

Fitalatlar ve çocuk sağlığı

Erdem Durmaz¹, Elif N. Özmert²

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Durmaz E, Özmert EN. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine). Phthalates and child health. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 305-317.

Rapid industrial development causes all living beings to be exposed to new synthetic chemicals every year. Some of these synthetic chemicals have been banned or restricted after the demonstration of their untoward health effects especially during pregnancy, infancy and adolescence. One of these substances is phthalate, a plasticizer, used mostly in plastics and cosmetics. In this review, we discuss the metabolism and health effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate on several body systems, with emphasis on the fetus, urogenital system and the period of adolescent development. In addition, the results of our study pointing to a possible cause-effect of di-(2-ethylhexyl)-phthalate on the etiology of pubertal gynecomastia are given. Finally, recommendations to decrease di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure are listed.

Key words: phthalate, child, health, environment, endocrine disruptor.

ÖZET: Endüstriyel hızlı gelişim, her geçen yıl canlıların yeni sentetik kimyasal maddeler ile etkilenimine sebep olmaktadır. Bu maddelerin bir kısmının özellikle gebelik, bebeklik ve ergenlik dönemlerinde olmak üzere insan sağlığına olumsuz etkileri olabileceğine yönelik bulguların ortaya çıkması ile kullanımlarının sınırlandırılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu maddelerden birisi de özellikle plastik ve kozmetik ürünlerin yapısında bulunabilen fitalat isimli maddedir. Bu yazı ile fitalat ve özellikle önemli bir alt grubu olan dietilhekzilfitalatların metabolizması ve başta fetus, üreme sistemi ve pubertal gelişim olmak üzere vücut sistemleri üzerine olası zararlı etkileri literatür bilgileri ile tartışılmıştır. Bunun yanı sıra kendi çalışmamızdan yola çıkarak dietilhekzilfitalatların pubertal jinekomasti oluşumundaki muhtemel rolü üzerinde durulmuştur. Son olarak da dietilhekzilfitalat etkilenimini azaltmak için alınabilecek önlemler sıralanmıştır.

Anahtar kelimeler: fitalat, çocuk, sağlık, çevre, endokrin bozucu.

Günümüzde hastalık yükünün üçte biri çevresel kaynaklıdır. Bu oran gittikçe de artmaktadır. Çevresel nedenler arasında çevresel kirlilik her zaman önemli olmuştur. Daha önceki yıllar çevresel kirlilik kaynağı denince ilk akla gelen mikrobiyolojik etkenlerdi. Günümüzde bu etkenlerin bir kısmı ile başarılı bir mücadele yapmak mümkün iken, bir kısmı halen önemini korumaktadır. Bunun yanında son yıllarda kimyasal kirlilik de önemli bir çevresel sorun olarak karşımıza çıkmakta ve önemini her geçen gün artırmaktadır. Günümüzde eskiden olmayan pek çok çeşit kimyasal madde vardır. Bu maddelerin pek çoğunun özellikle uzun süreli karşılaşma sonucu insan sağlığı üzerinde

oluşturabileceği sağlık etkileri tam olarak bilinmemektedir. Etkiler önce hayvanlarda gözlenmekte ve daha sonra insanlarda da ortaya çıkmaktadır. Bu maddelerin hemen her organ sistemi üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir.¹

Bu çevresel faktörler içinden ekzojen olarak alınıp endokrin fonksiyonları ve dengeyi bozan, doğal ya da sentetik maddelere endokrin bozucular denir. Endokrin bozucular hormonlara agonist ve-veya antagonist etkiler yaparlar. Bu etki, hormonun ya üretimine veya transportuna etki ederek, ya hormon reseptörüne bağlanarak veya metabolize olması ve atılmasını değiştirerek ortaya çıkabilir.

Endokrin bozucu ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, tek veya karışım maddeler ile karşılaşma durumuna göre endokrin bozucuların etkileri değişebilmektedir. Bu açıdan en hassas dönemler gebelik, süt çocuğu ve pubertedir. Gebelikte endokrin sistemin işlevini bozan çeşitli kimyasal maddelerle karşılaşma; fetusun endokrin sistemini etkileyerek, çok sayıda gelişme bozukluğuna sebep olmaktadır. Bu kimyasal maddelerin çoğu plasentada etkisiz hale getirilemezler. Kimyasal maddelerin miktarı ne kadar fazla olursa, ortaya çıkan gelişim bozukluğunun derecesi de o kadar ağır olmaktadır. Gebelik döneminde karşılaşılan endokrin bozucular; doğum ağırlığını, boyunu ve endokrin bezlerin çalışmasıyla ilgili eşik değerleri değiştirebilmektedirler. Bu maddeler büyümenin hızlı olduğu başka bir dönem olan pubertede de özellikle hormonal değişikliklere neden olarak erken ergenlik, jinekomasti gibi istenmeyen hastalıklara yol açabilmektedir^{2,3}.

Avrupa Birliğinin 2002 yılında yayınladığı endokrin bozucular ile ilgili raporunda yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına zararı net olarak gösterilmiş 60 madde bulunmaktadır. Bu maddeler arasında fitalatlar da yer almaktadır. Bu yazıda plastikleştirici bir madde olan fitalatların özellikle bunlar arasında en çok kullanılan türevi olan di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHP)'in çocuk sağlığına etkileri tartışılacaktır.

Fitalatlar, endüstride 1920 yıllarından beri birçok alanda kullanılan insan yapımı kimyasal maddelerdir. Yapısı 1,2-benzendikarboksilik asidin dialkil veya alkil/aryl esterleridir. Renksiz, kokusuz (veya az kokulu) yağlı sıvılardır. Sudaki çözünürlükleri azdır, yağda iyi çözünürler. Beraber kullanıldığı madde ile kimyasal bir bağ yapmadıkları için stabil değillerdir. Özellikle yüksek ısıda kolaylıkla ayrılabilirler, buharlaşabilirler.

Molekül yapısında farklı sayıda alkol esteri ve dallanma yapıları farklı amaçlar için farklı fitalatlar üretilmiştir. Bunlar içerisinde en çok kullanılanlar di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHP), diisodesil fitalat ve diisononil fitalat ve daha düşük molekül ağırlıklı olan dietil fitalat ve dibutil fitalattır. DEHP'nin yüksek etkinliği ve düşük maliyeti olması kullanımının diğer fitalatlardan daha fazla olmasının ana nedenidir⁴.

Endüstride 1920 yıllarında kullanılmaya başlanan bu maddenin 1950 yıllarından itibaren polivinil klorürün (PVC) üretilmesi için kullanılması tüketimini daha da artırmıştır. Tüm dünyada yıllık DEHP üretimi yaklaşık iki milyon tondur⁴.

DEHP, plastik maddeler (özellikle PVC) üretilirken bu maddelerin esnekliğinin ve dayanıklılığının artırılmasını sağlar. Endüstride çok değişik amaçlarla kullanılmaktadır: kişisel bakım ürünleri (parfümler, losyonlar ve kozmetiklerde boya veya koku tutucu olarak); boyalar (film ya da parlaklık vermek için), endüstriyel plastikler (yer veya duvar kaplama, pencere üretimi, araba iç döşemesi, plastik borular, bakır ve diğer tellerin kaplanması), özel tıbbî aletler ve malzemeler (kan torbası, intravenöz sıvı ve total parenteral beslenme torbaları, infüzyon setleri) en fazla oranda DEHP olmak üzere farklı fitalatlar içermektedir.

Günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan fitalatların insan sağlığına olumsuz etkileri son yirmi yıldır yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. En sıklıkla maruz kalınan fitalatın DEHP olması, bu fitalatın etkilerinin diğer fitalat türevlerine oranla çok daha fazla araştırılması gerekliliğini beraberinde getirmiştir. Yazının bundan sonraki kısmında devamında DEHP'nin özellikleri, hayvan ve insan sağlığına etkileri tartışılacaktır.

Di-(2-etilhekzil) fitalat (DEHP)

DEHP en sıklıkla kullanılan fitalattır. Formülü C₂₄H₃₈O₄ tür. İlk kez 1939'da Amerika Birleşik Devletleri'nde üretilmeye başlanmıştır. Asıl kullanım alanı (%95) PVC üretimidir. PVC içinde %1-40 oranında yer alır. İlk yıllarda PVC ürünlerinin %50'sinden fazlasında kullanılırken, bu miktar son yıllarda azalmıştır. DEHP'nin 2000'li yılların başında insan sağlığına olumsuz etkilerinin belirlenmesi ile özellikle yemek paketi kapları, bebek çingirak ve dış kaşıyıcıları ve bebek oyuncaklarında kullanımı Avrupa ve Amerika genelinde yasaklanmıştır.

DEHP üretim, kullanım ve imha edilme safhalarının hepsinde doğaya da karışmaktadır. Bu nedenle maddenin önemli bir kısmı yiyeceklerde, iç oda havasında ve toprakta bulunmaktadır. Omurgasız hayvanlarda, balıklarda, bitkilerde biyolojik birikimi olur. Ancak daha gelişmiş hayvanlarda ve insanlarda metabolize olduğu için biyomagnifikasyon görülmez⁵.

Tablo I. Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan günlük DEHP alımı.

Yaş grubu	Günlük DEHP alımı (ortanca, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)
Erişkin (20-70 yaş)	8.2
Genç (12-19 yaş)	10
Çocuk (5-11 yaş)	18.9
Oyun çocuğu (7 ay-4 yaş)	25.8
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Mama	5.0
Anne sütü	7.3

Tablo Kaynak 9'dan alınmıştır.

İnsanların DEHP ile en sıklıkla etkileniminin olduğu durum besinler yoluyla. Besinler, üretimi, paketlenmesi ve saklanması sırasında plastik materyal ve dolayısıyla da DEHP ile birçok kez kontamine olmaktadır. Birçok besin maddesinde DEHP'nin varlığı tespit edilmiş olsa da, belirgin lipofilik özelliği nedeniyle süt ürünleri, balık, et, zeytin ve çiçek yağı gibi yağlı besin maddelerine geçiş daha fazla olmaktadır. Anne sütünde ve mamalarda da bulunduğu gösterilmesi ile bu maddeyle etkilenimin hayatın ilk yıllarında başladığı belirlenmiştir.

Besinlerden sonra en sıklıkla etkilenim ortam havasından olmaktadır. DEHP aerosol partiküllere kuvvetlice yapışır. Ev ortamında bulunan tozlarda DEHP varlığı belirlenmiştir. Suda çözünürlüğünün az olması ve düşük buhar basıncı nedeniyle açık havada ve suda daha az miktarlarda bulunmaktadır.

Diğer bir vücuda alım şekli ise tıbbî tedaviler sırasında doğrudan kana karışma şeklinde olmaktadır. Tıbbî malzemeler ve teknik araçların plastik özellikte olan kısımlarında en sıklıkla kullanılan fitalat türevi DEHP'dir. Özellikle bebeklik döneminde yoğun bakım ünitelerinde yatan (damar yolu ile kan, trombosit veya total parenteral beslenme alımı gibi), mekanik ventilatöre bağlanan ve diyalize giren hastalarda kan DEHP düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir^{6,7}. Yapılan çalışmalarda her kan transfüzyonu ile 3300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3.3 mg/kg) DEHP etkilenimi olabildiği belirtilmiştir. Bu miktar, yağ içeren damardan beslenme ürünlerinin verilmesi sırasında daha fazla olmaktadır⁷. Plastik materyal üretilen ve DEHP in kullanıldığı fabrikalarda özellikle solunum yolu ile günlük kilogram başına 700 μg kadar DEHP'nin vücuda alınabildiği belirtilmektedir.

Yapılan bir çalışmada diyalize giren hastalarda 457 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kadar etkilenim olabilmektedir⁸.

İnsanlar intrauterin yaşamdan başlayarak ömürleri boyunca bu maddeyle etkilenmektedirler. İnsanların ne kadar fitalatla karşılaştığı, temas ettiği maddelerdeki fitalat miktarı, o madde ile olan günlük temas ve insanların günlük aktivitelerinin hepsi ile beraber matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Bu türde hesaplamalar subjektif ve hataya açık olabilmektedir. Yaş gruplarına göre tahmini günlük DEHP alımı Tablo I'de gösterilmiştir⁹. Bu çalışmalarda üretim ve tüketim şekillerinde ülkeler arası farklılıklar olması nedeniyle farklı sonuçlar olmaktadır.

Bu bilgiler ışığında toplumun her yaş grubu dahil edilince ortalama günlük insanların kilo başına 3-30 μg DEHP 'e maruz kaldığı hesaplanmaktadır. Bu hesaba işte etkilenim, tıbbî etkilenim ve çocukların plastik oyuncaklar ile teması dahil edilmiştir. Bu değeri en fazla etkileyen oral yolla alınan besin maddeleri olmaktadır⁸⁻¹⁰. Amerika Çevre Koruma Örgütü ve Avrupa Birliği sırasıyla ortalama 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve 37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ günlük DEHP alımının tolere edilebilecek değerler olduğunu açıklamışlardır^{11,12}. Amerika Birleşik Devlet'lerinde ölçülen bazı besin maddeleri ve çevresel DEHP konsantrasyonları Tablo II ve III'de belirtilmiştir⁹.

Süt çocuğu ve oyun çocuklarında (0.5-4 yaş arası) kilogram başına günlük DEHP alımı daha yüksek olmaktadır. Bu grubun kilo başına daha fazla kalori tüketmesi, diyetinde daha fazla süt ürünleri ve yağlı besinler olması, dakikada yaptığı solunum sayısının erişkinlerden daha fazla olması ve plastik oyuncakları özellikle ağza götürerek temas nedeniyle etkilenimin daha fazla olduğu düşünülmektedir¹⁰. Yaş ilerledikçe etkilenim azalmaktadır.

Tablo II. Besin maddelerinde bulunan DEHP miktarları (mg/g).

Besin maddeleri	Ortanca (alt-üst değer)
Meşrubatlar	0.043 (0.006-1.7)
Tahıl	0.05 (0.02-1.7)
Yumurta	0.12 (<0.02-0.11)
Balık	0.001 (0.00005-üst aralık ?)
Meyveler	0.02 (<0.02-0.11)
Sebzeler	0.048 (0.0098-2.2)
Tohumlar	0.14(<0.1-1.5)
Et, işlenmemiş	0.05(<0.01-0.8)
Et, işlenmiş	0.45(<0.1-4.32)
Süt	0.035(<0.005-1.4)
Kabuklu kuru yemiş ve baklagiller	0.045(<0.08-0.8)
Kümes hayvanları	0.9(0.05-2.6)
Çocuk maması(toz)	0.12 (<0.012-0.98)
Çocuk maması (sıvı)	0.006(<0.005-0.15)
Anne sütü	0.062(0.01-0.6)

Kaynak 9'dan alınmıştır.

Di-2-(etilhekzil) fitalatın biyotransformasyonu

DEHP'ye ait yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çalışılması etik olarak mümkün değildir. Sadece kazara bu madde ile karşılaşan veya gönüllü olarak alan kişilerde çalışmalar yapılabilmektedir. Bu nedenle DEHP'nin metabolik yolağıyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. Asıl temas yolunun ağız yolu olması (%90) nedeniyle bu konuda çalışmalara daha sıklıkla rastlanılmaktadır¹³.

Emilim

İnsanlarda ağızdan alınan DEHP'nin gastro-intestinal sistemden yaklaşık %20-25'inin emilebildiği düşünülmektedir. Deriden emilim azdır. Hayvan çalışmalarında ağızdan, deriden ve solunum yolu ile emilebildiği gösterilmiştir⁶. Doğrudan kan yolu ile alım ise tıbbî tedaviler sırasında kullanılan alet veya kan torbaları ile transfüzyon sonrasında olabilmektedir. Ağızdan

alınan DEHP incebağırsakta özellikle pankreatik lipazlar ile hidroliz edilerek veya esterifiye edilerek eşit oranda MEHP (monoetil hekzil fitalat) veya 2-etilhexanole çevrilerek emilir. Hayvan deneylerinde farklı hayvan türlerinde farklı derecelerde emilim olabileceği, genç hayvanlarda yaşlılara göre bağırsaktan emilimin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda çok fazla DEHP alımında bir miktar DEHP'nin direkt emilimi olabileceği belirtilmektedir. Lipaz enzimi az olanlarda DEHP'den MEHP veya 2-etilhexanole dönüşüm az olabileceği ve bu sayede daha az toksik madde emilimi olabileceği düşünülmektedir. Solunum yolu ile emilimin varlığını gösteren insan çalışması yoktur; ancak solunum cihazına bağlı süt çocukların idrar ve akciğer dokusunda DEHP saptanması, bu yol ile de emilim olabileceğini düşündürmüştür⁶.

DEHP'nin insanlarda deriden emilimine ait az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birçoğu hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte

Tablo III. Amerika Birleşik Devletleri'nde ölçülen çevresel DEHP düzeyleri.

	Ortalama	Ortanca
İçme suyu (µg/L)	0.55	0.55 (0.16-170)
Yağmur suyu (µg/L)	0.17	0.17 (0.004-0.68)
Toz (g/kg)	3.24	Ortancası bilinmiyor(2.38-4.1)
Dış ortam havası (ng/m ³)	5.0	2.3(<0.4-65)
Kapalı ortam havası (ng/m ³)	109	55 (20-240)
Toprak (µg/kg)	0.03	Ortancası bilinmiyor (0.03-1280)

Kaynak 9'dan alınmıştır.

DEHP'nin insanlarda özellikle etanol varlığında deriden emiliminin olabileceği belirtilmektedir. Gönüllü kişilerde yapılan bir çalışmada, bu kişilerin ön koluna 24 saat boyunca etanol içinde çözünür halde radyonükleer DEHP uygulanmış ve maddenin %1.8'inin emildiği ve yaklaşık yedi gün boyunca idrar ile atılımının olduğu gösterilmiştir⁶.

DEHP'nin doğrudan olarak kana karışması, sıklıkla plastik torbalar içindeki kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında olmaktadır. Kanda eliminasyonunun çok kısa zamanda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Trombosit transfüzyonu sonrasında yarı ömrü ortalama 28 dakikadır. Hemodiyalize giren kişilerde ise DEHP'nin yarı ömrü 5-7 saattir^{6,7}.

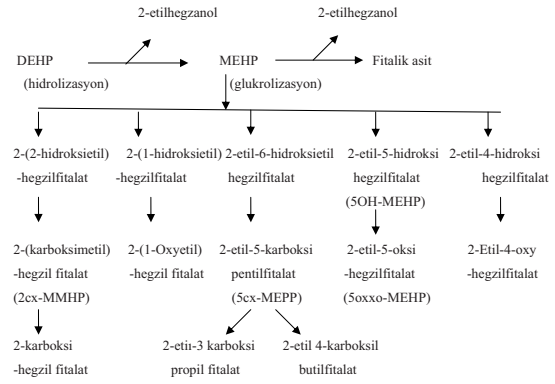
Dağılım

İnsanlarda yapılan otopsielerde yağ dokusunda ve böbrek dokusunda DEHP'nin varlığı gösterilmiştir. Lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokusunda depolandığı düşünülmektedir¹⁴. Gebe hayvanlara DEHP uygulaması ile yavrularında doğuştan malformasyonların görülmesi plasental geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Anne sütüne de geçiş gösterilmiştir⁷.

Fitalatların %80'i kanda lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Albümin ile zayıf bağ yapar. Ana metabolit MEHP, lipoproteinlere bağlanmaz, serbest halde veya albumine bağlı halde bulunur. Fare deneylerinde tek doz, işaretlemiş intravenöz DEHP uygulamasından 24 saat sonra, madde metabolitlerinin idrar ve dışkı ile atıldığı gösterilmiş, safra yolunda da bu maddenin bulunabileceği belirtilmiştir⁶.

Metabolizma ve eliminasyon

DEHP incebağırsak ve pankreas başta olmak üzere karaciğer, böbrek, deri, akciğer ve plazmada bulunan lipaz enzimi ile ana metaboliti olan MEHP'ye dönüşür. MEHP'nin önemli bir kısmı ileri metabolizma ile farklı sayıda oksidatif reaksiyondan geçerek 30'dan fazla metabolite ayrılır (Şekil 1)¹⁵. Bu metabolitlerin yaklaşık %65'i glukuronik asit ile konjüge halde idrar yolu ile vücuttan atılır. Diğer metabolitler ve nonkonjüge DEHP dışkı yolu ile atılmaktadır. İnsanlarda dışkı ile atılan metabolitlere yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. DEHP'nin bir diğer metaboliti 2-etilhekzanol oksitlenerek 2-



Şekil 1. DEHP metabolizması ve bazı önemli metabolitleri (Kaynak 15'den alınmıştır).

etilhekzanoik asit ve bazı ketoasit türevlerine ayrılarak idrar ile atılır^{6,15}.

Toksik etkileri

DEHP'nin insanlardaki toksisitesini inceleyen çok az çalışma vardır. Bu madde ile temasın en fazla olduğu ve metabolizmasının en iyi bilindiği yolun ağız yolu ile alım olması nedeniyle hayvan ve insan çalışmalarında çoğunlukla bu yol ile alımla ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Fetal etkilenim

İnsanlarda ağız yolu ile alımla ilgili bir çalışma yoktur. Fare ve sıçanlarda gebelik döneminde DEHP'nin ağız yolu ile alımı sonucunda gelişimsel etkilenme ve teratojenik etki gösterilmiştir. Bu etkiler düşük doğum ağırlığı, artmış düşük riski, hidronefroz, kardiyovasküler malformasyon ve kuyruk anomalileridir.^{6,13} Daha çok iskelet ve nöral tüpte etkilenme olduğu gösterilmiş, bu konuda 2-etilhekzanoik asit'in (DEHP'nin metaboliti) sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üreme sisteminde de gelişimsel anomaliler olmaktadır.

İtalya'da 2003 yılında Latini ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı bir çalışmada 84 yenidoğanın kordon kanında serum DEHP ve MEHP düzeyleri incelenmiştir. Yenidoğanların ortalama gebelik yaşı 38.4²⁷⁻⁴⁴ hafta ve doğum ağırlıkları 3220 (1150-4350) gr olarak belirtilmiştir. Altmış beş (% 77) bebeğin kanında DEHP ve MEHP saptanmıştır. Doğum haftası, MEHP pozitif olanlar bebeklerde daha düşük olarak bulunmuştur. Düşük doğum haftasının

DEHP'nin indüklediği intrauterin enflamatuvar süreçler nedeniyle olabileceği belirtilmiştir¹⁶.

Üreme sistemi üzerine etkisi

DEHP ile uzun süre etkilenim sonunda en önemli toksisite belirtileri üreme sisteminde görülmektedir. Birçok hayvan çalışmasında azalmış testis ağırlığı ve tübüler atrofi ile testislerin primer hedef doku olduğu gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁹. DEHP'nin ilk hedefi spermatogenezin başladığı ve devam ettirildiği Sertoli hücreleridir⁶. Asıl etki DEHP'nin ilk metaboliti olan MEHP ile ortaya çıkmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda ise Leydig hücre gelişim ve fonksiyonuna da olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir²⁰. Üreme sisteminin diğer parçaları olan vezikula seminalis, epididymis ve prostat bezinin de ağırlıklarında azalmaya neden olmaktadır²¹. Üreme sistemine toksik etkilerin en fazla görüldüğü dönem, gelişim ve matürasyonun olduğu intrauterin dönem ile pubertal dönemdir. Pubertal hayvanlar erişkin hayvanlara göre testiküler toksisiteye daha duyarlıdır^{22,23}. Puberteden önce DEHP teması kesilirse değişiklikler geri dönüşümlü olabilmektedir.

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde DEHP uygulanan sıçanların yavrularında penil morfolojik anomaliler (hipospadias), inmemiş testis, testiküler ve epididimal atrofi veya agenesis, küçük veya hiç olmayan aksesuar cinsiyet organları, anogenital mesafede azalma, kalıcı meme büyümesi veya kadınsı meme başı gibi androjen hassas organlarda etkilenim olduğu gösterilmiştir²⁴. Bazı yazılarda DEHP'nin androjen reseptör antagonisti özelliğine bağlı olmaksızın, in utero fetal testosteron düzeylerini azaltması özelliği nedeniyle bu tip etkilere neden olabileceği belirtilmektedir²⁵.

Başka bir çalışmada da DEHP etkilenimi olan sıçanların intrauterin ve postnatal testis boyutlarının ve testosteron seviyelerinin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır²⁶. Hayvanlarda özellikle gelişim döneminde görülen DEHP'nin antiandrojenik etkilerinin daha çok testis dokusunda zedelenme sonucu intrauterin testosteron eksikliğine yol açmasına bağlı olabileceği, androjen reseptörleri üzerine belirgin bir etkisi olmadığı düşünülmektedir^{9,27}.

İnsanlarda üreme sistemi üzerine etkilerini araştırabilmek için yapılan en önemli

çalışmalardan birisi 1997-2001 yılları arasında Finlandiya ve Danimarka'da yapılmış olan bir çalışmadır. İnmemiş testis prevelansı, coğrafi dağılım ve risk faktörlerini belirlemek için annelere anket uygulanmış ve DEHP ve bazı fitalatların günlük tahmini alımları hesaplanmıştır. Ayrıca doğumdan sonra 1-3 ay içinde anne sütü, anne ve bebekten kan örnekleri toplanmıştır. Anne sütündeki MEHP ve diğer fitalatların monoesterleri ile kriptorşidizm arasında ilişki bulunamamış ve luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), serbest testosteron, cinsiyet hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve inhibin ile MEHP arasında bir ilişki gösterilememiştir²⁰.

Anogenital açıklık ve fitalat monoesterleri arasındaki ilişkinin incelendiği ve 2-36 ay arasında toplam 134 çocuk üzerinde yapılan bir diğer çalışmada²⁸ idrarda bakılan dokuz fitalat monoesteri (üç tanesi DEHP'nin metaboliti) arasından dört fitalat monoesteri düzeyleri ve anogenital açıklık arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Fakat MEHP ile anogenital açıklık arasında bir ilişki bulunamamıştır. Örneklem grubunun dar olması nedeniyle ilişkinin gösterilememiş olabileceği belirtilmiştir.

DEHP ile dişi hayvanlar ve kadınlar üzerinde yapılan daha az çalışma bulunmaktadır. DEHP, granüloza hücrelerinden östradiol salınımını etkileyerek anovulatuvar sıklusa neden olmaktadır. İleri çalışmalarda granüloza hücrelerinin in vitro kültür çalışmalarında MEHP'nin testosterondan östradiole dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini suprese ettiği gösterilmiştir. Östradiol üretimindeki bu supresyon da FSH'nin artmasına böylece ovulasyon için gerekli olan LH doruğunun oluşmamasına neden olmaktadır. DEHP ve MEHP dişi sıçanlarda hipoöstrojenik, hipoprogestinek, anovulatuvar sıkluslara neden olmaktadır. Ancak 13 haftalık yüksek dozda DEHP verilen farelerin over, uterus veya vajinasında belirgin bir değişiklik görülmemiştir⁶.

Cobellis ve arkadaşlarının²⁹ 2003 yılında İtalya'da yaptıkları vaka kontrollü bir çalışmada histolojik olarak gösterilmiş 35 endometriosis vakasının plazma DEHP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile endometriosis patogenezinde rol oynadığı düşünülen östrojen reseptör aktivasyonunun DEHP tarafından uyarılmış olabileceği belirtilmiştir.

Reddy ve arkadaşlarının³⁰ yaptığı bir çalışmada ise endometriosis tanısı almış 49 infertil kadın ile infertilitesi olan, ancak endometriosis dışında hastalıkları olan benzer yaşlarda 38 kadın (kontrol 1) ve benzer yaşlarda sağlıklı 21 kadından oluşan (kontrol 2) grupla bir çalışma yapılmıştır. Bütün gruplardan kan DEHP ve diğer bazı fitalat değerleri ölçülmüştür. Sonuçta DEHP değeri endometriosis olan grupta anlamlı olarak diğerlerine göre yüksek bulunmuştur (DEHP $r = +0.44$, $p < 0.0014$). DEHP'nin endometriosis etiyolojisinde rolü olabileceği bir kez daha belirtilmiştir³⁰.

Sonuç olarak, DEHP ile etkilenim sonucunda öncelikle üreme sisteminin etkilenebileceği ve DEHP'nin anti-androjenik ve/veya östrojenik etkilerinin olabileceği insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

Semen kalitesi

Hayvan çalışmalarında fitalatların sperm sayısında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir³¹. MEHP'nin insan sperm DNA'sına toksik olduğunu gösteren in vitro çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak Hauser ve arkadaşları³² beş yıl boyunca infertilite nedeniyle hastaneye başvuran 463 kişinin kanındaki DEHP, di(n-butil) fitalat, dietil fitalat, dimetil fitalat gibi fitalatların düzeyleri ile sperm konsantrasyonu, motilite ve morfolojisi arasındaki ilişkiyi incelemiştir; ancak DEHP ile sperm parametrelerindeki değişiklikler arasında bir ilişki gösterememiştir. Sadece bir başka fitalat metaboliti olan mono-butil fitalat ile ilişki kurulabilmiştir³².

Testiküler kanser

Hayvan çalışmalarında uzun süreli DEHP alımının sıçanlarda testis kanserine yol açabileceği gösterilmiştir³³. İnsanlarda şu ana kadar yapılan iki çalışmada da DEHP etkilenimi ile testis kanseri arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir⁹.

Endokrin sistemi üzerine etkisi

İnsanlarda ağız yolu ile alım sonrasında etkileri inceleyen bir çalışma yoktur. Ancak bu konuda sıçanlar üzerinde yapılan üç ayrı çalışmada DEHP'nin tiroid yapısını ve aktivitesini değiştirebileceği belirtilmiştir⁶.

Her ne kadar bu değişikliklerin klinikteki önemi tam olarak bilinmese de, erkek sıçanlarda

2000 mg/kg/gün DEHP uygulaması ile 3, 7, 21. günlerde bakılan serum tiroksin (T4) düzeyleri düşük saptanmış, ancak serum triiodotironin düzeylerinde bir etkilenme olmamıştır³⁴. Bu çalışmada değerlendirilen tiroid dokusunun elektronmikroskopik incelemesinde lizozomlarda belirgin sayı ve boyut artışı saptanmıştır. Ayrıca golgi cisimciğinde genişleme ve mitokondrial zedelenme de gözlenmiştir. Bu değişikliklerin tiroid hiperaktivitesine işaret ettiği düşünülmüştür. Üç ay DEHP ile beslenen erkek sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada da tiroid dokusunda benzer değişiklikler saptanmıştır³⁵. Buna rağmen sıçanlarda hipertiroidinin klinik belirtilerinin görülmediği belirtilmiştir.

Endokrin sistemi ilgilendiren başka bir organ olan adrenal bezlerle ilgili yapılan bir çalışmada tek seferde 5000 mg/kg veya 1.500 mg/kg /gün toplam 14 gün DEHP verilen sıçanların adrenal ağırlıklarında bir değişiklik gözlenmemiştir (36). Diğer bir çalışmada ise iki yıl boyunca 647 mg/kg/gün DEHP verilen sıçanlarda ön hipofiz bezinde hipertrofi gözlenmiştir²⁰.

Erkeklerde östrojenin önemli miktarı adrenal bezlerden ve az bir miktarı testislerden salgılanan androstenedionun dokularda aromataz enzimi ile östrojene çevrilmesi ile oluşur. Yapılan bir hayvan çalışmasında DEHP'nin beyin hücrelerinde bulunan aromataz enzimini düşük dozlarda baskıladığı, yüksek dozlarda ise uyardığı saptanmıştır²².

Pubertal gelişim üzerine etkisi

Colon ve arkadaşlarının³⁷ 2000 yılında Porto Rico'da yaptığı bir çalışmada prematür telarş görülen kız çocuklarının kan fitalat düzeylerini değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya yaşları altı ay ile sekiz yıl arasında değişen (ortanca 20 ay) toplam 41 kız ile sağlıklı (telarş ve prematür cinsel gelişimi olmayan) benzer yaş aralığında 35 kontrol vakası alınmıştır. Prematür telarş olan grubun DEHP ve MEHP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda da DEHP'nin bilinen östrojenik ve antiandrojenik etkinliğinin gelişim çağındaki kızlarda meme büyümesine neden olabileceği belirtilmiştir.

Çinli bir araştırmacı grup tarafından, 2007 yılında yapılan başka bir araştırmada ise, 110 puberte prekoksulu kız çocuğu ile 100 sağlıklı kız

çocuğundan oluşan kontrol grubunda DEHP düzeyleri incelenmiş, kontrol grubuna göre puberte prekoksli kız çocuklarında DEHP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca DEHP düzeyi yüksek olanların over ve uterus boyutlarının daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu duruma büyümenin hızlı olduğu bir dönemde fetalatlarla temasın bazı açıklanamayan östrojenik veya anti-adrojenik etkilerin nedeni olabileceği düşünülmüştür³⁸.

En son 2009 yılında yayınlanan bir makalede ise 30 prematür telarşlı kız ile 26 santral puberte prekoz ve 33 kontrol vakasında idrarda fetalat atımı değerlendirilmiş ve prematür telarşlı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. (95.5 ± 134 ng/ml ve 26.4 ± 30 ng/ml; $p < 0.005$). Çalışmanın sonucunda prematur telarş gelişimi ile fetalatların ilişkili olabileceği tartışılmıştır³⁹.

Diğer bir çalışmada ise, yenidoğan döneminde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) tedavisi almış ve bu nedenle yüksek miktarda DEHP ile karşılaşmış olabileceği düşünülen, şu anki yaşları 14-16 arasında değişen 13 erkek, altı kız adolesanın, pubertal gelişimleri, büyüme eğrileri, LH, FSH, testosteron (erkeklerde), östradiol (kızlarda) değerlerinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda az sayıda vaka ile yapılmış bir çalışma olsa da yenidoğan dönemindeki etkilenimin pubertal döneme belirgin etkisi olmayacağı öngörülmüştür⁴⁰.

Yakın dönemde yapılmış başka bir çalışmada da DEHP'nin meme kanseri hücrelerinde tamoksifen ile indüklenen apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir⁴¹. Bu çalışma sonucunda DEHP'nin östrojen reseptörleri ile etkileşerek tamoksifen ile indüklenen apoptozu baskılayabileceği gösterilmiş ve meme kanseri nedeniyle tamoksifen tedavisi alan kadınların kozmetik ürünlerini daha az kullanmaları önerilmiştir. Jinekomasti tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biri tamoksifendir. Bu bilgiden de yola çıkarak yaptığımız bir çalışmada 39 pubertal jinekomasti vakası ile 20 kontrol vakasının plazma DEHP ve MEHP düzeyleri incelendi ve plazma DEHP ve MEHP düzeyi pubertal jinekomasti grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$) [sırası ile DEHP 4.66 ± 1.58 ve 3.10 ± 0.90 ng/ml (OR ≈ 2.77 , %95 CI 1.48- 5.21, $p < 0.001$); MEHP 3.19 ± 1.41 ng/

ml ve 1.39 ± 0.36 ng/ml (OR ≈ 24.76 , %95 CI 3.5- 172.6, $p < 0.001$)]. Plazma DEHP düzeyleri ile plazma MEHP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($r = 0.58$, $p < 0.001$). DEHP düzeyi yüksek olan pubertal jinekomasti hastalarında ve kontrol grubunda plazma DEHP düzeyleri ile hastaların boy, ağırlık, vücut kitle indeksi yüzdesi, testis hacmi ve penis uzunluğu ile ilişkisi saptanmadı. Aynı zamanda pubertal jinekomasti hastalarının meme büyüklükleri ile plazma DEHP düzeyi arasında da ilişki bulunmadı. Pubertal jinekomasti grubundan bazı hastalarda incelenen, jinekomastiye etki edebilecek hormonlardan LH, FSH, östradiol, prolaktin, TSH, DHEAS, serbest ve total testosteron düzeyleri ile plazma DEHP ve MEHP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı⁴². Her iki grubun olası DEHP içeren maddeler ile etkileniminin sorgulandığı anket sonuçlarına göre ise gebelik döneminde eldivensiz bulaşık yıkamak ve haftada ikiden fazla çips tüketimi jinekomasti riskini artırmaktadır. Ancak bu maddelerin tüketimi ile DEHP ve MEHP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Vaka sayısının az olması, verilen cevapların subjektif olması, geçmişe yönelik sorular da hatırlamanın net olamayabileceği, kullanılan ürünlerde DEHP düzeyinin bilinmemesi, anket sonuçlarına etki etmiş olabilir⁴³. Bu çalışma ile antiandrojenik ve/veya östrojenik etkisi olan DEHP'nin pubertal jinekomasti etiolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür⁴².

Vücut ağırlığına etkisi

Ağız yolu ile alım sonrası insanların kilo değişiklikleri üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak bildirilen birçok hayvan çalışmasında ağırlık alımını azalttığı yönünde çalışmalar vardır. Birçok çalışma kemiricilerde yapılmış olup beş gün veya daha uzun sürede 1000 mg/kg/gün dozunda DEHP alan hayvanlarda kilo kaybı görülmüştür^{6,23,44}. Kontrol grubu ile aralarında kilo alımı veya sonuçta ulaşılan ağırlıklar arasında %10'dan daha fazla bir fark saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Benzer durum marmoset türü maymunlarda⁴⁵, domuzlarda^{6,46}, ve tavşanlarda⁴⁶ da görülmüştür.

Bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde besin tüketimi izlenememiştir. Bu

yüzden kilo kaybının DEHP'li besin alımının az olmasına mı (DEHP' li yemlerin tadını beğenmedikleri için mi? nörolojik olarak iştahsızlık mı?) veya vücut metabolizmasının fazla çalışmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir.

Kardiyovasküler sistem üzerine etki

İnsanlarda ağız yolu ile alım sonrasında kardiyovasküler sistemin değerlendirildiği bir çalışma yoktur⁶. İnsan kalp kasının kasılmasının incelendiği in vitro çalışmalarda atrial trabekula üstünde MEHP'nin doz bağımlı negatif inotropik etkisi olduğu belirtilmiştir^{47,48}. Bu sonuç yüksek dozlarda serum MEHP düzeylerinin kardiotoksositeye neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer bir çalışmada ise ECMO aletine bağlı 18 süt çocuğunun plazma DEHP seviyeleri çok yüksek saptanmış olmasına rağmen kardiyak fonksiyonlarında etkilenme gözlenmemiştir⁴⁹.

Solunum sistemi üzerine etkisi

İnsanlarda ağız yolu ile alım sonrasında solunum sistemi etkisi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Özellikle evlerde duvar ve yer kaplama ürünlerinde DEHP içeren PVC ürünleri kullanılmaktadır. İç mekanda DEHP ev tozlarında ve ev içi havasında saptanmıştır⁵⁰.

PVC ürünlerinden ortaya çıkan fitalatlar hava yolu enflamasyonuna ve artmış bronşial obstrüksiyona–astıma yol açabilirler. Ana metabolit MEHP'nin sıçanlarda bronşiyal duyarlılığı artırdığı belirtilmiştir⁷. Başka bir çalışmada da MEHP'nin prostaglandinler ve diğer bazı enflamatuvar mediyatörlere benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁵¹.

Evlerde bulunan bazı maddelere solunum yolu ile temasla, hava yolu obstrüksiyonu ve astım ilişkisini göstermeye yönelik bazı epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Jaakkola ve arkadaşları⁵² evinde PVC kaplı zemini olan ve bir veya daha fazla odasında duvar kâğıdı olanların, evinde tahta veya parke zemini olan, tavan ve duvarı boyalı olanlara göre daha fazla astım riski altında olduğunu belirtmişlerdir. 2000 yılında yapılan diğer bir çalışmada, 1-7 yaş arası 2568 Finli çocukta plastik duvar maddeleri ile solunum sağlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda alt solunum yolu obstrüksiyon semptomları ile plastik

duvar maddeleri arasında ilişki gösterilmiş, ancak üst solunum yolu semptomları ile ilişki kurulamamıştır⁵³.

Bornehag ve arkadaşları⁵⁴ tarafından 2004 yılında 1-6 yaşları arasında toplam 10852 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, alerjik semptomlar ile ev tozlarındaki fitalat düzeyleri arasında ilişki belirtilmiştir.

Nielsen ve arkadaşlarının⁵⁵ PVC üretilen bir işyerinde ortalama sekiz yıldır çalışan (1-21 yıl) 44 kişilik küçük bir grup ile beş tane sağlıklı laboratuvar çalışanı üzerinde yaptığı bir çalışma sonucunda PVC üretilen işyerinde çalışanlarda artmış periferik nöropati, obstrüktif akciğer hastalığı ve azalmış akciğer fonksiyon kapasitesi gözlenmiştir. Vaka grubunun az olması bu çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.

Gastrointestinal sistem üzerine etkisi

İnsanlarda ağız yolu ile akut yüksek dozda alımlarda, şu ana kadar, tek seferde, 5 ile 10 gr DEHP içen iki kişide sadece hafif karın ağrısı ve ishal görülmüş, başka bulgu gözlenmemiştir. DEHP ile etkilenimde hiç ölüm vakası bildirilmemiştir¹⁷. Hayvan çalışmalarında da belirgin bir gastrointestinal etki belirtilmemiştir. Bir çalışmada diyetinde 3000 mg/kg/gün DEHP olan sıçanlarda 108 hafta sonunda pankreas dokusunda psödoduktal lezyonlar saptanmıştır⁵⁶.

DEHP, hayvanlarda en iyi bilinen nongenotoksik epigenetik karsinojendir; geri dönüşümlü olarak intersellüler 'gap junctional' iletişimi inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu etkisi dolayısıyla hücre çoğalması, farklılaşması ve programlı hücre ölümüne etkisi olabilmektedir⁵⁷. Sıçan ve fare çalışmalarında ağız yolu ile uzun süreli DEHP alımı ile hayvanların karaciğerlerinin ağırlığında artış, morfolojik değişiklikler ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler görülmüştür. Karaciğerdeki büyümenin nedeni hepatosit hipertrofisi ve hiperplazisidir. Karaciğerlerin morfolojik incelemelerinde peroksizomların karaciğer hücrelerinde sayı ve büyüklüklerinde artış görülmüştür. Peroksizomlardan salınan hidrojen peroksit miktarındaki artış oksidatif stres oluşturarak tümör oluşumuna yol açabilmektedir. Uzun süreli DEHP'nin ağız yolu ile alımı sonrasında sıçan ve farelerde karaciğerde adenom ve hepatosellüler kansere yol açtığı gösterilmiştir. İnsan hepatositlerinde ise DEHP'nin peroksisomlarda belirgin artışa

yol açmadığı belirtilmektedir. Bu konuda türler arası farklılık önem taşımaktadır⁶.

Hematopoetik sistem üzerine etkisi

İnsanlarda ağız yolu ile alım sonrası hematopoetik sistem etkilerinin incelendiği bir çalışma yoktur. On dört gün boyunca 500 mg/kg/gün dozunda DEHP verilen cynomolgus maymununda hematolojik bir değişiklik saptanmamıştır⁵⁸. Başka bir çalışmada ise 90 gün boyunca 200-1.900 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda DEHP içeren besinlerle beslenen sıçanlarda beyaz küre ve hemoglobin değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir¹⁷. Diğer bir çalışmada 13 hafta boyunca 375 mg/kg/gün DEHP verilen erkek sıçanlarda kırmızı kürelerde ve hemoglobin değerlerinde belirgin azalma olmuştur. Aynı sürede, ancak 37 mg/kg/gün dozunda DEHP verilen grupta kan değerlerinde belirgin bir değişim olmamıştır¹⁸. Bu nedenle hematopoetik sistem üzerindeki etkilerde süre ve dozun önemli olduğu belirtilmektedir.

Amerika Besin ve İlaç İdaresi tarafından yapılan bir açıklamada kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ameliyatlarda sırasında DEHP içeren aletlerin kullanımı sırasında trombosit agregasyonunun ve kompleman aktivasyonunun arttığı, PVC-DEHP içermeyen malzemelere geçildiğinde bu değerlerde düzelme olduğu belirtilmiştir⁵⁹.

İmmünolojik ve lenforetiküler sistem üzerine etkisi

İnsanlarda ağız yolu ile alımına yönelik bir çalışma yoktur. Tek doz 5000 mg/kg DEHP verilen sıçanların timus ve dalağında histopatolojik bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir⁶⁰. Benzer sonuçlar 14 gün boyunca ağızdan 1500 mg/kg/gün dozda DEHP verilen sıçanlarda da elde edilmiştir⁶¹. Yaklaşık 104 hafta, 939 veya 1458 mg/kg/gün DEHP verilen farelerde dalak lenf nodları ve kemik iliğinde histolojik bir değişiklik saptanmamıştır^{6,62}.

Üriner sistem üzerine etkisi

İnsanlarda DEHP'nin ağızdan alımı sonrasında renal etkilenmenin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi sırasında hastalarda görülebilen polikistik böbrek hastalığı ile DEHP düzeyi arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir; ancak

bu konuda açık bir veri bulunmamaktadır^{63,64}. Hayvan çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 5-14 gün boyunca 1.000-1.200 mg/kg/gün ağızdan DEHP verilen sıçanların böbrek ağırlığında orta derecede bir artış gözlenmiştir⁴⁴. Diğer bir çalışmada sıçan ve maymunlara 14 gün süresince 2.000 mg/kg/gün DEHP verilmesi ile toplam böbrek ağırlığında hiçbir değişiklik görülmemiştir⁴⁵.

Otuz hafta boyunca 1.436 mg/kg/gün dozunda DEHP verilen hamsterlerde böbrek ağırlığında belirgin bir artış saptanmış; ancak histopatolojik incelemesinde belirgin bir değişiklik belirlenmemiştir⁶⁵.

Sıçanlarda DEHP ile kronik etkilenimi araştıran çalışmalarda her iki cinsiyette de böbrek ağırlığında ve renal tübül pigmentasyonunda bir artış belirlenmiştir. Ayrıca kronik ilerleyici nefropati oranı ve erkek sıçanlarda renal papillada minerilizasyon görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, idrar hacimlerinde, idrar kreatinin konsantrasyonunda, kreatinin klirensinde ve diğer idrar parametrelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir⁶.

Nörolojik sistem üzerine etkisi

Oral alımla ilgili bir insan çalışması yoktur. Üç yüz kırk dört sıçana 5000 mg/kg tek doz veya 1500 mg/kg/gün DEHP 14 gün boyunca verilmiş, otonomik, sensorimotor ve nöromusküler fonksiyonları değerlendirilmiştir. Belirgin bir nörodavranışsal toksisite gözlenmemiş, ancak 5000 mg/kg verilen grupta halsizlik, yorgunluk belirtileri gözlemlenmiştir⁶⁶. Başka bir çalışmada 14 gün boyunca 2000mg/kg/gün DEHP verilen maymunların beyin ağırlıklarında belirgin bir değişiklik gözlemlenmemiştir⁴⁵.

Yüz dört hafta boyunca 1000-1500 mg/kg/gün DEHP verilen fare ve sıçanların beyin dokusu, periferik ve spinal sinirlerinde histolojik değişiklik gözlemlenmemiştir^{6,62}. In vitro yapılan hayvan çalışmalarında nörohipofizyal sinir ucunda intraselüler kalsiyum artışı olduğu gösterilmiştir⁶⁷. Ancak canlı hayvanlarda gözlemlenen belirgin bir değişiklik olmaması nedeniyle nörotoksik etkisi olduğuna yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır⁶.

Milkov ve arkadaşları⁶⁸ 1973 yılında PVC reçinelerinin kullanıldığı suni deri üretim yerinde çalışan 147 çalışanda artmış toksik polinörit prevelansı saptamıştır. Bu üretim

yerinde işlemler sırasında aynı zamanda karbon monoksit, hidrojen klorür gibi başka kimyasal maddeler de ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden bu durumun sadece fitalatlara bağlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Yeni bir çalışmada da okul çağındaki çocuklarda idrarda fitalat metabolitlerinin düzeyleri ile dikkat dağınıklığı hiperaktivite bozukluğu bulguları arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁶⁹.

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde gelişimin en hızlı olduğu olduğu dönemler olan intrauterin, bebeklik ve pubertal dönemde en fazla etkilemin olduğu görülmektedir. Bu etkilenimlerin özellikle üreme sistemi olmak üzere vücutta ciddi ve kalıcı etkiler bırakabileceği düşünülmektedir. Günlük yaşantımızın birçok alanında plastik ürünlerin kullanıldığı ve plastik içeren maddelerin büyük çoğunluğunda DEHP olduğu düşünülürse ne kadar çok risk altında bulunduğu ortadadır.

Bu konu ile ilgili olarak plastik maddelerin yapımında kullanılan maddelerin tipi ve kullanım yerlerinin düzenlenmesini sağlayan yasalarda yeni düzenlemelerin yapılması ve daha bilinmeyen birçok etkisi olabileceği düşünülen bu maddeler ile karşılaşmanın en aza indirilmeye çalışılması gerekmektedir. Bu nedenle en azından bireysel olarak

-Besinlerin plastik maddelerle örtülmemesi ve plastik maddelerle temasının engellenmesi,

-Bebeklerin plastik ürünler çiğnemesinin engellenmesi (özellikle bazı tip emzik ve biberonlar),

- Plastik maddelere sarılı ve plastik kaplarda saklanan ürünlerin, özellikle mikrodalga fırında ısıtılmaması, seramik kapların bunların yerine tercih edilmesi,

-Plastik şişedeki anne sütü ve mamaların mikrodalga ile temasının engellenmesi,

-Özellikle bebeklik ve ergenlik döneminde kozmetik ürün kullanımının en aza indirilmesi ile önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Özmert EN. Çevre ve çocuk sağlığı. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi 2006; 2: 59-64.
- Stoker TE, Parks LG, Gray LE, Cooper RL. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. Crit Rev Toxicol 2000; 30: 197-252.
- McLachlan JA. Environmental signaling: What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. Endocrine Rev 2001; 22: 319-341.
- Bradbury J. UK panics over phthalates in baby milk formulae. Lancet 1996; 347: 1541.
- Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. The environmental fate of phthalate esters: a literature review. Chemosphere 1997; 35: 667-749.
- U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for di(2-ethylhexyl) phthalate. Atlanta: GE, 2002.
- Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. Occup Environ Med 2005; 62: 806-818.
- Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. Clinica Chimica Acta 2005; 361: 20-29.
- Clark K, Cousins IT, Mackay D. Assessment of critical exposure pathways. In: CA Staples (ed). The Handbook of Environmental Chemistry. New York: Springer-Verlag, 2003: 227-262.
- Shea KM, Committee on Environmental Health Pediatrics. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. Pediatrics 2003; 111: 1467-1474.
- Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. Int J Hyg Environ Health 2003; 206: 77-83.
- CSTEE (Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). Opinion on phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles opinion expressed at the 6th CSTEE plenary meeting, Brussels, 26/27 November 1998 http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out19_en.html.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program. Center for the evaluation of risks to human reproduction. NTP_CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). November 2006 NIH Publication No. 06-4476.
- Stein MS, Caasi PI, Nair PP. Some aspects of DEHP and its action on lipid metabolism. Environ Health Perspect 1973; 3: 149-152.
- Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium labelled DEHP. Arch Toxicol 2005; 79: 367-376.
- Latini G, De Felice C, Presta G, et al. Exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in humans during pregnancy: a preliminary report. Biol Neonate 2003; 83: 22-24.
- Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HJ. Acute and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. J Ind Hyg Toxicol 1945; 27: 130-135.

18. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, et al. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 225-239.
19. Oishi S. Prevention of di(2-ethylhexyl)phthalate-induced testicular atrophy in rats by coadministration of the vitamin B12 derivative adenosylcobalamin. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; 26: 497-503.
20. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270-276.
21. Lamb JC, Chapin RE, Teague J, et al. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 88: 255-269.
22. Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology* 2006; 227: 185-192.
23. Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di(2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987b; 91: 315-325.
24. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 350-365.
25. David RM, Moore MR, Finney DC, et al. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000a; 55: 433-443.
26. Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 339-349.
27. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int J Androl* 2006; 29: 155-165.
28. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-1061.
29. Cobellis L, Latin G, DeFelice C, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1512-1515.
30. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113: 515-520.
31. Jarfelt K, Dalgaard M, Hass U, Borch J, Jacobsen H, Ladefoged O. Antiandrogenic effects in male rats perinatally exposed to a mixture of di (2-ethylhexyl) phthalate and di (2-ethylhexyl) adipate. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 505-515.
32. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-691.
33. Voss C, Zerban H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2005; 206: 359-371.
34. Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, et al. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 1986; 70: 195-210.
35. Price SC, Chescoe D, Grasso P, et al. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol Lett* 1988; 40: 37-46.
36. Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, et al. The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health* 1982; 10: 797-815.
37. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900.
38. Qiao L, Zheng L, Cai D. Study on the di-n-butyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate level of girl serum related with precocious puberty in Shanghai. *Wei Sheng Yan Jiu* 2007; 36: 93-95.
39. Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 69-77.
40. Rais-Bahrami K, Nunez S, Revenis ME, Luban NL, Short BL. Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1339-1340.
41. Kim IY, Han SY, Moon A. Phthalates inhibit tamoxifen-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 2025-2035.
42. Durmaz E, Özmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, Hincal F, Yurdakök K. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 2010; 125: 122-129.
43. Durmaz E. Pubertal jinekomastrisinde vakalarında plazma ftalat düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, 2009.
44. Dostal LA, Jenkins WL, Schwetz BA. Hepatic peroxisome proliferation and hypolipidemic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 81-90.
45. Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, et al. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect* 1986; 65: 299-308.
46. Parmar D, Srivastava SP, Seth PK. Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on hepatic mixed function oxidases in different animal species. *Toxicol Lett* 1988; 40: 209-217.

47. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, et al. Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 900-905.
48. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, et al. Atropine inhibition of the cardiodepressive effect of mono(2-ethylhexyl)phthalate on human myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 106: 48-52.
49. Karle VA, Short BL, Martin GR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 1997; 25: 696-703.
50. Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006; 29: 54-60.
51. Oie L, Hersoug LG, Madsen JO. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 972-978.
52. Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, et al. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 1999; 89: 188-192.
53. Jaakkola JJ, Verkasalo PK, Jaakkola N. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am J Public Health* 2000; 90: 797-799.
54. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1393-1397.
55. Nielsen J, Akesson B, Skerfving S. Phthalate ester exposure—air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985; 46: 643-647.
56. Rao MS, Yeldandi AV, Subbarao V. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F-344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 30: 85-89.
57. Trosko JE, Chang C-C, Upham B, et al. Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication. *Toxicol Lett* 1998; 102: 71-78.
58. Pugh G, Isenberg JS, Kamendulis LM, et al. Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2000; 56: 181-188.
59. US Food and Drug Administration (2001) Center for Devices and Radiological Health. Safety assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices. <http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf> (15.07.2008).
60. Berman E, Schlicht M, Moser VC, et al. A multidisciplinary approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45: 127-143.
61. David RM, Moore MR, Finney DC, et al. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000; 55: 433-443.
62. David RM, Moore MR, Finney DC, et al. Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicol Sci* 2000; 58: 377-385.
63. Bommer J, Ritz E, Andrassy K. Side effects due to material used in hemodialysis equipment. In: Grunfeld JP, Maxwell MH (eds). *Advances in Nephrology*. Chicago, IL: Year Book Publishing, 1985: 409-431.
64. Crocker JF, Safe SH, Acott P. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *J Toxicol Environ Health* 1988; 23: 433-444.
65. Maruyama H, Amanuma T, Tsutsumi M, et al. Inhibition by catechol and di(2-ethylhexyl)phthalate of pancreatic carcinogenesis after initiation with N-nitrosobis (2-hydroxypropyl)amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1193-1196.
66. Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45: 173-210.
67. Tully K, Kupfer D, Dopico AM, et al. A plasticizer released from IV drip chambers elevates calcium levels in neurosecretory terminals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 168: 183-188.
68. Milkov LE, Aldyreva MV, Popova TB, et al. Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ Health Perspect* 1973; 3: 175-178.
69. Kim BN, Cho SC, Kim Y, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/ hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 958-963.