

Plastikler Sağlık İçin Bir Tehdit mi? Ftalatlara Genel Bir Bakış

Kübra Gizem YILDIZTEKİN^{*,**}, Pınar ERKEKOĞLU^{*}, Belma KOÇER-GÜMÜŞEL^{*o}

Are plastics a threat for health? A general overview of phthalates

SUMMARY

Endocrine disrupting chemicals (EDC) are substances that can interfere with the synthesis, secretion, transport, metabolism, elimination, receptor binding of natural hormones. There are several EDCs widely present in the environment and humans have abundant exposure to these chemicals via inhalation, oral and dermal routes. Phthalates are the dialkyl or alkylaryl esters of 1,2-benzenedicarboxylic acid and they are plasticizers, which are used to soften PVC materials. General population is highly exposed to these substances. They can exert developmental, reproductive, hepatic, renal and thyroidal toxicity. Infants and children, particularly, young males, are more susceptible to the toxic effects of phthalates. Phthalates are suggested to cause "testicular dysgenesis syndrome (phthalate syndrome, TDS)", which is characterized by decreased anogenital distance, hypospadias, cryptorchidism, malformations in prostate, epididymis and seminal vesicles. In addition, phthalate exposure is suggested to be one of the most important the underlying factors of early (between 35-40 years) testicular cancers. This review will focus on phthalates, their biotransformation, exposure routes, dose concept, toxic effects in different systems/organs, association with endocrine diseases and regulations.

Key Words: Endocrine disrupting chemicals, Phthalates, reproductive toxicity, thyroid toxicity.

Plastikler Sağlık İçin Bir Tehdit mi? Ftalatlara Genel Bir Bakış

ÖZET

Endokrin bozucu kimyasal maddeler (EDCler) doğal hormonların sentezi, salgılanması, taşınması, metabolizması, eliminasyonu ve reseptöre bağlanmasını etkileyen bileşiklerdir. Çevrede yaygın bulunan birçok EDC vardır ve insanların bu kimyasallara inhalasyon, oral veya dermal yollarla yüksek miktarda maruziyeti mümkündür. Ftalatlar, 1,2-benzendikarboksilik asitin (ftalik asit) dialkil veya alkil/aryl esterleri olup, PVC materyali yumuşatmak için kullanılan plastizerlerdir. Genel popülasyon bu maddelere yüksek miktarda maruz kalmaktadır. Ftalatlar gelişimsel, üreme, hepatik, renal ve tiroit toksisitesi gösterebilir. Bebekler ve çocuklar, özellikle de erkekler ftalatların toksik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Ftalatların anogenital açıklık, hipospadias, kriptorşidizm, prostat, epididim ve seminal veziküllerde malformasyonlar ile karakterize "testiküler dijenez sendromu (ftalat sendromu, TDS)'na neden olabilecekleri belirtilmektedir. Ayrıca, ftalat maruziyetinin erken yaşta görülen (30-40 yaş arası) testis kanserlerinin altında yatan en önemli nedenlerden biri olduğu öne sürülmektedir. Bu derlemede ftalatlar, biyotransformasyonları, temas yolları, doz kavramları, farklı sistem/organlardaki toksik etkileri, endokrik hastalıklarla ilişkileri ve regülasyonlarından söz edilecektir.

Anahtar kelimeler: Endokrin bozucu kimyasal maddeler, ftalatlar, üreme sistemi toksisitesi, thyroid toxicity.

Received: 29.03.2017

Revised: 18.04.2017

Accepted: 20.04.2017

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

** Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Yalnızbağ Yerleşkesi, 24100, Erzincan, Türkiye

^oCorresponding Author:
Phone: +90 312 310 35 45 / 2178
Faks : + 90 312 311 47 77
E-mail: belmagumusel@yahoo.com

GİRİŞ

Endokrin sistemin hayatın tüm dönemlerinde vücuttaki biyolojik işlev ve süreçleri etkilediği bilinmektedir. Hipofiz, tiroit, over, testis, pankreas ve böbreküstü bezleri endokrin sistemin ana organlarıdır. Endokrin sistem başta santral ve periferik sinir sistemi ve üreme sistemi olmak üzere birçok sistem ile koordinasyon içinde çalışır. Endokrin işlevler büyüme, gelişme, metabolizma ve kan şekeri düzeyini etkileyebilmektedir (Jameson, 2013).

Endokrin bozucu kimyasal maddeler (EDCler), hormonların sentez, salgılanma, taşınma, metabolizma, eliminasyon, reseptöre bağlanma ve doğal homeostazını etkileyen, üreme ve gelişimsel sorunlara neden olabilen ekzojen ajanlardır (EPA, 2017). EDCler, doğal veya sentetik yapıda olabilir. İnsanda ve hayvansal gıdalarda bulunan bazı doğal kimyasal maddeler (örneğin; genistein, daidzein ve kumestrol dahil fitoöstrojenler) endokrin bozucu olarak davranabilir. Sentetik EDC'ler ise, endüstride pek çok alanda kullanılan maddeler ve bunların yan ürünleridir. Bu bileşiklere örnek olarak poliklorlu bifeniller (PCB), polibromlu bifeniller (PBB), dioksinler, bisfenol A (BPA), ftalatlar, pestisitler [metoksiklor, diklorodifeniltrikloroetan (DDT), fungusitler (vinklozolin)], bazı ilaç ve farmasötik ürünler [dietilstilbesterol (DES)] verilebilir (Green et al., 2005; Rudel et al., 2003).

Plastikler, yüksek molekül ağırlıklı organik moleküllerden ya da polimerlerden oluşmaktadır. Plastiklerin ana kaynağı ham petrolün işlenmesiyle açığa çıkan maddelerdir ve dünyada üretilen toplam petrolün sadece %4'ü plastik üretimi için kullanılmaktadır (Öztürk, 2005). Plastikler hafif, dayanıklı ve esnek olmaları, taşınma maliyetlerinin düşük olması ve iyi yalıtkan olmaları gibi özellikleri nedeniyle endüstride sıklıkla tercih edilir. Plastiklere esneklik, şeffaflık ve dayanıklılık kazandırmak için kullanılan kimyasal maddeler bulunmaktadır (Guo et al., 2011; Hines et al., 2011; Rudel & Perovich, 2009). Ftalatlar bu amaçla en çok kullanılan kimyasal maddelerdir ve plastik kullanımı ile başta çocuklar olmak üzere ftalatlara yaygın maruziyet söz konusudur. Erken dönemde maruziyetin pek çok istenmeyen etkisi olduğu dünya genelinde yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (Araki et al., 2014; Bamai et al., 2014; Buckley et al., 2016; European Union, 2005).

Bu derlemede plastik ürünler başta olmak üzere birçok alanda çok yaygın kullanılan ve endokrin bozucu etkileri bilinen ftalatların genel özellikleri, organizmadaki istenmeyen etkileri ile dünya ve ülkemizdeki yasal düzenlemeleri konusunda güncel bilgiler sunulacaktır.

Ftalatlar

Ftalatlar 1,2-benzendikarboksilik asitin (ftalik asit) dialkil veya alkil/aril esterleri olup, ftalik anhidrit ile uygun bir alkolün (genelde 6-13 karbonlu) reaksiyonu

ile elde edilen renksiz ve oda ısısında sıvı olan maddelerdir (Guo et al., 2011). Bu bileşikler, alkil yan zincirlerinin uzunluğuna göre uzun ve kısa zincirli ftalatlar olarak iki sınıfa ayrılır. Uzun zincirli ftalatlar esas olarak polivinil klorür (PVC) polimer üretiminde kullanılır ve bu ftalatlara örnek olarak di(2-etilhekzil) ftalat (DEHP), di-izononil ftalat (DINP), di-izodesil ftalat (DIDP) ve di (2-propilheptil) ftalat (DPHP) verilebilir (Nakajima et al., 2000).

Kullanım alanları

Ftalatlar, plastiklere esneklik, şeffaflık ve dayanıklılık kazandırır (Buckley et al., 2016; Van Holderbeke et al., 2014). DEHP, yaygın olarak esnek vinil ürünlerde plastizer olarak kullanılmaktadır. Plastikler %1-40 oranında DEHP içerebilir. DEHP, imitasyon deri, yağmurluk, ayakkabı, döşeme, tel ve kablo, masa örtüsü, duş perdesi, gıda ambalaj malzemesi, oyuncaklar, cam, alüminyum folyo, mantar, kauçuk, çözücüler ve Teflon® levhalarda bulunabilmektedir. Ayrıca, medikal malzemeler de yüksek miktarda DEHP içerebilir. Uzun zincirli ftalatlar sıvı deterjanlarda, endüstriyel yağlarda, kağıt ve mukavva imalatında ve pestisitlerde inert madde olarak kullanılmaktadır (Nakajima et al., 2000). Kısa zincirli ftalatlar ise, kişisel bakım ürünleri, parfümler, sabunlar, makyaj malzemeleri, boyalar, yapıştırıcılar veya enterik kaplı tabletlerde sıklıkla kullanılır. Bu tip ftalatlara örnek olarak dimetil ftalat (DMP), dietil ftalat (DEP) benzil bütül ftalat (BBzP), di-n-bütül ftalat (DnBP) ve di-izobütül ftalat (DIBP) verilebilir (Guo et al., 2011; Hines et al., 2011).

Maruziyet Yolları

Ftalatlara dermal, oral, inhalasyon veya parenteral yollarla maruziyet söz konusu olabilir. En önemli ftalat maruziyet kaynakları arasında kan transfüzyon, serum ve diyaliz torbaları gibi medikal malzemeler sayılabilir (European Commission, 2008; Green et al., 2005). Diğer bir maruziyet yolu evlerde kullanılan PVC pencere ve yer kaplamalarıdır (FDA, 2003). Bu nedenle kapalı alanlarda iç mekan hava ftalat konsantrasyonları dış mekan konsantrasyonlarına göre daha yüksektir. Kentsel bölgelerdeki açık hava ftalat konsantrasyonlarının kırsal bölgelerdeki konsantrasyonlardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Carlstedt et al., 2013; Rudel & Perovich, 2009). Ev içi tozlarında DMP, diizononil ftalat (DINP), DEHP, DIBP ve BBzP gibi ftalat türevlerinin saptandığı bildirilmiştir (Bamai et al., 2014; Hopf et al., 2014). Ftalat içeren kaplarda bulunan içecek ve yiyecekler yoluyla maruziyet de mümkündür. Özellikle bu kapların mikrodalga ile ısıtılması sonucu maruziyet artabilir. Ftalat içeren, oyuncak, diş kaşıyıcısı ve diğer bazı ürünleri çocukların ağızlarına almaları maruziyet riskini artırır. Ayrıca, erişkin ve çocukların birçok farklı kişisel bakım ürünü ile ftalatlara maruziyeti de söz konusudur (Guo et al., 2011; Wittassek & Angerer, 2008).

DEHP'e maruziyet, mesleki ve çevresel (hava, su, toprak, gıdalar, medikal malzemeler) temasla da olmaktadır (Nakajima et al., 2000). DEHP'e en yaygın gıda yoluyla maruz kalınmaktadır. Ayrıca, DEHP'in kullanıldığı pek çok malzemeye (kişisel bakım ürünleri dahil) temas ile DEHP maruziyeti söz konusudur (European Commission, 2008; FDA, 2003; Koch et al., 2005).

Ftalatlar ve Doz Kavramı

Başlıca ftalat türevlerinin "ters etki gözlenmeyen düzey (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)", "ters etki görülen en düşük düzey (Low Observed Adverse Effect, LOAEL)", "medyan letal doz (LD_{50})" ve "referans dozları (Reference Dose, RfD)" Tablo 1'de verilmiştir (CPSC, 2011; Dekant, 2012; EFSA, 2005; WHO, 1997; Wittassek et al., 2011).

Biyotransformasyon

Ftalatların biyotransformasyonu ftalat diesterlerinin lipaz/esterazlar ile ftalat monoesterlerine dönüştürülmesiyle başlar. Ftalat monoesterleri sitokrom P450 enzimleriyle (CYP450) yan zincir oksidasyonuna uğrar ve monoester okside metabolitler oluşur. Oksidasyonu takiben oluşan oksidatif metabolitler ileri oksidasyona uğrayabilir. Bazı ftalatların monoesterleri diesterlerinden biyolojik olarak daha aktiftir. Oluşan metabolitler glukroniltransferaz (UGT) ve sülfotransferaz (SULT) enzimleri aracılığı ile glukuronat ya da sülfat konjugatlarına dönüştürülür. Ftalat metabolitleri, serbest veya konjugatları halinde ana olarak idrar ve az miktarda feçesle elimine edilir. Uzun zincirli ftalatların yarı ömürleri %60 daha kısa olup, 24 saat içinde vücuttan atılırlar (Bajkin et al., 2014; Erkekoğlu & Gümüşel, 2014).

Toksik etkiler

Ftalatların akut toksisiteyi oldukça düşüktür. Toksikite profili maruz kalınan ftalatın türüne, temas yolu ve temas yaşına göre değişkenlik gösterir. Ana ftalat ile birlikte metabolit/lerin toksik olduğu bilinmektedir. Ftalatlara maruziyet sonucu görülen toksik etkiler aşağıda özetlenmiştir (Bajkin et al., 2014; Erkekoğlu et al., 2010; Meeker & Ferguson, 2011; S. Swan et al., 2015; Zong et al., 2015).

Üreme Sistemi

Son yıllarda üreme sistem anomalilerinin artışı, çevresel kirleticiler olarak nitelendirilen ftalat, PCB, pestisit gibi endokrin bozucu kimyasal maddelerle ilişkilendirilmektedir. Özellikle erkek üreme sistemine toksik oldukları; kemiricilerde ve insanlarda sperm parametrelerinin bozulmasına yol açtıkları bildirilmektedir (Axelsson et al., 2015; Erkekoğlu et al., 2011; Jurewicz et al., 2016; Wang et al., 2016).

Erkek üreme sistemi

Ftalatların özellikle erkek üreme sistemine toksik oldukları yapılan çok sayıda insan ve hayvan çalışması ile gösterilmiştir. Erkeklerde testosteron üretiminin ana

kaynağı olan Leydig hücrelerinin ftalat maruziyetinde ana hedeflerden biri olduğu belirtilmiştir. DEHP'in Leydig hücrelerindeki toksik etkilerini sitotoksik ve genotoksik etkileri ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (Erkekoğlu et al., 2010; Ha et al., 2016).

Selenyumun ftalat toksisitesine karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 10 gün boyunca 1000 mg/kg DEHP'e oral olarak maruz bırakılan sıçanlarda DEHP uygulaması ile testosteron, lüteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinin azaldığı ve sperm motilitesinin düştüğü belirlenmiştir. Bu etkilere karşı selenyum suplementasyonunun koruyucu olduğu, selenyum eksikliğinin ise DEHP'in toksik etkilerinde artışa yol açtığı belirlenmiştir (Erkekoğlu et al., 2011). Fötal yaşam boyunca ftalatlara maruziyetin, endokrin bozucu etki yoluyla erkeklerde üreme sistemi bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir (Sharpe & Skakkebaek, 2008). Erkek sıçanlarda, DEHP ve DINP'e prenatal maruziyet testosteron üretimi inhibisyonu, anogenital açıklıkta azalma, hipospadias, inmemiş testis gibi genital malformasyonlara neden olmaktadır (Gray et al., 2000; S. H. Swan, 2008).

Erişkinlikte ftalat maruziyetinin erkek üremesi üzerine istenmeyen etkilerinin olduğu belirtilmektedir. PVC (polivinil klorür) üreten işyerlerinde çalışan işçilerinde ftalatlara maruziyet sonucu üreme hormonları [seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), inhibin B, testosteron, estradiol, FSH, LH] ve idrar DEHP metabolitleri [mono(2etilhekzil)ftalat (MEHP), mono-(2-etil-5-okzohekzil) ftalat (MEOHP), mono(2-etil-5-hidroksihekzil) ftalat (MEHHP)] konsantrasyonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. DEHP metabolitleri ve E2 ($p_{trend}=0,024$) arasında ve E2 ve testosteron ($p_{trend}=0,031$) arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur (Fong et al., 2015).

Ftalatların insanlarda "testiküler disjenez (ftalat sendromu)"na yol açtıkları ileri sürülmektedir. Bu sendrom azalmış anogenital açıklık, hipospadias, kriptorşidizm, prostat, epididimis ve seminal veziküllerde malformasyonlar gibi erkek genital sisteminde meydana gelebilen anomalileri içermektedir (Hauser et al., 2007). Sendromun ilerleyen yaşlarda (30-40 yaş arası) testis kanserine yol açtığı belirtilmektedir. Bilindiği gibi testiküler kanserler genelde 65 yaş üstü görülen kanserlerdir ve 30-40 yaş arasında görülme sıklıkları dünya genelinde artmıştır. Bu artışı ftalatlara bağlayan bazı bilimsel yayınlar da mevcuttur (Hauser et al., 2015). Bu sendromun, fötal testosteron, insülin-benzeri büyüme faktörü-3 (IGF-3) ve FSH düzeylerindeki azalmaların bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Bajkin et al., 2014). Erkek bebeklerde ürogenital sistem gelişiminde değişikliklerle ftalat maruziyeti arasında ilişkinin varlığı yakın zamanda yapılan çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır (Bornehag et al., 2015; Hauser et al., 2007; Wagner-Mahler et al., 2011).

Tablo 1. Farklı Ftalat Türevelerinin Ters Etki Gözlenmeyen Düzeyleri ve Referans Dozları

Ftalat	NOAEL	LOAEL	LD ₅₀ d	RfD (Referans Doz)
DEP	750 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan)	---	8600 mg/kg (sıçan, oral)	0,8 mg/kg vüç. ağı./gün
DnBP	420 mg/kg/ vüç. ağı./gün (sıçan) 50 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, erkek üreme sistemi toksisitesi)	52 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, embriyotoksisite) 100 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan)	8-20 g/kg. (sıçan, oral)	0,3 mg/kg vüç. ağı./gün
DIBP	125 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, anti-androjenik etki)	---	10400 mg/kg (sıçan, oral)	0,8 mg/kg vüç. ağı./gün
BBP	50 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, erkek üreme sistemi toksisitesi)	---	>2 g/kg (sıçan, oral)	0,2 mg/kg vüç. ağı./gün
DEHP	1000 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan) 100 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, testiküler toksisite)	300 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan) 19 mg/kg vüç. ağı./gün (guinea pig) 100 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, fertilité üzerine etki)	>30000 mg/kg (sıçan, oral)	0,02 mg/kg vüç. ağı./gün
DINP	5622 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, döllenme üzerine etki)	159 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan)	>10000 mg/kg vüç. ağı. (oral, sıçan)	-
DIDP	542 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, döllenme üzerine etki) 38 mg/kg vüç. ağı./gün (sıçan, gelişimsel toksisite)	---	>20000 mg/kg (sıçan, oral)	-

BBP: Butilbenzil ftalat; **DEHP:** Di(2-etilhekzil) ftalat; **DEP:** Dietil ftalat; **DIBP:** Diizobutil ftalat; **DIDP:** Diizodesil ftalat; **DINP:** Diizonomil ftalat; **DnBP:** Di-n-butil ftalat; **LD₅₀**: Medyan letal doz; **LOAEL** (Low Observed Adverse Effect): Ters etki görülen en düşük düzey; **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level): Ters etki gözlenmeyen düzey; **RfD** (Reference Dose): Referans doz; **Vüç. ağı.:** Vücut ağırlığı

Dişi üreme sistemi toksisitesi

Ftalat maruziyetinin kadınlarda döllenme sorunları ve erken doğuma neden olabileceği; prenatal maruziyet ile fetüsün nörolojik gelişiminde bozukluklar ve üreme sistemi anomalileri gibi olumsuz sonuçlara neden olabileceği rapor edilmiştir (Bamai et al., 2014; Ferguson et al., 2014; Hoppin et al., 2013; Wittassek et al., 2011). Ayrıca monometilftalat (MMP), MEHHP, MEOHP ve total DEHP konsantrasyonlarının intra-uterin gelişme geriliği olan olgularda kontrollere göre yüksek bulunduğu bir çalışma mevcuttur [güvenlik aralığı (CI):%95, $p<0,05$] (Zhao et al., 2014).

Niermann ve ark. (2015)'nin gebe fareler üzerinde yaptıkları çalışmada prenatal DEHP maruziyetinin (20 µg/kg/gün-750 mg/kg/gün; oral; gebeliğin 11. gününden doğuma kadar) dişi üreme sistemi üzerine toksik etkilerini araştırmıştır. DEHP maruziyetinin prenatal folikül (primer folikül) sayısında artışa neden olduğu ($p<0,05$) ve yavrularda cinsiyet oranını değiştirdiği ($p<0,05$) öne sürülmüştür (Niermann et al., 2015).

Yapılan bir çalışmada, DEHP'e maruz kalan (50 mg/kg; intramusküler; haftada 3 kez) dişi koyunlarda görülen ovülasyon sorunları (absence) ve *korpus luteumun* gelişiminde gözlenen değişimler, LH salgısının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir ($p<0,05$). Çalışmada DEHP'e maruz kalan grup ve kontrol grubu arasında ovülasyon öncesi dinamiği ve ovülasyon verimliliği arasında ilişki bulunamamıştır. Plazma estradiol konsantrasyonu ise DEHP'e maruz kalan grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Güncel veriler, DEHP'in neden olduğu üreme sorunlarının altında hepatik metabolizmadaki patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan yüksek progesteron konsantrasyonunun ve hipotalamus-hipofiz-over geri bildirim aksındaki olası işlev bozukluklarının yatabileceğini göstermektedir (Bamai et al., 2014; Ferguson et al., 2014; Herreros et al., 2013).

Gelişimsel toksisite

Di(2-ethylhekzil) ftalat maruziyeti, embriyo implantasyonunu ve fetal vücut ağırlığını azaltmakta, embriyonik kaybı artırmaktadır. Zong ve ark.(2015) farelerde plasentanın büyüme ve gelişimine DEHP'in etkilerini araştırmıştır. Gestasyonun birinci gününden sonuna dek DEHP maruziyetinin (125, 250, 500 mg/kg vüç.ağ./gün, intragastrik gavajla) doz-bağımlı bir şekilde plasenta ağırlığını azalttığı, plasenta proliferasyonunu inhibe ettiği; plasentada kaspaz 3, kaspaz 8 ve Bax aktivasyonu ile apoptozu indüklediği belirlenmiştir. Araştırmacılar, sonuçta gestasyonel DEHP maruziyetinin plasentanın ağırlığının azalması ve küçülmesine bağlı olarak düşük doğum ağırlığı ve yavru kaybına yol açabileceğini belirtmişlerdir (Zong et al., 2015).

Axelsson ve ark. (2015)'nin yürüttüğü, prenatal DEHP maruziyetinin erkek adölesanlarda üreme işlevlerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, prenatal DEHP ve DINP'e yüksek oranda maruz kalan adölesanlarda, düşük oranda maruz kalanlara göre daha düşük sperm yoğunluğu olduğu görülmüştür. İdrar MEHHP düzeyi yüksek (0,026 ng/mL) olan annelerin erkek çocuklarında MEHHP düzeyleri düşük (0,61 ng/mL) olanlara göre, daha düşük semen hacmi görüldüğü ($p=0,03$) saptanmıştır. Bir DINP metaboliti olan mono-(karboksi-izo-oktil) ftalat idrar düzeyi yüksek olan annelerin çocuklarında ise, düşük testiküler hacim ($p=0,02$), yüksek FSH düzeyleri ($p=0,04$) ve düşük semen hacmi ($p=0,04$) gözlenmiştir. Diğer 2 DINP metabolitinin [mono-(hidroksi-izo-nonil) ftalat ve mono-(okzo-izo-nonil) ftalat] düzeylerinin ise, LH ile doğrusal olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Sonuçta, prenatal DINP ve DEHP maruziyetinin adölesan erkeklerde üreme işlevleri ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Axelsson et al., 2015). Diğer taraftan, intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde, MEOHP [olasılık oranı (odds ratio, OR)=3,41; %95 güven aralığında, 1,36-8,54], MEHHP (OR=4,68; %95 güven aralığında, 1,76-12,45) ve total DEHP (OR=3,64; %95 güven aralığında, 1,04-6,73) konsantrasyonlarının kontrollere göre daha yüksek bulunduğunu bildiren bir çalışma da mevcuttur ($p<0,05$) (Zhao et al., 2014).

Birinci trimesterde annenin idrar örneklerindeki DEHP metabolitlerinin (MEHP, MEOHP, MEHHP) konsantrasyonları karşılaştırılmış ve bu annelerden doğan erkek bebeklerdeki anogenital açıklıkla aralarında ters yönde anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (MEHP için $p=0,036$; MEOHP için $p=0,008$; MEHHP için $p=0,013$) (S. Swan et al., 2015).

Tiroit Hastalıkları

Ftalat maruziyetinin tiroit üzerine etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, 10 haftalık erkek sıçanlara 10 gün boyunca 1000 mg/kg vüç. ağ. DEHP uygulamasının total T_4 düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı ve tiroidal oksidan/antioksidan statüyü bozduğu belirlenmiştir (Erkekoğlu et al., 2012). Diğer taraftan, gebe kadınlarda DBP maruziyetinin tiroit fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (Huang et al., 2007). Yine gebelerde yapılan bir çalışmada monobütillftalat (MBP), monoetil ftalat (MEP) ve MEHP konsantrasyonları ile serbest ve total T_4 arasında negatif ilişki saptanmıştır (Huang et al., 2007). İnsanlarda, DEHP ve metabolitlerine maruziyet ile total T_4 seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Yüksek düzeylerde DEHP maruziyetinin, total T_3 ve serbest T_4 seviyelerinde düşüşe; TSH düzeylerinde ise artışa neden olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Meeker & Ferguson, 2011). Gebelerde yapılan bir çalışmada ise, idrar MBP konsantrasyonları ile serbest ve total T_4 arasında negatif ilişki saptanmıştır (total T_4 için:

R= -0,248, p<0,05; serbest T₄ için: R=-0,368, p<0,05) (Huang et al., 2007). Ftalat maruziyeti ile tiroit hormonlarındaki değişimler arasındaki ilişkinin mekanizmasıyla ilgili bazı hipotezler ileri sürülmekle birlikte, bu ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

Endokrin bozucu kimyasalların tiroit üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada 30 gün boyunca Sprague-Dawley sıçanlara 250, 500 ve 750 mg/kg dozlarda ve 24 saat boyunca Nthy-ori 3-1 normal insan tiroit epitelyal hücre hattına 100, 200 ve 400 µM dozlarda DEHP verilmiş, Nthy-ori 3-1 hücrelerinde DEHP'in doz-bağımlı bir şekilde hücre canlılığında artışa neden olduğu görülmüştür. Özellikle 400 µM DEHP uygulaması ile hücre canlılığının kontrole oranla tiroisitlerde %46 arttığı saptanmıştır (p<0,001). Ayrıca, hayvanlardan alınan tiroit dokusunda, tiroit folikül epitel hücrelerinde gözlenen artış (p<0,001), tiroit foliküler boşluklarındaki azalma (p=0,015) ve doku hiperaktivitesini düşürmüştür. Bununla birlikte, DEHP maruziyetinin Nthy-ori 3-1 hücrelerinde, ROS üretimini kontrole oranla %39,2 arttırdığı belirlenmiştir (p<0,001) (Ye et al., 2017).

Diyabet

İnsülin direnci, metabolik sendrom gibi metabolik hastalıkların patogenezinde ve diyabet epidemisinde, endokrin bozucu kimyasal maddelerin katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan *in vitro*, hayvan ve az sayıda insan çalışması mevcuttur.

İnsülin rezistansı ve tip II diyabet ile ilişkilendirilen pankreatik β-hücrelerinin (INS-1) fonksiyonunun bozulması, DEHP maruziyeti ile de meydana gelebilmektedir. Ancak, mekanizması açık değildir. INS-1 hücrelerine DEHP (0-1600 µM) maruziyeti sonucu DNA ve oksidatif strese anlamlı artışlar olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte lizozomal membran geçirgenliğinde artış ve mitokondriyal membran potansiyelinde azalma meydana gelmiştir. Ayrıca, DEHP'in INS-1 hücrelerinde ROS üretiminde artışa sebep olduğu ve total GSH düzeylerini, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini düşürdüğü ve hücrelerde malondialdehit (MDA) birikimine neden olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (She et al., 2017). Hurst ve ark. (2003)'ün yaptığı *in vitro* bir çalışmada, insan ve fare hücrelerinin MEHP'e (20 µM, 24 saat) maruziyetinin, peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPARα) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPARγ) aktivasyonuna neden olarak, oksidasyona ve güçlü adiposit farklılaşmasına neden olduğu bildirilmiştir (Hurst & Waxman, 2003).

Gebe Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada, sıçanlar gebeliğin 9 ila 21. günleri arasında gavaj yolu ile farklı dozlarda DEHP'e (1, 10 ve 100 mg/kg/gün) maruz bırakılmıştır. Postnatal 60. günde yavrularda, yüksek kan şekeri, bozulmuş insülin, glikoz intoleransı, glikoz bağımlı insülin sekresyonu ve pankreatik insülin miktarında azalma gözlenmiştir (p<0,05). β-hücrelerinin gelişimi ve işlevinde rol

alan genlerin ifadesinin, DEHP'e maruz kalmış grupların islet hücrelerinde baskılandığı görülmüştür (p<0,05) (Rajesh & Balasubramanian, 2015). Gebe Wistar sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise, DEHP (1,25 ve 6,25 mg/kg vüç. ağırlığı/gün; gavaj) maruziyeti gebelik ve laktasyon süresi boyunca gerçekleştirilmiştir. Yavrularda vücut ağırlığı, glikoz ve insülin intoleransı, β-hücrelerinin morfolojisi ve fonksiyonları incelenmiştir. Hem erkek hem de dişi yavruların doğum ağırlığında önemli derecede azalma görülmüştür. Ayrıca, anormal yapıda β-hücreleri, pankreas gelişiminde ve β-hücre fonksiyonunda rol alan genlerin ekspresyonunda değişiklikler belirlenmiştir. Kan glikoz testinde, açlık ve glikoz toleransında önemli bir farklılık olmamasına rağmen, erkek yavrularda serum insülini artmıştır (p<0,05). DEHP'e maruz kalan dişi yavruların erişkinlik döneminde ise, kan şekerlerinde yükselme, serum insülin düzeylerinde düşme, glikoz intoleransı ve insülin sekresyonunda bozulma gözlenmiştir (Lin et al., 2011).

Adölesanlarda (n=766, 12-19 yaş arası) yapılan bir çalışmada, DEHP metabolitleri ile insülin direnci arasındaki ilişki farklı istatistiksel modellerle oluşturularak incelenmiştir. İdrar DEHP metabolit düzeylerindeki artış ile homeostatik model değerlendirmesi-insülin rezistansı (Homeostatic Model Assessment-İnsülin Resistance, HOMA-IR) değerindeki artış arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır (p=0,005) (Trasande et al., 2013). Gebe kadınlarda yapılan (n=350) bir çalışmada ise, idrar ftalat metabolit düzeyleri incelenmiş, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve kan glikoz düzeyleri ölçülmüştür. Birinci trimesterde idrar MEHP düzeyleri ve VKİ arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İkinci trimesterde ise, ölçülen MEHP düzeyleri ile glikoz intoleransı (kan glikoz düzeyi≥140 mg/dL) arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (OR: 7,18; %95 güven aralığında: 1,97; 26,15) (James-Todd et al., 2016).

Obezite

Son yıllarda obezitenin dünya genelinde artması, EDCLere maruziyetin artışıyla ilişkilendirilmekte; bu konuda yapılan çalışmalar giderek yoğunluk kazanmaktadır. Obeziteye dirençli (129S6) fareler ile yapılan bir çalışmada, dişi farelerde DEHP maruziyeti (0,05mg/kg vüç.ağırlığı/gün; diyetle; 10 hafta) kilo alımı ve yağ kitlesinde artışa, bozulmuş insülin toleransına, adiponektin ve adipoz dokuda PPARγ, adiponektin ve östrojen ekspresyonlarında değişikliklere yol açmıştır. Aynı çalışmada, 3T3-L1 hücreleri DEHP'e maruz bırakılmış (0,01% DEHP; 2 gün) ve adipositlerde proliferasyon ile glikoz alımının değiştiği görülmüştür (Klötting et al., 2015). MEHP (100 nM, hücre farklılaşmasının tamamlandığı 8. günde uygulama) ile 3T3-L1 hücrelerinde yapılan bir çalışma, adiposit farklılaşmasının PPARγ aracılığı ile olduğunu öne sürmüştür (Manteiga & Lee, 2016).

Erken dönemde DEHP maruziyetinin VKİ'nin değişimi ile ilişkili olduğunu destekler nitelikte çalışmalar da mevcuttur (Buckley et al., 2016; Kim et al., 2016). Gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada, gebelik süresince toplanan idrar örneklerinde ftalat metabolit düzeyleri ölçülmüştür. Düzeyler ile gebe kadınların çocuklarının (4-7 yaş aralığında) VKİ arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Mono-3-karboksipropil ftalat konsantrasyonları ile çocukların kilolu olması/obez olması arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [OR=2,1 (% 95 CI: 1,2-4,0)]. MEP ve toplam DEHP metabolitlerinin (Σ DEHP) konsantrasyonları, kız çocuklarının VKİ z skorlarıyla ters orantılı bulunmuştur [MEP için β = -0,14 (-0,28, 0,00); Σ DEHP için β = -0,12 (-0,27, 0,02)] (Buckley et al., 2016).

Puberte prekoks ve prematür telarj

Ftalat ve türevlerinin kız ve erkek çocuklarda puberte prekoks ve prematür telarj gibi hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır ve konu ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (Buluş et al., 2016; Chou et al., 2009; Costa et al., 2014; Yum et al., 2013). Buluş ve ark. (2016)'nın, santral puberte prekoks ve periferal puberte prekoks teşhisi konan kız çocuklarında gerçekleştirdiği çalışmada, endokrin bozucu kimyasal maddelerin (BPA, MEHP, DEHP) idrar ve plazma düzeyleri ölçülmüştür. Santral puberte prekokslu çocuklarda, plazma (DEHP: 0,141±0,106 ppm) ve MEHP düzeylerinin (0,202±0,090 ppm) kontrol grubuna (DEHP: 0,095±0,036 ppm ve MEHP: 0,134±0,085 ppm) göre yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05). Periferal puberte prekokslu çocuklarda ise plazma DEHP (0,109±0,037 ppm) ve MEHP düzeylerinin (0,130±0,068 ppm) kontrol grubuna (DEHP: 0,095±0,036 ppm ve MEHP: 0,134±0,085 ppm) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Buluş et al., 2016).

Karaciğer ve böbrek toksisitesi

Ftalatların karaciğer üzerine istenmeyen etkilerinin olduğunu destekler nitelikte pek çok çalışma bulunmaktadır ve bu etkilerin PPARler, östrojen reseptörü (ER)-aracılı mekanizmalar veya gen ekspresyonları üzerine modifiye edici etkileriyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Borch et al., 2006; Ito et al., 2007; Lapinskas et al., 2005). Ayrıca, DEHP'in hepatokarsinojen olduğu bilinmektedir. DEHP'in indüklediği karaciğer toksisite mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da DEHP'in, PPARa-bağımlı yollarla karaciğer tümörüne neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Chen et al., 2012; Lapinskas et al., 2005; Peters et al., 2005). Bunun yanı sıra PPARa-bağımlı olmayan bir yolla da karaciğer tümörgenezinde rol oynayabileceği PPARa-null farelerde yapılan çalışma ile gösterilmiştir (Ito et al., 2007). DEHP'in peroksizom proliferatör

etkisine ek olarak, hepatositlerde antioksidan dengeyi bozarak oksidatif stresi artırdığı da hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmalar ile belirlenmiştir (Erkekoğlu et al., 2014; Rose et al., 2000; Rusyn et al., 2001). Diğer taraftan, DEHP'in de aralarında bulunduğu PPARa agonistlerinin hepatik apoptozu baskıladığı da farklı çalışmalarda saptanmıştır (James et al., 1998; Roberts et al., 2000). Bunun yanı sıra, çelişkili sonuçların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada düşük konsantrasyonlarda MEHP maruziyeti apoptozu azaltırken, yüksek konsantrasyonlar apoptozu artırmıştır (Hasmall et al., 2000). DEHP'in neden olduğu karaciğer karsinoma ve hepatosit adenomalarının ise, kısmen hücre döngüsünün G2/M fazında durması ve kaspaz 3-bağımlı apoptoz ile meydana geldiği düşünülmektedir (Takashima et al., 2008). Ayrıca p53 bağımlı apoptotik yolak da, DEHP kaynaklı hepatotoksistide kritik bir rol oynamaktadır (M. Ha et al., 2016; Yang et al., 2012). DEHP'e kısa süreli maruz bırakılan sıçan karaciğer ağırlıklarında kontrole oranla belirgin bir artış (hepatomegali oluşumunu gösteren) saptanmış ve DEHP uygulanan sıçanlarda, alkalik fosfataz (ALP) ve glutamik piruvik transaminaz (GPT) enzim seviyelerinde artış ile birlikte karaciğer fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (Miura et al., 2007).

Yapılan *in vivo* bir çalışmada DEHP'in hepatotoksitesinin selenyum ile ilişki incelenmiş ve DEHP uygulanan (1000 mg/kg vüç. ağı./gün; gavaj; 10 gün süre ile) sıçanların karaciğer ağırlıkları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (%35, p>0,05). Antioksidan enzimler olan katalaz (CAT) (%72 ve %88; p<0,05) ve SOD (%60, %59 ve %80; p<0,05) aktivitelevlerinin kontrole oranla DEHP gruplarında (DEHP ve DEHP/selenyum suplemente grup) yüksek olduğu bulunmuştur (Erkekoğlu et al., 2014).

Renal sistem üzerine ftalatların toksik etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak *in vivo* çalışmalarda DEHP'in böbreklerde oksidatif stresi indüklediği bildirilmiştir. Erkekoğlu ve ark. (2012)'nin yaptıkları bir çalışmada, DEHP'e (1000 mg/kg vüç. ağı./gün, 10 gün) maruz kalan 10 haftalık erkek sıçanlarda farklı selenyum düzeylerinin böbrekler üzerindeki üzerine koruyucu etkisini incelemiş ve DEHP'in renal oksidan/antioksidan dengeyi bozarak oksidatif stresi artırdığı; selenyum suplementasyonunun ise, DEHP'in bu etkisine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (Erkekoğlu et al., 2012; Erkekoğlu et al., 2014).

Çalışmalarda, DEHP'in PPARa bağımlı/bağımsız bir şekilde renal ve testiküler toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Peters et al., 1997; Ward et al., 1998). Yapılan bir çalışmada, böbrekte oluşan oksidatif stresin CYP450 enzimlerinin indüksiyonu yoluyla meydana geldiği ileri sürülmüş; glutatyon peroksidad 3 (GPx3)'te gözlenen düşüş, renal tübüllerde

oluşan oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (Kertai et al., 2000). Böbrek epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada, MEHP'in belirgin bir nefrotoksik etki gösterdiği, kronik DEHP maruziyetinin ise sıçanlarda kronik progresif nefropati ve renal tübül pigmentasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (David et al., 2000; Rothenbacher et al., 1998). Düşük dozda DEHP'e (0,92 mg/kg/gün) maruz bırakılan sıçanlarda bir yıl boyunca tübüllerin kistik dilatasyonuna bağlı olarak kreatinin klerensi azalmış ve fokal inflamatuvar değişikliklere de yol açtığı öne sürülmüştür (Crocker et al., 1988).

Alerji ve Astım

Diyet, ilaçlar, ftalat içeren ürünler ve kapalı ortamlardaki toz ve hava ile maruziyetin astım ve alerji gibi hastalıkları tetikleyebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bamai et al., 2014; Smit et al., 2015; Stelmach et al., 2015). Ftalatların alerji ve astımla ilişkilendirildiği çalışmalar özellikle son on yılda artış göstermiştir. Ev içi tozlarında ölçülen DMP, DINP, DEHP, DIBP ve BBzP düzeyleri ile alerjik rinit, konjonktivit, atopik dermatit yaygınlığı arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmektedir (Bamai et al., 2014; Smit et al., 2015). Diğer taraftan, yüksek molekül ağırlığına sahip ftalat türevlerine prenatal maruziyet ve okul çağındaki çocukların maruziyeti ile alerji, astım ve egzamanın ilişkilendirildiği çalışmalar oldukça dikkat çekicidir (Bekö et al., 2015; Gascon et al., 2015; North et al., 2014; Smit et al., 2015; Stelmach et al., 2015).

Stelmach ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada gebe kadınlardan üçüncü trimesterde ve bu kadınların çocuklarında (2 yaş) toplanan idrar örneklerinde DMP, DINP, DEHP, DIBP, BBzP, DEHP ve bunların metabolitlerinin düzeylerine bakılmıştır. MBP düzeylerinin yüksek bulunduğu gebe kadınların çocuklarında, yaşamın ilk iki yılında besin alerjisi riskinin arttığı öne sürülmüştür [OR: 4,17 (%95 CI, 1,17-17,89)]. Ancak, çocukların idrar ftalat düzeyi ile alerjik belirtiler arasında herhangi bir ilişkinin mevcut olmadığı belirtilmiştir (Stelmach et al., 2015).

Ftalatlarla ilgili yasal düzenlemeler

Avrupa Birliği (AB), madde ve malzemelerde ftalat standart migrasyon limitlerini (örneğin gıda için 0,3 mg DBP/kg veya 1,5 mg DEHP/kg) belirlemiştir (2015) ve ftalatların kullanımını sınırlandırmıştır. AB; DEHP, DnBP ve BBzP'in oyuncaklarda ve bebek bakım ürünlerinde kullanımını yasaklamıştır. Di-n-oktil ftalat (DnOP), DİNP ve DİDP'in ise, ağza alınan oyuncaklar hariç bazı oyuncaklarda yer almasına izin verilmiştir. DEHP, DnBP, DiBP and BBzP gibi ftalatların ise, kozmetik ürünlerde ve boya, vernik gibi uygulamalarda kullanımı yasaklanmıştır. REACH (Registration (Kayıt), Evaluation (Değerlendirme), Authorisation/ Restriction (İzin/ Kısıtlama), Chemicals (Kimyasal maddeler), H) tüzüğünde

(2007), "oyuncaklarda ve çocuk bakım eşyalarında, plastik materyal içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek konsantrasyonlarda DEHP, DBP ve BBP bulunan ürünler piyasaya sürülmeyecek ya da kullanılmayacak" ifadesi yer almaktadır (REACH, 2007). ABD'de, Sağlık ve İnsan Hizmetleri Dairesi'ne (United States Department of Health and Human Services, HHS) bağlı Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) BBP, DEHP, DBP ve türevlerinin, çocuk oyuncaklarında ve çocukların kullanabileceği diğer malzemelerde %0,1 oranını üstünde kullanılmasını yasaklamıştır (CDER, 2012)

Ülkemizde ise, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın REACH tüzüğünü esas alan "Bazı Tehlikeli Maddelerin, Müstahzarların ve Eşyaların Üretimine, Piyasaya Arzına ve Kullanımına İlişkin Kısıtlamalar Hakkında Yönetmeliği (RG-20/3/2011-27880)"nde DEHP, DBP ve BBP için "Oyuncaklarda ve çocuk bakım eşyalarında, plastik materyal içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek konsantrasyonlarda madde ya da karışım bileşeni olarak piyasaya arz edilemez veya kullanılamaz. Plastik materyal içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek konsantrasyonlarda bu ftalatları içeren oyuncaklar ve çocuk bakım eşyaları piyasaya arz edilemez" ifadeleri bulunmaktadır. DiNP, DiDP ve DnOP için ise, "Çocukların ağızlarına koyabilecekleri oyuncaklarda, çocuk bakım eşyalarında ve plastik materyal içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek konsantrasyonlarda madde ya da karışım içerisinde piyasaya arz edilemez veya kullanılamaz. Plastik materyal içinde ağırlıkça %0,1'den daha yüksek konsantrasyonlarda bu ftalatları içeren oyuncaklar ve çocuk bakım ürünleri piyasaya arz edilemez" ifadeleri yer almaktadır.

Sonuç

Yapı malzemeleri, yer döşemeleri, mobilya üretimi, oyuncaklar, gıda ambalajları, kozmetik ürünler ve medikal malzemelerde yaygın olarak kullanılan ftalatların insan sağlığı ve çevre üzerine çeşitli zararlı etkileri olduğu bilinmektedir (Guo et al., 2011; Hines et al., 2011). Dermal, oral, inhalasyon yoluyla veya parenteral olarak ftalatlara maruziyet söz konusu olabilmektedir (Rudel & Perovich, 2009).

Ftalatlar toksisitelerini çeşitli sistemler üzerinde gösterirler. Gerek prenatal, gerekse postnatal ftalat maruziyeti üreme sistemi toksisitesine ve/veya gelişimsel bozukluklar gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir (Wittassek et al., 2011). Özellikle, DEHP maruziyetinin erkeklerde üreme sistemi anomalilerine yol açtığı; ayrıca hepatik ve renal toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Erkekoğlu et al., 2012; Erkekoğlu et al., 2014; Sharpe & Skakkebaek, 2008).

Güncel ve yaygın kullanımı sebebiyle oldukça önemli bir yere sahip ftalatlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda düzenleyici

kuruluşların da güncel araştırmaların sonuçlarını değerlendirerek ftalatların kullanımına ilişkin gerekli kısıtlamaları yapması hem çocukların, hem de tüm toplumun sağlığı açısından oldukça önemlidir. Ftalat maruziyetinin mekanizmalarının aydınlatılması ve ters etkilerinin kanıtlanması için ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, ftalatların ana maruziyet kaynağı olan plastik kullanımının sınırlandırılması ve bu konuda toplumun bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

- Araki, A., Mitsui, T., Miyashita, C., Nakajima, T., Naito, H., Ito, S., Sasaki, S., Cho, K., Ikeno, T., Nonomura, K. (2014). Association between maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: the Hokkaido study on environment and children's health. *PLoS One*, 9(10), e109039.
- Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Lindh, C. H., Jönsson, B. A., & Giwercman, A. (2015). Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. *Environmental Research*, 138, 264-270.
- Bajkin, I., Bjelica, A., Ičin, T., Dobrić, V., Kovačev-Zavišić, B., & Medić-Stojanoska, M. (2014). Effects of phthalic acid esters on fetal health. *Medicinski Pregled*, 67(5-6), 172-175.
- Bamai, Y. A., Shibata, E., Saito, I., Araki, A., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Tanaka, M., Takigawa, T., Yoshimura, T. (2014). Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Science of the Total Environment*, 485, 153-163.
- Bekö, G., Callesen, M., Weschler, C. J., Toftum, J., Langer, S., Sigsgaard, T., Høst, A., Jensen, T., Clausen, G. (2015). Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. *Environmental Research*, 137, 432-439.
- Borch, J., Metzдорff, S. B., Vinggaard, A. M., Brokken, L., & Dalgaard, M. (2006). Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicology*, 223(1), 144-155.
- Bornehag, C.-G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S., Swan, S. H. (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental Health Perspectives*, 123(1), 101.
- Buckley, J. P., Engel, S. M., Braun, J. M., Whyatt, R. M., Daniels, J. L., Mendez, M. A., Richardson, D. B., Xu, Y., Calafat, A. M., Wolff, M. S. (2016). Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4-to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiology*, 27(3), 449-458.
- Buluş, A. D., Aşçı, A., Erkekeoglu, P., Balci, A., Andıran, N., & Koçer-Gümüşel, B. (2016). The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(7), 493-500.
- Carlstedt, F., Jönsson, B., & Bornehag, C. G. (2013). PVC flooring is related to human uptake of phthalates in infants. *Indoor Air*, 23(1), 32-39.
- CDER (U.S. Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration/ Center for Drug Evaluation and Research) (2012). Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products. İnternet Adresi: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm330792.htm>, 09.03.2017
- Chen, X., Wang, J., Qin, Q., Jiang, Y., Yang, G., Rao, K., Wang, Q., Xiong, W., Yuan, J. (2012). Mono-2-ethylhexyl phthalate induced loss of mitochondrial membrane potential and activation of Caspase3 in HepG2 cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33(3), 421-430.
- Chou, Y.-Y., Huang, P.-C., Lee, C.-C., Wu, M.-H., & Lin, S.-J. (2009). Phthalate exposure in girls during early puberty. *The Journal of Pediatric Endocrinology*, 22(1), 69.
- Costa, E. M. F., Spritzer, P. M., Hohl, A., & Bachega, T. A. (2014). Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(2), 153-161.
- CPSC (U. S. Consumer Product Safety Commission) (2011). Toxicity Review For Diethyl Phthalate (DEP) İnternet Adresi: <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125770/dep.pdf>, 03.03.2017
- Crocker, J., Safe, S., & Acott, P. (1988). Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 23(4), 433-444.
- David, R. M., Moore, M. R., Finney, D. C., & Guest, D. (2000). Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicological Sciences*, 58(2), 377-385.
- Dekant, W. (2012). Comparison of potential endocrine disrupting properties of di-isononyl phthalate (DINP), di-isodecyl phthalate (DIDP), and di-n-butyl phthalate (DNBP). İnternet Adresi: <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125729/ecp.pdf>, 08.03.2017
- EFSA (European Food Safety Authority) (2005). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. İnternet Adresi: <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/243>, 05.03.2017

- EPA (Environmental Protection Agency). What is Endocrine Disruption? 2017. İnternet Adresi: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/what-endocrine-disruption>. L
- Erkekoğlu, P., Giray, B. K., Kızılgün, M., Rachidi, W., Hininger-Favier, I., Roussel, A.-M., Favier, A., Hincal, F. (2012). Di (2-ethylhexyl) phthalate-induced renal oxidative stress in rats and protective effect of selenium. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(6), 415-423.
- Erkekoğlu, P., Zeybek, N. D., Giray, B., Asan, E., Arnaud, J., & Hincal, F. (2011). Reproductive toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 34(4), 379-389.
- Erkekoğlu, P., Zeybek, N. D., Giray, B. K., Rachidi, W., Kızılgün, M., Hininger-Favier, I., Favier, A., Asan, E., Hincal, F. (2014). The effects of di (2-ethylhexyl) phthalate on rat liver in relation to selenium status. *International Journal of Experimental Pathology*, 95(1), 64-77.
- Erkekoğlu, P., Giray, B. K., Kızılgün, M., Hininger-Favier, I., Rachidi, W., Roussel, A.-M., Favier, A., Hincal, F. (2012). Thyroidal effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats of different selenium status. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 31(2).
- Erkekoğlu, P., & Gümüşel, B. (2014). Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(9), 616-626.
- Erkekoğlu, P., Rachidi, W., Yuzugullu, O. G., Giray, B., Favier, A., Ozturk, M., & Hincal, F. (2010). Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di (2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) and mono (2-ethylhexyl)-phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248(1), 52-62.
- European Commission. (2008, 2015). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP - plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. İnternet Adresi: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf, 09.03.2017
- European Union. (2005). Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). İnternet Adresi: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0084&from=EN>, 20.03.2017
- Jameson, L. J., (2013). *Harrison's Endocrinology*, U. S., McGraw-Hill, New York.
- FDA (Food and Drug Administration) (2003). Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. İnternet Adresi: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf>, 02.03.2017
- Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Ko, Y.-A., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. (2014). Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environment International*, 70, 118-124.
- Fong, J.-P., Lee, F.-J., Lu, I.-S., Uang, S.-N., & Lee, C.-C. (2015). Relationship between urinary concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites and reproductive hormones in polyvinyl chloride production workers. *Occupational and Environmental Medicine*, oemed-2014-102532.
- Gascon, M., Casas, M., Morales, E., Valvi, D., Ballesteros-Gómez, A., Luque, N., Rubio, S., Monfort, N., Ventura, R., Martínez, D. (2015). Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), 370-378. e377.
- Gray, L. E., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D. R., & Parks, L. (2000). Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, 58(2), 350-365.
- Green, R., Hauser, R., Calafat, A. M., Weuve, J., Schettler, T., Ringer, S., Huttner, K., Hu, H. (2005). Use of di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspectives*, 112-1225.
- Guo, Y., Wu, Q., & Kannan, K. (2011). Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures. *Environment International*, 37(5), 893-898.
- Ha, Guan, X., Wei, L., Li, P., Yang, M., & Liu, C. (2016). Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits testosterone level through disturbed hypothalamic-pituitary-testis axis and ERK-mediated 5 α -Reductase 2. *Science of the Total Environment*, 563, 566-575.
- Ha, M., Wei, L., Guan, X., Li, L., & Liu, C. (2016). p53-dependent apoptosis contributes to di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity. *Environmental Pollution*, 208, 416-425.

- Hasmall, S. C., James, N. H., Macdonald, N., Soames, A. R., & Roberts, R. A. (2000). Species differences in response to diethylhexylphthalate: suppression of apoptosis, induction of DNA synthesis and peroxisome proliferator activated receptor alpha-mediated gene expression. *Archives of Toxicology*, 74(2), 85-91.
- Hauser, R., Barthold, J. S., & Meeker, J. D. (2007). Epidemiologic evidence on the relationship between environmental endocrine disruptors and male reproductive and developmental health. *Endocrine-Disrupting Chemicals*, 225-251.
- Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A. M., Kortenkamp, A., Heindel, J. J., Trasande, L. (2015). Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), 1267-1277.
- Herreros, M. A., Encinas, T., Torres-Rovira, L., Garcia-Fernandez, R. A., Flores, J. M., Ros, J. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2013). Exposure to the endocrine disruptor di (2-ethylhexyl) phthalate affects female reproductive features by altering pulsatile LH secretion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 1141-1149.
- Hines, C. J., Hopf, N. B., Deddens, J. A., Silva, M. J., & Calafat, A. M. (2011). Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 21(2), 133-141.
- Hopf, N., Berthet, A., Vernez, D., Langard, E., Spring, P., & Gaudin, R. (2014). Skin permeation and metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Toxicology Letters*, 224(1), 47-53.
- Hoppin, J. A., Jaramillo, R., London, S. J., Bertelsen, R. J., Salo, P. M., Sandler, D. P., & Zeldin, D. C. (2013). Phthalate exposure and allergy in the US population: results from NHANES 2005-2006. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 121(10), 1129.
- Huang, P.-C., Kuo, P.-L., Guo, Y.-L., Liao, P.-C., & Lee, C.-C. (2007). Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Human Reproduction*, 22(10), 2715-2722.
- Hurst, C. H., & Waxman, D. J. (2003). Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*, 74(2), 297-308.
- Ito, Y., Yamanoshita, O., Asaeda, N., Tagawa, Y., Lee, C.-H., Aoyama, T., Ichihara, G., Furuhashi, K., Kamijima, M., Gonzalez, F. J. (2007). Di (2-ethylhexyl) phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor α -independent pathway. *Journal of Occupational Health*, 49(3), 172-182.
- James-Todd, T. M., Meeker, J. D., Huang, T., Hauser, R., Ferguson, K. K., Rich-Edwards, J. W., McElrath, T. E., Seely, E. W. (2016). Pregnancy urinary phthalate metabolite concentrations and gestational diabetes risk factors. *Environment International*, 96, 118-126.
- James, N. H., Soames, A. R., & Roberts, R. A. (1998). Suppression of hepatocyte apoptosis and induction of DNA synthesis by the rat and mouse hepatocarcinogen diethylhexylphthalate (DEHP) and the mouse hepatocarcinogen 1, 4-dichlorobenzene (DCB). *Archives of Toxicology*, 72(12), 784-790.
- Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Radwan, P., Jakubowski, L., Wielgomas, B., Ligocka, D., Brzeźnicki, S., Hanke, W. (2016). Exposure to widespread environmental endocrine disrupting chemicals and human sperm sex ratio. *Environmental Pollution*, 213, 732-740.
- Kertai, E., Hollósi, G., Kovács, J., & Varga, V. (2000). Effect of glycerol-induced acute renal failure and di-2-ethylhexyl phthalate on the enzymes involved in biotransformation of xenobiotics. *Acta Physiologica Hungarica*, 87(3), 253-266.
- Kim, J. H., Park, H., Lee, J., Cho, G., Choi, S., Choi, G., Kim, S. Y., Eun, S., Suh, E., Kim, S. K. (2016). Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age. *Journal of Epidemiology and Community Health*, jech-2015-206315.
- Klötting, N., Hesselbarth, N., Gericke, M., Kunath, A., Biemann, R., Chakaroun, R., Kosacka, J., Kovacs, P., Kern, M., Stumvoll, M. (2015). Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) causes impaired adipocyte function and alters serum metabolites. *PLoS One*, 10(12), e0143190.
- Koch, H. M., Angerer, J., Drexler, H., Eckstein, R., & Weisbach, V. (2005). Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 208(6), 489-498.
- Lapinskas, P. J., Brown, S., Leesnitzer, L. M., Blanchard, S., Swanson, C., Cattley, R. C., & Corton, J. C. (2005). Role of PPAR α in mediating the effects of phthalates and metabolites in the liver. *Toxicology*, 207(1), 149-163.
- Lin, Y., Wei, J., Li, Y., Chen, J., Zhou, Z., Song, L., Wei, Z., Lv, Z., Chen, X., Xia, W. (2011). Developmental exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(3), E527-E538.

- Manteiga, S., & Lee, K. (2016). Monoethylhexyl Phthalate Elicits an Inflammatory Response in Adipocytes Characterized by Alterations in Lipid and Cytokine Pathways. *Environ Health Perspect.*
- Meeker, J. D., & Ferguson, K. K. (2011). Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in US adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. *Environmental Health Perspectives*, 119(10), 1396.
- Miura, Y., Naito, M., Ablake, M., Terayama, H., Yi, S. Q., Qu, N., Cheng, L. X., Suna, S., Jitsunari, F., Itoh, M. (2007). Short-term effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on testes, liver, kidneys and pancreas in mice. *Asian Journal of Andrology*, 9(2), 199-205.
- Nakajima, T., Hopf, N. B., & Schulte, P. A. (2000). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) İnternet Adresi: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-18.pdf>, 08.03.2017
- Niermann, S., Rattan, S., Brehm, E., & Flaws, J. A. (2015). Prenatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) affects reproductive outcomes in female mice. *Reproductive Toxicology*, 53, 23-32.
- North, M. L., Takaro, T. K., Diamond, M. L., & Ellis, A. K. (2014). Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(6), 496-502.
- Öztürk, P. D. M. (2005). Daha İyi Bir Çevre İçin Plastikleri Geri Kazanalım. İnternet Adresi: http://www.pagev.org.tr/admin/pics/dosyalar/plastik_geri_kazanim.pdf.
- Peters, J. M., Cheung, C., & Gonzalez, F. J. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor- α and liver cancer: where do we stand? *Journal of Molecular Medicine*, 83(10), 774-785.
- Peters, J. M., Taubeneck, M. W., Keen, C. L., & Gonzalez, F. J. (1997). Di (2-ethylhexyl) phthalate induces a functional zinc deficiency during pregnancy and teratogenesis that is independent of peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Teratology*, 56(5), 311-316.
- Rajesh, P., & Balasubramanian, K. (2015). Gestational exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) impairs pancreatic β -cell function in F 1 rat offspring. *Toxicology Letters*, 232(1), 46-57.
- REACH (Registration, Evaluation, Authorisation/Restriction, Chemicals, H) (2007, 2013). List of substances subject to Authorisation. İnternet Adresi: <http://reach.immib.org.tr/en-us/Authorisation-List1>, 05.03.2017
- Roberts, R., James, N., Hasmall, S., Holden, P., Lambe, K., Macdonald, N., West, D., Woodyatt, N. J., Whitcome, D. (2000). Apoptosis and proliferation in nongenotoxic carcinogenesis: species differences and role of PPAR α . *Toxicology Letters*, 112, 49-57.
- Rose, M. L., Rusyn, I., Bojes, H. K., Belyea, J., Cattley, R. C., & Thurman, R. G. (2000). Role of Kupffer cells and oxidants in signaling peroxisome proliferator-induced hepatocyte proliferation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 448(2), 179-192.
- Rothenbacher, K.-P., Kimmel, R., Hildenbrand, S., Schmahl, F. W., & Dartsch, P. C. (1998). Nephrotoxic effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) hydrolysis products on cultured kidney epithelial cells. *Human & Experimental Toxicology*, 17(6), 336-342.
- Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology*, 37(20), 4543-4553.
- Rudel, R. A., & Perovich, L. J. (2009). Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmospheric Environment*, 43(1), 170-181.
- Rusyn, I., Kadiiska, M. B., Dikalova, A., Kono, H., Yin, M., Tsuchiya, K., Mason, R. P., Peters, J. M., Gonzalez, F. Segal, B. H. (2001). Phthalates rapidly increase production of reactive oxygen species in vivo: role of Kupffer cells. *Molecular Pharmacology*, 59(4), 744-750.
- Sharpe, R. M., & Skakkebaek, N. E. (2008). Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertility and Sterility*, 89(2), e33-e38.
- She, Y., Jiang, L., Zheng, L., Zuo, H., Chen, M., Sun, X., . . . Jiang, L. (2017). The role of oxidative stress in DNA damage in pancreatic β cells induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Chemico-biological Interactions*, 265, 8-15.
- Smit, L. A., Lenters, V., Høyer, B. B., Lindh, C. H., Pedersen, H. S., Liermontova, I., Jönsson, B. AG., Piersma, A. H., Bonde, J. P., Toft, G. (2015). Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy*, 70(6), 653-660.
- Stelmach, I., Majak, P., Jerzynska, J., Podlecka, D., Stelmach, W., Polańska, K., Ligocka, D., Hanke, W. (2015). The effect of prenatal exposure to phthalates on food allergy and early eczema in inner-city children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 36(4):72-8.

- Swan, S., Sathyanarayana, S., Barrett, E., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R., Redmon, J. B., Liu, F., Scher, E., Stasenko, M. (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction*, 30(4), 963-972.
- Swan, S. H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research*, 108(2), 177-184.
- Takashima, K., Ito, Y., Gonzalez, F. J., & Nakajima, T. (2008). Different mechanisms of DEHP-induced hepatocellular adenoma tumorigenesis in wild-type and Ppara-null mice. *Journal of Occupational Health*, 50(2), 169-180.
- Trasande, L., Spanier, A. J., Sathyanarayana, S., Attina, T. M., & Blustein, J. (2013). Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents. *Pediatrics*, 132(3), e646-e655.
- Van Holderbeke, M., Geerts, L., Vanermen, G., Servaes, K., Sioen, I., De Henauw, S., & Fierens, T. (2014). Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. *Environmental Research*, 134, 345-352.
- Wagner-Mahler, K., Kurzenne, J. Y., Delattre, I., Bérard, E., Mas, J. C., Bornebush, L., Tommasi, C., Boda-Buccino, M., Ducot, B., Boullé, C. (2011). Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *International Journal of Andrology*, 34(5pt2), e499-e510.
- Wang, C., Yang, L., Wang, S., Zhang, Z., Yu, Y., Wang, M., Cromie, M., Gao, W., Wang, S.-L. (2016). The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports*, 6.
- Ward, J. M., Peters, J. M., Perella, C. M., & Gonzalez, F. J. (1998). Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor α -null mice. *Toxicologic Pathology*, 26(2), 240-246.
- WHO (World Health Organization) (1997). Environmental Health Criteria 189, Di-n-butyl Phthalate. Internet Adresi: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc189.htm>, 09.03.2017
- Wittassek, M., & Angerer, J. (2008). Phthalates: metabolism and exposure. *International Journal of Andrology*, 31(2), 131-138.
- Wittassek, M., Koch, H. M., Angerer, J., & Brüning, T. (2011). Assessing exposure to phthalates—the human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1), 7-31.
- Yang, G., Zhou, X., Wang, J., Zhang, W., Zheng, H., Lu, W., & Yuan, J. (2012). MEHP-induced oxidative DNA damage and apoptosis in HepG2 cells correlates with p53-mediated mitochondria-dependent signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 50(7), 2424-2431.
- Ye, H., Ha, M., Yang, M., Yue, P., Xie, Z., & Liu, C. (2017). Di2-ethylhexyl phthalate disrupts thyroid hormone homeostasis through activating the Ras/Akt/TRHr pathway and inducing hepatic enzymes. *Scientific Reports*, 7, 40153.
- Yum, T., Lee, S., & Kim, Y. (2013). Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 48(8), 912-917.
- Zhao, Y., Chen, L., Li, L.-x., Xie, C.-m., Li, D., Shi, H.-j., & Zhang, Y.-h. (2014). Gender-specific relationship between prenatal exposure to phthalates and intrauterine growth restriction. *Pediatric Research*, 76(4), 401-408.
- Zong, T., Lai, L., Hu, J., Guo, M., Li, M., Zhang, L., Zhong, C., Yang, B., Wu, L., Zhang, D. (2015). Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice. *Journal of Hazardous Materials*, 297, 25-33.

