 및 고찰

1. 인구사회학적 특성

본 연구는 23-42세의 산모 46명을 대상으로 하였다. 임신 중 흡연을 했다고 응답한 산모는 없었고, 3명(6.5%)의 산모가 임신 중 음주를 하였다고 응답하였다. 출산 시 67.4%의 산모가 자연분만을 하였다(Table 2). 임신 전 BMI는 정상체중이 52.2%로 가장 많았고, 비만은 3명(6.5%)으로 나타났다.

Table 1. Input variables for estimation of fetus manganese exposure levels among female workers

Variable	Distribution	Mean \pm SD	
		Worst case*	Regular case†
Worker's manganese levels in blood	Lognormal	69.4 ± 39.6	18.4 ± 2.70
Increased ratio of manganese levels during pregnancy‡	Normal	2.32 ± 0.65	
Transfer ratio§	Lognormal	1.82 ± 0.62	

* Adopted from Lim et al. (1995)

† Adopted from Kim et al. (2014)

‡ Calculated from this study and MOE (2011)

§ This study

Table 2. General characteristics of the study population (n=46)

Characteristics	N (%)	Average±SD
Age group (years)	46 (100)	33.3 ± 4.14
23-32	22 (47.8)	29.9 ± 2.29
33-42	24 (52.2)	36.5 ± 2.60
BMI (kg/m²)	38 (100)	20.9 ± 2.40
<18.5	5 (10.9)	17.2 ± 0.84
18.5-22.9	24 (52.2)	20.4 ± 1.02
23.0-24.9	6 (13.0)	23.2 ± 0.41
≥25	3 (6.50)	26.0 ± 1.00
Not answered	8 (17.4)	
Smoking		
Yes	0 (0.00)	
No	39 (84.8)	
Not answered	7 (15.2)	
Drinking		
Yes	3 (6.50)	
No	38 (82.6)	
Not answered	5 (10.9)	
Delivery		
Normal	31 (67.4)	
C-section	15 (32.6)	

2. 혈액 중 망간 농도

1) 산모혈액과 제대혈 중 망간 농도 분포

산모혈액과 제대혈 중 망간 농도 분석 결과, 모든 시료에서 분석 검출한계인 1.35 $\mu\text{g/L}$ 이상 검출되어 검출율은 100%였다. 산모혈액 중 망간 농도는 기하평균(기하표준편차) (geometric mean(geometric standard deviation), 이하 GM(GSD)) 27.0(1.34) $\mu\text{g/L}$ 이고, 범위는 12.2-51.9 $\mu\text{g/L}$ 이다. 제대혈 중 망간농도는 46.6(1.25) $\mu\text{g/L}$ 이고, 범위는 29.0-73.0 $\mu\text{g/L}$ 이다(Table 3). 산모혈액보다 제대혈에서 높은 망간 수준을 보였다($p<0.001$).

일반적으로 산모는 일반 여성보다 높은 혈중 망간 농도를 보이며 임신 기간이 전기에서 후기로 갈수록 높아지는 경향을 보인다. 이는 임신 중 태아의 발달을 위해 필수요소 중 하나인 망간의 수요가 증가하기 때문이라 추정하고 있다(Hatano et al., 1983; Tholin et al., 1995; Rossipal et al., 2000). 또한 임신기간 중 에스트로겐과 프로게스테론의 농도가 증가하게 되는데 이 호르몬은 망간을 흡수하는 역할을 하기 때문이라고도 추정되어지나(Das and Chowdhury, 1997) 정확한

Table 3. Manganese levels($\mu\text{g/L}$) in maternal and cord blood

	Maternal blood	Cord blood
N	46	46
AM±SD	28.1±7.90	47.7±10.6
GM(GSD)	27.0 (1.34)	46.6 (1.25)
Range	12.2-51.9	29.0-73.0
25percentile	20.9	42.0
50percentile	28.5	47.9
75percentile	33.6	55.2

메커니즘은 확인되지 않았다.

산모혈액 중 망간농도에 관한 문헌조사 결과는 다음 Table 4과 같다. 본 연구의 산모혈액 중 망간 농도 수준은 코스타리카(GM 25.7(1.30) $\mu\text{g/L}$ (Trimester 3), Mora et al., 2015)와 비슷하였으며, 캐나다(GM 15.6 $\mu\text{g/L}$ (Trimester 3), Arbuckle et al., 2016), 프랑스(GM 21.4 $\mu\text{g/L}$, Yazbeck et al., 2006), 이란(19.1±5.90 $\mu\text{g/L}$, Vigh et al., 2008)보다 약 6-12 $\mu\text{g/L}$ 높은 수준이었다. 반면 대만(44.1±1.30 $\mu\text{g/L}$ (Trimester 3), Tsai et al., 2015)과 중국(AM 55.0±22.7 $\mu\text{g/L}$)보다는 낮은 수준으로 나타났다.

본 연구의 산모혈액 중 망간 농도보다 낮은 수준(19.1±5.90 $\mu\text{g/L}$, Vigh et al., 2008)에서 신생아의 몸무게 영향을 줄 수 있는 것으로 나타났다. 대만 연구에서는 산모의 임신 전기 망간 노출 수준(GM 29.3(1.40) $\mu\text{g/L}$, Trimester 1)이 신생아의 체중과 가슴둘레에 영향을 주고, 임신 중기의 망간 수준(GM 39.6(1.40) $\mu\text{g/L}$, Trimester 2)은 신생아의 체중, 머리 및 가슴 둘레 감소와 관련있는 것으로 나타났다(Tsai et al., 2015). 또한, 신생아의 가슴둘레와 머리둘레는 산모 혈액 중 망간 농도가 각각 56, 61 $\mu\text{g/L}$ 까지 증가하다 이후 감소하는 경향을 보였다(Guan et al., 2013).

제대혈 중 망간농도와 관련된 선행연구 결과는 다음 Table 5과 같다. 본 연구의 제대혈 중 망간 농도 수준은 벨기에(GM 31.2 $\mu\text{g/L}$, Baeyens et al., 2014), 캐나다(median=31.9 $\mu\text{g/L}$, Arbuckle et al., 2016), 프랑스(39.5 $\mu\text{g/L}$, Yazbeck et al., 2006), 이란(38.2±13.1 $\mu\text{g/L}$, Vigh et al., 2008)보다 약 7-15 $\mu\text{g/L}$ 높은 수준이었으며, 대만(48.0 $\mu\text{g/L}$, Lin et al., 2013)과는 비슷한 수준이었다. 중국(Guan et al., 2013)에서 보고된 제대혈 중 망간 평균 농도는 78.8±30.5 $\mu\text{g/L}$ 로 본 연구보다 높은 수준이었다.

Table 4. Manganese levels($\mu\text{g/L}$) in maternal blood in previous studies comparing to this study

Country	N	GM (GSD)	Range(min-max)	References
This study	46	27.0 (1.34)	12.2-51.9	
Belgium	235	12.1		Beayens et al. (2014)
Canada	160	23.0 \pm 13.0*	6.00-52.0 [‡]	Audrey et al. (2002)
Canada	40 (Trimester 1)	8.50	4.60-25.0	Takser et al. (2004)
	149 (Trimester 2)	9.50	3.70-25.3	
	101 (Trimester 3)	15.6	9.2-37.1	
Canada	1938 (Trimester 1)	8.79 [†]	2.03-29.1	Arbuckle et al. (2016)
	1673 (Trimester 3)	12.6 [†]	2.47-33.5	
China	125	55.0 \pm 22.7*	29.9-105.9 [‡]	Guan et al. (2013)
Costa Rica	94 (Trimester 1)	21.8 (1.30)	10.8-36.9	Mora et al. (2015)
	276 (Trimester 2)	23.0 (1.30)	9.40-56.3	
	203 (Trimester 3)	25.7 (1.30)	13.2-50.6	
France	206	23.0 \pm 15.0*	12.0-40.4 [‡]	Audrey et al. (2002)
France	222	20.4	6.30-151	Takser et al. (2003)
France	224	21.4	11.1-40.4 [‡]	Yazbeck et al. (2006)
Iran	231	19.1 \pm 5.90*		Vigeh et al. (2008)
Taiwan	38 (Trimester 1)	29.3 (1.40)	10.8-83.4	Tsai et al. (2015)
	76 (Trimester 2)	39.6 (1.40)	14.1-93.5	
	76 (Trimester 3)	44.1 (1.30)	15.6-87.2	

* Arithmetic mean \pm standard deviation [†] Median [‡] 5-95percentile**Table 5.** Manganese levels($\mu\text{g/L}$) in cord blood in previous studies comparing to this study

Country	N	GM(GSD)	Range(min-max)	References
This study	46	46.6 (1.25)	29.0-73.0	
Belgium	241	31.2		Baeyens et al. (2014)
Canada	160	45.0 \pm 20.0*	16.0-85.0 [‡]	Audrey et al. (2002)
Canada	91	32.3	16.7-89.4	Takser et al. (2004)
Canada	1419	31.9 [†]	5.49-98.9	Arbuckle et al (2016)
China	125	78.8 \pm 30.5*	33.2-145 [‡]	Guan et al. (2013)
France	206	42.0 \pm 15.0*	19.0-64.2 [‡]	Audrey et al. (2002)
France	222	38.5	14.9-92.9	Takser et al. (2003)
France	226	39.5	19.1-71.2 [‡]	Yazbeck et al. (2006)
Iran	231	38.2 \pm 13.1*		Vigeh et al. (2008)
Taiwan	1526	47.0 (1.40)		Lin et al. (2012)
Taiwan	230	48.0	17.9-107	Lin et al. (2013)

* Arithmetic mean \pm standard deviation [†] Median [‡] 5-95percentile

2) 산모혈액에서 제대혈로의 망간 전이율

본 연구의 산모혈액과 제대혈 중 망간농도는 양의 상관성을 보였다($r=0.27$; $p<0.07$). Guan et al.(2013),

Yazbeck et al.(2006) 연구도 이와 유사한 결과를 보고한 바 있다. 본 연구에서 제대혈과 산모혈액 중 망간 농도의 비로 전이율을 계산하였다(Table 6). 전이율은

Table 6. Manganese transfer ratios from maternal to cord blood

Country	N*	Manganese in cord blood / in maternal blood		Reference
		Mean±SD	Range (min-max)	
This study	46	1.81±0.62	0.84-4.01	
Belgium	235/241	2.58 [†]		Baeyens et al. (2014)
Canada	160	1.96		Audrey et al. (2002)
China	125	1.43		Guan et al. (2013)
France	206	1.83		Audrey et al. (2002)
France	222	1.89 [†]		Takser et al. (2003)
France	224/226	1.81		Yazbeck et al. (2006)
Iran	231	2.10±0.80		Vigeh et al. (2008)

The transfer rates, excluding Vigeh et al.(2008), were calculated directly using reported manganese levels of maternal and cord blood.

* The number of maternal blood samples/cord blood samples

[†] It is calculated by the geometric mean of manganese concentration in maternal blood and cord blood

1.81±0.62(0.84-4.01)으로 산모혈액보다 제대혈에서의 망간 수준이 더 높았다. 캐나다(1.96, Audrey et al., 2002), 중국(1.43, Guan et al., 2013), 프랑스(1.83, Audrey et al., 2002; 1.89, Takser et al., 2006; 1.81, Yazbeck et al., 2006), 이란(2.10±0.80)과 비슷한 수준을 보였고, 벨기에(2.58)보다 다소 낮았다.

3. 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준 추정

1) 극단적인 노출을 가정한 시나리오(극단 노출 시나리오)

직업적으로 극단적인 농도의 망간에 노출된 여성 근로자의 실측 혈중 망간 농도 데이터를 적용하여 태아 망간 노출 수준을 추정하였다. 선정된 여성 근로자의 혈중 망간 농도(69.4±39.6 µg/L, Lim et al., 1994)에 임신 시 혈중 망간 농도 증가율(2.32±0.65)과 본 연구에서 도출된 망간 전이율(1.81±0.62)을 적용하여 추정한 결과, 태아 망간 노출 수준은 22.3-1,881 µg/L 범위로 추정되었다(Figure 2).

현재 산모나 태아의 혈중 망간 노출에 대해 설정되어 있는 참고치나 기준값이 없어 제대혈 중 망간 농도와 체중, 신장, 머리/가슴둘레와 같은 출생 후 성장 지표와의 연관성을 보고한 Guan et al.(2013) 결과와 비교하였다. 신생아의 머리둘레, 체중, 가슴둘레는 제대혈 중 망간 농도가 각각 74, 90, 93 µg/L일 때까지 증가하다 이후 감소하는 경향을 보였다. 머리둘레가 감소하기 시작하는 제대혈 중 망간 농도 74 µg/L와 비교했을 때, 직업적으로 극단적인 농도의 망간에 노

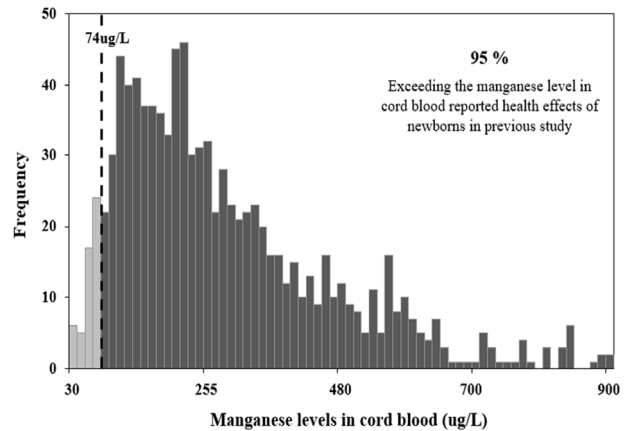


Figure 2. Estimation of exposure levels among fetus of mothers occupationally exposed to extreme levels of manganese (This is result of applying the manganese level in blood reported Lim et al., 1994)

출되는 여성 근로자의 태아 중 약 95%가 이를 초과할 것으로 추정되었다. 이는 직업적으로 고농도에 노출되는 여성 근로자의 태아가 건강위험을 초래할 가능성이 클 것으로 예측할 수 있다.

2) 일반적인 노출을 가정한 시나리오(일반 노출 시나리오)

두 번째 시나리오는 일반적인 망간 노출 작업 중 최근에 보고된 남성 근로자의 혈중 망간 농도를 추정에 활용한 것으로, '남성 근로자의 혈중 망간 농도가 여성 근로자와 비슷할 것'이라는 가정 하에 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준을 추정한 것이다.

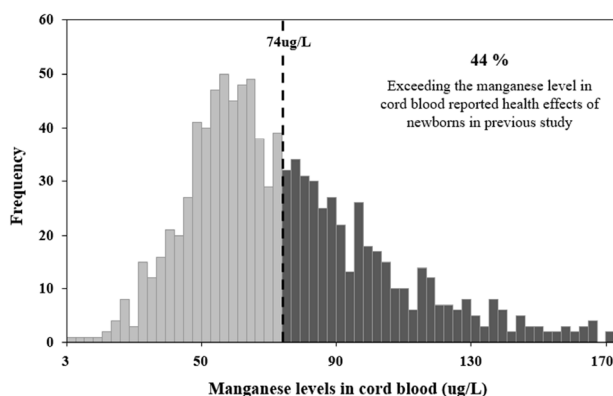


Figure 3. Estimation of exposure levels among fetus of mothers involved in general manganese exposure works(This is result of applying the manganese level in blood reported Kim et al., 2014)

선정된 남성 근로자의 혈중 망간 농도($18.4 \pm 2.7 \mu\text{g/L}$, Kim et al., 2014)에 임신 시 망간 증가율(2.32 ± 0.65)과 본 연구의 망간 전이율(1.81 ± 0.62)을 적용하여 추정된 결과, 태아 망간 노출 수준은 $1.59\text{--}308 \mu\text{g/L}$ 의 범위로 추정되었다(Figure 3). 신생아의 건강영향이 나타나기 시작한 제대혈 중 망간 농도인 $74 \mu\text{g/L}$ (Guan et al., 2013)를 초과하는 태아는 약 44 %로 추정되었다.

우리나라는 망간에 대한 생물학적 노출기준값으로 혈중 망간 농도 $36 \mu\text{g/L}$ 를 제시하고 있다. 이 이상의 노출 수준에 장기간 노출될 경우 건강장해를 일으킬 수 있다(산업안전보건연구원, 2017). 직업적 노출을 고려하여 설정된 기준값으로 본 연구의 추정결과와 직접적인 비교는 어렵지만 망간 노출에 대한 극단 노출 시나리오와 일반 노출 시나리오에 여성 근로자의 태아 중 각각 99, 93%가 $36 \mu\text{g/L}$ 초과할 것으로 추정되었다.

본 연구결과 보다 낮거나 비슷한 제대혈 중 망간 농도 수준에서도 태아와 영·유아기의 건강영향이 보고된 바 있다. 한 코호트 연구에서는 태아기의 높은 망간 농도 수준(GM $38.5 \mu\text{g/L}$, range $6.3\text{--}151.2 \mu\text{g/L}$)이 출생 후, 3세에 집중력이 떨어지고, 비언어 기억과 손을 사용하는데 있어 부정적인 영향을 미치는 것이 관찰되었다(Takser et al., 2003). 또한 태아기의 망간 노출(GM $48.0 \mu\text{g/L}$, range $17.9\text{--}106.9 \mu\text{g/L}$)이 출생 후, 2세에서 인지 및 언어 발달장애를 초래할 수 있음이 나타났다(Lin et al., 2013). 이에 우리나라 산모와 태아의 망간 노출의 위험성과 그에 따른 건강영향이 우려된다. 또한 여성 근로자의 태아는 더 높은 수준의 망간에 노출될 가능성이 있으며, 건강피해의 위험성

도 클 것으로 예상된다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구의 샘플 수는 상대적으로 적기 때문에 어떠한 경향이나 집단간 차이를 보기에는 다소 무리가 있다. 둘째, 여성 근로자의 태아 망간 노출 추정치에 있어 적용된 여성 근로자의 혈중 망간 수준이 최근 여성 근로자의 망간 노출을 반영하지 못할 수 있다. 최근 직업적으로 망간에 노출되는 여성 근로자의 망간 노출 수준에 대한 연구가 전무하기에, 여성 근로자의 혈중 망간 농도를 20여 년전 여성 근로자와 가장 최근에 보고된 남성 근로자의 자료를 적용했기 때문이다. 따라서 추정된 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준은 과대/과소평가의 가능성이 있다. 셋째, 일반적인 망간 노출 작업에 종사하는 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준은 가정에 기반해 추정되었다. 20여 년전 여성 근로자의 혈중 망간 농도 결과를 활용한 첫번째 추정을 보완하고자 고안한 방법이나 원데이터의 접근이 어려워 가정에 대한 통계적 근거를 제시하기에는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 취약계층인 여성 근로자와 그들의 신생아까지 망간 노출로 인한 건강영향이 초래될 위험성을 시사하는 첫번째 연구로 의의가 있다.

IV. 결 론

본 연구는 산모혈액과 제대혈 46쌍을 대상으로 망간 노출 수준을 파악하고 산모혈액에서 제대혈로의 망간 전이율을 도출하였다. 도출된 망간 전이율을 여성 근로자의 혈중 망간 농도에 적용시켜 여성 근로자의 태아 망간 노출 수준을 추정하였다.

1. 산모혈액과 제대혈 중 망간 농도는 각각 $27.0 (1.34) \mu\text{g/L}$, $46.6 (1.25) \mu\text{g/L}$ 로 나타났으며, 이는 기존에 보고되었던 연구결과와 비슷한 수준으로 조사되었다.

2. 산모혈액에서 제대혈로의 망간 전이율은 $1.81 \pm 0.62 (0.84\text{--}4.01)$ 로 나타났다. 이는 산모의 망간 노출보다 더 높은 수준의 망간에 태아가 노출될 수 있음을 의미한다.

3. 추정된 여성 근로자의 태아 망간 노출은 극단 노출 시나리오와 일반 노출 시나리오에서 각각 $22.3\text{--}1,881 \mu\text{g/L}$, $1.59\text{--}308 \mu\text{g/L}$ 의 범위로 추정되었다. 본 연구와 비슷한 산모 혈액과 제대혈 중 망간 농도 수준에서도 신생아 및 영·유아기에 건강영향이 관찰되었으므로 여성 근로자의 태아는 건강피해 위험성이 클 것으로 예

상된다.

따라서 가임기 여성의 망간 노출원을 파악하고 지속적인 모니터링을 통해 노출관리가 이루어져야 할 것이다. 여성 근로자의 경우 직업적인 노출을 최소화하기 위한 대책을 마련해야 하며 이들의 보호 및 관리가 필요하다. 본 연구는 여성 근로자의 망간 노출 연구에 대한 기초자료로써 기여하고자 하며, 향후 여성 근로자의 망간 노출을 최소화하기 위한 연구가 수행되어야 한다.

References

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for manganese. 2012. P. 3
- Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere* 2016; 163: 270-282
- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 221: 131-47
- Audrey S, Takser L, Andre M, Martin S, Donna M et al. A comparative study of manganese and lead levels in human umbilical cords and maternal blood from two urban centers exposed to different gasoline additives. *Sci Total Environ* 2002; 290(1-3): 157-64
- Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G et al. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217(8): 878-890
- Bocca B, Madeddu R, Asara Y, Tolu P, Marchal JA et al. Assessment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and ZSn in a selected Italian population. *J Trace Elem Med Biol* 2011; 25(1): 19-26
- Chang Y, Kim Y, Woo ST, Song HJ, Kim SH et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging is a better predictor of neurobehavioral performances than blood manganese in asymptomatic welders. *Neurotoxicology* 2009; 30: 555-563
- Choi H, Park SK, Kim M. Risk assessment of mercury through food intake for Korean population. *Korean Journal of Food Science and Technology* 2012; 44(1): 106-113
- Choi HC, Kim K, An SH, Hyun DW. Manganese concentration in blood and urine of manganese exposed welding workers. *Korean J Occup Environ Med* 1998; 10(4): 534-547
- Choi JH, Jang BK, Lee JW, Hong EJ, Lee MJ et al. Cerebral activity by motor task in welders exposed to manganese through fMRI. *J Environ Health Sci* 2011; 37(2): 102-112
- Das K, Chowdhury AR. Metallic ion concentration during menstrual cycle in normally menstruating women. *Indian J Med Sci* 1997; 51(2): 52-4
- Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 747-52
- Emara AM, el-Ghawabi SH, Madkour OI, el-Samra GH. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 1971; 28: 78-82
- Freire C, Koifman RJ, Fujimoto D, de Oliveira Souza VC, Barbosa F Jr et al. Reference values of cadmium, arsenic and manganese in blood and factors associated with exposure levels among adult population of Rio Branco, Acre, Brazil. *Chemosphere* 2015; 128: 70-78
- Guan H, Wang M, Li X, Piao F, Li Q, et al. Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors. *European Journal of Public Health* 2013; 24(1): 150157
- Hatano S, Nishi Y, Usui T. Erythrocyte manganese concentration in healthy Japanese children, adults, and the elderly, and in cord blood. *Am J Clin Nutr* 1983; 37(3): 457-60
- Health Canada. Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. 2013.
- Hong YS, Kim JI, Jung KY, Kim JY. Study on clinical significance of high signal intensity by brain magnetic resonance imaging in mild steel/arc welders. *Korean J Occup Environ Med* 1999; 11(3): 415-429
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Calne DB. Cock gait in manganese intoxication. *Mov Disord* 1997; 12(5): 807-8
- Jung KS, Lee JD, Kim YB. Associations between airborne manganese and blood manganese in the Korean general population according to KNHANES 2008-2009. *Journal of Environmental Science International* 2013; 22(12): 1589-1598
- Kim GH, Lim HS, Yu S. A study on manganese health hazards among experienced welders. *Korean J. of Preventive Medicine* 1998; 31(4): 644-665
- Kim JM, Ahn JM, Kim WS, Kim JI, Shin HR et al. Blood lead, manganese, aluminium and silicon concentrations in Korean adults. *Korean J Prev Med* 2000; 33(2): 157-164
- Kim JY, Lim HS, Cheong HK, Paik NW. A study on the manganese exposure and health hazards among manganese manufacturing workers. *The Kor J. of Occup. Med* 1994; 6(1): 98-112

- Kim KW, Par SH, Won YL, Lee SK. Effects of low-level exposure to manganese and lead on immune function. *Analytical Science & Technology* 2014; 27(5): 248-253
- Kim Y. Health effects of manganese and some recent issues in manganese neurotoxicity research. *Korean J Occup Environ Med* 2009; 21(1): 87-105
- Klaassen CD. Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29: 458-68
- Korea occupational safety & health agency, Health management guideline for manganese exposure worker, 2013. p. 5
- Korea occupational safety & health agency, Technological guideline about biological index of manganese material analysis, 2014. P.2-6
- Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D. Trace element transfer from the mother to the newborn-investigations on triplets of colostrum, maternal and umbilical cord sera. *Eur. J. Clin. Nutr* 1999; 53(6): 486-494
- Lim HS, Kim JY, Cheong HK, Cheong HK. As study on the manganese exposure and health hazard among manganese manufacturing woman workers. *Korean J. of Preventive Medicine* 1995; 28(2): 406-420
- Lin CC, Chen YC, Su FC, Lin CM, Liao HF et al. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 year of age. *Environmental Research* 2013; 123: 52-57
- Lin YY, Hwang YH, Chen PC, Chen BY, Wen HJ et al. Contribution of gestational exposure to ambient traffic air pollutants to fetal cord blood manganese. *Environmental Research* 2012; 112: 1-7
- Mari M, Nadal M, Schuhmacher M, Domingo JL. Exposure to heavy metals and PCDD/Fs by the population living in the vicinity of a hazardous waste landfill in Catalonia, Spain: health risk assessment. *Environment International* 2009; 35(7): 1034-1039
- Mena I, Horiuchi K, Burke K, Cotzias G. Chronic manganese poisoning: individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 1969; 19(10): 1000-6
- Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967; 17: 128-36
- Milner JA. Trace minerals in the nutrition of children. *J Pediatr* 1990; 117(2, Pt2): S147-S155
- Ministry of Environment (MOE). The first stage ('09-'11) 1st year annual report on Korea national environmental health survey. 2009.
- Ministry of Environment, The first('09~'11) integrated analysis of national environmental health foundation survey data and preparation of national statistical calculations, 2011
- Moon DH, Son BC, Kang DM. Manganese exposure and its health hazards of welders. *Korean J Occup Environ Med* 1999; 11(4): 476-491
- Mora AM, van Wendel de Joode B, Mergler D, Cordoba L, Cano C et al. Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in ISA cohort in Costa Rica. *Environmental Research* 2015; 136: 47-56
- Pan Y, Ding C, Zhang A, Wu B, Huang H et al. Distribution of manganese, cobalt and molybdenum in blood and urine among general population in 8 provinces of China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2014; 48(9): 784-90
- Park JS, Kim PG, Jeong JY. A Study on the Total, Particle Size-Selective Mass concentration of Airborne Manganese, and Blood Manganese Concentration of Welders in a Shipbuilding Yard. 2015; *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 25(4): 472-481
- Rodier J. Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 1995; 12: 21-35
- Rossipal E, Krachler M, Li F, Micetic-Turk D. Investigation of the transport of trace elements across barriers in humans: studies of placental and mammary transfer. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1990-5
- Schuler P, Oyanguren H, Maturana V, Valenzuela A, Cruz E et al. Manganese poisoning: Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind Med Surg* 1957; 26(4): 167-173
- Statistics Korea, 2017, Survey on work status by employment type [Accessed 2017. 08.03]. Available from: URL: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=118&tblId=DT_118N_PAYM31&conn_path=I2
- Takser L, Lafond J, Bouchard M, St-Amour G, Mergler D. Manganese levels during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environmental Research* 2004; 95: 119-125
- Takser L, Mergler D, Hellier G, Sahuquillo J, Huel G. Manganese, Monoamine Metabolite Levels at Birth, and Child Psychomotor Development. *Neuro Toxicology* 2003; 24: 667-674
- Tholin K, Sandstrom B, Hallmans G. Changes in blood manganese levels during pregnancy in iron supplemented and non supplemented women. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9(1): 13-7
- Tsai MS, Liao KW, Chang CH, Chien LC, Mao IF et al. The critical fetal stage for maternal manganese exposure. *Environmental Research* 2015; 137: 215-221
- Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reproductive Toxicology*

- 2008; 25: 219-223
- Wedler FC. Biochemical and nutritional role of manganese: An overview. In: Klimis-Tavantzis DJ, ed. Manganese in health and disease. CRC Press. 1994; 1-36
- World Health Organization (WHO). Concise international chemical assessment document 12. Manganese and its compounds. 1999. P. 7
- World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Who Technical report serise 894, 2000. P. 8-9
- Wu W, Zhang Y, Zhang F. [Studies on the semen quality in workers exposed to manganese and electric welding.] Chin J Prev Med 1996; 30(5): 266-268
- Yazbeck C, Moreau T, Sahuquillo J, Takser L, Huel GL. Effect of maternal manganese blood levels on erythrocyte calcium-pump activity in newborn., Science of the Total Environment 2006; 354: 28-34
- Zhang LL, Lu L, Pan YJ, Ding CG, Xu DY et al. Baseline blood levels of manganese, lead, cadmium, copper, and zinc in residents of Beijing suburb. Environmental Research 2015; 140: 10-17