T.C.

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GEBE VE ÇOCUKLARDA FTALAT ETKİLEŞİMİ İLE TİROİD HORMONLARI İLİŞKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

Özge ONGUN

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖZKAN VARDAR

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Sarp ÜNER

ANKARA

Ağustos 2025

ONAY

Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında

Özge ONGUN tarafından hazırlanan

"Gebe ve Çocuklarda Ftalat Etkileşimi ile Tiroid Hormonları İlişkisi: Sistematik Derleme" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile kabul/reddedilmiştir.

Prof. Dr. Ülkü ÜNDEĞER BUCURGAT

Hacettepe Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖZKAN VARDAR

Lokman Hekim Üniversitesi

Doç. Dr. Enis Macit

Lokman Hekim Üniversitesi

Bu tez Lokman Hekim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Belgin AKIN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Lokman Hekim Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm.

Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

( ) Tezimin/ Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir. (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

( ) Tezimin/ Raporumun ……. tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

( ) Tezimin/ Raporumun …… tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

( ) Serbest Seçenek/ Yazarın Seçimi

…./…./….

Özge ONGUN

ETİK BEYAN

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu belge ile tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik davranış ilkelerine uygun olarak toplanıp sunulduğunu beyan ederim. Bu kural ve ilkelerin gereği olarak, tez çalışmamda bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları bilimsel etik kurallar gözeterek ifade ettiğimi ve kaynağını gösterdiğimi ayrıca beyan ederim (...../...../2025).

Özge ONGUN

ÖZET

Gebe ve Çocuklarda Ftalat Etkileşimi ile Tiroid Hormonları İlişkisi: Sistematik Derleme

Ftalatlar, plastik ürünlerde yaygın olarak kullanılan ve endokrin bozucu etkiler gösterebilen kimyasal bileşiklerdir. DEHP, DBP ve BBP gibi türleri; PVC esaslı malzemelerden kozmetik ve kişisel bakım ürünlerine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Moleküler yapıları nedeniyle çevreye kolayca yayılan bu bileşikler, solunum, sindirim ve deri yoluyla vücuda girerek özellikle gebeler ve çocuklarda tiroid dengesini bozup nörogelişimsel ve üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir. Bu sistematik derleme, ftalat maruziyetinin gebelik dönemindeki kadınlar ve çocuklar üzerinde tiroid fonksiyonlarıyla ilişkili olası etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Literatür taramaları, 2000–2024 yılları arasında İngilizce olarak yayımlanmış, yalnızca kohort tasarımına sahip epidemiyolojik çalışmaları kapsayacak şekilde, sistematik bir yaklaşım izlenerek PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Taramalar ve yinelenen kayıtların ayıklanması için EndNote 21 programı kullanılmıştır. Çalışmaların kalite değerlendirmesi, iki bağımsız araştırmacı tarafından Newcastle-Ottawa Ölçeği ile yapılmıştır. 2013–2024 yılları arasında yürütülen çalışmalar, farklı sosyoekonomik ve coğrafi bölgeleri kapsamakta ve katılımcılar gebe kadınlar, anne–yenidoğan çiftleri ile çocuklardan oluşurken, örneklem büyüklükleri 60–2.521 ve yaş aralıkları gebelerde 18–45, çocuklarda 2–18 olarak değişmektedir. Elde edilen bulgular DEHP'nin ana metabolitleri olan MEHP, MEHHP ve MEOHP ile FT4 düzeylerinde anlamlı negatif ilişkiler olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda TSH düzeylerindeki artışın negatif geri bildirim mekanizmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda, prenatal ve postnatal dönemdeki ftalat metabolit düzeyleriyle FT4 ve TSH arasında farklı yönlerde ilişkiler rapor edilmiştir. Birçok çalışma, özellikle ilk trimesterdeki maruziyetin nörogelişim açısından daha kritik olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, cinsiyet farklılıkları da bulgular üzerinde etkili olmuş; bazı hormon düzeylerindeki değişiklikler yalnızca erkek veya kız çocuklarda anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu, Ftalat, Sistematik derleme, Tiroid hormonları.

ABSTRACT

The Relationship Between Phthalate Exposure and Thyroid Hormones in Pregnant Women and Children: A Systematic Review

Phthalates are chemical compounds widely used in plastic products and are known to exhibit endocrine-disrupting effects. Types such as DEHP, DBP, and BBP have a broad range of applications, from PVC-based materials to cosmetics and personal care products. Due to their molecular structure, these compounds can easily disperse in the environment and enter the body via inhalation, ingestion, or dermal absorption, potentially disrupting thyroid balance and adversely affecting neurodevelopmental and reproductive health, particularly in pregnant women and children. This systematic review aims to evaluate the potential effects of phthalate exposure on thyroid function in pregnant women and children. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases using a systematic approach, including only English-language epidemiological studies with a cohort design published between 2000 and 2024. EndNote 21 was used for screening and removing duplicate records. The methodological quality of the studies was assessed independently by two researchers using the Newcastle-Ottawa Scale. Studies conducted between 2013 and 2024 encompassed diverse socioeconomic and geographic regions, with participants including pregnant women, mother–newborn pairs, and children; sample sizes ranged from 60 to 2,521, and age ranges were 18–45 years for pregnant women and 2–18 years for children. The findings indicate significant negative associations between DEHP's primary metabolites (MEHP, MEHHP, and MEOHP) and FT4 levels. Some studies reported increases in TSH levels associated with negative feedback mechanisms. In children, prenatal and postnatal phthalate metabolite levels showed varying associations with FT4 and TSH. Several studies emphasized that exposure during the first trimester is more critical for neurodevelopment. Additionally, sex differences appeared to influence the findings, with some hormonal changes being significant only in male or female children.

Keywords: Endocrine disruptors, Phthalates, Systematic review, Thyroid hormones.

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca katkı ve yönlendirmeleriyle bana her aşamada destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak süreci kolaylaştıran değerli danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Deniz ÖZKAN VARDAR'a,

Bilimsel birikimi ile kıymetli geri bildirimleri sayesinde çalışmama önemli katkılar sunan ikinci danışmanım Sayın Prof. Dr. Sarp ÜNER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince her zaman yanımda olan, verdikleri güven ve destekle çalışmamı sürdürebilmemi mümkün kılan, özverileri ve teşvik edici tutumlarıyla bana her zaman güç veren kıymetli annem Aysun ONGUN ve babam İsmail ONGUN'a, her durumda yanımda olduğunu hissettiren, karşılaştığım her zorlukta manevi desteğiyle güç veren ve motivasyonumu sürdürmemde önemli katkı sağlayan sevgili arkadaşım Ecz. İbrahim BAYRAKTAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte yanımda olan, moral ve destekleriyle süreci kolaylaştıran tüm arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma da içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN iii
ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR xi
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1. Ftalatlar 4
2.1.1. Kimyasal Yapısı ve Türleri 4
2.1.2. Kullanım Alanları ve İnsan Maruziyet Yolları 6
2.1.3. Ftalatların Biyolojik Yarılanma Süresi ve Metabolizması 8
2.2. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları 10
2.3. Ftalatların Endokrin Bozucu Etkileri 12
2.3.1. Hayvan ve Hücre Çalışmalarından Bulgular 12
2.3.2.İnsan Çalışmalarından Bulgular 14
2.4. Daha Önceki Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler 16
3.YÖNTEM 18
3.1. Araştırmanın Türü 18
3.2. Araştırmaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 18
3.3. Tarama Stratejisi 19
3.4. Tarama Yapılacak Kaynaklar ve Veri Tabanları 19
3.5. Araştırmanın Anahtar Kelimeleri 20
3.6. Araştırmaların Tanımlanması ve Kodlanması 22
3.7. Çalışmaların Seçilme Süreci 22
3.8. Çalışmaların Kalite ve Yanlılık Riskinin Değerlendirmesi 23
3.9. Kodlama Yöntemi 25
3.10. Araştırmanın Etik Boyutu 25

4.BULGULAR 26
4.1. Çalışmaların Seçim Süreci 26
4.2. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri 28
5.TARTIŞMA 50
5.1. Bulguların Yorumu 50
5.2. Bulguların Literatür ile Karşılaştırılması 52
5.3. Olası Mekanizmalar 55
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 58
6.1. Sonuçlar 58
6.2. Öneriler 59
7.KAYNAKÇA 60
8.EKLER 78
Ek- 1. PRISMA Bildirimi – Sistematik Derleme ve Meta-Analiz Araştırma Raporunun Yazımında Bulunması Gereken Maddelerle İlgili Kontrol Listesi 78
Ek- 2. Benzerlik Oranı Raporu 80
Ek- 3. Özgeçmiş 87

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Literatür Taraması İçin Anahtar Kelimeler 20
Tablo 3.2. Sistematik İnceleme İçin Oluşturulan Anahtar Kelime Stratejisi 21
Tablo 3.3. Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS)- Kalite Değerlendirme Tablosu 24
Tablo 4.1. Sistematik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Temel Özellikleri 29
Tablo 4.2. Ftalat Metabolitlerinin Tiroid Hormon Parametreleri ile İlişkisi 36
Tablo 4.3. Alsaleh ve ark. (2024) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 38
Tablo 4.4. Cathey ve ark. (2019) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 39
Tablo 4.5. Decock ve ark. (2014) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 40
Tablo 4.6. Huang ve ark. (2017) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 40
Tablo 4.7. Huang ve ark. (2018) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 42
Tablo 4.8. Huang ve ark. (2020) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 43
Tablo 4.9. Huang ve ark. (2021) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 44
Tablo 4.10. Johns ve ark. (2015) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 45
Tablo 4.11. Kim ve ark. (2020) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 45
Tablo 4.12. Kuo ve ark. (2015) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 47
Tablo 4.13. Minatoya ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 47
Tablo 4.14. Romano ve ark. (2018) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 48
Tablo 4.15. Ryva ve ark. (2024) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 49
Tablo 4.16. Yang ve ark. (2023) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 50
Tablo 4.17. Yao ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 51
Tablo 4.18. Wu ve ark. (2013) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları 52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.PRISMA Akış Şeması 27

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ	Beden Kütle İndeksi
DBP	Dibütil Ftalat
DEP	Dietil Ftalat
DEHP	Di-(2-etilheksil) ftalat
DiBP	Diizobutil Ftalat
DnBP	Di-n-bütil Ftalat
EDC	Endocrine Disrupting Chemical-Endokrin Bozucu Kimyasal
FT3	Free Triiodothyronine-Serbest Triiyodotironin
FT4	Free Thyroxine-Serbest Tiroksin
HMW	High Molecular Weight-Yüksek Molekül Ağırlıklı
HPT	Hypothalamus-Pituitary-Thyroid-Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid
LMW	Low Molecular Weight-Düşük Molekül Ağırlıklı
MBzP	Monobenzil ftalat
MECPP	Mono-(2-etil-5-karboksipentil) ftalat
MEHP	Mono-(2-etilheksil) ftalat
MEHHP	Mono-(2-etil-5-hidroksiheksil) ftalat
MEOHP	Mono-(2-etil-5-oksoheksil) ftalat
MEP	Monoetil ftalat
MiBP	Mono-izo-bütil ftalat
MnBP	Mono-n-bütil ftalat
PAE	Phthalate Esters-Ftalat Esterleri
PVC	Polivinil Klorür
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TSH	Thyroid Stimulating Hormone-Tiroid Uyarıcı Hormon
TSHR	Thyroid Stimulating Hormone Receptor-Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü
TT3	Total Triiodothyronine-Total Triiyodotironin
TT4	Total Thyroxine-Total Tiroksin
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone-Tirotropin Salgılattırıcı Hormon

Σ	Toplam işareti

1.GİRİŞ

Ftalatlar, plastik ürünlerin esnekliğini, dayanıklılığını ve ömrünü artırmak amacıyla yaygın biçimde kullanılan, ftalik asit esterleri sınıfına ait kimyasal bileşiklerdir. Başta di(2-etilheksil) ftalat (DEHP), dibütil ftalat (DBP) ve butil benzil ftalat (BBP) olmak üzere birçok ftalat türü; polivinil klorür (PVC) ürünlerinde, döşeme kaplamalarında, borularda, tıbbi cihazlarda, gıda ambalajlarında, kozmetiklerde ve kişisel bakım ürünlerinde yer almaktadır (Wang, 2023; Li ve ark., 2018; Clausen ve ark., 2012; Shehata ve ark., 2021; Yang ve ark., 2023). Bu bileşikler aynı zamanda yapıştırıcılar, boyalar ve vernikler gibi endüstriyel ürünlerde ve biyouyumlu yapılarından ötürü kan torbaları ile tıbbi tüpler gibi sağlık materyallerinde de kullanılmaktadır (Xu ve ark., 2012; Braun ve ark., 2013).

Ftalatlar, düşük moleküler ağırlıkları ve ürünlere kimyasal olarak sıkı bağlanmamaları nedeniyle çevreye kolayca yayılabilir ve solunum, deri teması ya da oral yolla insan vücuduna girebilirler (Cho ve ark., 2010; Weiss ve ark., 2018). Bu yaygın maruziyet, özellikle çocuklar ve hamile kadınlar gibi duyarlı gruplar için önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Ftalatlar hem hayvan hem de insan çalışmalarında endokrin bozucu kimyasallar (EDC'ler) olarak tanımlanmakta ve hormon sistemlerinin normal işleyişine müdahale etme potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmektedir (Giuliani ve ark., 2020; Wang ve Qian, 2021; Hannon ve Flaws, 2015; Hlisníková ve ark., 2019).

Ftalatların endokrin bozucu etkileri çok sayıda mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu kimyasallar hormon reseptörlerinin aktivasyonunu veya inhibisyonunu etkileyerek, östrojen ve testosteron gibi hormonlara bağlı bedensel işlevlerin düzenlenmesini bozabilir (Crăciun ve ark., 2019; Sheikh ve Beg, 2017; DeKeyser ve ark., 2011). Özellikle DBP ve DEHP'nin antiandrojenik özellikleri; testosteron düzeylerinde azalma, hipospadias ve kriptorşidizm gibi erkek üreme sistemi anomalileriyle ilişkilendirilmiştir (Wang & Qian, 2021; Hlisníková ve ark., 2019). Öte yandan, ftalatların östrojenik etkiler de sergileyebildiği, bu durumun da endometriozis, meme ve over kanseri gibi hormonla ilişkili hastalıklarla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (Ho ve ark., 2013; Parveen ve ark., 2008). Ftalatlara kronik dermal maruziyetin, hormonal dengesizliklere ve hormona bağlı bozukluklara yol

açabileceğine dair bulgular giderek artmaktadır (Crăciun ve ark., 2019; Hannon ve Flaws, 2015).

Ayrıca yapılan araştırmalar, idrarda saptanan ftalat metabolit düzeyleri ile obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi bozukluklar arasında ilişki olabileceğini öne sürmektedir (Hatch ve ark., 2008). Yağ dokusu, hormon salgılayan bir endokrin organ olarak, ftalatlara karşı duyarlıdır ve bu durum metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynayabilir.

Son dönemde yapılan çalışmalar, ftalatların yalnızca üreme hormonlarını değil, tiroid fonksiyonlarını da etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Ftalatlar, tiroid bezinin gelişimini ve hormon üretimini etkileyerek T3 (triiodotironin), T4 (tiroksin) ve TSH (tiroid uyarıcı hormon) düzeylerinde değişikliklere yol açabilir (Sears ve Braun, 2021; Miodovnik ve ark., 2011). Bu etkiler, büyüme, nörogelişim ve bilişsel işlevler açısından kritik öneme sahiptir. Gebelik ve erken çocukluk döneminde tiroid hormonlarının dengeli olması, beyin gelişimi ve genel sağlık açısından vazgeçilmezdir (Romano ve ark., 2018; Huang ve ark., 2015; Testa ve ark., 2012). Ftalatların bu hormonlarda yol açtığı dengesizlikler, nörogelişimsel bozukluklar, öğrenme güçlükleri ve zekâ gelişiminde gerileme ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2019).

Örneğin, Huang ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, gebelikte artan ftalat düzeylerinin, çocukların tiroid hormon seviyeleriyle ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2016b). Diğer çalışmalar da benzer şekilde, DEHP'nin tiroid reseptörleriyle antagonistik etkileşime girdiğini ve bunun tiroid hormonlarının biyolojik etkinliğini azaltabileceğini ortaya koymuştur (Just ve ark., 2012; Tsai ve ark., 2016; Weng ve ark., 2017). Hlisníková ve ark., çocuklarda TSH seviyelerindeki değişimlerin ftalat metabolitleriyle ilişkili olduğunu belirtmiş ve bunun tiroid fonksiyon bozukluklarıyla bağlantılı olabileceğini vurgulamıştır. Ayrıca, ftalat maruziyetinin düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi komplikasyonlarla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Hlisníková ve ark., 2022).

Tüm bu bulgular, ftalatların yaygın tüketim ürünlerinde bulunmasının halk sağlığı açısından ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Bazı ftalat türleri düzenleyici kurumlar tarafından yasaklanmış veya sınırlandırılmış olsa da birçoğu hâlâ maliyet etkinliği ve işlevsel avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (Wang ve Qian, 2021; Reeves ve ark., 2019). Bu nedenle, ftalatlara

maruziyetin azaltılmasına yönelik politikaların uygulanması, risk grupları için maruziyet düzeylerinin izlenmesi ve kamuoyunun bilgilendirilmesi hayati önem taşımaktadır (Jurewicz ve Hanke, 2011; Ortiz-Colón ve ark., 2016; Chen ve ark., 2014; Koo ve Lee, 2004).

Sonuç olarak, ftalatların gebelik dönemindeki kadınlar ve çocukların tiroid hormonları üzerindeki etkileri, önemli ve giderek artan bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmelidir. Tiroid hormonlarının dengesi hem hamilelikte hem de erken çocukluk döneminde sağlıklı gelişim için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, ftalat maruziyetinin sınırlandırılması hem bireysel hem toplumsal düzeyde öncelikli bir halk sağlığı hedefi olmalıdır (Ho ve ark., 2013; Parveen ve ark., 2008; DeBartolo ve ark., 2016).

Bu bağlamda, mevcut sistematik derleme, ftalat maruziyetinin gebelik dönemindeki kadınlar ve çocuklar üzerinde tiroid fonksiyonlarıyla ilişkili olası etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma, gebelikte ve erken çocuklukta maruz kalınan ftalatların TSH, TT3, TT4, FT3 ve FT4 gibi temel tiroid hormonları üzerindeki etkilerine odaklanan kohort tipi epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtları sistematik olarak derleyerek, mevcut literatürdeki bulguların bütüncül bir şekilde ortaya konmasını hedeflemektedir. Ayrıca, çalışmanın amacı, ftalatların tiroid hormon dengesi üzerindeki etkilerine ilişkin olası mekanizmaları değerlendirmek, farklı çalışma bulgularını karşılaştırmak ve bu etkilerin halk sağlığı açısından taşıdığı riskleri daha iyi anlamaya yönelik bilimsel bir temel sunmaktır. Bu kapsamda elde edilecek bulgular, gelecekteki politika önerileri, düzenleyici müdahaleler ve korunma stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Ftalatlar

2.1.1. Kimyasal Yapısı ve Türleri

Ftalatlar, kimyasal olarak ftalik asit esterlerinden türetilen ve özellikle plastikleştirici özellikleriyle bilinen bileşiklerdir. Yapılarında benzen halkasına bağlı iki karboksilik asit grubu bulundurmaları, bu maddelere düşük uçuculuk, esneklik kazandırma ve kimyasal stabilite gibi belirgin fiziksel-kimyasal özellikler kazandırır (Hauser ve Calafat, 2005; Wang ve ark., 2019). Bu özellikleri sayesinde ftalatlar, özellikle polivinil klorür (PVC) gibi plastiklerin işlenebilirliğini artırmak ve esnekliğini sağlamak amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Moleküler yapılarına bağlı olarak ftalatlar, düşük molekül ağırlıklı (Low Molecular Weight, LMW) ve yüksek molekül ağırlıklı (High Molecular Weight, HMW) olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Bu ayrım, yalnızca fiziksel özelliklerini değil, aynı zamanda çevresel kalıcılık, biyolojik emilim ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri gibi önemli faktörleri de belirlemektedir.

Düşük molekül ağırlıklı ftalatlardan dietil ftalat (DEP), dibütil ftalat (DBP) ve diizobutil ftalat (DiBP) gibi bileşikler, genellikle kişisel bakım ürünleri, yapıştırıcılar ve yüzey kaplama maddeleri gibi ürünlerde kullanılır. Bu ürünler aracılığıyla insanlara doğrudan cilt teması, inhalasyon ya da kontamine ürünlerin yutulması yoluyla maruziyet meydana gelebilir (Zota ve ark., 2014; Trasande ve ark., 2013; Schettler, 2006). Buna karşılık, di(2-etilheksil) ftalat (DEHP) gibi HMW ftalatlar, başta esnek PVC ürünlerinde olmak üzere birçok plastik malzemede yaygın olarak kullanılmakta ve farklı maruziyet yolları ile insan sağlığına etki etmektedir (Engel ve ark., 2009; Swan ve ark., 2015; Serrano ve ark., 2014).

HMW ftalatlara yönelik önemli maruziyet kaynaklarından biri, kontamine gıdaların tüketimidir. Yapılan çalışmalar, bu tür ftalatların ambalaj malzemelerinden gıdalara geçebildiğini ve bu durumun beslenme yoluyla sağlık açısından risk oluşturabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2013; Serrano ve ark., 2014). Özellikle gebelik dönemindeki kadınların bu tür maruziyetlere karşı daha duyarlı olduğu ve fetal gelişim ile uzun vadeli sağlık sonuçları üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği vurgulanmıştır (Valvi ve ark., 2015; Lien ve ark., 2015). DEHP gibi HMW ftalatların doğum öncesi

dönemdeki maruziyeti, biyolojik sistemde birikme eğilimleri ve kalıcılıkları nedeniyle önem taşımakta; bu maruziyetin endokrin sistem üzerinde bozucu etkilere ve doğurganlıkla ilgili sorunlara yol açabileceği belirtilmektedir (Braun ve ark., 2014; Ponsonby ve ark., 2020).

LMW ftalatların sağlık açısından oluşturduğu riskler arasında, obezite ve metabolik bozukluklarla olan ilişkileri de dikkat çekicidir. Literatürde, bu tür ftalatların idrardaki düzeyleri ile çocuklarda vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresinde artış arasında anlamlı bağlantılar kurulduğu, bu bileşiklerin metabolizma üzerinde ciddi etkiler yaratabileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2013; Deierlein ve ark., 2016; Trasande ve ark., 2013). Gebelik gibi hassas gelişim dönemlerinde LMW ftalatlara maruz kalmanın, nörogelişimsel gecikmeler ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olabileceği de rapor edilmiştir (Antoniou ve Otter, 2024; Ponsonby ve ark., 2020). Hem LMW hem de HMW ftalatların metabolitlerinin insan vücudunda idrar, serum gibi biyolojik sıvılarda tespit edilmesi, bu kimyasalların sistemik olarak emilebildiğini göstermektedir (Frederiksen ve ark., 2007; Ferguson ve ark., 2011).

Ftalatların çevredeki kalıcılığı, özellikle toprak ve iç mekân havasında, maruziyetin değerlendirilmesini daha karmaşık hale getirmektedir (Frederiksen ve ark., 2007; Schettler, 2006). Bu maddelerin biyolojik birikim potansiyeli, özellikle çocuklar ve hamile kadınlar gibi hassas gruplar açısından ek bir sağlık riski oluşturur (Braun ve ark., 2014; Wolff ve ark., 2008). Öte yandan, kişisel bakım ürünleri gibi tüketici temelli kaynaklar da maruziyetin artmasında önemli bir rol oynar; bireylerin kullandığı ürünlere ve kullanım sıklıklarına göre maruziyet düzeyleri anlamlı ölçüde değişkenlik gösterebilir (Braun ve ark., 2014; Schettler, 2006).

Bu potansiyel sağlık risklerini azaltmak amacıyla, birçok ülkede çocuk ürünlerindeki ftalat seviyelerine yönelik düzenlemeler hayata geçirilmiştir. Ayrıca, ürün içeriklerinin etiketlenmesini zorunlu kılan yasal düzenlemeler ve kamu farkındalık kampanyaları ile bireylerin bu kimyasallara maruziyetinin azaltılması hedeflenmektedir (Silva ve ark., 2007; Schettler, 2006; Wolff ve ark., 2010). Ftalat maruziyet yollarının ve bunlara bağlı sağlık etkilerinin sürekli olarak izlenmesi, etkili halk sağlığı politikaları geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, ftalatların LMW ve HMW olarak iki temel grupta değerlendirilmesi, maruziyet şekilleri, biyolojik etkiler ve sağlık riskleri açısından ayırt edici niteliktedir.

LMW ftalatlar genellikle daha hızlı emilebilmekte ve kısa vadeli metabolik etkilere yol açarken, HMW ftalatlar daha uzun süreli biyolojik kalıcılığa ve endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Gebelik, çocukluk ve ergenlik gibi hassas dönemlerde bu maddelere maruz kalma, sağlık açısından ciddi riskler barındırmakta olup, etkin düzenleme ve koruyucu politikaların uygulanmasını gerekli kılmaktadır (Mendell, 2007; Ennis ve ark., 2018). Bu nedenle, ftalat maruziyetinin karmaşık yapısı ve yaygınlığı göz önünde bulundurulduğunda hem bilimsel araştırmaların hem de halk sağlığı uygulamalarının bu konuda titizlikle sürdürülmesi gerekmektedir.

2.1.2. Kullanım Alanları ve İnsan Maruziyet Yolları

Ftalik asitten türetilen sentetik kimyasal bileşikler olan ftalatlar, başta plastikleştirici, çözücü ve katkı maddesi olarak görev yapmak üzere çok sayıda tüketici ve endüstriyel üründe yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşikler, moleküler ağırlıklarına göre düşük molekül ağırlıklı (LMW) ve yüksek molekül ağırlıklı (HMW) ftalatlar şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, yalnızca kullanım alanları açısından değil, aynı zamanda maruz kalma yolları ve olası sağlık etkileri bakımından da kritik öneme sahiptir.

Düşük molekül ağırlıklı ftalatlar arasında yer alan dietil ftalat (DEP) ve dibütil ftalat (DBP), genellikle kişisel bakım ürünleri, kozmetikler ve parfümler gibi ürünlerin formülasyonlarında çözücü ya da sabitleyici olarak kullanılmaktadır (Dodson ve ark., 2012; Wesselink ve ark., 2020). Bu tür ftalatlar, şampuan, parfüm ve oje gibi ürünlerde ürünün stabilitesini korumak ve kullanım kalitesini artırmak amacıyla yaygın olarak tercih edilmektedir. Özellikle DEP'nin tırnak cilasında çatlamayı önleyici etkisinden dolayı sıkça kullanıldığı bilinmektedir (Wesselink ve ark., 2020). Öte yandan, di(2-etilheksil) ftalat (DEHP) gibi yüksek molekül ağırlıklı ftalatlar ise genellikle PVC (polivinil klorür) esaslı ürünlerde – örneğin yapı malzemeleri, gıda ambalajları ve tıbbi cihazlar – plastikleştirici olarak kullanılmaktadır (Radke ve ark., 2019; Mariana ve Cairrão, 2020; Preece ve ark., 2021). Ftalatların plastikle kovalent bağlarla değil, zayıf bağlarla ilişkili olması, bu maddelerin zamanla ürünlerden çevreye sızmasını kolaylaştırmakta ve yaygın çevresel bulaşmaya neden olmaktadır (Zhao ve ark., 2014).

İnsanlar bu bileşiklere ağırlıklı olarak oral alım, dermal temas ve inhalasyon yoluyla maruz kalmaktadır (Wang ve ark., 2019; Dorman ve ark., 2018). HMW ftalatların özellikle gıda ambalajlarından gıdalara geçmesi yoluyla oral maruziyetin yaygınlaştığı belirtilmiştir (Muñoz ve ark., 2018; Radke ve ark., 2019). Bu geçiş, özellikle yağ oranı yüksek gıdalarda daha belirgin olup, ftalat emilimini artırmaktadır (Zota ve ark., 2014). Ayrıca, ev tozları ve toprakta bulunan ftalatlar da özellikle çocuklarda el-ağız teması yoluyla alınabilmekte ve bu durum maruziyet riskini artırmaktadır (Colacino ve ark., 2010; Kang ve ark., 2012).

Düşük molekül ağırlıklı ftalatlara dermal temas da önemli bir maruziyet yoludur. Kişisel bakım ürünlerinin kullanımı sırasında cilde doğrudan temas edilmesi, bu bileşiklerin sistemik dolaşıma geçmesine yol açabilir (Colacino ve ark., 2011; Muñoz ve ark., 2018). Bazı formülasyonlarda bulunan yüzey aktif maddelerin, ftalatların cilt geçirgenliğini artırdığı ve bu durumun gerçek yaşam koşullarında çoklu kimyasal maruziyetlerin etkilerine dair daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koyduğu bildirilmiştir (Olkowska, 2022). Dermal maruziyetin boyutu, bireylerin ürün kullanma alışkanlıklarına göre değişebileceğinden, kişiselleştirilmiş risk değerlendirmelerine duyulan ihtiyaç artmaktadır (Colacino ve ark., 2010; Zhao ve ark., 2014). Solunum yoluyla maruziyet ise özellikle kapalı ortam havasında bulunan uçucu ftalatlar açısından önem taşımaktadır. Bu maddeler, özellikle sıcaklık yükseldikçe daha fazla salınarak iç mekân hava kalitesini olumsuz etkileyebilir (Jeon ve ark., 2023). Ayrıca temizlik personeli gibi bazı meslek grupları, ftalat içeren malzeme ve ürünlerle sık ve uzun süreli temas nedeniyle daha yüksek düzeyde maruziyet riski altındadır (Cavallari ve ark., 2015).

Ftalatların çevresel yayılımı yalnızca maruziyeti değil, aynı zamanda bu maddelerin sistemik emilimini de gündeme getirmektedir. Ortam havasında yer alan ftalatlar yüzeylere tutunabildiği gibi, bu kimyasalların metabolitleri idrar, serum ve seminal sıvı gibi biyolojik örneklerde de tespit edilebilmektedir. Bu da bireylerin ftalatlara maruz kaldığını ve bu maddeleri metabolize ettiklerini göstermektedir (Wang ve ark., 2019; Domínguez-Romero ve ark., 2022). Ftalatların yaygın endüstriyel ve evsel kullanım alanları, toplumun geniş kesimlerinin bu kimyasallarla temasını kaçınılmaz hale getirmektedir.

Mevcut bilimsel çalışmalar, ftalat maruziyetinin özellikle üreme sağlığı ve gelişimsel süreçler üzerindeki potansiyel etkilerine dikkat çekmektedir. Ftalatların endokrin bozucu özellikleri, hormonal dengesizlikler, infertilite ve gelişimsel gecikmeler gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Muñoz ve ark., 2018; Dorman ve ark., 2018; Mariana ve Cairrão, 2020). Ayrıca, prenatal dönemde ftalatlara maruz kalmanın doğum sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği ve düşük dozlarda dahi çocuk gelişiminde önemli riskler doğurabileceği yönünde bulgular bulunmaktadır (Radke ve ark., 2020; Preece ve ark., 2021).

Sonuç olarak, ftalatlar hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı formlarıyla, farklı sektörlerdeki geniş kullanım alanları sayesinde yaygın bir çevresel ve halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Bu kimyasalların günlük yaşamda sık karşılaşılan ürünlerde bulunması, bireyleri çoklu maruziyet yollarıyla karşı karşıya bırakmaktadır. Dolayısıyla, ftalat kullanımının denetlenmesi, maruziyetin izlenmesi ve halk sağlığına yönelik risklerin azaltılması amacıyla kapsamlı düzenlemelere ve ileri düzeyde bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.3. Ftalatların Biyolojik Yarılanma Süresi ve Metabolizması

Ftalatların metabolizması, bu bileşiklerin hem insan sağlığı hem de çevre üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle yoğun araştırmalara konu olmuştur. Günlük yaşamda çok çeşitli ürünlerde yer alan bu sentetik kimyasallar, vücuda alındıklarında çeşitli biyotransformasyon süreçlerinden geçerek farklı metabolitlere dönüşür. Bu metabolik süreçler, ftalatların toksikolojik özelliklerini, biyolojik yarı ömürlerini ve vücuttan atılma yollarını belirlemede kritik rol oynar.

Ftalatlar vücutta ilk olarak, genellikle toksik etkilerle ilişkilendirilen biyolojik olarak aktif monoester metabolitlerine dönüşür. Örneğin, dietilheksil ftalat (DEHP), karaciğerde mono-2-etilheksil ftalat'a (MEHP) metabolize edilmekte ve bu metabolit endokrin sistem üzerinde bozucu etkiler başta olmak üzere çeşitli biyolojik değişikliklere yol açabilmektedir (Krais ve ark., 2018; Li, 2017). Yapılan çalışmalar, insanlarda farklı ftalat monoesterlerinin eliminasyon yarı ömürlerini belirlemiş ve MEHP'nin ortalama 6,6 saatlik kısa bir yarı ömre sahip olduğunu göstermiştir; bu da bu maddelerin vücuttan hızla uzaklaştırıldığını ortaya koymaktadır (Lucarini ve ark., 2021). Ancak bu hızlı eliminasyon, özellikle hamileler ve bebekler gibi hassas

gruplarda düzenli izlemeyi gerekli kılar (Lucarini ve ark., 2021; Darvishmotevalli ve ark., 2019).

Ftalat metabolizmasının bireyler arasında farklılık göstermesi, değerlendirmeleri daha karmaşık hale getirmektedir. Yaş, cinsiyet ve bireysel metabolik kapasite gibi faktörler bu süreç üzerinde önemli etkilere sahiptir. Çocukların, yetişkinlere göre daha fazla oksitlenmiş ftalat metaboliti salgıladığı ve bu durumun yaşa bağlı enzim aktivitelerindeki farklılıklarla açıklanabileceği ifade edilmiştir (Krais ve ark., 2018; Darvishmotevalli ve ark., 2019). Ayrıca, cinsiyet farklılıklarının da hormon düzeyleri ve ftalat metabolit konsantrasyonları üzerinde etkili olduğu bildirilmiş; erkek ve kız çocuklarının maruziyete karşı biyolojik tepkilerinin farklılık gösterebildiği saptanmıştır (Krais ve ark., 2018; Vafeiadi ve ark., 2018).

Ftalatların vücuda giriş yolları arasında oral alım, dermal temas ve inhalasyon gibi çeşitli yollar yer almaktadır. Özellikle dietil ftalat (DEP) ve dibütil ftalat (DnBP) gibi bileşikler için deri yoluyla geçiş dikkat çekici bir maruziyet yolu olarak öne çıkmaktadır. Canlı insan derisi üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, DnBP'nin derideki karboksilesterazlar tarafından toksik bir monoester olan mono-n-bütil ftalata (MnBP) dönüştürüldüğünü ortaya koymuş ve böylece derinin metabolik süreçlerdeki aktif rolünü vurgulamıştır (Weschler ve ark., 2015). Bu bulgular, özellikle tüketici ürünleri ya da mesleki ortamlardaki dermal maruziyetin göz önünde bulundurulmasını gerektirir.

Metabolizma üzerindeki etkiler sadece biyotransformasyon süreçleriyle sınırlı değildir. Ftalatlara maruziyetin fizyolojik işlevler üzerinde de çeşitli bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin, ftalat karışımlarının karaciğerdeki metabolik yolları etkileyerek lipid metabolizmasını değiştirdiği ve hayvan modellerinde obeziteye katkı sağladığı raporlanmıştır (Neier ve ark., 2020). Vafeiadi ve arkadaşları (2018) da erken yaşam döneminde ftalat maruziyeti ile çocuklarda artan yağlanma ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler arasında anlamlı ilişkiler saptamışlardır (Vafeiadi ve ark., 2018).

Endokrin sistem üzerindeki etkiler ise hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalarda güçlü biçimde desteklenmiştir. Zhou ve arkadaşlarının (2018) hayvan modelleri ile yürüttüğü bir çalışmada, ftalatlara maruz bırakılan yavrularda erkeklerde testosteron, dişilerde ise östradiol düzeylerinde azalma gözlenmiş ve bu hormonal

değişikliklerin ftalatların hormon üretimiyle ilişkili metabolik yolları etkilemesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Zhou ve ark., 2018).

Ftalatların hücresel düzeydeki etkileri, bu kimyasalların bazı nükleer reseptörleri aktive edebilme kapasiteleriyle daha da pekişmektedir. Özellikle yağ metabolizması ve adipogenezde önemli rol oynayan peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR'ler), ftalatlar tarafından etkilenebilmektedir (Vafeiadi ve ark., 2018; Neier ve ark., 2018). Bu tür metabolik yolların bozulması ise obezite, metabolik sendrom ve üreme sağlığı ile ilgili çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Buckley ve ark., 2016; Luo ve ark., 2023).

Bu karmaşık biyotransformasyon yapısı, ftalat maruziyet düzeylerini ve ilişkili sağlık risklerini doğru bir şekilde değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Biyoizlemeye dayalı mevcut araştırma yöntemlerinin, ftalatların çeşitli metabolik kaderlerini kapsama konusunda bazı sınırlamaları bulunmaktadır (Liu ve ark., 2025; Dewalque ve ark., 2015). Örneğin, bireyler arasındaki metabolik farklılıklar nedeniyle, ölçülen metabolit konsantrasyonları gerçek maruziyeti tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca, diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri de metabolizma hızını etkileyerek toksikokinetik değerlendirmeleri daha karmaşık hale getirebilir (Darvishmotevalli ve ark., 2019; Neier ve ark., 2020).

Sonuç olarak, ftalatların biyotransformasyon süreçleri; yaş, cinsiyet, maruz kalma yolu ve bireysel biyolojik özellikler gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Kısa biyolojik yarı ömürlere rağmen, sürekli maruziyetin sağlık üzerindeki etkileri göz ardı edilmemelidir. Maruz kalma yolları, metabolik mekanizmalar ve ftalatların biyokimyasal etkilerine ilişkin araştırma bulgularının bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi, hem sağlık risklerinin daha doğru saptanması hem de etkili müdahale stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.2. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

Tiroid hormonlarının sentezi ve homeostazının sağlanması, metabolik, genetik ve çevresel unsurların karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir endokrin regülasyon süreciyle yürütülür. Bu süreçte hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezleri arasında işleyen çok katmanlı geri bildirim mekanizmaları yer alır. Hipofiz bezinden salınan tiroid stimülan hormon (TSH), tiroid bezini triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) üretmeye

teşvik eder; bu hormonlar büyüme, enerji metabolizması ve hücresel faaliyetlerin düzenlenmesinde hayati roller üstlenir (Gurnell ve Chatterjee, 2011; Osuna ve ark., 2017).

TSH, TSH reseptörü (TSHR) üzerinden etkisini göstererek çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyalleşme, siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerinde artışa yol açarak protein kinaz A (PKA) aracılığıyla tiroid foliküler hücrelerinde hormon sentezini uyarır (Dong ve ark., 2017; Kim ve ark., 2021). Tiroid bezinin anatomik yapısı da bu süreci destekler. Hormonlar, tiroglobulin (TG) üzerinde iyot bağlanmasıyla foliküler lümende sentezlenir ve ardından proteolitik yıkımla serbest hale getirilir (Huang ve ark., 2016a; Shi ve ark., 2016). Bu ekstrasellüler sentez mekanizması, hormonların depolandığı diğer endokrin bezlerden ayrılır ve hızlı fizyolojik yanıtlar için uygun bir zemin sağlar (Huang ve ark., 2016a). Bu yapısal veya sinyal bozulmaları hipotiroidizm gibi klinik sonuçlara neden olabilir (Yi ve ark., 2012).

Tiroid hormonlarının etkileri yalnızca metabolizma ile sınırlı kalmaz; örneğin, büyüme hormonu sentezi üzerinde hipofizer düzeyde düzenleyici roller üstlenirler (Liu ve Porter, 2004; Shapiro ve ark., 1978). Kortikosteroidlerle olan etkileşimleri, özellikle büyüme hormonu sentezine aracılık eden gen ekspresyonunun kontrolünde önemli düzenleyici şemaların oluşmasına neden olur (Seo ve ark., 1977). Bu durum, özellikle embriyonik gelişim dönemlerinde tiroid hormonlarının rolünün belirginleşmesine neden olur.

Çevresel maruziyetler, tiroid hormon sentezini ve sinyal iletimini doğrudan etkileyebilir. Endokrin bozucu kimyasallar arasında yer alan di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP), TSHR ekspresyonunu baskılayarak tiroid hormon üretimini olumsuz yönde etkileyebilir (Dong ve ark., 2017; Kim ve ark., 2021; Liu ve ark., 2015). DEHP maruziyeti, tiroid hücrelerinden hormon salınımını engelleyen sinyal bozukluklarına da neden olabilir (Sun ve ark., 2018). Benzer şekilde, polibromlu difenil eterler (PBDE'ler) ile ilişkili tiroid disfonksiyonları, tiroid bezinin çevresel toksik bileşiklere karşı duyarlılığını ortaya koymaktadır (Tseng ve ark., 2008; Dong ve Wang, 2017).

Tiroid hormon homeostazında iyot düzeylerinin rolü kritik önemdedir. Yeterli iyot alımı hormon üretimi için gerekliyken, aşırı iyot yüklenimi paradoksal olarak hormon sentezini baskılayabilir. Bu, tiroidin hassas geri bildirim mekanizmalarıyla çalıştığını

gösterir (Ali ve Majeed, 2022; Golstein ve ark., 1976). Bu düzenleme, hormon sentezinden sorumlu genlerin ifade düzeylerini etkileyerek fizyolojik adaptasyon sağlar.

T3 ve T4'ün etkileri, gen ekspresyonunu ve protein sentezini yönlendirme kapasitesiyle sistemik düzeyde hissedilir. Bu hormonlar karaciğerde metabolik genlerin ekspresyonunu değiştirerek enerji dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur (Vandenbrouck ve ark., 1994; Kurtz ve ark., 1976). Ayrıca, lizozomal enzim aktiviteleri üzerindeki düzenleyici etkileriyle hücresel yıkım süreçlerini ve enerji tüketimini de etkilerler (Demartino ve Goldberg, 1978).

Bu mekanizmaların bütünlüğü, tiroid fonksiyonunun sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi açısından büyük önem taşır. Gelişimsel anomalilere veya hormon sentezi bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan konjenital hipotiroidizm gibi durumlar, bu hassas süreçlerdeki aksamaların klinik sonuçlarını ortaya koyar (Yi ve ark., 2012; Iosco ve ark., 2014). Ayrıca, hormon sentezinde görev alan enzimleri etkileyen genetik mutasyonlar, bu regülasyon sisteminin daha derinlemesine araştırılmasını gerektiren bir diğer etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuçta, tiroid hormonlarının üretimi ve düzenlenmesi; endokrin sinyaller, tiroid bezi morfolojisi ve çevresel etkilerin birlikte şekillendirdiği çok yönlü bir sistemdir.

2.3. Ftalatların Endokrin Bozucu Etkileri

2.3.1. Hayvan ve Hücre Çalışmalarından Bulgular

Ftalatlar, plastikler ile kişisel bakım ürünlerinde yaygın şekilde kullanılan kimyasallardır ve özellikle tiroid hormonları üzerindeki potansiyel endokrin bozucu etkileri nedeniyle giderek artan bilimsel ve halk sağlığı endişelerine konu olmaktadır. Gerek hayvan modellerinde gerekse hücresel düzeyde yapılan pek çok araştırma, bu bileşiklerin hamilelik ve bebeklik gibi hassas dönemlerde hormonal dengeyi etkileyerek tiroid fonksiyonunu bozabileceğini ortaya koymuştur.

Ftalatların tiroid hormonlarına etkisiyle ilgili önerilen mekanizmalar çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. Örneğin, bu kimyasalların, iyodür taşınmasında görevli sodyum-iyodür simporterinin (NIS) transkripsiyonel aktivitesine müdahale edebildiği gösterilmiştir (Huang ve ark., 2018). Bu müdahale yalnızca hormon sentezini değil, aynı zamanda hormonların taşınmasını ve metabolizmasını da etkileyerek tiroid

hormonlarının homeostatik düzeylerinde bozulmalara neden olmaktadır (Huang ve ark., 2018; Cathey ve ark., 2019). Ayrıca ftalatların, tiroid hormonu reseptörleri üzerinde antagonist etkiler gösterebildiği ve böylece bu hormonların biyolojik işlevlerini engelleyebildiği belirtilmiştir (Morgenstern ve ark., 2017; Cathey ve ark., 2019). Bu durum, büyüme ve metabolizmanın düzenlenmesinde kritik rol oynayan tiroid hormonlarının etkilerini sekteye uğratabilir.

Hayvan deneyleri, ftalatların tiroid üzerindeki etkilerine dair daha somut kanıtlar sunmaktadır. Özellikle di-n-hekzil ftalat ve di-siklohekzil ftalatın, tiroid dokusunda hem biyokimyasal hem de histopatolojik değişimlere neden olduğu, serum T3 ve T4 düzeylerini doza bağlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (Göktekin ve Barlas, 2017). Benzer şekilde, di-n-bütil ftalat (DBP) maruziyeti de tiroid hormon seviyelerinde belirgin düşüşlere yol açmakta ve ftalatların endokrin dokular üzerindeki doğrudan toksik etkilerine işaret etmektedir (Göktekin ve Barlas, 2017; Gao ve ark., 2017).

MEHP (mono(2-etilheksil) ftalat) ve DEHP (di(2-etilheksil) ftalat) gibi yaygın ftalat metabolitlerinin, genç sıçanlarda tiroid hormonlarının sentezini ve aktivitesini bozduğu gösterilmiştir (Weng ve ark., 2017; Janjua ve ark., 2007). Bu bozulmalar, genellikle serum T3 ve T4 seviyelerinde düşüş ile karakterize edilirken, geri bildirim mekanizmaları üzerinden TSH düzeylerinde değişimlere de neden olabilmektedir (Huang ve ark., 2017; Morgenstern ve ark., 2017). Bu etkiler, tiroid hormonlarıyla bağlantılı metabolik yolları etkileyerek hem tiroid bezinin fonksiyonunu hem de genel metabolik ve gelişimsel süreçleri sekteye uğratabilir (Barlas ve ark., 2020; Souter ve ark., 2020).

İn vitro çalışmalarda da ftalatların tiroid hormon biyosentezi ve taşınmasına doğrudan müdahalede bulunduğu gösterilmiştir. Bu bileşiklerin, transtiretin ve tiroksin bağlayıcı globulin gibi taşıyıcı proteinlerin ekspresyon düzeylerini değiştirdiği tespit edilmiş ve bu durumun, hormonların hedef dokulara ulaşmasında sorunlara yol açabileceği bildirilmiştir (Kuo ve ark., 2015; Meeker ve ark., 2007). Bu etkileşim, özellikle doğum öncesi ve sonrası gelişim dönemlerinde, tiroid hormonlarının biyoyararlanımını azaltarak olumsuz sağlık sonuçları riskini artırabilir.

Bu bağlamda, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ftalat maruziyetine ilişkin mevcut sınırların gözden geçirilmesi gerektiği açıktır Endokrin sistemi etkileyen bu kimyasalların bireysel değil, toplumsal

düzeyde sağlık tehditleri oluşturabileceği göz önüne alındığında, maruziyetin azaltılması için daha katı düzenleyici önlemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Gelecekteki araştırmaların, bu kimyasalların endokrin sistemle olan karmaşık etkileşimlerini açıklığa kavuşturması, risk değerlendirmelerinin daha isabetli yapılmasına katkı sağlayacaktır.

2.3.2.İnsan Çalışmalarından Bulgular

Ftalatların potansiyel endokrin bozucu etkileri, özellikle tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri bağlamında, epidemiyolojik çalışmalarda giderek daha fazla ele alınmakta ve bu durum ciddi halk sağlığı kaygılarını gündeme getirmektedir. Endüstride yaygın olarak kullanılan bu plastikleştiriciler, tiroid hormonlarının düzenlenmesine çeşitli biyolojik mekanizmalar yoluyla müdahale ederek hormonal dengeyi bozma potansiyeli göstermektedir. Özellikle ftalatların tiroid hormonu reseptörlerine bağlanarak sinyal iletim yollarını değiştirebilmesi, normal fizyolojik süreçleri aksatabileceği yönünde önemli kanıtlar sunmaktadır. Bu tür etkiler, başta gebeler ve çocuklar gibi duyarlılığı yüksek gruplarda olmak üzere, daha ayrıntılı araştırmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır. Yapılan çalışmalar, gebelik sırasında annenin ftalatlara maruz kalmasının, fetal gelişim açısından hayati öneme sahip tiroid hormon düzeylerinde değişimlere yol açabileceğini ortaya koymuştur (Johns ve ark., 2015; Huang ve ark., 2016b).

Johns ve çalışma arkadaşlarının (2015) gerçekleştirdiği uzunlamasına bir analizde, maternal idrarda ölçülen ftalat metabolitleri ile serum tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler belirlenmiş ve bu bulgular, ftalat maruziyetinin hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini etkileyebileceği olasılığını gündeme getirmiştir (Johns ve ark., 2015). Bu aksama, özellikle TRH ve TSH gibi temel hormonların sentez ve düzenlenmesinde bozulmalara yol açarak, hormonal homeostazın sekteye uğramasına neden olabilir. Diğer yandan, Huang ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan çalışma, düşük dozda ftalat maruziyetinin dahi tiroid hormon düzeylerinde değişiklik yaratabildiğini göstermiş; ayrıca maruziyetin süresi ve birikimsel etkisinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Bu tarz hormonal bozulmalar, gebelikte subklinik hipotiroidizm gelişimi ya da düşük riski gibi önemli klinik sorunlarla

ilişkilendirilmekte olup, hamile bireylerde ftalat maruziyetinin titizlikle izlenmesi gerektiğini göstermektedir (Huang ve ark., 2016b).

Souter ve arkadaşlarının (2020) araştırmasında da çeşitli ftalat metabolit karışımlarının, tiroid hormon düzeyleri ve otoimmün belirteçlerle olan ilişkileri incelenmiştir. Araştırma, infertilite tedavisi gören kadınlarda, idrar ftalat düzeylerinin değişen tiroid biyobelirteçleri ve artmış otoimmün yanıt göstergeleriyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, ftalatların sadece hormonal dengeyi değil, aynı zamanda bağışıklık sistemini de etkileyerek tiroid hastalıklarını şiddetlendirebilecek bir otoimmün yanıtı tetikleyebileceğine işaret etmektedir. Ftalat maruziyeti, aynı zamanda artmış oksidatif stres ve inflamatuar süreçlerle de bağlantılı bulunmuş; bu durum, maruziyetin endokrin sistem üzerinde çok yönlü etkileri olabileceğini düşündürmüştür (Souter ve ark., 2020).

Epidemiyolojik veriler, bireysel ftalatların yanı sıra birden fazla metabolitin eş zamanlı değerlendirilmesinin önemini de ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalar, spesifik ftalat metabolitlerinin yüksek seviyelerinin TSH ve T4 gibi tiroid hormonlarında kayda değer düzeyde değişimlerle korele olduğunu göstermiştir (Przybyla ve ark., 2018; Meeker ve Ferguson, 2011). Özellikle Przybyla ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışma, erkek bireylerde ftalat maruziyeti ile T4 düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptayarak, bu kimyasalların tiroid fonksiyonu üzerindeki olası baskılayıcı etkilerine dikkat çekmiştir (Przybyla ve ark., 2018). Bu bulgular, ftalat maruziyetinin metabolik dengeyi bozabileceğini ve endokrin sistemin hassas yapısını olumsuz etkileyebileceğini desteklemektedir.

Bunun yanı sıra, Weng ve arkadaşları (2017) tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmada, ftalat maruziyetinin cinsiyete özgü etkileri araştırılmış ve erkek çocuklarda, kız çocuklarına kıyasla tiroid hormonlarında daha belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir (Weng ve ark., 2017). Bu tür bulgular, endokrin bozuculara karşı biyolojik duyarlılığın cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini göstermekte ve çocukluk döneminde farklı sağlık sonuçlarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, ftalatların bazı tiroid hormonlarını taklit etme veya doğrudan etkileşim kurma kapasiteleri, özellikle erken yaşam evrelerinde gelişimsel sağlık sorunları ve doğurganlık üzerinde uzun vadeli etkilere neden olabileceği konusunda uyarı niteliği taşımaktadır (Souter ve ark., 2020; Huang ve ark., 2022).

Sonuç olarak, mevcut epidemiyolojik kanıtlar, ftalatların tiroid fonksiyonuna dair endokrin bozucu etkilerini açıkça ortaya koymakta ve özellikle hassas gruplar açısından bu kimyasallara yönelik maruziyetin azaltılmasının önemine işaret etmektedir. Söz konusu çalışmalar yalnızca kısa vadeli hormonal bozulmalar değil, aynı zamanda uzun vadeli metabolik sağlık ve üreme sağlığı üzerindeki potansiyel etkiler açısından da önemli bilgiler sunmaktadır. Ftalatlarla tiroid hormonları arasındaki bu karmaşık ilişki ağı, altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve olası müdahale yollarının geliştirilmesi amacıyla ileri düzey araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.4. Daha Önceki Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler

Ftalatların tiroid fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendiren son yıllardaki sistematik derlemeler ve meta-analizler, özellikle DEHP (di-(2-etilheksil) ftalat) metabolitlerinin endokrin sistem üzerindeki bozucu potansiyeline dair önemli bulgular ortaya koymuştur. Bu kapsamda literatürde yer alan üç temel çalışma, farklı yaş gruplarındaki bireylerde DEHP maruziyeti ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkileri sistematik biçimde incelemiş ve karşılaştırmalı sonuçlar sunmuştur.

Xu ve arkadaşları (2024) tarafından yürütülen bir sistematik derleme ve meta-analize toplam 23 epidemiyolojik araştırma dahil edilmiştir. Bunların 12'si kesitsel, 11'i ise kohort tasarımlıdır. Dahil edilen çalışmalar, erişkinler, gebe kadınlar, çocuklar ve ergenlerden oluşan farklı yaş gruplarını kapsamaktadır. Yetişkin bireylerde DEHP metabolitleri ile total T4 (TT4) ve serbest T4 (FT4) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon; TSH düzeylerinde ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Gebe kadınlarda FT4 düzeyinde belirgin azalma bildirilmiş; bu durum, özellikle gebelik döneminde tiroid hormon düzeylerinin fetal gelişim açısından önem taşıması nedeniyle dikkat çekicidir. Çocuklarda ve ergenlerde DEHP maruziyeti ile TT4, FT4 veya TSH arasında önemli bir korelasyon bulunamamış. Bu meta-analiz, yetişkinler ve gebe kadınlarda DEHP maruziyeti ile serum tiroid hormonu seviyeleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, DEHP maruziyetinin çocuklarda ve ergenlerde tiroid fonksiyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığı düşünülmüştür (Xu ve ark.,2024).

Kim ve arkadaşlarının (2019) yürüttüğü meta-analiz çalışması, 13 çalışmayı içermektedir ve kesitsel, vaka-kontrol ve kohort tasarımlı çalışmalar bu kapsama alınmıştır. Meta-analizde DEHP metabolitleri olan MEHP, MEHHP ve MEOHP ile tiroid hormonları arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar, MEHP ve MEHHP ile TT4 arasında zayıf fakat anlamlı negatif korelasyon, MEOHP ve TSH arasında hafif pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Alt grup analizlerinde ise MEHP'nin gebelerde total T4 düzeyleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ancak erişkinlerde ve çocuklarda böyle bir ilişkinin bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca alt grup analizlerinde MEHHP erişkinlerde serbest T4 ve total T4 ile negatif ilişkili, çocuklarda ise total T4 ve TSH ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Alt grup analizleri, çocuklarda MEOHP maruziyetinin total T4 ve TSH ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Bulgular, DEHP'nin çocuklar, yetişkinler ve hamile kadınlarda tiroid fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark.,2019).

Maia ve Vieira-Coelho tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ise yalnızca çocuklar ve ergenler üzerindeki etkileri incelemektedir. Toplam 17 çalışma dahil edilmiş ve bunların 12'si kesitsel ve 5'i prospektif kohort çalışmalarıydı. Bu sistematik derleme, ftalatlara maruz kalmanın tiroid fonksiyonu üzerinde bir etkiye sahip olduğunu, T3 ve serbest T3 seviyelerinin arttığını ve ayrıca çocuklar ve ergenler arasında T4 seviyelerinin düştüğünü göstermektedir (Maia veVieira-Coelho, 2024).

Bu üç çalışma birlikte değerlendirildiğinde, DEHP maruziyeti ile tiroid fonksiyon bozuklukları arasında yaş gruplarına göre farklılık gösteren fakat genel olarak tutarlı bir ilişki gözlemlenmektedir. Elde edilen veriler, DEHP metabolitlerinin FT4 ve TT4 düzeylerinde azalma, TSH düzeylerinde artış ile ilişkili olduğunu ve bunun sonucunda hipotiroidi benzeri hormonal bir profil oluşturabileceğini göstermektedir. Özellikle çocukluk ve gebelik gibi hassas dönemlerde bu etkilerin daha belirgin olması, ftalat maruziyetinin sınırlandırılması ve düzenleyici önlemlerin alınması gerekliliğini desteklemektedir.

3.YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma, gebe kadınlar ve çocuklarda ftalat maruziyeti ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen kohort türü epidemiyolojik çalışmaları sistematik olarak değerlendirmeyi amaçlayan bir derlemedir. Bu tez kapsamında yürütülen sistematik derleme, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) yönergeleri ilkeleri doğrultusunda planlanmış ve raporlanmıştır (Bakınız Ek 1). Böylece, elde edilen bulguların bilimsel bütünlük, yorumlanabilirlik ve güvenilirlik çerçevesinde sunulması hedeflenmiştir. Bu sistematik derleme PROSPERO veri tabanına kaydedilmiştir (ID: 1122159).

3.2. Araştırmaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Sistematik tarama sürecinde literatüre dâhil edilecek ve dışlanacak çalışmalar aşağıdaki ölçütler doğrultusunda belirlenmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri:

- İnsanlarda ftalat maruziyeti ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar,
- Serbest T3, serbest T4, toplam T3, toplam T4 ve TSH düzeylerini değerlendiren özgün araştırmalar,
- Gebe kadınlar ve çocukları dahil eden çalışmalar,
- Kohort türünde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar,
- 2000–2024 yılları arasında yayımlanmış çalışmalar,
- İngilizce dilinde yazılmış çalışmalar,
- Açık erişimli ve tam metni bulunan özgün araştırma makaleleri.

Dışlanma Kriterleri:

- Hayvan deneylerine dayalı çalışmalar,
- Ftalatların tiroid dışındaki etkilerine odaklanan ve tiroid hormonlarına ilişkin veri sunmayan çalışmalar,
- Diğer yaş gruplarındaki çalışmalar (yetişkinler, yaşlılar vb.),
- Eksik veri içeren veya istatistiksel analiz açısından yetersiz çalışmalar,

- Derleme, tez, kitap bölümleri, bildiriler ve editöre mektup formatındaki yayınlar,
- Kohort dışındaki gözlemsel analitik çalışmalar (kesitsel, vaka-kontrol vb. çalışmalar).
- Müdahale çalışmaları

3.3. Tarama Stratejisi

Literatür taraması, PICOS çerçevesinde oluşturulan araştırma sorusuna göre yapılandırılmıştır (Moher ve ark., 2009; Higgins ve ark., 2023).

PICOS Kriterleri:

- Population (P): Gebeler ve çocuklar (0–18 yaş), çevresel kimyasal maruziyete karşı duyarlılığı yüksek bireyler.
- Intervention/Exposure (I): Ftalatlara maruziyet (özellikle DEHP, DBP, BBP ve metabolitleri: MEHP, MEHHP, MBP vb.)
- Comparison (C): Ftalatlara maruz kalmayan ya da düşük düzeyde maruz kalan bireyler.
- Outcome (O): Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler (TSH, FT4, FT3, TT4, TT3) ve endokrin disfonksiyon göstergeleri.
- Study Design (S): Kohort tasarımlı, 2000–2024 yılları arasında yayımlanmış, İngilizce dilinde epidemiyolojik çalışmalar.

Araştırma Sorusu:

Ftalatlara maruz kalan gebeler ve çocuklarda, maruz kalmayanlara kıyasla tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmekte midir?

3.4. Tarama Yapılacak Kaynaklar ve Veri Tabanları

Literatür taraması aşağıdaki uluslararası elektronik veri tabanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

- PubMed
- Web of Science
- Scopus

3.5. Araştırmanın Anahtar Kelimeleri

Literatür taramalarında hem MeSH (Medical Subject Headings) terimleri hem de serbest metin biçimindeki anahtar kelimeler kullanılmıştır. Terimlerin Türkçe karşılıkları, Türkiye Bilim Terimleri (TBT) veri tabanı referans alınarak belirlenmiştir.

Tablo 3.1. Literatür Taraması İçin Anahtar Kelimeler

Anahtar Kelimeler
Phthalate
Phthalate metabolites
Phthalate exposure
Thyroid
Thyroid gland
Thyroid health
Thyroid hormones
Thyroid dysfunction
Free T3
Free t4
Thyroxine
Triiodothyronine
Children
Pregnant

Örnek arama terimleri:

"Phthalate" OR "phthalate metabolites" OR "phthalate exposure"

AND

"Thyroid" OR "thyroid gland" OR "thyroid health" OR "thyroid dysfunction" OR "free T3" OR "free T4" OR "thyroid hormones" OR "thyroxine" OR "triiodothyronine"

AND

"Children OR Pregnant"

Uygun Boolean operatörleri kullanılarak bu anahtar kelimeler kombinasyon halinde taramalarda uygulanmıştır.

Tablo 3.2. Sistematik İnceleme İçin Oluşturulan Anahtar Kelime Stratejisi

Anahtar kelime-1		**Anahtar kelime-2**		**Anahtar kelime-3**
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroid	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroid gland	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroid health	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroid dysfunction	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	free T3	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	free T4	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroid hormones	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	thyroxine	**AND**	children **OR** pregnant
phthalate phthalate metabolites phthalate exposure	**AND**	triiodothyronine	**AND**	children **OR** pregnant

3.6. Araştırmaların Tanımlanması ve Kodlanması

Bu sistematik derleme kapsamında, literatür taraması sonucunda dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak belirlenen çalışmaların verileri sistematik ve yapılandırılmış bir biçimde toplanmıştır. Veri çıkarma süreci, bir araştırmacı tarafından yürütülmüş olup, uygun bulunan çalışmaların başlık ve özetleri ön taramaya tabi tutulmuş; uygun görülen çalışmaların tam metinleri iki bağımsız araştırmacı detaylı olarak değerlendirilmiştir. Görüş ayrılığı durumlarında, üçüncü bir araştırmacının katılımıyla uzlaşı sağlanmıştır.

Veri çıkarımı için önceden geliştirilmiş ve pilot olarak test edilmiş standart bir veri çıkarım formu kullanılmıştır. Bu form aracılığıyla her bir çalışmadan aşağıdaki bilgiler sistematik şekilde elde edilmiştir:

- Yazar(lar) ve yayın yılı
- Çalışmanın amacı
- Çalışma tasarımı (kohort)
- Çalışmanın yürütüldüğü ülke
- Toplam örneklem büyüklüğü
- Katılımcıların yaş aralığı ve cinsiyeti
- Tiroid fonksiyon göstergeleri (serbest ve toplam T3, T4, TSH düzeyleri)
- Kullanılan istatistiksel yöntemler
- Kontrol edilen potansiyel karıştırıcı değişkenler
- Kalite puanı
- Sonuçlar

Tüm veriler Microsoft Excel yazılımı kullanılarak dijital ortamda kayıt altına alınmış ve düzenlenmiştir.

3.7. Çalışmaların Seçilme Süreci

Çalışma seçim süreci iki aşamada yürütülmüştür:

- Birinci aşama: Literatürde bulunan çalışmaların başlık ve özetleri, bir araştırmacı tarafından çalışmanın amacına uygunluk açısından incelenmiştir.
- İkinci aşama: Uygun bulunan çalışmaların tam metinleri iki bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirilmiş ve önceden tanımlanan dahil etme kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Dahil edilen çalışmalar, metodolojik kalite açısından

Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS) kullanılarak puanlanmıştır. Görüş ayrılığı durumunda, üçüncü bir araştırmacının değerlendirmesi alınarak uzlaşı sağlanmıştır. Literatür taraması ve referans yönetimi süreçlerinde EndNote programı kullanılmıştır.

3.8. Çalışmaların Kalite ve Yanlılık Riskinin Değerlendirmesi

Bu çalışmada dahil edilen epidemiyolojik çalışmaların metodolojik kalitesi ve yanlılık riski, Newcastle-Ottawa Scale (NOS) kullanılarak iki bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (Stang, 2010). Bu ölçek, üç ana başlık altında toplam dokuz puan üzerinden puanlama yapılmasını sağlar:

1. Katılımcıların seçimi (4 puan)
2.Grupların karşılaştırılabilirliği (2 puan)
3. Sonuçların değerlendirilmesi (3 puan)

Her çalışmanın NOS puanı, iki bağımsız araştırmacı tarafından ayrı ayrı belirlenmiştir. Elde edilen puanların aritmetik ortalaması alınarak çalışmanın nihai kalite puanı hesaplanmıştır. Altı (6) puan ve üzeri alan çalışmalar "yüksek kaliteli", 6 puanın altında kalan çalışmalar ise "düşük kaliteli" olarak sınıflandırılmıştır.

Bu sistematik derleme kapsamında incelenen 16 çalışmadan 15'i yüksek metodolojik kaliteye sahip olarak değerlendirilmiş, yalnızca bir çalışma düşük kaliteli olarak sınıflandırılmıştır. Bu durum, inceleme kapsamındaki bulguların genel olarak güvenilir ve bilimsel geçerliliği yüksek çalışmalar üzerinden elde edildiğini göstermektedir. NOS puanı Tablo 3.3. Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS)- Kalite Değerlendirme Tablosu'nda belirtilen adımlar izlenerek hesaplanmıştır (Ottawa Hospital Research Institute, n.d.).

Tablo 3.3. Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS)- Kalite Değerlendirme Tablosu

Kategori	**Kriter No**	**Kriter Açıklaması**	**Yıldız Verme Kriteri**
Seçim	1	Maruz kalan kohortun temsil gücü	a) Toplumdaki genel maruz kalanları iyi temsil ediyorsa → ★ b) Kısmen temsil ediyorsa → ★ c) Özel grupsa → yıldız yok d) Açıklama yok → yıldız yok
	2	Maruz kalmayan kohortun seçimi	a) Aynı toplumdan seçildiyse → ★ b) Farklı kaynaktan seçildiyse → yıldız yok c) Açıklama yok → yıldız yok
	3	Maruziyetin belirlenmesi	a) Güvenilir kayıtlar → ★ b) Yapılandırılmış görüşme → ★ c) Yazılı öz rapor → yıldız yok d) Açıklama yok → yıldız yok
	4	Başlangıçta ilgili sonucun mevcut olmaması	a) Evet, belgelendirilmişse → ★ b) Hayır → yıldız yok
Karşılaştırılabilirlik	5	Kohortların karşılaştırılabilirliği	a) En önemli karıştırıcı faktör kontrol edilmişse → ★ b) İkinci önemli faktör de kontrol edilmişse → ikinci ★ ⚠ Yalnızca “fark yok” demek yeterli değildir; analizle kontrol edilmelidir.
Sonuç	6	Sonuçların değerlendirilmesi	a) Kör (bağımsız) değerlendirme veya güvenilir kayıt → ★ b) Kayıt bağlantısı → ★ c) Katılımcı beyanı → yıldız yok d) Açıklama yok → yıldız yok
	7	Takip süresi	a) Takip süresi yeterliyse → ★ b) Yetersizse → yıldız yok
	8	Takip yeterliliği	a) Tam takip → ★ b) Kayıp oranı düşük ve açıklama varsa → ★ c) Takip oranı düşük ve açıklama yok → yıldız yok d) Takip oranı belirtilmemiş → yıldız yok

3.9. Kodlama Yöntemi

Kodlama sürecinde, sistematik derleme amacına uygun olarak önceden yapılandırılmış standart bir form kullanılmıştır. Bu form, her çalışmaya ilişkin temel bilgilerin sistemli biçimde toplanabilmesini sağlamak üzere tasarlanmıştır. Formda; yazar(lar) ve yayın yılı, çalışmanın amacı, çalışmanın gerçekleştirildiği ülke, örneklem büyüklüğü, katılımcıların yaş aralığı ve cinsiyeti, uygulanan laboratuvar analiz yöntemleri, ölçülen tiroid hormon düzeyleri ile çalışmanın bulgularını içeren başlıklar yer almıştır.

Kodlama işlemi, Microsoft Excel yazılımı aracılığıyla dijital ortamda yürütülmüş ve her bir değişken için ayrı sütunlar oluşturularak veriler yapılandırılmıştır. Kodlama sürecinin güvenirliğini artırmak amacıyla her bir çalışma, iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiş ve elde edilen veriler karşılaştırılarak tutarlılık kontrolü sağlanmıştır. Araştırmacılar arasında görüş farklılıklarının ortaya çıkması durumunda, ilgili çalışmanın tam metni yeniden incelenmiş ve kodlamaya ilişkin kararlar ortak değerlendirme sonucunda netleştirilmiştir. Bu yöntemle, elde edilen verilerin doğruluğunun yüksek düzeyde korunması hedeflenmiştir.

3.10. Araştırmanın Etik Boyutu

İnsanlara doğrudan müdahale içeren özgün bir araştırma yürütülmediğinden, bu çalışma kapsamında etik kurul onayı alınması gerekmemektedir. Yalnızca daha önce yayımlanmış ve herkese açık bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler kullanılmıştır.

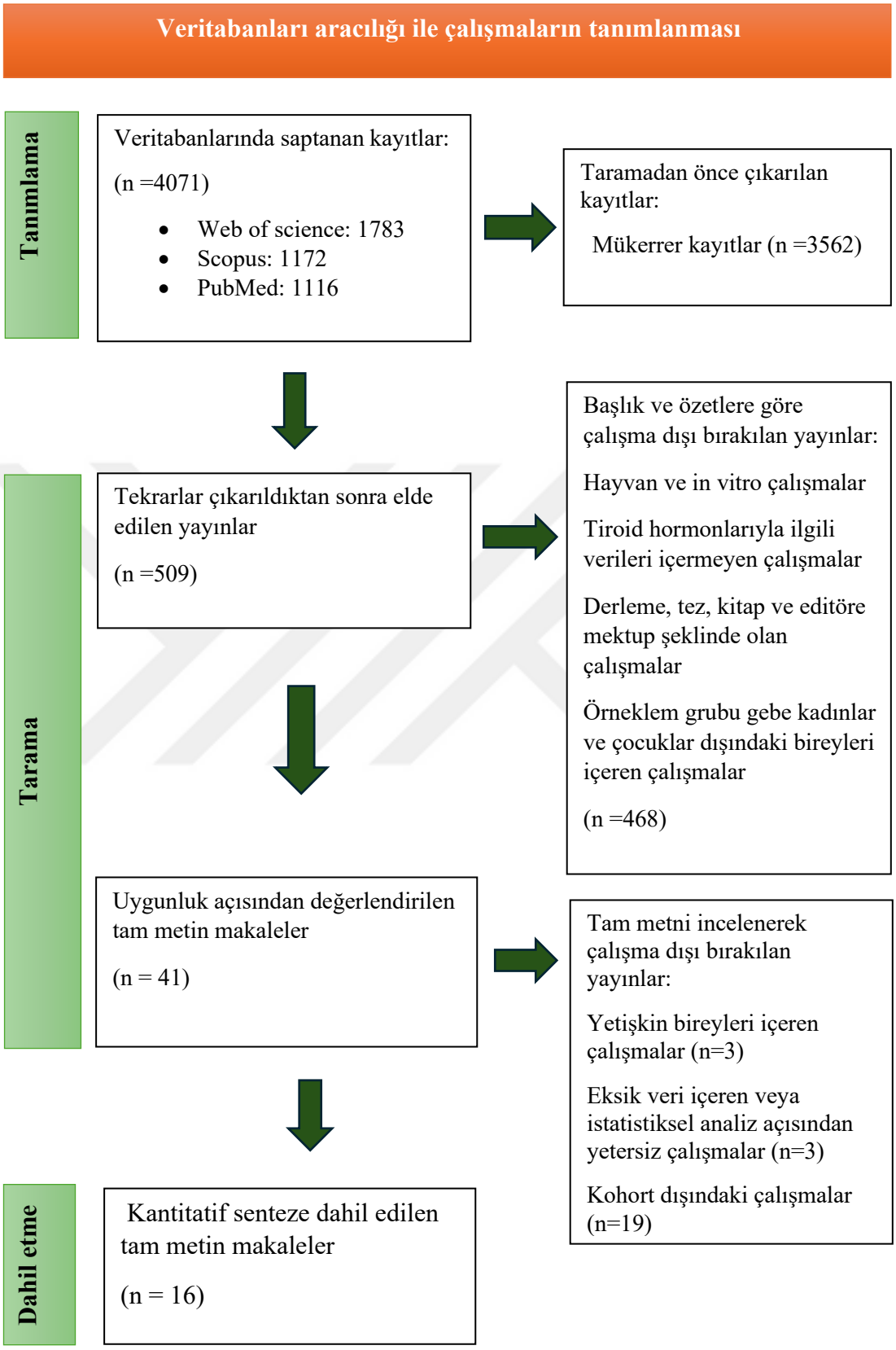
4.BULGULAR

4.1. Çalışmaların Seçim Süreci

Bu sistematik derleme kapsamında literatür taraması, PubMed, Web of Science ve Scopus veri tabanlarında yürütüldü. Arama stratejisi, "Ftalatlara maruz kalan gebeler ve çocuklarda, maruz kalmayanlara kıyasla tiroid hormon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmekte midir?" araştırma sorusu doğrultusunda yapılandırıldı.

Tarama sırasında hem MeSH (Medical Subject Headings) terimleri hem de serbest metin anahtar kelimeleri kullanıldı, Türkçe karşılıklar Türkiye Bilim Terimleri (TBT) veri tabanı yardımıyla belirlendi. Uygun Boolean operatörleri ile anahtar kelimeler kombinasyon halinde kullanıldı. (Tablo 3.2. Sistematik İnceleme İçin Oluşturulan Anahtar Kelime Stratejisi)

PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarından elde edilen kayıtlar, EndNote yazılımı kullanılarak duplike (çift) kayıtların çıkarılması işlemine tabi tutuldu. Duplike kayıtların çıkarılmasının ardından geriye kalan 509 kayıt başlık ve özet düzeyinde tarandı. Bu ilk aşamada bir araştırmacı tarafından çalışmanın amacına uygunluk açısından değerlendirme yapıldı ve 468 kayıt çalışma dışı bırakıldı. Başlık ve özet taramasını geçen 41 çalışma tam metin değerlendirme aşamasına alındı. Bu ikinci aşamada, çalışmalar iki bağımsız araştırmacı tarafından önceden tanımlanmış dahil etme ve dışlama kriterlerine (Bakınız 3.2. Araştırmaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri) göre incelendi ve değerlendirme farklılıkları durumunda üçüncü bir araştırmacının görüşü alınarak uzlaşı sağlanmıştır. Tam metin incelemesi sonucunda, örneklem grubu gebe kadınlar ve çocuklar dışındaki bireyleri içeren çalışmalar (n=3), kohort tasarım dışındaki çalışmalar (n=19) ve eksik veri içeren veya istatistiksel analiz açısından yetersiz çalışmalar (n=3) olmak üzere toplam 25 çalışma dışlanmıştır. (Şekil 4.1.) Sonuç olarak, dahil etme kriterlerini karşılayan 16 kohort çalışma sistematik derlemeye dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar, metodolojik kalite açısından Newcastle-Ottawa Ölçeği (NOS) kullanılarak puanlandı.



Şekil 4.1.PRISMA Akış Şeması

4.2. Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri

Bu incelemede değerlendirilen 16 çalışma, 2013–2024 yılları arasında yürütülmüş olup, Suudi Arabistan, Porto Riko, Hollanda, Tayvan, Güney Tayvan, Güney Kore, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin gibi farklı sosyoekonomik ve coğrafi bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Bu durum, araştırma bulgularının yalnızca belirli bir bölgeyle sınırlı kalmadığını; farklı kültürel, çevresel koşullar ve sağlık sistemlerine sahip toplumları da kapsadığını ortaya koymuştur. İncelenen çalışmaların örneklem büyüklükleri 60 ile 2.521 arasında değişmekte olup, küçük örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalar çoğunlukla ayrıntılı biyokimyasal analizlere odaklanırken, geniş örneklemli araştırmalar elde edilen bulguların epidemiyolojik açıdan genellenmesine olanak tanımaktadır. Katılımcı yaş aralıkları, gebelik dönemindeki kadınların yer aldığı çalışmalarda 18–45 yaş arasında değişirken; yalnızca çocukları kapsayan çalışmalarda ise erken çocukluktan ergenlik dönemine (2–18 yaş) kadar uzanan geniş bir yaş aralığı sergilemiştir. Örneklem gruplarının içeriği bakımından, yalnızca gebe kadınları inceleyen 6 çalışma, anne–yenidoğan çiftlerini ele alan 5 çalışma ve çocuk katılımcıları kapsayan 5 çalışma bulunmaktadır. Cinsiyet dağılımı verisi sunulan bebek ve çocuklarla ilgili çalışmalarda erkek katılımcı sıklığı %32 ile %62 arasında değişmektedir.

Bütün çalışmalarda, tiroid fonksiyon ölçümleri temel değerlendirme parametresi olarak yer almıştır. Serbest tiroksin (FT4) ve tiroid stimülan hormon (TSH) çalışmaların büyük çoğunluğunda yer alırken, pek çok araştırmada total tiroksin (TT4), total triiyodotironin (TT3) ve serbest triiyodotironin (FT3) düzeyleri de değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise tiroid metabolizmasının daha ayrıntılı incelenebilmesi amacıyla TSH/FT4 oranı gibi ek parametreler eklenmiştir. Bu ölçümlerin değişkenliği, farklı yaş grupları ve fizyolojik durumlara (ör. gebelik, çocukluk) özgü tiroid fonksiyon profillerinin karşılaştırılmasını mümkün kılmaktadır. Çalışmaların metodolojik kalite puanları 5 ile 8 arasında değişmiş, büyük bir kısmı 7 ve üzerinde puan alarak orta–yüksek metodolojik kalite düzeyinde değerlendirilmiştir. Bu durum, elde edilen bulguların güvenilirliğini artırmakta ve literatürdeki karşılaştırmalı analizler için sağlam bir zemin sağlamaktadır.

Sistematik derlemeye dahil edilen 16 kohort çalışmasının özeti Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Sistematik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Temel Özellikleri

ÇALIŞMA	ÜLKE	TOPLAM ÖRNEKLEM	YAŞ	CİNSİYET	TİROİD FONKSİYON ÖLÇÜMLERİ	KALİTE PUANI
Alsaleh ve ark. (2024)	Suudi Arabistan	672	18-45	Gebe kadın	FT4, TSH, TT3, TSH/FT4	8
Cathey ve ark. (2019)	Porto Riko	677	18-40	Gebe kadın	FT4, TSH, TT3, TT4	6
Decock ve ark. (2014)	Hollanda	83 anne-yenidoğan	23-40	E: 52 K:31	TT4	8
Huang ve ark. (2017)	Tayvan	181	2-9	E: 90 K:91	FT4, TT4, TT3, TSH	6
Huang ve ark. (2018)	Tayvan	98	Ort. Anne yaşı: 35 (± 3.5)	Gebe kadın	FT4, TT4, TT3, TSH	8

Tablo 4.1. (Devamı) Sistematik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Temel Özellikleri

ÇALIŞMA	ÜLKE	TOPLAM ÖRNEKLEM	YAŞ	CİNSİYET	TİROİD FONKSİYON ÖLÇÜMLERİ	KALİTE PUANI
Huang ve ark. (2020)	Tayvan	166	2-18	E:106 K:60	FT4, TT4, TT3, TSH	6
Huang ve ark. (2021)	Güney Tayvan	61 anne-yenidoğan	26-43	E:31 K:30	FT4, TT4, TT3, TSH	5
Johns ve ark. (2015)	Porto Riko	106	18-40	Gebe kadın	FT4, FT3, TSH	7
Kim ve ark. (2020)	Güney Kore	492	≤ 6 yaş	E:267 K:225	FT4, TT3, TSH	8
Kuo ve ark. (2015)	Tayvan	148 anne-yenidoğan	16-42	E:92 K:56	FT4, TT4, TT3, TSH	7
Minatoya ve ark. (2016)	Japonya	328	Ort. Anne yaşı: 30.2 (± 4.7)	Gebe kadın	FT4, TSH	7

Tablo 4.1. (Devamı) Sistematik İncelemeye Dahil Edilen Çalışmaların Temel Özellikleri

ÇALIŞMA	ÜLKE	TOPLAM ÖRNEKLEM	YAŞ	CİNSİYET	TİROİD FONKSİYON ÖLÇÜMLERİ	KALİTE PUANI
Romano ve ark. (2018)	ABD	202 anne- 276 yenidoğan	25-35	E:128 K:148	FT4, TSH, TT4, FT3, TT3	8
Ryva ve ark. (2024)	ABD	302	18-40	Gebe kadın	FT4, TSH, TT4	6
Yang ve ark. (2023)	Çin	144	4-12	E:80 K:64	FT4, TSH, FT3	7
Yao ve ark. (2016)	Çin	2521 anne-yenidoğan	Ort. Anne yaşı: 26.3 (± 3.5)	E:1279 K:1242	FT4, TSH, TT4, TT3	7
Wu ve ark. (2013)	Tayvan	60	≤10	E:44 K:16	FT4, TSH, TT4, TT3	6

Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların büyük bir kısmı, ftalat maruziyetinin tiroid hormon düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açtığını göstermektedir. En sık incelenen bağımlı değişkenler arasında TT3, TT4, FT4 ve TSH bulunmakta olup; özellikle MEHP, MEHHP, MEOHP, MiBP ve MBzP gibi metabolitlerin bu hormonlarda hem artış hem de azalmalarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bulgular, maruziyetin türü, süresi, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermekte; gebelik, fetal dönem ve erken çocukluk gibi hassas gelişim evrelerinde etkilerin daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalar ftalat maruziyetinin tiroid hormon düzeylerinde artışa neden olduğunu (örneğin Alsaleh ve ark., Cathey ve ark., Yang ve ark.), bazıları ise azalmalar yönünde etkiler bildirmiştir (örneğin Johns ve ark., Yao ve ark.). Maternal ve yenidoğan tiroid fonksiyonları üzerindeki etkiler de literatürde önemli ölçüde vurgulanmaktadır. Anlamlı ilişki tespit edilemeyen çalışmaların (Decock ve ark., Minatoya ve ark.) varlığına rağmen bulgular ftalatların tiroid fonksiyonları üzerinde çok boyutlu ve karmaşık mekanizmalar aracılığıyla etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.2. Ftalat Metabolitlerinin Tiroid Hormon Parametreleri ile İlişkisi

Çalışma	Bağımlı değişken	İstatistiksel olarak anlamlı ilişkiler ($p<0,05$)
Alsaleh ve ark. (2024)	TT3, TSH, FT4, TSH/FT4 (log dönüşümlü)	MECPP ve ∑3DEHP ile **FT4**, ∑7PAE ile **TSH**, MiBP, MEHHP ve MEOHP ile **TT3** arasında anlamlı doğrusal artışlar gözlenmiştir.
Cathey ve ark. (2019)	TT3, TT4, (Ln) TSH, FT4, TT3/TT4	MCOP, MBP, MCPP ile **FT4** ve **TT4**, MECPP, MCOP, MCPP, MEOHP, MEHHP ile **TT3** düzeyinde artış gözlenmiştir.
Decock ve ark. (2014)	TT4	Anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
Huang ve ark. (2017)	TT3, TT4, TSH, FT4 (Ln)	Erkeklerde MEHHP, MEOHP ile **TT3**, MEHHP, MEOHP, ΣMEHP ile **TT4** düzeyinde azalma gözlenmiştir. Kızlarda ise MEP, MBzP, çocuklardaki MEHP ile **FT4** düzeyinde ve MEP ile çocuklardaki **TT4** ve **FT4** düzeylerinde anlamlı negatif ilişki gözlenmiştir.
Huang ve ark. (2018)	TT3, TT4, TSH, FT4 (Ln)	MiBP ve MEOHP ile **TSH**, MECPP ve MCMHP ile **TT3** düzeyinde azalma, MiBP ile **FT4** düzeyinde artış gözlenmiştir.

Tablo 4.2. (Devamı) Ftalat Metabolitlerinin Tiroid Hormon Parametreleri ile İlişkisi

Çalışma	Bağımlı değişken	İstatistiksel olarak anlamlı ilişkiler ($p<0,05$)
Huang ve ark. (2020)	FT4, TT4, TT3, TSH (log dönüşümlü)	MMP ile **TT3, TT4, FT4** düzeyinde azalma, MEHHP, MEOHP, ΣDEHPm ile **FT4** düzeyinde artış gözlenmiştir.
Huang ve ark. (2021)	TT4, FT4, TSH (log), TT3, FT4/T4, TSH × T4, TSH × FT4,	MBP ile **TSH, T4** ve **TSH × T4** düzeyinde azalma, **FT4/T4** oranında ise artış gözlenmiştir.
Johns ve ark. (2015)	FT3, FT4, (Ln) TSH	MCPP ve MCOP ile **FT3** düzeyinde azalma, MiBP ile erken dönemde **FT4** düzeyinde artış, ΣDEHP ile geç dönemde **FT4** düzeyinde azalma gözlenmiştir.
Kim ve ark. (2020)	TSH, FT4, TT3, FT4 × TSH (log dönüşümlü)	Gebelikte MnBP maruziyeti **TSH** düzeylerini azaltmış; 4 yaşta MnBP ve MEOHP ile **TSH** azalması devam etmiştir. Ayrıca, 2 yaşta MEHHP ve MEOHP, 6 yaşta ise MECPP ve MBzP **T3** düzeylerini artırmıştır. **FT4 × TSH** ise gebelikte MnBP, 4 yaşta MnBP, MEHHP ve MEOHP ile azalmıştır.
Kuo ve ark. (2015)	FT4, TT4, TT3, TSH (log dönüşümlü)	Anne MBzP düzeyleri ile yenidoğan **TSH** düzeyinde azalma gözlenmiştir.
Minatoya ve ark. (2016)	TSH, FT4 (Ln)	Anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
Romano ve ark. (2018)	(Ln) TSH, FT4, TT4, FT3, TT3	MEP ile maternal **TT4**, MBzP ile kordon kanı **TSH** düzeyinde azalma gözlenmiştir.
Ryva ve ark. (2024)	Ln (FT4, TT4), TSH	ΣDiNP ile erkek fetüs taşıyan annelerde **FT4** düzeyinde azalma, ΣDBP ile **TSH** düzeyinde artış gözlenmiştir.
Yang ve ark. (2023)	TSH, FT4, FT3 (Ln)	MEHP, MiBP, MnBP ile **TSH**, MBzP ile **FT3** düzeyinde artış gözlenmiştir.
Yao ve ark. (2016)	Ln (TSH, FT4), TT4, TT3	MEHP ve MEHHP ile **TT4**, **FT4** düzeylerinde azalma, **TSH** düzeyinde artış gözlenmiştir. MBzP ile **TT4** ve **FT4** düzeyinde azalma gözlenmiştir. MEP ile **TT4, FT4, TSH** etkilenmiştir.
Wu ve ark. (2013)	FT4, TSH, TT4, TT3	>500 ppm DEHP/DINP maruziyeti ile TSH düzeyinde azalma gözlenmiştir.

Sistematik derlemeye dahil ettiğimiz 16 çalışmanın özellikleri ve sonuçları, aşağıdaki tablolarda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.3. Alsaleh ve ark. (2024) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Alsaleh ve ark. (2024)	Amaç	Hamile kadınlarda ftalat maruziyetinin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisini trimester bazında değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Suudi Arabistan
	Toplam Örneklem	672
	Yaş	18-45
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, TT3, TSH/FT4
	İstatistiksel Yöntemler	Linear mixed model
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, BKİ, gebelik yaşı, eğitim düzeyi, aile geliri, parite, genel sağlık durumu, sigara dumanına maruziyet, idrar kreatinin düzeyi
	Sonuçlar	MEP, MECPP, MEHHP ve ∑7PAE ↑ → FT4 ↑ MEP, MiBP, MnBP, MECPP, MEOHP, MBzP ↑ → TSH ↑ MEP ↑ → TT3 ↑ ∑DBP ↑ → TT3 ↓ MnBP, ∑DBP, MEP, MiBP ↑ → TSH/FT4 ↑

Bu çalışma, gebelikte maternal idrarda ölçülen ftalat metabolitleri ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. FT4 düzeyleri MEP, MECPP, MEHHP ve ∑7PAE ile %2–3.7 oranında artış göstermiştir. TSH düzeyleri, MEHHP hariç tüm ftalatlarla %5–16 oranında artmıştır. TT3 düzeyinde MEP ile %2.2 artış, ∑DBP ile %2.7 azalma saptanmıştır. TSH/FT4 oranı ise MEP (%8.8), MiBP (%8.7), MnBP (%22.2), ∑DBP (%16.4) ve ∑LMW (%18.6) ile artmıştır. Doz-yanıt analizlerinde, MECPP ve ∑3DEHP ile FT4 (p-trend = 0.012, 0.020), ∑7PAE ile TSH (p-trend <0.001), MiBP, MEHHP ve MEOHP ile TT3 (p-trend = 0.002, 0.009, 0.022) arasında anlamlı doğrusal artışlar gözlenmiştir. Trimester bazlı analizlerde, FT4 artışı birinci trimesterde, TSH ve TT3 artışları ise ikinci ve üçüncü trimesterlerde daha belirgindir.

Tablo 4.4. Cathey ve ark. (2019) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Cathey ve ark. (2019)	Amaç	Hamile kadınlarda ftalat maruziyetinin tiroid hormonları üzerindeki etkisini incelemek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Porto Riko
	Toplam Örneklem	677
	Yaş	18-40
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, TT3, TT4
	İstatistiksel Yöntemler	Repeated-measures linear mixed model
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, anne eğitimi, spesifik gravitasyon
	Sonuçlar	MBP, MCOP, MCPP, MHBP ↑ → FT4 ↑ MBP, MCOP, MCPP, MBzP ↑ → TT4 ↑ Çoğu metabolit ↑ → TT3 ↑

Bu çalışma, gebelikte maternal idrarda ölçülen ftalat metabolitleri ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir. Bulgular, FT4, TT4 ve TT3 düzeylerinde bazı metabolitlerle anlamlı pozitif ilişkiler olduğunu göstermiştir.

FT4 düzeyleri MCOP (%+3.03; p = 0.034), MBP (%+3.39; p = 0.043) ve MCPP (%+1.31; p = 0.006) ile artmış; bu artışlar özellikle Ziyaret 1'de daha belirgin bulunmuştur (örneğin MCOP ile %+4.51; p = 0.001). TT4 düzeylerinde MECPP ile %10.6'lık anlamlı artış (p <0.001), ayrıca MBP, MCOP ve MCPP ile de benzer artışlar gözlenmiştir. TT3 düzeyleri ise MECPP (%+10.6; p <0.001), MCOP (%+5.24; p = 0.001), MCPP, MEOHP ve MEHHP ile anlamlı şekilde artmıştır. Öte yandan, TSH düzeyleri ile hiçbir ftalat metaboliti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (örneğin MEHP: %+1.76; p = 0.62, MBP: %+3.94; p = 0.65, MCPP: %+1.34; p = 0.47). Bu bulgular, gebelikte ftalat maruziyetinin T3 ve T4 düzeylerini etkileyebileceğini, ancak TSH üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve etkilerin tirotropinden bağımsız periferik tiroid hormon metabolizması üzerinden gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4.5. Decock ve ark. (2014) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Decock ve ark. (2014)	Amaç	Prenatal ftalat maruziyeti ile yenidoğanlarda tiroksin (T4) seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Hollanda
	Toplam Örneklem	83 anne- yenidoğan
	Yaş	23-40
	Cinsiyet	E:52 K:31
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	TT4
	İstatistiksel Yöntemler	Linear regression model
	Düzeltilen Değişkenler	Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, doğum şekli, parite, sigara ve alkol kullanımı, gestasyonel kilo artışı, anne BKİ, doğumdaki anne yaşı, tiroid ilaç kullanımı, tiroid hastalığı
	Sonuçlar	DEHP metabolitleri ile T4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Hollanda'da yapılan prospektif kohort çalışmasında, prenatal DEHP metabolit maruziyetinin yenidoğanlarda tiroksin (TT4) düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Analizler sonucunda, DEHP metabolitleri ile TT4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4.6. Huang ve ark. (2017) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Huang ve ark. (2017)	Amaç	Prenatal ve postnatal ftalat maruziyeti ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	181
	Yaş	2-9
	Cinsiyet	E:90 K:91

Tablo 4.6. (Devamı) Huang ve ark. (2017) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Generalized Linear Mixed Model
	Düzeltilen Değişkenler	Çocukların yaşı, cinsiyeti, BKİ, idrar kreatinin düzeyi
	Sonuçlar	Erkek çocuk: MEHHP, MEOHP ↑ ⟶ TT3 ve TT4 ↓ Kız çocuk: MEP, MEHP (çocuk), MBzP ↑ ⟶ FT4 ↓ MEP ↑ ⟶ TT4, FT4 ↓

Prenatal ftalat maruziyeti, çocuklarda tiroid hormonları üzerinde belirgin etkiler göstermiştir. Erkek çocuklarda, TT3 düzeyleri annelerin idrarındaki MEHHP (β = −0.018; 95% GA: −0.032, −0.003) ve MEOHP (β = −0.016; 95% GA: −0.032, −0.001) ile, TT4 düzeyleri ise MEHHP (β = −0.028; 95% GA: −0.051, −0.006), MEOHP (β = −0.027; 95% GA: −0.050, −0.003) ve ΣMEHP (β = −0.043; 95% GA: −0.082, −0.004) ile ters ilişkili bulunmuştur. TT3 düzeyindeki düşüş T3'ün metabolik olarak aktif form olması nedeniyle gelişim açısından önemlidir. Bulgular, erkek çocukların prenatal ftalat maruziyetine karşı daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Kız çocuklarda, FT4 düzeyleri, annelerin idrarındaki MEP (β = −0.042; 95% GA: −0.078, −0.005), MBzP (β = −0.050; 95% GA: −0.097, −0.004) ve çocukların idrarındaki MEHP (β = −0.027; 95% GA: −0.051, −0.002) düzeyleri ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Annelerin idrarındaki MEP düzeyleri çocuklardaki TT4 (β = −0.033; 95% GA: −0.065, −0.001) ve FT4 (β = −0.036; 95% GA: −0.063, −0.009) düzeyleriyle anlamlı negatif ilişki göstermiştir. Annelerin idrarındaki MEHP ile çocukların TT4 düzeyleri arasında sınırda anlamlı ters ilişki (β = −0.030; 95% GA: −0.061, 0.000), çocukların idrarındaki MEOHP ile FT4 düzeyleri arasında ise benzer şekilde negatif ilişki (β = −0.023; 95% GA: −0.048, 0.001) saptanmıştır. Ayrıca, çocukların idrarındaki MBzP düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında pozitif ve sınırda anlamlı bir ilişki bulunmuştur (β = 0.046; 95% GA: −0.002, 0.095). Normalde T3 ve T4 düzeylerinde azalma olduğunda TSH'nin refleks olarak artması beklenirken, bu çalışmada TSH düzeylerindeki etkinin

sınırlı olması, hormonal değişikliklerin henüz klinik eşiğe ulaşmadığını ve subklinik düzeyde kaldığını düşündürmektedir.

Tablo 4.7. Huang ve ark. (2018) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Huang ve ark. (2018)	Amaç	Prenatal ftalat maruziyetinin göbek kordonu ve maternal tiroid hormonları üzerindeki etkisini değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	98
	Yaş	Ort. Anne yaşı: 35 ± 3.5
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Linear regression model
	Düzeltilen Değişkenler	Maternal yaş, örnek toplama gebelik haftası, idrar kreatinin düzeyi, serum TBG düzeyi
	Sonuçlar	MiBP, MEOHP ↑ → TSH ↓ MECPP, MCMHP ↑ → TT3 ↓ MiBP ↑ → FT4 ↑

Çalışmada bazı ftalat metabolitleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı ters yönlü ilişkiler saptanmıştır. TSH düzeyleri MiBP (β = –0.065; p = 0.033) ve MEOHP (β = –0.083; p = 0.028) ile anlamlı olarak azalmış; ΣDEHPm ile ise β = –0.074 (p = 0.095) düzeyinde sınırda anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu durum, ftalatların T3/T4 düşüşüne rağmen beklenen TSH artışını engelleyerek hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir. T3 düzeylerinde MECPP (β = –0.027; p = 0.012) ve MCMHP (β = –0.018; p = 0.032) ile anlamlı azalma saptanmış; ΣDEHPm ile ise β = –0.022 (p = 0.086) düzeyinde sınırda anlamlılık gözlenmiştir. T3 hormonunun tiroidin metabolik olarak aktif formu olması nedeniyle, bu azalma enerji dengesi, metabolik süreçler ve fetal gelişim üzerinde doğrudan olumsuz etkilere yol açabilir. T4 düzeyleriyle ilişkiler daha karmaşık olup MnBP ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (β = –0.010); ancak özellikle gebeliğin 18. haftasında

(Visit 1) negatif yönde daha belirgin bir eğilim gözlenmiştir. Bu bulgular, T4 hormonuna ilişkin etkilerin tüm modellerde tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gebelik dönemine göre değişiklik gösterebileceğini ve trimester'e özgü farklılıkların önemli olabileceğini göstermektedir. FT4 düzeyi MiBP ile pozitif yönde ve anlamlı şekilde artmıştır ($\beta = +0.033$; $p < 0.01$); MEP ile ise $\beta = +0.014$ ($p = 0.063$) olup sınırda anlamlılık göstermiştir. Bu bulgular, bazı ftalatların erken gebelikte FT4 mobilizasyonunu veya taşıyıcı protein bağlanmasını etkileyebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, ftalat maruziyetinin hem düzeyi hem de gebeliğin hangi döneminde gerçekleştiği tiroid hormonları üzerinde farklı etkiler yaratmakta; bu da zamanlamanın risk değerlendirmelerinde kritik bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.8. Huang ve ark. (2020) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Huang ve ark. (2020)	Amaç	Çocuklarda tiroid hormonları ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişkileri tekrarlı ölçümlerle değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	166
	Yaş	2-18
	Cinsiyet	E:106 K:60
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Generalized Linear Model
	Düzeltilen Değişkenler	Yaş, cinsiyet, BKİ, idrar kreatinin düzeyi
	Sonuçlar	MMP ↑ → TT4, FT4, TT3 ↓ MEHHP, MEOHP, ΣDEHP ↑ → FT4 ↑

Çalışma bulguları, bazı ftalat metabolitlerinin tiroid hormon düzeyleri üzerinde anlamlı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle MMP metaboliti, TT3 ($\beta = -0.013$; $p = 0.047$), TT4 ($\beta = -0.016$; $p = 0.006$) ve FT4 ($\beta = -0.012$; $p = 0.002$)

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, MMP'nin tiroid fonksiyonları üzerinde baskılayıcı bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, DEHP türevi metabolitlerden MEHHP (β = +0.016; p = 0.043), MEOHP (β = +0.015; p = 0.024) ve ΣDEHPm (β = +0.019; p = 0.020) ile FT4 düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bu artışlar, ftalat maruziyetine karşı tiroid aktivitesinde gelişen olası bir adaptif yanıt veya uyarıcı etkiyi işaret ediyor olabilir.

Tablo 4.9. Huang ve ark. (2021) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Huang ve ark. (2021)	Amaç	Ftalat maruziyeti ile göbek kordonundaki tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	61 anne- yenidoğan
	Yaş	26-43
	Cinsiyet	E:31 K:30
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Multiple linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, gestasyonel yaş
	Sonuçlar	MBP (Kordon kanında) ↑→ TSH, T4, TSH × T4 ↓ FT4/T4 ↑

Spearman korelasyon analizine göre MBP düzeyleri, TSH (r = –0.25; p = 0.058) ve T4 (r = –0.23; p = 0.092) ile negatif ve sınırda anlamlı ilişkili bulunmuştur. Çoklu regresyon analizlerinde bu ilişki güçlenmiş; MBP artışı TSH'yi β = –0.217 (p = 0.044), T4'ü ise β = –1.71 (p = 0.036) düzeyinde anlamlı olarak düşürmüştür. Ayrıca, MBP ile TSH × T4 etkileşimi β = –42.8 (p = 0.028) düzeyinde negatif ilişkili, FT4/T4 oranı ise β = +0.036 (p = 0.004) düzeyinde pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, MBP

maruziyetinin fetal tiroid aksını baskılayabileceğini ve hormon dengesinde bozulmaya yol açabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla fetal dönemdeki bu maruziyetin uzun vadeli gelişimsel sonuçlar doğurabileceği yönünde önemli kanıtlar sunmaktadır.

Tablo 4.10. Johns ve ark. (2015) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Johns ve ark. (2015)	Amaç	Gebelik boyunca maternal ftalat maruziyetinin tiroid hormon düzeylerine etkilerini değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Porto Riko
	Toplam Örneklem	106
	Yaş	18-40
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, FT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Linear Mixed Model
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, idrar spesifik gravite, çalışma ziyareti, gebelik öncesi BKİ
	Sonuçlar	MCPP ↑ → FT3 ↓ ΣDEHP (26 ± 2 hafta) ↑ → FT4 ↓ MiBP (18 ± 2 hafta) ↑ → FT4 ↑

Bu çalışmada, gebelik boyunca ftalat metabolitlerinin tiroid hormonlarına etkisi değerlendirilmiş; MCPP'nin FT3 üzerinde baskılayıcı etkisi hem genel (%–2.89, p = 0.049) hem de geç gebelikte (%–5.93, p = 0.010) belirgin bulunmuştur. MCOP da FT3 düzeyini %–5.83 oranında düşürmektedir (p = 0.030). MiBP erken dönemde FT4'ü %+4.95 artırırken (p = 0.040), geç dönemde ΣDEHP artışı FT4'te %–8.02 düşüşle ilişkilidir (p = 0.030). Bulgular, ftalat etkilerinin maruziyet zamanına ve ftalatın kimyasal yapısına göre değişebileceğini göstermektedir.

Tablo 4.11. Kim ve ark. (2020) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Kim ve ark. (2020)	Amaç	Prenatal ve erken çocukluk döneminde ftalat maruziyeti ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Güney Kore
	Toplam Örneklem	492
	Yaş	≤ 6 yaş
	Cinsiyet	E:267 K:225
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Multiple linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Çocuk yaşı-cinsiyeti, doğum şekli, maternal-paternal eğitim seviyesi, gebelikte sigara kullanımı, BKİ, doğum ağırlığı, idrar kreatinin düzeyi, 6 yaşındaki log2ye dönüştürülmüş diyetle alınan iyot miktarı
	Sonuçlar	MnBP, MEOHP ↑ → TSH ↓ MEHHP, MEOHP, MECPP ve MBzP ↑ → TT3 ↑ MnBP, MEHHP, MEOHP (4 yaş) ↑ → FT4 × TSH ↓

Bu çalışmada, gebelik ve çocukluk dönemlerindeki ftalat maruziyetinin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Lineer regresyon analizine göre, gebelikte MnBP maruziyeti TSH'ı %–5.0 ($p<0.05$), 4 yaşta MnBP %–5.7 ve MEOHP %–5.5 oranında azaltmıştır ($p<0.05$). 2 yaşta MEHHP (%+2.3) ve MEOHP (%+2.2), 6 yaşta ise MECPP (%+1.4) ve MBzP (%+1.1) T3 düzeyini anlamlı artırmıştır ($p<0.05$).

FT4 × TSH parametresi, gebelikte MnBP ($\beta = –0.07$), 4 yaşta MEHHP ($\beta = –0.06$), MEOHP ($\beta = –0.09$) ve MnBP ($\beta = –0.09$) ile azalmıştır ($p<0.05–0.01$). Bu durum, tiroid aksının negatif geri besleme sisteminin bozulabileceğine işaret etmektedir. BKMR analizleri, MnBP'nin TSH ($\beta \approx –0.67$) ve fT4 × TSH üzerinde en güçlü negatif etkileri gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgular, prenatal ve erken çocuklukta maruziyetin özellikle TSH düzeylerinde ve tiroid aksı geri besleme mekanizmasında belirgin değişimlere yol açmakta; bu da tiroid sisteminin hassas gelişim dönemlerinde çevresel kimyasallara karşı duyarlılığını göstermektedir.

Tablo 4.12. Kuo ve ark. (2015) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Kuo ve ark. (2015)	Amaç	Maternal ftalat maruziyetinin yenidoğan tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	148
	Yaş	16-42
	Cinsiyet	E:92 K:56
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TT4, TT3, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Multiple linear regression model
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, cinsiyet, gebelik öncesi BKİ, gebelikteki kilo artışı, parite, eğitim seviyesi, sigara ve alkol kullanımı
	Sonuçlar	MBzP ↑ → TSH ↓

Çalışmada, anne idrarındaki MBzP düzeyleri ile yenidoğanın kordon kanı TSH düzeyleri arasında anlamlı ve güçlü bir negatif ilişki saptanmıştır. Tüm kovaryatlarla düzeltilmiş tam modele göre bu ilişki $\beta = -2.604$ olup, $p = 0.002$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer şekilde, ham modelde de benzer bir ilişki gözlenmiş ($\beta = -2.644$, $p = 0.003$) ve bulgunun sağlamlığı desteklenmiştir. Diğer ftalat metabolitleri ile kordon kanında ölçülen TSH, T4, fT4 ve T3 düzeyleri arasında ise Bonferroni düzeltmesine göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (anlamlılık eşiği $p < 0.006$). Bu sonuçlar, özellikle butilbenzil ftalatın bir metaboliti olan MBzP'nin, doğumda tiroid fonksiyon göstergelerinden TSH üzerinde baskılayıcı bir etkisi olabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 4.13. Minatoya ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Minatoya ve ark. (2016)	Amaç	Prenatal ftalat maruziyeti ile neonatal tiroid hormonları ve bebeklik döneminde gelişimsel etkileri incelemek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort

Tablo 4.13. (Devamı) Minatoya ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	Ülke	Japonya
	Toplam Örneklem	328
	Yaş	Ort. Anne yaşı: 30.2 ± 4.7
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH
	İstatistiksel Yöntemler	Multiple linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Doğum anındaki anne yaşı, anne eğitimi, gebelikteki kafein alımı, aile geliri, doğum sayısı, kan örneği alma dönemi, gestasyonel yaş, bebek cinsiyeti
	Sonuçlar	MEHP ile TSH ve FT4 arasında anlamlı ilişki yok.

Çalışmada, prenatal DEHP maruziyetinin bir göstergesi olan MEHP düzeyleri ile yenidoğanın tiroid hormonları (TSH ve FT4) arasındaki ilişkiler çok-değişkenli lineer regresyon analizleriyle değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, tüm örneklemde MEHP düzeyleri ile TSH arasında $\beta = 0.04$ ($p = 0.719$) ve FT4 arasında $\beta = –0.02$ ($p = 0.361$) düzeyinde ilişki saptanmış; her iki bulgu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmada değerlendirilen kohortta prenatal MEHP maruziyetinin yenidoğanın tiroid hormon düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.14. Romano ve ark. (2018) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Romano ve ark. (2018)	Amaç	Ftalat maruziyetinin hem gebelik sırasında hem yenidoğanlarda tiroid hormonlarıyla ilişkisini araştırmak.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	ABD
	Toplam Örneklem	202 anne-276 yenidoğan
	Yaş	25-35
	Cinsiyet	E:128 K:148

Tablo 4.14. (Devamı) Romano ve ark. (2018) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, TT4, FT3, TT3
	İstatistiksel Yöntemler	Linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, ırk/etnik köken, eğitim durumu, medeni durumu, hane geliri, parite, BKİ, gebelikte serum kotinini, prenatal vitamin kullanımı
	Sonuçlar	MBzP, MiBP ↑ → TSH (kordon) ↓ MEP, MCPP ↑ → TT4 (maternal) ↓ MEP, MiBP, MBzP ↑ → TT4 (kordon) ↓

Bu çalışmada, maternal ve kordon kanı tiroid hormon düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişkiler hem tekil hem de karışım temelli (WQS) analizlerle incelenmiştir. MEP düzeyinde her 10 kat artış maternal TT4'te –0.52 µg/dL azalma ile, MBzP düzeyindeki artış ise kordon kanı TSH'da %19 düşüşle ilişkilendirilmiştir. WQS analizleri, maternal TT4 azalmasında MEP ve MCPP'nin; kordon TSH'daki azalmada ise MBzP ve MiBP'nin baskın etkiler taşıdığını göstermiştir. Ayrıca kordon TT4 düşüşü, MEP, MiBP ve MBzP'nin ortak katkısıyla açıklanmıştır. Bulgular, çoklu ftalat maruziyetinin anne ve yenidoğanda tiroid hormonlarında anlamlı değişimlere neden olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.15. Ryva ve ark. (2024) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Ryva ve ark. (2024)	Amaç	Çoklu EDC maruziyetinin seks steroidleri ve tiroid hormonlarıyla cinsiyete özgü ilişkilerini değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	ABD
	Toplam Örneklem	302
	Yaş	18-40
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, TT4

Tablo 4.15. (Devamı) Ryva ve ark. (2024) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	İstatistiksel Yöntemler	Linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, ırk/etnik köken, eğitim durumu, gebelik öncesi BKİ, erken gebelik dönemi diyet kalitesi, stres, gebelik yaşı, parite
	Sonuçlar	ΣDiNP ↑ → FT4 ↓ MBzP ↑ → TT4, TSH ↑ ΣDBP ↑ → TSH ↑ ΣDiBP ↑ → TSH ↓

Bu çalışmada, gebelikte ftalat maruziyeti ile maternal ve fetal tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiler cinsiyete göre incelenmiştir. Erkek fetus taşıyan annelerde, ΣDiNP düzeyindeki artış FT4'te %0.28 azalma ile ilişkilendirilmiştir (95% GA: –%0.50 ile –%0.06; $p < 0.05$), bu da DiNP maruziyetinin erkek fetuslarda tiroid hormon üretimini baskılayabileceğini ve dolayısıyla fetal beyin gelişimi açısından potansiyel bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. MBzP düzeyindeki artış ise tüm kadınlarda TT4'te %0.23, kız fetus taşıyanlarda ise %0.36 oranında artışla ilişkilidir ve cinsiyete özgü uyarıcı etkiler göstermektedir. TSH düzeyleri açısından, MBzP artışı tüm kadınlarda +0.01, erkek fetus taşıyanlarda ise +0.02 µIU/mL artışla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, erkek fetus taşıyanlarda ΣDBP, TSH düzeyini +0.04 µIU/mL artırırken ($p < 0.05$), kız fetus taşıyanlarda ΣDiBP artışı –0.02 µIU/mL'lik bir azalma ile ilişkilidir. Bu bulgular, ftalatların tiroid aksı üzerinde cinsiyete bağlı farklı etkiler gösterebileceğini ve artan TSH düzeylerinin subklinik hipotiroidi riskini yansıtabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.16. Yang ve ark. (2023) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Yang ve ark. (2023)	Amaç	Ftalat maruziyeti ile tiroid hormonları ve inflamatuar mediyatörler arasındaki ilişkiyi incelemek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	ÇİN

Tablo 4.16. (Devamı) Yang ve ark. (2023) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	Toplam Örneklem	144
	Yaş	4-12
	Cinsiyet	E:80 K:64
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, FT3
	İstatistiksel Yöntemler	Linear mixed-effect models
	Düzeltilen Değişkenler	Yaş, cinsiyet, mevsim, idrar kreatinin düzeyi, okul, fiziksel aktivite, pasif sigara içiciliği, ebeveynlerin eğitim durumu
	Sonuçlar	MEHP, MiBP, MnBP ↑ → TSH ↑ MBzP ↑ → FT3 ↑

Yapılan analizlerde, 4–12 yaş arası çocuklarda bazı ftalat metabolitleri ile tiroid hormonları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. MEHP ($\beta = +0.072$ µIU/mL; $p < 0.05$), MiBP ($\beta = +0.083$; $p < 0.05$) ve MnBP ($\beta = +0.073$; $p = 0.041$) düzeyleri TSH ile pozitif ilişkili bulunmuştur. MBzP ise FT3 düzeyini artırmış ($\beta = +0.021$ pmol/L; $p = 0.024$), FT4 ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çoklu metabolit analizlerinde, MEHP'nin TSH üzerindeki etkisi anlamlılığını korumuş ($\beta = +0.061$; $p = 0.030$), bu da etkisinin diğer metabolitlerin varlığında da sürdüğünü göstermiştir. BKMR analizinde, 10 metabolitlik mPAE karışımı TSH ve FT3 düzeylerini artırmış; MEHP ve MBzP en yüksek dahil etme olasılıklarına sahip metabolitler olarak öne çıkmıştır.

Tablo 4.17. Yao ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Yao ve ark. (2016)	Amaç	Gebeliğin ilk trimesterindeki ftalat maruziyetinin maternal ve neonatal tiroid fonksiyonlarına etkisini değerlendirmek.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	ÇİN
	Toplam Örneklem	2521 anne- yenidoğan

Tablo 4.17. (Devamı) Yao ve ark. (2016) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

	Yaş	Ort. Anne yaşı: 26.28 ± 3.52
	Cinsiyet	E:1279 K:1242
	Tiroid Fonksiyon Öçümleri	FT4, TSH, TT4, TT3
	İstatisitksel Yöntemler	Multiple linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Anne yaşı, gebelik öncesi BKİ, parite, etnik köken, eğitim düzeyi, gebelikte sigara ve alkol kullanımı, son 6 aydaki ikamet yeri, kan alımındaki gebelik haftası, bebek cinsiyeti, doğum haftası, doğum şekli
	Sonuçlar	MEHP, MEHHP, MBzP, MEP ↑ → TT4 ↓ MEHP, MEHHP, MBzP ↑ → FT4 ↓ MEHP, MEHHP ↑ → TSH ↑

Bu çalışma, gebeliğin erken döneminde ftalat maruziyetinin maternal tiroid hormonları üzerindeki etkilerini nicel olarak ortaya koymuştur. DEHP metabolitlerinden MEHP ve MEHHP, maternal TT4 düzeyini sırasıyla –0.163 mg/dL ve –0.173 mg/dL; FT4 düzeyini –0.013 ng/dL ve –0.011 ng/dL; TSH düzeyini ise +0.101 mIU/mL ve +0.132 mIU/mL oranında anlamlı şekilde değiştirmiştir (tüm $p < 0.001$). MBzP de TT4 (–0.195 mg/dL) ve FT4 (–0.012 ng/dL) düzeylerini düşürmüş ($p \leq 0.001$), ancak TSH'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır. MEP, TT4'ü –0.150 mg/dL ($p = 0.003$), FT4'ü –0.005 ng/dL ve TSH'yi +0.047 mIU/mL ($p = 0.04$) düzeyinde etkilemiştir.

Bu bulgular, ftalatların maternal tiroid ekseninde T4 baskılanması ve TSH artışıyla karakterize subklinik hipotiroidi benzeri bir tabloya yol açabileceğini göstermektedir. Öte yandan, aynı metabolitler yenidoğan tiroid hormonlarında anlamlı değişiklik yaratmamış, etkilerin esas olarak maternal sistemde ve erken gebelikte ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

Tablo 4.18. Wu ve ark. (2013) Çalışmasının Özellikleri ve Sonuçları

Wu ve ark. (2013)	Amaç	Gıdalara maruz kalmanın ≤10 yaşındaki çocuklarda endokrin fonksiyonları değiştirip değiştirmediğini araştırmak.
	Çalışma Tasarımı	Prospektif Kohort
	Ülke	Tayvan
	Toplam Örneklem	60
	Yaş	≤10 yaş
	Cinsiyet	E:44 K:16
	Tiroid Fonksiyon Ölçümleri	FT4, TSH, TT4, TT3
	İstatiksel Yöntemler	Multiple linear regression models
	Düzeltilen Değişkenler	Yaş ve cinsiyet
	Sonuçlar	Yüksek ve düşük maruziyet: TSH ↓

Bu çalışma, yüksek dozda DEHP ve DINP maruziyetinin çocuklarda tiroid hormon aksı üzerinde belirgin ve kalıcı etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Gıdalar aracılığıyla >500 ppm DEHP/DINP'ye maruz kalan çocuklarda TSH düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiş; yüksek maruziyet grubunda ortalama −1.78 mU/mL, düşük maruziyet grubunda ise −1.24 mU/mL düşüş saptanmıştır. Normal referans aralığı (0.7–6 mU/mL) dikkate alındığında bu değerler klinik olarak anlamlı baskılanmaya işaret etmektedir. Ayrıca 6 aylık takipte, yüksek maruziyet grubunda T3 düzeylerinde ek −30 ng/dL azalma kaydedilmiş, bu da tiroid hormon üretiminde kalıcı ve progresif bir baskılanmayı düşündürmüştür. Çalışma, DEHP ve DINP maruziyetinin sadece akut değil, uzun vadeli hormonal bozulmalara yol açabileceğini ve bu bozulmaların hem tiroid uyarı mekanizmalarını hem de hormon üretimini kalıcı olarak etkileyebileceğini göstermektedir.

5.TARTIŞMA

5.1. Bulguların Yorumu

Yapılan incelemeler sonucunda, TSH düzeyleri ile çeşitli ftalat metabolitleri (MEP, MiBP, MnBP, MECPP, MEOHP, MBzP, ΣDBP, MEHP, MEHHP) arasında pozitif ilişkiler gözlenmiştir. Bu ilişkiler, Alsaleh ve ark. (2024), Ryva ve ark. (2024), Yang ve ark. (2023) ile Yao ve ark. (2016) tarafından yürütülen çalışmalarda bildirilmiştir. Buna karşın, TSH düzeyleri ile bazı ftalat metabolitleri (ΣDiBP, MEOHP, DEHP, MBP, MiBP, MnBP, MBzP) arasında negatif ilişkiler gözlenmiştir. Bu ilişkiler, Huang ve ark. (2018, 2021), Kim ve ark. (2020), Kuo ve ark. (2015), Romano ve ark. (2018), Ryva ve ark. (2024) ve Wu ve ark. (2013) tarafından yürütülen çalışmalarda bildirilmiştir. Birtakım çalışmalarda ise TSH düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, Minatoya ve ark. (2016), Johns ve ark. (2015), Huang ve ark. (2017, 2020) ile Cathey ve ark. (2019) tarafından yürütülen çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca, Decock ve ark. (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada bu ilişki değerlendirilmemiştir.

Bu tez kapsamında yapılan analizlerde TT4 düzeyleri ile ftalat metabolitleri (MEHHP, MEOHP, MMP, MBP, MEP, MEHP, MBzP) arasındaki ilişkiler büyük ölçüde negatif yönde bulunmuştur. Bu ilişkiler, Huang ve ark. (2017, 2020, 2021), Romano ve ark. (2018) ve Yao ve ark. (2016) tarafından yürütülen çalışmalarda bildirilmiştir. Buna karşılık, TT4 düzeyleri ile bazı ftalat metabolitleri (MBP, MCOP, MCPP, MBzP) arasında pozitif ilişkiler gözlenmiş ve bu bulgular Cathey ve ark. (2019) ile Ryva ve ark. (2024) tarafından raporlanmıştır. Öte yandan, Decock ve ark. (2014), Huang ve ark. (2018), Kuo ve ark. (2015) ve Wu ve ark. (2013) tarafından yürütülen çalışmalarda TT4 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna ek olarak, Alsaleh ve ark. (2024), Johns ve ark. (2015), Kim ve ark. (2020), Minatoya ve ark. (2016) ve Yang ve ark. (2023) tarafından yürütülen çalışmalarda ise bu ilişki değerlendirilmemiştir.

Mevcut bulgular doğrultusunda, FT4 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasında ilişkiler tutarsızlık göstermektedir. Birtakım çalışmalarda, FT4 düzeyleri ile MEP, MECPP, MEHHP, ∑7PAE, MBP, MCOP, MCPP, MiBP, MEOHP ve ΣDEHP gibi ftalat metabolitleri arasında pozitif ilişkiler gözlenmiştir. Bu ilişkiler, Alsaleh ve ark. (2024),

Cathey ve ark. (2019), Huang ve ark. (2018, 2020) ile Johns ve ark. (2015) tarafından bildirilmektedir. Buna karşın, FT4 düzeyleri ile MEP, MEHHP, MEOHP, ΣDEHP, ΣDiNP, MEHP ve MBzP metabolitleri arasında negatif ilişkiler de raporlanmıştır; bu bulgular Huang ve ark. (2017, 2020), Johns ve ark. (2015), Ryva ve ark. (2024) ve Yao ve ark. (2016) tarafından sunulmuştur. Öte yandan, Huang ve ark. (2021), Kim ve ark. (2020), Kuo ve ark. (2021), Minatoya ve ark. (2016), Romano ve ark. (2018), Yang ve ark. (2023) ile Wu ve ark. (2013) tarafından yürütülen çalışmalarda FT4 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. İlaveten, Decock ve ark. (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada bu ilişki değerlendirilmemiştir.

Bununla birlikte, TT3 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişkileri inceleyen çalışma sınırlı sayıda ve değişkenlik göstermektedir. Belirli çalışmalarda, TT3 düzeyleri ile MECPP, MCOP, MCPP, MEOHP, MEHHP, MEP ve MBzP metabolitleri arasında pozitif ilişkiler gözlenmiştir. Bu bulgular, Alsaleh ve ark. (2024), Cathey ve ark. (2019) ile Kim ve ark. (2020) tarafından bildirilmiştir. Buna karşın, TT3 düzeyleri ile MEHHP, MEOHP, ∑DBP, MECPP, MCMHP, MMP ve yüksek düzeyde DEHP ile DINP maruziyeti arasında negatif ilişkiler de raporlanmıştır; bu sonuçlar Alsaleh ve ark. (2024), Huang ve ark. (2017, 2018, 2020) tarafından sunulmuştur. Diğer yandan, Kuo ve ark. (2015), Huang ve ark. (2021) Romano ve ark. (2018) ile Yao ve ark. (2016) tarafından yürütülen çalışmalarda TT3 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Decock ve ark. (2014), Huang ve ark. (2021), Minatoya ve ark. (2016), Ryva ve ark. (2024), Johns ve ark. (2015) ve Yang ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmalarda ise TT3 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

FT3 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişki ise sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Johns ve ark. (2015) tarafından yürütülen çalışmada, MCPP düzeylerindeki artışın FT3 düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yang ve ark. (2023) ise MBzP düzeylerindeki artışın FT3 düzeylerinde artışla ilişkili olduğunu saptamıştır. Diğer yandan, Romano ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ise FT3 düzeyleri ile ftalat metabolitleri arasındaki ilişki incelenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Geriye kalan 13 çalışmada FT3 düzeyleri ile ftalatlar arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir.

5.2. Bulguların Literatür ile Karşılaştırılması

Son yıllarda yapılan çalışmalar, çevresel endokrin bozucular arasında yer alan ftalatların, tiroid hormon sistemi üzerinde bozucu etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır. Bu sistematik derlemede değerlendirilen çalışmalar, ftalat maruziyeti ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkileri incelemiş ve bulgular genellikle ftalatların tiroid fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olabileceğine işaret etmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin yönü, hormon türü, cinsiyet ve maruziyet zamanı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği saptanmıştır.

TSH düzeyleri, HPT aksındaki negatif geri bildirim döngüsünün bir göstergesi olarak daha bütüncül bir sistem yanıtı sunmaktadır. Bu sistematik derlemede hem pozitif (Alsaleh ve ark., 2024; Ryva ve ark., 2024) hem de negatif (Huang ve ark., 2018; Wu ve ark., 2013) ilişkiler bildirilmiştir. Dufour ve ark. (2023) ve Coiffier ve ark. (2023) doğum çalışmalarında bazı metabolitlerle TSH artışı saptanırken, Choi ve ark. (2021), DEHP metabolitlerinin çocuklarda TSH düzeylerini azalttığını göstermiştir. Bu durum, yaş grubu ve maruziyetin zamanlamasına bağlı olarak tiroid hormon dengesini düzenleyen HPT aksının geri bildirim mekanizmasının farklı biçimlerde yanıt verebileceğini ortaya koymaktadır. Kim ve ark.'nın (2019) meta-analizinde ise MEHP ile TSH arasında anlamlı ilişki bulunmazken, çocuklarda MEOHP ve MEHHP'nin TSH ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

T4 düzeyleri söz konusu olduğunda, bulgular daha heterojen görünmektedir. Boas ve ark. (2010) ve Coiffier ve ark. (2023) çalışmalarında T4 düzeyleriyle ilişkiler daha zayıf ya da istatistiksel olarak anlamsız iken, Dufour ve ark. (2023), erkek bebeklerde DEHP maruziyeti ile TT4 düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Sistematik derlemede de TT4 ile ftalatlar arasında çoğunlukla negatif ilişkiler saptanmış (örneğin Huang ve ark., 2017; Romano ve ark., 2018; Yao ve ark., 2016), ancak birkaç çalışmada (Ryva ve ark., 2024; Cathey ve ark., 2019) pozitif ilişki bildirilmiştir. Bu bulgular Choi ve ark. (2020) tarafından yürütülen bir çalışmadaki MBzP, MECPP ve MCOP gibi metabolitlerin TT4 ile ters ilişkili olduğu sonucuyla da örtüşmektedir.

Literatürdeki bazı ileri analizlerde, özellikle düşük molekül ağırlıklı ftalat metabolitlerinin FT4 düzeylerini artırabileceği; DEHP ve DiNP gibi bileşiklerin ise TT4 ve FT4 ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Derakhshan ve ark.,2021). Sistematik derlemede bulunan sonuçlar da bununla benzerlik göstermektedir. Beş

çalışmada pozitif ilişki bildirilmişken (örneğin Cathey ve ark., 2019; Alsaleh ve ark., 2024), beş farklı çalışmada (örn. Huang ve ark., 2017; Ryva ve ark., 2024) negatif ilişkiler gözlenmiştir. Yedi çalışmada ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu farklılık, maruziyet zamanı ve metabolit tipine göre farklı etkilenme mekanizmalarının devreye girdiğini düşündürmektedir.

Sistematik derlemede TT3 düzeyleri ile ilişkiler ise daha az çalışmayla değerlendirilebilmiştir. Bazı çalışmalar TT3 ile metabolitler arasında anlamlı negatif ilişkiler bildirmiş (Alsaleh ve ark., 2024; Huang ve ark., 2017; 2018; 2020), bazıları ise pozitif ilişkiler bildirmiştir (Alsaleh ve ark., 2024; Cathey ve ark., 2019; Kim ve ark., 2020). Literatürdeki bazı büyük ölçekli çalışmalar TT3 düzeylerinde ftalat maruziyetiyle pozitif yönde değişim olduğunu göstermiştir (Choi ve ark.,2020; Derakhshan ve ark.,2021), buna rağmen Villanger ve ark. (2020) ve Wu ve ark. (2022) çalışmalarında çeşitli ftalatlarla TT3 düzeylerinde negatif ilişkiler gözlenmiştir. Bu bulgular bu ilişkinin yönünün kullanılan metabolitlere, yaş grubuna ve maruziyet zamanına göre değişebileceğini göstermektedir (Xiang ve ark.,2023; Villanger ve ark.,2020). Ayrıca Boas ve ark. (2010), kız çocuklarında total ve serbest T3 düzeyleri ile MEP, MBP ve DEHP gibi metabolitler arasında anlamlı negatif ilişkiler saptamıştır. Benzer şekilde, Coiffier ve ark. (2023) çalışmasında prenatal MnBP maruziyeti ile yenidoğan TT3 düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Nakiwala ve ark. (2022) ise maternal MBzP maruziyeti ile TT4 artışı ve T3/T4 oranında azalma saptamış; bu da T4 → T3 dönüşümünün ftalatlar aracılığıyla baskılanabileceğini göstermiştir. Bu durum, T3 düzeylerindeki düşüşlerin yalnızca T4 üretimindeki bozulmaya değil, aynı zamanda periferal deiyodinasyon süreçlerindeki aksamalara da bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark.,2019; Romano ve ark.,2018; Huang ve ark.,2020).

Sistematik derlemede FT3 düzeyleri ise yalnızca üç çalışmada değerlendirilmiştir. Johns ve ark. (2015) azalma, Yang ve ark. (2023) artış, Romano ve ark. (2018) ise anlamlı ilişki olmadığını rapor etmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar, özellikle düşük iyot alımı olan bireylerde MiBP, MnBP ve MBzP gibi ftalatların FT3 artışı ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Villanger ve ark.,2020). Bu az sayıdaki çalışma, FT3 düzeyinin yeterince araştırılmadığını ve gelecekteki çalışmalarda bu hormonun da düzenli olarak izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

İncelenen çalışmalarda prenatal dönemin özellikle kritik bir pencere olduğu vurgulanmaktadır. Prenatal dönem, tiroid gelişimi açısından en hassas dönemlerden biri olarak kabul edilmekte ve bu dönemdeki maruziyetin hem tiroid hormon üretimini hem de HPT aksını uzun vadeli etkileyebileceği düşünülmektedir (Villanger ve ark.,2020; Yang ve ark.,2023). Weng ve ark. (2017) ve Nakiwala ve ark. (2022) gibi çalışmalar, üçüncü trimesterdeki maruziyetin tiroid hormon düzeylerini daha belirgin etkilediğini ortaya koymuştur. Bu sistematik derleme kapsamında da prenatal maruziyetin tiroid aksında kalıcı değişiklikler oluşturabileceğine dair bulgular desteklenmiştir. İncelenen çalışmalar, maruziyetin zamanlamasının etkilerin büyüklüğünde ve yönünde önemli bir belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin Alsaleh ve ark. (2024) çalışmasında trimester bazlı analizlerde FT4 artışı birinci trimesterde, TSH ve TT3 artışları ise ikinci ve üçüncü trimesterlerde daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Huang ve ark. (2018) çalışmasında ise T4 düzeyinin MnBP ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak özellikle gebeliğin 18. haftasında (Visit 1) negatif yönde daha belirgin bir eğilim olduğu gözlenmiştir.

Cinsiyet farklılıkları da ftalatların tiroid üzerindeki etkilerini belirleyebilecek önemli bir biyolojik değişkendir. Boas ve ark. (2010) ve Villanger ve ark. (2020), kız çocuklarının daha duyarlı olduğunu bildirmiş, Dufour ve ark. (2023) ise erkek bebeklerde etkilerin daha belirgin olduğunu göstermiştir. Sistematik derlemede bazı çalışmalar bu farklılıkları bildirirken, bazıları cinsiyet etkisini değerlendirmemiş ya da anlamlı fark bulmamıştır. Huang ve ark. (2017) çalışmasında erkek ve kız çocuklarında farklı etkiler gözlenmiş ve erkek çocukların prenatal ftalat maruziyetine karşı daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Ryva ve ark. (2024) çalışmasında da cinsiyet bazlı ilişkiler incelemiş ve farklı sonuçlar gözlenmiştir. Bu durum, cinsiyete özgü hormonal mekanizmaların ftalatların etkisine farklı tepki verebileceğini düşündürmektedir.

Bu sistematik derlemenin sonuçları, prenatal ve çocukluk dönemlerinde ftalat maruziyetinin tiroid hormon homeostazını bozabileceği yönündeki mevcut literatürü büyük ölçüde desteklemektedir. Ancak bulguların olumlu veya olumsuz yönde olması ve büyüklüğü, kullanılan ftalat metaboliti türüne, ölçüm zamanına, biyolojik örnek tipine, bireylerin yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Bu bulgu, ftalatların etkilerinin tekil ve doğrudan bir yoldan değil, bağlamsal faktörlerin

etkisiyle şekillenen çok yönlü bir mekanizma üzerinden işlediğini göstermektedir. Buna ek olarak, farklı ftalat türlerinin (örneğin DEHP, DBP, MBzP) tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin benzer olmaması, bu kimyasalların toksikodinamik özelliklerine özgü farklılıkların da dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, incelemeye yalnızca kohort çalışmalarının dâhil edilmiş olması, neden–sonuç ilişkisini değerlendirmede bu tasarımın gözleme dayalı araştırmalar arasında en yüksek kanıt düzeyini sunması açısından önemlidir. Kohort çalışmalarının kullanılması, elde edilen bulguların güvenilirliğini ve geçerliliğini artırarak literatüre değerli bir katkı sağlamaktadır.

5.3. Olası Mekanizmalar

Ftalatların tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri hem deneysel hem de epidemiyolojik bulgulara dayalı olarak çeşitli biyolojik mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Bu mekanizmaların başında, ftalatların tiroid hormon sentezini doğrudan bozması gelmektedir. Özellikle tiroid bezinde iyotun tirozine bağlanmasını katalize eden tiroid peroksidaz (TPO) enziminin baskılanması yoluyla T3 ve T4 sentezinin azaltılabileceği öne sürülmektedir (Kim ve ark.,2019; Derakhshan ve ark.,2021). Bu süreçte, iyot taşınımından sorumlu olan sodyum-iyot simporter (NIS) proteininin de hedef alınabileceği, bu nedenle hücre içine iyot girişinin azalabileceği ileri sürülmüştür (Villanger ve ark.,2020). İyotun tiroid hormon sentezinde temel bir yapı taşı olduğu düşünüldüğünde, bu tür bir müdahale özellikle düşük iyot alımına sahip bireylerde tiroid fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir.

Ftalatların bir diğer etkisi, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksının negatif geri bildirim mekanizmalarını bozma potansiyelidir. Bazı çalışmalarda, ftalat metabolitlerinin artmış TSH düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bununla birlikte toplam T4 (TT4) düzeylerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (Kim ve ark.,2019; Yang ve ark.,2023; Alsaleh ve ark.,2024). Bu bulgular, hipofiz bezinin düşen tiroid hormon düzeylerine karşılık daha fazla TSH salgıladığı, ancak tiroid bezinin bu sinyale yeterli yanıt veremediği bir disfonksiyon durumuna işaret etmektedir. Bu çerçevede, TSH/FT4 oranı gibi birleşik göstergelerdeki artışlar da tiroid fonksiyonlarının homeostazdan sapabileceğini düşündürmektedir (Cathey ve ark.,2019; Alsaleh ve ark.,2024).

Ftalatların tiroid hormonlarını taşıyan plazma proteinleriyle etkileşimi de hormon düzeylerinin dolaşımdaki formlarını etkileyebilir. Bazı epidemiyolojik veriler, ftalat maruziyetinin tiroid bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde artışla ilişkili olduğunu ve bunun da serbest hormon düzeylerinde (özellikle FT4 ve FT3) düşüşe neden olabileceğini göstermiştir (Choi ve ark.,2020; Derakhshan ve ark.,2021). Bu durum, hormonların biyoyararlanımını ve dokulara taşınmasını etkileyerek fizyolojik yanıtı değiştirebilir. Öte yandan, periferik deiyodinaz (DIO) enzimlerinin aktivitesinde gözlenen değişimler de dikkat çekicidir. DIO enzimleri, T4'ün aktif form olan T3'e çevriminden sorumludur ve bazı ftalat metabolitleri ile bu enzimlerin aktivitesinin arttığı ya da azaldığı bildirilmiştir. Bu değişiklik, T3 düzeylerinin düzensizliğine ve dolayısıyla hedef organ düzeyinde hormon etkisinin bozulmasına yol açabilir (Choi ve ark.,2020; Derakhshan ve ark.,2021).

Otoimmün mekanizmalar açısından, ftalatların tiroid otoantikorlarıyla (TPOAb ve TGAb) olan ilişkisi net olmamakla birlikte, bazı çalışmalar, otoimmünite varlığının ftalat maruziyeti ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiyi modüle edebileceğini öne sürmüştür (Choi ve ark.,2020). Ancak genel olarak, ftalat metabolitlerinin tiroid otoimmün yanıtları doğrudan tetiklediğine dair güçlü bir epidemiyolojik kanıt bulunmamaktadır (Choi ve ark.,2020; Derakhshan ve ark.,2021; Yang ve ark.,2023). Buna rağmen, özellikle tiroid otoimmünitesi olmayan bireylerde fT3 ile ftalatlar arasında daha güçlü ters ilişkiler bildirilmiş, bu da bağışıklık durumunun tiroid fonksiyon parametreleri üzerindeki duyarlılığı etkileyebileceğini düşündürmüştür (Choi ve ark.,2020).

Ftalatların etkileri aynı zamanda cinsiyet ve gebelik haftası gibi fizyolojik koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Özellikle prenatal dönemdeki maruziyetlerde, ftalatların erkek ve kız bebekler üzerinde farklı tiroid hormon değişimlerine yol açtığı bildirilmiştir. Örneğin, maternal MiBP maruziyeti erkek bebeklerde TT4 ve fT4 düzeylerini azaltırken, kız bebeklerde benzer bir etki gözlenmemiştir (Romano ve ark.,2018). Benzer şekilde, gebelik haftasına göre yapılan alt grup analizlerinde de ftalatların tiroid üzerindeki etkilerinin erken ve geç dönemlerde farklılık gösterdiği, hormon düzeylerinin gebeliğin ilerleyişiyle birlikte maruziyetten daha fazla etkilendiği görülmüştür (Cathey ve ark.,2019; Alsaleh ve ark.,2024).

Ftalatların endokrin bozucu özellikleri doğrusal olmayan (non-monotonik) doz-yanıt ilişkileriyle de karakterizedir. U-şekilli bu eğriler hem düşük hem yüksek maruziyet düzeylerinde etkilerin gözlenmesine yol açabilir ve bu nedenle bazı çalışmalarda farklı maruziyet seviyelerinde çelişkili bulguların rapor edilmesine neden olabilir (Kim ve ark.,2019). Bu doğrusal olmayan etki, ftalatların klasik toksikolojik doz-tepki modelleriyle açıklanmasını zorlaştırmakta ve analitik yöntemlerin bu ilişkileri tam olarak yansıtamayabileceğini göstermektedir.

Son olarak, ftalatlara aynı anda birden fazla metabolit üzerinden maruziyetin etkileri, tekil kimyasal etkilerden farklılık gösterebilmektedir. Özellikle ftalat karışımlarına maruziyetin değerlendirildiği çalışmalarda, bazı bileşenlerin tiroid hormonlarını azaltıcı, bazılarının ise artırıcı yönde etkide bulunduğu gözlemlenmiştir (Romano ve ark.,2018; Villanger ve ark.,2020; Choi ve ark.,2020; Alsaleh ve ark.,2024). Bu sinerjistik veya antagonistik etkiler, metabolitlerin bağlanma afiniteleri, biyoyararlanımları ve metabolizma hızlarındaki farklılıklarla açıklanabilir. Bu karışım etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler her zaman yeterli olamayabilir; bu durum ise maruziyetin gerçek etkisini ortaya koymada sınırlayıcı bir etki yaratmaktadır. (Romano ve ark.,2018).

Tüm bu mekanizmalar birlikte ele alındığında, ftalatların tiroid hormon sistemi üzerinde çok yönlü ve karmaşık etkilere sahip olduğu, bu etkilerin doz, maruziyet süresi, bireysel fizyolojik durum ve kimyasal karışımlar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu bulgular, ftalatların tiroid sağlığı üzerindeki potansiyel bozucu etkilerinin değerlendirilmesinde tek bir belirteç ya da mekanizmayla sınırlı kalınmaması gerektiğini ve çoklu biyolojik yolakların dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu sistematik derlemeden elde edilen sonuçlara göre;

- 2000-2024 tarihleri arasında, dâhil edilme ve hariç bırakılma kriterlerine uygun olarak, uluslararası literatürde ftalat maruziyetinin gebelik dönemindeki kadınlar ve çocuklar üzerinde tiroid fonksiyonlarıyla ilişkili olası etkilerini inceleyen 16 kohort çalışması incelendi.
- Sistematik derlemeye dâhil edilen çalışmalar, 2013–2024 yılları arasında yürütülmüş olup, farklı sosyoekonomik ve coğrafi bölgeleri kapsaması sayesinde elde edilen bulguların genellenebilirliğini artırmaktadır.
- İncelenen çalışmaların altısı gebe kadınlara, beşi anne–yenidoğan çiftlerine ve beşi ise çocuklara odaklanmaktadır.
- Ele alınan çalışmaların örneklem büyüklükleri 60 ile 2.521 arasında değişmekte olup, katılımcı yaş aralıkları gebelik dönemindeki kadınlarda 18–45, yalnızca çocukları kapsayan çalışmalarda ise 2–18 yaş arasında değişmektedir.
- Bütün çalışmalarda temel değerlendirme parametresi olarak tiroid fonksiyon ölçümleri yer almakta; FT4 ve TSH çoğunlukla, TT4, TT3, FT3 ve bazı ek parametreler (ör. TSH/FT4 oranı) ise farklı yaş grupları ve fizyolojik durumlara göre değerlendirilmektedir.
- Çalışmaların metodolojik kalite puanlarının genellikle orta–yüksek düzeyde bulunması elde edilen bulguların güvenilirliğini artırmakta ve karşılaştırmalı analizler için güvenilir bir dayanak oluşturmaktadır.
- Gebelik ve çocukluk gibi hassas gelişim dönemlerinde ftalat maruziyetinin tiroid hormon dengesini etkileyebileceği belirlendi.
- Dahil edilen çalışmaların önemli bir bölümünde, özellikle DEHP ve metabolitlerinin TT4 ve TSH düzeylerinde azalmalara yol açtığı tespit edildi.
- FT4, FT3 ve TT3 düzeylerinde gözlenen değişimlerin çalışmadan çalışmaya farklılık gösterdiği belirlendi.
- Hormon düzeylerindeki değişikliklerin fetal gelişim, nörogelişimsel süreçler ve metabolik denge açısından potansiyel riskler taşıdığı görüldü.

- Gebe ve çocuk katılımcılarda gözlenen etkilerin, endokrin sistemin gelişimsel dönemlerdeki hassasiyeti ile uyumlu olduğu ve ftalatların tiroid fonksiyonları üzerindeki bozucu etkilerini güçlendirdiği saptandı.
- İncelenen kohort çalışmalarında, maruziyetin düşük dozlarda dahi anlamlı hormonal değişikliklere yol açabildiği görüldü.
- Maruziyetin süresi ve zamanlamasının etkilerin şiddeti üzerinde belirleyici bir faktör olduğu vurgulandı.
- Çalışmalar arasında yöntemsel farklılıklar, ölçüm zamanlamasındaki tutarsızlıklar ve kontrol edilen değişkenlerdeki çeşitlilik nedeniyle bulguların genellenebilirliğinin sınırlı olduğu görüldü.
- Bazı yaş gruplarında veya belirli metabolitlere ilişkin sonuçların daha zayıf ya da çelişkili olması, ftalat etkilerinin bileşiğin kimyasal özellikleri ve bireysel fizyolojik farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünüldü.

6.2. Öneriler

Bu sistematik derlemenin sonuçları doğrultusunda;

- Ftalatların tiroid hormonları üzerindeki etkilerininin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için, yaş ve cinsiyet gibi biyolojik değişkenlerin dikkate aldığı, uzun süreli ve kontrollü prospektif kohort çalışmalarının yapılması,
- Gebeler ve çocuklar gibi hassas grupları korumaya yönelik halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi ve uygulanması,
- Ftalat içeren gıda ambalajları, kişisel bakım ürünleri ve plastik materyallerin kullanımını kısıtlayan yasal düzenlemelerin hayata geçirilmesi,
- Toplumun ftalat maruziyet kaynakları konusunda bilinçlendirilmesi ve maruziyeti azaltmaya yönelik davranışlara yönlendirilmesi,
- Sağlık çalışanlarının ftalat maruziyeti ve etkileri konusundaki farkındalıklarının artırılması için eğitim programlarının düzenlenmesi,
- Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında, maruziyetin belirlenmesi ve önlenmesine yönelik tarama ile danışmanlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması, önerilmektedir.

7.KAYNAKÇA

Ali, N., & Majeed, A. (2022). Thyroid hormone concentration and receptor. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. B, Zoology*, *14*(1), 221–230. https://doi.org/10.21608/eajbsz.2022.233650

Al-Saleh, I., Elkhatib, R., Alghamdi, R., Alrushud, N., Alnuwaysir, H., Alnemer, M., ... & Shoukri, M. (2024). Phthalate exposure during pregnancy and its association with thyroid hormones: A prospective cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *261*, 114421. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114421

Antoniou, E. E., & Otter, R. (2024). Phthalate exposure and neurotoxicity in children: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, *69*, 1606802. https://doi.org/10.3389/ijph.2024.1606802

Barlas, N., Göktekin, E., & Karabulut, G. (2020). Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the endocrine glands and T3, T4, and TSH hormone levels of male and female rats: Postnatal outcomes. *Toxicology and Industrial Health*, *36*(6), 399-416. https://doi.org/10.1177/0748233720931698

Boas, M., Frederiksen, H., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebæk, N. E., Hegedüs, L., Hilsted, L., ... & Main, K. M. (2010). Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environmental Health Perspectives*, *118*(10), 1458-1464. https://doi.org/10.1289/ehp.0901331

Braun, J. M., Just, A. C., Williams, P. L., Smith, K. W., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2014). Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, *24*(5), 459-466. https://doi.org/10.1038/jes.2013.69

Braun, J. M., Sathyanarayana, S., & Hauser, R. (2013). Phthalate exposure and children's health. *Current Opinion in Pediatrics*, *25*(2), 247-254. https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32835e1eb6

Brown, E. D., Obeng-Gyasi, B., Hall, J. E., & Shekhar, S. (2023). The thyroid hormone axis and female reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(12), 9815. https://doi.org/10.3390/ijms24129815

Buckley, J. P., Engel, S. M., Braun, J. M., Whyatt, R. M., Daniels, J. L., Mendez, M. A., ... & Rundle, A. G. (2016). Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4-to 7-year-old children: a pooled analysis. *Epidemiology*, *27*(3), 449-458. https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000436

Cathey, A. L., Watkins, D., Rosario, Z. Y., Vélez, C., Alshawabkeh, A. N., Cordero, J. F., & Meeker, J. D. (2019). Associations of phthalates and phthalate

replacements with CRH and other hormones among pregnant women in Puerto Rico. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(6), 1127-1149. https://doi.org/10.1210/js.2019-00010

Cavallari, J. M., Simcox, N. J., Wakai, S., Lu, C., Garza, J. L., & Cherniack, M. (2015). Characterization of urinary phthalate metabolites among custodians. *Annals of Occupational Hygiene*, *59*(8), 982-999. https://doi.org/10.1093/annhyg/mev050

Chen, X., Xu, S., Tan, T., Lee, S. T., Cheng, S. H., Lee, F. W. F., ... & Ho, K. C. (2014). Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*(3), 3156-3168. https://doi.org/10.3390/ijerph110303156

Cho, S. C., Bhang, S. Y., Hong, Y. C., Shin, M. S., Kim, B. N., Kim, J. W., ... & Kim, H. W. (2010). Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environmental Health Perspectives*, *118*(7), 1027-1032. https://doi.org/10.1289/ehp.0901376

Choi, G., Keil, A. P., Villanger, G. D., Richardson, D. B., Daniels, J. L., Hoffman, K., ... & Engel, S. M. (2021). Pregnancy exposure to common-detect organophosphate esters and phthalates and maternal thyroid function. *Science of The Total Environment*, *782*, 146709. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146709

Choi, S., Kim, M. J., Park, Y. J., Kim, S., Choi, K., Cheon, G. J., ... & Park, J. (2020). Thyroxine-binding globulin, peripheral deiodinase activity, and thyroid autoantibody status in association of phthalates and phenolic compounds with thyroid hormones in adult population. *Environment International*, *140*, 105783. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105783

Clausen, P. A., Liu, Z., Kofoed-Sørensen, V., Little, J., & Wolkoff, P. (2012). Influence of temperature on the emission of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) from PVC flooring in the emission cell FLEC. *Environmental Science & Technology*, *46*(2), 909-915. https://doi.org/10.1021/es2035625

Coiffier, O., Nakiwala, D., Rolland, M., Malatesta, A., Lyon-Caen, S., Chovelon, B., ... & Philippat, C. (2023). Exposure to a mixture of non-persistent environmental chemicals and neonatal thyroid function in a cohort with improved exposure assessment. *Environment International*, *173*, 107840. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107840

Colacino, J. A., Harris, T. R., & Schecter, A. (2010). Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. *Environmental Health Perspectives*, *118*(7), 998-1003. https://doi.org/10.1289/ehp.0901712

Colacino, J. A., Soliman, A. S., Calafat, A. M., Nahar, M. S., Van Zomeren-Dohm, A., Hablas, A., ... & Dolinoy, D. C. (2011). Exposure to phthalates among premenstrual girls from rural and urban Gharbiah, Egypt: A pilot exposure

assessment study. *Environmental Health*, *10*(1), 40. https://doi.org/10.1186/1476-069x-10-40

Colak, E., & Özkan, B. (2022). Association between thyroid parenchymal echogenicity and thyroid function in Pediatric Population. *Iran J Pediatr*, *32*(1), e116175. https://doi.org/10.5812/ijp.116175

Crăciun, D., Dascălu, D., & Isvoran, A. (2019). Computational assessment of the ADME-Tox profiles and harmful effects of the most common used phthalates on the human health. *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, 64*(4). https://doi.org/10.24193/subbchem.2019.4.06

Darvishmotevalli, M., Bina, B., Feizi, A., Ebrahimpour, K., Pourzamani, H., & Kelishadi, R. (2019). Monitoring of urinary phthalate metabolites among pregnant women in Isfahan, Iran: the PERSIAN birth cohort. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, *17*(2), 969-978. https://doi.org/10.1007/s40201-019-00412-8

DeBartolo, D., Jayatilaka, S., Siu, N. Y., Rose, M., Ramos, R. L., & Betz, A. J. (2016). Perinatal exposure to benzyl butyl phthalate induces alterations in neuronal development/maturation protein expression, estrogen responses, and fear conditioning in rodents. *Behavioural Pharmacology*, *27*(1), 77-82. https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000190

de Cock, M., de Boer, M. R., Lamoree, M., Legler, J., & van de Bor, M. (2014). Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants–a Dutch prospective cohort study. *Environmental Health*, *13*(1), 106. https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-106

Deierlein, A. L., Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M. P., ... & Teitelbaum, S. L. (2016). Longitudinal associations of phthalate exposures during childhood and body size measurements in young girls. *Epidemiology*, *27*(4), 492-499. https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000489

DeKeyser, J. G., Laurenzana, E. M., Peterson, E. C., Chen, T., & Omiecinski, C. J. (2011). Selective phthalate activation of naturally occurring human constitutive androstane receptor splice variants and the pregnane X receptor. *Toxicological Sciences*, *120*(2), 381-391. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq394

DeMartino, G. N., & Goldberg, A. L. (1978). Thyroid hormones control lysosomal enzyme activities in liver and skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *75*(3), 1369-1373. https://doi.org/10.1073/pnas.75.3.1369

Derakhshan, A., Shu, H., Broeren, M. A., Lindh, C. H., Peeters, R. P., Kortenkamp, A., ... & Korevaar, T. I. (2021). Association of phthalate exposure with thyroid function during pregnancy. *Environment International*, *157*, 106795. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106795

Dewalque, L., Pirard, C., Vandepaer, S., & Charlier, C. (2015). Temporal variability of urinary concentrations of phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in a Belgian adult population. *Environmental Research*, *142*, 414-423. https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.015

Dodson, R. E., Nishioka, M., Standley, L. J., Perovich, L. J., Brody, J. G., & Rudel, R. A. (2012). Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health Perspectives*, *120*(7), 935-943. https://doi.org/10.1289/ehp.1104052

Doherty, B. T., Kosarek, N., Hoofnagle, A. N., Xu, Y., Zoeller, R. T., Yolton, K., ... & Romano, M. E. (2020). Maternal, cord, and three-year-old child serum thyroid hormone concentrations in the Health Outcomes and Measures of the Environment study. *Clinical Endocrinology*, *92*(4), 366-372. https://doi.org/10.1111/cen.14151

Domínguez-Romero, E., Komprdová, K., Kalina, J., Bessems, J., Karakitsios, S., Sarigiannis, D. A., & Scheringer, M. (2023). Time-trends in human urinary concentrations of phthalates and substitutes DEHT and DINCH in Asian and North American countries (2009–2019). *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, *33*(2), 244-254. https://doi.org/10.1038/s41370-022-00441-w

Dufour, P., Pirard, C., Lebrethon, M. C., & Charlier, C. (2023). Associations between endocrine disruptor contamination and thyroid hormone homeostasis in Belgian type 1 diabetic children. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *96*(6), 869-881. https://doi.org/10.1007/s00420-023-01974-9

Dong, X., Dong, J., Zhao, Y., Guo, J., Wang, Z., Liu, M., ... & Na, X. (2017). Effects of long-term in vivo exposure to di-2-ethylhexylphthalate on thyroid hormones and the TSH/TSHR signaling pathways in wistar rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(1), 44. https://doi.org/10.3390/ijerph14010044

Dorman, D. C., Chiu, W., Hales, B. F., Hauser, R., Johnson, K. J., Mantus, E., ... & Waters, K. M. (2018). Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, *21*(4), 207-226. https://doi.org/10.1080/10937404.2018.1505354

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. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.04.001

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. https://doi.org/10.1111/bcp.13614

Ferguson, K. K., Loch-Caruso, R., & Meeker, J. D. (2011). Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999–2006. *Environmental Research*, *111*(5), 718-726. https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.02.002

Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. M. (2007). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, *51*(7), 899-911. https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243

Gao, H., Wu, W., Xu, Y., Jin, Z., Bao, H., Zhu, P., ... & Tao, F. (2017). Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone concentrations beginning at the embryonic stage. *Scientific Reports*, *7*(1), 13106. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13672-x

Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., & Reale, M. (2020). Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(16), 5655. https://doi.org/10.3390/ijerph17165655

Golstein, J., Vanhaelst, L., Camus, M., & Glinoer, D. (1976). Paradoxical modulation of thyrotrope responsiveness to TRH during the treatment of thyrotoxic patients: apparent absence of feed-back regulation. *Hormone and Metabolic Research*, *8*(02), 128-131.https://doi.org/10.1055/s-0028-1093667

Göktekin, E., & Barlas, N. (2017). Biochemical and histopathological effects of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the thyroid axes and t3, t4, tsh hormone levels of male and female rats: at adulthood. *Journal of Clinical Practice and Research*, *39*(4), 176.https://doi.org/10.5152/etd.2017.17069

Gurnell, M., & Chatterjee, V. K. (2011). Thyroid hormone resistance syndrome. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, *2*.

Hannon, P. R., & Flaws, J. A. (2015). The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in Endocrinology*, *6*, 8.https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00008

Hatch, E. E., Nelson, J. W., Qureshi, M. M., Weinberg, J., Moore, L. L., Singer, M., & Webster, T. F. (2008). Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999–2002. *Environmental Health*, *7*(1), 27.https://doi.org/10.1186/1476-069x-7-27

Hauser, R., & Calafat, A. M. (2005). Phthalates and human health. *Occupational and Environmental Medicine*, *62*(11), 806-818. https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2023). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 6.4, updated February 2023). Cochrane. https://training.cochrane.org/handbook

Hlisníková, H., Šidlovská, M., Kolena, B., & Petrovičová, I. (2019). Association between Consumer Practices and Phthalate Exposure in Children and their Parents from Slovakia. *Polish Journal of Environmental Studies*, *28*(3).https://doi.org/10.15244/pjoes/85948

Hlisníková, H., Kolena, B., Šidlovská, M., Mlynček, M., & Petrovičová, I. (2022). Urinary phthalate biomarkers during pregnancy, and maternal endocrine parameters in association with anthropometric parameters of newborns. *Children*, *9*(3), 413. https://doi.org/10.3390/children9030413

Ho, P. W. L., Tse, Z. H. M., Liu, H. F., Lu, S., Ho, J. W. M., Kung, M. H. W., ... & Ho, S. L. (2013). Assessment of cellular estrogenic activity based on estrogen receptor-mediated reduction of soluble-form catechol-O-methyltransferase (COMT) expression in an ELISA-based system. *PLoS One*, *8*(9), e74065.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074065

Huang, H. B., Chen, H. Y., Su, P. H., Huang, P. C., Sun, C. W., Wang, C. J., ... & Wang, S. L. (2015). Fetal and childhood exposure to phthalate diesters and cognitive function in children up to 12 years of age: Taiwanese maternal and infant cohort study. *PloS one*, *10*(6), e0131910.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131910

Huang, H. B., Cheng, P. K., Siao, C. Y., Lo, Y. T. C., Chou, W. C., & Huang, P. C. (2022). Mediation effects of thyroid function in the associations between phthalate exposure and lipid metabolism in adults. *Environmental Health*, *21*(1), 61.https://doi.org/10.1186/s12940-022-00873-9

Huang, H. B., Chuang, C. J., Su, P. H., Sun, C. W., Wang, C. J., Wu, M. T., & Wang, S. L. (2017). Prenatal and childhood exposure to phthalate diesters and thyroid function in a 9-year follow-up birth cohort study: Taiwan maternal and infant cohort study. *Epidemiology*, *28*, S10-S18. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000722

Huang, H. B., Kuo, P. L., Chang, J. W., Jaakkola, J. J., Liao, K. W., & Huang, P. C. (2018). Longitudinal assessment of prenatal phthalate exposure on serum and cord thyroid hormones homeostasis during pregnancy-Tainan birth cohort study (TBCS). *Science of the Total Environment*, *619*, 1058-1065.https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.048

Huang, H. B., Pan, W. H., Chang, J. W., Chiang, H. C., Guo, Y. L., Jaakkola, J. J., & Huang, P. C. (2017). Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environmental research*, *153*, 63-72.https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.014

Huang, H., Shi, Y., Cai, H., Liang, B., Duan, H., & Cai, Q. (2016a). Glycolysis-associated enzymes existing in the follicular lumen of the thyroid may interfere with energy metabolism. *Biomedical Reports*, *5*(3), 317-320.https://doi.org/10.3892/br.2016.721

Huang, P. C., Chang, W. H., Wu, M. T., Chen, M. L., Wang, I. J., Shih, S. F., ... & Liao, K. W. (2020). Characterization of phthalate exposure in relation to serum thyroid and growth hormones, and estimated daily intake levels in children exposed to phthalate-tainted products: A longitudinal cohort study. *Environmental Pollution*, *264*, 114648. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114648

Huang, P. C., Kuo, P. L., Chang, W. H., Shih, S. F., Chang, W. T., & Lee, C. C. (2021). Prenatal phthalates exposure and cord thyroid hormones: a birth cohort study in southern Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(8), 4323. https://doi.org/10.3390/ijerph18084323

Huang, P. C., Tsai, C. H., Liang, W. Y., Li, S. S., Huang, H. B., & Kuo, P. L. (2016b). Early phthalates exposure in pregnant women is associated with alteration of thyroid hormones. *PloS one*, *11*(7), e0159398.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159398

Iosco, C., Cosentino, C., Sirna, L., Romano, R., Cursano, S., Mongia, A., ... & Rhoden, K. J. (2014). Anoctamin 1 is apically expressed on thyroid follicular cells and contributes to ATP-and calcium-activated iodide efflux. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *34*(3), 966-980.https://doi.org/10.1159/000366313

Janjua, N. R., Mortensen, G. K., Andersson, A. M., Kongshoj, B., Skakkebaek, N. E., & Wulf, H. C. (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environmental Science & Technology*, *41*(15), 5564-5570.https://doi.org/10.1021/es0628755

Jeon, J. I., Lee, H. W., Park, S. H., Yoon, D. K., Lee, J. I., & Lee, C. M. (2023). Phthalate concentration estimation and exposure assessment and health risk assessment in indoor organic film. *Indoor Air*, *2023*(1), 5491647.https://doi.org/10.1155/2023/5491647

Jeong, S. H., Hong, H. S., & Lee, J. Y. (2019). The association between thyroid echogenicity and thyroid function in pediatric and adolescent Hashimoto's thyroiditis. *Medicine*, *98*(14), e15055.https://doi.org/10.1097/md.0000000000015055

Johns, L. E., Ferguson, K. K., Soldin, O. P., Cantonwine, D. E., Rivera-González, L. O., Del Toro, L. V. A., ... & Meeker, J. D. (2015). Urinary phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *13*(1), 4.https://doi.org/10.1186/1477-7827-13-4

Joo, S. H., Jeong, J. H., & Hong, S. C. (2014). A case report of suicidal behavior related to subclinical hyperthyroidism. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 641-643.https://doi.org/10.2147/ndt.s60881

Joseph, J., Saroha, V., Payne, H., Paul, P., Didi, M., Isherwood, D., & Blair, J. (2011). Thyroid function at diagnosis of type I diabetes. *Archives of Disease in Childhood*, *96*(8), 777-779.https://doi.org/10.1136/adc.2009.168799

Jurewicz, J., & Hanke, W. (2011). Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, *24*(2), 115-141.https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2

Just, A. C., Whyatt, R. M., Perzanowski, M. S., Calafat, A. M., Perera, F. P., Goldstein, I. F., ... & Miller, R. L. (2012). Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environmental Health Perspectives*, *120*(10), 1475-1480.https://doi.org/10.1289/ehp.1104544

Kang, Y., Man, Y. B., Cheung, K. C., & Wong, M. H. (2012). Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate esters via indoor dust around the Pearl River Delta. *Environmental Science & Technology*, *46*(15), 8422-8430. https://doi.org/10.1021/es300379v

Kim, K. N., Kim, H. Y., Lim, Y. H., Shin, C. H., Kim, J. I., Kim, B. N., ... & Hong, Y. C. (2020). Prenatal and early childhood phthalate exposures and thyroid function among school-age children. *Environment International*, *141*, 105782. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105782

Kim, M. J., Kim, H. H., Song, Y. S., Kim, O. H., Choi, K., Kim, S., ... & Park, Y. J. (2021). DEHP down-regulates Tshr gene expression in rat thyroid tissues and FRTL-5 rat thyrocytes: a potential mechanism of thyroid disruption. *Endocrinology and Metabolism*, *36*(2), 447-454.https://doi.org/10.3803/enm.2020.920

Kim, M. J., Moon, S., Oh, B. C., Jung, D., Choi, K., & Park, Y. J. (2019). Association between diethylhexyl phthalate exposure and thyroid function: a meta-analysis. *Thyroid*, *29*(2), 183-192.https://doi.org/10.1089/thy.2018.0051

Koo, H. J., & Lee, B. M. (2004). Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *67*(23-24), 1901-1914.https://doi.org/10.1080/15287390490513300

Korevaar, T. I., Chaker, L., Jaddoe, V. W., Visser, T. J., Medici, M., & Peeters, R. P. (2016). Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology*, *101*(1), 206-213.https://doi.org/10.1210/jc.2015-3559

Krais, A. M., Andersen, C., Eriksson, A. C., Johnsson, E., Nielsen, J., Pagels, J., ... & Wierzbicka, A. (2018). Excretion of urinary metabolites of the phthalate esters

DEP and DEHP in 16 volunteers after inhalation and dermal exposure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(11), 2514.https://doi.org/10.3390/ijerph15112514

Kuo, F. C., Su, S. W., Wu, C. F., Huang, M. C., Shiea, J., Chen, B. H., ... & Wu, M. T. (2015). Relationship of urinary phthalate metabolites with serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns: a prospective birth cohort in Taiwan. *PloS One*, *10*(6), e0123884.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123884

Kurtz, D. T., Sippel, A. E., & Feigelson, P. (1976). Effect of thyroid hormones on the level of the hepatic mRNA for α2u globulin. *Biochemistry*, *15*(5), 1031-1036.https://doi.org/10.1021/bi00650a013

Li, D., Panchal, K., Mafi, R., & Xi, L. (2018). An atomistic evaluation of the compatibility and plasticization efficacy of phthalates in poly (vinyl chloride). *Macromolecules*, *51*(18),6997-7012. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.8b00756

Li, D., & Wang, X. (2017). Disruption of thyroid endocrine in zebrafish exposed to BDE-209. *bioRxiv*, 176917. https://doi.org/10.1101/176917

Li, K., Wang, R., Duan, R., & Liu, Y. (2017). The potential of diethylhexyl-phthalate and genistein to induce testicular changes in rat's offspring. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, *13*(4), 417.https://doi.org/10.4183/aeb.2017.417

Li, N., Papandonatos, G. D., Calafat, A. M., Yolton, K., Lanphear, B. P., Chen, A., & Braun, J. M. (2019). Identifying periods of susceptibility to the impact of phthalates on children's cognitive abilities. *Environmental Research*, *172*, 604-614.https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009

Lien, Y. J., Ku, H. Y., Su, P. H., Chen, S. J., Chen, H. Y., Liao, P. C., ... & Wang, S. L. (2015). Prenatal exposure to phthalate esters and behavioral syndromes in children at 8 years of age: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, *123*(1), 95-100.https://doi.org/10.1289/ehp.1307154

Liu, C., Zhao, L., Wei, L., & Li, L. (2015). DEHP reduces thyroid hormones via interacting with hormone synthesis-related proteins, deiodinases, transthyretin, receptors, and hepatic enzymes in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*(16), 12711-12719.https://doi.org/10.1007/s11356-015-4567-7

Liu, L., & Porter, T. E. (2004). Endogenous thyroid hormones modulate pituitary somatotroph differentiation during chicken embryonic development. *Journal of Endocrinology*, *180*(1), 45-54.https://doi.org/10.1677/joe.0.1800045

Liu, M., Wang, S., Chen, X., Wang, M., Zhao, H., Zhao, F., ... & Fang, M. (2025). Separating the Role of Gut Enzymatic Transformation in Modulating Internal

Exposure to Three Major Phthalates. *Environmental Science & Technology*, *59*(16), 7867-7876.https://doi.org/10.1021/acs.est.4c12870

Louhichi, N., Bahloul, E., Marrakchi, S., Othman, H. B., Triki, C., Aloulou, K., ... & Turki, H. (2019). Thyroid involvement in Chanarin-Dorfman syndrome in adults in the largest series of patients carrying the same founder mutation in ABHD5 gene. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 112.https://doi.org/10.1186/s13023-019-1095-4

Lucarini, F., Blanchard, M., Krasniqi, T., Duda, N., Bailat Rosset, G., Ceschi, A., ... & Staedler, D. (2021). Concentrations of seven phthalate monoesters in infants and toddlers quantified in urine extracted from diapers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(13), 6806.https://doi.org/10.3390/ijerph18136806

Luo, G., Pang, J., Sun, D., & Zhang, Q. (2023). Stereoselective toxicokinetic and distribution study on the hexaconazole enantiomers in mice. *Toxics*, *11*(2), 145.https://doi.org/10.3390/toxics11020145

Luo, W., Wu, S., Chen, H., Wu, Y., & Peng, J. (2021). Thyroid dysfunction is associated with the loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B undergoing treatment with α-interferon. *Journal of International Medical Research*, *49*(6), 03000605211025139.https://doi.org/10.1177/03000605211025139

Maia, A., & Vieira-Coelho, M. A. (2024). The impact of exposure to phthalates in thyroid function of children and adolescents: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, *184*(1), 111. https://doi.org/10.1007/s00431-024-05939-z

Mariana, M., & Cairrao, E. (2020). Phthalates implications in the cardiovascular system. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, *7*(3), 26.https://doi.org/10.3390/jcdd7030026

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.https://doi.org/10.1289/ehp.9852

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.https://doi.org/10.1289/ehp.1103582

Mendell, M. J. (2007). Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air*, *17*(4), 259-277. https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2007.00478.x

Minatoya, M., Sasaki, S., Araki, A., Miyashita, C., Ikeno, T., Nakajima, T., ... & Kishi, R. (2016). Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Science of the Total Environment*, *565*, 1037-1043. http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.098

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Medicine, 6(7), e1000097. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097

Morgenstern, R., Whyatt, R. M., Insel, B. J., Calafat, A. M., Liu, X., Rauh, V. A., ... & Factor-Litvak, P. (2017). Phthalates and thyroid function in preschool age children: sex specific associations. *Environment International*, *106*, 11-18.https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.007

Muñoz, I., Colacino, J. A., Lewis, R. C., Arthur, A. E., Meeker, J. D., & Ferguson, K. K. (2018). Associations between school lunch consumption and urinary phthalate metabolite concentrations in US children and adolescents: Results from NHANES 2003–2014. *Environment International*, *121*, 287-295.https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.009

Nakiwala, D., Noyes, P. D., Faure, P., Chovelon, B., Corne, C., Gauchez, A. S., ... & Philippat, C. (2022). Phenol and phthalate effects on thyroid hormone levels during pregnancy: relying on in vitro assays and adverse outcome pathways to inform an epidemiological analysis. *Environmental Health Perspectives*, *130*(11), 117004. https://doi.org/10.1289/EHP10239.

Neier, K., Cheatham, D., Bedrosian, L. D., & Dolinoy, D. C. (2019). Perinatal exposures to phthalates and phthalate mixtures result in sex-specific effects on body weight, organ weights and intracisternal A-particle (IAP) DNA methylation in weanling mice. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, *10*(2), 176-187.https://doi.org/10.1017/s2040174418000430

Neier, K., Montrose, L., Chen, K., Malloy, M. A., Jones, T. R., Svoboda, L. K., ... & Dolinoy, D. C. (2020). Short-and long-term effects of perinatal phthalate exposures on metabolic pathways in the mouse liver. *Environmental Epigenetics*, *6*(1), dvaa017.https://doi.org/10.1093/eep/dvaa017

Olkowska, E. (2024). Permeability of dimethyl phthalate through human skin models–Health Risk Assessment. *Exposure and Health*, *16*(2), 369-376.https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2121941/v1

Ortiz-Colón, A. I., Piñero-Santiago, L. E., Rivera, N. M., & Sosa, M. A. (2016). Assessment of concentrations of heavy metals and phthalates in two urban rivers of the northeast of Puerto Rico. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, *6*(2), 1000353.https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000353

Osuna, P. M., Udovcic, M., & Sharma, M. D. (2017). Hyperthyroidism and the heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, *13*(2), 60.https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-60

Ottawa Hospital Research Institute. (n.d.). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Pan, B., Du, X., Zhang, H., Hua, X., Wan, X., & Cao, C. (2019). Relationships of chronic kidney disease and thyroid dysfunction in non-dialysis patients: A pilot study. *Kidney and Blood Pressure Research*, *44*(2), 170-178.https://doi.org/10.1159/000499201

Parveen, M., Inoue, A., Ise, R., Tanji, M., & Kiyama, R. (2008). Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (estrarray®). *Environmental Toxicology and Chemistry*, *27*(6), 1416-1425.https://doi.org/10.1897/07-399

Ponsonby, A. L., Symeonides, C., Saffery, R., Mueller, J. F., O'Hely, M., Sly, P. D., ... & BIS Investigator Group. (2020). Prenatal phthalate exposure, oxidative stress-related genetic vulnerability and early life neurodevelopment: a birth cohort study. *Neurotoxicology*, *80*, 20-28.https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.05.006

Preece, A. S., Shu, H., Knutz, M., Krais, A. M., Bekö, G., & Bornehag, C. G. (2021). Indoor phthalate exposure and contributions to total intake among pregnant women in the SELMA study. *Indoor Air*, *31*(5), 1495-1508.https://doi.org/10.1111/ina.12813

Przybyla, J., Geldhof, G. J., Smit, E., & Kile, M. L. (2018). A cross sectional study of urinary phthalates, phenols and perchlorate on thyroid hormones in US adults using structural equation models (NHANES 2007–2008). *Environmental Research*, *163*, 26-35.https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.039

Radke, E. G., Braun, J. M., Nachman, R. M., & Cooper, G. S. (2020). Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence. *Environment International*, *137*, 105408.https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105408

Radke, E. G., Glenn, B. S., Braun, J. M., & Cooper, G. S. (2019). Phthalate exposure and female reproductive and developmental outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment International*, *130*, 104580.https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.003

Reeves, K. W., Santana, M. D., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Zoeller, R. T., Bigelow, C., ... & Calafat, A. M. (2019). Predictors of urinary phthalate biomarker concentrations in postmenopausal women. *Environmental Research*, *169*, 122-130.https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.024

Romano, M. E., Eliot, M. N., Zoeller, R. T., Hoofnagle, A. N., Calafat, A. M., Karagas, M. R., ... & Braun, J. M. (2018). Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *221*(4), 623-631.https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.010

Ryva, B. A., Pacyga, D. C., Anderson, K. Y., Calafat, A. M., Whalen, J., Aung, M. T., ... & Strakovsky, R. S. (2024). Associations of urinary non-persistent endocrine disrupting chemical biomarkers with early-to-mid pregnancy plasma sex-steroid and thyroid hormones. *Environment International*, *183*, 108433. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108433

Schettler, T. E. D. (2006). Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology*, *29*(1), 134-139.https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00567.x

Sears, C. G., & Braun, J. M. (2021). Urinary phthalate metabolite concentrations and adolescent sleep duration. *Environmental Epidemiology*, *5*(2), e134.https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000134

Seo, H., Vassart, G., Brocas, H., & Refetoff, S. (1977). Triiodothyronine stimulates specifically growth hormone mRNA in rat pituitary tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *74*(5), 2054-2058.https://doi.org/10.1073/pnas.74.5.2054

Serrano, S. E., Karr, C. J., Seixas, N. S., Nguyen, R. H., Barrett, E. S., Janssen, S., ... & Sathyanarayana, S. (2014). Dietary phthalate exposure in pregnant women and the impact of consumer practices. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *11*(6), 6193-6215.https://doi.org/10.3390/ijerph110606193

Shapiro, L. E., Samuels, H. H., & Yaffe, B. M. (1978). Thyroid and glucocorticoid hormones synergistically control growth hormone mRNA in cultured GH1 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *75*(1), 45-49.https://doi.org/10.1073/pnas.75.1.45

Shehata, M. A., El-Din, E. M. S., Youssef, M. M., Abushady, M. M., El-Alameey, I. R., Ashaat, E. A., ... & Nazim, W. S. (2021). Comparing levels of urinary phthalate metabolites in Egyptian children with autism spectrum disorders and healthy control children: Referring to Sources of phthalate exposure. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *9*(B), 1640-1646.https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7635

Sheikh, I. A., & Beg, M. A. (2017). Endocrine disruption: in silico interactions between phthalate plasticizers and corticosteroid binding globulin. *Journal of Applied Toxicology*, *37*(12), 1471-1480.https://doi.org/10.1002/jat.3497

Shi, H., Lin, W., Liang, B. O., Cai, H., Cai, Q., Shi, Y., & Huang, H. (2016). Presence of free triiodothyronine and free thyroxine in thyroid follicles may be

correlated with the quick secretion of thyroid hormones under certain physiological conditions. *Biomedical Reports*, *4*(4), 467-470.https://doi.org/10.3892/br.2016.596

Silva, M. J., Samandar, E., Preau Jr, J. L., Reidy, J. A., Needham, L. L., & Calafat, A. M. (2007). Quantification of 22 phthalate metabolites in human urine. *Journal of Chromatography B*, *860*(1), 106-112.https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.10.023

Soldin, O. P., Tractenberg, R. E., Hollowell, J. G., Jonklaas, J., Janicic, N., & Soldin, S. J. (2004). Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*, *14*(12), 1084-1090.https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.1084

Souter, I., Bellavia, A., Williams, P. L., Korevaar, T. I. M., Meeker, J. D., Braun, J. M., ... & Earth Study Team. (2020). Urinary concentrations of phthalate metabolite mixtures in relation to serum biomarkers of thyroid function and autoimmunity among women from a fertility center. *Environmental Health Perspectives*, *128*(6), 067007.https://doi.org/10.1289/ehp6740

Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*, *25*(9), 603-605. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z

Sun, D., Zhou, L., Wang, S., Liu, T., Zhu, J., Jia, Y., ... & Ye, L. (2018). Correction and republication: Effect of Di-(2-ethylhexyl) phthalate on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in adolescent rat. *Endocrine Journal*, *65*(3), 261-268.https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0272

Swan, S. H., Sathyanarayana, S., Barrett, E. S., Janssen, S., Liu, F., Nguyen, R. H., & Redmon, J. B. (2015). First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction*, *30*(4), 963-972.https://doi.org/10.1093/humrep/deu363

Testa, C., Nuti, F., Hayek, J., De Felice, C., Chelli, M., Rovero, P., ... & Papini, A. M. (2012). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro*, *4*(4), AN20120015.https://doi.org/10.1042/an20120015

The PRISMA Statement. (n.d.). *PRISMA statement*. Retrieved August 11, 2025, from https://www.prisma-statement.org

Trasande, L., Attina, T. M., Sathyanarayana, S., Spanier, A. J., & Blustein, J. (2013). Race/ethnicity–specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample. *Environmental Health Perspectives*, *121*(4), 501-506.https://doi.org/10.1289/ehp.1205526

Tsai, H. J., Wu, C. F., Tsai, Y. C., Huang, P. C., Chen, M. L., Wang, S. L., ... & Wu, M. T. (2016). Intake of phthalate-tainted foods and serum thyroid hormones in

Taiwanese children and adolescents. *Scientific Reports*, *6*(1), 30589.https://doi.org/10.1038/srep30589

Tseng, L. H., Li, M. H., Tsai, S. S., Lee, C. W., Pan, M. H., Yao, W. J., & Hsu, P. C. (2008). Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*, *70*(4), 640-647.https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.06.078

Vafeiadi, M., Myridakis, A., Roumeliotaki, T., Margetaki, K., Chalkiadaki, G., Dermitzaki, E., ... & Chatzi, L. (2018). Association of early life exposure to phthalates with obesity and cardiometabolic traits in childhood: sex specific associations. *Frontiers in Public Health*, *6*, 327.https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00327

Valvi, D., Monfort, N., Ventura, R., Casas, M., Casas, L., Sunyer, J., & Vrijheid, M. (2015). Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *218*(2), 220-231.https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.11.003

Vandenbrouck, Y., Janvier, B., Loriette, C., Bereziat, G., & Mangeney-Andreani, M. (1994). The Modulation of Apolipoprotein E Gene Expression by 3, 3′-5-triiodothyronine in HepG2 Cells Occurs at Transcriptional and Post-transcriptional Levels. *European Journal of Biochemistry*, *224*(2), 463-471. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.00463.x

Villanger, G. D., Drover, S. S., Nethery, R. C., Thomsen, C., Sakhi, A. K., Øvergaard, K. R., ... & Engel, S. M. (2020). Associations between urine phthalate metabolites and thyroid function in pregnant women and the influence of iodine status. *Environment International*, *137*, 105509. https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105509

Wang, H., Zhou, Y., Tang, C., He, Y., Wu, J., Chen, Y., & Jiang, Q. (2013). Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children. *PloS One*, *8*(2), e56800.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056800

Wang, Y. (2023). *The effects of diisononyl phthalate exposure on colorectal and leukemia cancer cell*. *Journal of Student Research, 12*(1). https://doi.org/10.47611/jsrhs.v12i1.3879

Wang, Y., & Qian, H. (2021, May). Phthalates and their impacts on human health. In *Healthcare* (Vol. 9, No. 5, p. 603). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.https://doi.org/10.3390/healthcare9050603

Wang, Y., Zhu, H., & Kannan, K. (2019). A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics*, *7*(2), 21.https://doi.org/10.3390/toxics7020021

Weiss, J. M., Gustafsson, Å., Gerde, P., Bergman, Å., Lindh, C. H., & Krais, A. M. (2018). Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere*, *208*, 40-49.https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.05.094

Weng, T. I., Chen, M. H., Lien, G. W., Chen, P. S., Lin, J. C. C., Fang, C. C., & Chen, P. C. (2017). Effects of gender on the association of urinary phthalate metabolites with thyroid hormones in children: a prospective cohort study in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(2), 123.https://doi.org/10.3390/ijerph14020123

Weschler, C. J., Bekö, G., Koch, H. M., Salthammer, T., Schripp, T., Toftum, J., & Clausen, G. (2015). Transdermal uptake of dieHPTyl phthalate and di (n-butyl) phthalate directly from air: experimental verification. *Environmental Health Perspectives*, *123*(10), 928-934.https://doi.org/10.1289/ehp.1409151

Wesselink, A. K., Fruh, V., Hauser, R., Weuve, J., Taylor, K. W., Orta, O. R., ... & Wise, L. A. (2021). Correlates of urinary concentrations of phthalate and phthalate alternative metabolites among reproductive-aged Black women from Detroit, Michigan. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, *31*(3), 461-475.https://doi.org/10.1038/s41370-020-00270-9

Wolff, M. S., Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Ye, X., Silva, M. J., Zhu, C., ... & Calafat, A. M. (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, *116*(8), 1092-1097.https://doi.org/10.1289/ehp.11007

Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., Pinney, S. M., Windham, G., Liao, L., Biro, F., ... & Breast Cancer and Environment Research Centers. (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental Health Perspectives*, *118*(7), 1039-1046.https://doi.org/10.1289/ehp.0901690

Wu, M. T., Wu, C. F., Chen, B. H., Chen, E. K., Chen, Y. L., Shiea, J., ... & Wu, J. R. (2013). Intake of phthalate-tainted foods alters thyroid functions in Taiwanese children. *PloS One*, *8*(1), e55005. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055005

Wu, W., Ma, Z. L., Yang, F., Wu, P., Zhang, D. X., Zeng, R., ... & Cao, L. (2022). Urinary phthalate metabolites in pregnant women: occurrences, related factors, and association with maternal hormones. *Environmental Science and Pollution Research*, *29*(22), 33372-33382. https://doi.org/10.1007/s11356-022-18590-8

Xiang, S. T., Cao, Y., Dong, J., Li, C., Qiu, J., & Li, X. (2023). The association between urinary phthalate metabolites and serum thyroid function in US adolescents. *Scientific Reports*, *13*(1), 11601. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38644-2

Xu, K., Sun, H., Li, J., He, X., Zhou, X., & Cheng, X. (2024). Association of diethylhexyl phthalate exposure with serum thyroid hormone levels: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Translational Research*, *16*(12), 7884.https://doi.org/10.62347/IUMS4514

Xu, Y., Liu, Z., Park, J., Clausen, P. A., Benning, J. L., & Little, J. C. (2012). Measuring and predicting the emission rate of phthalate plasticizer from vinyl flooring in a specially-designed chamber. *Environmental Science & Technology*, *46*(22), 12534-12541. https://doi.org/10.1021/es302319m

Yang, H., Zheng, Y., Lai, X., Zhao, L., Liu, L., Liu, M., ... & Zhang, X. (2023). Associations of urinary phthalate metabolites with thyroid function and the mediated role of cytokines: a panel study of healthy children. *Environmental Science & Technology*, *57*(46), 17808-17817. https://doi.org/10.1021/acs.est.2c07656

Yang, T. C., Jovanovic, N., Chong, F., Worcester, M., Sakhi, A. K., Thomsen, C., ... & Philippat, C. (2023). Interventions to reduce exposure to synthetic phenols and phthalates from dietary intake and personal care products: a scoping review. *Current Environmental Health Reports*, *10*(2), 184-214.https://doi.org/10.1007/s40572-023-00394-8

Yao, H. Y., Han, Y., Gao, H., Huang, K., Ge, X., Xu, Y. Y., ... & Tao, F. B. (2016). Maternal phthalate exposure during the first trimester and serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns. *Chemosphere*, *157*, 42-48. http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.023

Yi, R. H., Zhu, W. B., Yang, L. Y., Lan, L., Chen, Y., Zhou, J. F., ... & Su, Y. Q. (2013). A novel dual oxidase maturation factor 2 gene mutation for congenital hypothyroidism. *International Journal of Molecular Medicine*, *31*(2), 467-470.https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1223

Yousaf, M. N., Ullah, H., Farooq, M., Oubaid, M., Shaheen, C. S., Hussain, M., ... & Sharma, R. D. Cytopathological Evaluation of Thyroid by Fine Needle Aspiration Cytology and Its Association with Thyroid Function. *International Journal of Health Sciences*, *7*(S1), 104-110. https://doi.org/10.53730/ijhs.v7nS1.14160

Zhao, Y., Chen, L., Li, L. X., Xie, C. M., Li, D., Shi, H. J., & Zhang, Y. H. (2014). Gender-specific relationship between prenatal exposure to phthalates and intrauterine growth restriction. *Pediatric Research*, *76*(4), 401-408.https://doi.org/10.1038/pr.2014.103

Zhou, M., Ford, B., Lee, D., Tindula, G., Huen, K., Tran, V., ... & Holland, N. (2018). Metabolomic markers of phthalate exposure in plasma and urine of pregnant women. *Frontiers in Public Health*, *6*, 298.https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00298

Zota, A. R., Calafat, A. M., & Woodruff, T. J. (2014). Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2010. *Environmental Health Perspectives*, *122*(3), 235-241.https://doi.org/10.1289/ehp.1306681

Zuñiga, L. F. F., Muñoz, Y. S., & Pustovrh, M. C. (2022). Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit. *Molecular Reproduction and Development*, *89*(11), 526-539.https://doi.org/10.1002/mrd.23647

8.EKLER

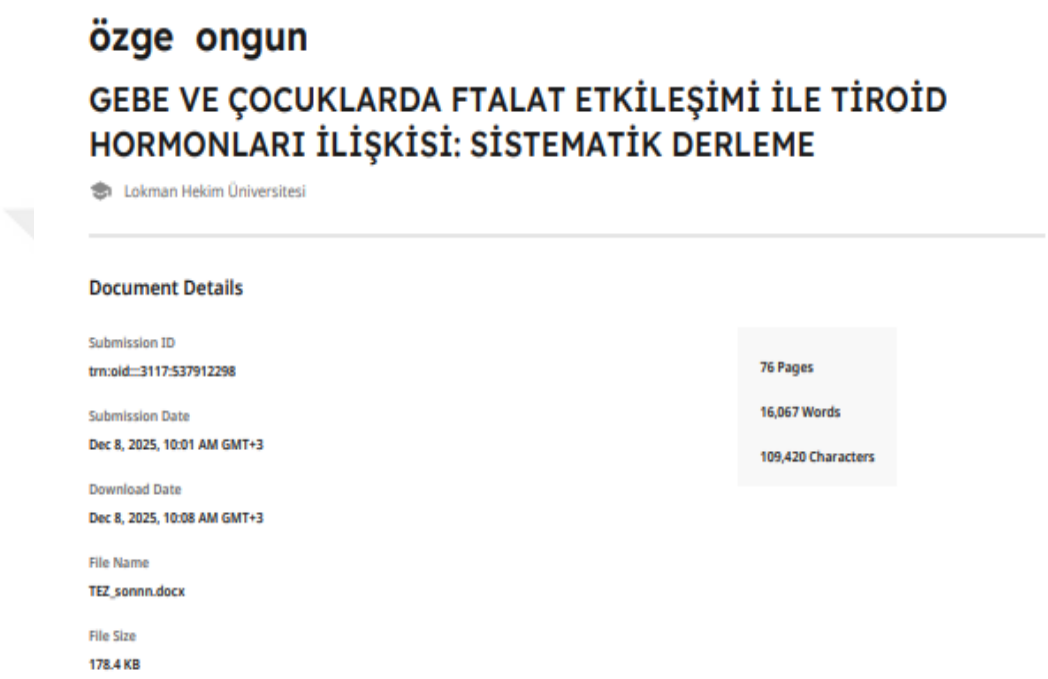
Ek- 1. PRISMA Bildirimi – Sistematik Derleme ve Meta-Analiz Araştırma Raporunun Yazımında Bulunması Gereken Maddelerle İlgili Kontrol Listesi

Bölüm / Konu	Madde Kontrol Maddeleri	
Başlık		
Başlık	1	Çalışma raporunun başlığında sistematik derleme, meta-analiz ya da her ikisi de gösterilir.
Özet		
Yapılandırılmış özet	2	Giriş, amaç, veri kaynakları, çalışma seçim kriterleri, katılımcılar, müdahaleler, araştırma değerlendirme ve sentez metotları, bulgular, sınırlılıklar, sonuçlar ve anahtar bulgularının uygulamaya dâhil edilmesi, sistematik derleme kayıt numarasını içeren yapılandırılmış bir özet verilir.
Giriş		
Gerekçe	3	Derlemenin gerekçesi, mevcut bilgileri kapsayacak biçimde açıklanır.
Amaçlar	4	Katılımcıları, müdahaleyi, karşılaştırmayı, sonuçları ve çalışma desenini (PICOS) gösteren araştırma soruları açıkça belirtilir.
Metot		
Protokol ve kayıt	5	Eğer bir derleme protokolü varsa, ulaşılabilir olup olmadığı ve nereden ulaşılabileceği gösterilir.
Seçim kriteri	6	Kullanılan araştırma özellikleri ve rapor özellikleri gerekçesiyle açıklanır.
Bilgi kaynakları	7	Tarama yapılan veri tabanları ve en son tarama tarihi belirtilir.
Tarama	8	Tekrarlanabilir, tam elektronik tarama stratejisi verilir.
Çalışma seçimi	9	Çalışmaların seçim süreci açıklanır.
Veri toplama süreci	10	Veri çekme yöntemi ve doğrulama süreçleri tanımlanır.
Veri maddeleri	11	Aranan veriler, varsayımlar ve sadeleştirmeler listelenir.
Her bir çalışmadaki bias (yan tutma) riski	12	Bias riski değerlendirme yöntemi ve kullanımı tanımlanır.
Özet ölçümler	13	Özet ölçümler bildirilir.

Bölüm / Konu	Madde	Kontrol Maddeleri
Bulguların sentezi	14	Bulguların sentez yöntemleri tanımlanır.
Çalışmalar karışındaki bias riski	15	Çalışmalar arası bias riskinin değerlendirmesi verilir.
İlave analizler	16	İlave analiz yöntemleri tanımlanır.
Bulgular		
Çalışma seçimi	17	Taranan, seçilen ve dâhil edilen çalışmaların sayısı akış şeması ile verilir.
Çalışmaların özellikleri	18	Örneklem hacmi, PICOS, izlem periyodu ve referanslar sunulur.
Çalışmaların içindeki bias riski	19	Bias riski verileri ve değerlendirmesi sunulur.
Her bir çalışmanın bulguları	20	Her çalışmanın sonuçları ve özet verileri sunulur.
Bulguların sentezi	21	Meta-analiz bulguları tutarlık ölçümleriyle birlikte verilir.
Çalışmalar karşısındaki bias riski	22	Çalışmalar karşısındaki bias riski değerlendirmesi sunulur.
İlave analizler	23	İlave analizlerin bulguları verilir.
Tartışma		
Kanıtın özeti	24	Ana sonuçlar, anahtar gruplar ve ilgili bilgiler özetlenir.
Sınırlılıklar	25	Çalışma ve derleme düzeyindeki sınırlılıklar tartışılır.
Sonuçlar	26	Bulguların genel yorumu yapılır ve gelecek araştırmalar için önerilerde bulunulur.
Parasal Kaynak		
Parasal Kaynak	27	Parasal kaynaklar ve destekleyicilerin rolleri tanımlanır.

Kaynak: The PRISMA Statement**,** www.prisma-statement.org

Ek- 2. Benzerlik Oranı Raporu



özge ongun

GEBE VE ÇOCUKLARDA FTALAT ETKİLEŞİMİ İLE TİROİD HORMONLARI İLİŞKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

Lokman Hekim Üniversitesi

Document Details

Submission ID
trn:oid:::3117:537912298

Submission Date
Dec 8, 2025, 10:01 AM GMT+3

Download Date
Dec 8, 2025, 10:08 AM GMT+3

File Name
TEZ_sonnn.docx

File Size
178.4 KB

76 Pages

16,067 Words

109,420 Characters

10% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography

Top Sources

8% Internet sources
8% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

2 Integrity Flags for Review

Replaced Characters
23 suspect characters on 10 pages
Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Hidden Text
49 suspect characters on 1 page
Text is altered to blend into the white background of the document.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

Top Sources

8% Internet sources
8% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Top Sources

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	Internet	www.lokmanhekim.edu.tr 1%
2	Internet	acikbilim.yok.gov.tr 1%
3	Internet	hdl.handle.net 1%
4	Internet	kolay.lokmanhekim.edu.tr <1%
5	Internet	tr.worldwomenconference.org <1%
6	Publication	Han-Bin Huang, Chia-Jui Chuang, Pen-Hua Su, Chien-Wen Sun, Chien-Jen Wang, Mi... <1%
7	Internet	dergipark.org.tr <1%
8	Internet	adudspace.adu.edu.tr:8080 <1%
9	Internet	www.researchgate.net <1%
10	Internet	bilselkongreleri.com <1%
11	Internet	ihslc.maku.edu.tr <1%

12	Publication	
Öngün, Esen. "Psikososyal Beceri Eğitiminin Şizofreni Tanısı Olan Bireylerin Yaşa...		<1%
13	Publication	
Wei Wu, Zhi-li Ma, Fang Yang, Ping Wu, De-xin Zhang, Rong Zeng, Dan-ling Sun, Li...		<1%
14	Internet	
acikerisim.karatay.edu.tr:8080		<1%
15	Internet	
www.ncbi.nlm.nih.gov		<1%
16	Internet	
www.cris.uns.ac.rs		<1%
17	Publication	
Vatanserver, Ebru. "Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Bazi Oksidatif Str...		<1%
18	Internet	
repozitorij.unios.hr		<1%
19	Publication	
Min Joo Kim, Shinje Moon, Byung-Chul Oh, Daweon Jung, Kyunghee Ji, Kyungho C...		<1%
20	Internet	
docplayer.biz.tr		<1%
21	Internet	
www.egekongresi.org		<1%
22	Publication	
Özel, Yener. "Cinnamomum Zeylanicum Uçucu Yağı ile Bileşenlerinin Antibakteriy...		<1%
23	Publication	
Gül, Hatice Kübra. "Günlük Yaşantımızda Mikrokirleticilere Kişisel Maruziyet Düze...		<1%
24	Internet	
www.duvaryayinlari.com		<1%
25	Internet	
www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080		<1%

26 Internet
www.residenciapediatrica.com.br <1%

27 Publication
Iman Al-Saleh, Rola Elkhatib, Reem Alghamdi, Nujud Alrushud, Hissah Alnuwaysir... <1%

28 Publication
Huihua Yang, Yuming Zheng, Xuefeng Lai, Lei Zhao et al. "Associations of Urinary ... <1%

29 Publication
Işik, Sabiha. "Paternal depresyonun erken bebeklik döneminde baba-bebek bağla... <1%

30 Internet
az.btf-lab.com <1%

31 Publication
Aydemir, Büşra. "Gebelerde Olumlu Sağlık Uygulamaları, Depresyon Düzeyi ve Et... <1%

32 Publication
Geyik, Metin. "14-16 Yas kiz yuzuculerin Antropometrik, Esneklik Ve Kuvvet ozelli... <1%

33 Publication
Mantar, Özge Piri. "Gestasyonel Diyabetes Mellitusu ve Normal Glikoz Toleransı O... <1%

34 Internet
earsiv.odu.edu.tr:8080 <1%

35 Internet
kongre.akademikiletisim.com <1%

36 Internet
real-j.mtak.hu <1%

37 Publication
Yargi, Enver. "ÖgRetim Elemanlarinin Ihtiyaç Belirleme Egilimleri Ile Egitim Felsef... <1%

38 Internet
9lib.net <1%

39 Publication
Artar, Ebru. "Dezavantajli öğrencilerin eğitim sürecinde maruz kaldiklari sorunlar... <1%

40 Publication
Başer, Gülfidan. "Sağlık Alanında öğRenim Gören öğRencilerde Yaşlılara Yönelik ... <1%

41 Publication
Gökdal, Mehmet. "Yaşlı Bakım Alanında Çalışan Personelin Yaşlılara Yönelik Tutu... <1%

42 Publication
Han-Bin Huang, Pao-Lin Kuo, Jung-Wei Chang, Jouni J.K. Jaakkola, Kai-Wei Liao, Po... <1%

43 Internet
acikerisim.balikesir.edu.tr <1%

44 Internet
archivestsc.com <1%

45 Internet
teo.elte.hu <1%

46 Publication
EA Sellers, KV Flattery, G Steiner. "Cold acclimation of hypothyroid rats", America... <1%

47 Publication
Ferya ÇELİK, Hicran BEKTAŞ. "The Effect of Telehealth Interventions in Manageme... <1%

48 Publication
Hiçdönmez, Celal. "Savunma Sanayine Yönelik Yatirim Teşviklerinin Türk Savunm... <1%

49 Publication
Tuğlu, Birsen. "Meme Kanseri Olan Hastalarda A-Fabp ve Fasn'ın Inflamasyon ve ... <1%

50 Internet
abis-files.cumhuriyet.edu.tr <1%

51 Internet
acikerisim.baskent.edu.tr <1%

52 Internet
cdn.istanbul.edu.tr <1%

53 Internet
core.ac.uk <1%

54 Internet
dspace.marmara.edu.tr <1%

55 Internet
openaccess.hacettepe.edu.tr <1%

56 Internet
openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 <1%

57 Internet
www.arso.gov.si <1%

58 Publication
Bacaksız, Oğuz Koray. "Yemlik Şalgam (Lenox/Brassica Rapa L.) Silajına Tanen İlav... <1%

59 Publication
"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 <1%

60 Publication
Yılmaz Oral, Didem. "Parsiyel mesane obstrüksiyonlu sıçanlarda hidrojen sülfür d... <1%

Ek- 3. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Özge

Soyadı: ONGUN

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

II- Eğitim

Lisans: Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (2018-2023)

Yüksek Lisans: Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Tezli Yüksek Lisans (2023-2025)

III- Mesleki Deneyimi

Stajyer Eczacı, Nihan Eczanesi (Haziran 2021-Ağustos 2021)

Stajyer Eczacı, TOBB ETÜ Hastanesi (Temmuz 2022-Eylül 2022)

Stajyer Eczacı, Nihan Eczanesi (Şubat 2023- Mayıs 2023)

Yardımcı Eczacı, Yaşamkent Eczanesi (Ağustos 2023- Ağustos 2024)

Eczacı, ANKARA ECZACI ODASI (Aralık 2024-Halen)