T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNLERDEKİ FTALATLARIN İNCELENMESİ

MUTASIM CİRAN

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY
TEMMUZ - 2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNLERDEKİ FTALATLARIN İNCELENMESİ

MUTASIM CİRAN
ORCID:0000-0003-2160-4121

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Şana SUNGUR
ORCID: 0000-0001-7370-8972

HATAY
TEMMUZ - 2021

16/07/2021

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

İmzası

Mutasım CİRAN

ÖZET

TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNLERDEKİ FTALATLARIN İNCELENMESİ

Ftalatlar, plastiklerde, tıbbi uygulamalarda, ilaçlarda, kişisel bakım ürünlerinde, kozmetiklerde, parfümlerde, ev döşemelerinde, boyalarda, çocuk oyuncaklarında, gıda ambalajlarında yaygınca kullanılan insan yapımı, endokrin bozucu kimyasallardır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ftalatların sağlık üzerine çok sayıda olumsuz etkilerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Ftalatlar asidik ortamlarda çözünmediği, sadece nötral ya da bazik ortamlarda çözündükleri için, midede çözünmesi istenmeyen, direkt bağırsakta çözünmesi gereken ilaçların gastro dirençli film kaplamalarında sıkça kullanılmaktadırlar. Bu çalışma kapsamında, ülkemizde sıkça kullanılan ilaçlardaki ftalatlar ve miktarları GC-MS aracılığıyla belirlenmiş ve bu tür ilaçları kullanan hastaların potansiyel sağlık riskleri değerlendirilmiştir. İncelenen ilaç örneklerinde toplam ftalat konsantrasyonlarının 0.284 ile 3.087 mg kg^{-1} arasında, tek bir tabletteki miktarların ise $8.9.10^{-5}$ ile $2.4.10^{-3}$ mg/tablet arasında değiştiği tespit edilmiştir. Toplam ftalat konsantrasyonlarının en yüksek bulunduğu ilaçlar demir eksikliği (3.087 ve 2.435 mg kg^{-1}) ve mide (reflü) (1.108 mg kg^{-1}) ilaçları olmuştur. Hesaplanan tehlike indeksi değerlerinin birden küçük oluşu, incelenen ilaçlarda tespit edilen ftalatların insan sağlığı açısından risk oluşturmadıklarını göstermiştir.

2021, 61 sayfa

Anahtar Kelimeler: Ftalat, ilaç, farmasötik, endokrin bozucu, GC-MS

ABSTRACT

INVESTIGATION of PHTHALATES in MEDICAL PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Phthalates are man-made, endocrine disrupting chemicals that are commonly used in plastics, medical applications, drugs, personal care products, cosmetics, perfumes, home furnishings, dyes, children's toys, food packaging. Animal studies have revealed that phthalates have many adverse health effects. Since phthalates do not dissolve in acidic environments, they are only soluble in neutral or basic environments, they are frequently used in gastro-resistant film coatings of drugs that are not intended to dissolve in the stomach and that need to be dissolved directly in the intestine. Within the scope of this study, phthalates and their amounts in frequently used drugs in our country were determined by GC-MS and the potential health risks of patients using such drugs were evaluated. It was determined that the total phthalate concentrations in the examined drug samples ranged between 0.284 and 3.087 mg kg^{-1}, and the amounts in a single tablet ranged between $8.9.10^{-5}$ and $2.4.10^{-3}$ mg/tablet. The drugs with the highest total phthalate concentrations were iron deficiency (3,087 and 2,435 mg kg^{-1}) and stomach (reflux) (1,108 mg kg^{-1}) drugs. The fact that the calculated hazard index values were less than one showed that the phthalates detected in the drugs examined did not pose a risk to human health.

2021, 61 pages

Key Words: Phthalate, medicine, pharmaceutical, endocrine disruptor, GC-MS

TEŞEKKÜR

Mesleki ve akademik hayatımda önemli kararlar almam gerektiğinde sürekli yanımda olan ve varlığı ile benim için önemli bir rol model oluşturan, gerek doktora tez konumunun belirlenmesinde gerek araştırılması ve yazımı sırasında sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi ile çalışmalarıma ışık tutan ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. **Şana SUNGUR** 'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında tüm bölüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi (HMKÜ) Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığı'na ve HMKÜ FBE Enstitüsü Müdürlüğü çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince, tüm laboratuvar çalışmalarımda yapmış oldukları katkı ve yardımları nedeniyle Dr. Öğretim Üyesi Zeki Aydın'a ve Dr. Öğretim Üyesi Muaz Köroğlu'na çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni maddi ve manevi olarak destekleyen, güvenen ve daima yanımda olan canım aileme sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET I
ABSTRACT II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ÇİZELGELER DİZİNİ VI
ŞEKİLLER DİZİNİ VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ VIII
1. GİRİŞ 1
1.1. Endokrin Bozucular 1
1.2. Ftalatlar 4
1.2.1. Ftalatların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 6
1.2.2. Ftalatlara Maruziyet Yolları 6
1.2.3. Ftalatlarla İlgili Yasal Düzenlemeler 9
1.2.4. Ftalat Metabolizması 10
1.2.5. Ftalatların Sağlık Üzerine Etkileri 12
1.2.5.1 Üreme Sistemi Üzerine Etkileri 12
1.2.5.2 Pübertal Gelişim Üzerine Etkileri 12
1.2.5.3 Nöral Gelişim Üzerine Etkileri 13
1.2.5.4 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri 13
1.2.5.5 Endokrin Sistem Üzerine Etkileri 13
1.2.5.6 Kanser Üzerine Etkileri 14
1.2.6. Katı İlaç Şekilleri 14
1.2.7. İlaç Kaplama Maddeleri 15
1.2.8. İlacı Kaplamanın Faydaları 15
1.2.9. İlaçlarda Kullanılan Ftalatlar 16
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 16
3. MATERYAL ve YÖNTEM 21
3.1. Materyal 21
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar 21
3.1.2. Kullanılan Cihazlar 21
3.2. Yöntem 22
3.2.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler 22
3.2.2. İlaç Örneklerinin Temini 22
3.2.3. İlaç Örneklerinin Analize Hazırlanması 23
3.2.3.1 Kapsül şeklindeki ilaçlar: 23
3.2.3.2 Tablet şeklindeki ilaçlar: 23
3.2.4. Kalibrasyon Doğrularının Oluşturulması 23
3.2.5. Gözlenebilme Sınırı (LOD), Belirlenebilme Sınırının (LOQ) ve Geri Kazanım Yüzdesinin Belirlenmesi 24
3.2.6. GC- MS Analizi 24
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA 25
4.1. İncelenen Ftalatlara Ait Kalibrasyon Doğruları 25
4.2. İncelenen Ftalatlara Ait LOD, LOQ, Geri Kazanım Değerleri ve Alıkonma Süreleri 32
4.3. İlaç Örneklerinde Tespit Edilen Ftalatlar ve Miktarları 33
4.4. İncelenen İlaç Örneklerinin Her Bir Tabletindeki Ftalatlar ve Miktarları 41

4.5. Kullanılan İlaçlar Nedeniyle Maruz Kalınan Ftalatlardan Kaynaklanan Potansiyel Risklerin Belirlenmesi 45
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 50
KAYNAKLAR 55
ÖZGEÇMİŞ 61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Yaygın endokrin bozucular ve kullanım alanları 2
Çizelge 1.2. Yaygınca kullanılan ftalatların kullanım alanları 5
Çizelge 1.3. Bazı ftalatların fiziksel ve kimyasal özelliklerine ait bilgiler 8
Çizelge 1.4. Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından belirlenen günlük tolere edilebilir ftalat miktarları 9
Çizelge 1.5. Yaygınca kullanılan ftalatların metabolitleri 11
Çizelge 3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler 21
Çizelge 3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar 21
Çizelge 4.1. İncelenen ftalatlara ait LOD, LOQ, geri kazanım değerleri ve alıkonma 32
Çizelge 4.2. İncelenen ilaç örneklerinde tespit edilen ftalatlar ve miktarları (N=3) 35
Çizelge 4.3. İncelenen ilaç örneklerinin her bir tabletindeki ftalatlar ve miktarları 42
Çizelge 4.4. Maksimum maruziyet oranları 46
Çizelge 4.5. Tehlike indeksleri 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Ftalatların genel kimyasal yapısı 4
Şekil 1.2. Yaygınca kullanılan ftalatlar 5
Şekil 1.3. Ftalat metabolizması 11
Şekil 4.1. Dimetil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 25
Şekil 4.2. Dimetil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 25
Şekil 4.3. Dietil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 26
Şekil 4.4. Dietil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 26
Şekil 4.5. Dibutil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 27
Şekil 4.6. Dibutil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 27
Şekil 4.7. Benzil butil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 28
Şekil 4.8. Benzil butil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 28
Şekil 4.9. Dioktil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 29
Şekil 4.10. Dioktil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 29
Şekil 4.11. Diizononil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 30
Şekil 4.12. Diizononil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 30
Şekil 4.13. Diizodesil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 31
Şekil 4.14. Diizodesil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu 31
Şekil 4.15. Ftalatlara ait pikler 33
Şekil 4.16. İltihap giderici ilaçlardaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 37
Şekil 4.17. Ağrı ve iltihap giderici ilaçlardaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 37
Şekil 4.18. Nöropatik ağrı kesici ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 38
Şekil 4.19. Mide ve bağırsak ilaçlarındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 38
Şekil 4.20. Demir eksikliği ilaçlarındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 39
Şekil 4.21. Kan damarlarını genişletici ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 39
Şekil 4.22. Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 40
Şekil 4.23. Astım, solunum yolu hastalıkları ilacındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 40
Şekil 4.24. Epilepsi ilacındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 41
Şekil 4.25. Antibiyotikteki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri 41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Derece Celsius
µg	: mikrogram
mg	: miligram
g	: gram
kg	: kilogram
mL	: mililitre
µm	: mikrometre
min	: Dakika
ppm	: part per million (milyon birimde bir birim)
rpm	: rotation per minute (dakikadaki dönme sayısı)
Pa	: Paskal

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FAO	: Food and Agriculture Organization of the United Nations
WHO	: World Health Organization
BPA	: Bisfenol A
PVC	: Polivinil klorür
USEPA	: United States Environmental Protection Agency (Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı)
ECHA	: European Chemical Agency (Avrupa Kimyasal Ajansı)
EFSA	: European Union Food Safety Authority Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi
EMA	: European Medicines Agency Avrupa İlaç İdaresi
PVAP	: Polivinil asetat ftalat
TSH	: Thyroid stimulating hormone (Tiroid uyarıcı hormon)
LnCaP	: Lymph Node Carcinoma of the Prostate (Prostat Lenf Nodu Karsinomu)
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
GC-MS	: Gaz Kromatogrofisi-Kütle Spektroskopisi
LOD	: Gözlenebilme Sınırı
LOQ	: Belirlenebilme Sınırı

1. GİRİŞ

1.1. Endokrin Bozucular

Endokrin sistem vücuttaki birçok biyolojik ve fizyolojik fonksiyondan sorumludur. Bu nedenle endokrin sistemdeki herhangi bir düzensizlik veya bozukluk hastalığa veya ölüme yol açabilmektedir. (Gore ve ark., 2014). Endokrin bozucular; vücutta bulunan, üreme ve gelişimsel süreçlerden sorumlu olan doğal kaynaklı hormonların sentezine, salgılanmasına, taşınmasına, metabolizmasına, bağlanmasına veya ortadan kaldırılmasına müdahale eden ekzojen (dış kaynaklı) madde veya madde karışımlarıdır. Bir hormonu taklit ederek bir reseptörü kandırabilirler, bu da bir hormon tepkisini tetikleyebilir ve uygunsuz hormonal süreçler meydana gelebilir. Veya bir hormonun reseptörüne bağlanıp aktivasyonunu bloke ederek, uygun hormonal süreçlerin gerçekleşmesini engelleyebilirler (Dinu, 2019). Endokrin bozucu kimyasalların, hem insanlarda hem hayvanlarda gelişim, üreme, nörolojik ve bağışıklık sistemlerinde olumsuz etkilere neden oldukları bilinmektedir (Bergman ve ark., 2013). Ayrıca epigenetik işlemleri değiştirmelerinin bir sonucu olarak nesiller arası genetik etkilere neden oldukları da tespit edilmiştir (Skinner ve ark., 2019).

Endokrin bozucu kimyasallar doğada hem doğal olarak, hem de çeşitli sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde bulunabilmektedir (Yeşilkaya, 2008). Doğal endokrin bozucular yarı ömürlerinin kısa olması, dokularda birikmeksizin vücuttan kolayca atılabilmeleri gibi sahip oldukları özellikler nedeniyle genellikle önemli yan etkilere neden olmazlar. Yapısal olarak östrojenlere benzeyen ve sarımsak, maydanoz, civanperçemi, ısırgan, adaçayı, keten, şerbetçiotu, meyankökü, soya gibi çeşitli bitkilerde bulunan fitoöstrojenler doğal endokrin bozucudurlar. Bununla birlikte, fitoöstrojenler yaşam kalitesini arttırmak açısından tüketilmesi faydalı olan ve ancak aşırı miktarda alındıklarında belirli etkiler gösteren bileşiklerdir (Gökerik, 2012). Sentetik endokrin bozucular endüstride, tarımda, kişisel bakım ürünlerinde, kozmetikte, ilaçlarda, medikal malzemelerde kullanılmaktadır (Kelce ve Wilson, 2001; Metzler ve Pfeiffer, 2001). Genellikle yağ dokusunda birikmekte ve vücutta uzun süre kalmaktadırlar. Bu nedenle de, doğal endokrin bozuculara kıyasla daha fazla zararlı etkiler oluşturmaktadırlar (Solomon ve Schettler, 2000). Bu maddelerin bazılarının yarı ömürlerinin oldukça uzun olması da çevre ve insan sağlığı açısından uzun süre risk

oluşturmaktadır. İnsan ve hayvan vücudunda uzun yıllardan sonra bile tespit edilebilen DDT gibi kimyasal maddeler bulunmaktadır (Porte ve ark., 2006). Avrupa Birliği tarafından 680 kimyasal madde endokrin bozucu olarak tanımlanmıştır. Başlıcaları dioksinler, furanlar, poliklorlu bifeniller, biosidler, ftalatlar, bisfenol A, alkilfenoller ve perflorlu bileşiklerdir (Okur, 2015). Yaygın endokrin bozucular ve kullanım alanları Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Yaygın endokrin bozucular ve kullanım alanları (Anonim, 2021)

Endokrin Bozucular	**Kullanım Alanları**
DDT, Klorpirifos, Atrazin, 2, 4-Diklorofenoksiasetik asit, Glifosat	Pestisit
Kurşun, Ftalatlar, Kadmiyum	Çocuk ürünleri
Poliklorlu bifeniller ve Dioksinler	Endüstriyel çözücüler veya yağlayıcılar ve yan ürünleri
Bisfenol A, Ftalatlar, Fenol	Plastikler ve gıda saklama kapları
Bromlu alev geciktiriciler, Poliklorlu bifeniller	Elektronik ve yapı malzemeleri
Ftalatlar, Parabenler, UV Filtreleri	Kişisel bakım ürünleri, medikal malzemeler, güneş kremleri
Triklosan	Anti-bakteriyel sabunlar, diş macunları
Perflorlu kimyasallar	Tekstil, giyim, yapışmaz gıda ambalajları, mikrodalga patlamış mısır torbaları, eski teflon tencereler ve tavalar
Alkilfenoller	Çamaşır ve bulaşık deterjanları

Endokrin bozucu kimyasal maddelere fetal dönem de dahil olmak üzere, yaşamın her döneminde maruz kalınabilmektedir. Bu bileşiklere özellikle prenatal dönemde ve çocukluk çağındaki maruziyetin önemi üzerinde durulmakta; organizmada başta erkek üreme sistemi olmak üzere; büyüme, cinsiyet gelişimi, metabolik hız, insülin yapımı ve kullanımı gibi birçok temel süreci etkiledikleri ve hormonal bozukluklara yol açtıkları belirtilmektedir (Axelsson ve ark., 2015; Stojanoska ve ark., 2017). Endokrin bozucu kimyasal maddelere maruz kalma sonucunda ortaya çıkabilecek etkileri değiştirebilen

birçok farklı etken bulunmaktadır. Bu etkenler; maruz kalınan doz ve süre, maruz kalınan yaş dönemi, birden fazla endokrin bozucuya aynı anda kombine olarak maruz kalma, gecikmiş etkiler ve bu etkilerin sonraki nesillere aktarılabilmesi olarak sıralanmaktadır. Endokrin bozuculara erken yaşlarda maruz kalmanın daha kalıcı etkiler yarattığı düşünülmektedir. Maruz kalınan süre ve dozun artması ile oluşabilecek zararlı etkiler de artabilmektedir. Birden fazla endokrin bozucuya maruz kalındığında, endokrin bozucular birbirlerinin etkilerini değiştirebilmektedir. Bazen endokrin bozucuların zararlı etkileri ortaya hemen çıkmamakta, uzun süre sonra meydana gelebilmekte, bazen de ileriki nesillerde kendini göstermektedir (Fendoğlu ve ark., 2019).

İnsanlar endokrin bozucu kimyasallara farklı yollardan maruz kalabilmektedir. Bu yollar şu şekilde sıralanabilir:

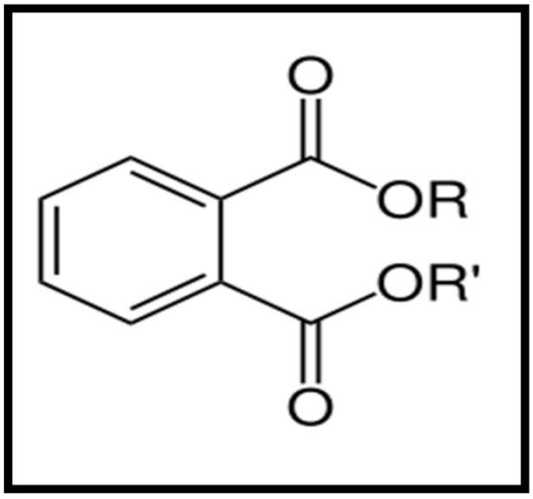
- ✓ Ağızdan alınan gıda veya su yolu ile (BPA, ftalatlar, dioksinler gibi)
- ✓ Cilde temasla veya soluma yolu ile (Bromlu alev geciktiriciler, parabenler, güneş kremleri, kozmetikler, ilaçlar gibi)
- ✓ İntravenöz yolla (damar yolu ile) (Ftalatlar gibi)
- ✓ Plasentadan fetüse veya anne sütünden bebeğe biyolojik transfer yolu ile (Fendoğlu ve ark., 2019).

Endokrin bozucu kimyasalların insan sağlığı üzerinde birçok zararlı etkileri bulunmakla birlikte, en çok üreme sistemi üzerinde etkileri tespit edilmiştir (McLachlan ve ark., 2006). Bunların başlıcaları kadınlarda erken ya da geç puberte, polikistik over sendromu, doğurganlıkta azalma ya da kısırlık, rahim ya da endometriyal tümör oluşumu, gebelikte komplikasyonlar, erkeklerde ise sperm kalitesinde düşüş, kısırlık, ürogenital abnormaliteler, testiküler germ hücreli tümör oluşumlarıdır (Aksan ve Özdemir, 2016). Endokrin bozucu kimyasallar tiroit sistemini de birçok yoldan etkilemektedir. Başlıca etkileri arasında tiroit hormonlarının sentez yolaklarında değişim, tiroit aktivitesinde azalma, tirotropin düzeyi, tiroid volümü ve tiroid antikor düzeyinde değişim sayılabilmektedir (Fendoğlu ve ark., 2019). Her ne kadar obezite beslenme alışkanlığı ile ilgili olarak görülse de, son yıllarda yapılan çalışmalar endokrin bozucu kimyasalların obezite üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir (Newbold, 2010). Bazı endokrin bozucuların pankreasın beta hücrelerini etkilediği ve böylece insülin üretimini ve salınımını değiştirdiği, bazılarının ise tip 1 ve tip 2 diyabet gelişiminde rol

oynadığı ortaya konmuştur (Alonso-Magdalena ve ark., 2011). Endokrin bozucu kimyasallar direk olarak kardiyovasküler sistemi etkileyebilmekte ya da kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimine katkı sağlayarak dolaylı olarak kardiyovasküler sistem hastalıklarına neden olabilmektedir (Uğur ve ark., 2016). Ayrıca, endokrin bozucuların erkeklerde testis ve prostat, kadınlarda ise meme ve endometrium kanserlerinin gelişiminde rol oynadıkları düşünülmektedir (Yeşilkaya, 2008).

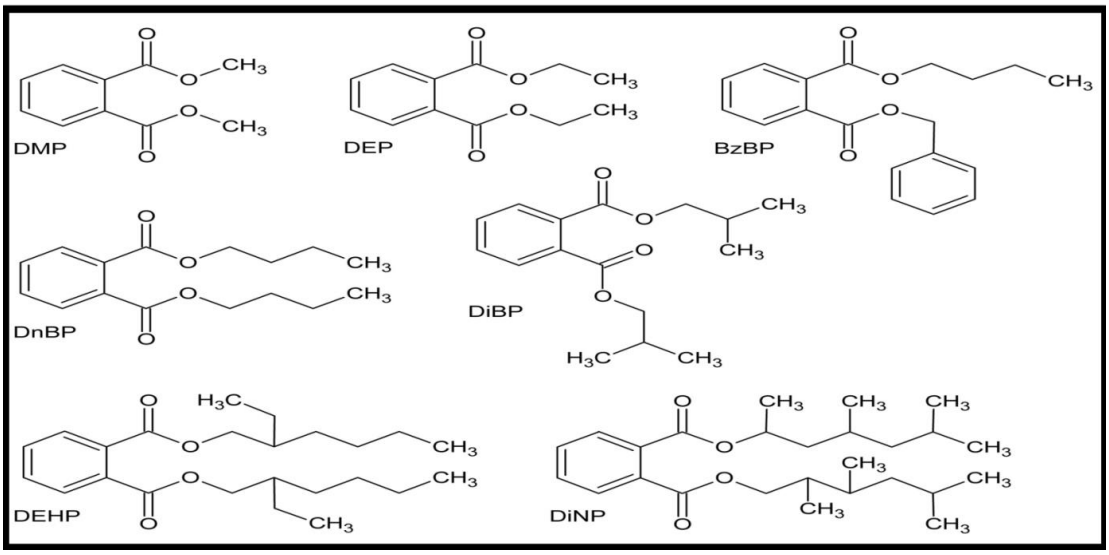
1.2. Ftalatlar

Ftalatlar, 1,2-benzendikarboksilik asidin (ftalik asit) dialkil veya alkil aril esterleridir. Ester yan zincirlerinin uzunluğu ve yapısı değişebilmektedir. Ester yan zincirlerindeki yapısal farklılıklar, ftalatların kimyasal ve fiziksel özelliklerini etkiler ve biyolojik aktivitelerini değiştirir. Ftalatların genel yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Ftalatların genel kimyasal yapısı (R ve R'= C_nH_{2n+1}; n= 4-15)

Yaygınca kullanılan ftalatlar, dietilhekzil ftalat (DEHP), dimetil ftalat (DMP), dietil ftalat (DEP), dibutil ftalat (DBP), dipropil ftalat (DPP), benzilbutil ftalat (BBP), diizobutil ftalat (DiBP), diizononil ftalat (DiNP) ve diizodesil ftalattır (DiDP) (Şekil 1.2). Dietilhekzil ftalat (DEHP) çevrede en bol bulunan ftalattır (Okur, 2015).



Şekil 1.2. Yaygınca kullanılan ftalatlar

Ftalatlar plastiklere esneklik sağlamak amacıyla ve çözücü özelliklerinden dolayı tüm dünyada yaygınca kullanılmaktadırlar. Kişisel bakım ürünlerinde (şampuan, oje ve vücut losyonu), bebek ürünlerinde (bebek pudrası ve diş kaşıyıcılar), kozmetiklerde, kokulu ürünlerde (mumlar ve oda parfümü), parfümlerde, çocuk oyuncaklarında, tıbbi malzemelerde (kan torbaları, tüpler ve kateterler), fiksaj maddelerinde, gıda ambalajlarında, motor yağlarında, inşaat malzemelerinde (parke ve duvar kağıdı) ve boyalarda da katkı maddesi veya solvent olarak kullanılmaktadır (National Research Council, 2009). Yaygınca kullanılan ftalatların kullanım alanları Çizelge 1.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.2. Yaygınca kullanılan ftalatların kullanım alanları

Ftalat	**Kullanım Alanı**
DMP	Böcek kovucular, plastikler
DEP	Şampuanlar, kokular, sabunlar, losyonlar, kozmetik ürünler, endüstriyel çözücüler, ilaçlar
DBP	Yapıştırıcılar, kozmetik ürünler, endüstriyel çözücüler, ilaçlar
DEHP	Hortumlar, oyuncaklar, ev ürünleri, yiyecek kapları, yemek paketlerinde kullanılan yumuşak plastikler
BBP	Vinil döşemeer, yapıştırıcılar, sızdırmazlık malzemeleri, endüstriyel çözücüler

Çizelge .(Devamı) Yaygınca kullanılan ftalatların kullanım alanları

DİBP	Yapıştırıcılar, kozmetik ürünler, endüstriyel çözücüler
DİNP	Yumuşak plastikler

1.2.1. Ftalatların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Renksiz ve yağımsı sıvılardır. Benzen, toluen, ksilen, kloroform gibi yaygın olarak kullanılan tüm organik çözücülerde çözünürler. Sudaki çözünürlükleri molekül ağırlığının artması ile azalmaktadır. Yağdaki çözünürlükleri ise yüksektir. Buhar basınçları da genelde düşük olup, molekül ağırlığının artması ile azalmaktadır. Maddenin sudan havaya geçiş eğilimini belirten hava-su dağılım katsayısı artan molekül ağırlığı ile artmaktadır. Bu da, yüksek molekül ağırlıklı ftalatların sudan daha yavaş buharlaştığı anlamına gelmektedir. Yüksüz bir bileşiğin denge halinde organik ve sulu fazlardaki dağılımını ifade eden oktanol - su dağılım katsayısı yüksek olan ftalatlar hidrofobik karakter taşımaktadır. Bu tür ftalatlar organik maddelere ve yüzeylere kolayca geçebilmektedir. Hava ile toprağın, bitkilerin ve atmosferdeki aerosollerin organik fazları arasındaki dağılımını ifade eden oktanol-hava dağılım katsayısı yüksek olan ftalatlar aerosollere, bitkilere ve toprağa geçiş eğilimindedirler (Keleş, 2008). Bazı ftalatların fiziksel ve kimyasal özelliklerine ait bilgiler Çizelge 1.3'de gösterilmiştir.

1.2.2. Ftalatlara Maruziyet Yolları

Polimerlerde plastikleştirici olarak kullanılan ftalatlar, polimerlere kimyasal olarak bağlanmamaktadır ve bu nedenle, özellikle ftalat içeren ürünler yüksek sıcaklığa maruz bırakıldığında polimerlerden kolayca göç etmektedir. Ftalat maruziyeti, yutma, soluma, deri yoluyla emilim ve parenteral uygulama yoluyla meydana gelmektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, maruziyetin gelişmekte olan fetüsten başlayarak bebeklik, çocukluk ve ötesine kadar tüm yaşam süresi boyunca meydana gelebileceğini göstermektedir (National Research Council, 2009). Ftalatlara maruziyet en fazla oral yolla gerçekleşmektedir. Yutma yoluyla maruziyet yiyecekler, içecekler, enteral beslenme mamaları, farmasötikler, ek besinler, emen çocukların oyuncakları ya da emzikleri yalamaları yoluyla gerçekleşmektedir (Koç, 2012). İç ortam havası ve tozlar,

inşaat ürünlerinden, ev mobilyalarından, oyuncaklardan, giysilerden, aksesuarlardan (çocukların PVC sırt çantaları gibi) ve plastikleştirilmiş bileşenlerden (otomobillerin iç aksamları gibi) sızan ftalatları içermektedirler. İç ortam havasının teneffüsü ile de ftalatlar vücuda girmektedir. Ftalat içeren giysiler, kozmetikler, güneş kremleri, böcek öldürücüler, diğer kişisel bakım ürünleri, modelleme kili, oyuncaklar, yoga pedleri, cilalar, temizlik ürünleri ve protez malzemeleri gibi ürünlerin kullanılması sonucunda da deri yoluyla ftalatlara maruz kalınmaktadır. Cilt yoluyla absorpsiyon, kullanılan ürünün kimyasal konsantrasyonuna, yapısına, sudaki çözünürlüğüne ve uygulanan anatomik alana bağlıdır. Örneğin yüz ve koltuk altından kimyasalların cilt tarafından emilimi, koldan 10 kat daha fazla olabilmektedir (Schettler, 2006). Ftalatlar, özellikle de DEHP esneklik, güç, geniş sıcaklık toleransı, sterilizasyon sırasında kararlılık, bükülme direnci ve optik netlik gibi özelliklerinden dolayı tıbbi malzemelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu malzemeler ağırlıkça % 20 - 40 arasında DEHP içermektedir. Ftalatların kullanıldığı başlıca tıbbi malzemeler; infüzyon setleri (damar yolu ile verme), kateterler (tüp), kan depolama torbaları, göğüs tüpleri, hemodiyaliz tüpleri, endotrakeal tüpler (anestezi sırasında solunumu sağlamak amacıyla), nazogastrik tüpler (burundan mideye indirilen), solunum desteği sağlama tüpleri, bypass tüpleri, enteral ya da parenteral beslenme tüpleri (ağızdan ya da damar yoluyla), sondalar, burun kanülü borusu, emme tüpleri ve eldivenlerdir. Dolayısıyla, tıbbi malzemelerin kullanılması neticesinde de ftalatlara maruz kalınmaktadır (Atay, 2014).

Çizelge 1.3. Bazı ftalatların fiziksel ve kimyasal özelliklerine ait bilgiler (Keleş, 2008)

Ftalat	**Formül**	**Molekül Ağırlığı (g mol^{-1})**	**Çözünürlük (mg L^{-1})**	**Buhar Basıncı (Pa)**	**log K_{OS}**	**log K_{OH}**	**log K_{HS}**	**Erime Noktası (°C)**	**Kaynama Noktası (°C)**
DMP	$C_{10}H_{10}O_4$	194.18	5220	0.263	1.61	7.01	-5.4	2	282
DEP	$C_{12}H_{14}O_4$	222.24	591	$6.48.10^{-2}$	2.54	7.55	-5.01	-4	295
DPP	$C_{14}H_{18}O_4$	250.29	77	$1.75.10^{-2}$	3.4	8.04	-4.64	-31	317.5
DBP	$C_{16}H_{22}O_4$	278.34	9.9	$4.73.10^{-5}$	4.27	8.54	-4.27	-35	340
DEHP	$C_{24}H_{38}O_4$	390.56	0.041	$2.52.10^{5}$	7.73	10.53	-2.8	-47	384
BBP	$C_{19}H_{20}O_4$	312.36	3.8	$2.49.10^{5}$	4.7	8.78	-4.08	-35	370
DiBP	$C_{16}H_{22}O_4$	278.34	9.9	$4.73.10^{-5}$	4.27	8.54	-4.27	-58	320
DiNP	$C_{26}H_{42}O_4$	418.61	$3.08.10^{-4}$	$6.81.10^{5}$	8.6	11.03	-2.43	-48	403
DiDP	$C_{28}H_{46}O_4$	446.70	$3.81.10^{-5}$	$1.84.10^{5}$	9.46	11.52	-2.06	-46	476

1.2.3. Ftalatlarla İlgili Yasal Düzenlemeler

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USEPA) 2007 yılında ftalatları "endişe yaratan kimyasallar" sınıfına dahil etmiştir. Avrupa Kimyasal Ajansı (ECHA) ise DEHP, BBP, DBP'ında içinde bulunduğu 10 ftalatı kanserojen, mutajenik ve üreme için toksik olarak değerlendirerek 1B kategorisinde sınıflandırmıştır (Cariou ve ark., 2016).

Gıda ile temasta bulunan plastik materyallerle ilgili Avrupa Birliği Komisyonunun hazırladığı "EU 10/2011" nolu yönetmelik ve Türk Gıda Kodeksi tarafından hazırlanan "Gıda maddeleri ile temasta bulunan plastik madde ve malzemeler tebliğ" bulunmaktadır. Her ikisi de birbiriyle uyum göstermektedir. Spesifik migrasyon limitleri;

- DBP için 0.3 mg/kg gıda/gıda benzeri
- BBP için 30 mg/kg gıda/gıda benzeri
- DEHP için 1.5 mg/kg gıda/gıda benzeri
- DINP için 9 mg/kg gıda/gıda benzeri
- DIDP için 9 mg/kg gıda/gıda benzeri şeklindedir (Yerlikaya, 2017).

Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından belirlenen günlük tolere edilebilir ftalat miktarları Çizelge 1.4'de verilmiştir.

Çizelge 1.4. Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından belirlenen günlük tolere edilebilir ftalat miktarları (Sioen ve ark., 2012; Giovanoulis, 2017; Mikula ve ark., 2005)

Ftalat	**Tolere edilebilir ftalat miktarı (µg/kg vücut ağırlığı/gün)**	**60 kg'lık bir birey için günlük tüketim sınırı (mg)**
DEHP	50	3
DBP	10	0.6
DEP	500	30
DOP	370	22.2
BBP	500	30
DINP	150	9

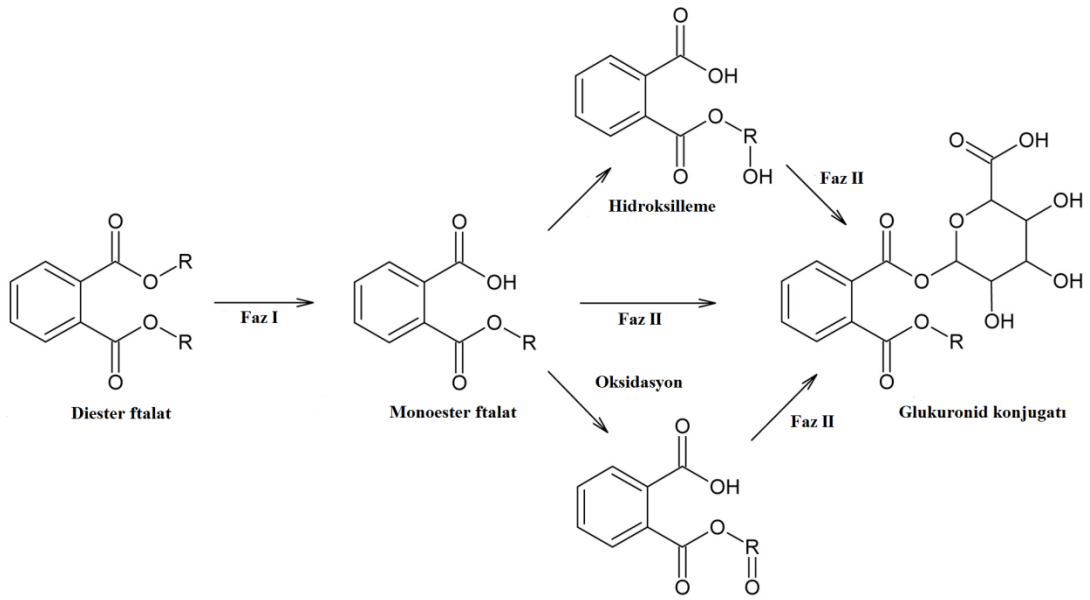
Çizelge .(Devamı) Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından belirlenen günlük tolere edilebilir ftalat miktarları (Sioen ve ark., 2012; Giovanoulis, 2017; Mikula ve ark., 2005)

DIDP	150	9

Avrupa İlaç Kurumu (EMA) insan tıbbi ürünlerinde yardımcı madde olarak kullanılan ftalatlarla ilgili yönergede DBP, DEP ve PVAP için günlük izin verilebilir miktarları sırasıyla 0.01, 4 ve 2 mg/kg/gün olarak belirtmiştir (Kossor ve ark., 2014).

1.2.4. Ftalat Metabolizması

Ftalatların metabolizması, faz I hidrolizini takiben faz II konjugasyonu şeklinde iki adımda gerçekleşmektedir. İlk aşamada, diester ftalat, bağırsakta lipazlar ve esterazlar tarafından katalize edilen bir süreçte birincil metabolit monoester ftalata hidrolize edilir. İn vitro ve in vivo çalışmalar, diester ftalatların monoester ftalatlara hidrolize edildiklerinde daha biyoaktif hale geldiklerini göstermiştir. Kısa zincirli ftalatlar, monoester ftalatları şeklinde idrarla atılırlar. Bununla birlikte, daha uzun zincirli ftalatlar, genellikle faz II konjuge bileşikler olarak idrar ve dışkı ile atılmadan önce daha fazla hidroksilasyon ve oksidasyon içeren birçok biyotransformasyona uğrarlar. Faz II konjugasyonu, hidrofilik glukuronid konjugatını oluşturmak için sıklıkla enzim uridin 5'-difosfoglukuronil transferaz tarafından katalize edilir. Konjugatlar idrarla kolaylıkla atılır. Ftalat metabolizması Şekil 1.3'de açıklanmıştır (Frederiksen ve ark., 2007; Okur, 2015). Yaygınca kullanılan ftalatların metabolitleri de Çizelge 1.5'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Ftalat metabolizması

Çizelge 1.5. Yaygınca kullanılan ftalatların metabolitleri

Ftalat	**Metabolitleri**
Dimetil ftalat (DMP)	Monometil ftalat (MMP)
Dietil ftalat (DEP)	Monoetil ftalat (MEP)
Dibutil ftalat (DBP)	Monobutil ftalat (MBP)
Diizobutil ftalat (DİBP)	Monoizobutil ftalat (MIBP)
Benzilbutil ftalat (BBP)	Monobenzil ftalat (MBzP)
Dietilhekzil ftalat (DEHP)	Monoetilhekzil ftalat (MEHP)
	Mono(2-etil-5-hidroksihekzil) ftalat MEHHP
	Mono(2-etil-5-oksohekzil) ftalat MEOHP
	Mono(2-etil-5-karboksipentil) ftalat MECPP
	Mono(2-karboksimetilhekzil) ftalat MCMHP
Diizononil ftalat (DİNP)	Monoizononil ftalat MiNP
	Mono(hidroksi-izo-nonil) ftalat MHiNP
	Mono(okso-izo-nonil) ftalat MOiNP
	Mono(karboksi-izo-oktil) ftalat MCiOP

1.2.5. Ftalatların Sağlık Üzerine Etkileri

1.2.5.1 Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çok sayıdaki çalışma ftalatların özellikle erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu göstermiştir. Ftalatların erkeklerde testosteron üretiminden sorumlu olan Leydig hücrelerini olumsuz yönde etkilediğini (Ha ve ark., 2016), testis yapısını ve fonksiyonlarını değiştirdiğini, sperm miktarlarında ve hareketliliğinde azalmaya neden olduğunu (Zhou ve ark., 2010), penil morfolojik anomaliler, anogenital mesafede azalma, kalıcı meme büyümesi, kadınsı meme başı gibi androjen hassas organlarda etkilenim oluşturduğunu (Gray ve ark., 2000), prostat ve testis kanserine yol açtığını (Houser ve ark., 2015) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar ftalatların dişi üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. Ftalat maruziyetinin kadınlarda döllenme sorunlarına, erken doğuma (Ferguson ve ark., 2014), primer folikül sayısında artışa (Niermann ve ark., 2015), ovülasyon sorunlarına (Bamai ve ark., 2014), endometriozis (çikolata kisti) oluşumuna (Reddy ve ark., 2006) yol açtığı gösterilmiştir.

1.2.5.2 Pübertal Gelişim Üzerine Etkileri

Özellikle erken yaşlardaki ftalat maruziyetinin pubertal gelişimde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Wolff ve ark., 2014). Kan ve idrar ftalat seviyeleri ile telarş (meme gelişimleri) arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı ftalat metabolitleri ile meme ve kıllanma gelişimi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Colon ve ark., 2000). Püberte prekokslu (erken puberte) kız çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda çocukların kanlarında saptanan dietilhekzil ftalat ve metiletilhekzil ftalat konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu, over ve uterus boyutlarının da kontrol grubundaki kız çocuklarına kıyasla daha büyük olduğu belirlenmiştir (Qiao ve ark., 2007; Buluş ve ark., 2016). Pübertal jinekomasti (meme büyümesi) teşhisi konan erkek çocuklar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada çocukların kanlarındaki dietilhekzil ftalat konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (Durmaz ve ark., 2010).

1.2.5.3 Nöral Gelişim Üzerine Etkileri

Anne karnındaki ftalat maruziyeti ile yeni doğan davranışları arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, hamilelikleri sırasında idrarlarında yüksek molekül ağırlıklı ftalat saptanan annelerin kız bebeklerinde refleks kalitesinde azalma, düşük molekül ağırlıklı ftalat saptanan annelerin ise erkek bebeklerinde motor becerisinde azalma gözlenmiştir (Engel ve ark., 2009). Anne karnında dietilhekzil ftalat ve dibutil ftalat maruziyetinin dikkat dağınıklığı, hiperaktivite üzerinde etkili olduğunu (Kim ve ark., 2009) ve erkek çocuklarda erkeksi karakterin azalmasına neden olduğunu (Swan ve ark., 2010) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

1.2.5.4 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Evlerde kullanılan PVC ürünlerden sıcakların etkisiyle buharlaşma olduğu ve gerçekleşen maruziyet sonucunda astım ve alerjik reaksiyonların oluşabildiği ileri sürülmüştür (Jaakkola ve Knight, 2008). Ofis binalarında PVC içeren yer kaplamaları ve iç mekân havası nedeniyle PVC'den açığa çıkan organik bileşiklere en az 15 yıldır maruz kalan çalışanlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, çalışanlarda astım, alerjik rinit, atopik dermatit tespit edilmiştir (Tuomainen ve ark., 2004). Özellikle yaşamın ilk yıllarındaki ftalat maruziyetinin atopik ve alerjik hastalıklar açısından önemli bir risk oluşturduğu ifade edilmektedir (Wang ve ark., 2014). Ev tozları üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada ise, ev tozlarında saptanan benzil butil ftalat ile rinit ve egzama arasında, dietilhekzil ftalat ile astım arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Bornehag ve ark., 2004).

1.2.5.5 Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Endokrin sistem üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda, idrar monoetilhekzil ftalat konsantrasyonunun artması ile testosteron ve estradiol seviyelerinde azalma meydana geldiği (Meeker ve ark., 2009), idrar monoetilhekzil ftalat seviyelerinin erkeklerde serbest tiroksin (T4) ve toplam triiyodotironin (T3) ile negatif ilişkili olduğu (Meeker ve ark., 2007), yetişkin erkeklerin kanlarında saptanan ftalat metabolitlerinin konsantrasyonu ile bel çevresi ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu

(Stahlhut ve ark., 2007) ortaya konmuştur. Gebe kadınlarda dibutil ftalat maruziyetinin tiroit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği, monobutil ftalat, monoetil ftalat ve monoetilhekzil ftalat konsantrasyonları ile serbest ve toplam T4 seviyeleri arasında negatif bir ilişkinin bulunduğu tespit edilmiştir (Huang ve ark., 2007). Bir başka çalışmada ise, dietilhekzil ftalat ve metabolitlerine maruziyet sonucunda toplam ve serbest T4, toplam T3 seviyelerinde azalma, TSH düzeylerinde ise artış saptanmıştır (Meeker ve Ferguson, 2011).

1.2.5.6 Kanser Üzerine Etkileri

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türleri arasında ikinci sırada gelmektedir (Yıldız- Fendoğlu ve ark., 2019). Dietilhekzil ftalat ve ana metaboliti monoetilhekzil ftalatın insan prostat kanseri hücrelerinde (LnCaP) sitotoksik olduğu ve oksidatif strese yol açtığı belirlenmiştir (Erkekoğlu ve ark., 2011). Ftalat maruziyetinin germ hücresi gelişiminde değişikliklere yol açarak testis germ hücresi kanserine neden olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, sertoli ve leydig hücrelerinde görülen değişikliklerin testislerde yapısal ve işlevsel bozukluk, kriptorşidizm, fertilitede azalma ve sonuçta testis kanseri ile sonuçlanabileceği ifade edilmektedir (Skakkebæk ve ark., 2001). Dibutil ftalat ve benzil butil ftalatın kanserli hücrelerin büyümesini, çevre dokuya yayılımını ve tümör oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (Hsieh ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar dietilhekzil ftalatın ve mono etil ftalatın meme kanseri oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (Holmes ve ark., 2014; López-Carrillo ve ark., 2010).

1.2.6. Katı İlaç Şekilleri

Katı ilaçlar tablet, draje, kapsül, mikro kapsül, granül ve toz halinde bulunmaktadır. Tablet, toz şeklinde ve nem çekici özelliği olmayan ilaçların sıkıştırılmasıyla elde edilen yuvarlak, yüzeyleri düz veya kabarık bazen de çentikli olan ilaç şeklidir. Draje, ince bir tabaka halinde şeker, çikolata gibi maddelerle kaplanmış tabletlerdir. Kapsül, hoş olmayan tat ve kokudaki ilaçların kaplandığı silindirik jelatin kaplardır. Mide asidine dayanıksız maddelerin içine konduğu keratin kapsüllere ise enterik kaplamalı kapsül adı verilmektedir. Jelatin kapsüllerden sadece jelatin içerenler

sert, beraberinde şeker, glisin içerenler ise yumuşak yapıdadır. Üzerleri film şeklinde kaplanan toz tanecikleri ve sıvı damlacıklarına mikro kapsül adı verilmektedir. Granül 50 mg'a kadar ağırlığı olan yuvarlak şekilli küçük, yumuşak ilaçlardır.

1.2.7. İlaç Kaplama Maddeleri

Kaplama çözeltisi film yapıcı polimer, çözücü, plastikleştirici ve boyar madde içermektedir. Polimer olarak eskiden mum, şellak, selüloz türevleri kullanılırken günümüzde daha çok sentetik polimerler kullanılmaktadır. Polimerlerin toksik olmaması, kolay çözünmesi, dayanıklı olması, renksiz ve kokusuz olması ve esneklik sağlaması istenmektedir. Mide ya da bağırsakta çözünmelerine göre iki sınıfa ayrılmaktadırlar. Midede çözünen ilaçlarda selüloz türevleri, polietilen glikol ve vinil türevleri polimer olarak kullanılmaktadır. Bağırsakta çözünen ilaçlarda kullanılan polimerler ise selüloz türevleri, ftalatlar ve akrilik polimerlerdir. Çözücü olarak alkoller, esterler, ketonlar, kloro hidrokarbonlar ve su kullanılmaktadır. Film yapıcı maddenin tablete yapışmasından ve homojen olarak dağılmasından çözücüler sorumludur. Plastikleştiriciler ise tablete esneklik kazandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Plastikleştirici olarak da ftalat esterleri, sitrat esterleri, gliserin, propilen glikolyaygınca kullanılmaktadır. Boyar maddeler de ilacı daha cazip hale getirmek ve tanınmayı kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Pigmentler ve alüminyum lakları ilaçlarda en çok kullanılan boyar maddelerdir (Şahin, 1992).

1.2.8. İlacı Kaplamanın Faydaları

Sadece tabletler değil, kapsüller, granüller, tozlar, etkin madde kristalleri ve inert boncuklar da kaplanabilmektedir. İlaçları kaplamanın birçok faydası bulunmaktadır. Bunun yanında kaplama zamanı ve maliyetinin düşük olması, tabletin ağırlık ve hacmini çok değiştirmemesi, kurumanın hızlı olması nedeniyle de ilaç sanayinde yaygınca kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Başlıca faydaları;

- Elastik olduğu için çatlamayı engellemesi
- Nem, ışık, hava gibi dış etkilere karşı koruması
- Geçimsiz maddeleri ayrı ayrı tabakalar halinde tek bir tablette toplayabilmesi
- Acı veya hoşa gitmeyen tadı ve kokuları engellemesi

- Mide sıvısında etkisini kaybeden ya da kusma, bulantı yapan ilaçların bağırsakta çözünmesini sağlamak (enterik kaplama)
- Salım hızının modifiye edilmesini sağlamasıdır.

1.2.9. İlaçlarda Kullanılan Ftalatlar

Ftalatlar, çok sayıda oral farmasötik formülasyonunda fonksiyonel yardımcı madde olarak kullanılmaktadırlar. En yaygın olarak enterik film kaplama malzemelerinde plastikleştirici madde olarak veya tabletler, kapsüller, drajeler ve granüllerde bir matris bağlayıcı olarak kullanılmaktadırlar. Plastikleştirici özelliklerinden dolayı ftalatlar yumuşak jelatin kapsül formülasyonlarına da dâhil edilmektedirler. Ayrıca belirli sıvı formülasyonların viskozitesini kontrol etmek için de kullanılmaktadırlar. Ftalatlar, tabletlere ve kapsüllere aşağıdaki özellikleri kazandırmaktadır:

- Bağırsakta emilim bölgesine geçiş sırasında midenin asidik ortamında tablet kaplamasının bozulmasına karşı direnç. Ftalatların nötr ve yüksek pH'lardaki çözünürlüğü ve düşük pH'larda çözünmemesi, tableti asidik mide suları ile uzun süreli temas sırasında korur ve bağırsakların nötr ortamında çözünmesini sağlar.
- Tablet ve kapsüllerin çatlamalarını önlemek ve yutma kolaylığını arttırmak için katı dozaj formlarının esnekliğinin korunmasını sağlar.
- Neme karşı yeterli bariyeri korurken sızdırmazlık kaplamasının inceliği gibi özellikleri kontrol etmek için farmasötik formülasyonların üretimi sırasında viskozite modifikasyonunu sağlar.
- Modifiye salımlı preparatların ilaç salım özelliklerinin kontrolünü sağlar.
- Altta yatan ilaç formülasyonunu etkili bir şekilde kapatarak acı tat formülasyonlarının lezzetinde artış sağlar. Ftalatlar tatsız ve kokusuzdur (EMA, 2014).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Hauser ve arkadaşları (2004), ülseratif kolit hastalarının sıkça kullandığı Asacol adlı ilaç nedeniyle maruz kaldıkları ftalat miktarlarını incelemişlerdir. En az 3 ay Asacol

kullanan hastalardan idrar örnekleri alarak ftalat konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Hastaların ortalama idrar monoetil ftalat konsantrasyonunu 443.7 ng ml^{-1} (162.6 µg g^{-1} kreatinin), mono-2-etilheksil ftalat konsantrasyonunu 3.0 ng ml^{-1} (1.1 µg g^{-1} kreatinin), monobutil ftalat konsantrasyonunu 16868 ng ml^{-1} (6180 µg g^{-1} kreatinin) ve monobenzil ftalat konsantrasyonunu 9.3 ng ml^{-1} (3.4 µg g^{-1} kreatinin) olarak bulmuşlardır.

Hernandez- Diaz ve arkadaşları (2009), ftalat içeren ilaçları kullanan kişilerin idrarlarındaki ftalat metabolitlerinin konsntrasyonlarının ilaç kullanmayanlara kıyasla daha yüksek olup olmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla mesalazin, didanozin, omeprazol, teofilin kullanan ve kullanmayan kişilerin idrarlarındaki ftalat miktarlarını belirlemişlerdir. Mesalazin kullanan 6 kişinin idrar örneklerindeki ortalama monobutil ftalat konsantrasyonu (2257 µg L^{-1}) kontrol grubuna (46.1 µg L^{-1}) kıyasla 50 kat daha fazla bulunmuştur. Didanozin kullanan 3 kişinin, omeprazol kullanan 91 kişinin ve teofilin kullanan 27 kişinin idrar örneklerindeki monoetil ftalat konsantrasyonları (sırasıyla 4660; 1210 ve 2924 µg L^{-1}) kontrol grubuna (653 µg L^{-1}) kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur. Mesalazin kullanan 6 kişinin, omeprazol kullanan 54 kişinin ve teofilin kullanan 16 kişinin mono(3-karboksipropil) ftalat konsantrasyonları da (sırasıyla 52.6; 41.7 ve 44.6 µg L^{-1}) kontrol grubuna (5.3 µg L^{-1}) kıyasla çok daha yüksek tespit edilmiştir.

Kelley ve arkadaşları (2012), Amerka'da ve Kanada'da reçeteli ve reçetesiz olarak satışa sunulan ve yardımcı madde olarak ftalat içeren ilaçları incelemişlerdir. Reçeteli ilaçların 6 tanesinde dibutil ftalat, 45 tanesinde dietil ftalat, 75 tanesinde ise hipromelloz ftalat, selüloz asetat ftalat ve polivinil asetat ftalat saptamışlardır. Reçetesiz satılan ilaçların 3 tanesinde dibutil ftalat, 64 tanesinde de dietil ftalat tespit etmişlerdir. İlaçlar yoluyla insanların bu ftalatlara maruz kalmasının potansiyel etkilerinin bilinmediğini ve daha fazla araştırmayı gerektirdiğini ifade etmişlerdir.

Hernandez- Diaz ve arkadaşları (2013), ftalat içeren ilaçları kullanan hamile kadınlardan 1., 2. ve 3. trimesterlarda idrar örnekleri alarak ftalat metabolitlerinin miktarlarını incelemişlerdir. Asacol kullanan bir kadının idrarında dibutil ftalatın ana metaboliti olan mono butil ftalat konsantrasyonu (8176 µg L^{-1}) kontrol grubuna (37.5 µg L^{-1}) kıyasla 200 kat daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde, mono(3-karboksipropil) ftalat konsantrasyonu da (111 µg L^{-1}) kontrol grubuna (14 µg L^{-1}) kıyasla yüksek bulunmuştur. Bisacodyl kullanan üç kişinin idrarında dietilftalatın ana metaboliti olan

monoetilftalatın ortalama konsantrasyonu (8636 μg L^{-1}) kontrol grubuna (714.2 μg L^{-1}) kıyasla çok daha yüksek tespit edilmiştir. Amrix, omeprazole ve prilosec kullanan kadınların idrarlarında tespit edilen ftalat konsantrasyonları ise kontrol grubundan çok farklı bulunmamıştır.

Bahadar ve arkadaşları (2014), sürekli salımlı ilaçlarda, dietil ftalat, selüloz asetat ftalat, dibutil ftalat, dimetil ftalat, polivinil asetat ftalat gibi çeşitli ftalatların kullanıldığını ve her geçen yıl da kullanım miktarının arttığını belirtmişlerdir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından dibutil ftalat için kullanımına izin verilen maksimum limitler geciktirilmiş salım tabletlerinde 1.70 mg, enterik kaplı tabletlerde 11.18 mg olarak, dietil ftalat için ise her iki tür ilaçta da 16.8 mg olarak belirlenmiştir. Bahadar ve arkadaşları, yapılan çalışmaların ftalat maruziyetinin insan sağlığı üzerinde çok sayıda olumsuz etkisinin bulunduğunu gösterdiğini ve kronik hastaların içmiş oldukları ilaçlarla sürekli ftalat maruziyetine uğradıklarını, ilaçlarda acilen ftalat yerine kullanılabilecek alternatiflerin geliştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Jamieson ve McCully (2015), Birleşik Krallık'ta kullanılan ilaçların ftalat içeriklerinin izin verilen sınırlara uygun olup olmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla inceledikleri 54 ilaçtan, 6 tanesinin (Asacol, Epilim, Prednisolone, Vivotif, Zentiva) izin verien limitlerin üzerinde ftalat içerdiğini belirlemişlerdir. İnsanların günlük almaları gereken ilaçlar nedeniyle maruz kaldıkları ftalat miktarlarını (dietil ftalat, dibutil ftalat, polivinil asetat ftalat) 0.03 ile 288 mg arasında tespit etmişlerdir. Ftalat içermeyen ilaçların yapılması için alternatiflerin çalışılması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Jia ve arkadaşları (2017), ilaç kullanımı nedeniyle insanların maruz kaldıkları ftalat miktarlarını incelemişlerdir. Bu amaçla, 13 adet çocukların kullandığı ve 83 adet de yetişkinlerin kullandığı toplam 96 adet ilacın ftalat içeriklerini belirlemişlerdir. İnceledikleri tüm ilaçların en az bir adet ftalat içerdiğini, ilaçlarda daha çok dibutil ftalat, diizobutil ftalat, dietil hekzil ftalat, dimetil ftalat, dietil ftalat ve benzilbutil ftalat saptandığını, dioktil ftalat, dihekzil ftalat ve disiklohekzil ftalatın ise daha nadir olarak bulunduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, cam şişelerde bulunan ilaçların plastik ve plastik alüminyum ambalajlara göre daha az ftalat içerdiklerini belirtmişlerdir. İlaçlardaki ortalama ftalat miktarlarının 0.001 ile 5.85 μg g^{-1} arasında değiştiğini, bununla birlikte saptanan en yüksek değerlerin 978 μg g^{-1} dietilhekzil ftalat, 467 μg g^{-1} dietil ftalat, 48.6 μg g^{-1} dibutil ftalat olduğunu ifade etmişlerdir.

Broe ve arkadaşları (2017), Danimarka'da ilaçlarda kullanılmasına izin verilen ftalat miktarlarının dietil ftalat için 4 mg/kg/gün, dibutil ftalat için ise 0.01 mg/kg/gün olduğunu ve incelemiş oldukları 154 ilaçta 5 farklı çeşit ftalat saptadıklarını belirtmişlerdir. En yüksek dibutil ftalat miktarlarını multi-enzimlerde belirlenen günlük doz başına 24.6 – 32.8 mg olarak, mesalazinde 12.5 – 26.4 mg olarak tespit etmişlerdir. Budesonid, lityum ve bisakodil'de belirledikleri dibutil ftalat miktarlarının izin verilen limitleri aştığını, diğer inceledikleri ilaçların ise maruziyet sınırlarını aşmamakla birlikte yüksek miktarlarda dietil ftalat içerdiğini ifade etmişlerdir.

Ennis ve arkadaşları (2018), ftalatların endokrin bozucu kimyasallar olduğunu ve kanser gelişiminde önemli rol oynadıklarını belirterek, Danimarka'da ilaç yoluyla insanların maruz kaldıkları ftalat zmiktarlarını belirlemişlerdir. Dibutil ftalata maruz kalan toplam kişi sayısının 2004 yılında 21499 iken 2016 yılında 5400'e düştüğünü, bununla birlikte, ortalam dibutil ftalat maruziyetinin, çalışma süresi boyunca 380-1710 mg/yıl arasında değiştiğini ve bu değerlerin Avrupa yasal maruziyet sınırının üzerinde kaldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca, lityum ilaçlarının, dibutil ftalat maruziyetinde eritromisin, teofilin ve diklofenak gibi ilaçların ise dietil ftalat maruziyetinde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.

Chung ve arkadaşları (2019), 102 farklı ilacın dietil hekzil ftalat, dietil ftalat ve dibutil ftalat içeriklerini incelemişlerdir. En yüksek dietil ftalat seviyelerini 935.5 ile 1535.37 μg kg^{-1} arasında uzatılmış salımlı ilaçlarda tespit etmişlerdir. En yüksek dibutil ftalat miktarlarını 1.32 - 7.07 μg kg^{-1} arasında tabletlerde, en yüksek dietil hekzil ftalat miktarlarını da 7.07 μg kg^{-1} olarak süspansiyon preparatlarında saptamışlardır. Ardından, ilaçların maksimum alım seviyesinin TDI (tolere edilebilir günlük alım) veya MRL'ye (minimum risk seviyesi) bölünmesiyle elde edilen tehlike indeksi (HI) değerlerini hesaplamışlardır. Elde edilen değerler birden büyük olmadığı için güvenli göründüklerini, ancak yine de ilaçlarda kullanılan ftalatlarla ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini ve insan maruziyetini en aza indirmenin büyük önem taşıdığını vurgulamışlardır.

Broe ve arkadaşları (2019), hamilelikleri sırasında ftalat içeren ilaçları kullanma ile erken doğum yapma arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla, şeker, tansiyon, kalp, böbrek gibi kronik rahatsızlıkları olan ve düzenli ilaç kullanan hamilelerden ve hamilelikleri sırasında çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle ilaç

kullanan kişilerden erken doğum yapanları incelemişlerdir. İlaçların ftalat içeriklerini belirlemek için bir çalışma yapmamış olup, ilaçların prospektüslerinde yazan bilgilerden yararlanmışlardır. Hamileliklerinin üçüncü trimester'ında (27. – 40. haftalar arası) orto-ftalatlara özellikle de dietil ftalata maruz kalma ile erken doğum yapma arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğunu ortaya koymuşlardır.

Kantor ve arkadaşları (2019), ilaç kullanımı nedeniyle maruz kalınan dibutil ftalat miktarı ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan oluşan bir derleme hazırlamışlardır. Ahern ve arkadaşlarının (2019), dibutil ftalat içeren ilaçları uzun süreli kullanan kişilerde 10000 mg ya da daha fazla miktarlardaki maruziyetten sonra meme kanserine yakalanma riskinin % 90 arttığını belirlediklerini ifade etmişlerdir. Avrupa İlaç İdaresi (EMA) tarafından dibutil ftalat için günlük izin verilen maruziyet miktarının 0.01 mg/kg vücut ağırlığı/ gün olduğunu, 63.5 kg ağırlığındaki bir kadının günde sadece kullandığı tek bir ilaç ile, 43 yıl sonunda 10000 mg dibutil ftalata maruz kalacağını belirtmişlerdir. Çevrede ftalat maruziyetine katkıda bulunacak çok sayıda ürünün bulunduğunu ve bu konuda gerekli hassasiyetin gösterilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Deneyler sırasında kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasalın Adı	Üretici Firma	Katalog No
Dimetil ftalat	Accustandard	ALR-111N
Dietil ftalat	Accustandard	APP-9-081
Dibutil ftalat	Accustandard	ALR-104N
Dioktil ftalat	Accustandard	ALR-105N
Benzilbutil ftalat	Accustandard	ALR-082N
Diizononil ftalat	Accustandard	ALR-102N
Diizodesil ftalat	Accustandard	ALR-101N
Hekzan	Merck	104374
Etil asetat	Merck	107848
Metil tersiyer butil eter	Merck	101849

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Deneyler sırasında kullanılan cihazlar Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar

Cihaz	Marka	Model
Saf su cihazı	New Human Power	New Human Power I
Hassas terazi	Radwag	AS 220/C/2
Rotary evaporatör	Hahnvapor	HS - 2005 S
Santrifüj	Hettich Zentrifügen	EBA 20
Gaz Kromatografi/Kütle Spektrometresi	Shimadzu	QP2010-Ultra Model

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan çözeltiler aşağıda verilmiştir.

- **5 ppm'lik dimetil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal dimetil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik dietil ftalat çözeltisi :** 100 μg ml^{-1}'lik sertifikalı referans materyal dietil ftalattan 1 ml alınıp, 20 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik dibutil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal dibutil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik dioktil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal dioktil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik benzil butil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal benzil butil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik diizononil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal diizononil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **5 ppm'lik diizodesil ftalat çözeltisi :** 100 mg'lık sertifikalı referans materyal diizodesil ftalattan 0.5 mg alınıp, 100 ml metanolde çözülerek hazırlanmıştır.
- **Standart ftalat çözeltileri :** Bütün ftalatların 0.01, 0.05, 0.1, 0,25, 0,5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.5 ve 5.0 ppm'lik metanol içerisindeki çözeltileri hazırlandı.

3.2.2. İlaç Örneklerinin Temini

Eczanelerden ağrı kesici, iltihap giderici ve mide ilaçları başta olmak üzere, prospektüslerinde yardımcı madde olarak ftalat kullanıldığı belirtilen 24 adet ilaç alınmıştır.

3.2.3. İlaç Örneklerinin Analize Hazırlanması

3.2.3.1 Kapsül şeklindeki ilaçlar:

Cam beherlerin içine 1'er gram ilaç örneklerinden tartılıp üzerlerine 1'er ml etil asetat ve 4'er ml ultra saf su eklenmiştir. Çözünmeleri için karanlıkta ve oda sıcaklığında 3 gece bekletilmişlerdir. Sonra, karışımların üzerlerine 3'er ml hekzan ve 2'şer ml metil tersiyer butil eter eklenerek 30 dakika süreyle mekanik karıştırıcıda karıştırılmışlardır. Ardından, 4500 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüjlendikten sonra organik fazlar temiz cam tüplere aktarılmıştır. Kalıntılara 2 kez daha aynı işlemler uygulanmış ve organik fazlar birleştirilmiştir. Organik fazlar azot atmosferinde kuruluğa kadar buharlaştırılmış ve kalıntılar 0.5 ml hekzanda çözülerek viallere alınıp GC-MS analizine gönderilmişlerdir (Jia ve ark., 2017).

3.2.3.2 Tablet şeklindeki ilaçlar:

Chung ve arkadaşlarının uyguladığı yöntem modifiye edilerek uygulanmıştır. İlaç örneklerinden 1-2 g tartılarak üzerlerine 10'ar ml hekzan eklenip 30 dakika süreyle karıştırılmışlardır. Ardından, 4500 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüjlendikten sonra viallere alınıp GC-MS analizine gönderilmişlerdir (Chung ve ark., 2019).

3.2.4. Kalibrasyon Doğrularının Oluşturulması

Her bir ftalat bileşiğinin (dimetil ftalat, dietil ftalat, dibutil ftalat, dioktil ftalat, benzilbutil ftalat, diizononil ftalat ve diizodesil ftalat) metanoldeki 0.01 – 5.0 mg L^{-1} konsantrasyonları arasında standart çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden yararlanılarak kalibrasyon doğruları oluşturulmuştur.

3.2.5. Gözlenebilme Sınırı (LOD), Belirlenebilme Sınırının (LOQ) ve Geri Kazanım Yüzdesinin Belirlenmesi

Herbir ftalat bileşiği için 20'şer adet şahit numunelerine ait ölçümlerin standart sapmaları hesaplanarak LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki formüller aracılığıyla belirlenmiştir.

$$LOD = \frac{3s}{m} \quad (3.1)$$

$$LOQ = \frac{10s}{m} \quad (3.2)$$

S = Şahit numuneye ait ölçümlerin standart sapması

m = Doğrunun eğimi

Geri kazanım yüzdesi ise, bilinen derişimdeki standardın gerçek örneğe eklenmesi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır (Kenan, 2019).

$$\%\, R = \frac{C_{gözlenen} - C_{örnek}}{C_{eklenen}} \quad (3.3)$$

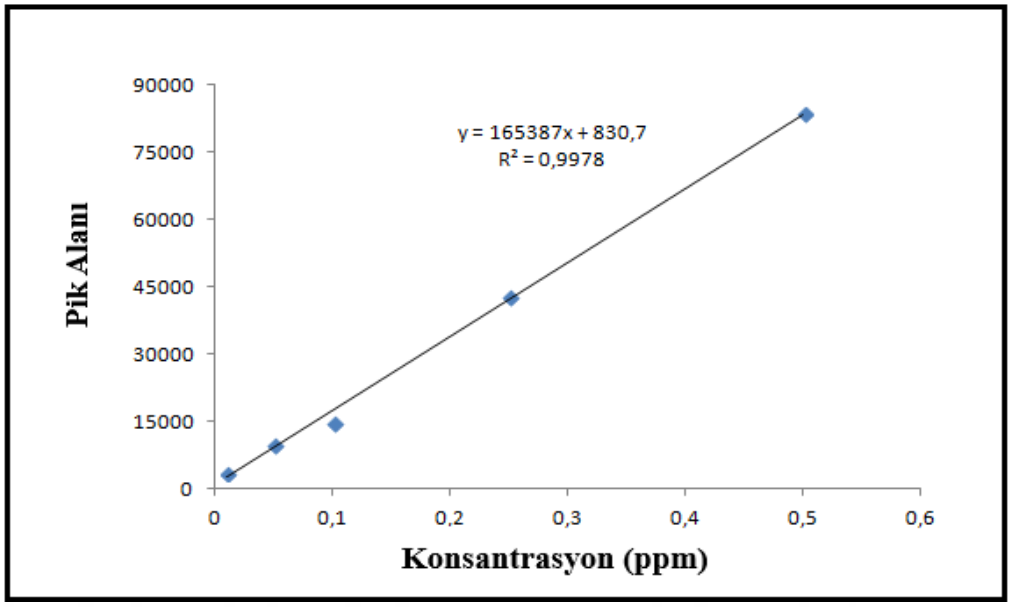
3.2.6. GC- MS Analizi

Öncelikle, incelenen tüm ftalatların standart çözeltileri belirlenmiş olan çalışma şartlarında gaz kromatografi cihazına verilerek her bir ftalat için geliş süresi saptanmıştır. Gaz kromatografi cihazı olarak Shimadzu QP2010-Ultra Model cihaz ve GC kolonu olarak da HP-5MS (% 5 difenil - % 95 dimetil polisiloksan) kolonu kullanılmıştır. Uygulanan fırın sıcaklık programı ise şu şekildedir: 1 dakika 50 °C'de tutulup, dakikada 15 °C'lik artışlarla 290 °C'ye çıkılmış ve bu sıcaklıkta 14 dakika tutulmuşlardır. Analiz süresi toplam 31 dakika sürmüştür. Taşıyıcı gaz olarak 1.0 ml dak^{-1}'lık akış hızı ile helyum gazı kullanılmıştır (Okur, 2015). Tüm ölçümler üçer kez tekrarlanmıştır.

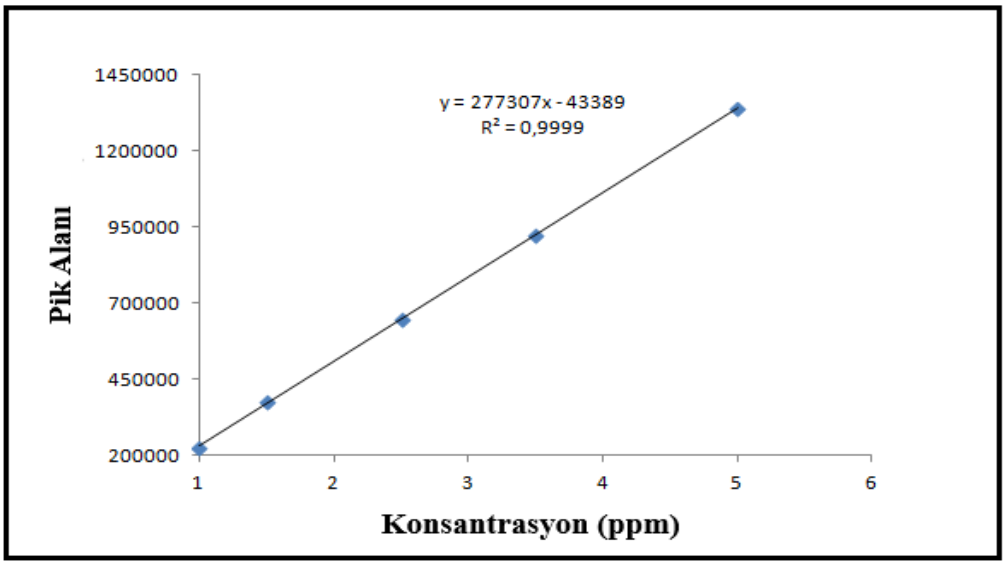
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. İncelenen Ftalatlara Ait Kalibrasyon Doğruları

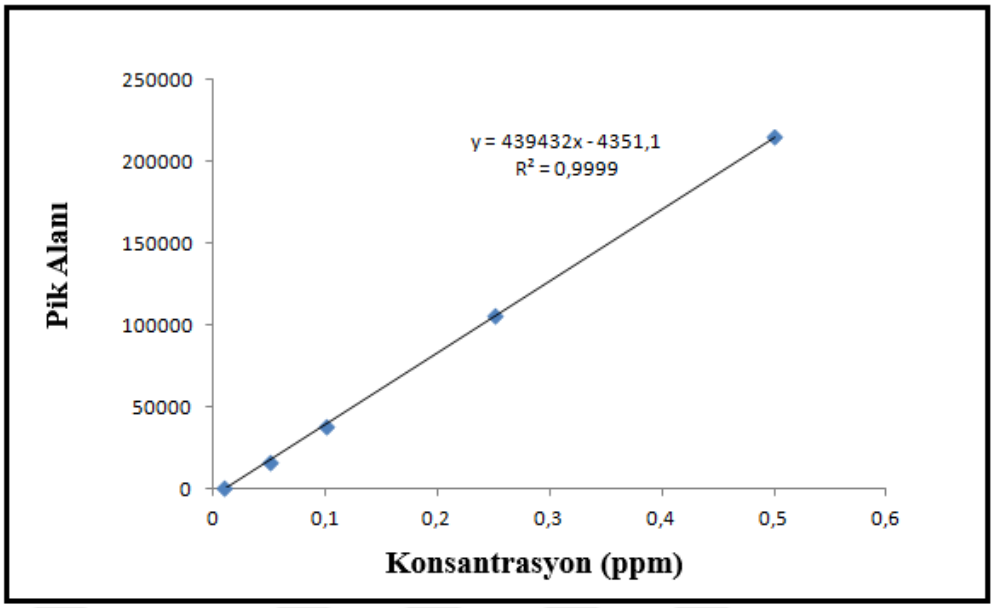
İncelenen ftalatların 0.01 – 0.5 mg L^{-1} ve 1.0 – 5.0 mg L^{-1} konsantrasyonları arasında oluşturulan kalibrasyon doğruları Şekil 4.1 – 4.14'de gösterilmiştir.



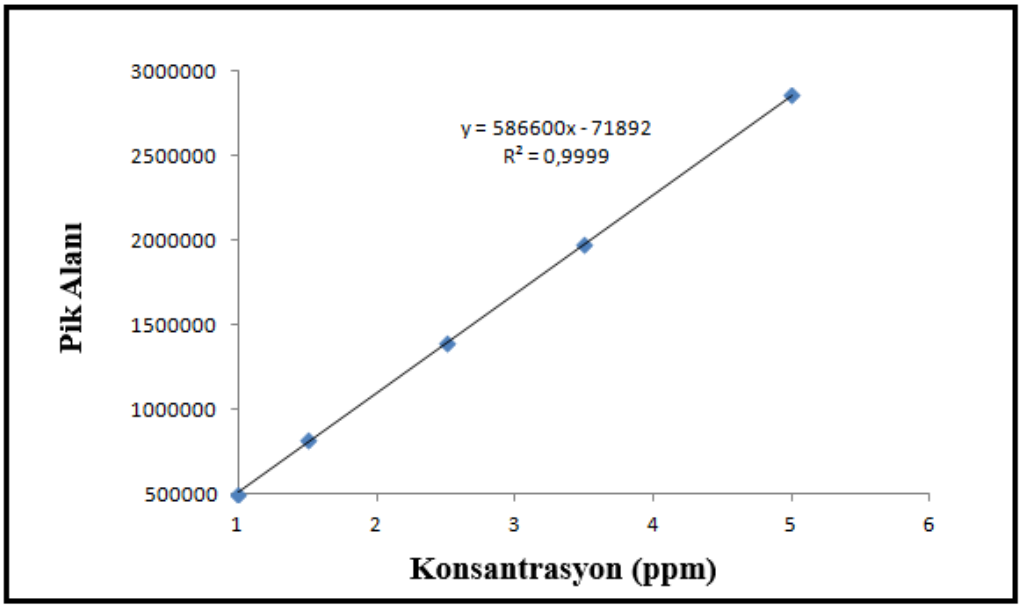
Şekil 4.1. Dimetil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



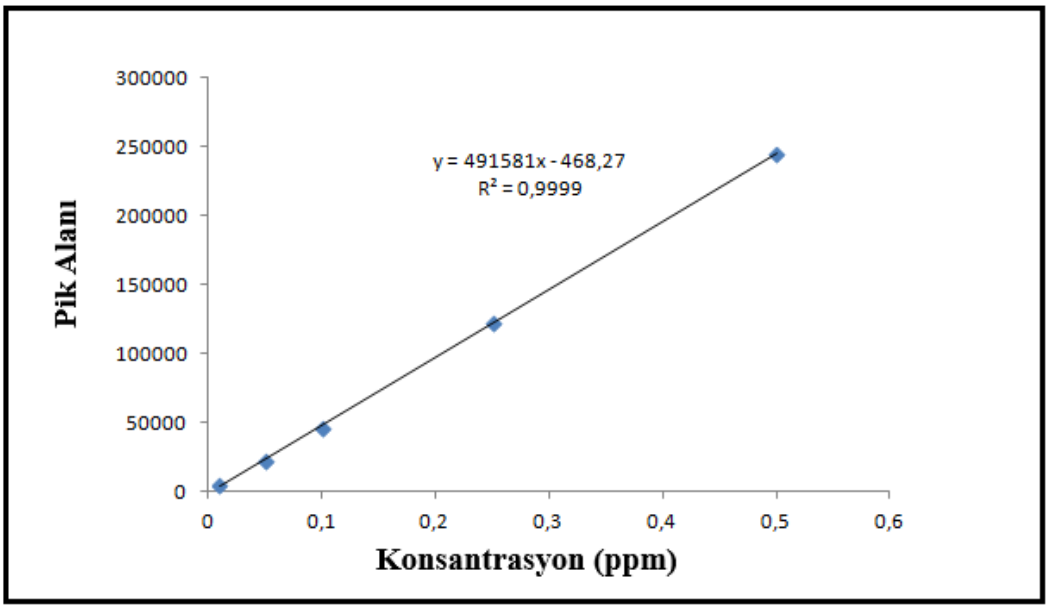
Şekil 4.2. Dimetil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



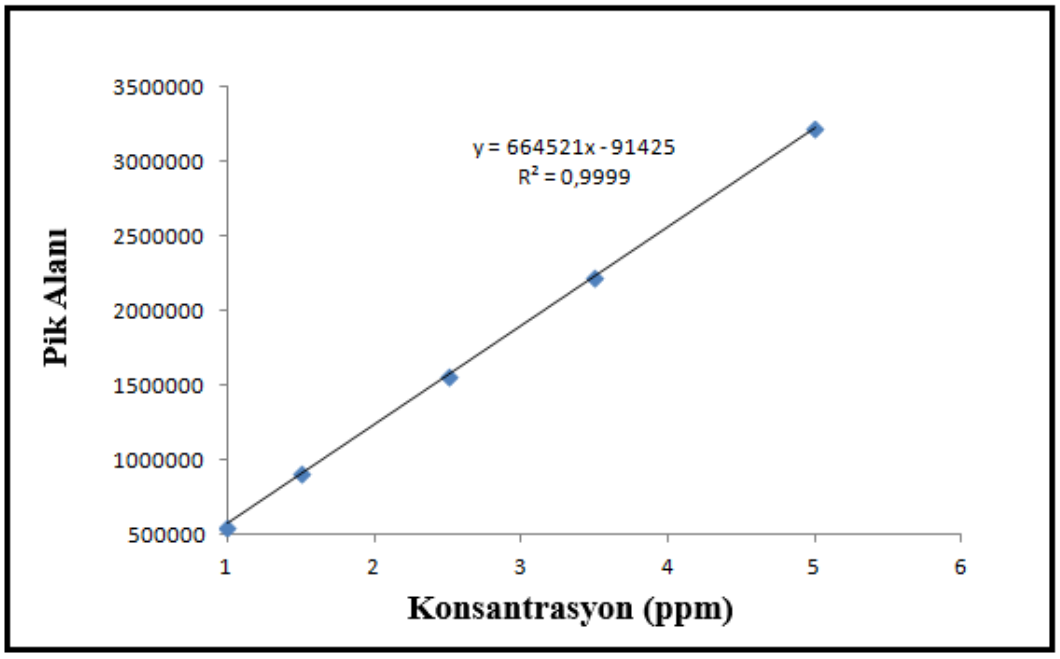
Şekil 4.3. Dietil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



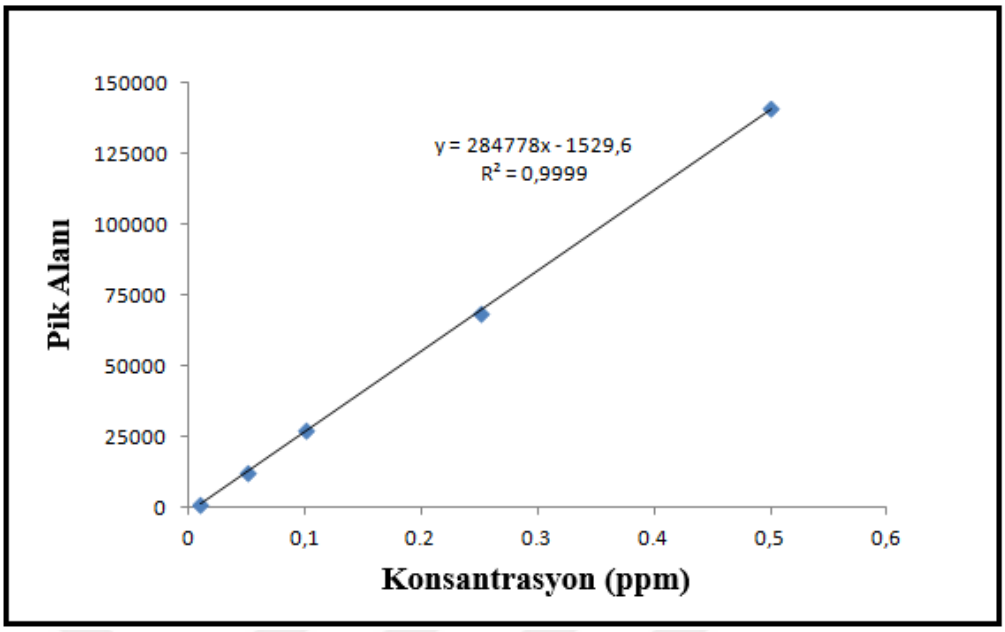
Şekil 4.4. Dietil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



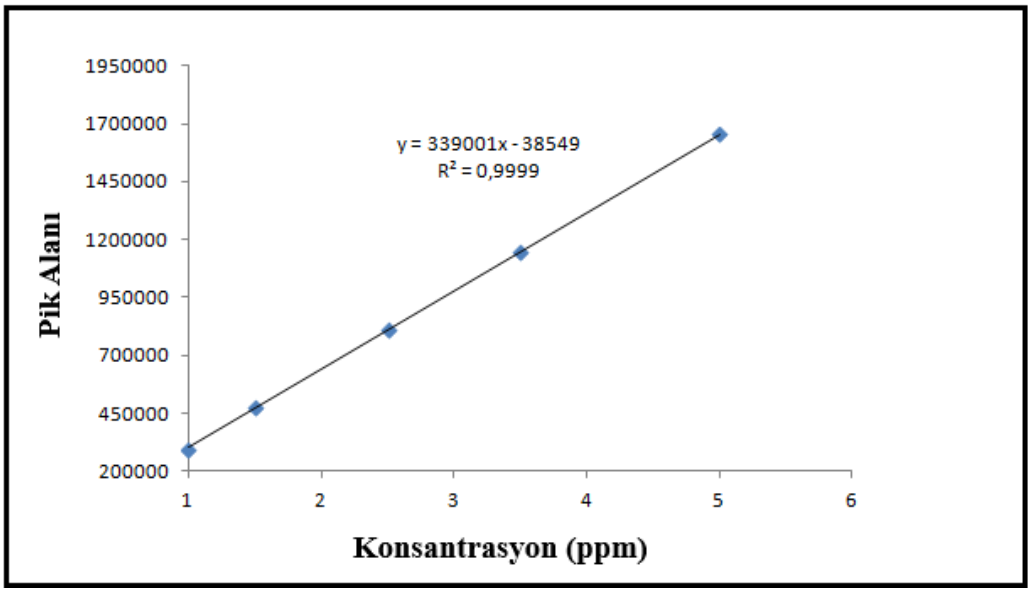
Şekil 4.5. Dibutil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



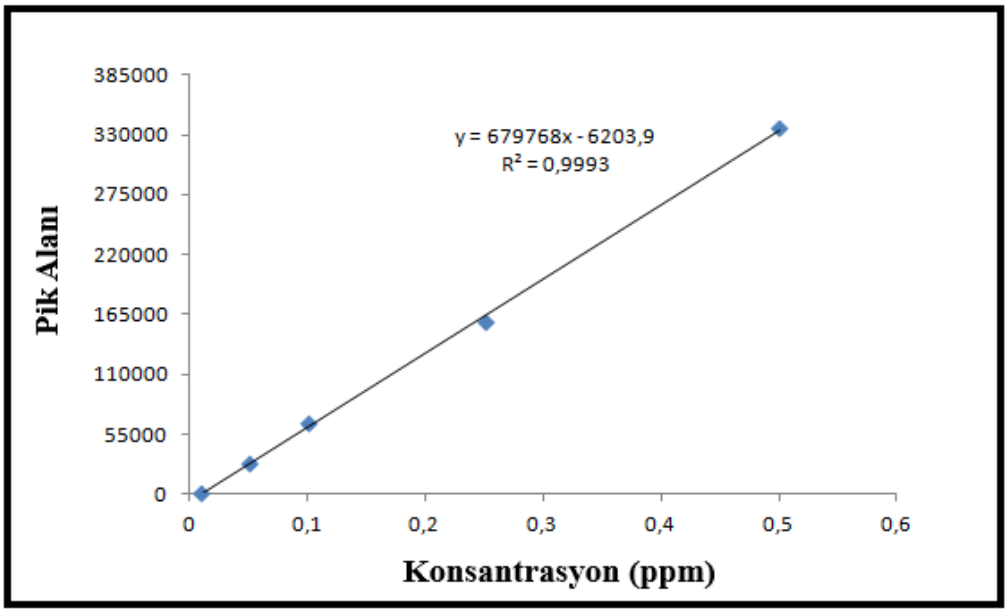
Şekil 4.6. Dibutil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



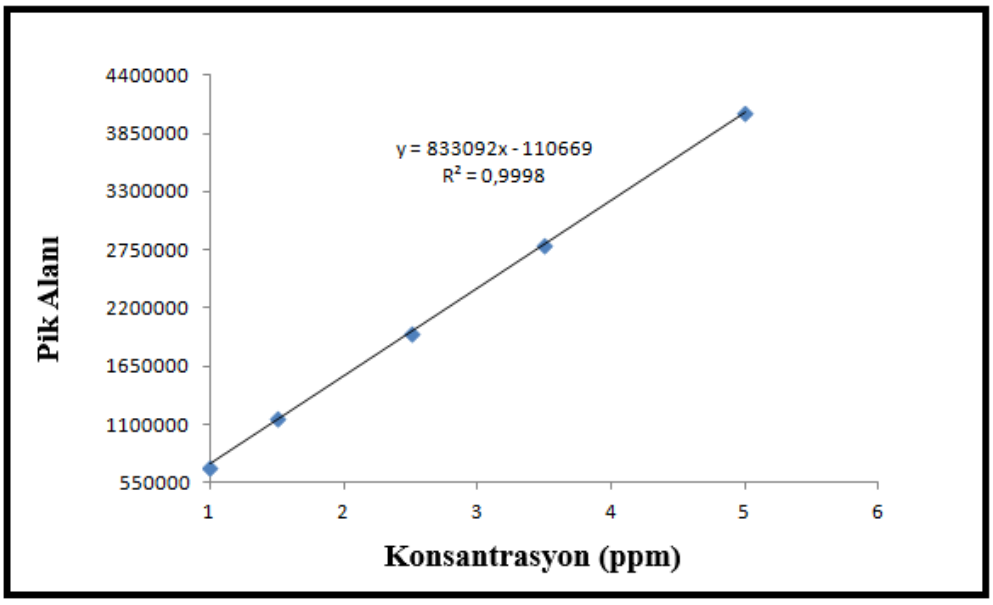
Şekil 4.7. Benzil butil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



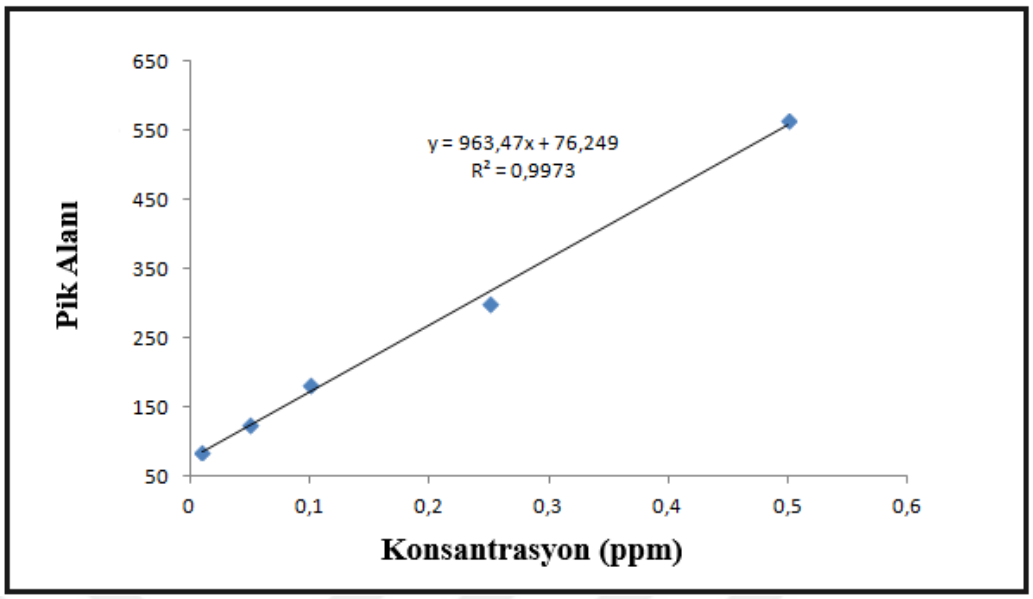
Şekil 4.8. Benzil butil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



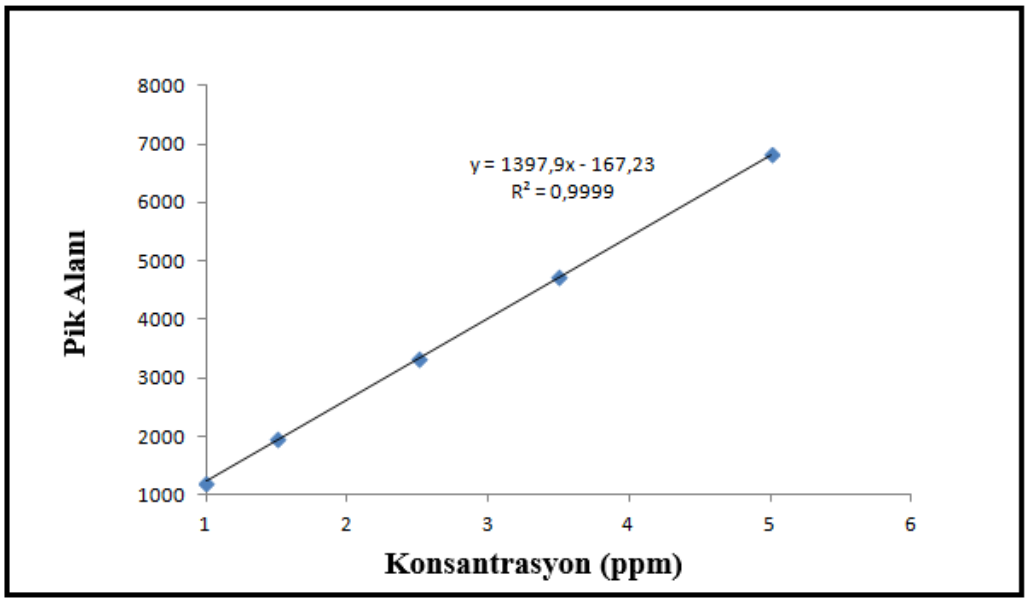
Şekil 4.9. Dioktil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



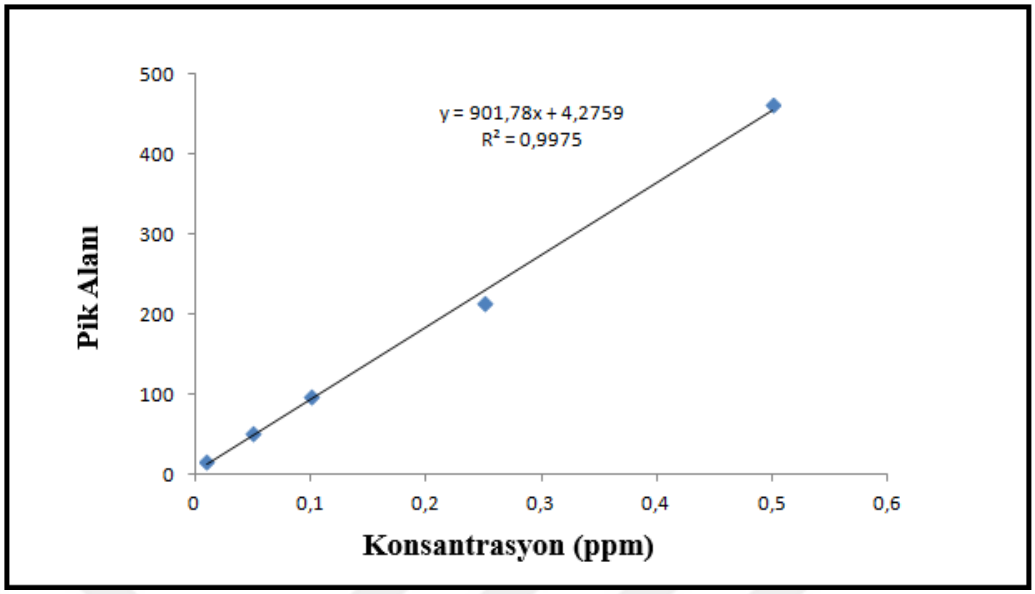
Şekil 4.10. Dioktil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



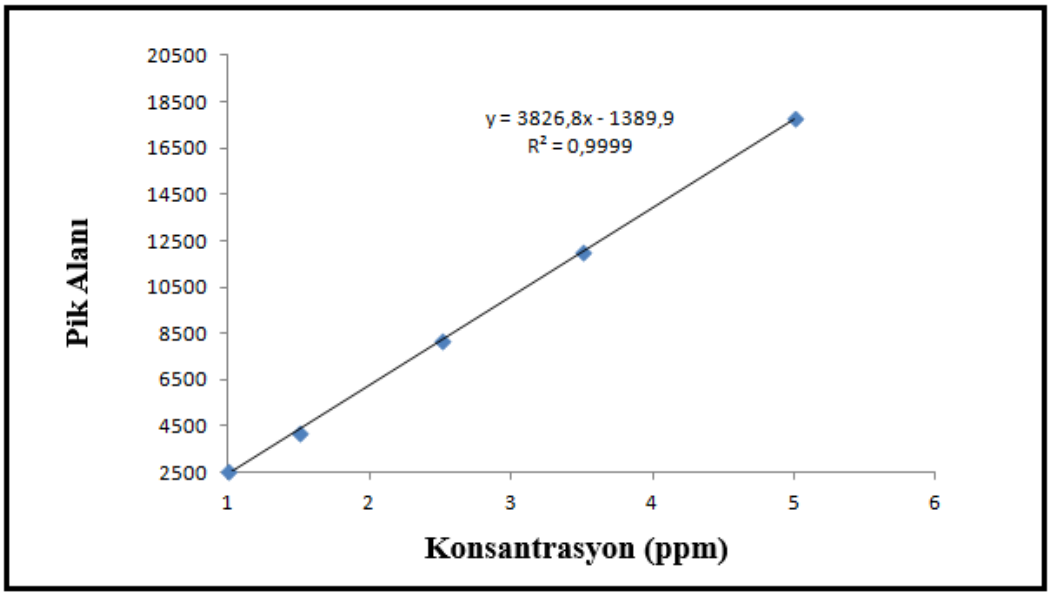
Şekil 4.11. Diizononil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



Şekil 4.12. Diizononil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



Şekil 4.13. Diizodesil ftalata ait 0.01 – 0.5 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu



Şekil 4.14. Diizodesil ftalata ait 1.0 – 5.0 mg L^{-1} aralığındaki kalibrasyon doğrusu

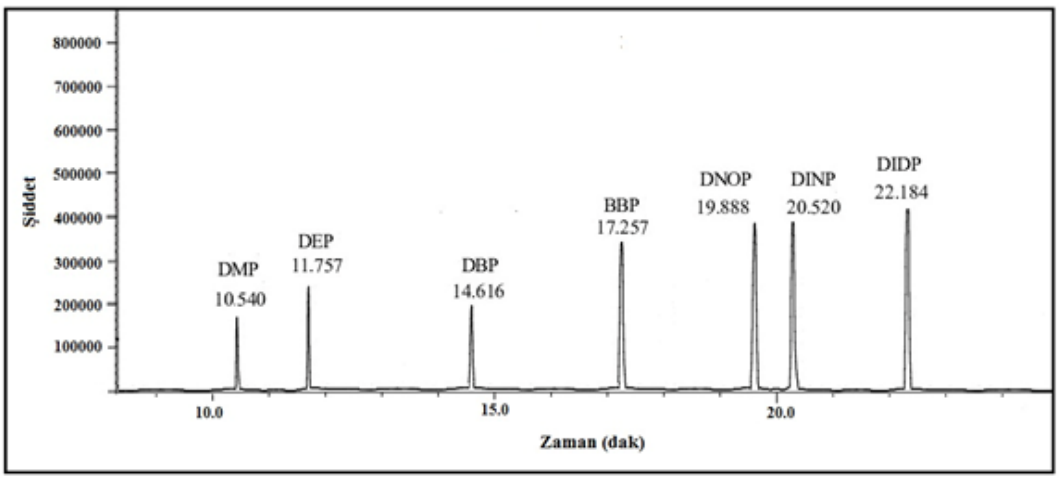
4.2. İncelenen Ftalatlara Ait LOD, LOQ, Geri Kazanım Değerleri ve Alıkonma Süreleri

İncelenen ftalatlara ait LOD, LOQ değerleri ve alıkonma süreleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Materyal ve yöntem kısmında tanımlanan GC-MS analiz koşullarında, hazırlanan standart ftalat çözeltileri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada dimetil ftalatın 10.540 dakikada, dietil ftalatın 11.757 dakikada, dibutil ftalatın 14.616 dakikada, benzil butil ftalatın 17.257 dakikada, dioktil ftalatın 19.888 dakikada, diizononil ftalatın 20.520 dakikada, diizodesil ftalatın 22.184 dakikada geldiği belirlenmiştir. Ftalatlara ait pikler Şekil 4.15'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. İncelenen ftalatlara ait LOD, LOQ, geri kazanım değerleri ve alıkonma Süreleri

Ftalat	**Alıkonma Süresi (dak)**	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**	**Geri Kazanım (%)**
Dimetil ftalat	10.540	0.014	0.046	94.2±1.3
Dietil ftalat	11.757	0.014	0.046	85.6±1.9
Dibutil ftalat	14.616	0.010	0.033	90.4±1.8
Benzilbutil ftalat	17.257	0.012	0.039	89.6±2.3
Dioktil ftalat	19.888	0.007	0.023	81.4±1.7
Diizononil ftalat	20.520	0.022	0.073	81.2±1.2
Diizodesil ftalat	22.184	0.031	0.102	94.4±2.6

Şekil 4.15. Ftalatlara ait pikler



4.3. İlaç Örneklerinde Tespit Edilen Ftalatlar ve Miktarları

İncelenen ilaç örneklerinde tespit edilen ftalatlar ve miktarları Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. İncelenen ilaçlarda belirlenen ortalama dimetil ftalat konsantrasyonlarının 0.081 ile 0.084 mg kg^{-1} arasında değiştiği ve elde edilen sonuçların birbirine oldukça yakın oldukları görülmüştür. Ortalama dietil ftalat konsantrasyonları 0.059 ile 0.695 mg kg^{-1} arasında bulunurken, en yüksek dietil ftalat konsantrasyonları mide (reflü) (0.695 mg kg^{-1}), iltihap giderici (0.202 mg kg^{-1}) ve kabızlık giderici (0.175 mg kg^{-1}) ilaçlarda tespit edilmiştir. Ortalama dibutil ftalat konsantrasyonları 0.068 ile 2.598 mg kg^{-1} arasında saptanmış ve en yüksek dibutil ftalat konsantrasyonlarına demir eksikliği tedavisinde kullanılan ilaçlarda (2.598 ve 1.926 mg kg^{-1}) rastlanılmıştır. Ortalama dioktil ftalat konsantrasyonları 0.037 ile 0.062 mg kg^{-1} arasında bulunmuş olup, sadece 9 örnekte tespit edilmiştir. Ortalama benzilbutil ftalat konsantrasyonları 0.040 ile 0.071 mg kg^{-1} arasında saptanmış olup, elde edilen sonuçlar birbirine yakın bulunmuştur. Ortalama diizononil ftalat konsantrasyonları 0.088 ile 0.507 mg kg^{-1} arasında belirlenmiştir. En yüksek diizononil ftalat konsantrasyonları mide (0.507 mg kg^{-1}) ve demir eksikliği ve kabızlık giderici (0.286 mg kg^{-1}) ilaçlarda tespit edilmiştir. Ortalama diizodesil ftalat konsantrasyonları 0.134 ile 0.269 mg kg^{-1} arasında belirlenmiş olup, en yüksek diizodesil ftalat konsantrasyonları mide (0.269 mg kg^{-1}) ve kabızlık giderici (0.240 mg kg^{-1}) ilaçlarda bulunmuştur. Toplam ftalat konsantrasyonları ise, 0.284 ile 3.087 mg kg^{-1} arasında tespit edilmiştir. Toplam ftalat konsantrasyonlarının en yüksek

bulunduğu ilaçlar ise demir eksikliği (3.087 ve 2.435 mg kg^{-1}) ve mide (reflü) (1.108 mg kg^{-1}) ilaçları olmuştur. Toplam ftalat konsantrasyonları epilepsi (0.284 mg kg^{-1}) ve ağrı ve iltihap giderici (0.298 mg kg^{-1}) ilaçlarda en düşük olarak bulunmuştur. İncelenen ilaçların tamamında dimetil ftalat ve dibutil ftalat belirlenmiştir. Dietil ftalat ve benzil butil ftalat ise sadece bir örnekte tespit edilememiştir. Dioktil ftalat inelenen örneklerin % 37.5'unda, diizononil ftalat % 70.83'ünde ve diizodesil ftalat da % 75'inde belirlenmiştir.

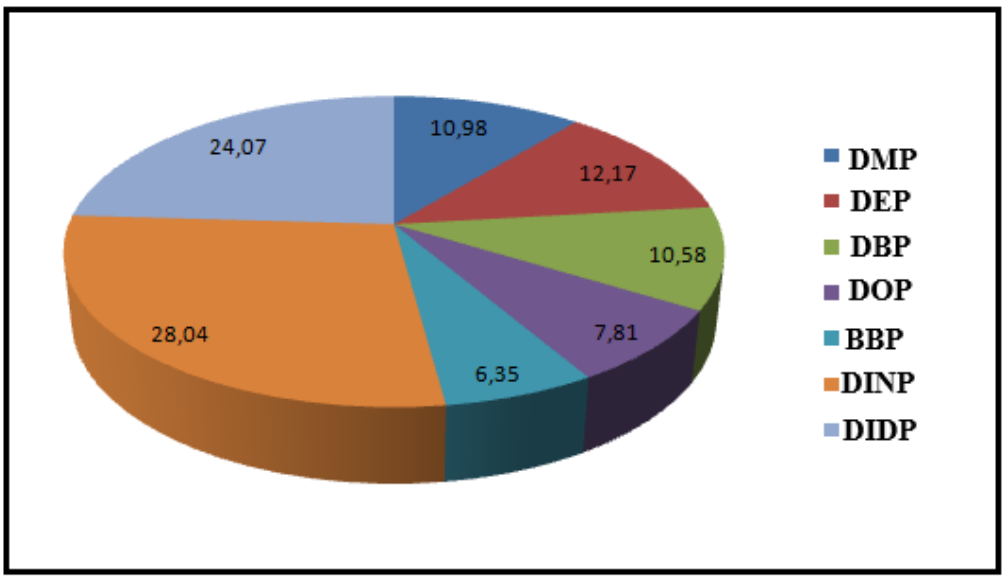
Çizelge 4.2. İncelenen ilaç örneklerinde tespit edilen ftalatlar ve miktarları (N=3)

Örnek	DMP (mg/kg)	DEP (mg/kg)	DBP (mg/kg)	DOP (mg/kg)	BBP (mg/kg)	DINP (mg/kg)	DIDP (mg/kg)	Toplam (mg/kg)
İltihap giderici ilaç$_1$	0.082±0.001	0.059±0.001	0.075±0.001	----	0.045±0.001	0.229±0.005	0.176±0.003	0.666±0.006
İltihap giderici ilaç$_2$	0.083±0.001	0.060±0.001	0.087±0.001	----	0.061±0.001	0.179±0.004	0.185±0.004	0.655±0.006
İltihap giderici ilaç$_3$	0.083±0.001	0.060±0.001	0.084±0.001	----	0.045±0.001	0.256±0.004	0.166±0.003	0.694±0.005
İltihap giderici ilaç$_4$	0.083±0.001	0.112±0.002	0.070±0.001	0.059±0.001	0.040±0.001	0.173±0.003	0.205±0.005	0.742±0.006
İltihap giderici ilaç$_5$	0.083±0.001	0.202±0.002	0.076±0.001	0.058±0.001	0.044±0.001	0.245±0.005	0.179±0.004	0.887±0.007
İltihap giderici ilaç$_6$	0.082±0.001	0.059±0.001	0.086±0.001	----	0.051±0.001	0.188±0.004	----	0.466±0.004
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_1$	0.083±0.001	0.059±0.001	0.089±0.001	0.051±0.001	0.053±0.001	0.148±0.003	0.188±0.004	0.672±0.006
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_2$	0.084±0.001	0.059±0.001	0.104±0.002	----	0.051±0.001	----	----	0.298±0.003
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_3$	0.083±0.001	0.108±0.002	0.069±0.001	0.057±0.001	0.043±0.001	0.275±0.005	0.229±0.005	0.864±0.008
Nöropatik ağrı kesici ilaç	0.083±0.001	0.156±0.003	0.077±0.001	0.056±0.001	0.043±0.001	----	0.209±0.005	0.624±0.006
Mide ilacı$_1$	0.083±0.001	0.059±0.001	0.087±0.001	0.050±0.001	0.058±0.001	0.507±0.008	----	0.844±0.008
Mide ilacı$_2$	0.083±0.001	0.148±0.003	0.089±0.001	0.058±0.001	0.045±0.001	----	0.269±0.005	0.692±0.006
Ülser ilacı	0.083±0.001	0.059±0.001	0.109±0.002	----	0.048±0.001	0.130±0.002	0.179±0.004	0.608±0.005
Mide, reflü ilacı	0.082±0.001	0.695±0.009	0.083±0.001	----	0.049±0.001	----	0.199±0.004	1.108 ± 0.01
Ülseratif kolit ilacı	0.082±0.001	0.059±0.001	0.092±0.001	----	0.059±0.001	0.224±0.004	----	0.518±0.004
Mide ve bağırsaktaki gazı giderici ilaç	0.083±0.001	0.062±0.001	0.082±0.001	0.037±0.001	0.059±0.001	----	0.187±0.004	0.510±0.004
Kabızlık giderici ilaç	0.084±0.001	0.175±0.003	0.072±0.001	0.062±0.001	0.049±0.001	0.286±0.005	0.240±0.005	0.968±0.008

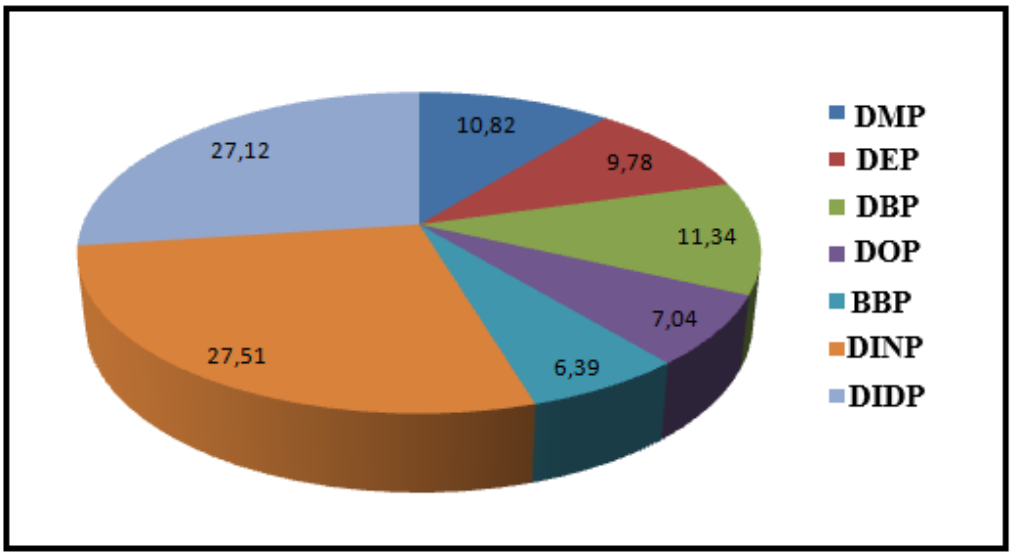
Çizelge .(Devamı) İncelenen ilaç örneklerinde tespit edilen ftalatlar ve miktarları (N=3)

Demir eksikliği ilacı$_1$	0.083±0.001	0.083±0.001	1.926±0.03	----	0.057±0.001	0.286±0.005	----	2.435 ± 0.03
Demir eksikliği ilacı$_2$	0.082±0.001	----	2.598±0.04	----	----	0.200±0.004	0.205±0.004	3.087 ± 0.04
Kan damarlarını genişletici ilaç	0.084±0.001	0.059±0.001	0.165±0.003	----	0.052±0.001	0.263±0.004	0.189±0.004	0.812±0.007
Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaç	0.083±0.001	0.059±0.001	0.082±0.001	----	0.071±0.001	----	0.189±0.004	0.485±0.004
Astım, solunum yolu hastalıkları ilacı	0.082±0.001	0.059±0.001	0.080±0.001	----	0.046±0.001	0.146±0.003	0.199±0.004	0.612±0.005
Epilepsi ilacı	0.083±0.001	0.059±0.001	0.084±0.001	----	0.058±0.001	----	----	0.284±0.002
Antibiyotik	0.081±0.001	0.064±0.001	0.068±0.001	----	0.042±0.001	0.088±0.001	0.134±0.002	0.477±0.003

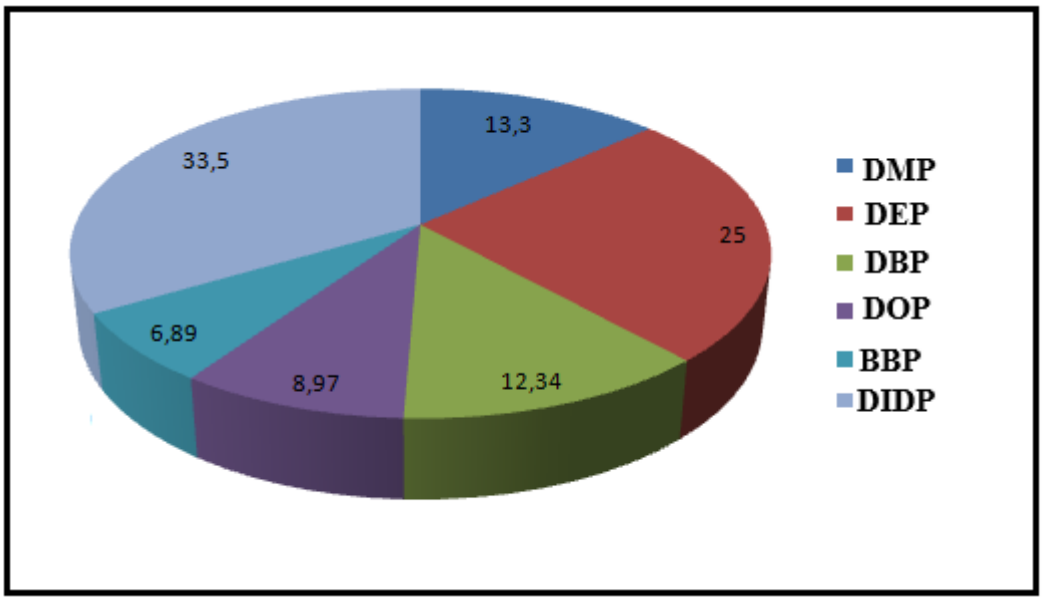
İncelenen ilaç örneklerinde tespit edilen ftalatlar ve yüzdeleri, daha net bir şekilde görülmesi açısından pasta dilimi grafikleri ile gösterilmiştir (Şekil 4.16 – 4.25).



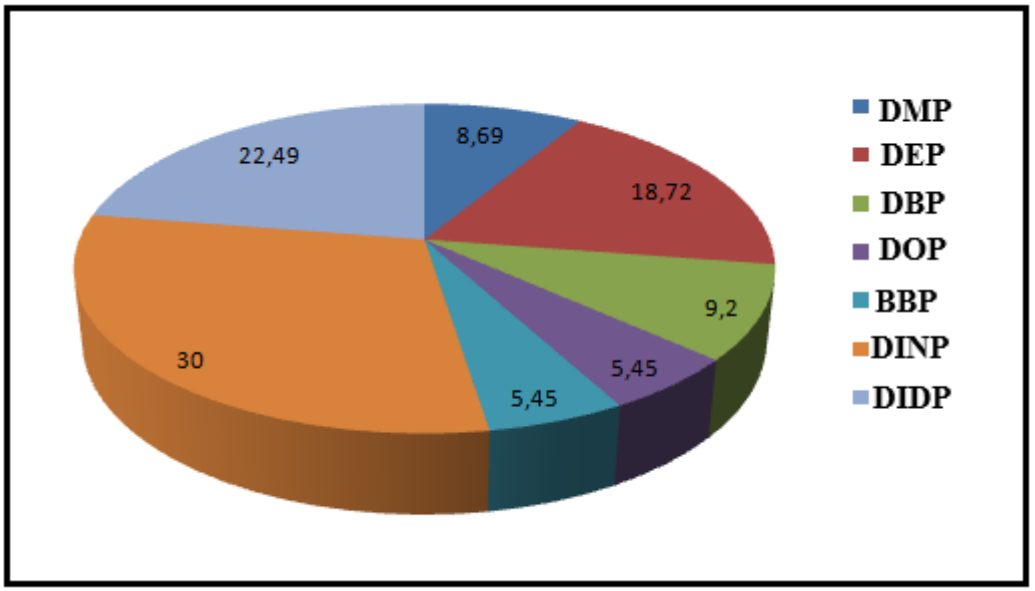
Şekil 4.16. İltihap giderici ilaçlardaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



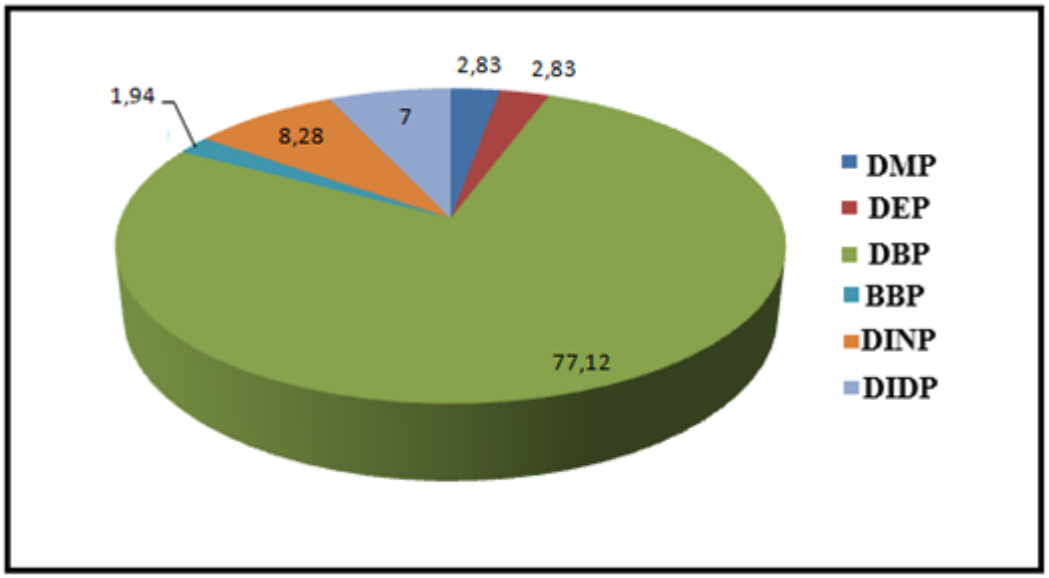
Şekil 4.17. Ağrı ve iltihap giderici ilaçlardaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



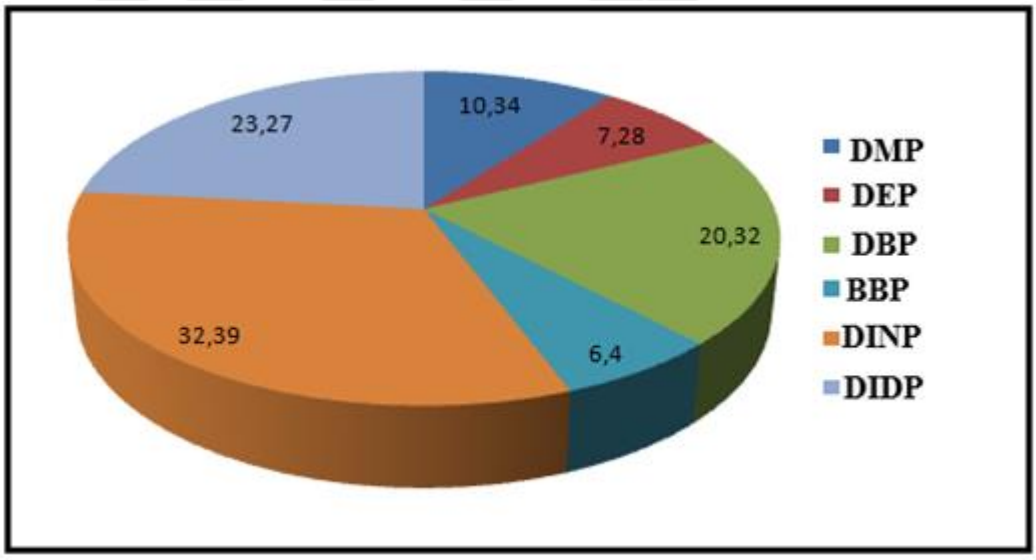
Şekil 4.18. Nöropatik ağrı kesici ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



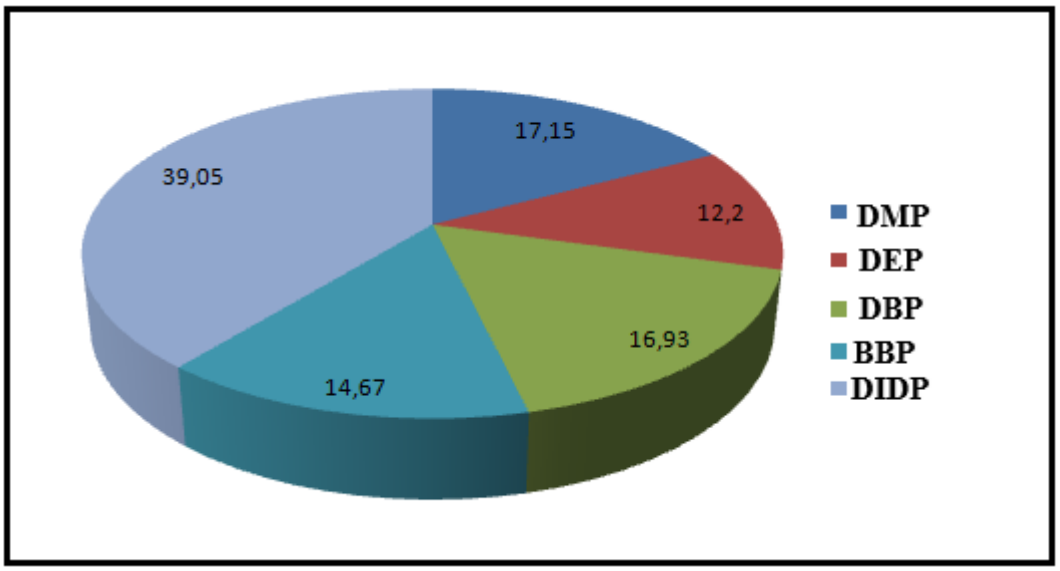
Şekil 4.19. Mide ve bağırsak ilaçlarındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



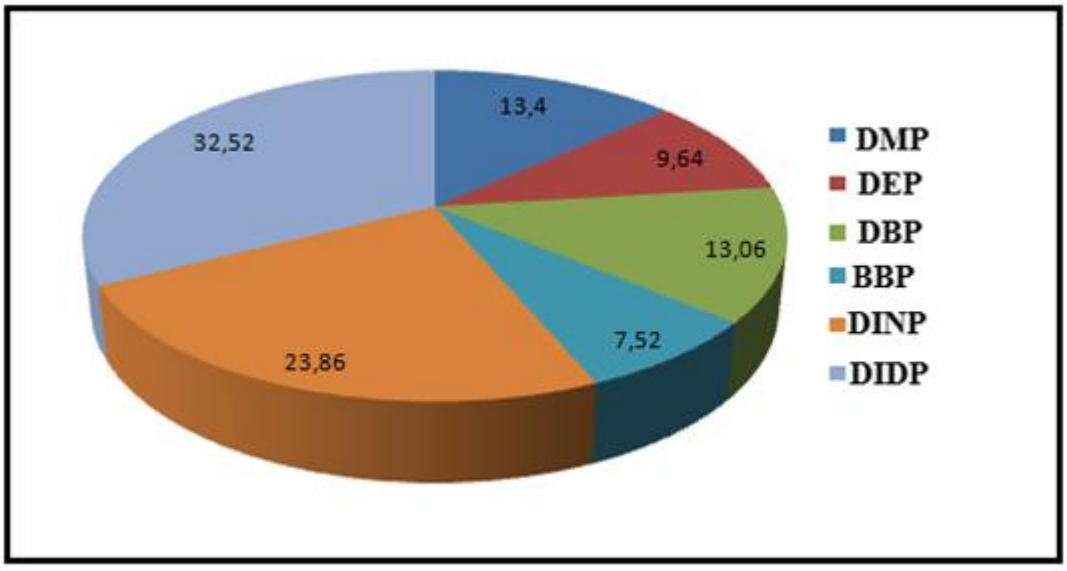
Şekil 4.20. Demir eksikliği ilaçlarındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



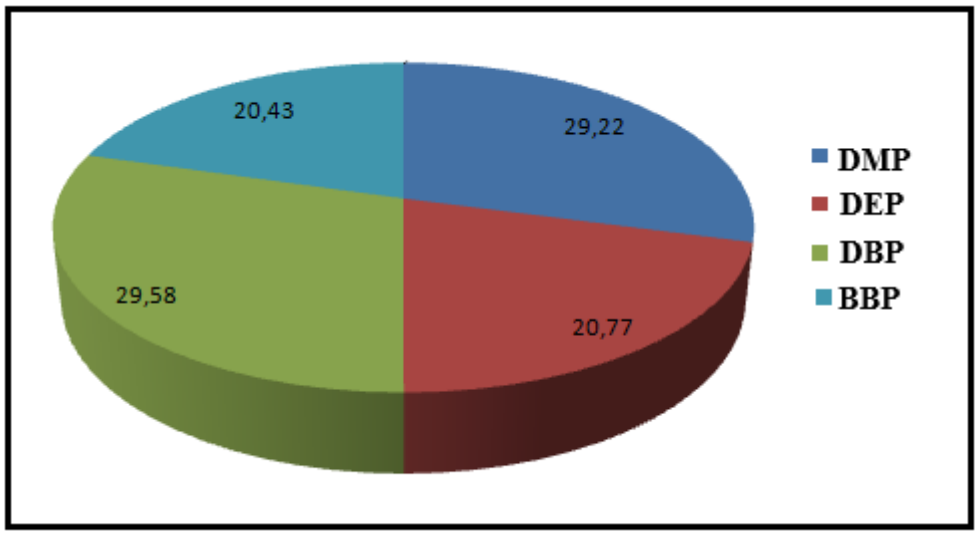
Şekil 4.21. Kan damarlarını genişletici ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



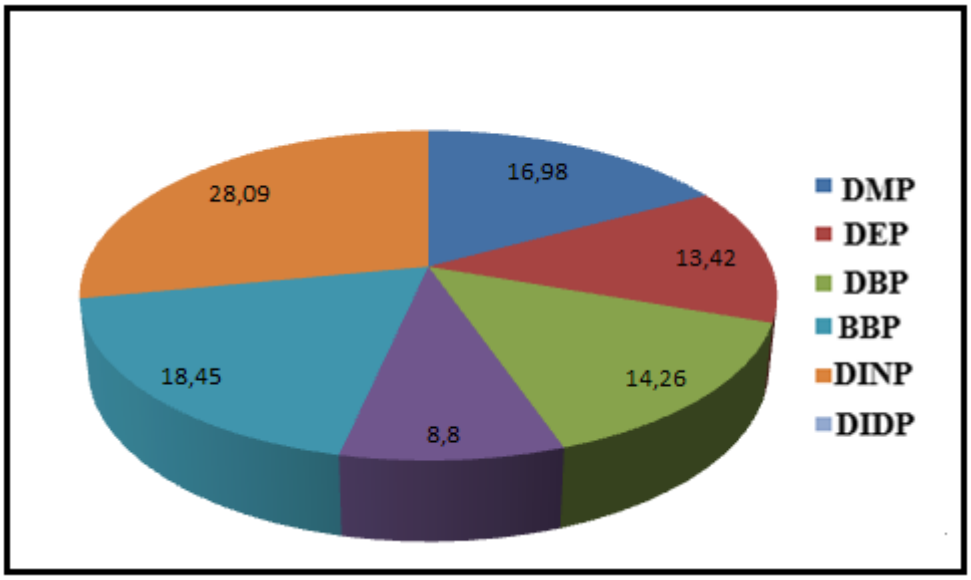
Şekil 4.22. Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaçtaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



Şekil 4.23. Astım, solunum yolu hastalıkları ilacındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



Şekil 4.24. Epilepsi ilacındaki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri



Şekil 4.25. Antibiyotikteki ftalatlar ve ortalama yüzdeleri

4.4. İncelenen İlaç Örneklerinin Her Bir Tabletindeki Ftalatlar ve Miktarları

İncelenen ilaç örneklerinin her bir tabletindeki ftalatlar ve miktarları Çizelge 4.3'de verilmiştir. İlaçların bir tabletinde bulunan dimetil ftalat konsantrasyonları 9.10^{-6} ile $1.2.10^{-4}$ mg arasında, dietil ftalat konsantrasyonları $9.4.10^{-6}$ ile 2.10^{-4} mg arasında,

Çizelge 4.3. İncelenen ilaç örneklerinin her bir tabletindeki ftalatlar ve miktarları

Örnek	DMP (mg/tablet)	DEP (mg/tablet)	DBP (mg/tablet)	DOP (mg/tablet)	BBP (mg/tablet)	DINP (mg/tablet)	DIDP (mg/tablet)	Toplam (mg/tablet)
İltihap giderici ilaç$_1$	$7.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	$6.7.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$1.6.10^{-4}\pm10^{-6}$	$6.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
İltihap giderici ilaç$_2$	$5.6.10^{-5}\pm10^{-6}$	$4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$5.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$4.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$1.2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$4.4.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
İltihap giderici ilaç$_3$	$7.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	$7.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$1.5.10^{-4}\pm10^{-6}$	$6.1.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
İltihap giderici ilaç$_4$	$2.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	$2.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$7.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.6.10^{-4}\pm10^{-6}$
İltihap giderici ilaç$_5$	$9.10^{-6}\pm10^{-7}$	$2.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$8.4.10^{-6}\pm10^{-7}$	$4.8.10^{-6}\pm10^{-7}$	$2.7.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	$6.4.10^{-6}\pm10^{-7}$	$9.7.10^{-5}\pm2.10^{-7}$
İltihap giderici ilaç$_6$	$3.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$2.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$7.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$1.9.10^{-4}\pm2.10^{-7}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_1$	$1.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$4.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.5.10^{-4}\pm2.10^{-7}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_2$	$2.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$1.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	----	$8.9.10^{-5}\pm2.10^{-7}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_3$	$2.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$8.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$7.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.7.10^{-4}\pm2.10^{-7}$
Nöropatik ağrı kesici ilaç	$2.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$5.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$1.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.6.10^{-4}\pm10^{-6}$
Mide ilacı$_1$	$3.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.1.10^{-4}\pm10^{-7}$	$2.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$3.5.10^{-4}\pm2.10^{-7}$
Mide ilacı$_2$	$4.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$8.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$5.10^{-5}\pm10^{-6}$	$2.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.5.10^{-4}\pm10^{-6}$	----	$3.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.9.10^{-4}\pm10^{-6}$

Ülser ilacı	$1.3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$9.4.10^{-6}\pm10^{-7}$	$1.7.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$7.7.10^{-6}\pm10^{-7}$	$2.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	$9.7.10^{-5}\pm2.10^{-7}$
Mide, reflü ilacı	$2.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$2.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$1.4.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$5.8.10^{-5}\pm10^{-6}$	$3.2.10^{-4}\pm10^{-6}$
Ülseratif kolit ilacı	$8.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	$6.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	$9.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$6.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	$2.4.10^{-4}\pm10^{-6}$	----	$5.6.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Mide ve bağırsaktaki gazı giderici ilaç	$6.10^{-5}\pm10^{-6}$	$4.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$5.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	$4.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.3.10^{-4}\pm10^{-6}$	----	$2.7.10^{-5}\pm10^{-7}$	$3.7.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Kabızlık giderici ilaç	$3.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$7.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	$3.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$1.10^{-4}\pm10^{-6}$	$2.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$4.1.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Demir eksikliği ilacı$_1$	$5.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	$1.4.10^{-3}\pm10^{-5}$	----	$4.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-4}\pm10^{-6}$	----	$1.7.10^{-3}\pm10^{-5}$
Demir eksikliği ilacı$_2$	$6.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$2.10^{-3}\pm10^{-5}$	----	----	$1.5.10^{-4}\pm10^{-6}$	$1.6.10^{-4}\pm10^{-6}$	$2.4.10^{-3}\pm10^{-5}$
Kan damarlarını genişletici ilaç	$2.5.10^{-5}\pm10^{-7}$	$1.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	$4.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$1.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$8.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.7.10^{-5}\pm10^{-6}$	$2.4.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaç	$5.7.10^{-5}\pm10^{-6}$	$4.1.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.6.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$4.9.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$1.3.10^{-4}\pm10^{-6}$	$3.3.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Astım, solunum yolu hastalıkları ilacı	$2.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.10^{-5}\pm10^{-7}$	$2.7.10^{-5}\pm10^{-7}$	----	$1.6.10^{-5}\pm10^{-7}$	$5.10^{-5}\pm10^{-6}$	$6.8.10^{-5}\pm10^{-6}$	$2.1.10^{-4}\pm10^{-6}$
Epilepsi ilacı	$7.5.10^{-5}\pm10^{-6}$	$5.4.10^{-5}\pm10^{-6}$	$7.6.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	$5.3.10^{-5}\pm10^{-6}$	----	----	$2.6.10^{-4}\pm2.10^{-6}$
Antibiyotik	$1.2.10^{-4}\pm10^{-7}$	$9.5.10^{-5}\pm10^{-6}$	$1.10^{-4}\pm10^{-6}$	----	$6.2.10^{-5}\pm10^{-6}$	$1.3.10^{-4}\pm10^{-6}$	$2.10^{-4}\pm10^{-6}$	$7.10^{-4}\pm2.10^{-6}$

dibutil ftalat konsantrasyonları $8.4.10^{-6}$ ile 2.10^{-3} mg arasında, dioktil ftalat konsantrasyonları $4.8.10^{-6}$ ile $4.2.10^{-5}$ mg arasında, benzil butil ftalat konsantrasyonları $7.7.10^{-6}$ ile $2.1.10^{-4}$ mg arasında, diizononil ftalat konsantrasyonları $1.9.10^{-5}$ ile $2.4.10^{-4}$ mg arasında, diizodesil ftalat konsantrasyonları $6.4.10^{-6}$ ile 2.10^{-4} mg arasında, toplam ftalat konsantrasyonları ise $8.9.10^{-5}$ ile $2.4.10^{-3}$ mg arasında tespit edilmiştir. 60 kg'lık bir birey için günlük tolere edilebilir ftalat miktarlarının dietil ftalat için 12 mg, dibutil ftalat için 0.6 mg, dioktil ftalat için 22.2 mg, benzil butiil ftalat için 30 mg, diizononil ve diizodesil ftalatlar için 9 mg olduğu göz önüne alındığında, incelenen ilaçlardan günde 3 tane bile alınsa limit değerleri aşmayacağı görülmektedir. Bununla birlikte, birçok kişinin özellikle de yaşlıların birden fazla ilaç kullandığı ve ftalat maruziyetinin tek kaynağının da ilaçlar olmadığı, gün içerisinde farklı kaynaklardan ftalatlara maruz kalındığı düşünüldüğünde yıllar içerisinde sağlık riski oluşturabilme potansiyelleri göz ardı edilmemelidir.

Jamieson ve McCully (2015) yapmış oldukları çalışmada, tansiyon ilacının bir tabletinde 0.14 mg dibutil ftalat, mide ilacının bir tabletinde 0.15 mg dietil ftalat, ağrı ve iltihap giderici ilacın bir tabletinde 0.95 mg dietil ftalat, epilepsi ilacının bir tabletinde 1.23 mg dietil ftalat, astım ilacının bir tabletinde ise 1.23 mg dietil ftalat saptamışlardır. Broe ve arkadaşları (2017) incelemiş oldukları mide, bağırsak, iltihap giderici, ağrı kesici gibi ilaçların bir tabletindeki dibutil ftalat miktarlarını 0.38 – 4.4 mg arasında, dietil ftalat miktarlarını da 0.04 – 7.5 mg arasında bulmuşlardır. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar ile bu değerler karşılaştırıldığında, tespit ettiğimiz miktarların çok daha düşük oldukları görülmektedir. Jia ve arkadaşları (2017) incelemiş oldukları ilaçlarda, ortalama dimetil ftalat konsantrasyonlarını 0.032 mg kg^{-1}, ortalama dietil ftalat konsantrasyonlarını 5.85 mg kg^{-1}, ortalama dibutil ftalat konsantrasyonlarını 3.42 mg kg^{-1}, ortalama benzil butil ftalat konsantrasyonlarını 0.332 mg kg^{-1}, ortalama dioktil ftalat konsantrasyonlarını 0.002 mg kg^{-1} olarak belirlemişlerdir. Bu sonuçlardan dimetil ve dioktil ftalat konsantrasyonlarının bizim sonuçlarımıza kıyasla daha düşük oldukları, dietil, dibutil ve benzil butil ftalat konsantrasyonlarının ise daha yüksek oldukları görülmektedir.

4.5. Kullanılan İlaçlar Nedeniyle Maruz Kalınan Ftalatlardan Kaynaklanan Potansiyel Risklerin Belirlenmesi

Kullanılan ilaçlar nedeniyle maruz kalınan ftalatlardan kaynaklanan maksimum maruziyet oranları hesaplanırken, her bir ilaçtan günde 3 tablet alındığı kabul edilmiştir. Aşağıdaki formüllerden yararlanılarak 60 kg'lık bir birey için maksimum maruziyet oranları ve tehlike indeksleri hesaplanmıştır (Chung ve ark., 2019). Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4 ve 4.5'de verilmiştir.

$$Maksimum\ maruziyet\ oranı: \frac{\text{İlaçtaki } ftalat\ miktarı x \text{İlacın ağırlığı} x Günlük\ doz}{Vücut\ ağırlığı} \quad (4.1)$$

$$Tehlike\ indeksi: \frac{Maksimum\ maruziyet\ oranı}{TDI} \quad (4.2)$$

Tehlike indeksleri hesaplanırken TDI değerleri dietil ftalat için 0.5, dibutil ftalat için 0.01, dioktil ftalat için 0.37, benzil butil ftalat için 0.5, diizononil ve diizodesil ftalatlar için de 0.15 olarak alınmıştır. Dimetil ftalat için literatürde TDI değeri bulunamadığı için tehlike indeksi hesaplanamamıştır. Hesaplanan tehlike indeksi değerlerine gerek her bir ftalat için tek tek, gerekse toplam olarak bakıldığında tüm değerlerin birden küçük olduğu görülmektedir. Bu da potansiyel bir risk oluşturmadıklarını göstermektedir.

Çizelge 4.4. Maksimum maruziyet oranları

Örnek	DMP (mg/kg/gün)	DEP (mg/kg/gün)	DBP (mg/kg/gün)	DOP (mg/kg/gün)	BBP (mg/kg/gün)	DINP (mg/kg/gün)	DIDP (mg/kg/gün)	Toplam (mg/kg/gün)
İltihap giderici ilaç$_1$	$3.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.10^{-5}\pm10^{-7}$
İltihap giderici ilaç$_2$	$2.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$2.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$6.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$6.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.2.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
İltihap giderici ilaç$_3$	$3.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	$7.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.10^{-5}\pm10^{-7}$
İltihap giderici ilaç$_4$	$1.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$7.10^{-7}\pm10^{-8}$	$3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.3.10^{-5}\pm3.10^{-8}$
İltihap giderici ilaç$_5$	$4.6.10^{-7}\pm10^{-9}$	$1.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$4.2.10^{-7}\pm10^{-9}$	$3.2.10^{-7}\pm10^{-9}$	$2.4.10^{-7}\pm10^{-9}$	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$9.9.10^{-7}\pm10^{-9}$	$4.8.10^{-6}\pm10^{-8}$
İltihap giderici ilaç$_6$	$1.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$1.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$4.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$9.8.10^{-6}\pm2.10^{-8}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_1$	$9.5.10^{-7}\pm10^{-8}$	$6.8.10^{-7}\pm10^{-8}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$5.9.10^{-7}\pm10^{-9}$	$6.1.10^{-7}\pm10^{-8}$	$1.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$7.7.10^{-6}\pm2.10^{-8}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_2$	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$9.10^{-7}\pm10^{-8}$	$1.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$7.8.10^{-7}\pm10^{-8}$	---	---	$4.6.10^{-6}\pm2.10^{-8}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_3$	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$8.8.10^{-7}\pm10^{-8}$	$6.6.10^{-7}\pm10^{-8}$	$4.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.3.10^{-5}\pm3.10^{-8}$
Nöropatik ağrı kesici ilaç	$1.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$9.9.10^{-7}\pm10^{-8}$	$7.2.10^{-7}\pm10^{-8}$	$5.5.10^{-7}\pm10^{-8}$	---	$2.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$8.1.10^{-6}\pm2.10^{-8}$
Mide ilacı$_1$	$1.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.1.10^{-5}\pm10^{-7}$	---	$1.8.10^{-5}\pm10^{-7}$
Mide ilacı$_2$	$2.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$4.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$7.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.9.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Ülser ilacı	$6.5.10^{-7}\pm10^{-8}$	$4.6.10^{-7}\pm10^{-9}$	$8.6.10^{-7}\pm10^{-8}$	---	$3.8.10^{-7}\pm10^{-9}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	$4.7.10^{-6}\pm2.10^{-8}$
Mide, reflü ilacı	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$9.9.10^{-6}\pm10^{-7}$	$1.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$6.9.10^{-7}\pm10^{-8}$	---	$2.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.6.10^{-5}\pm10^{-7}$
Ülseratif kolit ilacı	$4.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$5.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$3.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-5}\pm10^{-7}$	---	$2.8.10^{-5}\pm10^{-7}$
Mide ve bağırsaktaki gazı giderici ilaç	$3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$6.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.8.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Kabızlık giderici ilaç	$1.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$6.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$5.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$7.10^{-5}\pm3.10^{-8}$
Demir eksikliği ilacı$_1$	$2.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	$6.8.10^{-5}\pm10^{-7}$	---	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-5}\pm10^{-7}$	---	$8.6.10^{-5}\pm10^{-7}$
Demir eksikliği ilacı$_2$	$3.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$9.9.10^{-5}\pm10^{-7}$	---	---	$7.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$7.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-4}\pm10^{-7}$

Çizelge .(Devamı) Maksimum maruziyet oranları

Kan damarlarını genişletici ilaç	$1.3.10^{-6}\pm10^{-8}$	$8.9.10^{-7}\pm10^{-9}$	$2.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$7.9.10^{-7}\pm10^{-9}$	$4.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.2.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaç	$2.9.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$2.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$6.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.7.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Astım, solunum yolu hastalıkları ilacı	$1.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$7.8.10^{-7}\pm10^{-9}$	$2.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.4.10^{-6}\pm10^{-8}$	$1.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Epilepsi ilacı	$3.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	$2.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$3.8.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$2.6.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	---	$1.3.10^{-5}\pm2.10^{-8}$
Antibiyotik	$6.10^{-6}\pm10^{-8}$	$4.7.10^{-6}\pm10^{-8}$	$5.10^{-6}\pm10^{-8}$	---	$3.1.10^{-6}\pm10^{-8}$	$6.5.10^{-6}\pm10^{-8}$	$9.9.10^{-6}\pm10^{-7}$	$3.5.10^{-5}\pm10^{-7}$

Çizelge 4.5. Tehlike indeksleri

Örnek	DEP	DBP	DOP	BBP	DINP	DIDP	Toplam
İltihap giderici ilaç$_1$	$5.4.10^{-6}$	$3.4.10^{-4}$	---	4.10^{-6}	$6.7.10^{-5}$	$5.3.10^{-5}$	$4.8.10^{-4}$
İltihap giderici ilaç$_2$	4.10^{-6}	$2.9.10^{-4}$	---	$4.2.10^{-6}$	$4.1.10^{-5}$	$4.2.10^{-5}$	$3.9.10^{-4}$
İltihap giderici ilaç$_3$	$5.2.10^{-6}$	$3.7.10^{-4}$	---	4.10^{-6}	$7.3.10^{-5}$	$4.9.10^{-5}$	$5.1.10^{-4}$
İltihap giderici ilaç$_4$	4.10^{-6}	$1.2.10^{-4}$	$2.7.10^{-6}$	$1.4.10^{-6}$	2.10^{-5}	$2.4.10^{-5}$	$1.8.10^{-4}$
İltihap giderici ilaç$_5$	$2.2.10^{-6}$	$4.2.10^{-5}$	$8.6.10^{-7}$	$4.8.10^{-7}$	$8.6.10^{-6}$	$6.6.10^{-6}$	$6.4.10^{-5}$
İltihap giderici ilaç$_6$	$2.4.10^{-6}$	$1.8.10^{-4}$	---	$2.2.10^{-6}$	$2.7.10^{-5}$	---	$2.1.10^{-4}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_1$	$1.4.10^{-6}$	1.10^{-4}	$1.6.10^{-6}$	$1.2.10^{-6}$	$1.1.10^{-5}$	$1.5.10^{-5}$	$1.3.10^{-4}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_2$	$1.8.10^{-6}$	$1.6.10^{-4}$	---	$1.6.10^{-6}$	---	---	$1.7.10^{-4}$
Ağrı ve iltihap giderici ilaç$_3$	$3.4.10^{-6}$	$1.1.10^{-4}$	$2.4.10^{-6}$	$1.3.10^{-6}$	$2.8.10^{-5}$	$2.3.10^{-5}$	$1.7.10^{-4}$
Nöropatik ağrı kesici ilaç	4.10^{-6}	$9.9.10^{-5}$	$1.9.10^{-6}$	$1.1.10^{-6}$	---	$1.8.10^{-5}$	$1.3.10^{-4}$
Mide ilacı$_1$	$2.4.10^{-6}$	$1.8.10^{-4}$	$2.7.10^{-6}$	$2.4.10^{-6}$	$7.3.10^{-5}$	---	$2.6.10^{-4}$
Mide ilacı$_2$	$8.2.10^{-6}$	$2.5.10^{-4}$	$4.3.10^{-6}$	$2.4.10^{-6}$	---	5.10^{-5}	$3.3.10^{-4}$
Ülser ilacı	$9.2.10^{-7}$	$8.6.10^{-5}$	---	$7.6.10^{-7}$	$6.7.10^{-6}$	$9.3.10^{-6}$	1.10^{-4}
Mide, reflü ilacı	2.10^{-5}	$1.2.10^{-4}$	---	$1.4.10^{-6}$	---	$1.9.10^{-5}$	$1.9.10^{-4}$
Ülseratif kolit ilacı	$6.4.10^{-6}$	5.10^{-4}	---	$6.4.10^{-6}$	8.10^{-5}	---	6.10^{-4}
Mide ve bağırsaktaki gazı giderici ilaç	$4.4.10^{-6}$	3.10^{-4}	$3.5.10^{-6}$	$4.2.10^{-6}$	---	$4.5.10^{-5}$	$3.6.10^{-4}$
Kabızlık giderici ilaç	$7.4.10^{-6}$	$1.5.10^{-4}$	$3.5.10^{-6}$	2.10^{-6}	$4.1.10^{-5}$	$3.4.10^{-5}$	$2.5.10^{-4}$
Demir eksikliği ilacı$_1$	$5.8.10^{-6}$	$6.8.10^{-3}$	---	4.10^{-6}	$6.7.10^{-5}$	---	$6.9.10^{-3}$
Demir eksikliği ilacı$_2$	---	$9.9.10^{-3}$	---	---	$5.1.10^{-5}$	$5.3.10^{-5}$	1.10^{-2}

Kan damarlarını genişletici ilaç	$1.8.10^{-6}$	$2.5.10^{-4}$	---	$1.6.10^{-6}$	$2.7.10^{-5}$	$1.9.10^{-5}$	3.10^{-4}
Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaç	4.10^{-6}	$2.8.10^{-4}$	---	$4.8.10^{-6}$	---	$4.3.10^{-5}$	$3.4.10^{-4}$
Astım, solunum yolu hastalıkları ilacı	2.10^{-6}	$1.4.10^{-4}$	---	$1.6.10^{-6}$	$1.7.10^{-5}$	$2.3.10^{-5}$	$1.9.10^{-4}$
Epilepsi ilacı	$5.4.10^{-6}$	$3.8.10^{-4}$	---	$5.2.10^{-6}$	---	---	4.10^{-4}
Antibiyotik	$9.4.10^{-6}$	5.10^{-4}	---	$6.2.10^{-6}$	$4.3.10^{-5}$	$6.6.10^{-5}$	$6.4.10^{-4}$

Çizelge .(Devamı) Tehlike indeksleri

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde, ftalatların endokrin bozucu kimyasallar arasında bulunduğu bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, ftalatların sağlık üzerine çok sayıda olumsuz etkilerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. DEHP, DBP ve BBP'ın normal gelişimi ve üreme sistemini olumsuz yönde etkilediği farklı hayvan türleri üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde belirlenmiştir. Ftalatların, kalp, ürolojik, endokrin ve genital hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığa sebebiyet verdiği, erkeklerde testis ile prostat kanserinin, kadınlarda ise meme kanserinin gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. Ftalatlar asidik ortamlarda çözünmemekte, sadece nötral ya da bazik ortamlarda çözünmektedirler. Bu özelliklerinden dolayı, midede çözünmesi istenmeyen, direkt bağırsakta çözünmesi gereken ilaçların gastro dirençli film kaplamalarında sıkça kullanılmaktadırlar. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan farmokinetik çalışmalar dibutil ftalat, dietil ftalat gibi düşük molekül ağırlıklı ftalatların bağırsaklardan kolayca absorblandıklarını göstermiştir. 2002 yılında yayınlanan Avrupa Birliğinin hormonal (endokrin) bozucular ile ilgili raporunda çevre ve insan sağlığına zararlı kimyasal maddeler içinde ftalatlar da yer almıştır. 2011 yılında, Tayvan ve Hong Kong'da alt solunum yolu, orta kulak, sinüs, cilt ve idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek amacıyla antibiyotik olarak sıkça kullanılan Augmentin şurupta yüksek miktarlarda diizodesil ftalata rastlanması sonucunda ilaçlar piyasadan toplatılmış ve ilaçlardaki ftalat kullanımı tüm dünyada dikkat çekmiştir. Sonrasında yurt dışında çok fazla sayıda çalışmalar yapılarak ilaçların ftalat içerikleri saptanmış ve risk yönetim planları hazırlanmıştır. Ancak, ülkemizde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. İnsan sağlığını tehdit eden ftalatlar gibi endokrin bozucu kimyasalların hangi ilaçlarda hangi miktarlarda bulunduklarının bilinmesi son derece önemlidir. Bazı ilaçların prospektüslerinde dahi yardımcı madde olarak ftalat kullanıldığı yazmaktadır. Fakat kullanılan miktarlar belli değildir. Kısa süreli kullanımlarda çok önemli olmasa da, bu tür ilaçların sürekli kullanılmaları halinde sağlık açısından risk oluşturacağı aşikârdır.

Bu çalışma kapsamında, antibiyotik, iltihap giderici, ağrı kesici, mide-bağırsak rahatsızlıklarını giderici, demir eksikliği, tansiyon, astım, solunum yolu ve epilepsi hastalıklarında kullanılan ilaçlarının içerdiği ftalatlar ve miktarları belirlenmiştir. İltihap giderici ilaçlarda diizononil (0.173–0.256 mg kg^{-1}) ve diizodesil (0.166 – 0.205 mg kg^{-1})

ftalat miktarları diğer ftalatlara oranla daha yüksek bulunurken, benzil butil ftalat (0.040-0.061 mg kg^{-1}), dimetil ftalat (0.082-0.083 mg kg^{-1}), dibutil ftalat (0.070-0.087 mg kg^{-1}) miktarları daha düşük bulunmuştur. Dioktil ftalata çok az örnekte rastlanmıştır. Dietil ftalat konsantrasyonları (0.059-0.202 mg kg^{-1}) ise bazı örneklerde düşük, bazılarında yüksek bulunmuştur. Toplam ftalat miktarları ise 0.466-0.887 mg kg^{-1} arasında tespit edilmiştir. Ağrı kesici ilaçlarda da iltihap giderici ilaçlara benzer olarak en yüksek ftalat değerleri diisononil (0.148 - 0.275 mg kg^{-1}) ve diizodesil (0.188 - 0.229 mg kg^{-1}) ftalatlarda elde edilmekle birlikte, ilaçların bazılarında tespit edilememişlerdir. Dimetil (0.083-0.084 mg kg^{-1}), dibutil (0.069-0.104 mg kg^{-1}), benzil butil (0.043-0.053 mg kg^{-1}) ve dioktil (0.051 - 0.057 mg kg^{-1}) ftalat miktarları daha düşük konsantrasyonlarda saptanmış olup, dietil ftalat (0.059 - 0.156 mg kg^{-1}) konsantrasyonları ise değişkenlik göstermiştir. Toplam ftalat konsantrasyonları ise 0.298 – 0.864 mg kg^{-1} arasında bulunmuştur. Mide ve bağırsak rahatsızlıklarını giderici ilaçlarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Diizononil (0.130-0.507 mg kg^{-1}) ve diisodesil (0.179-0.269 mg kg^{-1}) ftalat içerikleri diğerlerine göre yüksek bulunurken, dimetil (0.082 - 0.084 mg kg^{-1}), dibutil (0.072-0.109 mg kg^{-1}), benzil butil (0.049-0.059 mg kg^{-1}), dioktil (0.037-0.062 mg kg^{-1}) ftalat miktarları düşük bulunmuştur. Dietil ftalat (0.059 - 0.695 mg kg^{-1}) konsantrasyonlarında yine değişim gözlenmiştir. Toplam ftalat konsantrasyonları ise 0.510 – 1.108 mg kg^{-1} arasında belirlenmiştir. Demir eksikliği tedavisinde kullanılan ilaçlarda dioktil ftalata rastlanmamıştır. Diğer ilaçlardan farklı olarak, dibutil ftalat miktarları (1.926 - 2.598 mg kg^{-1}) diğer ftalatlara kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur. Dimetil ftalat konsantrasyonları 0.082-0.083 mg kg^{-1}, dietil ftalat konsantrasyonu 0.083 mg kg^{-1}, benzil butil ftalat konsantrasyonu 0.057 mg kg^{-1}, diizononil ftalat konsantrasyonları 0.200-0.286 mg kg^{-1}, diizodesil ftalat konsantrasyonu 0.205 mg kg^{-1} olarak, toplam ftalat konsantrasyonları da 2.435-3.087 mg kg^{-1} arasında tespit edilmiştir. Tansiyon ilacında dibutil (0.165 mg kg^{-1}), diizononil (0.263 mg kg^{-1}), diizodesil (0.189 mg kg^{-1}) ftalat konsantrasyonları yüksek, dimetil (0.084 mg kg^{-1}), dietil (0.059 mg kg^{-1}), benzil butil (0.052 mg kg^{-1}) ftalat konsantrasyonları düşük bulunurken, dioktil ftalat tespit edilememiştir. Toplam ftalat konsantrasyonu ise 0.812 mg kg^{-1} olarak saptanmıştır. Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilaçta, diizononil ve dioktil ftalata rastlanmamış, diizodesil ftalat (0.189 mg kg^{-1}) konsantrasyonu diğer ftalatlara oranla yüksek, dimetil (0.083 mg kg^{-1}), dietil (0.059 mg

kg^{-1}), dibutil (0.082 mg kg^{-1}), benzil butil (0.071 mg kg^{-1}) ftalat konsantrasyonları birbirlerine yakın bulunmuştur. Toplam ftalat konsantrasyonu da 0.485 mg kg^{-1} olarak elde edilmiştir. Astım ilacında da diizononil (0.146 mg kg^{-1}) ve diizodesil (0.199 mg kg^{-1}) ftalat seviyeleri, dimetil (0.082 mg kg^{-1}), dietil (0.059 mg kg^{-1}), dibutil (0.080 mg kg^{-1}), benzil butil (0.046 mg kg^{-1}) ftalat seviyelerinden yüksek olarak saptanırken, dioktil ftalat bulunmamıştır. Toplam ftalat miktarı ise 0.612 mg kg^{-1} olarak belirlenmiştir. Epilepsi ilacında diizononil, diizodesil ve dioktil ftalat bulunamamış, dimetil ftalat 0.083 mg kg^{-1}, dietil ftalat 0.059 mg kg^{-1}, dibutil ftalat 0.084 mg kg^{-1}, benzil butil ftalat 0.058 mg kg^{-1} olarak bulunmuş ve toplam ftalat konsatrasyonu 0.284 mg kg^{-1} olarak tespit edilmiştir. Antibiyotikte dimetil ftalat 0.081 mg kg^{-1}, dietil ftalat 0.064 mg kg^{-1}, dibutil ftalat 0.068 mg kg^{-1}, benzil butil ftalat 0.042 mg kg^{-1}, diizononil ftalat 0.088 mg kg^{-1} ve diizodesil ftalat 0.134 mg kg^{-1} olarak, toplam ftalat konsantrasyonu da 0.477 mg kg^{-1}olarak belirlenmiştir.

Ardından, incelenen ilaçların her bir tabletindeki ftalat miktarları hesaplanmıştır. İltihap giderici ilaçların tek bir tabletinde 9.10^{-6} – $7.4.10^{-5}$ mg/tablet arasında dimetil ftalat, $2.2.10^{-5}$ – $5.3.10^{-5}$ mg/tablet arasında dietil ftalat, $8.4.10^{-6}$ – $7.4.10^{-5}$ mg/tablet arasında dibutil ftalat, $4.8.10^{-6}$ –$1.4.10^{-5}$ mg/tablet arasında dioktil ftalat, $2.1.10^{-5}$– 6.10^{-5} mg/tablet arasında benzil butil ftalat, $1.9.10^{-5}$ – $2.2.10^{-4}$ mg/tablet arasında diizononil ftalat, $6.4.10^{-6}$ – $1.6.10^{-4}$ mg/tablet arasında diizodesil ftalat ve $9.7.10^{-5}$ – $6.1.10^{-4}$ mg/tablet arasında toplam ftalat bulunduğu görülmüştür. Ağrı kesici ilaçların bir tabletindeki ftalat miktarları, $1.9.10^{-5}$ – $2.6.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat, $1.3.10^{-5}$ – 4.10^{-5} mg/tablet dietil ftalat, 2.10^{-5} – $3.1.10^{-5}$ mg/tablet dibutil ftalat, $1.1.10^{-5}$ – $1.3.10^{-5}$ mg/tablet dioktil ftalat, $1.5.10^{-5}$ – $8.5.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat, $4.3.10^{-5}$ – 7.10^{-5} mg/tablet diizononil ftalat, $1.2.10^{-5}$ – $1.8.10^{-5}$ mg/tablet diizodesil ftalat ve $8.9.10^{-5}$ – $2.7.10^{-4}$ mg/tablet arasında toplam ftalat olarak belirlenmiştir. Mide ve bağırsak rahatsızlıklarını giderici ilaçlarda $1.3.10^{-5}$ – $8.8.10^{-5}$ mg/tablet arasında dimetil ftalat, $9.4.10^{-6}$ – 2.10^{-4} mg/tablet arasında dietil ftalat, $1.7.10^{-5}$ – $9.9.10^{-5}$ mg/tablet arasında dibutil ftalat, 2.10^{-5} – $4.2.10^{-5}$ mg/tablet arasında dioktil ftalat, $7.7.10^{-6}$ – $2.1.10^{-4}$ mg/tablet arasında benzil butil ftalat, $2.1.10^{-5}$ – $2.4.10^{-4}$ mg/tablet arasında diizononil ftalat, $2.6.10^{-5}$ – $5.8.10^{-5}$ mg/tablet arasında diizodesil ftalat ve $9.7.10^{-5}$ – $5.6.10^{-4}$ mg/tablet arasında toplam ftalat tespit edilmiştir. Demir eksikliği tedavisinde kullanılan ilaçların bir tabletindeki ftalat miktarları $5.9.10^{-5}$ – $6.3.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat,

$5.9.10^{-5}$ mg/tablet dietil ftalat, $1.4.10^{-3}$ – 2.10^{-3} mg/tablet dibutil ftalat, 4.10^{-5} mg/tablet benzil butil ftalat, $1.5.10^{-4}$ – 2.10^{-4} mg/tablet diizononil ftalat, $1.6.10^{-4}$ mg/tablet diizodesil ftalat ve $1.7.10^{-3}$ – $2.4.10^{-3}$ mg/tablet arasında toplam ftalat olarak saptanmıştır. Tansiyon ilacının bir tabletinde $2.5.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat, $1.8.10^{-5}$ mg/tablet dietil ftalat, $4.9.10^{-5}$ mg/tablet dibutil ftalat, $1.6.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat, 8.10^{-5} mg/tablet diizononil ftalat, $5.7.10^{-5}$ mg/tablet diizodesil ftalat ve $2.4.10^{-4}$ mg/tablet toplam ftalat belirlenmiştir. Nakledilmiş böbreği vücudun reddetmesini önleyen ilacın bir tabletindeki ftalat miktarları, $5.7.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat, $4.1.10^{-5}$ mg/tablet dietil ftalat, $5.6.10^{-5}$ mg/tablet dibutil ftalat, $4.9.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat, $1.3.10^{-4}$ mg/tablet diizodesil ftalat ve $3.3.10^{-4}$ mg/tablet toplam ftalat olarak saptanmıştır. Astım ilacının bir tabletinde, $2.8.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat, 2.10^{-5} mg/tablet dietil ftalat, $2.7.10^{-5}$ mg/tablet dibutil ftalat, $1.6.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat, 5.10^{-5} mg/tablet diizononil ftalat, $6.8.10^{-5}$ mg/tablet diizodesil ftalat ve $2.1.10^{-4}$ mg/tablet toplam ftalat belirlenmiştir. Epilepsi ilacının bir tabletindeki ftalat miktarları $7.5.10^{-5}$ mg/tablet dimetil ftalat, $5.4.10^{-5}$ mg/tablet dietil ftalat, $7.6.10^{-5}$ mg/tablet dibutil ftalat, $5.3.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat ve $2.6.10^{-4}$ mg/tablet toplam ftalat olarak bulunmuştur. Antibiyotiğin bir tabletinde ise, $1.2.10^{-4}$ mg/tablet dimetil ftalat, $9.5.10^{-5}$ mg/tablet dietil ftalat, 1.10^{-4} mg/tablet dibutil ftalat, $6.2.10^{-5}$ mg/tablet benzil butil ftalat, $1.3.10^{-4}$ mg/tablet diizononil ftalat, 2.10^{-4} mg/tablet diizodesil ftalat ve 7.10^{-4} mg/tablet toplam ftalat belirlenmiştir.

Kullanılan ilaçlar nedeniyle maruz kalınan ftalatlardan kaynaklanan potansiyel risklerin belirlenmesi için maksimum maruziyet oranları ve tehlike indeksleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar, incelenen ilaçlarda tespit edilen ftalatların insan sağlığı açısından risk oluşturmadıklarını göstermiştir. Bununla birlikte, ftalatların vücutta yağ dokularında ve böbrek, akciğer gibi organlarda birikme eğiliminde olmaları, kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, gıda ambalajları, medikal malzemeler, inşaat ve yapı malzemeleri, boyalar gibi çevredeki birçok ürün nedeniyle farklı yollardan da ftalatlara maruz kalındığı göz önüne alındığında, kullanılan ilaçların yıllar içerisinde sağlık riski oluşturabilecekleri düşünülmektedir. Ahern ve arkadaşları (2019), dibutil ftalat içeren ilaçları uzun süreli kullanan kişilerde 10000 mg ya da daha fazla miktarlardaki maruziyetten sonra meme kanserine yakalanma riskinin % 90 arttığını belirlemişlerdir. Kantor ve arkadaşları (2021), 63.5 kg ağırlığındaki bir kadının günde

sadece kullandığı tek bir ilaç ile, 43 yıl sonunda 10000 mg dibutil ftalata maruz kalacağını belirtmişlerdir. Literatürde bu konuda gerçekleştirilen çalışmaların çoğunda çevrede ftalat maruziyetine katkıda bulunacak çok sayıda ürünün olduğu, ftalat maruziyetinin insan sağlığı üzerinde çok sayıda olumsuz etkisinin bulunduğu, kronik hastaların içmiş oldukları ilaçlarla sürekli ftalat maruziyetine uğradıkları, ilaçlarda acilen ftalat yerine kullanılabilecek alternatiflerin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ülkemizde sıkça kullanılan bazı ilaçların içerdikleri ftalatların çeşitleri ve miktarları belirlenmiştir. Böylece, ülkemizde kullanılan ilaçların da sağlık açısından son derece zararlı olduğu bilinen ftalatları hangi oranda içerdiği ortaya konmuştur. Kullanılan çok fazla sayıda ilaç olduğu göz önüne alındığında benzer çalışmaların yapılması gerektiği aşikârdır. Bu bağlamda, gerçekleştirilen çalışmanın benzer çalışmaların yapılmasına ışık tutacağı ve bir örnek teşkil edeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ahern, T. P., Broe, A., Lash, T. L., Cronin-Fenton, D. P., Ulrichsen, S. P., Christiansen, P. M., Damkier, P., 2019. Phthalate exposure and breast cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. **Journal of Clinical Oncology**, 37(21), 1800.

Aksan, A., Özdemir, A., 2016. Endocrine Disruptors. Hacettepe University Faculty of Health **Sciences Journal**, 3(2), 1-14.

Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., Nadal, A., 2011. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, 7(6), 346-353.

Anonim 2021. (https://www.hormone.org/your-health-and-hormones/endocrine-disrupting-chemicals-edcs)

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.

Atay, S., 2014. Medikal Malzemelerde Kullanılan Di-2-Etilhekzil Fitalatın (DEHP) Ortaya Çıkardığı Hastalık Riskleri.**The Journal of Pediatric Research**, 1(3),113-7.

Bahadar, H., Maqbool, F., Abdollahi, M., 2014. Consumption of phthalates coated pharmaceutical tablets: An unnoticed threat. International **Journal of Pharmacology**, 10(2), 78-81.

Bamai, Y. A., Shibata, E., Saito, I., Araki, A., Kanazawa, A., Morimoto, K., Kishi, R., 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.

Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., **World Health Organization**., 2013. State of the science of endocrine disrupting chemicals., 2012.World Health Organization.

Broe, A., Pottegård, A., Hallas, J., Ahern, T. P., Lamont, R. F., Damkier, P., 2019. Phthalate exposure from drugs during pregnancy and possible risk of preterm birth and small for gestational age. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, 240, 293-299.

Broe, A., Ennis, Z. N., Pottegård, A., Hallas, J., Ahern, T., Damkier, P., 2017. Population exposure to phthalate containing drugs. **Basic clinical pharmacology toxicology**, 121(3), 153-158.

Buluş, A. D., Aşci, A., Erkekoglu, P., Balci, A., Andiran, 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.

Bornehag, C. G., Sundell, J., Weschler, C. J., Sigsgaard, T., Lundgren, B., Hasselgren, M., Hägerhed-Engman, L., 2004. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case–control study. **Environmental health perspectives**, 112(14), 1393-1397.

Cariou, R., Larvor, F., Monteau, F., Marchand, P., Bichon, E., Dervilly-Pinel, G., Le Bizec, B., 2016. Measurement of phthalates diesters in food using gas chromatography–tandem mass spectrometry. **Food chemistry**, 196, 211-219.

Chung, B. Y., Choi, S. M., Roh, T. H., Lim, D. S., Ahn, M. Y., Kim, Y. J., Lee, B. M., 2019. Risk assessment of phthalates in pharmaceuticals. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Part A, 82(5), 351-360.

Colón, I., Caro, D., Bourdony, C. J., Rosario, O., 2000. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. **Environmental health perspectives**, 108(9), 895-900.

Dinu, A., 2019. Endocrine Disruptors: An Overview of Latest Developments at European Level in the Context of Plant Protection Products. **European Parliament**.

Durmaz, E., Özmert, E. N., Erkekoğlu, P., Giray, B., Derman, O., Hıncal, F., Yurdakök, K., 2010. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. **Pediatrics**, 125(1), e122-e129.

EMA (**European Medicines Agency**), 2014. Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products.

Ennis, Z. N., Broe, A., Pottegård, A., Ahern, T. P., Hallas, J., Damkier, P., 2018. Cumulative exposure to phthalates from phthalate containing drug products: a Danish population wide study. **British journal of clinical pharmacology**, 84(8), 1798-1805.

Engel, S. M., Zhu, C., Berkowitz, G. S., Calafat, A. M., Silva, M. J., Miodovnik, A., Wolff, M. S., 2009. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. **Neurotoxicology**, 30(4), 522-528.

Erkekoğlu, P., Rachidi, W., Yüzügüllü, O.G., Giray, B., Oztürk, M., Favier, A, Hıncal, F., 2011. Induction of ROS, p53, p21 in DEHP- and MEHP-exposed LNCaP cells-protection by selenium compounds. **Food and Chemical Toxicology**, 49(7),1565-1571.

Fendoğlu, B. Y., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P., 2019. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve kanser arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve korunma önerileri. Hacettepe University **Journal of the Faculty of Pharmacy**, 39(1), 44-57.

Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Meeker, J. D., 2014. Environmental phthalate exposure and preterm birth. **JAMA pediatrics**, 168(1), 61-67.

Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., Andersson, A. M., 2007. Metabolism of phthalates in humans. **Molecular nutrition food research**, 51(7), 899-911.

Giovanoulis, G., 2017. What contributes to human body burdens of phthalate esters? **Stockholm University Thesis**.

Gore, A. C., Crews, D., Doan, L. L., La Merrill, M., Patisaul, H., Zota, A., 2014. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). **A guide for public interest organizations and policy-makers**, 21-22.

Gökerik,M., 2012."Endokrin Bozucu Kimyasallar Ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri", Bitirme Ödevi,T.C. **Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri**.

Gray Jr, 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.

Ha, M., 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 5α-Reductase 2. **Science of the Total Environment**, 563, 566-575.

Hauser, R., Duty, S., Godfrey-Bailey, L., Calafat, A. M., 2004. Medications as a source of human exposure to phthalates. **Environmental health perspectives**, 112(6), 751-753.

Hauser, R., Skakkebaek, N. E., Hass, U., Toppari, J., Juul, A., Andersson, A. M., 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.

Hernández-Díaz, S., Mitchell, A. A., Kelley, K. E., Calafat, A. M., Hauser, R., 2009. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the US population. **Environmental health perspectives**, 117(2), 185-189.

Hernández-Díaz, S., Su, Y. C., Mitchell, A. A., Kelley, K. E., Calafat, A. M., Hauser, R., 2013. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. Reproductive toxicology, 37, 1-5.

Holmes, A. K., Koller, K. R., Kieszak, S. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Sacco, F. D., Rubin, C. H., 2014. Case–control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. **International journal of circumpolar health**, 73(1), 25760.

Hsieh, T. H., Tsai, C. F., Hsu, C. Y., Kuo, P. L., Hsi, E., Suen, J. L., Tsai, E. M., 2012. n-Butyl benzyl phthalate promotes breast cancer progression by inducing expression of lymphoid enhancer factor 1. Plos one, 7(8):e42750. doi: 0.1371/**journal.pone**.0042750.

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.

Jaakkola, J. J., Knight, T. L., 2008. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. **Environmental health perspectives**, 116(7), 845-853.

Jamieson, L., McCully, W., 2015) UK medicines likely to be affected by the proposed European Medicines Agency's guidelines on phthalates. **BMC Pharmacology and Toxicology**, 16(1), 1-8.

Jia, L. L., Lou, X. Y., Guo, Y., Leung, K. S. Y., Zeng, E. Y., 2017. Occurrence of phthalate esters in over-the-counter medicines from China and its implications for human exposure. **Environment international**, 98, 137-142.

Kantor, E. D., Romano, M. E., 2019. Phthalate Exposure From Prescription Medications and Breast Cancer Risk. **Journal of Clinical Oncology**, 37(21), 1775.

Kantor, O., Wakeman, M., Weiss, A., Wong, S., Laws, A., Grossmith, S., King, T. A., 2021. Axillary management after neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor positive breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, 28(3), 1358-1367.

Kelce, W. R., Wilson, E. M., 2001. Antiandrogenic effects of environmental endocrine disruptors. **In Endocrine Disruptors Part** I (pp. 39-61). Springer, Berlin, Heidelberg.

Keleş, A., 2008. "Ftalik Asit Esterlerinden Dimetil Ftalatın Elektrokoagülasyon Prosesi İle Arıtımı",Yüksek lisans tezi,**İstanbul Teknik Üniversitesi,Fen Bilimleri Enstitüsü**.

Kelley, K. E., Hernández-Díaz, S., Chaplin, E. L., Hauser, R., Mitchell, A. A., 2012.

Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. **Environmental health perspectives**, 120(3), 379-384.

Kenan, E., 2019. Çiğ ve farklı yöntemlerle pişirilmiş balıklardaki perflorlu bileşiklerin seviyelerinin incelenmesi. **Mustafa Kemal Üniversitesi** Yüksek Lisans Tezi.

Kim, B. N., Cho, S. C., Kim, Y., Shin, M. S., Yoo, H. J., Kim, J. W., Hong, Y. C., 2009. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. **Biological psychiatry**, 66(10), 958-963.

Koç, B., 2012. Bazı ftalatların düzeylerinin biyolojik sıvı örneklerinde belirlenmesi.**Ankara Üniversitesi** Yüksek Lisans Tezi.

Kossor, D., DeMerlis, C., Obara, S., Hernandez, A., Moreton, C., 2014. **Eye on excipients. Tablets Capsule,** 2014. **www.tabletscapsules.com**

López-Carrillo, L., Hernández-Ramírez, R. U., Calafat, A. M., Torres-Sánchez, L., Galván-Portillo, M., Needham, L. L., Cebrián, M. E., 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. **Environmental health perspectives**, 118(4), 539-544.

McLachlan, J. A., Simpson, E.,Martin, M., 2006. Endocrine disrupters and female reproductive health. **Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism**, 20(1), 63-75.

Metzler, M., Pfeiffer, E., 2001. Chemistry of natural and anthropogenic endocrine active compounds. **In Endocrine Disruptors–Part I** (pp. 63-80). Springer, Berlin, Heidelberg.

Meeker, J. D., Sathyanarayana, S., Swan, S. H., 2009. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. **Philosophical transactions of the royal society B: biological sciences**, 364(1526), 2097-2113.

Meeker, J. D., Calafat, A. M., Hauser, R., 2007. Di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. **Environmental health perspectives**, 115(7), 1029-1034.

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), 1396-1402.

Mikula, P., Svobodova, Z., Smutna, M., 2005. Phthalates: Toxicology and food safety – a Review. Czech J. **Food Sci**., 23(6), 217–223.

National Research Council., 2009. Phthalates and cumulative risk assessment: the tasks ahead.

Newbold, R. R., 2010. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. **Hormones**, 9(3), 206-217.

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.

Okur, R., 2015. "Çeşitli Ambalajlarda Satışa Sunulan Bitkisel Yağlardaki Ftalat Seviyelerinin Belirlenmesi, Meme Kanseri ve Meme Kanserindeki Obezitenin Derecesi ile İlişkisinin İncelenmesi",Doktora Tezi,T.C. **Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, HATAY.

Porte, C., Janer, G., Lorusso, L. C., Ortiz-Zarragoitia, M., Cajaraville, M. P., Fossi, M.

C., Canesi, L., 2006. Endocrine disruptors in marine organisms: approaches and perspectives. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C**: Toxicology Pharmacology, 143(3), 303-315.

Qiao, L., Zheng, L., Cai, D., 2007. 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**, 36, 93-5.

Reddy, B. S., Rozati, R., Reddy, S.,Kodampur,S.,Reddy,P.,Reddy,R., 2006. General gynaecology: Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. **BJOG: An International Journal of Obstetrics Gynaecology**, 113(5), 515-520.

Schettler, T. E. D., 2006. Human exposure to phthalates via consumer products. **International journal of andrology**, 29(1), 134-139.

Sioen, I., Fierens, T., Holderbeke, M. V., Geerts, L., Bellemans, M., De Maeyer, M., Servaes, K., Vanermen, G., Boon, P. E., De Henauw, S., 2012. Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. **Environment International**, 48, 102–108.

Skakkebæk, N. E., Meyts, R. D., Main, K. M., 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. **Human reproduction**, 16(5), 972-978.

Skinner, M.K., Nilsson, E., Sadler-Riggleman, I., Beck, D., Ben Maamar, M., McCarrey, J.R., 2019. Transgenerational sperm DNA methylation epimutation developmental origins following ancestral vinclozolin exposure. **Epigenetics**, 14, 721-739.

Solomon, G. M., Schettler, T., 2000. Environment and health. 6. Endocrine disruption and potential human health implications. **Cmaj**, 163(11), 1471-1476.

Stahlhut, R. W., van Wijngaarden, E., Dye, T. D., Cook, S., Swan, S. H., 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult US males. **Environmental health perspectives**, 115(6), 876-882.

Stojanoska, M. M., Milosevic, N., Milic, N., Abenavoli, L., 2017. The influence of phthalates and bisphenol A on the obesity development and glucose metabolism disorders. **Endocrine**, 55(3), 666-681.

Swan, S. H., Liu, F., Hines, M., Kruse, R. L., Wang, C., Redmon, J. B., Weiss, B., 2010. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. **International journal of andrology**, 33(2), 259-269.

Şahin, H., 1992. Eritromisin stearat içeren tabletlerin farklı film kaplama materyalleri ile geliştirilmesi üzerine araştırmalar. **İstanbul Üniversitesi** Yüksek Lisans Tezi.

Tuomainen, A., Seuri, M., Sieppi, A., 2004. Indoor air quality and health problems associated with damp floor coverings. **International archives of occupational and environmental health**, 77(3), 222-226.

Uğur, K., Şener, S.Y., Özkan, Y., 2016. Endokrin bozucu kimyasallar ve kardiyovasküler hastalıklar. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 9(3), 17-22.

Wang, I. J., Lin, C. C., Lin, Y. J., Hsieh, W. S., Chen, P. C., 2014. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. **Environment international**, 62, 48-54.

Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., McGovern, K., Windham, G. C., Pinney, S. M., Galvez, Breast Cancer and Environment Research Program., 2014. Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. **Human reproduction**, 29(7), 1558-1566.

Yeşilkaya, E., 2008. Endokrin bozucular. **Güncel Pediatri**, 6(4), 76-82.

Yerlikaya, P., 2017. Fitalat esterleri ve su ürünleri tüketimindeki yeri. **Journal of Food and Health Science**,3(2), 59-66.

Yıldız-Fendoğdu, B., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P., 2019. Endokrin bozucu kimyasal maddeler ve kanser arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve korunma önerileri. **Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy**, 39(1), 44-57.

Zhou, D., Wang, H., Zhang, J., Gao, X., Zhao, W., Zheng, Y., 2010. Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative damage in testes of adult rats. **Systems Biology in Reproductive Medicine**, 56(6), 413-419.