

DOI: 10.4274/tpa.296



Çocukluk çağı kronik nörogelişimsel hastalıklar ile kan kurşun ve civa düzeyleri arasındaki ilişki

The relation between blood lead and mercury levels and chronic neurological diseases in children

Gürcan Dikme, Ahmet Arvas, Emel Gür

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ağır metal maruziyetinin çocukluklarda kronik nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabildiği öne sürülmektedir. Çalışmanın amacı kurşun ve civa maruziyetinin bazı çocukluk çağı kronik nörogelişimsel hastalıkları ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Psikiyatrisi Poliklinikleri'nde ortak olarak izlenen motor-zeka geriliği, epilepsi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve otizm tanılı çocuklar hasta grubu (39 erkek, 20 kız); yaş ve cinsine göre eşleştirilmiş aynı sayılarda sağlıklı çocuklar da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çocuklardan alınan venöz kan örneklerinde kurşun ve civa düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile ölçüldü. Ağır metal maruziyetine yol açabilecek bazı çevresel etmenlerin (aşılama durumu, balık tüketimi, annelerin diş dolgusu sayısı) olası etkileri değerlendirildi. İstatistiksel analizler için Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve ki-kare testleri uygulandı.

Bulgular: Olgu grubunun yaş ortalaması 7,66, kontrol grubunun 7,68 yılıdır. Ortalama kan kurşun düzeyi hasta grubunda 1,91 µg/dL, kontrol grubunda 2,19 µg/dL, ortalama kan civa düzeyi hasta grubunda 0,84 µg/L, kontrol grubunda 0,99 µg/L saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında kan ve civa düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. Aşılama durumu, balık tüketim sıklığı ve annelerin diş dolgusu sayısının kan kurşun ve civa düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çıkarımlar: Bu çalışma kronik nörogelişimsel hastalığı olan çocuklarda kan kurşun ve civa düzeylerinin, sağlam çocuklardan farklı olmadığını göstermektedir. Ancak bu sonuç çevresel ağır metal maruziyetinin insan sağlığı üzerindeki önemini azaltmamaktadır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 221-5*)

Anahtar sözcükler: Çevresel maruziyet, kronik nörogelişimsel hastalık, kan kurşun düzeyi, kan civa düzeyi

Summary

Aim: The aim of our study was to investigate the relation between lead and mercury exposure and some chronic neurodevelopmental diseases in children.

Material and Method: In the Departments of Pediatric Neurology and Pediatric Psychiatry clinics, children diagnosed with motor-mental retardation, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder and autism were included in the study as the study group (39 boys and 20 girls). Age and sex matched healthy children were used as controls. Blood lead and mercury levels were measured using the atomic absorption spectrophotometry method. The possible effect of environmental factors that could cause exposure to heavy metals (such as vaccination, fish consumption and the number of dental fillings the mother had) were also considered.

Results: The average age was 7.66 years and 7.68 years in the study and the control groups, respectively. The average lead level in the blood was 1.91 µg/dl in the study group, 2.19 µg/dl in the control group. The average mercury level in the blood was 0.84 µg/L in the study group and 0.99 µg/L in the control group. No significant difference was found between the study and control groups in terms of blood mercury and lead levels. When the relation of vaccination, the frequency of fish consumption and the number of dental fillings in the mother with blood lead and mercury levels was evaluated, no significant difference was found between the study and control groups.

Conclusions: Our study shows that the heavy metal levels of children with chronic neurodevelopmental diseases are not different from those of healthy children. Yet this conclusion does not lower the significance of environmental heavy metal hazard on human health. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 221-5*)

Key words: Blood lead level, blood mercury level, chronic neurodevelopmental disease, environmental exposure

Giriş

Günümüzde tıp alanındaki hızlı gelişmelere karşın dünya genelinde çocukluk çağındaki nörolojik hastalıkların görülme sıklığında belirgin azalma olmamıştır. Çocuklardaki nörogelişimsel hastalıkların oluşumunda genetik, doğumsal, metabolik, çevresel ve sosyoekonomik risk etmenlerinin etkisi olmakla birlikte önemli bir kısmında neden gösterilememektedir (1,2).

Kurşun ve civa gibi ağır metal zehirlenmelerinin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum hastalığı (OSH) ile ilişkisi araştırmacıların uzun zamandan beri dikkatini çekmektedir (3,4). Yapılan çeşitli çalışmalarda DEHB tanılı çocuklarda kanda civa ve kurşun düzeylerinin sağlıklı çocuklardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5,6). Bradstreet ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada otizm tanılı çocukların DMSA ile uyarılmış idrar örneklerinde civa düzeylerinin sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı; bazı çocukluk çağı kronik nörogelişimsel hastalıkları ile kan kurşun ve civa düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını göstermek ve saptanan bulguları yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirmektir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K- %)	Ort±SS
Hasta grubu (n=59)	1,6-16	39/20 (66,1-33,9)	7,66±4,08
DEHB (n/%)	17 (28,8)		
Otizm (n/%)	15 (25,5)		
Epilepsi (n/%)	14 (23,7)		
MMR (n/%)	13 (22,0)		
Kontrol grubu (n=59)	1,6-16	39/20 (66,1-33,9)	7,68±4,09
Toplam	1,6-16	78/40 (66,1-33,9)	7,66±4,06

DEHB: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu

MMR: Motor-zeka geriliği

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Gereç ve Yöntem

Haziran 2010-Mart 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Psikiyatrisi Poliklinikleri'nde ortak olarak izlenen motor-zeka geriliği (MMR), epilepsi, DEHB ve otizm tanılı çocuklar hasta grubunu (39 erkek, 20 kız olmak üzere 59 çocuk) oluştururken yaş ve cinse göre eşleştirilmiş aynı sayıdaki sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturuyordu. Otizm ve DEHB tanılarını DSM-IV tanı ölçütlerine göre konuldu (9). Motor-zeka geriliği olan olguların doğum öncesi ve doğum sonrası öyküleri alındı. Olgularda intrauterin enfeksiyon ve perinatal asfiksi bulgularına rastlanılmadı. Hastalarda herhangi bir fenotipik özellik ve genetik bir sendrom tanımlaması yoktu. Kaba ve ince motor hareketlerin değerlendirilmesi için Stanford-Binet, zeka değerlendirmesi için WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children) testleri uygulandı. Tüm olguların metabolik tarama testleri, tiroid işlev testleri, tam kan sayımı, kan biyokimya testleri, tam idrar analizi ve kraniyal görüntülemesi (manyetik rezonans- MR) yapıldı. Yapılan testlerin sonucunda hastalara herhangi bir tanı konulamadı ve bu olgular idiyopatik MMR olarak değerlendirildi. Hastalar çoğunlukla ağır veya orta MMR özellikleri taşıyordu. Epilepsi hastaları, herhangi bir uyarıcı etken olmaksızın tekrarlayan epilepsi nöbetleri olan, EEG'leri epilepsi ile uyumlu, nörolojik sekeli olmayan ve kraniyal MR görüntülemelerinde epilepsiye neden olabilecek patoloji saptanmamış olgulardı. Hastaların farklı nöbet tipleri bulunmaktaydı. Kontrol grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sağlık Çocuk Polikliniği'nden izlenen ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile başvurmuş, miadında doğan, nöromotor gelişimi normal, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan çocuklar arasından seçildi. Çocuklardan venöz kan örneği alınarak standardize edilmiş atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemi ile kan kurşun ve civa düzeyleri ölçüldü. Kan kurşun düzeyleri için eşik değer 10 µg/dL kabul edildi. Kan civa düzeyi için 5,8 ug/L üzeri toksik değer olarak kabul edildi (10-12). Hasta ve kontrol gruplarının çevresel kurşun ve civa maruziyetlerini değerlendirmek için hazırlanan belirli formlarında yapılan aşılarda aylık balık tüketimi ve annenin dış dolgu durumu sorgulandı. Ayrıca bu sorgulamada ulusal aşı takvimimize göre 2008 yılı öncesi yapılan aşılarda içerisinde difteri-tam hücreli boğmaca-tetanoz (DwBT),

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının kan kurşun ve civa düzeyleri

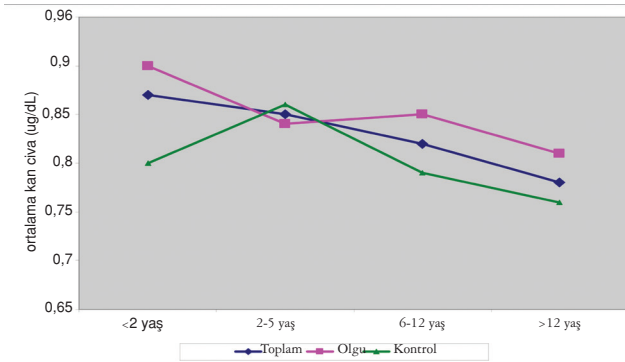
	Hasta Grubu (n=59)		Kontrol Grubu (n=59)		p*
	En küçük-en büyük*	Ort±SS** (ortanca)	En küçük-en büyük	Ort±SS (ortanca)	
Kurşun (µg/dL)	0,2-6,6	1,91±0,17 (1,70)	0,2-16	2,19±2,15 (1,70)	0,575
Civa (µg/L)	0,4-1,7	0,84±0,22 (0,80)	0,5-8,4	0,99±0,93 (0,80)	0,357

*Mann Whitney U Testi; **Ort±SS: Ortalama±standart sapma

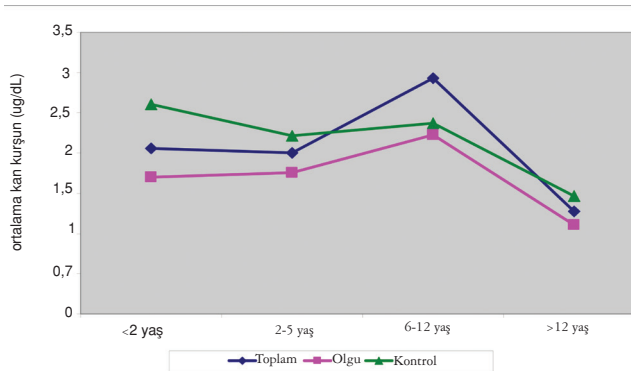
hemofilus influenza tip b (Hib), difteri tetanoz (DT) ve hepatit B aşıları civa içermektedir. Bu aşılar da doz başına 0,025 mg timerosal (12,5 etil civa) bulunmaktadır; 2008 yılından sonra uygulanan aşılar içerisinde sadece hepatiti B aşısı timerosal içermektedir. İki bin sekiz öncesi aşı takviminde bulunan aşı dozlarındaki toplam civa miktarı 137,5 ug, 2008 sonrasında 37,5 ug'dır. Çocuklardaki toplam civa maruziyetinin "Food Drug Administration" (FDA)'ya göre 425 ug, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 501 ug'ın üzerinde olması toksik düzey olarak belirlemiştir (13). Hasta grubunda dört, kontrol grubunda ise bir çocuk düzenli olarak aşılanmadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulu'nun yazılı onayı alındı (05.04.2011-B03).

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15,0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerde (ortalama, standart sapma, ortanca, oran), niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, kan kurşun ve civa değişkenlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulandı. Farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup arası değerlendirmelerde Mann Whitney U testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 1. Yaş gruplarına göre kan-civa düzeyleri dağılımı



Şekil 2. Yaş gruplarına göre kurşun düzeyleri

Bulgular

Kronik nörogelişimsel hastalıklı çocukların (hasta grubu) yaş ortalaması $7,66 \pm 4,08$ yıl, sağlıklı çocukların (kontrol grubu) $7,68 \pm 4,09$ yılıdır. Her iki grupta 39 erkek (%66,1), 20 kız (%33,9) çocuk vardı. Olgu grubunun %28,8'ini DEHB, %23,7'sini epilepsi, %22'sini MMR ve %25,5'ini otizm tanımlı hastalar oluşturuyordu. Olgu ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hasta grubunun ortalama kan kurşun düzeyi $1,91 \pm 0,17 \mu\text{g/dL}$, kontrol grubunun ortalama kan kurşun düzeyi $2,19 \pm 2,15 \mu\text{g/dL}$ idi. Her iki grup arasında kurşun düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,575$). Kan civa düzeyleri hasta grubunda $0,84 \pm 0,22 \mu\text{g/L}$, kontrol grubunda $0,99 \pm 0,93 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. İki grup arasında civa düzeyleri anlamlı fark göstermedi ($p=0,357$). Tablo 2'de hasta ve kontrol grubundaki çocukların kan kurşun ve civa düzeyleri, Şekil 1 ve Şekil 2'de yaş gruplarına göre kan kurşun ve civa düzeyleri görülmektedir. Hasta grubunun kendi alt grubundaki kan kurşun ve civa düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılığı irdeleyen Post Hoc Mann Whitney U testine göre; kan kurşun düzeyleri karşılaştırıldığında sadece otizmle epilepsi olguları arasında ($p=0,009$) ve DEHB ile epilepsi ve MMR olguları arasında ($p=0,002$, $p=0,026$) anlamlı farklılık saptandı. Kan civa düzeyleri karşılaştırıldığında hasta alt grupları arasında anlamlı fark görülmedi (tümünde $p > 0,05$).

Aşılanma durumu, balık tüketim sıklığı ve annelerin diş dolgusu sayısının kan kurşun ve civa düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,364$, $p=0,126$, $p=0,903$).

Ayrıca çocukların yaşadığı yer, trafiğe olan yakınlık, babasının (ve ailede varsa başka çalışanların) iş kolu, kullanılan içme suyu, ev ortamında kurşun boru kullanımı, evin ısınma şekli, içilen sigara sayısı ile ilgili olarak da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümünde $p > 0,05$).

Tartışma

Çalışma kapsamına alınan tüm çocuklarda kan kurşun ve civa düzeyleri toksik değerlerde bulunmamıştır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda benzindeki kurşunun azaltılmaya başlanması ile son yıllarda çocukların kan kurşun düzeylerinde düşüş görülmüştür. Ankara ilinde yapılan bir araştırmada çocukların ortalama kan kurşun düzeyi 1987 yılında $19,35 \mu\text{g/dL}$ saptanırken, aynı ilde 2003 yılında yapılan çalışmada $3,67 \mu\text{g/dL}$ saptanmıştır (14,15). İstanbul'da yapılan çalışmalarda çocuklarda ortalama kan kurşun düzeyleri 1995 yılında $5,5 \mu\text{g/dL}$ iken, 2005 yılında $1,5 \mu\text{g/dL}$ saptanmıştır. Çeşitli risk etmenleri arasında kurşun düzeyleri sadece trafik yoğunluğu olan bölgelerde daha yüksek bulunmuştur (16,17). Benzer bulgular ABD'de de gözlenmiş, 1-5 yaş arası çocuklarda kan kurşun düzeyleri 1976-1980 yıllarında $15 \mu\text{g/dL}$ iken,

1988-1991 yılları arasında 3,6 µg/dL'ye, 1999'da 1,9 µg/dL'ye gerilemiştir (18). Çalışmamızda sağlıklı çocukların ortalama kan kurşun düzeyi literatürde son yıllarda yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ülkemizde çocuk veya erişkinlerde biyolojik örneklerde civa düzeyini belirlemeye yönelik çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlamtimur ve ark. (19) Mersin bölgesinde yaptıkları bir çalışmada derin su deniz balığı tüketen kişilerin saç örneklerinde normal sınırları aşan ölçüde civa saptanmıştır. Bir başka çalışmada amalgam diş dolgusu bulunanların idrar örneklerinde civa düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (20). Toplum taramalarında ortalama kan civa düzeyleri Kanada'da 0,31 µg/L, ABD'de 0,34 µg/L, Almanya'da 0,24 µg/L ve Çin'de 3,5 µg/L saptanmıştır (12,21,22). Çalışmamızda sağlıklı çocukların kan civa düzeyi 0,80 µg/L saptanmış olup, bu değer maruziyetin etkisini gösteren eşik değerin (5,8 µg/L) altındadır ve daha önce yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. Son yıllarda ABD'de yapılan bazı çalışmalarda özellikle otizm başta olmak üzere nörogelişimsel hastalıklarla aşılardaki civa içeriğinin (timerosal) hastalıklarla ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (23). Ancak timerosali ABD'ye göre daha önce aşılardan çıkaran birçok Avrupa ülkelerinde yapılan çok sayıda geniş ölçekli çalışmalarda otizmin görülme sıklığında dünya geneline benzer bir artış gösterilmiştir (24-26). Ülkemizin aşı takviminde kullanılan aşılarda toplam civa içeriği kabul edilebilir eşik düzeylerin çok altındadır. İki bin sekiz yılından itibaren uygulanan aşılardan sadece HepB aşısı içerisinde civa bulunmaktadır. Tam aşıları çocuklarda 2008 öncesi alınan toplam civa miktarı 137,5 µg, 2008 sonrası toplam 37,5 µg kadardır. Üstelik aşı içeriğindeki civa etil civa olup yarılma ömrü doğadan alınan metil civaya göre çok kısadır (yedi gün). Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu çocuklarda ortalama kan civa düzeyi toksik değerin oldukça altında saptanmış olup, yaş gruplarına göre kan civa düzeyleri dağılımı arasında farklılık bulunmamıştır. Bu durum çocukların aşı veya diğer kaynaklı civa maruziyetinden etkilenmediğini göstermektedir. Çalışmamızda otizmlili hastaların ve sağlıklı çocukların kan kurşun düzeyleri arasında da farklılık saptanmamıştır. Literatürde kurşun ve otizm arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmekle beraber bir ilişkinin olmadığı yönünde saptamalar ağırlık kazanmaktadır (27,28). Yorbık ve ark. (29) çalışmasında otistik çocukların saç kurşun düzeyleri normal çocuklardan farklı bulunmamıştır.

Bazı araştırmacılar düşük miktarlardaki (10 µg/dL'nin altında) kurşun maruziyetinin bile sağlıklı çocuklarda dikkat bozukluğu ve hiperaktiviteye neden olabileceğini ileri sürmektedir (30,31). Wang ve ark. (32) Çin'de yaptığı ve bugüne kadar literatürdeki en geniş ölçekli olan çalışmada DEHB hastalarında kan kurşun düzeyinin (8,77 µg/dL), sağlıklı çocuklara göre (5,76 µg/dL) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Çin'de çevre kirliliği ileri boyuttadır. Sağlıklı çocukların 1/4'ünde kurşun düzeyi 10 µg/dL'nin

üzerindedir. Civa ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine karşın bu çalışmalarda olguların kan civa düzeyleri toksik düzeyin altında bulunmuştur (5,33,34). Çalışmamızda DEHB grubu ile sağlıklı çocukların kan kurşun ve civa düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kurşun ve civa için belirlenen eşik kan değerlerin altındaki düzeylerde bile çocukların bilişsel işlevlerini olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır. Yenidoğandan başlayarak belirli aralıklarla kan kurşun düzeyinin izlendiği bir çalışmada kan kurşun düzeyi 5-9,9 µg/dL arasında olan çocuklarda zeka düzeyinin, kan kurşun düzeyi 0-5 µg/dL'nin altında olan çocuklara göre 4,9 puan düşük olduğu saptanmış, başka bir çalışmada kan kurşun düzeyindeki her 1 µg/dL'lik artışta zeka düzeyinde 1,37 puan düşüş olduğu bildirilmiştir (4,35). Çalışmamızda MMR ve sağlıklı çocuklarda kan kurşun düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Motor-zeka geriliği ile kurşun ve civa arasında anlamlı bir ilişkinin olmamasında hastalarımızın orta/ağır derecede MMR'li olmasının ve ağır metaller dışında nedenini saptayamadığımız risk etmenlerinin üzerinde etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda epilepsi grubu ile kontrol grubu arasında kan kurşun ve civa düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde epilepsi ile kurşun veya civa ilişkisini inceleyen yayına rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmalar daha çok yüksek dozdaki kurşun ve civa zehirlenmelerinin neden olduğu epilepsi olgularını içermektedir (36,37).

Bu araştırmanın bazı kısıtlılığı bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grupları ele alınan nörogelişimsel hastalıklarla ağır metal ilişkisinin olup olmadığını güçlü bir şekilde irdeliyecek yeterli sayıda değildir. Ancak örnek büyüklüğü doğru istatistiksel değerlendirme yapabilecek sayıdadır. Çocukların yaşadıkları çevrede olası ağır metal karşılaşımına uğrayabileceği tüm etmenler irdelenememiştir. Ancak öykü sorgulamasında kişinin yaşadığı ev, bölge, evdeki su ve kalorifer boruları, çalışanların iş kolu gibi sorgulamalar yapılmış, kayda değer olası riskli etmenler saptanamamış ve yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi aşı ve besin tüketimi gibi etmenler ele alınmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız kan kurşun ve civa düzeylerinin kronik nörogelişimsel hastalığı olan çocuklarda, sağlam çocuklardan farklı olmadığını göstermektedir. Gruplardaki örnek büyüklüğünün az olması nedeniyle neden sonuç ilişkisi çıkarılması olası değildir. Değişen çevre koşullarına ve beslenme durumlarına göre hastalık ve ağır metal ilişkisini irdelleyen büyük örnekli ileriye dönük çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca kurşun ve civa için belirlenen kan eşik düzeyleri uluslar arası kabul edilmiş kesin sonuçlar olmayıp, bir kaynak değer olarak gösterilmektedir. Bu değerlerin altında da uzun süreli ağır metal maruziyetinin özellikle erken çocukluk yaş grubunda

nörolojik bozuklukları tetikleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ağır metallerin oluşturduğu çevresel kirliliğin önlenmesi halk sağlığı açısından büyük önem kazanmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006; 28(4): 183-91.
2. Theoharides TC, Kempuraj D, Redwood L. Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(13): 2127-43.
3. Davidson PW, Myers GJ, Weiss B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics* 2004; 113(Suppl 4): 1023-9.
4. C Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1517-26.
5. Cheuk DK, Wong V. Attention-deficit hyperactivity disorder and blood mercury level: a case-control study in Chinese children. *Neuropediatrics* 2006; 37(4): 234-40.
6. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51(1): 58-65.
7. Bradstreet J, Geier DA, Kartzinell JJ, Adams JB, Geier MR. A Case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Am Phys Surg* 2003; 8(3): 76-9.
8. Bernard SL, Enayati A, Binstock T, Roger H, Redwood L, McGinnis W. Autism: A unique type of mercury poisoning. Cranford, NJ: ARC Research, 2000. <https://legacy.autism.com/triggers/vaccine/mercurylong.htm>. Erişim tarihi: 09.02.2013.
9. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000: 1-943.
10. Cornelis R, Nordberg M. General chemistry, sampling, analytical methods, and speciation, atomic absorption spectrometry. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, (eds). *Handbook on the Toxicology of Metals* 3rd ed. Academic Press, 2005; 2: 44-7.
11. US Centers for Disease Control. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta, GA, 1991. <http://www.cdc.gov/nceh/lead/Publications/books/plpyc/contents.htm>. Erişim tarihi: 12.01.2013.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood mercury levels in young children and childbearing-aged women--United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(43): 1018-20.
13. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001; 107: 1147-54.
14. Vural N, Güvendik G. Ankara'da yaşayan çocuklarda kurşun absorpsiyonunun çevre kirliliği ile ilgisinin araştırılması. *Ulusal Çevre Sempozyumu*. Adana, 1994.
15. Kısmet E, Karataş M, Demirkaya E, ve ark. Ankara'da farklı bölgelerde yaşayan değişik yaş grubu çocuklarda kan kurşun düzeyleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46: 3337.
16. Göker Ş, Aydın A. İstanbul'un çeşitli semtlerinde oturan çocuklarda kan kurşun düzeyleri ve bu düzeylere etki eden risk faktörleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35(1): 15-23.
17. Böttjer NK, Kaypmaz A. İlkokul çocuklarında kan kurşun düzeyi ve risk faktörleri ve subjektif okul başarı durumu ilişkisi. *İÜ CTF Uzmanlık tezi*. İstanbul, 2008.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Blood lead levels in young children--United States and selected states, 1996-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000 ;49(50): 1133-7.
19. Doğan-Sağlamtimur N, Kumbur H. Metals (Hg, Pb, Cu, and Zn) bioaccumulation in sediment, fish, and human scalp hair: a case study from the city of mersin along the southern coast of Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2010; 136(1): 55-70.
20. Ulukapi I, Cengiz S, Sandalli N. Effect of mercury from dental amalgams on mercury concentration in urine. *J Nihon Univ Sch Dent* 1994; 36(4): 266-8.
21. Wong SL, Lye EJ. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Rep* 2008; 19(4): 31-6.
22. Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W. Environmental mercury exposure in children: South China's experience. *Pediatr Int* 2004; 46(6): 715-21.
23. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004; 10(3): 33-9.
24. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003; 25(2): 101-6.
25. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112(3): 604-6.
26. Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114(3): 577-83.
27. Clark B, Vandermeer B, Simonetti A, Buka I. Is lead a concern in Canadian autistic children? *Paediatr Child Health* 2010; 15(1): 17-22.
28. Majewska MD, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Namysłowska I, Mierzejewski P. Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010; 70(2): 196-208.
29. Yorbık Ö, Dilaver B, Cansever A, Akay C, Sayal A, Söhmen T. Otistik çocuklarda saç kurşun düzeylerinin araştırılması. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2003; 6(4): 213-6.
30. Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996; 275(5): 363-9.
31. Roy A, Bellinger D, Hu H, et al. Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ Health Perspect* 2009; 117(10): 1607-11.
32. Wang HL, Chen XT, Yang B, et al. Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect* 2008; 116(10): 1401-6.
33. Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, et al. Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children: performance and questionnaire data. *Environ Res* 2010; 110(5): 476-83.
34. Ha M, Kwon HJ, Lim MH, et al. Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicol* 2009; 30(1): 31-6.
35. Mazumdar M, Bellinger DC, Gregas M, Abanilla K, Bacic J, Needleman HL. Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ Health* 2011; 10: 24.
36. Ragothaman M, Kulkarni G, Ashraf VV, et al. Elemental mercury poisoning probably causes cortical myoclonus. *Mov Disord* 2007; 22(13): 1964-8.
37. Lockitch G, Berry B, Roland E, Wadsworth L, Kaikov Y, Mirhady F. Seizures in a 10-week-old infant: lead poisoning from an unexpected source. *CMAJ* 1991; 145(11): 1465-8.