

Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: çevre

Elif N. Özmert

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Özmert EN. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Early childhood development and the environment. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 337-354.

In this second manuscript of the early childhood development (ECD) series, the environmental pollutants that adversely affect development were investigated. Environmental pollutants that affect or may affect many children all over the world such as metals (lead, mercury, manganese); industrial by-products, namely polyhalogenated aromatic hydrocarbons; pesticides that are used widely for agriculture and for specific circumstances, and ionizing radiation are discussed. Further, adverse effects and prevention strategies of some environmental factors such as alcohol (fetal alcohol syndrome), environmental tobacco smoke and television viewing that can be controlled by the family are emphasized.

Key words: environment, early childhood development.

ÖZET: Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi konusundaki bu ikinci yazıda gelişimi olumsuz etkileyen çevresel kirleticiler ele alınmıştır. Özellikle Dünya’da ve Türkiye’de çok sayıda çocuğu etkileyen veya etkileyebilecek çevresel faktörler üzerinde durulmuştur. Bunlar metaller (kurşun, cıva ve manganez), endüstriyel yan ürün olan polihalojenli aromatik hidrokarbonlar, tarımda yaygın olarak kullanılan pestisitler ile özel durumlarda karşılaşılan radyasyondur. Ayrıca annenin veya ailenin uygulamaları nedeni ile çocuklara olumsuz bir çevre oluşturan, alkol (fetal alkol sendromu), çevresel sigara dumanı ile etkilenim ve televizyonun erken çocukluk gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri tartışılmış ve bunların önlenmesi için öneriler getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: çevre, erken çocukluk gelişimi.

Erken çocukluk gelişimi çocukların hayatın erken dönemlerindeki (0-8 yaş) fiziksel, mental ve sosyal gelişimini kapsamakta ve beslenme, sağlık, zihinsel gelişim ve çocukların sosyal iletişimleri için gerekli tüm girişimleri içermektedir. Erken çocukluk gelişimi programlarının amacı tüm çocukların fiziksel, zihinsel, sosyal ve duygusal potansiyellerini geliştirmelerini sağlayacak şekilde çocuk haklarının korunmasıdır¹. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesinin kişi ve toplum üzerindeki etkileri daha önceki yazılarda vurgulanmıştır². Erken çocukluk gelişimini etkileyen üç ana bileşenden söz etmek mümkündür: Bunlar; beslenme, çevre ve eğitimidir (uyarı). Sağlık bu üç faktörden de etkilenecek ve bozulan sağlık da bu faktörleri etkileyecektir. Bu yazı serisinin ilk bölümünde beslenmenin erken çocukluk gelişimi üzerine etkileri anlatılmıştır⁴. Bu yazıda çevresel

nörotoksik ajanların erken çocukluk gelişimi üzerindeki etkilerinden söz edilecektir. Daha sonraki yazıda ise aile içi ilişkilerin ve eğitimin (uyarının) erken çocukluk gelişimi üzerindeki etkilerine değinilecektir.

Einstein çevreyi “kişinin dışındaki her şey” olarak tanımlamıştır. Bu yazıda da fetusun ve çocuğun dışındaki her türlü kimyasal ve fiziksel faktör ele alınacaktır. Erken çocukluk gelişimi ve beslenme konusu ele alınırken daha çok eksikliklerin etkisi üzerinde durulmuştur. Çevre konusunda ise daha çok çevre kirliliği ve olmaması gerektiği halde olanların üzerinde durulacaktır.

Santral sinir sisteminin gelişimi döllenmeden kısa süre sonra başlayarak en hızlı ilk birkaç yılda olmak üzere adolesan çağı, hatta erişkinlikte de devam etmektedir. Santral sinir sisteminin temel gelişim basamakları nöroenez, migrasyon,

nöronal diferensiasyon, sinaptogenez, gliagenez, miyelinizasyon, nörotransmitter sistem ve apoptozisdir. Bu konudan daha önce ayrıntılı olarak sözedilmiştir^{3,4}. Çevresel faktörler ya bu gelişim basamaklarını bozarak erken çocukluk gelişimini etkilemekte ya da henüz tanımlanmamış mekanizmalarla davranış bozukluklarına yol açmaktadır.

Çevresel ajanların özellikle çocukların gelişimini etkilemelerinin nedenlerinden biri santral sinir sisteminin hızlı gelişimi ve korunma mekanizmalarının (kan-beyin engeli) yeterince olgunlaşmamış olmasıdır. Fakat bunun dışında çocukları çevresel zararlılara karşı daha hassas kılan özellikleri de vardır. Çocukların her türlü sistemi henüz gelişim aşamasında olduğu için zararlıların gerek gastrointestinal sistem gerekse de solunum ve deri yolu ile emilimi daha fazla olmaktadır. Çocukların birim başına su ve yiyecek tüketimleri, solunum hızları daha fazladır. Enzimler yeterince olgunlaşmamıştır ve metabolik hızları farklıdır. Çocuklar riskleri algılamamaktadır. Pek çok toksik maddenin yoğun olduğu zeminler çocukların gün içinde en çok oynadıkları ve zaman geçirdikleri alanları oluşturmaktadır. Çocukların dünyayı anlamak ve öğrenmek için “buldukları her şeyi ağızlarına götürme” davranışları da onların daha çok zararlı madde ile karşılaşmasına neden olmaktadır. Bu çevresel faktörler aslında çocukların sadece santral sinir sistemi gelişimi ve davranışlarına etki etmemektedir. Pek çok organ ve sistem de (immünolojik, solunum, endokrin, üreme vs) etkilenmektedir^{5,6}. Bu yazıda çevresel toksik maddelerin sadece davranış ve santral sinir sistemine olan etkileri tartışılacaktır.

Günümüzde hastalıkların yaklaşık %70'i çevresel kaynaklıdır. Bu hastalıkların %40'ı beş yaş altı çocuklarda görülmektedir. Oysa beş yaş altı nüfus dünya nüfusunun %12'sini oluşturmaktadır⁷. Bu sayılar da çocukların çevresel zararlılara olan duyarlılığını göstermektedir.

Ne yazık ki çevresel faktörlerin nörotoksik etkileri ile ilgili olarak pek çok alanda bilgilerimiz yetersizdir. Eşik düzeyler, uzun süreli düşük doz etkileniminin sonuçları gibi. Yapılan deneysel çalışmalar genellikle hayvanlarda kısa süreli yüksek dozlar ve erişkinler için geçerlidir.

Gelişimsel sorunlar ABD'de giderek artmaktadır ve 18 yaşın altındaki çocukların %17'sinin en az bir gelişimsel sorunu olduğu bildirilmektedir. Bu vakaların çoğunda neden saptanamamaktadır.

Otizm, serebral palsi ve mental retardasyon bunların en iyi tanımlanmış olanlarıdır^{8,9}. Pek çok eski çalışma gelişimi etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak düşük sosyoekonomik düzeyi göstermektedir. Oysa düşük sosyoekonomik düzey yetersiz beslenme ve çevresel zararlılardan daha fazla etkilenme anlamına da gelmektedir¹⁰.

Çevresel zararlılardan her çocuk eşit şekilde etkilenmemektedir. Bunu belirleyen pek çok faktör vardır. Mental retardasyona yol açan yaklaşık 6000 genetik bozukluk tanımlanmıştır⁹. Çevre-gelişim ilişkisini açıklamak için çeşitli teoriler geliştirilmiştir. Buna göre Horowitz Modeli'nde kişi çevreyi, çevre de kişiyi etkiler⁹. Bu etkileşim motor davranışlar, zeka, dil, sosyal/duygusal ve davranışsal pek çok boyutta olmaktadır. Bu etkileşim lineer değildir. Genellikle tek bir risk faktörü tek bir olumsuz sonuç ile karşımıza çıkmaz. Gelişimin erken dönemlerinde biyolojik faktörler önemli iken daha sonraki dönemlerde çevre daha önemli olmaktadır. Genellikle evrensel davranışlar (yürüme gibi) çevresel faktörlerden daha az etkilenirken, dil gelişimi gibi evrensel olmayan davranışlar daha çok etkilenmektedir.

Diğer bir görüşte ise girişim yapmak için ideal zamanın bebeklik ve okul öncesi dönem olduğunu belirtiliyor ve çevresel risk kişide dengeleri bozan ve kontrol edilemeyen etki olarak tanımlanıyor. Girişimler kişiyi bu etkilere karşı daha az duyarlı yapan adaptasyon sistemleri olarak belirleniyor⁹.

“Yeni morbibite” teorisi diğer iki teoriden farklı olarak primer korunmayı esas almaktadır⁹. Buna göre başlıca beş tip değişken tanımlanmıştır (a) predispozan (yatkınlaştırıcı) değişkenler (demografik, davranışsal, genetik/biyolojik), (b) katalitik (kolaylaştırıcı) değişkenler (yoksulluk, sosyoekonomik durum), (c) kaynak değişkenleri (yaşam kalitesi, destek), (d) yakınlaştırıcı (proksimal) değişkenler (riske açık durumlar-düşük doğum ağırlığı, prematürite), (e) sonuç değişkenleri (diğer dört değişkenin bileşiminden ortaya çıkan değişkenler).

Bunların dışında artık günümüzde çevresel zararlılara karşı duyarlılığın belirlenmesinde de genlerin etkili olabileceği belirtilmekte ve “envirogenomics” kavramı gelişmektedir.

Gelişimsel etkiler açısından çevresel nörotoksisitenin çeşitli boyutları şunlar olabilir¹¹;

- Bazı hastalık veya sakatlıkların insidans veya prevalansında artış. Geniş kitleleri etkileyen ufak bir artışın bile önemli yan etkileri olabilir.
- Toplumda herhangi bir test skorunda sapma olabilir. Skordaki küçük bir sapma toplumsal düzeyde önemli sonuçlara yol açabilir.
- İntrauterin dönemdeki etkilenimler hayat boyu sorun oluşturabilir. Bazen etkinin görülmesi erişkin veya yaşlılık dönemine kadar gecikebilir.
- Yaşlanma hızlanabilir.
- Etki kendisini sadece kompensasyon kapasitesinde azalma olarak gösterebilir.
- Geri dönüşümlü etkilerin düzelme hızı yavaşlayabilir.

Buna göre IQ test skorlarında beş puanlık bir azalmaya neden olan bir etken toplumdaki mental retarde (IQ<70) olan kişi sayısının iki kat artmasına ve üstünlü zekalı (IQ>130) kişilerin sayısının 2.5 kat azalmasına neden olacaktır¹¹.

Bu yazıda erken çocukluk gelişimini böylece tüm bir yaşam boyu performansı etkileyen kronik çevresel zararlılardan: Metaller, kurşun, cıva, manganez, çoklu halojenlenmiş aromatik hidrokarbon (PHAH, dioksin), pestisit, radyasyon, alkol, sigara ve televizyon üzerinde durulacaktır.

Metaller

Günümüzde metaller pek çok sanayi işleminde kullanılmakta ve yan ürün olarak ortaya çıkıp çevre kirliliğine yol açmaktadır. Günümüzde en çok üzerinde durulan çevresel metaller kurşun, cıva, arsenik, kadmiyum ve manganezdır. Bunların arasından özellikle kurşun ve cıva nörolojik gelişim üzerindeki etkileri tanımlanmıştır. Bu iki metalin vücudumuzda tanımlanmış bir fonksiyonu yoktur. Öte yandan manganez esansiyel bir elementtir ve günümüzde eksikliğinin yanı sıra fazlalığının da hastalıklara yol açabildiği belirtilmektedir¹².

Kurşun

Kurşun çok eski çağlardan bu yana düşük erime noktası, kolay bükülebilirliği ve dayanıklılığı nedeni ile yaygın olarak kullanılmıştır. Abdominal kolik bulgusu ile erişkinlerde zehirlenmeye yol açtığı Hipokrat zamanından bu yana bildirilmiştir. Kurşunlu benzinin çocuklarda zehirlenme yaptığı Avustralya'dan

1892 yılında bildirilmiş ve 1909 yılında Fransa, Belçika ve Avusturya'da iç ortamlarda kurşunlu boya kullanımı yasaklanmıştır. Kurşunlu benzin satışına 1923 yılında başlanmıştır. Byers ve Lord 1943 yılında ilk defa kronik kurşun etkileniminin nörotoksik etkilerini tanımlamışlardır¹³.

Çocuklar için en sık karşılaşılan kurşun kaynakları kurşunlu boyalar ve kurşunlu benzin egsozlarından kaynaklanan kirliliktir. Bunların dışında babaların kurşun ile ilişkili (matbaa, akü sanayi) işlerde çalışmaları ile kıyafetleri ile eve getirdikleri kurşun tozları da çocuklar için kronik etkilenim kaynağı olabilir¹⁴.

Kurşunun nörotoksikite mekanizması tam anlaşılammıştır. Fakat demir, çinko ve kalsiyum ile, bağlanma proteinleri için kompetisyona girmesi ve fonksiyonlarını bozması en temel mekanizma olabilir. Düşük düzeylerde bile kurşun gen transkripsiyon faktörleri, membran iyon taşıma enzimleri, hücre içi sinyal enzimleri ve ALAD (alfa-aminolevulinik asit dehidrataz) gibi çinko bağımlı proteinlere irreversibl olarak bağlanmaktadır. ALAD'a bağlanarak kurşun hem yapımını ve hem-bağımlı protein (hemoglobin, sitokromlar, miyoglobin) yapımını azaltmakta, δ-aminolevulinik asit birikmesine yol açmaktadır. Bu birikim ise oksijen depolanması, taşınması, mitokondri enerji yapımı ve P450 detoksifikasyon sistemlerini bozmaktadır^{13,15,16}.

Kurşun nöronal hücre adhezyon moleküllerinin (NCAM) sializasyon ve desializasyonunu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, protein kinaz C ve kalsiyum bağımlı iyon kanallarını bozarak sinaps oluşumunu azaltmaktadır. Kurşun ayrıca sinaps oluşumunda çok önemli olan dendrit oluşumunu da engellemektedir. Sinapslar olmadığı zaman nöronlar yeteri kadar antipitotik proten olan nörotrofin alamamaktadır. Normal olarak gelişim süresince oluşan nöronların yaklaşık yarısı sinaps oluşturmaz ve apoptoza uğrar. Kurşun bunu artırmaktadır¹⁷.

Özellikle bebeklik döneminde öğrenmeyi sağlayan biyolojik bir mekanizma olan nöronal plastisite, nöronal aktiviteye göre sinaptik etkinliğin değişmesidir. Eksitatory amino asitler (glutamik ve aspartik asit) ve onların NMDA reseptörleri aktiviteye bağımlı sinaptik plastisite ve gelişim sırasında sinaptik bağlantıların stabilizasyonu ve eliminasyonunda önemli rol oynar. Kurşun NMDA tipi reseptörler ile interferans yaparak uzun-sürelili potansiyasyon eşliğini yükseltir. Bu durum da kurşun etkilenimi ile ortaya çıkan öğrenme gücününü kısmen açıklayabilir¹⁸.

Kalsiyum ile yarışmaya girerek kurşun kalsiyum bağımlı iyon kanalları, protein kinaz C gibi hücre içi sinyal enzimlerini ve NMDA reseptörlerini bozarak sinaptik transmisyonu değiştirmektedir. Pikomolar düzeyde dahi beyin endotelial hücre diferensiyasyonunu, kan-beyin engeli gelişimini, öğrenme ve hafızayı bozmaktadır¹⁹.

Kurşunun emilimi de demir ve kalsiyumdan etkilenmektedir. Demir ve kalsiyum eksikliğinde emilim daha fazla olmaktadır. Yine erişkinlerde emilim alınan kurşunun %10-15'i civarında iken, çocuk ve gebelerde bu %50'lere kadar yükselmektedir^{14,19}.

İlk kez 1892 yılında evlerdeki kurşunlu boyalar ile etkilenim sonucu nörotoksik etkilerin tanımlanmasından sonra günümüzde orta hatta düşük düzeydeki etkilenim ile davranışsal anormallikler, zeka geriliği, kısa ve uzun hafıza, okuma, heceleme, duyma, visuomotor performans, algı entegrasyonu ve reaksiyon zamanında bozukluğa yol açtığı bilinmektedir²⁰.

Her ne kadar 1972 yılında Ulusal Bilimler Akademisi (National Academy of Science) havaya yayılan kurşunun çocuklar için zararlı olmadığını bildirdiyse de 1975 yılında El Paso, Texas'da bir kurşun eritme tesisine yakın yaşayan çocuklarda kan kurşun düzeyleri en az 40 µg/dl bulunmuş ve ciddi IQ düşüklüğü saptanmıştır²¹.

Daha sonra Needleman ve arkadaşları²² tarafından yapılan dış kurşun çalışmasında, hem yakın dönemde hemde kümülatif kurşun etkilenimi değerlendirilmiş ve dış kurşun düzeyi yüksek olanlarda yaklaşık 4.5 puanlık IQ düşüklüğü saptanmıştır. Bu çocukların 18 yaşındaki izlemlerinde de okuldan ayrılma ve okuma sorunlarının daha fazla olduğu görülmüştür²³. Ardından yapılan pek çok çalışma düşük ve orta düzeyde kurşun etkileniminin gelişimsel ve davranışsal sorunlara yol açtığını göstermiştir²⁴⁻³⁰. Yapılan çalışmaların metanalizinde^{31,32} varılan sonuçlar şöyle özetlenebilir; kan kurşun düzeyinin 10 µg/dl'den 20 µg/dl'ye iki katlık yükselişi ile IQ'da 1-3 puanlık düşümlere yol açmaktadır. Yine çocukların 2 yaşındaki kan kurşun düzeyleri ile okul çağındaki IQ puanları daha iyi bir korelasyon göstermektedir.

Bir kohort çalışma olan Port Pirie çalışmasının uzun izlem sonuçlarına göre 2-4 yaşında en yüksek kan kurşun düzeyine sahip %25 çocuğun kognitif sorunları en azından 11-13 yaşına kadar devam etmektedir, tüm zeka skoru ile kan kurşun düzeyleri arasında doz etki

ilişkisi vardır ve güvenli bir eşik düzeyi yoktur, tüm yaşam boyu ortalama kan kurşun düzeyi 15 µg/dl'nin üzerinde olan çocuklarda ciddi davranışsal sorun prevalansı artmaktadır³³.

Kesitsel olarak 5000 çocuk üzerinde yapılan çalışmada 10 µg/dl'nin altındaki düzeylerde bile kan kurşun düzeyi ile aritmetik, okuma ve kısa süreli hafıza performansı arasında ters ilişki saptanmıştır³⁴. Avrupa'da yapılan çalışmalarda da 4 µg/dl'de de olumsuz etkiler saptanmıştır³⁵.

Kurşun etkilenimi ile sensörimotor etkiler³⁵ ve davranışsal sorunlar da bildirilmiştir. Dış kurşun düzeyi yüksek çocuklarda dikkat dağınıklığı, hiperaktivite, bağımlılık ve yönergelere uyma zorluğu saptanmıştır. Uzun süreli izlem çalışmalarında da prenatal ve çocukluk dönemi kurşun etkilenimi ile adolesan çağıdaki saldırgan ve antisosyal davranışlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir^{33,36}. Yapılan çalışmalar bu gelişimsel ve davranışsal etkilerin kurşun düzeyleri düşse bile kalıcı olduğunu göstermektedir.

Türkiye'de en önemli kurşun kaynağını kurşunlu benzin egsozları oluşturmaktadır. Benzinlerdeki kurşun düzeyleri ise azaltılmaktadır. Bu durum ülkemizde yapılan çalışmalara da yansımıştır. 1990-1994 yılları arasında yapılan çalışmalarda kan ve kord kanı kurşun düzeyleri genel olarak 8-9 µg/dl civarında bulunmuşken 1999-2002 yılları arasındaki çalışmalarda 2-4 µg/dl civarında bulunmuştur^{37,38}. Bu sonuçların ortaya çıkmasında kurşunlu benzin kullanımının azalmasının yanı sıra benzindeki kurşun düzeyinin azaltılması da etkili olmuştur. Ünitimizde ilköğretim çağı çocuklarında yapılan çalışmada kan kurşun düzeyi ortalaması 3.8±2.07 µg/dl bulunmuştur. Kan kurşun düzeyi boyu onuncu persentilin altında olan çocuklarda diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur³⁷. Bu çocukların kan kurşun düzeylerinin IQ skorları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde ise kan kurşun düzeyinin 4 µg/dl'nin üstünde olmasının çocuğun normalin altında skora sahip olma riskini sekiz kat artırdığını bunun ise sınırda anlamlı olduğu (p=0.066) saptanmıştır³⁹.

Bu durumda çocuklarımızın kurşun etkileniminden korumak için kurşunlu benzin kullanımının sona erdirilmesi ve çocuklarımızın beslenmesinde demir, çinko ve kalsiyum ihtiyacının karşılanması önemlidir.

Cıva

İnsanlar için toksik olan metil cıvanın en önemli kaynağı inorganik cıvanın mikrobiyal biyotransformasyonudur. Cıva maden filizi olarak ve kömür, petrol gibi fosil yakıtlarda doğal olarak bulunur. Pek çok endüstriyel işlem sonucunda cıva ortaya çıkmaktadır. Bunların bir kısmı havaya karışarak yağmurlarla yeryüzü sularına dönmekte, bir kısmı ise doğrudan su kaynaklarına karışmaktadır. Burada bulunan plaktonlar inorganik cıvayı metil cıvaya dönüştürmekte, bu da balıklarda birikerek besin zincirine girmektedir. Günümüzde hemen hemen tüm balıklarda cıva bulunmaktadır (0.1 µg/g). Bunun dışında yapay organik cıva antimikrobiyal koruyucu olarak aşılar, ilaçlarda, boyalarda ve tohumlarda bulunmaktadır. Elemental cıva ise derecelerde, barometrelerde, bazı lambalarda ve elektrik düğmelerinde kullanılmaktadır. Diş dolgusu için 1820'lerden bu yana kullanılan amalgam da %50 oranında cıva içeren bir metaldir. Flöresan ışık ve düğme piller de cıva içerir. İnorganik cıva bir dönem bebeklerin alt temizlik mendillerinde ve diş çıkarma sırasında kullanılan tozlarda da yer almıştır⁴⁰.

Alınan metil cıvanın %95'i hızla emilerek plasenta ve kan-beyin engelini geçer. Buradan metil cıva demetilasyon ve oksidasyon ile divalen cıvaya dönüşerek protein ve tiollerin (tubulin, glutatyon) sulfidril grupları ile reaksiyona girer. Metil cıva ve divalen cıvanın muhtemel toksik etki mekanizmaları şöyle sıralanabilir; oksidatif stres ile protein ve DNA'yı zedeleyen serbest radikal oluşumu, hücre bölünmesi sırasındaki mikrotübül oluşumunun, hücre hareketlerinin ve kromozom hareketlerinin kontrolünün bozulması, kan-beyin engelini geçirgenliğinin artması, DNA replikasyonu ve protein sentezinin bozulması ve nöronal kalsiyum metabolizmasında bulunan proteinler ile interferans⁴¹.

Deney hayvanlarında düşük doz prenatal etkilenim beyin gelişiminde anahtar rol oynayan nöronal hücre bölünmesi ve migrasyonu bozularak yaygın beyin zedelenmesi oluşmaktadır. Yenidoğan dönemindeki etkilenim ise özellikle serebellum ve oksipital kortekste fokal hücre kaybına yol açmaktadır⁴¹.

Oral yolla alınan cıvanın erişkinlerde yarılanma ömrü 35-90 gündür ve esas olarak dışkı ile atılır⁴⁰.

Organik cıvanın nörotoksik etkileri 1866 yılından bu yana bildirilmekle birlikte bu konudaki bilgiler epidemik zehirlenmeler

sonucu daha çok ortaya konmuştur. Bu salgın zehirlenmenin en önemlisi Minamata-Japonya'da 1953 yılında yaşanmıştır. Japonya'nın Minamata körfezinde özellikle körfezden düzenli olarak balık yiyenlerde omiyelit benzeri bir hastalık ortaya çıkmıştır. Bu hastalığın ortaya çıkışı bölgeye kurulan fabrika ile eş zamanlı olmuştur. Bu fabrikada cıva oksit katalizör olarak kullanılmaktaydı. Bu körfezin balıklarını yiyen kedilerde de nörotoksik etkiler görülmüştür. Bununla birlikte bu duruma metil cıvanın neden olduğu 1963 yılında gösterilmiş ve ancak 1968 yılında neden sonuç ilişkisi kabul edilerek üretim durdurulmuştur^{41,42}.

Araştırmacılar 64 tanesi prenatal olarak etkilenmiş yaklaşık 2000 kurban belirlemişlerdir. Genelde doğumda normal görünen etkilenmiş bebekler, daha sonra mental retardasyon, anormal refleksler, ataksi, disartri, istemsiz hareketler ve serebral palsy geliştirmişti. Hiçbiri üç yaşından önce emeklememiş, ayağa kalkmamış veya yürümemişti. Bu tablo "konjenital Minamata hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Minamata bölgesinde yaşayan çocukların 13-16 yaşlarındaki değerlendirmelerinde de kontrol grubuna göre IQ düşüklüğü, duyuusal bozukluklar ve konuşma bozuklukları daha çok bildirilmiştir. Çok ağır etkilenmiş bazı bebeklerin annelerinde hiç bulgu saptanmamış veya çok az bulgu saptanmıştır. Bu dönemde ölen bebeklerin otopsipleri özellikle üçüncü trimesterde etkilenenlerde ciddi beyin zedelenmesi olduğunu göstermiştir. Bu dönemde cıva zehirlenmesinden şüphelenilmediği için kan veya saç örneği alınmamıştır. Fakat bir Japon geleneği olarak bebeklerin düşen göbek kordonları aileler tarafından saklanmıştır. Bu dokularda yapılan analizlerde özellikle asetaldehid üretiminin en yüksek olduğu 1950-1965 yılları arasında doğan bebeklerde cıva düzeyinin en yüksek olduğu, balık cıva düzeyinin 10-30 µg/g, ve ortalama balık tüketiminin de 300 gr/gün olduğu saptanmıştır⁴².

Diğer bir epidemik zehirlenme Irak'ta yaşanmıştır. Metil cıva ve diğer sentetik organik cıva bileşikleri XX. yüzyılın başlarında tahıl tohumlarının mantarlara karşı korunması için kullanılmıştır. 1955-72 yılları arasında farkında olmadan metil cıva ile etkilenmiş tahıl tohumu tüketimi ile pek çok zehirlenme salgını olmuştur. Bunlardan en büyüğü 1971-72 yılları arasında olmuş ve 6530 hastane başvurusu ve 459 ölüm olmuştur. Bununla birlikte pek çok

vakanın da hastaneye başvurmamış olabileceği düşünülmektedir⁴³. Benzer salgınlar Pakistan, Guatemala ve Gana'dan da bildirilmiş ve bunların sonunda tüm dünyada alkil cıva bileşiklerinin tohumlarda kullanımı yasaklanmıştır⁴⁴.

Irak'taki zehirlenme Japonya'dakinden bazı farklılıklar göstermektedir. Zehirlenme kısa bir sürede çok sayıda kişide ortaya çıkmış, etken çok hızlı belirlenmiş ve vakalar yeni tekniklerle incelenmişlerdir. Pek çok çocukta prenatal veya postnatal etkilenim ortaya çıkmıştır. Bulgular Japon vakalar ile benzerdir. 80'den fazla bebek intrauterin dönemde annesinin cıvalı tohum tüketmesi nedeni ile etkilenmiştir. Bu bebeklerde de Japonya'dakine benzer şekilde mikrosefali, huzursuzluk, uyarılara aşırı cevap ve anormal refleksler saptanmıştır. Bu bebeklerin nörolojik gelişimleri ve anne saç cıva düzeyleri arasında yapılan çalışmalar bir doz-etki ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte yapılan çalışmalar anne saç düzeyinin 7-10 ppm olması durumunda bile nörotoksik etki riskini ortaya koymasından endişe verici bulunmuştur⁴⁵.

Postnatal olarak etkilenmiş 2-16 yaşlarındaki 49 çocuğun yarısında ise ataksi, disartri, görme ve işitme sorunları, eldiven-çorap tarzı uyuşukluk ve parestezi, istemsiz hareketler ve inkontinans gelişmiştir. Bu vakalarda da bulguların şiddeti ve düzelme miktarı da etkilenen doz ile ilişkili bulunmuştur⁴⁶.

Dünya Sağlık Örgütü yaptığı çalışmalar ile anne saç cıva düzeyi 10-20 µg/g iken fetal nörotoksikite riskini %5, 70 µg/g için de %30 olarak tahmin etmektedir⁴⁷.

Bu yüksek doz etkilenimleri dışında bir de düşük doz çevresel etkilenim ile ilgili yapılan çalışmalar vardır. Bunların başlıcaları yoğun balık tüketen toplumlarda yapılmış olan kohort çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir (tüm çalışma referansları). Bunlar arasında en önemlileri Faroe ve Seychelles adalarında yapılmış olan kohort çalışmalarıdır.

Faroe Adası İzlanda'nın güneydoğusunda Norveç Denizinde yer almaktadır. Faroe Adası toplumu balık ve deniz memelisi ağırlıklı bir diyet ile beslenmektedir. Balık haftada 1-3 öğün tüketilmekte, fakat özellikle cıva düzeyi yüksek (1.9 ppm) balina tüketimi zaman zaman festivallerde çok yüksek miktarda tüketilmektedir. Bu bölgede balıklarda PCB

kirliliği de saptanmıştır. Gebelerdeki ortalama saç cıva düzeyi 4.570 µg/gr bulunmuştur. Bu düzey Minamata kadınlarından (41 µg/gr) düşük, Amerikalı kadınlardan (<1 µg/gr) ise yüksektir⁴⁸. Bu bebeklerde PBC düzeylerinden bağımsız olarak kordon kanı metil cıva düzeyi ile iki haftalık olduklarındaki standard nörolojik muayene skorları ters orantılı bulunmuştur. Emzirme 12. ayda bebekte daha yüksek bebek saç cıva düzeyi ve erken gelişimsel başarı (oturma, emekleme, ayağa kalkma) ile ilişkili bulunmuştur⁴⁹. Öte yandan yedi yaştaki değerlendirmeler de yine PCB düzeylerinden bağımsız olarak kordon kanı cıva düzeyi ile dil, dikkat, ve görsel/uzaysal hafıza sorunları ilişkili bulunmuştur⁵⁰.

Seychelles Adaları Hint okyanusunda Ekvator da yer almaktadır. Yaşayanları endüstriyel kirlenmeden uzak, çok miktarda balık tüketen (haftada ortalama 12 öğün), ama deniz memelisi yemeyen, kadınlarda sigara ve içki tüketiminin az olduğu bir toplumdur. Prenatal dönemde kadınlarda saç cıva düzeyi 5.9 µg/g bulunmuştur⁵¹. Bu bebeklerde beş yaşa kadar yapılan çalışmalarda gelişimsel basamaklar ve nörodavranışsal skorlar ile pre veya postnatal cıva etkilenim düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır⁵².

Bütün bunlardan elde edilen sonuçlara göre önerilen güvenli günlük alım miktarı 0.1-0.4 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir. FDA gebelerin ve doğurgan yaştaki kadınların köpek balığı, uskumru, kılıç balığı tüketmekten kaçınmaları, diğerlerinin (çocuklar ve emziren annelerin) köpek balığı, kılıç balığı ve diğer 1 ppm'den fazla metil cıva içeren balık tüketimini haftada bir kez ile kısıtlamaları (haftada 200 gr) önerilmektedir. Yine FDA çocuklar ve gebelerin ton balığı da dahil olmak üzere diğer balık tüketiminin de haftada 350 gramın altında olmasını önermektedir⁴⁰.

Diğer bir cıva kaynağı diş dolguları için kullanılan amalgamdır. Elemental cıva oldukça lipofilik olup, solunan cıvanın %78-80'i emilerek kan dolaşımına katılır. Kan-beyin engeli ve plasentayı geçer. Bu konu ile ilgili çalışmaların çoğunluğu erişkinler üzerindedir. Yüksek doz cıva buharı ile etkilenim pulmoner ödem, solunum sıkıntısı ve ölüme yol açmaktadır. Düşük doz etkilenimde en hassas organlar beyin ve böbrektir. Kaza sonucu orta veya yüksek doz cıva buharı ile etkilenen çocuklarda baş dönmesi, uykusuzluk, periferik

nöropati (eldiven/çorap tarzı uyuşukluk ve karıncalanma), tremor ve huzursuzluk görülmektedir¹³. Bununla birlikte 1820'lerden bu yana diş dolgusu için kullanılan inorganik cıvanın çocuk sağlığı üzerindeki etkileri tam bilinmemektedir. İsveç amalgam kullanımını yasaklamıştır. Diğer Kuzey Avrupa ülkelerinde de benzer çalışmalar vardır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü uzmanları eldeki bilgilerin dolgu amalgamının bir sağlık riski oluşturmadığını gösterdiğini değiştirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu konu ile ilgili olarak amalgamın cam iyonmer ile karşılaştırıldığı uzun süreli prospektif bir çalışma halen devam etmektedir⁴⁰.

Amalgam dolgular sürekli elemental cıva buharı salmakta ve bu da akciğerler tarafından solunarak emilmektedir. Salınım çiğneme, fırçalama, sıcak içecek tüketimi ve ağız solunumu sırasında yaklaşık beş kez artmaktadır¹³. Çocuk ve erişkinlerde kan, anne sütü ve idrar cıva düzeyleri ile amalgam dolgu sayısı arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Plasental cıva düzeyleri de annenin amalgam dolgu sayısı ve kan cıva düzeyi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir⁵³. Buna göre günlük tolere edilebilen miktarda cıva buharına (0.014 µg/kg/gün) neden olacak amalgam dolgu sayısı çocuklarda bir, adölesanlarda üç ve erişkinlerde dört olarak saptanmıştır¹³. Bu durum da çocukların diş sağlığı ve diş çürüklerinin önlenmesinin önemini ayrı bir açıdan göstermektedir.

Çocuklar için diğer bir cıva kaynağı da aşılardır. Özellikle inaktif aşılarda mikrobiyal kontaminasyonu önlemek amacı prezervatif olarak thimerosal şeklinde etil cıva bulunmaktadır. Thimerosal'ın %49.6'sı cıvadır ve metabolize olduğunda etil cıva ve thiosalisilata ayrılır. 1999 yılına kadar pekçok DBT, Haemofilus influenzae tip B, İnfluenzae, meningokok, pnömokok ve kuduz aşısı 25 µg, hepatit B aşısında 12,5 µg cıva içermekteydi. Önerilen referans doz ise 0.1-0.4 µg/kg/gündür. Etil cıvanın da toksisitesinin metilcıvaya benzer olduğu kabul edilerek tek bir aşılama ile güvenli kabul edilen günlük alım aşılmaktadır. Üç ayın sonunda kümülatif doz 75 µg, altı ayın sonunda 187.5 µg'a çıkmaktadır⁴⁰. Bunun sonucunda 2001 yılında eldeki mevcut veriler thimerosal ve gelişimsel bozukluklar arasında neden-sonuç ilişkisini kabul etmek için yeterli olmamakla birlikte Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Aile Hekimleri Akademisi ve Aşı Uygulamaları

Danışma Kurulu önlem olara aşılarından thimerosal'ın çıkarılmasını önermiştir^{54,55}. Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılan aşılarla thimerosal ya hiç bulunmamakta ya da %95 azaltılmıştır. Bununla birlikte 2004 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında gelişimsel bozukluklar ve aşıdaki thimerosal arasında ilişki olmadığı vurgulanarak gelişmekte olan bölgelerde thimerosal içeren çoklu doz aşıların kullanılmaya devam etmesi önerilmiştir⁵⁶.

Türkiye'de cıva kirliliği ile ilgili yapılan alımlarda endüstri bölgelerinde yaşayan kişilerde kan cıva düzeyleri 12-30 µg/L olarak bulunmuştur⁵⁷. CDC'nin önerdiği düzeyler 4.7-7.9 µg/L'dir⁴⁰. Kirliliğin olduğu İzmit Körfezi'nde balık cıva düzeyleri kirliliğin olmadığı bölgelerdeki balıklardan daha yüksek bulunmuştur⁵⁸.

Manganez

Manganez (Mn) doğada su, toprak, hava ve besinde yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca diğer iki metalden farklı olarak memelilerde mitokondriyal enzimler, süperoksit dismutaz, piruvat karboksilaz, astrosit spesifik enzim, glutamin sentetaz gibi pek çok metalloproteinin de önemli bir bileşenidir. İş yerindeki etkilenim dışında insanlar için en önemli kaynak gıdalardır. Erişkinlerde ortalama alım 2-9 mg/gün'dür. Avakado, yaban mersini, fındık, deniz yosunu, yumurta sarısı, tüm tahıl, baklagiller, kuru fasulye ve yeşil yapraklı sebzeler ve özellikle çay manganezden zengin besinlerdir. Metalik manganez özellikle çelik üretiminde kullanılırken, inorganik manganez pil, kibrit, parlaticı, seramik ürünler ile bazı besin katkı maddelerinde yer almaktadır. Sentetik organik manganez ise yakıt katkı maddesi (kurşun yerine) ve bazı fungusitlerde bulunmaktadır. Emilimi düşük olduğu için ağızdan alınan manganezin toksisitesi düşüktür. İş yerlerinde en önemli etkilenim ise inhalasyon ile olmaktadır^{59,60}.

Manganez fetus, yenidoğan ve erişkinde kan-beyin engelini geçer⁶¹. Aslında beyinde küçük bir miktar vardır. Bununla birlikte beyin manganezin eksikliğinden de fazlalığından da etkilenir. Manganez eksikliği sonucu ortaya çıkan konvülsiyonların azalmış Mn-süperoksit dismutaz ve glutatyon sentetaz aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir⁶². Fazlalığında ise Parkinson benzeri bulgular (manganizm) görülmektedir^{59,60}.

Beynin yüksek miktarda enerji ihtiyacının olması, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına duyarlı olmasına neden olmaktadır. Parkinson ve Huntington hastalığı ve Friedreich ataksi'de de olan bu durumdur. Manganez mitokondriyal fonksiyonları şu mekanizmalarla bozmaktadır; demir ile kompetisyona girerek, mitokondriyal DNA'da zedelenme yapan reaktif oksijen türevlerini oluşturarak ve mitokondriyal enerji üretimi için esansiyel olan akonitaz enzimini inhibe ederek. Manganez astrositlerde birikerek beyinden çok yavaş olarak temizlenmekte, bu da etkilenim sona erse bile etkisinin devam etmesini sağlamaktadır⁶³. Hayvan deneyleri inhalasyon ile alınan manganezin olfaktor sinir aracılığıyla beyne gittiğini göstermektedir. Gastrointestinal yol ile alınanlar ise aralarında transferinin de bulunduğu taşıyıcı proteinler ile taşınmakta ve serebral kapillerdeki transferin reseptörlerine bağlanarak aksonal yol ile bazal ganglia'ya taşınmaktadır. Beyinde manganez en çok talamik nükleus, pallidum ve substantia nigra'da birikmektedir. Bu durum dünya'da çok yaygın olan demir eksikliğinin manganez toksisitesindeki önemini vurgulamakla birlikte manganez etkilenimi ile ortaya çıkan (manganizm) Parkinson benzeri bulguları da açıklamaktadır⁵⁹.

Total parenteral beslenme ile yüksek doz manganez alan çocuklarda tremor ve konvülsiyon ile giden nörotoksosite saptanmıştır⁶⁴. Çocuklarda çevresel kronik etkilenim ile fazla çalışma yoktur. Suda yüksek miktarda manganez (≥ 0.241 mg/L) ile en az üç yıl etkilenen çocuklarda okul başarısızlığında artış saptanmıştır^{65,66}. Manganez ile etkilenen bu çocukların nörodavranışsal testlerde de daha başarısız olduğu saptanmıştır. Yunanistan'da bir epidemiyolojik çalışma erişkinlerde su manganez düzeyleri ile nörotoksosite arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur⁶⁷. Batı Pasifik adalarında bazı toplumlarda kalsiyum ve demirden fakir ve manganezden zengin diyet tüketen toplumlarda çoğu çocukluk yaş grubunda başlayan endemik motor nöron bozukluklar saptanmıştır⁶⁸. Erişkinlerde iş yerindeki inhalasyon ile etkilenim sonucu tremor, reaksiyon hızında azalma, hafıza, zeka ve mizaç değişiklikleri ile giden bulgular ortaya çıkmıştır⁶⁹. Kanada'da havadaki manganez (benzinde katkı olarak kullanılması ile) ile yüksek dozda etkilenmiş erişkinlerde düzenli, hızlı ve noktasal hareketlerde güçlük ve tremorda artış saptanmıştır⁷⁰. Bu nedenle benzine kurşun yerine katkı maddesi olarak konması konusu tartışmalıdır.

Manganez hayvanlarda biriken bir nörotoksik ajandır. Bu etkilerinin de bazal ganglia ve özellikle globus pallidus'daki birikime bağlı olduğu düşünülmektedir. Fakat güvenli bir eşik değer saptanmamıştır⁵⁹.

Polihalojenli aromatik hidrokarbonlar (PCB, dioksin ve benzerleri)

Polihalojenlenmiş aromatik hidrokarbonlar (PHAH) yarı-uçucu, yüksek ısılara dayanıklı, yağda eriyen ve biyodegradasyona dirençli geniş bir grup kimyasal içermektedir. Bu özellikleri nedeni ile PHAH çevreye yayılmakta ve kalmakta, kara ve deniz besin zincirinde birikerek doğal yaşamda ve insanda öngörülmeleyen çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Hemen hepimizin vücudunda PHAH bulunmaktadır ve bunlar arasında polisiklik bifeniller (polycyclic biphenyls, PCB) en yüksek konsantrasyonda olmaktadır¹³.

Klorlanmış, bromlanmış ve karışık halojenli PHAH'nın benzer yapıları ve toksisiteleri vardır, fakat güçleri farklıdır. Bunların temel alt gruplarını bifeniller, dibenzo-p-dioksinler ve dibenzofuranlar oluşturur. Bu bileşiklerin hepsinde iki halka vardır, fakat birleşme şekilleri farklıdır. Ayrıca bunlar klor veya brom atomunun bulunduğu yer olarak da farklıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tek PCB üreticisi 1929-1979 yılları arasında 700.000 ton üretim yapmıştır. PCB üretimi 1979 yılında durdurulmuştur. Diğer PHAH emisyonu azalmakla birlikte devam etmekte ve bunlar kara ve deniz besin zincirinde birikmektedir. Bu maddeler ısıya dayanıklılıkları nedeni ile özellikle ısıya dayanıklı çözücü, conta ve lubrikan (yağlayıcı) üretimi elektrik transformatörleri, floresan ışıklarda ve diğer elektrikli aletlerde dielektrik alanı olarak kullanılmaktadır.

PHAH'lar da toksik etkileri görüldüğü için yasaklanmış, ama halen etkileri tam bilinmeyen ve kimyasal olarak benzerlerinin halen kullanıldığı bir grup maddedir^{13,71}. Bu kimyasallar ile ilgili bilgilerimiz ilk olarak meydana gelen çeşitli endüstri kazaları ile oluşmaktadır¹³.

- 1949 yılında Batı Virginia'da bir triklorofenol üretim merkezinde reaktör patlaması sonrası klorakne (ciddi akne-benzeri deri döküntüsü) salgını ortaya çıkmıştır. Daha sonra triklorofenol sıkışması sonucu TCDD ve dioksin benzeri bileşiklerin oluştuğu, bunların da klorakneye yol açtığı saptanmıştır.

- 1950-60'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde milyonlarca tavuğunun tavuk ödeminden ölmesi bunların yağda eriyen klorlanmış aromatik bileşikler bulaşmış yem yemesi sonucu ortaya çıktığı saptanmıştır.
- Japonya (Yusho-oil disease - yağ hastalığı, 1968)^{72,73} ve Tayvan'da (Yucheng-oil disease, 1979)⁷⁴ çocuk ve erişkinlerde ciddi akne benzeri deri döküntüleri ile prenatal etkilenim ile düşük doğum ağırlığı, pigmentasyon, gelişme geriliği ve kognitif gerilik ile giden iki yeni hastalık salgını ortaya çıkmıştır. Bu iki durum da ısı değişim bobinlerinden sızan PCB ve diğer PHAH ile kontamine olmuş pirinç yağı tüketimi ile ilişkilendirilmiştir.

Tetraklorodibenzopdioksin (TCDD) ve dioksin benzeri maddelerin üç temel biyokimyasal etkisi vardır. Bunlar enzim indüksiyonu ve çeşitli büyüme faktörleri ve hormonların modülasyonudur. Deney hayvanlarında bu maddelerin üreme, gelişme, immünolojik ve karsinogenik etkileri çok düşük düzeylerde görülmektedir. Bu etki bir ligand bağımlı transkripsiyon faktörü-AhR (aryl hidrokarbon reseptörü) ile olmaktadır. AhR insanlarda da hayvanlar gibi etkilemekte, fakat PHAH affinitesi daha düşük olmaktadır. AhR TCDD veya diğer ligandlar ile karşılaştığında AhR nükleer translokator (Arnt) ile dimerize olmakta ve pek çok onkogen veya büyüme faktörleri, hormonlar veya hormon reseptörleri ve sitokrom P450 enzimini kodlayan genlere yüksek affinite göstermektedir. Bu genlerin upregulasyonu ya da toksik maddelerin ya da hormonların etkisini artırmakta veya azaltmaktadır⁷⁵⁻⁷⁷.

Bunun dışında bazı PCB türevleri deney hayvanlarında AhR'den bağımsız olarak nörotoksik etki oluşturmaktadır. Erişkin maymunlarda beyindeki PCB düzeyleri ile putamen, kaudat nükleus ve hipotalamusdaki dopamin düzeyindeki düşüş arasında ilişki gösterilmiştir. Yine in-vitro ortamda insan feokromositoma hücrelerinde dopamin düzeyini azaltan güçlü bir madde olduğu ve kalsiyum transportunu da bozduğu gösterilmiştir. Bu maddelerin tiroid hormon taşıyıcı proteini transtyretine yüksek affinitesi de nörotoksisteye katkıda bulunabilir⁷⁵⁻⁷⁷.

Yusho bebeklerinde mikrosefali olmasına karşın bu çocukların uzun süreli gelişimsel sonuçları yoktur^{72,73}. Yucheng çocuklarında ise 4-7 yaşta yaklaşık beş puanlık IQ düşüklüğü

saptanmıştır. Yine olaydan altı yıl sonra doğan bebeklerin de iki yıl sonra doğan bebekler kadar etkilenmiş olduğu görülmüştür⁷⁸. Bu da PHAH ve türevlerinin uzun yarılanma ömrünün bir sonucudur. Yucheng kadınlarında 14 yıl sonra bile serum PCB düzeyleri kontrollardan 10-100 kat yüksek bulunmuştur. Michigan gölündeki kontamine balıkları tüketen kadınların PCB ile etkilenmiş bebeklerinin izleminde, doğumda zayıf refleksler ve artmış bir irkilme cevabı olduğunu, bebekte görsel hafızanın zayıflığı, dört yaşında sözel ve sayısal hafıza zayıflığı ve 11 yaşta tüm zeka ve sözel IQ düşüklüğü saptanmıştır⁷⁹.

Prenatal PCB etkilenimi ile nörolojik gelişimin değerlendirildiği 7 kohort çalışmasının incelenmesi bu bebeklerde yenidoğan döneminde anormaller reflekslerin varlığını, bebeklerde motor becerilerde azlık ve dört yaşında kognitif problemlerin olduğunu göstermiştir⁸⁰. Bu çalışmalarda anne sütü PCB düzeyleri ile gelişimsel sorunlar arasında ilişki gösterilememiştir⁸⁰. Sadece tek bir çalışma postnatal PCB etkilenimi ile 42. aydaki kognitif sorunlar arasında bir ilişki göstermiştir⁸¹. Bu da maymunlarda düşük dozdaki etkilenim ile öğrenme sorunları gelişmesi bulgusu ile uyumludur⁸².

Anne sütü bebekler için postnatal dönemde PCB etkilenimine neden olabilir. Bununla birlikte bu etkilenimin zararlı etkileri konusundaki veriler yetersizdir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü anne sütünün hem gelişimsel etkileri hemde çocuk sağlığı üzerindeki diğer etkilerini göz önünde bulundurarak emzirmeye devam edilmesini önermektedir⁸³.

Pestisitler

ABD'de "Çevre Koruma Ajansı" (Environmental Protection Agency - EPA) 1999 yılına kadar pestisitlerde bulunan yaklaşık 900 aktif madde belirlemiş ve bunların 350'sinin besinlerde kullanımı onaylanmıştır. 1960'larda pestisit olarak kullanılan organoklorinlerin gıda zincirinde birikmesi ile doğal yaşama toksik olduğunun saptanması ile EPA tahıllarda DDT'nin kullanımını 1972 yılında yasaklanmıştır. Pestisitlerde aktif maddelerin yanı sıra 1600 çeşit inert madde de saptanmıştır ve bunların da toksik etkileri net olarak tanımlanmamıştır⁸⁴.

Dünya'da yılda yaklaşık 2.3 milyon kg aktif madde kullanılmaktadır. Bunların yarısını da istenmeyen bitkilerin yok edilmesi için kullanılan

herbisitler oluşturmaktadır. Pestisitlerin %80'i tarım sektöründe kullanılmakta, %20'si evlerde ve endüstride tüketilmektedir⁸⁵.

Dünya'da pestisit kullanımının gelişimi 1930'lu yıllarda DDT'nin kullanımı ile başlamış, 1960-70'lerde çok toksik fakat birikmeyen organofosforlar ile devam etmiş, 1980-90'larda düşük toksisiteli persistan olmayan doğal bitki piterinleri ile yapay piterinlerin kullanımı ile gelişmiş ve en son 1990'larda genetik olarak modifiye bitkilerin üretimi aşamasına gelmiştir⁸⁵.

Çocukların çeşitli gelişimsel özellikleri nedeni ile çevresel zararlardan daha çok etkilendiklerinden daha önce de bahsetmiştik. Pestisitler ile etkilenim buna iyi bir örnek oluşturmaktadır. Karaciğerde ksenobiotiklerin metabolizması için gereken enzimlerin matürasyonu bebeklik döneminde artarak bazıları için beş yaşına kadar zaman geçmesi gerekmektedir. Pek çok organofosfor sitokrom P450 enzim sistemi ile oksonlara aktive edilmekte, bunlar da plazma ve karaciğer paraoksanaz enzimleri ile inaktive edilmektedir. Bu enzimler ancak altı ay civarında erişkin düzeyine ulaşmaktadır⁸⁴.

Pestisitlerin gelişim üzerine etkileri ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmaları santral sinir sisteminin gelişiminin çeşitli basamaklarda etkilendiğini göstermektedir. Hayvanlarda prenatal dönemde bir pestisit olan klorpirifos ile etkilenim DNA sentezini durdurmakta, apopitozu tetiklemekte ve özellikle kolinerjik uyarımın çok olduğu beyin bölgelerindeki nöron topluluğunda azalma oluşturmaktadır. Prenatal dönemde ve erken postnatal dönemde tekrarlayan organofosfor etkilenimi de asetilkolinesteraz aktivitesinde azalma, öğrenme, hareket ve denge güçlüğüne yol açmaktadır. Prenatal dönemde ratların diplerinin ile etkilenimi GABA reseptör subunitlerinin gelişimini azalmaktadır⁸⁵.

Pestisitler ile oluşan akut zehirlenmelerde çocuklarda kolinerjik bulgulardan çok özellikle santral sinir sistemi depresyonu daha ön planda olmaktadır⁸⁵.

1950'li yıllarda Türkiye'de meydana gelen ve çoğu çocuk yaklaşık 4000 kişinin porfria kutanea tarda geliştirdiği ve yüzlerce bebeğin öldüğü salgın zehirlenmenin, bir fungusit olan heksaklorobenzen ile muamele edilmiş buğday ile hazırlanmış besinlerin tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Bebeklerin

anne sütü ile heksaklorobenzenle karşılaştığı düşünülmektedir. Bu bebekler "pembe yara" adı verilen ve konvülsiyon, güçsüzlük ve fotosensitizasyon sonucu ortaya çıkan deri lezyonları ile kaybedilmiştir. Bu kişilerin 20 yıl sonraki izlemlerinde deri lezyonlarında skar dokusu oluşumu, hiperpigmentasyon, artrit, küçük el, hipertrikoz, kısa boy, güçsüzlük, parestezi ve dişli çark bulgusu saptanmıştır⁸⁶.

Yine büyük çocuk ve erişkinlerde işyerindeki organofosfor, karbamat etkilenimi ile asetilkolinesteraz baskılanması, görme kusurları ve periferik nöropati ortaya çıkmaktadır⁸⁷.

Hayvan deneyleri sonuçları ve akut yüksek dozda oluşan zehirlenme bulgularının dışında bugün kullanımda olan pestisitlerin uzun süreli etkileri ile ilgili bilgiler henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu etkilerin arasında fetal anomaliler, intrauterin büyüme ve gelişme sorunları, kanser, imünotoksikite ve nörotoksikite yer almaktadır⁸⁷.

Yapılan kısıtlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalar sonucu insanlardaki hipotetik nörotoksik etkilerin perinatal pestisit etkilenimi ile sosyal, duygusal gelişim sorunları, otizm, serebral palsi ve mental retardasyon olabileceği belirtilmektedir¹². Pek çok insektisit hedef organizmada çeşitli nöroreseptörlere etki ederek hipereksitasyon ve paralizasyonu oluşturmaktadır. Bu maddeler etkilenen diğer hayvan ve insanlar için de nörotoksiktir. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada kord kanı pestisit (DDE) düzeyi ile 6-12 aylık Fagan zeka testi skoru arasında ilişki saptanmamıştır⁸⁸.

Radyasyon

Elektromanyetik spektrum iyonizan radyasyondan, ultraviyole, görülebilir ışık, kızılötesi ışık, mikrodalga ve radyo dalgalarına kadar uzanmaktadır. İyonizan radyasyon atom ve moleküllerden elektronları ayırarak iyon oluşturabilecek güce sahip çok kısa dalga boyu/yüksek frekans elektromanyetik dalgalar ve partiküllerden oluşur. Öteki uçta ise 50-60 Hz'lik çok uzun dalga boyu/düşük frekanslı elektromanyetik dalgalar yer alır. Elektromanyetik alanın bilinen ve potansiyel sağlık etkileri dalga boyu/frekans ile değişir¹³. İyonizan radyasyonun gelişim üzerine etkileri daha kesin olarak ortaya konmuşken, iyonizan olmayan radyasyon için kesin bilgiler yoktur.

İyonizan radyasyon

Hepimiz güneş ışınları ve yerkürede, toprak, hava, su, besinlerde doğal olarak bulunan radionuklidler ile sürekli iyonizan radyasyon ile etkilenmekteyiz. Bununla birlikte sağlık üzerine olan etkilerini nükleer santral kazaları, nükleer patlamalar ve bazen de radyasyonun tıbbi kullanımı ile öğrenmekteyiz. Tüm dünyada tıbbî nedenlerle etkilenenlerin sayısı diğer kaynaklardan etkilenenlerin yarısı kadardır. İyonizan radyasyonun kesin gösterilmiş iki sağlık etkisi, kanser oluşumu ve mikrosefali/mental retardasyona yol açmasıdır¹³.

Prenatal dönemdeki terapötik iyon radyasyon etkilenimi sonucu mental retardasyon ve mikrosefali ilk kez 1920'li yıllarda bildirilmiştir. Hiroshima ve Nagasaki'deki atom bombası patlamaları sonucu anneleri tüm vücut radyasyonu almış olan çocuklarda da mikrosefali, mental retardasyon ve okul başarısızlığı sık görülmüştür. Mental retardasyon riskinin özellikle nöronal proliferasyonun ve nöroblast migrasyonunun en yoğun olduğu 8-15 haftalık dönemdeki etkilenim ile daha da arttığı gösterilmiştir⁸⁹. Erken prenatal dönemde her bir gray (100 rad) etkilenim ile IQ'da 21-29 puan düşüklük beklenmektedir⁹⁰. Tinea kapitis için kranial radyasyon tedavisi gören çocuklarda IQ düşüklüğü, okul başarısızlığı, mental durum için hastaneye yatırma (doz-etki ilişkisi var) ve mental retardasyonda sınırdan bir artış saptanmıştır¹³. Çocukluk çağı kanser vakalarında ise özellikle üç yaşın altında kranial radyoterapinin önemli kognitif bozukluğa yol açtığı görülmüştür⁹¹.

Alkol (fetal alkol sendromu)

Annenin alkol tüketiminin fetus üzerindeki olumsuz etkileri ilk kez 1968 yılında fark edilmiş ve 1973 yılında bu etkiler "fetal alkol sendromu" (FAS) olarak tanımlanmıştır⁹². 1996 yılında "Institute of Medicine" fetal alkol etkilenimi ile ilgili iki yeni tanım yapmıştır "Alkol İlişkili Nörodevelopmental Bozukluk (ARND)" ve "Alkol İlişkili Doğumsal Anomali (ARBD)"⁹³. Bu tanımlar annede alkol kullanımının olduğu (sürekli veya aralıklı yüksek dozda) ve ortaya çıkan klinik bulguların alkol ile ilişkilendirilebildiği durumları kapsamaktadır.

FAS ile etkilenen bebeklerin %80'inde prenatal ve postnatal büyüme geriliği, mental retardasyon, mikrosefali, huzursuzluk ve tipik yüz görünümü

(kısa palpebral fissür, retrognati, hipoplastik düz ve uzun filtrum ince üst dudak) vardır. Vakaların yarısında koordinasyon zayıflığı, hipotoni, yağ dokusunda azalma ve diğer yüz anomalileri (maksiler hipoplazi, kısa-kalkık burun, migrognati ve pitoz) görülebilir. Bunların dışında vakaların %20-50'sinde kardiyak anomaliler (ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, Fallot tetralojisi ve büyük damar anomalileri), hemanjiomata, kulak ve göz anomalileri (yarık damak/dudak, miyop, strabismus, epikantus, mikroftalmi, bleforafimosis) bulunur⁹⁴. Bu bulguların görülmediği, fakat anneleri gebelik süresince içki içen çocuklarda dikkat eksikliği-hiperaktivite, ince motor bozukluklar, sakarlık ve konuşmada gecikme görülebilir. Bu durum artık ARND olarak tanımlanmaktadır. Gerek FAS gerekse de ARND'nin erişkin dönemlerde de devam ettiği gösterilmiştir. Etkilenmiş bebeklerin zeka düzeyleri erişkin dönemde de normalin altında kalmakta ve çevresel faktörler bu etkinin düzeltilmesi için çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Özellikle matematik, soyut düşünce, neden-sonuç ilişkisi kurma yetenekleri etkilenmektedir. Dikkat eksikliği ve hafıza zayıflığı sık görülmektedir. Yalancılık, hırsızlık, aksilik, hiperaktivite ve davranış bozuklukları da ortaya çıkmaktadır^{95,96}. Ortaya çıkan etkilerin şiddeti tüketilen alkolün miktar ve süresi ile ilişkilidir fakat tanımlanmış güvenli bir eşik değer yoktur⁹⁷. FAS prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 5.2:10.000, Avrupa'da 0.01:1000 olarak bildirilmektedir⁹⁸. Türkiye'den bu konu ile ilgili bildirimde rastlanmamıştır, fakat prevalansın çok düşük olacağı tahmin edilmektedir.

Prenatal dönemde alkolün çocuk gelişimi üzerindeki bu olumsuz etkilerinin yanı sıra alkolik anne ve babaların postnatal dönemde de çocuklarının gelişimi olumsuz olarak etkilenmeye devam etmektedir. Alkolik aile çocuklarında hastaneye yatış, hastanede kalış süresi, enfeksiyonlar, kaza ve zehirlenmeler ile istismar ve ihmal daha fazla olmakta⁹⁹, bu durumlar da erken çocukluk gelişimini dolaylı olarak olumsuz etkilemektedir.

Alkolik ailelerde yetişen çocuklarda fobi, anksiyete ve panik bozuklukları ile sosyal uyum problemleri daha sık görülmektedir¹⁰⁰. Bu çocuklar kendileri istismara daha çok uğrayabildikleri gibi, aile içi şiddete de daha çok tanık olmakta bu durum da anksiyete bozukluğu riskini artırabilmektedir⁹⁸.

Alkolik ailede yetişmenin etkileri erişkinliğe de uzanmakta, anksiyete, panik ve davranış bozuklukları ve sosyal uyum sorunları görülmektedir¹⁰¹. Alkolik ailelerin erkek çocuklarında alkolizm de daha fazla görülmektedir. Burada çevresel faktörler ve öğrenme ile genetik yatkınlık etkili olabilir¹⁰².

Sonuç olarak çocuğun gelişimi hem prenatal hem de postnatal dönemde alkolden olumsuz olarak etkilenmektedir. Türkiye’de henüz çok ciddi boyutlarda olmadığı düşünülse de medyanın da etkisi ile ortaya çıkan toplumsal değişim sonucu önümüzdeki yıllarda önemli bir gündem maddesini oluşturabilir. Bu nedenle medyanın bu konuda üzerine düşeni yapması gerekmektedir. Ayrıca aileler ve özellikle adolesanlar bu açıdan sorgulanmalı ve gerekli önerilerde bulunulmalıdır¹⁰³.

Sigara

Sigara sadece içenlerin değil, dumanı ile karşılaşanların da sağlığını pek çok boyutu ile tehdit etmektedir. Sigara dumanının çocuk sağlığını tehdit ettiği bir boyut da gelişim ve davranış sorunlarıdır¹⁰⁴. Gebelikteki sigara kullanımı ile çocuktaki gelişimsel ve davranışsal etkiler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Buna göre gebelikteki sigara içiminin ya nikotinin etkisi ile kan akımını azaltarak veya karbon monoksitin çok miktarda karboksihemoglobin oluşturması ile fetal hipoksiye yol açtığı belirtilmektedir^{105,106}. Nikotin ayrıca fetal beyindeki spesifik nörotransmitter reseptörleri hedef alarak hücre proliferasyon ve diferansiasyonunda anormalliklere yol açabilir¹⁰⁷. Sigaranın gelişim üzerine prenatal etkisinin yanı sıra postnatal etkisi de araştırılmaktadır. Bununla birlikte gebeliğinde hiç sigaradan etkilenmemiş (aktif veya pasif içici) ve sadece doğumdan sonra sigaradan etkilenen vakaların saptanması ve karşılaştırılması için geniş örneklem gerekmektedir, bu da çalışmalardan güvenilir sonuçların alınmasını güçleştirmektedir.

Yapılan çalışmalar gebelikte içilen sigara ile okul çağı çocuklarda genel entelektüel yeteneklerde, dil/işitsel fonksiyonlar ve okul başarısında hafif bir azalma (<%10) olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin çoğunda doz-etki ilişkisi saptanmıştır. Prenatal sigara etkilenimi ile hiperaktivite ve azalmış dikkat gibi davranışsal sorunlar arasında da ilişki gösterilmektedir¹⁰⁸⁻¹¹³.

Postnatal etkilenim ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar daha değişken olmaktadır. Finlandiya’da 3000’den fazla 14 yaş çocuğunun değerlendirildiği bir çalışmada babanın o andaki sigara içimi ve çocuğun etkileniminin prenatal etkilenim kadar çocuğun okul başarısını etkilediği ve doz-etki ilişkisi olduğu saptanmıştır¹¹⁴. Ottawa kohort çalışması sonuçlarına göre gerek annenin gebeliğinde gerekse çocuğun daha sonra çevresel sigara dumanı etkilenimi okuma ve matematik skorlarını etkilememekte ama konuşma ve dil yeteneklerine etki etmektedir¹¹⁵.

Postnatal sigara etkileniminin kognitif, algısal, işitsel ve dil yetenekleri üzerine etkisinin incelendiği yedi çalışmadan altısı prenatal etkilenim kontrol edilmiştir¹¹⁶⁻¹²². Bunlardan üçü postnatal etkilenim ile yeteneklerde azalma b ildirilmişlerdir^{116,120,121}. Hatta iki çalışmada^{116,120} postnatal etkilenen çocukların sonuçlarının sadece prenatal etkilenenlerden daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu durumun ortaya çıkmasında doğumdan sonra sigara içmeye başlayan kadınların sosyodemografik durumu, eviçi ortamlarından kaynaklanan farklılıkların da etkili olabileceği belirtilmektedir¹²⁰. Öte yandan postnatal etkilenim in utero etkilenimden daha tehlikeli de olabilir¹⁰⁶.

Davranış ve sigara ile ilgili yapılan ve ev içi değişkenlerin de kontrol edildiği üç çalışmadan¹²³⁻¹²⁵ ikisi^{124,125} davranış sorunları ile prenatal etkilenim arasında daha çok ilişki göstermişlerdir.

Çocukların okul başarısını etkileyen faktörlerin araştırılması amacı ile ünitemizde yaptığımız bir çalışmada³⁹ hem annenin hem babanın sigara içmesinin çocuğun zeka puanının normalin altında olma ihtimalini anlamlı olarak artırdığı, sadece birinin içiyor olmasının ise çocuğun normalin üstünde zekaya sahip olma ihtimalini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada prenatal ve postnatal sigara etkilenimi ayırımı yapılmamıştır. Tam bir sigara sayısı da elde edilmemiştir. Öte yandan anne veya babanın sigara içmesinin, her ikisinin birlikte içmesinden daha az etkilenim oluşturacağı düşünülmekte ve ortaya çıkan etkinin de buna göre daha olumsuz olduğu düşünülmüştür (doz-etki ilişkisi). Çevresel sigara dumanından etkilenim çocukluk çağında da oldukça sıktır. Ailelerin çoğunluğunun lise ve yüksek okul mezunu anne/babaların oluşturduğu Ünitemizde yapılan başka bir

çalışmada iki yaş altındaki çocukların yaklaşık %60'ının çevresel sigara dumanı ile etkilendiği saptanmıştır¹²⁶.

Çevresel sigara dumanı etkilenimi ile gelişim arasında nedensellik ilişkisini kurmanın iki temel zorluğu vardır¹⁰⁶. Bunlardan biri kontrol edilemeyen karıştırıcı faktörlerdir. Gelişimi etkileyen pek çok faktör vardır. Çevresel sigara dumanı etkilenimi sonucu ortaya çıkan çeşitli durumlar da gelişimi olumsuz etkileyebilir. Bunların başlıcaları düşük doğum ağırlığı, prematürüte, sık otit ve orta kulakta effüzyondur. Ayrıca sigara içen anne/babaların kişilik özellikleri (depresyon), diğer riskli davranışları (alkol) ve ev içi ortamları sigara içmeyenlerden farklı olabilir.

Sigara ile ilgili çalışmalarda zorluk çıkaran ikinci bir faktör ise etkilenimin çalışmalarda tam olarak ölçülememesidir. Etkilenim ile ilgili bilgiler genellikle öykü ile elde edilmektedir. Genellikle biyolojik gösterge olarak kullanılacak kotinin düzeyleri ile öyküden alınan etkilenim 0.4-0.7 arasında korelasyon göstermektedir. Çoğu çalışmada bunlar kullanılmamaktadır.

Sonuç olarak eldeki veriler gerek prenatal gerekse postnatal sigara dumanı etkileniminin diğer gösterilmiş sağlık etkilerinin yanı sıra gelişim ve davranışı olumsuz olarak etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle hekimler mutlaka çocukların sigara dumanı etkilenim öykülerini her ortamda almalı, bunun için aileye gerekli bilgilendirmeyi yapmalı ve ailenin çocuğun sağlığı için "sigarasız ev, sigarasız araba" oluşturmalarını önermelidir.

Televizyon

Televizyon günümüzde tüm evlere girmiş ve çocuklarımızın hem bedensel hem de ruhsal sağlığını etkileyen önemli bir çevresel sorun haline gelmeye başlamıştır. 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre evlerimizin %95'inde televizyon vardır¹²⁷. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre çocukların liseyi bitirene kadar yaşamlarının üç yılını, 70 yaşına kadar ise 7-10 yılının tamamını televizyon izleyerek geçirecekleri tahmin edilmektedir¹²⁸.

Aşırı televizyon izleme sonucu ortaya çıkabilecek en önemli fiziksel sorun obesite iken, kalıpsal kültürlenme (stereotipik), yeme sorunları, cinsel davranış sorunları, okul başarısında düşme ve

öğrenme güçlüğü, antisosyal davranışlar ve saldırganlıkta artış ve davranış bozuklukları en önemli psikososyal sorunlardır¹²⁹.

Televizyon ile ilgili en önemli sorunlardan biri televizyonda gösterilen dünyanın gerçek dünya ile uyumsuz olmasıdır. Çocukların gelişimsel düzeyleri çocukların bu ayırımı yapmasına engel olmakta ve çocuklar televizyonu gerçek olarak algılamaktadırlar.

Televizyonun psikososyal etkileri arasında en çok üzerinde durulanı şiddettir. Genel olarak çocuk programlarının %61'i şiddet içermektedir¹³⁰. Çocuklara yönelik hazırlanan çizgi filmlerde bazen bu öğeler daha fazla olmaktadır. Yapılan iki meta-analiz çalışmasında televizyonda izlenen şiddet ile çocukların şiddete yönelik davranışları arasında ilişki bulunmuştur^{131,132}.

Öte yandan televizyonun yararlı etkileri de olabileceği belirtilmiştir. Çocukların gelişimsel özelliklerine yönelik hazırlanmış eğitici programların çocukların okul başarısını artırdığı belirtilmiştir¹³⁰. Bununla birlikte çocukların gelişimsel özelliklerine göre hazırlanmamış programların seyredilmesi okul başarısını olumsuz yönde etkilemektedir^{133,134}.

Bu konu ile ilgili olarak ünitemizde yapılmış olan bir çalışmada da okul başarısının olumsuz etkilendiği görülmüştür¹³⁴. Yüksek sosyoekonomik düzeyden 415, düşük sosyoekonomik düzeyden ise 470 ilköğretim 2-3. sınıf öğrencisinin televizyon izleme süreleri ile anne/baba tarafından doldurulan "Çocuk Davranış Ölçeği" (Child Behavior Checklist-CBCL) skorları karşılaştırılmıştır. Buna göre televizyon izleme süreleri ile sosyalizasyon ve okul başarısı arasında negatif bir ilişki, içedönüklük, sosyal problem, düşünce problemleri, dikkat problemleri, saldırgan davranış ve toplam problem skorları arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Daha sonra cinsiyet ve sosyoekonomik düzeyin etkisi sabitlenerek yapılan analizlerde iki saatten uzun süre televizyon izleme ile sosyalizasyon ve dikkat sorunları arasında ilişki bulunmuştur. Burada çocuğun izlediği programların ayrıntısına girilmemiştir. Ünitemizde yapılmış başka bir çalışmada da iki saatten fazla televizyon izlemenin çocukların normalin altında zekaya sahip olma olasılığını sınırda anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır³⁹. Uzun süreli izlemlerle yapılan çalışmalar hem televizyon izleme

alışkanlığının hem de buna bağlı olarak ortaya çıkan sorunların 20'li yaşlara kadar devam ettiğini göstermektedir¹³⁵.

Bu nedenle ailelerden çocukların televizyon izlemeleri veya izlemeseler bile evde televizyonun açık kalması konusunda öykü almak ve gerekli önerilerde bulunmak hekimlerin bir sorumluluğudur.

Hekimlerin ailelere verebileceği sağlıklı televizyon izleme önerileri şöyle sıralanabilir^{136,137};

- Çocuğunuzun iki yaşından önce televizyon izlemesine izin vermeyin.
- Televizyonu sadece izleyeceğiniz zaman açın ve programları seçerek izleyin. Televizyonu çocuğunuz için bir “bakıcı” gibi kullanmayın.
- Çocuklar televizyon seyretmiyor gibi görünmeler bile oradaki mesajlardan etkilenirler.
- Çocuğunuzun televizyon izleme süresini günde bir saat ile sınırlayın, iki saati aşmayın.
- Çocuğunuzun izlemesi için onun gelişimsel düzeyine uygun program seçin. Bu programları onunla birlikte izleyin ve gerekli durumlarda tartışın.
- Çocuğunuzun fiziksel aktivite, grup oyunları, arkadaş ilişkileri yerine televizyonu tercih etmesine engel olun, bu tür oyun ve grupları teşvik edin.
- Çocuğunuzun odasında televizyon bulundurmayın.
- Televizyonu iki metreden daha yakın izlemeyin, çocuğunuzun izlemesine izin vermeyin.
- Çocuklarınıza televizyon izleme ile ilgili doğru ve sağlıklı örnekler sunun.

Sonuç olarak genetik olarak programlanmış olan gelişim çevresel faktörlerle etkilenmektedir. Bu çevresel faktörlerin zararının en aza indirilmesi sektörlerarası işbirliği gerektirmektedir. Hekimler hem bu işbirliğinin oluşmasında hem de bu oluşan işbirliği içinde görev almalıdırlar. Bireysel olarak ise en önemli nokta çevrenin sağlık üzerindeki etkilerinin farkında olarak her hastanın “çevre öyküsü'nün” alınması ve bu konularla ilgili yapılması gerekenler hakkında ailenin bilgilendirilmesidir.

KAYNAKLAR

1. UNICEF. The State of the World's Children 2001.
2. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 2003; 26: 779-811.
3. National Research Council and Institute of Medicine. From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development. Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development. Shonkoff JP, Phillips DA (eds). Board on Children, Youth and Families, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education. Washington DC: National Academy Press, 2000.
4. Özmert E. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 179-195.
5. Yurdakök K. Çevre ve çocuk sağlığı: genel bakış. Katkı Pediatri Dergisi 2003; 26: 595-609.
6. Reigart JR. Our children and the environment. Environ Health Perspect 1998; 106: 263-264.
7. World Health Organization. Children's Environmental Health. www.who.int/ceh/en, 2005.
8. London E, Etzel RA. The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3): 401-404.
9. Schroeder SR. Mental retardation and developmental disabilities influenced by environmental neurotoxic insults. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3): 395-399.
10. Guillette EA. Examining childhood development in contaminated urban settings. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3): 389-393.
11. Weiss B. Risk assessment: the insidious nature of neurotoxicity and the aging brain. Neurotoxicology 1990; 11: 305-313.
12. Goldman LR, Koduru S. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl 3): 443-448.
13. Wigle DT. Child Health and the Environment. London: Oxford University Press, 2003.
14. Özmert E, Yurdakök K. Kronik kurşun zehirlenmesi ve çocuk sağlığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 88-96.
15. Terayama K, Muratsugu M. Effects of lead on sialic acid content and survival of rat erythrocytes. Toxicology 1988; 53: 269-276.
16. Davey FD, Breen KC. Stimulation of sialyltransferase by subchronic low-level lead exposure in the developing nervous system: a potential mechanism of teratogen action. Toxicol Appl Pharmacol 1998;151:16-21.
17. Guilarte TR. Glutamatergic system and developmental lead neurotoxicity. Neurotoxicology 1997; 18: 665-672.
18. Johnston MV, Goldstein GW. Selective vulnerability of the developing brain to lead. Curr Opin Neurol 1998; 11: 689-693.
19. Centers for Disease Control. US Department of Health and Human Services. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta, Georgia, 1991.

20. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 165. Inorganic Lead. World Health Organization, Geneva, 1995.
21. Landrigan PJ, Gehlbach SH, Rosenblum BF, et al. Epidemic lead absorption near an ore smelter the role of particulate lead. *New Engl J Med* 1975; 292: 123-129.
22. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychological and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979; 300: 689-695.
23. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred E. The long term effects of exposure to low doses of lead in childhood: an 11 year follow-up report. *N Engl J Med* 1990; 322: 83-88.
24. Winneke G, Kramer U, Brockhaus A, et al. Neuropsychological studies in children with elevated tooth-lead concentrations.II. Extended study. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 51: 231-252.
25. Winneke G, Brockhaus A, Ewers U, Kramer U, Neuf M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 553-559.
26. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 1992; 90: 855-861.
27. Dietrich K, Berger O, Succop P, Hammond P, Bornschein R. The developmental consequences of low-to-moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993; 15: 37-44.
28. Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 1992; 327: 1279-1284.
29. Winneke G, Altmann L, Kramer U, et al. Neurobehavioral and neurophysiological observations in six-year-old children with low lead levels in East and West Germany. *Neurotoxicology* 1994; 15: 705-714.
30. Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, Keith RW. Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: the Cincinnati Lead Study Cohort at age 5 years. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 51-56.
31. Needleman HL, Gatsonis CA. Low-level lead exposure and the IQ of children a meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990; 263: 673-678.
32. Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's intelligence: a systemic review of the epidemiological evidence. *BMJ* 1994; 309: 1189-1197.
33. Burns JM, Baghurst PA, Sawyer MG, McMichael AJ, Tong SL. Lifetime low-level exposure to environmental lead and children's emotional and behavioral development at ages 11-13 years. The Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 740-749.
34. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations < 10 microg/dl in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000; 115: 521-529.
35. Otto DA, Fox DA. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicology* 1993; 14: 194-208.
36. Dietrich KN, Ris MD, Succop PA, Berger OG, Bornschein RL. Early exposure to lead and juvenile delinquency. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 511-518.
37. Özmert E, Yurdakök K, Laleli Y. Ankara'da ilkököl çocuklarında kan kurşun düzeyi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 20-23.
38. Kirel B, Akşit MA, Bulut H. Blood lead levels of maternal-cord pairs, children and adults who live in a central urban area in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 125-131.
39. Özmert E, Yurdakök K, Soysal Ş, et al. Relationship between physical, environmental and sociodemographic factors and school performance in primary school children. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 25-32.
40. American Academy of Pediatrics. Goldman LR, Shannon MW, Committee on Environmental Health. Technical Report: Mercury in the Environment: Implications for Pediatricians. *Pediatrics* 2001; 108: 197-205.
41. Myers GJ, Davidson PW. Does methylmercury have a role in causing developmental disabilities in children? *Environ Health Perspect* 2000;108 (suppl 3): 413-420.
42. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 1995; 25: 1-24.
43. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973; 181: 230-241.
44. Derban LKA. Outbreak of food poisoning due to alkyl-mercury fungicide. *Arch Environ Health* 1974; 28: 49-52.
45. Amin-Zaki L, Majeed MA, Elhassani SB, Clarkson TW, Greenwood MR, Dohert RA. Prenatal methylmercury poisoning. Clinical observations over five years. *Am J Dis Child* 1979; 133: 172-177.
46. Amin-Zaki L, Majeed MA, Clarkson TW, Greenwood MR. Methylmercury poisoning in Iraqi children: clinical observations over two years. *BMJ* 1978; 1: 613-616.
47. World Health Organization. Environmental health criteria 101. Methylmercury. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1990.
48. Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992; 47: 185-195.
49. Grandjean P, Weihe P, White RF. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. *Neurotoxicology* 1995; 16: 27-33.
50. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to sea-food neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-317.
51. Myers GJ, Marsh DO, Davidson PW, et al. Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 1995; 16: 653-664.

52. Myers GJ, Davidson PW, Palumbo D, et al. Secondary analysis from Seychelles Child Development Study: the child behavior checklist. *Environ Res* 2000; 84: 12-19.
53. Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 523-526.
54. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. Thimerosal in vaccines-an interim report to clinicians. *Pediatrics* 1999; 104: 570-574.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. American Academy of Family Physicians, American Academy of Pediatrics, Advisory Committee on Immunization Practices, Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 622-631.
56. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorders: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793-804.
57. Ince AT, Kunc S. Mercury in whole blood of persons living in a polluted region of Turkey. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1988; 2: 97-100.
58. Taymaz K, Yiğit V, Ozbal H, Ceritoglu A, Muftugil N. Heavy metal concentrations in water, sediment and fish from Izmit Bay, Turkey. *Int J Environ Anal Chem* 1984; 16: 253-265.
59. Aschner M. Manganese: Brain transport and emerging research needs. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 429-432.
60. Prohaska JR. Function of trace elements in brain metabolism. *Physiol Rev* 1987; 67: 858-901.
61. Aschner M, Aschner JL. Manganese transport across the blood brain barrier: relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull* 1990; 24: 857-860.
62. Critchfield JW, Carl GF, Keen CL. The influence of manganese supplementation on seizure onset and severity, and brain monoamines in genetically epilepsy prone rat. *Epilepsy Res* 1993; 14: 3-10.
63. Aschner M, Vrana KE, Zheng W. Manganese uptake and distribution in the central nervous system. *Neurotoxicology* 1999; 20: 173-180.
64. Komaki H, Maisawa S, Sugai K, Kobayashi Y, Hashimoto T. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. *Brain Dev* 1999; 21: 122-124.
65. He P, Liu DH, Zhang GQ. Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Chin J Prev Med* 1994;28:216-218.
66. Zhang GQ, Liu D, He P. Effects of manganese on learning abilities in school children. *Chin J Prev Med* 1995; 29: 156-158.
67. Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health* 1989; 44: 175-178.
68. Cawte J, Kilburn C, Florence M. Motor neurone disease of western Pacific: do the foci extend to Australia? *Neurotoxicol* 1989; 10: 263-270.
69. Mergler D, Baldwin M. Early manifestations of manganese neurotoxicity in human: an update. *Environ Res* 1997; 73: 92-100.
70. Normandin L, Panisset M, Zayed J. Manganese neurotoxicity: behavioral, pathological, and biochemical effects following various routes of exposure. *Rev Environ Health* 2002; 17: 189-217.
71. Schiestl RH, Aubrecht J, Yap WY, Kandokonda S, Sidhom S. Polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induce intrachromosomal recombination in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1997; 57: 4378-4383.
72. Urabe H, Asahi M. Past and current dermatological status of Yusho patients. *Environ Health Perspect* 1985; 59: 11-15.
73. Yamashita F, Hayashi M. Fetal PCB syndrome: clinical features, intrauterine growth retardation and possible alteration in calcium metabolism. *Environ Health Perspect* 1985; 59: 41-45.
74. Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-336.
75. Seegal RF. The neurotoxicological consequences of developmental exposure to PCBs. *Toxicol Sci* 2000; 57: 1-3.
76. Tilson HA, Kodavanti PR. The neurotoxicity of polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology* 1998; 19: 517-525.
77. Tilson HA, Kodavanti PR. Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research needs. *Neurotoxicology* 1997; 18: 727-743.
78. Chen YC, Guo YK, Hsu CC, Rogan RJ. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCB's. *JAMA* 1992; 268: 3213-3218.
79. Jacobson JL, Jaconson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335: 783-789.
80. Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Commun Health* 2001; 55: 537-546.
81. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001; 358: 1602-1607.
82. Rice DC. Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval-fixed ratio performance. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 429-434.
83. Brouwer A, Ahlborg UG, van Leeuwen FX, Feeley MM. Report of the WHO working group on the assessment of health risks for human infants from exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs. *Chemosphere* 1998; 37: 1627-1643.
84. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov>
85. Slotkin TA, Oliver CA, Seidler FJ. Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Dev Brain Res* 2005; 157: 172-180.

86. Göçmen A, Peters HA, Cripps DJ, Bryan GT, Morris CR. Hexachlorobenzene episode in Turkey. *Biomed Environ Sci* 1989; 2: 36-43.
87. Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 123-136.
88. Darvill T, Lonky E, Reihman J, Stewart P, Pagano J. Prenatal exposure to PCB's and infant performance on the Fagan Test of Infant Intelligence. *Neurotoxicol* 2000; 21: 1029-1038.
89. Schull WJ, Otake M. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology*. 1999; 59: 222-226.
90. National Academy of Science. Biological effects of ionizing radiation (BEIR) V report: health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. Washington DC: National Academy Press, 1990.
91. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004; 10: 293-310.
92. Jones KL, Smith DW, Uieland CW, et al. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 1: 1267-1271.
93. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2000; 106: 358-361.
94. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 1063-1067.
95. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, et al. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265: 1961-1967.
96. Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet* 1993; 341: 907-910.
97. Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Pediatrics* 1993; 91: 1004-1006.
98. Graham P. Alcohol and the young. *Arch Dis Child* 1996; 75: 361-366.
99. Wheeler SF. Substance abuse during pregnancy. *Primary Care* 1993; 20: 191-207.
100. Nordber L, Rydelius PA, Zetterström R. Children of alcoholic parents; health, growth, mental development and psychopathology until school age. Results from a prospective longitudinal study of children from the general population. *Acta Paediatr* 1993; 387 (Suppl): 1-24.
101. Greenfield SF, Swartz MS, Landerman LR, George LK. Long-term psychosocial effects of childhood exposure to parental problem drinking. *Am J Psychiatr* 1993; 150: 608-613.
102. Swadi H. Alcohol abuse in adolescence: an update. *Arch Dis Child* 1993; 68: 341-343.
103. Özmert E, Yurdakök K. Alkol ve çocuk sağlığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40: 319-324.
104. DiFranza JR, Aligne A, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1007-1015.
105. Lehtovirta P, Fors M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 729-731.
106. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 991-1000.
107. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 931-945.
108. Hardy JB, Mellits ED. Does maternal smoking during pregnancy have a long-term effect on the child? *Lancet* 1972; 2: 1332-1336.
109. Butler NR, Goldstein H. Smoking in pregnancy and subsequent development. *Br Med J* 1973; 4: 573-575.
110. Naeye RL, Peters EC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 601-607.
111. Fried PA, Watkinson B. 36-48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990; 11: 49-58.
112. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco II: Effects on cognitive functioning at age three. *Int J Epidemiol*. 1990; 19: 72-77.
113. Fried PA. Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. *Arch Toxicol Suppl* 1995; 17: 233-260.
114. Rantakallio P. A follow-up study up to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 747-753.
115. Makin J, Fried PA, Watkinson B. A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 5-12.
116. Baumann KE, Flewelling RL, LaPrelle J. Parental cigarette smoking and cognitive performance of children. *Health Psychol* 1991; 10: 282-288.
117. Baghurst PA, Tong SL, Woodward A, McMichael AJ. Effects of maternal smoking upon neuropsychological development in early childhood: importance of taking account of social and environmental factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 403-415.
118. McCartney JS, Fried PA, Watkinson B. Central auditory processing in school-age children prenatally exposed to cigarette smoke. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16: 269-276.
119. Olds DL, Henderson CR Jr, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93: 221-227.
120. Eskenazi B, Trupin LS. Passive and active maternal smoking during pregnancy, as measured by serum cotinine, and postnatal smoke exposure. II: Effects on neurodevelopment at age 5 years. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (Suppl): S19-29.

121. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12- year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 171-183.
122. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9-to-12 year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 293-306.
123. Weitzmann M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992; 90: 342-349.
124. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822.
125. Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W, Anderson MJ, Richards D. Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: a longitudinal study. *Pediatrics* 1998; 102: e11.
126. Çekinmez EK. 24-48 ay arasındaki çocuklarda alerjik hastalık semptom ve bulgu prevalansları ile bunları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2004.
127. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye.
128. Strasburger VC. Children, adolescents, and the media: five crucial issues. *Adolesc Med* 1993; 4: 479-493.
129. American Academy of Pediatrics. Committee on Public Education. Children, Adolescent and Television. *Pediatrics* 2001; 107: 423-426.
130. Bar-on ME. The effects of television on child health: implications and recommendations. *Arch Dis Child* 2000; 83: 289-292.
131. Paik H, Comstock G. The effects of television violence on antisocial behavior: a meta-analysis. *Commun Res* 1994; 21: 516-546.
132. Wood W, Wong FY, Chachere JG. Effects of media violence on viewers' aggression in unconstrained social interaction. *Psychol Bull* 1999; 109: 371-378.
133. Burton SG, Calonica JM, McSeveney DR. Effects of preschool television watching on first grade children. *J Commun* 1979; 29: 164-170.
134. Özmert E, Toyran M, Yurdakök K. Behavioral correlates of television viewing in primary school children evaluated by the Child Behavior Checklist. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 910-914.
135. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. *Lancet*. 2004; 364: 257-262.
136. Özmert E. Televizyon ve çocuk sağlığı: hekimlerin sorumluluğu. *Klinik Bilimler & Doktor* 2002; 8: 492-495.
137. American Academy of Pediatrics, Committee on Public Education. Media Education. *Pediatrics* 1999; 104: 341-343.