



Çanakkale İlinde Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıkların İçme Suyu Sertlik Seviyesi ile İlişkisi

The Relationship Between Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Drinking Water Hardness Level in Çanakkale Province

İD Sonay OĞUZ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ölüm sebepleri içerisindeki liderliğini halen korumaktadır. Risk faktörleri ve hastalık ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmış ve ispatlanan öneriler güncel kılavuzlara girmiştir. Fakat su sertliği ve KVH ilişkisi ile ilgili literatürde karşıt yorumların olduğu ve halen kesin kanaatlere varılamadığı görülmektedir. Çanakkale şehir merkezinde içme suyu ihtiyacı sertlik derecesi farklı iki ayrı kaynaktan karşılanmaktadır. Bu durum su sertlik seviyesi ve KVH ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu amaçla çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2020 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi'ne başvurmuş ateroskleroz ile ilişkili tanısı olan (koroner arter, karotis arter ve periferik arter hastalığı) Çanakkale il merkezine kayıtlı olgular retrospektif olarak tespit edilerek aterosklerotik (AS) grup oluşturuldu. Bu gruba karşılık gelecek şekilde olguların yaş, cinsiyet, arteriyel hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), dislipidemi (DL) mevcut olması durumuna göre, "propensity score matching" gözetilerek non-AS grup oluşturuldu. Yerel yönetimlerden elde edilen il merkezi içme suyu analizlerinden pH, sertlik, kalsiyum, magnezyumun son beş yıllık değerleri tespit edilip adres ile ilişkilendirildi. Bu bilgiler kullanılarak farklı sertlikte su tüketen olgular tespit edildi. İstatistiki olarak iki grup arasındaki su sertlik değeri açısından anlamlılık değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HT, DM, DL'de anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$), non-AS grubunda çok yüksek sertlikte su tüketiminin anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç: Elde edilen sonuçlar içme suyunun sertlik seviyesi ile ateroskleroz arasında ters bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bilimsel değeri yüksek veriler elde etmek için uygun lokasyonlarda saha çalışmaları ile sonuçların desteklenmesi ve çıkan sonuçlara göre halkın içme suyu konusunda bilinçlendirilmesi gerektiğini şiddetle tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler hastalıklar, içme suyu sertliği, önlem

ABSTRACT

Aim: Cardiovascular diseases (CVH) still maintain their leadership among causes of death. Many studies have been carried out on risk factors and the relationship of disease and their proven recommendations have entered current guidelines. However, it is seen that there are opposing interpretations in the literature regarding the relationship between water hardness and CVH and definite conclusions are still not reached. In Çanakkale province center, drinking water needs are met from two different sources with different hardness degrees. This may help to better understand the relationship between water hardness level and CVH. The study was designed for this purpose.

Materials and Methods: Patients with a diagnosis of atherosclerosis (coronary artery, carotid artery and peripheral artery disease), who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Training and Practice Hospital between 2015 and 2020, were retrospectively identified, and atherosclerotic group was formed. Corresponding to this group, a non-atherosclerotic (non-AS) group was formed by observing "propensity score matching" according to age, gender, arterial hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and presence of dyslipidemia (DL). The pH, hardness, calcium, magnesium values of the last five years were determined from the city center drinking water analyses taken from local governments and were associated with the address. Using this information, cases consuming water of different hardness were determined. Statistically, the significance of the water hardness values between the two groups was evaluated.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sonay OĞUZ, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 286 263 59 50 **E-posta:** soguz@comu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4274-3828

Geliş tarihi/Received: 25.11.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 10.01.2021

ABSTRACT

Results: There was no significant difference in age, gender, arterial HT, DM, DL between the groups ($p>0.05$), and very high hardness water consumption was found significantly higher in the non-AS group ($p<0.001$).

Conclusion: The results show that there may be an inverse relationship between the hardness level of drinking water and atherosclerosis. We strongly recommend that the results should be supported by field studies in appropriate locations and the public should be made aware of drinking water according to the results to obtain high scientific data.

Keywords: Cardiovascular diseases, drink water hardness, prevention

GİRİŞ

Dünya genelinde kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVH) toplumda yaygın olarak görülmekte ve ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır¹. Birçok çalışmada ölüm ve risk faktörleri ile olan ilişkisi incelenip çevresel faktörlerin etkileri bulunmaya çalışılmıştır. Hayatın suya bağlı olması ve vücut için elzem ihtiyaç olması suya ayrı bir önem kazandırmaktadır. İçme suyunun sağlık üzerindeki etkileri birçok çalışmada gösterilmiş ve içme suyu kalitesinin önemi vurgulanmıştır²⁻⁴. Ancak içme suyu sertlik seviyesi ile KVH arasındaki ilişkiye yönelik mevcut çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Magnezyum seviyesi ile KVH arasındaki olumlu etki konusunda fikir birlikleri oluşurken⁵⁻⁸, sertlik seviyesi konusu netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalar su sertliği seviyesi ile KVH arasında olumlu bir etki gösterirken⁹⁻¹³, bazı çalışmalar bir ilişki olmadığını göstermiştir¹⁴⁻¹⁶. Bu konu çok yaygın görülen kardiyovasküler hastalıklar için önemli olup halen netlik kazanamamış olması üzerinde çalışılması gerektirdiğini düşündürmektedir.

Çanakkale şehir merkezi içme suyu farklı sertlik derecesine sahip iki kaynaktan sağlanmaktadır (Tablo 1). Bu kaynak sularının sertlik seviyeleri birbirinden oldukça farklıdır (Tablo 2). Aynı coğrafi, iklimsel ve çevresel koşullara sahip nüfus arasında kullanılan farklı su sertliği seviyeleri, KVH ile ilişkiyi göstermek için uygun bir durum olabilir. Çalışma bu amaçla düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2015-2020 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesine başvuran ve aterosklerotik (AS) hastalık (koroner arter, karotid arter ve periferik arter hastalığı) tanısı alan hastalar geriye dönük olarak tespit edilerek AS grup oluşturuldu. Bu gruba karşılık gelen AS olmayan (non-AS) grup, yaş, cinsiyet, arteriyel hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve dislipidemiye (DL) göre "propensity risk score matching" gözetilerek oluşturuldu. Yerel belediyeden alınan şehir merkezi içme suyu kaynak (WS) analizlerinden son beş yıllık pH, sertlik, kalsiyum ve magnezyum ortalama ve değişim değerleri belirlendi ve adres ile ilişkilendirildi. Bu bilgiler kullanılarak yüksek sertlikte ve çok yüksek sertlikte su tüketen olgular belirlendi. AS KVH ile su sertliği arasındaki istatistiksel anlamlılık değerlendirildi.

Veri İşleme

2015-2020 yıllarına ait hastane girişleri Excel (Microsoft® Office 2016, Santa Rossa, Kaliforniya) programı kullanılarak belirlendi ve filtrelendi. Çanakkale şehir merkezi dışındaki adres kayıtları elimine edildi ve sadece şehir merkezinde kayıtlı hedef popülasyon elde edildi (Şekil 1). International Classification of Disease-10 (ICD-10) kodlarıyla tanı alan arteriyel HT, DM ve DL olguları kimlik numarası ile ilişkilendirildi. Yaş, cinsiyet ve adres bilgileri korundu. AS hastalık tanısı ile ilişkili ICD-10 tanı kodları (koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı, periferik vasküler hastalık grupları) tarandı ve AS grubu olarak belirlendi. Yerel belediyeden elde edilen verilere göre, adres kayıtları çok sert (kaynak 1) ve sert (kaynak 2) içme suyu olan alanlarla ilişkilendirildi¹⁷.

Propensity Score Matching

Excel filtreleme yöntemi kullanarak ve yaş, cinsiyet, HT, DM ve DL kriterlerine göre "propensity score matching" işlemi uygulayarak, non-AS grup, AS grubuna denk olacak şekilde, hedef popülasyondan oluşturuldu (AS ile kayıtlar sonrasında hedef popülasyon çıkarılır) (Şekil 2).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS (version 23.0, IBM, Chicago, IL) ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenler sırasıyla ortalama ile standart sapma ve yüzde ile sayı olarak gösterildi. Gruplar Mann-Whitney U test kullanılarak örneklem büyüklüğüne göre karşılaştırıldı. P değeri 0,05'ten küçük ise farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2011-KAEK-27/2020-E.2000096163 onay tarihi/numarası: 11.11.2020/13-01).

BULGULAR

2015-2020 yıllarında toplam 1.908.049 hastane girişi tespit edildi. Çanakkale dışındaki (494.561) ve köylerdeki (37.150) adres kayıtları elendi. İl merkezinde 433.047 adres kaydı belirlendi. Bu kayıtlardan 93.298'i çok sert içme suyu (kaynak 1) bölgesinde, 339.749'u sert içme suyu (kaynak 2) bölgesinde kayıtlıydı. Aynı yinelenen kimlik numarası altındaki girişler tek bir kayda indirildi. 494.561 kayıt 112.234'e indirilerek hedef popülasyon belirlendi (Şekil 1).

Tablo 1, su analizi raporlarını göstermektedir. Su kaynaklarının su sertliği, magnezyum ve kalsiyum değerleri farklıdır ve pH değeri benzerdir (Tablo 1).

Hedef nüfusun 26.248'i kaynak 1'de (çok yüksek su sertliği), 85.986'sı kaynak 2'de (yüksek su sertliği) kaydedildi. 10.636 HT, 12.011 DM, 3.860 DL tanılı kayıt tespit edildi. AS grubunda 6.726 ve non-AS grubunda 6.726 kayıt vardı. Her iki grupta da (AS ve non-AS), medyan yaş 61 (16-95 yıl), HT 1.849, DM 650, DL 1.296, HT + DM 200, HT + DL 92, DM + DL 193, HT + DM + DL 68 kayıt tespit edildi. AS grubunda 3.826 erkek (%43,1) ve 2.899 kadın (56,9); non-AS grupta 3.822 (%43,1) erkek ve 2.903 (%59,9) kadın olgu kaydı tespit edildi.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, HT, DM ve DL açısından fark yoktu ($p>0,05$), çok yüksek sertlikte su tüketimi AS olmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

İçme suyu sertlik seviyesi ile KVH arasındaki ilişki hala belirsizdir^{6,18}. Çanakkale il merkezi, içme suyu kaynakları açısından belirtilen özelliklerinden dolayı bu konuyu aydınlatmaya yardımcı olacak bilgiler verebilir. Tasarladığımız çalışma modelinde tek merkezli hasta kayıtları kullanılmıştır. Çalışmanın zayıf noktaları, hedef popülasyondaki bireylerin başka bir sağlık merkezi ile iletişime geçebilmesi, nüfus hareketliliği, şebeke suyu yerine damacana kullanımı, su arıtma cihazı kullanımı ve diğer risk faktörleri (sigara, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, genetik faktörler, vb.) hakkında toplanamayan verilerdir.

Elde edilen verilerin bilimsel anlamlılığı, bu eksik veriler nedeniyle zayıf sonuçlar verecektir. Bu nedenle bilimsel anlamlılığı güçlendirmek için oluşturduğumuz modelde "propensity score matching" yöntemini kullandık. Sonuçlar, hastalıkla ilişkili olabilecek tanımlanan tüm risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, HT, DM, DL) iki grupta eşitlenmesiyle elde edildi.

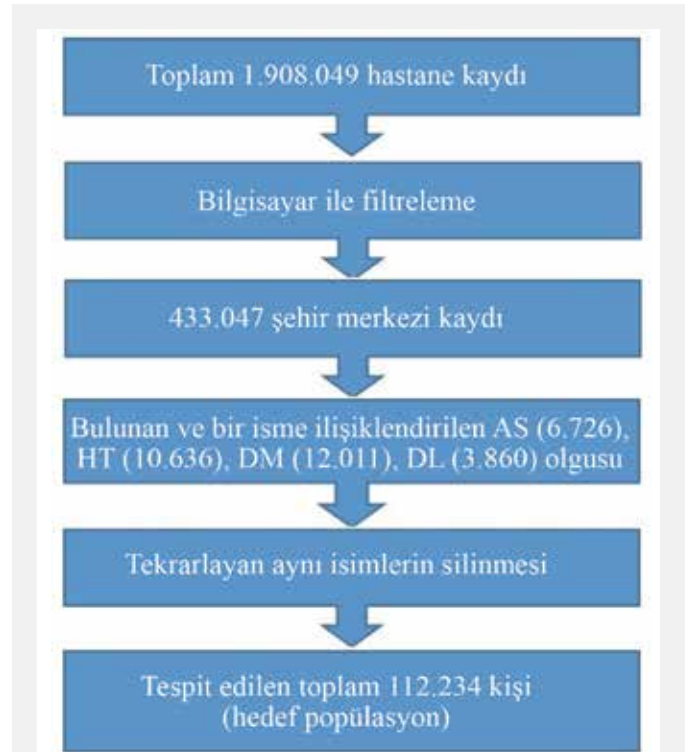
Tablo 1. İçme suyu kaynaklarının analiz sonuçları

	pH	Sertlik (Fransız sertlik derecesi)	Kalsiyum (mg/L)	Magnezyum (mg/L)	Tüketen nüfus (kişi)
Su kaynağı 1	7,67	52,80	64,20	88,48	26.248
Su kaynağı 2	7,65	18,62	48,12	12,38	85.986

Tablo 2. Su sertliği sınıflandırması¹⁷

Fransız sertlik derecesi	Sertlik derecesi
0-7,5	Yumuşak
7,5-15	Orta sert
15-30	Sert
30 üzeri	Çok sert

Ancak konu ile ilgili saha ve kohort çalışmalarının bilimsel olarak daha anlamlı sonuçlar üreteceği kabul edilmelidir, fakat veri toplama sayısının yüksek olması, Çanakkale içme suyu özellikleri bu konuda yardımcı olacak bilgiler üretme potansiyeline sahip olabilir. Bu amaçla, veriler hassas bir şekilde toplandı ve işlendi. AS ve non-AS gruplar arasında yaş, cinsiyet, HT, DM ve DL değişkenleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bu beklenen bir sonuçtu, çünkü propensity score matching uygulandı. WS'de anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Gruplar içinde su sertliği oranı çok yüksek olan kaynak 1'de AS oranı daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Dikkate değer bir diğer nokta, iki kaynak arasındaki magnezyum değerindeki farktır (kaynak 1: 88,48 mg/dL, kaynak 2: 12,48 mg/dL). Magnezyumun kardiyoprotektif etkisi çalışmalarda gösterilmiştir⁵⁻⁸. Çalışmamızda, kaynak 1'deki düşük ateroskleroz oranının magnezyum seviyesindeki farktan mı yoksa sertlikle ilişkiden mi kaynaklandığını gösteremedik. Ancak su sertliğinin oluşmasında en önemli iki faktörün içerdiği kalsiyum ve magnezyum seviyesi olduğu bilinmektedir^{19,20}. Kaynak 1'deki su sertliği ilişkisi, yüksek magnezyum ile ilişkilendirilebilecek bir durumdur. Ek olarak, kalsiyum seviyelerinde de bir fark bulunmuştur (kaynak 1: 64,20 mg/dL, kaynak 2: 48,12 mg/dL). Ancak bu fark magnezyum seviyesi kadar değildi. Bunlar su sertlik seviyesini oluşturan iki önemli değerdir. Birçok çalışmada su sertliği seviyesi ile



Şekil 1. Veri işlem algoritması

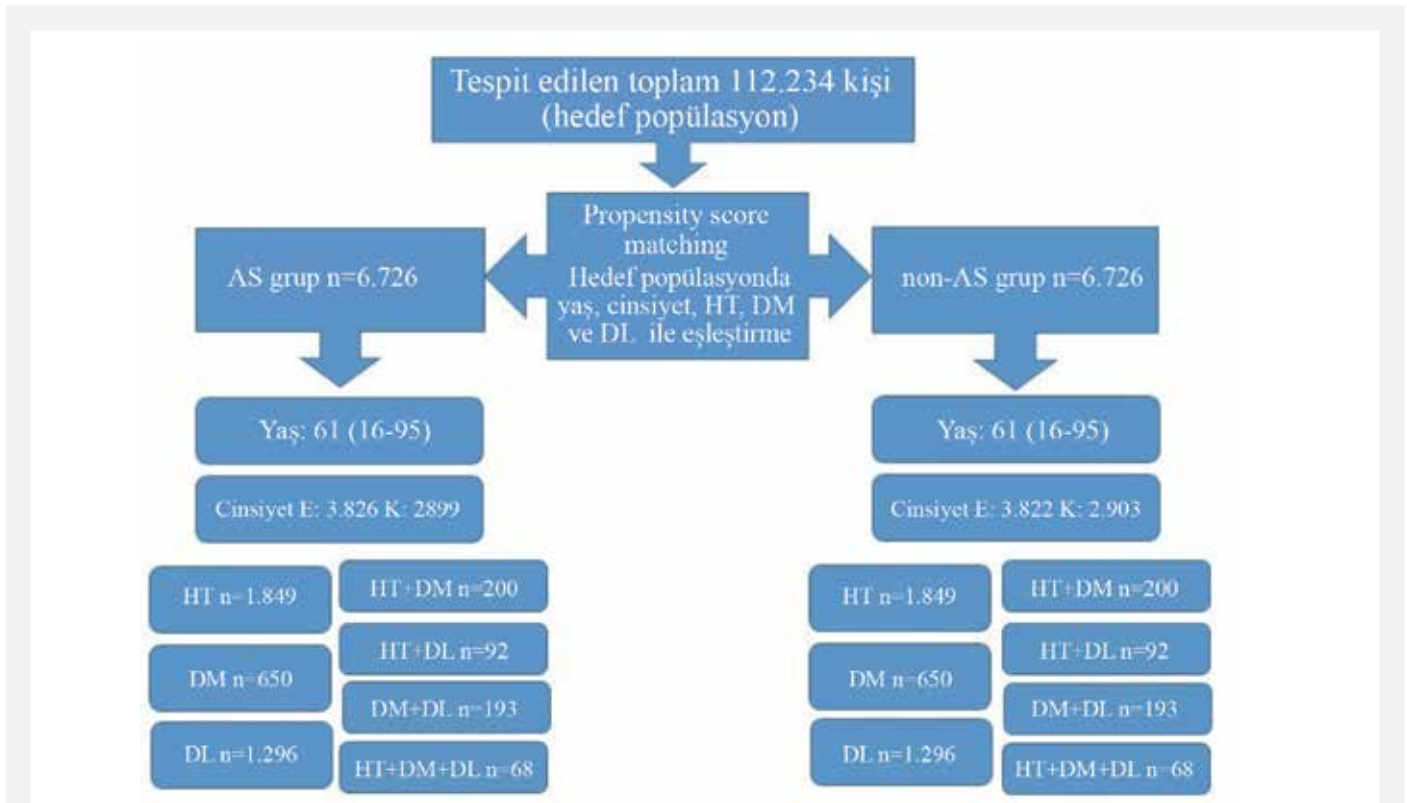
AS: Aterosklerotik grup, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi

KVH arasında ters bir korelasyon olduğu, yani sertliği yüksek içme suyu tüketimi ile KVH oranının düştüğü gösterilmiştir⁹⁻¹³. Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulduk. Hatta sert ve çok sert içme suyu arasında bir fark olduğunu gördük. Lacey ve Shaper²¹ yaptıkları çalışmada 170 mg/L su sertliği seviyesine kadar olumlu etki olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda etkinin bu seviyenin çok üzerinde (186,2/586 mg/L) devam ettiğini gösterdik.

Olası ters ilişkiyi açıklamak için farklı hipotezler önerilmiştir. Ancak, hiçbirini yeterince kanıtlanamamıştır. Bu etki koroner kalp hastalığına karşı bazı anti-stres etkileri olan sert sudaki yüksek magnezyum seviyesi ile ilişkili olabilir. Magnezyum bir enzim ($\text{Na} + / \text{K} + \text{ATPase}$) aktivatörüdür ve hücrel enerji metabolizmasını, vasküler tonu ve hücre zarı iyon

taşımasını düzenler. Magnezyum eksikliği, hücre içi potasyum konsantrasyonunda bir azalmaya ve kalsiyum seviyelerinde bir artışa neden olur. Magnezyum eksikliği kan damarlarının kasılmasını artırabilir. Magnezyum, endotelial prostasiklin salınımının uyarılmasıyla vazodilatasyona neden olur ve vazokonstriksiyonu önler⁶.

Fakat bu çalışmaların tersine ikisi arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar¹⁴⁻¹⁶ ve ek olarak su sertliği azaldıkça CVH artışını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{5,22}. En sık ölüm sebeplerinden biri olan bu hastalık grubu için bu etkileşim son derece önem arz etmektedir. Fakat halen kesin yorumlar yapılamamaktadır ve ileri çalışmalar gerektiğini bildiren metaanalizler mevcuttur^{6,18}. Ek olarak büyüme geriliği, üreme yetmezliği, gastrointestinal hastalıklar,



Şekil 2. Propensity score matching algoritması ve elde edilen veriler

AS: Aterosklerotik grup, non-AS: Aterosklerotik olmayan grup, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, WS: Su kaynağı, E: Erkek, K: Kadın

Tablo 3. Gruplarda değişkenlerin dağılımı ve istatistikler

	Yaş (yıl)	Cinsiyet		HT	DM	DL	WS	
							Sert (2)	Çok sert (1)
AS	61 (16-95)	K: %43,1	E: %56,9	1849	650	1296	5,118 (%76,2)	1,607 (%23,8)
Non-AS	61 (16-95)	K: %43,1	E: %56,9	1849	650	1296	4,585 (%68,1)	2,140 (%31,9)
P değeri	0,996	0,944		1,000	1,000	1,000	<0,001	

AS: Aterosklerotik grup, Non-AS: Aterosklerotik olmayan grup, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, DL: Dislipidemi, WS: Su kaynağı, E: Erkek, K: Kadın
P: Gruplarda Mann-Whitney U test

kanserler²³⁻²⁷ ve diyabet²⁸ üzerinde olumlu etkilerin olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmektedir. Su sertliği ile ilgili mevcut bilgiler incelendiğinde ciddi şekilde vurgulanması ve dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ek olarak içme sularının kontaminasyonu, depo, taşınması ve ağır metal toksik mühteviyat gibi durumlarının da ayrı hastalık ilişkisi mevcuttur. Toplumun tatlı su tabiri ile yumuşak içme suyu tüketimi yönünde bir eğilimi olabilmektedir. Hatta Çanakkale'de yüksek sert su (kaynak 1) tüketimine maruz kalan toplum bundan şikayetçidir ve yerel yönetim suyu yumuşatmak için alternatif çözümler aramaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın zayıf noktaları, hedef popülasyondaki bireylerin başka bir sağlık merkezi ile iletişime geçebilmesi, nüfus hareketliliği, şebeke suyu yerine damacana kullanımı, su arıtma cihazı kullanımı ve diğer risk faktörleri (sigara, obezite, yetersiz fiziksel aktivite, genetik faktörler, vb.) hakkında verilerin toplanamamasıdır.

SONUÇ

Su sertliği ile ilgili çalışma sonuçları, toplum sağlığı açısından içme suyu ve hastalık ilişkilerini çözmek için ileri çalışmaların önemi ve gerekliliğini göstermektedir. Bilimsel değeri yüksek veriler elde etmek için Çanakkale örneğinde verdiğimiz gibi lokasyonlarda saha çalışmaları ile sonuçların desteklenmesi, çıkan sonuçlara göre halkın içme suyu konusunda bilinçlendirilmesi ve risk faktörü olarak tansiyon yüksekliği, sigara, obezite, kolesterol yüksekliği gibi üzerinde durulması gerektiğini şiddetle tavsiye ediyoruz.

Teşekkür

Çanakkale belediyesi, Kepez belediyesi ve laboratuvar çalışanlarına su analiz verilerinin toplanmasında yapmış oldukları yardımlar için ve propensity score matching yöntemindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. H. Fatih Aşgün'e teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (2011-KAEK-27/2020-E.2000096163 onay tarihi/numarası: 11.11.2020/13-01).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015;46:328-38.
2. Pal M, Ayele Y, Hadush M, Panigrahi S, Jadhav VJ. Public health hazards due to unsafe drinking water. *Air Water Borne Dis.* 2018;7:1-6.
3. Lazzari A, De Waure C, Azzopardi-Maskat N. Health in all policies. In A systematic review of key issues in public health. Springer: Cham; 2015. p. 277-86.
4. Chouhan B, Meena P, Poonar N. Effect of heavy metal ions in water on human health. *Int J Sci Eng Res.* 2016;4:2015-7.
5. Anderson TW, Neri LC, Schreiber GB, Talbot FD, Zdrojewski A. Letter: Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. *Can Med Assoc J.* 1975;113:199-203.
6. Sengupta P. Potential health impacts of hard water. *Int J Prev Med.* 2013;4:866-75.
7. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1996;143:456-62.
8. Yousefi M, Najafi Saleh H, Yaseri M, Jalilzadeh M, Mohammadi AA. Association of consumption of excess hard water, body mass index and waist circumference with risk of hypertension in individuals living in hard and soft water areas. *Environ Geochem Health.* 2019;41:1213-21.
9. Leoni V, Fabiani L, Ticchiarelli L. Water hardness and cardiovascular mortality rate in Abruzzo, Italy. *Arch Environ Health.* 1985;40:274-8.
10. Yang CY, Chiu HF, Chiu JF, Wang TN, Cheng MF. Magnesium and calcium in drinking water and cerebrovascular mortality in Taiwan. *Magnes Res.* 1997;10:51-7.
11. Pocock SJ, Shaper AG, Cook DG, Packham RF, Lacey RF, Powell P, et al. British Regional Heart Study: geographic variations in cardiovascular mortality, and the role of water quality. *Br Med J.* 1980;280:1243-9.
12. Nerbrand C, Svärdsudd K, Ek J, Tibblin G. Cardiovascular mortality and morbidity in seven counties in Sweden in relation to water hardness and geological settings. The project: myocardial infarction in mid-Sweden. *Eur Heart J.* 1992;13:721-7.
13. Yang CY. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from cerebrovascular disease. *Stroke.* 1998;29:411-4.
14. Mackinnon AU, Taylor SH. Relationship between 'sudden' coronary deaths and drinking water hardness in five Yorkshire cities and towns. *Int J Epidemiol.* 1980;9:247-9.
15. Sonneborn M, Mandelkow J, Schon D, Hoffmeister H, Zoeteman BCJ. Health effects of inorganic drinking water constituents, including hardness, iodide and fluoride. *CRC Crit Rev Environ Control.* 1983;13:1-22.
16. Meyers DH, Williams G. Mortality from all causes, and from ischaemic heart disease, in the Australian capital cities. *Med J Aust.* 1977;2:504-5.
17. Boysan F, Sengörür B. Su Sertliğinin İnsan Sağlığı İçin Önemi. *Sakarya Üniversitesi Fen Bil Ens Derg.* 2009;13:7-10.
18. Sauvart MP, Pepin D. Drinking water and cardiovascular disease. *Food Chem Toxicol.* 2002;40:1311-25.
19. Cleveland TC. "The Drinking Water Dictionary" American Water Works Association. McGraw-Hill Education - Europe;2000.p.195.
20. Benjamin MM. Water Chemistry. 1 st ed. McGraw-Hill Companies; 2002.p.16-7.
21. Lacey RF, Shaper AG. Changes in water hardness and cardiovascular death rates. *Int J Epidemiol.* 1984;13:18-24.
22. Masironi R, Pisa Z, Clayton D. Myocardial infarction and water hardness in the WHO myocardial infarction registry network. *Bull World Health Organ.* 1979;57:291-9.
23. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006;7:495-501.

24. Hara N, Sakata K, Nagai M, Fujita Y, Hashimoto T, Yanagawa H. Statistical analyses on the pattern of food consumption and digestive-tract cancers in Japan. *Nutr Cancer*. 1984;6:220-8.
25. Ghadirian P, Thouez JP, PetitClerc C. International comparisons of nutrition and mortality from pancreatic cancer. *Cancer Detect Prev*. 1991;15:357-62.
26. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1353-7.
27. Thouez JP, Ghadirian P, Petitclerc C, Hamelin P. International comparisons of nutrition and mortality from cancers of the oesophagus, stomach and pancreas. *Geogr Med*. 1990;20:39-50.
28. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004;27:134-40.