



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KONUŞMA GECİKMESİ İLE PLAZMA
FTALAT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Nihal YAMAN ARTUNÇ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2020**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KONUŞMA GECİKMESİ İLE PLAZMA
FTALAT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Nihal YAMAN ARTUNÇ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT**

**ANKARA
2020**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof Dr. Elif N. ÖZMERT danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Dr. Nihal YAMAN ARTUNÇ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimde bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, tez konumu seçimimde ve çalışmanın yürütülmesinde beni hep pozitif enerjisiyle destekleyen, tez danışmanım ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif N. Özmert'e

Gelişimsel Pediatri ekibinden, meslektaş olmanın ötesinde her konuda motivasyonları ve yardımseverlikleriyle yanımda olan Uzm. Dr. Pınar Zengin Akkuş, Dr. Ayşe Mete Yeşil, Uzm. Dr. Evin İltter Bahadur ve sevgili sekreterimiz Sultan Şahin ve Çocuk Gelişim Uzmanı Gökçenur Özdemir'e,

Çalışma sürem boyunca tecrübeleri ile hekimlik hayatıma katkı sunan başta Prof. Dr. Kadriye Yurdakök olmak üzere Sosyal Pediatri Ünitesine,

Tez çalışmama özellikle laboratuvar bölümü olmak üzere her alanda verdikleri destekten ötürü Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Bölümü'nden Doç. Dr. Pınar Erkekoğlu, Uzm. Ecz. Anıl Yırün ve Uzm. Ecz. Aylin Balcı'ya ve tez çalışmam süresince benimle birlikte yorulan sevgili hemşirelerimiz Elmas Turan Hasbay ve Nilüfer Yazıcı'ya

Her ihtiyaç duyduğumda yardımını esirgemeyen Hacettepe Biyoistatistik Bölümü'nden Arş. Gör. Merve Başol'a,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdiğim ilk günden beri üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve Hacettepe personeline,

İyi günümde kötü günümde yanımda olan çok sevgili HUGDAYS'e ve Bilge Biçer'e,

Mesafelerin engel tanımadığı canım arkadaşlarım Burçak Aydın ve Aysu Sinem Koç'a, hocadan öte arkadaş, yol gösterici ve anne olan Prof. Dr. Nesrin Çilingiroğlu'na,

Hayatım boyunca aldığım tüm kararlarda arkamda duran, sevgilerini ve dualarını hep içimde hissettiğim biricik anneme ve babama,

Bu yorucu süreçte her anımda yanımda olan ve beni benden çok düşünen sevgili eşim Mehmet Artunç'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Nihal YAMAN ARTUNÇ

Ankara, 2020

ÖZET

Yaman N. Çocuklarda konuşma gecikmesi ile plazma ftalat düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Konuşma gecikmesi, okul öncesi dönemdeki çocuklarda görülen en yaygın gelişimsel problemlerden biridir. Bu nedenle tanıyı koyabilmek, altta yatan nedenleri ve risk faktörlerini belirleyebilmek zamanında müdahale ve önleme açısından oldukça önemlidir. Çocuklarda konuşma gecikmesini ele alırken olası biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin incelenmesi ve sorunların ayrıntılı olarak ele alınması gerekir. Konuşma gecikmesinin prenatal ve postnatal dönemdeki risk faktörlerinden biri hem annenin hem bebeğin çevresel kirlenmelere maruz kalması ve bunun da bebeğin nörolojik gelişimine dolayısıyla dil gelişimine olan olumsuz etkisidir. Günlük hayatta kullanımı giderek artan çevresel kirlenmelerden biri de endokrin bozucu kimyasallardan olan ftalatlardır. Bu çalışmada altta yatan bir hastalığı olmayan, izole konuşma gecikmesi ile başvuran çocuklarla benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların serum ftalat düzeylerini karşılaştırarak, bir risk faktörü olarak ftalatların konuşma gecikmesi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışma grubuna Ekim 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğine başvuran izole konuşma gecikmesi tanısı alan çocuklar, kontrol grubuna ise benzer yaşta 40 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Konuşma gecikmesindeki risk faktörlerini, ftalat maruziyet yolları ve sıklığını araştırmak amacı ile çalışmaya alınan tüm çocuklara anket çalışması yapıldı. Plazma di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP) ve dibutil ftalat (DBP) düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçüldü. Çalışma grubunda DEHP ortanca düzeyi 0.377 [0.003 – 1.224] µg/ml, kontrol grubunda 0.212 [0.007 – 1.112] µg/ml olarak ölçüldü (p=0,033). DBP düzeyi çalışma grubunda ortanca 0.395 [0.062 – 1.996] µg/ml, kontrol grubunda 0.270 [0.006 – 0.528] µg/ml olarak ölçüldü (p=0,004). Konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından iki grup arasında farklılık gösteren etkenler için doğrudan regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında DEHP düzeyi açısından anlamlı fark görülmezken (p=0,233), DBP düzeyi çalışma grubunda belirgin derecede yüksek bulundu (p<0,001, β= -0,525). Sonuç olarak konuşma gecikmesi olan çocuklarda ftalat düzeylerinin istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek olması bu çocukların her ne şekilde olursa olsun ftalata daha fazla maruz kaldıklarını göstermekte ve bu çalışmanın sonucu ile ftalatların konuşma gecikmesi etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konuşma gecikmesi, endokrin bozucular, ftalat, DEHP, DBP

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje Kodu: THD-2019-18429)

ABSTRACT

Yaman N. Examination of the relationship between speech delay and plasma phthalate level in children. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara, 2020. Speech delay is one of the most common developmental problems seen in preschool children. Therefore, being able to diagnose and identify underlying causes and risk factors is very important for timely intervention and prevention. When considering speech delay in children, possible biological, psychological, social and environmental factors should be examined and the problems should be discussed in detail. One of the risk factors of speech delay in prenatal and postnatal period is the exposure of mother and infant to environmental contaminants. This may cause a negative effect on the infant's neurological development and language development. One of the increasing environmental contaminants in daily life is phthalates, which are endocrine disrupting chemicals. In this study, we aimed to determine the relationship of phthalates with speech delay as a risk factor by comparing serum phthalate levels of children with isolated speech delay who have no underlying disease and healthy children of similar age. Children with isolated speech delay who admitted to the Developmental Pediatrics Outpatient Clinic of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between October 2019 and February 2020 were included in the study group, and 40 healthy children of similar age were included in the control group. All children included in the study were surveyed to investigate risk factors for speech delay, phthalate exposure routes and frequency. Plasma di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and dibutyl phthalate (DBP) levels were measured by high pressure liquid chromatography (HPLC). The median level of DEHP was 0.377 [0.003 - 1.224] $\mu\text{g} / \text{ml}$ in the study group and 0.212 [0.007 - 1.112] $\mu\text{g} / \text{ml}$ in the control group ($p = 0.033$). The DBP level was measured as median 0.395 [0.062 - 1.996] $\mu\text{g} / \text{ml}$ in the study group and 0.270 [0.006 - 0.528] $\mu\text{g} / \text{ml}$ in the control group ($p = 0.004$). Logistic regression analysis was used to analyze the association between the phthalate levels and factors affecting speech delay. While there was no significant difference between the study and control groups in terms of DEHP level ($p=0.233$), the DBP level was found significantly higher in the study group ($p < 0,001$, $\beta = - 0,525$). In conclusion, the fact that phthalate levels are

significantly higher in children with speech delay shows that these children are exposed to phthalate and it is thought that phthalates may play a role in the etiopathogenesis of speech delay.

Keywords: Speech delay, endocrine disruptors, phthalate, DEHP, DBP

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit
(Project ID: THD-2019-18429)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BEBEKLERDE VE ÇOCUKLARDA DİL GELİŞİMİ.....	4
2.1.1. Konuşma ve Dil Gelişim Basamakları	4
2.1.2. Çocuklarda Konuşma ve Dil Bozuklukları.....	7
2.1.2.1. Konuşma Bozuklukları.....	8
2.1.2.2. Dil Bozuklukları	11
2.1.3. Konuşma ve Dil Gelişimini Etkileyen Faktörler	13
2.1.4. Konuşma Gecikmesi olan Çocuğun Değerlendirilmesi ve Tedavi Prensipleri.....	18
2.1.4.1. Değerlendirme	19
2.1.4.2. Öykü	19
2.1.4.3. Fizik Muayene.....	20
2.1.4.4. Sürveyans ve Tarama	20
2.1.4.5. Diğer Testler.....	21
2.1.4.6. Tedavi.....	22
2.2. ENDOKRİN BOZUCULAR.....	24
2.2.1. Genel Özellikler.....	24
2.3. FTALATLAR.....	27
2.3.1. Di-(2-etilhekzil) Ftalat	29
2.3.2. Dibutil Ftalat.....	33
2.3.3. Ftalatların Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri	34
2.3.4. Ftalatların Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri.....	35

2.3.5. Ftalatlar ve Konuşma Gecikmesi.....	37
3. BİREYLER VE YÖNTEM	39
3.1. ÖRNEKLEM.....	39
3.2. YÖNTEM.....	40
3.2.1. Veri Toplanması ve Anket Formları.....	40
3.2.2. Gelişim Değerlendirmesi	40
3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması.....	41
3.2.4. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizden Arındırılması.....	41
3.2.5. Plazma Di-bütül Ftalat ve Di-(2-etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Tayini.....	41
3.3. VERİLERİN ANALİZİ.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Tıbbi Bilgileri.....	44
4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Konuşma Gecikmesi Risk Faktörleri Açısından İncelenmesi	47
4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Plazma DEHP ve DBP Düzeylerinin İncelenmesi.....	48
4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ftalat ile Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıklarının İncelenmesi.....	50
4.5. Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeylerinin İncelenmesi.....	56
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER	97
Ek-1: Etik Kurul Onayı	97
Ek-2: Aydınlatılmış Onam Formu.....	98
Ek-3: Ftalatlar ile Temas Öyküsünü Araştıran Anket Formu	103
Ek-4: Konuşma Gecikmesi Risk Faktörlerini Sorgulayan Anket Formu.....	105
Ek-5: Hollingshead-Redich Skalası.....	106
Ek-6: Erken Gelişim Evreleri Envanteri.....	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEHP	: Di-2-etilhekzil Ftalat
DBP	: Dibutil Ftalat
EGE	: Erken Gelişim Evreleri Envanteri
EMP	: Erken Müdahale Programı
HPLC	: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
IQ	: Intelligence Quotient
MEHP	: Mono-2-etilhekzil Ftalat
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖDB	: Özgül Dil Bozukluğu
PVC	: Polivinil Klorür
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. DEHP ve ana metabolitleri	31
Şekil 2.2. Sıçanlarda ve insanlarda önerilen di-n-butil ftalat metabolizması	34
Şekil 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP ve DBP düzeyleri	49

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Konuşma ve Dil Gelişim Basamakları	6
Tablo 2.2. Konuşma Gecikmesindeki Risk Faktörleri	17
Tablo 2.3. Dil Gecikmesi Açısından Kırmızı Bayraklar	21
Tablo 2.4. Endokrin bozucuları üreme sistemi üzerine etkileri.....	26
Tablo 2.5. Ftalatların yaş grubu ve maruziyet yollarına göre tahmini hesaplanan günlük alım miktarları	28
Tablo 2.6. DEHP'nin böbreklerden atılımı	32
Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Sosyodemografik Özellikleri	46
Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Konuşma Gecikmesi Açısından Prenatal, Natal ve Postnatal Dönemdeki Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP ve DBP düzeyleri.....	50
Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerinin Ftalatlar ile Kişisel Bakım Ürünleri ve Temizlik Maddeleri Yoluyla Karşılaşma Sıklıkları.....	51
Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yeni doğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalatlar ile Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları.....	51
Tablo 4.6. Çalışma Grubundaki Çocukların Annelerinin Genel Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	57
Tablo 4.7. Çalışma Grubundaki Çocukların Annelerinin Gebelikteki Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	58
Tablo 4.8. Kontrol Grubundaki Çocukların Annelerinin Genel Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	58

Tablo 4.9. Kontrol Grubundaki Çocukların Annelerinin Gebelikteki Maruziyet Yolları Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	60
Tablo 4.10. Çalışma Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	61
Tablo 4.11. Kontrol Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	63
Tablo 4.12. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Annelerinin Genel Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	65
Tablo 4.13 Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Annelerinin Gebelikteki Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	66
Tablo 4.14. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	67
Tablo 4.14. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri	68

1. GİRİŞ

Dil, insanların birbirleriyle duygu ve düşüncelerini paylaşmak amacıyla kullandığı ortak kurallar sistemidir. Bir çocuk duygu ve düşüncelerini aktarmak için gerekli dil bilgisine sahip olabilir fakat konuşma organları (dil, dudak vb.) işlevini gerektiği şekilde yerine getiremediğinden konuşamayabilir. Diğer yandan başka bir çocuk, konuşma organları işlevini kusursuz yerine getirdiği halde dil gelişimindeki bir aksaklık nedeniyle konuşamayabilir ya da her ikisi aynı anda görülebilir (1).

Dil gelişimi çocuklarda doğumdan itibaren devam etmektedir ve çocuğun dil gelişiminde, belli yaşlara göre ulaşması beklenen bazı aşamalar bulunmaktadır. Çocuk, 18 aylık olduğunda anlamlı hiçbir kelime söylemiyorsa, iki yaşına geldiğinde iki kelimeli cümle kuramıyorsa, üç yaşına kadar kelimelerde /p/,/m/,/b/ gibi sesleri ve ünlüleri doğru olarak üretmiyor ve bakıcısı ve ailesi tarafından konuşması anlaşılmıyorsa, dört yaşına kadar konuşma aile dışındaki kişiler tarafından düzenli olarak ve yardım almadan anlaşılmıyor, /t/,/d/,/k/,/f/ fonemlerini doğru olarak üretmiyorsa, beş yaşına kadar birçok dinleyici tarafından farklı ortamlarda anlaşılamıyor ve çoğu konuşma sesini doğru olarak üretmiyorsa konuşma gecikmesi açısından değerlendirilmelidir (2, 3).

Konuşma gecikmesi, küçük çocuklar arasında en yaygın görülen gelişimsel problemlerden biridir. Okul öncesindeki 2-5 yaş arasındaki çocuklarda altta yatan herhangi bir açıklayıcı neden olmaksızın sadece konuşma kazanımının gecikmesi %2.3-19 oranında görülmektedir (4). Konuşma gecikmesi olan çocuklar, okul öncesi dönemde psikolojik ve davranışsal uyum problemlerinin yanı sıra öğrenme güçlüklerine maruz kalma riski ile karşı karşıyadır (2). Dil gelişiminin zamanında kazanılması gelecekte eğitim başarısını da etkilemektedir (5).

Konuşma gecikmesindeki başlıca risk faktörlerine baktığımızda prenatal dönemde enfeksiyonlar, radyasyona maruz kalma, annede hipotiroidi öyküsü, toksik maddeye maruziyet, natal dönemde hipoksi öyküsü, prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğumsal anomaliler, postnatal dönemde işitme ve görme kaybı, enfeksiyon ve travma öyküsü, beslenme bozukluğu, çevresel faktörlerden uyaran eksikliği, bakım

veren-çocuk etkileşim eksikliği, ebeveynlerin düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi karşımıza çıkmaktadır (6).

Konuşma gecikmesinin diğer bir risk faktörü de prenatal ve postnatal dönemde hem annenin hem bebeğin çevresel kirleticilere maruz kalması ve bunun da bebeğin nörolojik gelişimine dolayısıyla dil gelişimine olan olumsuz etkisidir. Bilinen çevresel kirleticilerden biri de ftalatlardır.

Ftalatlar, plastikleri daha yumuşak ve esnek hale getiren yarı-uçucu sentetik kimyasallardır. Günlük hayatta kullanılan polivinil klorür (PVC) plastikler, gıda paketleri, kişisel bakım ürünleri, medikal malzemeler, oyuncaklar gibi birçok endüstriyel ürün ftalat içermektedir (7, 8). Ftalatlar içinde buldukları ürünlere kovalent olarak bağlanmadığı için kolaylıkla çevreye yayılıp ağız ve solunum yoluyla, dermal yoldan emilim veya kan dolaşımıyla direkt olarak (intravenöz maruziyet) insan vücuduna geçebilir (9). Yapılan birçok çalışmada ftalatlar, kan, idrar, tükürük gibi farklı vücut sıvılarında, anne sütünde ve hatta amniyotik sıvıda gösterilmiştir. Bu da ftalatların plasental bariyeri geçerek fetal etkilenime neden olduğunu göstermektedir (8).

DEHP (dietil hekzil ftalat) ve DBP (dibutil ftalat) günlük hayatta en sık karşılaşılan ftatlardandır. DEHP'nin asıl kullanım alanı PVC üretimidir. Yer ve duvar kaplamaları, duş perdeleri, gıda paketleri, bebek oyuncakları, PVC içeren tıbbi malzemeler ve kablolar gibi birçok ürünün içinde DEHP bulunmaktadır. DBP ise ağırlıklı olarak ojeler, makyaj malzemeleri, tıraş kremleri, parfümler gibi kozmetik ürünlerde ve ayrıca enterik kaplı haplarda kullanılmaktadır (10, 11).

Ftalatların endokrin bozucu ekzojen maddeler olduğu gösterilmiştir. Endokrin bozucu ile karşılaşma yaşına, süresine, miktarına, tek veya karışım maddelerle karşılaşma durumuna göre endokrin bozucuların etkileri değişebilmektedir. Bu açıdan en hassas dönemler gebelik, bebeklik ve pubertedir (10). Ftalatlar antiandrojenik özellikleriyle başta üreme sistemi olmak üzere vücuttaki birçok sistem üzerine etki gösterirler. Prenatal dönemdeki maruziyetin etkilerinden biri de testosteron bağımlı beyin gelişimini bozduğu şeklindedir (8). Yapılan birçok çalışma ftalat metabolit düzeyi ile yenidoğan ve bebeklik dönemindeki nörogelişimsel durum arasındaki ilişkiyi değerlendirirken dil gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Danimarka’da yapılan bir kohort çalışmasında ftalat maruziyeti ile dil gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Ülkemizde ise benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı altta yatan bir hastalığı olmayan, izole konuşma gecikmesi ile başvuran çocuklarla benzer yaş grubundaki sağlıklı çocukların serum ftalat düzeylerini karşılaştırarak bir risk faktörü olarak ftalatların konuşma gecikmesi ile ilişkisinin belirlenmesidir. Pozitif ilişkiyi destekler bulguların saptanması durumunda ftalat içeren maddelerin kullanımlarına ek sınırlamalar getirilmesinin önerilebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEBEKLERDE VE ÇOCUKLARDA DİL GELİŞİMİ

Dil, insanların birbirleriyle duygu ve düşüncelerini paylaşmak amacıyla kullandığı ve iletişimi sağlamada araç olarak kullanılan sesler, sözcükler ve semboller gibi temel birimleri içine alan ortak kurallar sistemidir (13). **Konuşma**, dilin sese dönüştürülmüş biçimi olarak insan iletişiminin sözel ifadesidir.

Dil, alıcı ve ifade edici bileşenlerden oluşur:

Alıcı Dil (*Reseptif dil, Anlama dili*): Sözel uyarıların duyu-sinir ağı ve işitsel-algisal süreçler aracılığı ile alınması ve anlaşılması olarak tanımlanır.

İfade edici dil (*Ekspresif Dil, Anlatım Dili*): Duyu-sinir ve motor- sinir işlevler (nefes alma, ses çıkarma, rezonans, artikülasyon mekanizmaları gibi) ile zihinsel kavramın bir ses imgesi aracılığıyla dile getirilmesidir (14).

İfade edici dil, düşünce, amaç ve duygularla iletişimi kapsarken, alıcı dil herhangi birinin söylediği bir şeyi anlamakla ilgilidir. Alıcı dil dinleme, okuma ve görsel hafıza ile ilgili bölümleri içerir (15).

Dil gelişiminde bilinmesi gereken bazı kavramlar vardır. Dilde yer alan en küçük ses birimine fonem denir. Morfem ise bir dildeki en küçük anlamlı dil yapı birimidir. Her hecenin bir morfem olduğu söylenebilir. Semantik; anlam bilimidir ve konuşma dilinde kelimelere yüklenen anlamları ve birbirleriyle olan ilişkisini inceler. Sentaks; söz dizimi ve dil bilgisiyle ilgilidir, anlamlı bir cümle oluşturabilmek, kelimeleri mantıklı bir şekilde sıralayabilmek demektir. Örneğin; "Ahmet süt ister." cümlesi sıra değiştiğinde "Süt Ahmet ister." şeklinde anlamsız bir cümleye dönüşebilir. Pragmatik (kullanım bilgisi) ise dilin amaçlarını, sosyal etkileşim için farklı kişi ve durumlarda kullanım tarzını belirleyen kurallardan oluşur (1, 16).

2.1.1. Konuşma ve Dil Gelişim Basamakları

Dil gelişimi, seslerin, kelimelerin, sayıların, sembollerin kazanılması, saklanması ve dilin kurallarına uygun olarak kullanılmasını içeren, doğal olarak var

olan yetenekler ile çevresel deneyim arasındaki karmaşık bir etkileşimdir. Doğumdan itibaren başlar ve yaşam boyu devam eder (17).

Çocuklar, benzer dil yeteneği ile doğular bile gelişimleri için gerekli ses uyarımlarını alamadıklarında (işitme engelli doğarlarda olduğu gibi) dil yeteneklerinin köreldiği görülmüştür. Konuşmanın olmadığı bir ortamda çocuğun konuşmayı öğrenemediği ortaya çıkmıştır. Dil gelişiminde, sesin duyulması ve dili kullanabilecek ortamın bulunması gerekir (1).

Bebekler dil gelişimi için doğuştan donanımlı olup duymaya karşı son derece hassastırlar. Doğumdan sonraki dönemde gelen tüm sesler arasından insan sesini hatta annelerinin sesini ayırt edebilirler. Ses farklılıklarına duyarlı olup, hece grupları arasındaki farkları, "b" ve "p", "d" ve "t" ses farklarını anlayabilirler (2, 18).

Bebeğin ilk kelimeleri çıkarmadan önce ses ve hareketlerle iletişim kurduğu döneme prelinguistik dönem denir ve bu dönemde dinleme, izleme ve paylaşma, sesleri deneme, sesleri anlamlı eşleştirme ve son olarak da kelime üretimi gerçekleşir (2, 4). Kabaca ilk üç ayda fonemler (konuşma sesleri), 3-9 ayda morfemler (ses birleşimi, sözcük oluşturma), 9-18 aylarda sentaks (gramer, cümle oluşturma), 18-36 aylarda semantik (kelime ve cümlenin anlamını kavrama) gelişimi olur. Zamanla prozodi (konuşmanın tonlama ve ritmi) ve pragmatik dil kullanımı (dil günlük hayatta etkin kullanımı) gelişimleri gerçekleşir (4).

Tablo 2.1'de çocuktan çocuğa değişkenlik gösterse de dil kazanımı açısından yaşlara göre kilometre taşları gösterilmektedir (3, 15, 19).

Tablo 2.1. Konuşma ve Dil Gelişim Basamakları

Yaş	Alıcı dil	İfade edici dil
0-3 ay	<ul style="list-style-type: none"> Seslere tepki verir. Anne babasının sesini diğerlerinden ayırt edebilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Sosyal gülümseme Farklılaşmış ağlama başlar. Karşılıklı olarak ses çıkarma başlar.
4-6 ay	<ul style="list-style-type: none"> Sesin geldiği yönü anlamaya başlar. Sesin ton/duygu değişikliklerine tepki vermeye başlar. Çıngırak gibi sesli oyuncaklardan hoşlanmaya başlar. 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek sesle güler. Ses oyunu yapmaya başlar . Agulama başlar, “b, m, p” gibi dudak sesleri çıkarır.
7-9 ay	<ul style="list-style-type: none"> Sesin geldiği yöne döner ve başını çevirir. Basit durumları anlar: “dur”, “hayır” 	<ul style="list-style-type: none"> Tekrarlayan babıldama başlar. Farklı konuşma seslerini taklit eder. Anlamsız olarak “baba, dede” sözcüklerini kullanabilir.
10-12 ay	<ul style="list-style-type: none"> “ce-eee” gibi oyunlardan hoşlanır. Basit isteklere yanıt verir: “buraya gel”, “bana ver” 	<ul style="list-style-type: none"> Anlamli olarak “anne, baba” gibi 1-2 sözcük kullanmaya başlar. “Bay bay” yapar, vücut dilini kullanmaya başlar. Başını “hayır” anlamında sallar.
13-15 ay	<ul style="list-style-type: none"> Tek adımlık yönergeleri yerine getirir. Bir vücut kısmını gösterebilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Konuşma tonu ve ritminde mırıldanma (jargon) başlar. 5 kadar kelimesi (anlamli) vardır.
16-18 ay	<ul style="list-style-type: none"> Nesneleri işaret eder. Üç vücut kısmını işaret edebilir. 	<ul style="list-style-type: none"> İstek ve gereksinimlerini sözcüklerle ifade eder. 25 kelimeye kadar jargonu ile kullanır.
19-24 ay	<ul style="list-style-type: none"> Zamirleri anlamaya başlar. İki adımlık yönergeleri yerine getirir. 5-10 resimi işaret edebilir. 	<ul style="list-style-type: none"> İki kelimelik cümleler/telegrafik konuşma yapar. 50 kadar kelimesi vardır.
25-30 ay	<ul style="list-style-type: none"> Tüm zamirleri anlar: “ben, sen, biz, benim, senin” Sorulduğunda resimlerdeki daha küçük parçaları gösterebilir. Yakın akraba isimlerini öğrenir. 	<ul style="list-style-type: none"> Zamirleri uygun olarak kullanır. Çoğul ekleri kullanmaya başlar. Konuşmasının %50’si anlaşılırdır.
3 yaş	<ul style="list-style-type: none"> Nesneleri niteliklerine göre tanıır, karşıt anlamlıları bilir (örn. büyük- küçük). 	<ul style="list-style-type: none"> 250 ve daha fazla kelimesi vardır 3 kelimeli cümle kurar. “Ne, nerede” sorularını cevaplayabilir. Konuşmasının %75’i anlaşılırdır.
4 yaş	<ul style="list-style-type: none"> Üç adımlık yönergeleri yerine getirir. Dört rengi bilir. 	<ul style="list-style-type: none"> “Ne zaman” sorusuna cevap verir. Ad-soyad, yaş ve cinsiyetini bilir. Hikayeler anlatır. Konuşmasının tamamı anlaşılırdır.
5 yaş	<ul style="list-style-type: none"> Sağ ve sol kavramlarını anlamaya başlar. Sıfatları anlar. 	<ul style="list-style-type: none"> “Niçin” sorusunu cevaplar. Basit kelimeleri tanımlar.

Ses gelişimi ilk birkaç ayda fonasyon (gırtlak ve boğazdan gelen sesler) ile başlar, sonrasında 2-4 aylar arasında primitif artikülasyon veya mırıldanma şeklinde devam eder, 4-5. aylarda tüm sesli harfler, 5. ayın sonunda sessiz harfler eklenir (örn, ah- guh) ve 6. ay civarında babıldama oluşur (tekrarlanan heceler “bababa”). Alıcı dil becerileri ve sosyal rutinler de ilk bir yıl içerisinde gelişir; altı aylık bebek adımı duyduğunda, sekiz aylık bebek “hayır” kelimesini duyduğunda duraksama yaşayabilir. Ortalama 10 aylıkken el-kol hareketleri yapmaya, kucağa alındığında sarılmaya, bay-bay yapmaya ve “ce eee” gibi oyunlara katılmaya başlar (3). Çocuğun 9. aydan itibaren alıcı sözcük dağarcığı çok hızlı çoğalmaya başlar ve 15. aya gelindiğinde 150-200 kelimeye ulaşır. Yaşamlarının ilk yıllarında çocuklar ifade edebildiklerinden çok daha fazla sayıda sözcüğü anlarlar (5).

Dil gelişimindeki bu sıralama değişmezken bu gelişimin hızı, fizyolojik ve genetik özellikler, cinsiyet, algısal, bilişsel ve nörolojik gelişim, sosyal çevre ve etkileşim, aile-çocuk arasındaki sözel iletişim düzeyi, sosyoekonomik ve sosyokültürel özellikler gibi etmenlerden etkilenmektedir. Gelişimsel açıdan biyolojik, nörolojik, psikososyal ve psikoseksüel gelişim bir arada ve birbirini yakından etkileyerek oluşmaktadır (2).

Çocukların dil gelişimindeki bu etmenler ve belli yaşlara göre ulaşması gereken aşamalar göz önünde bulundurulduğunda; bir çocuk 18 aylık olduğunda anlamlı hiçbir kelime söylemiyorsa, iki yaşına geldiğinde iki kelimeli cümle kuramıyorsa, üç yaşında üç kelimeli cümle kuramıyor, kelimelerinde /p/,/m/,/b/ gibi sesleri ve ünlüleri doğru olarak üretmiyor ve bakıcısı ve ailesi tarafından konuşması anlaşılmıyorsa, dört yaşına kadar konuşma aile dışındaki kişiler tarafından düzenli olarak ve yardım almadan anlaşılmıyor, /t/,/d/,/k/,/f/ fonemlerini doğru olarak üretmiyorsa, beş yaşına kadar birçok dinleyici tarafından farklı ortamlarda anlaşamıyor ve çoğu konuşma sesini doğru olarak üretmiyorsa konuşma gecikmesi açısından değerlendirilmelidir (2, 3).

2.1.2. Çocuklarda Konuşma ve Dil Bozuklukları

Bir çocuk duygu ve düşüncelerini aktarmak için gerekli dil bilgisine sahip olabilir fakat konuşma organları (dil, dudak vb.) işlevini gerektiği şekilde yerine

getiremediğinden konuşamayabilir. Diğer yandan başka bir çocuk, konuşma organları işlevini kusursuz yerine getirdiği halde dil gelişimindeki bir aksaklık nedeniyle konuşamayabilir ya da her ikisi aynı anda görülebilir (1).

Çocuklardaki iletişim bozukluğunu konuşma ve dil bozuklukları şeklinde iki ana başlık şeklinde inceleriz:

Konuşma bozuklukları, dil sembollerini (kelimeleri) temsil eden uygun sesleri oluşturmadaki sorunları yansıtır. Bu problemler fonolojik (artikülasyon) bozukluklar, dizartri, konuşma apraksisi, ses bozuklukları ve akıcı konuşma bozukluklarıdır. Konuşma bozuklukları ayrıca ifade edici dildeki bozuklukları da içerebilir (20). **Dil bozukluğu** ise konuşma, yazma ya da diğer iletişim sembollerini kullanma ve algılamada bozulma anlamına gelir. Dilin şekil (gramer, sentaks, morfoloji), içerik (kelime) ve/ veya işlevsel kullanımı (pragmatik) ile ilgili konuları içine alabilir (21).

2.1.2.1. Konuşma Bozuklukları

Fonolojik Süreçler ve Artikülasyon Bozukluğu:

Fonolojik bozukluk ya da artikülasyon bozukluğu ses birimlerinin yer değiştirmesi, atlanması, eklenmesi ya da bozulması ile karakterizedir ve konuşma terapisine yapılan yönlendirmelerin çoğunluğunu oluşturur (3). Çocuğun sesleri doğru olarak üretebilmesi için hangi sesi üretecekse o ses için uygun olan bir yaşta olması gerekir. Erken çocukluk döneminde sıklıkla ses hataları yapılabilir (örneğin; “paraya paya demek” gibi kelimedede yer alan bir ses için farklı bir ses kullanır). Şayet bu tür hatalar beklenen yaştan sonra da devam ediyorsa çocukta bir artikülasyon bozukluğu olabilir (22).

Dizartri:

Dizartriler; kaslardaki zayıflık, paralizi ya da zayıf koordinasyon sonucu oluşan artikülasyon, solunum, fonasyon ya da prozodi ile ilgili sorunları içeren motor konuşma bozukluklarıdır (23). Dizartrin tipi ve şiddeti sinir sisteminin etkilenmiş olduğu alana bağlıdır.

Dizartrisi olan bir bireyde;

- Yavaş konuşma
- Çok hızlı konuşma
- Sınırlı dil, dudak ve çene hareketi
- Konuşurken anormal frekans ve ritim
- Ses kalitesinde değişimler
- Mırıldanmalı, peltek, ağızda yuvarlamalı konuşma

görülür ve konuşmayı anlamak zorlaşabilir (24).

Apraksi/Dispraksi:

Konuşma apraksisi ya da dispraksi karmaşık motor planlama ve hareketlerdeki güçlüklerden kaynaklanan artikülasyon, fonasyon, solunum ve rezonans ile ilgili sorunları içeren konuşma bozukluğudur. Çocuğun kelimeleri oluşturmak için heceleri bir araya getirmekte sorunu vardır ve kısa, basit kelimelerden uzun kelimelerde daha fazla zorluk yaşar. Apraksi, dizartrideki gibi oromotor kaslardaki güçsüzlükten kaynaklanmaz. Bu nedenle çiğneme, yutma veya tükürme gibi diğer oral-motor becerilerde de sorunların olduğu dizartriden ayırt edilebilir. Gelişimsel konuşma apraksisi doğumdan itibaren mevcuttur. Edinilmiş apraksi/dispraksi genellikle kafa travması, tümör, inme ya da beynin konuşma ile ilgili diğer bölümlerini etkileyen sorunlardan kaynaklanır ve kazanılmış konuşma becerilerinin kaybını içerir. Dizatri ya da beynin dil merkezlerinin zarar görmesi sonucu oluşan, kelimelerin anlaşılmasını ve kullanılmasını etkileyen bir iletişim bozukluğu olan afazi ile birliktelik gösterebilir. Apraksi ya da afazisi olan bireylerin her ikisi de sözlü anlatımda zorluk çekebilir ancak aprakside kendi başına dili algılamada bir problem bulunmamaktadır. Konuşma apraksisi ifade edici dil alanındaki gecikmeden farklılık gösterir. İfade edici dil gecikmesi olanlar normal dil gelişimini takip ederler ancak bu daha yavaş bir hızda gerçekleşir. Her iki bozukluktaki hastalar da benzer endişelerle başvurduğundan bu iki durumu ayırt etmek için muayene eden kişilerin oromotor muayeneyi yapmaları gerekir (3).

Ses Bozuklukları:

Ses bozuklukları, ses mekanizmasındaki organik değişiklikler ya da sesin yanlış kullanımı ile ilgilidir. Ses perdesi, ses seviyesi, rezonans ya da ses kalitesindeki değişiklikler tek başına görülebilir ya da bir dil gecikmesine eşlik edebilir. İşitme kaybının olduğu durumlarda da ses kalitesi etkilenebilir (25). Okul çağındaki çocuklarda ses bozukluklarının insidansı %6'dan %23'e kadar değişmektedir (26). Ses bozukluklarının çocuklardaki organik nedenleri arasında vokal nodüller, vokal polipler, kanser, endokrin değişiklikler, hemanjiyom, hiperkeratosis, enfeksiyöz larenjit, laringofissür, lökoplaki, papilloma, vokal kord paralizisi ve web'ler görülmektedir (27). Ses perdesi ve seviyesinin düzenlenmesindeki bozukluk otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar, sözel olmayan öğrenme bozuklukları ve bazı genetik sendromlarda olabilir. Hiper- ya da hiponazal ses, anatomik farklılıklarda olabileceği gibi bazı nörolojik disfonksiyon durumlarında da olabilir. Hipernazal konuşma velofaringeal palatal yetmezlikte, hiponazal konuşma adenoid hipertrofisinde görülebilir (28).

Akıcılık Bozuklukları:

Akıcı konuşma; konuşmanın sürekli, eforsuz, kabul edilebilir bir hızda olmasıdır. Dil ve konuşma bozuklukları içinde yaygın görülen türlerden biri de akıcı konuşma (ritim) bozukluğudur. Çocukluklarda en sık görülen akıcılık bozuklukları kekemelik ve hızlı bozuk konuşmadır (29).

Kekemelik konuşmanın doğal akışının istemsiz olarak kesintiye uğraması ile karakterize bir iletişim bozukluğudur. Gelişimsel kekemelik ağırlıklı olarak 2-5 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Genel popülasyona bakıldığında kekemelik davranışı sergileyenlerin insidansı %5-8 arasındadır. Okul çağı çocuklarında sıklığı ise %1 oranında bulunmuştur (30). Kekemeliğin etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da erkeklerde ve aile öyküsü olanlarda daha sık görülür. Yapılan insidans ve ikiz çalışmaları, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin yatkın bireylerde kekemeliğe neden olduğunu göstermektedir (31). Aşırı ve/veya anormal ses hece tekrarları, uzatmalar, sesli ve sessiz duraklamalar ya da bu davranışlardan kaçınma olarak ortaya çıkar ve birçok psikolojik stres ve olumsuz duygular tarafından da

tetiklenebilir. Edinsel kekemelik ise nörolojik hastalıklar ya da travma ile ilişkilidir ve gelişimsel kekemeliğe göre çok daha az oranda görülür (15).

Hızlı bozuk konuşma; konuşmanın anormal hızda ve düzensiz olması ile karakterize bir akıcılık bozukluğudur. Hızlı bozuk konuşması olan bireylerin konuşmalarında bir düzen yoktur; uygunsuz yerlerde durup, durulması gereken yerleri hızlı bir şekilde geçebilirler. Hızlı bozuk konuşması olan bireyler takılmalar yaşayabilirler ancak bu takılma tipleri kekemeliği olan bireylerin takılmalarından biraz farklıdır. Kelime tekrarları, tamamlanmamış sözcükler, araya sözcük eklemeler görülebilir. Bunların yanında kelimededen hece atma sık görülür (32). Hızlı bozuk konuşmanın tanı ölçütleri sadece konuşmanın hızı ve akıcılığına yönelik semptomları içerse de bu bozukluğa aynı zamanda öğrenme bozuklukları, işitsel bozukluklar, Tourette sendromu, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi hastalıklar da eşlik edebilir (19).

2.1.2.2. Dil Bozuklukları

Gelişimsel dil gecikmesi ya da özgül dil bozukluğu (ÖDB), altta yatan bir nedenin (işitme kaybı, zihinsel yetersizlik, fiziksel engel, otizm, çevresel uyaran eksikliği vb.) olmadığı hem ifade edici hem de alıcı dili değişen derecelerde etkileyebilen heterojen bir durumdur (33). Bu gecikmeye dilin biçimsel (fonoloji, morfoloji, sentaks), içerik (semantik) ya da işlevsel (pragmatik) kullanımında bozukluklar da eşlik edebilir (20). Nedeni tam olarak bilinmese de nörogelişimsel bir bozukluk nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Konuşma için gereken nörolojik işlemlerde olgunlaşmanın gecikmesi vardır. İlk sözcüklerin geç ortaya çıkması, yaşlarına göre kısa cümle yapısı ve gelişmemiş gramer bilgisi erken bulgular olabilir. Fiilleri kullanmakta zorlanması ÖDB'nin en önemli ayırıcı özelliğidir. Çocukların zeka, işitme, duygusal ilişkiler ve artikülasyon becerileri normaldir (4). Okul öncesi dönemde çocukların yaklaşık %7,5'inde ÖDB gözlemlenmiştir ve ÖDB'nin görüldüğü çocuklar akademik, duygusal, davranışsal ve sosyal sorunlar bakımından da risk altındadırlar (34). Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün olması, erkek cinsiyet, ebeveynlerin eğitim düzeyinin ve aile gerinin düşük olması ve çok kardeşlilik gibi etmenler risk faktörleri arasında gösterilmektedir (35-37).

Dil bozuklukları ayrıca alıcı dil bozukluğu, ifade edici dil bozukluğu ve karışık alıcı ve ifade edici dil bozukluğu olarak sınıflandırılabilir:

Alıcı dil bozukluğu hemen her zaman ifade edici dildeki gecikme ile birliktelik gösterir. Bir çocuğun izole alıcı dil gecikmesi olduğu durumlar bulunsa da dikkatli bir değerlendirme sonrasında her iki alanda da eksiklikler bulunacaktır (3).

İfade edici (ekspresif) dil bozukluğu olan çocuklar kullandıkları konuşma dilinde sorun yaşarlar, sözcük dağarcıkları kısıtlıdır ve az sözcük kullanırlar. Düzensiz, eksik ya da dil bilgisi kurallarına uymayan, yaşıtlarına göre basit cümleler kurarlar. Dolaylama, yuvarlak ifadeler, kelimeler arası ‘..umm,..ııı’, ‘şey, gibi.. ‘şeklinde özgül olmayan sesler ve kelimeler, aşırıya kaçan jestler kullanabilirler. İzole dil gecikmesi genellikle organik bir patolojiyi göstermez ve anatomik anormalliklere eşlik etmez (3, 4). Çocukların iki yaş civarı yaklaşık %10-15’inde dil gecikmesi görülse de üç yaşından sonra sadece %4-5’inin gecikmesinin devam ettiği rapor edilmiştir. Bu yüzden klinisyenlerin başta dil gecikmesi ile başvurup sonrasında yaşıtlarını yakalayan grupla (late bloomers), kalıcı dil gecikmesi gösteren ve erken müdahaleden fayda görececek olan çocukları iyi ayırt etmesi gerekir (33).

Karışık alıcı ve ifade edici dil bozukluğu tanısı, hem sözel anlatımda (ekspresif dil) hem de konuşulanları algılamada (alıcı dil) sıkıntı yaşayan çocuklara koyulur. Bu çocuklarda işittiğini anlama problemleri daha ön plandadır. Seslerin ayırımı, hızlı ses değişikliklerini fark etme, seslerin sıralamasını hatırlama gibi temel işitme işlemi becerilerinde bozulmalar vardır. Soyut kavramları öğrenmede yavaşlırlar. Karşılıklı konuşmalar ve okul derslerini dinlemede güçlük yaşayabilirler. Anlamadaki yetersizliklerinden dolayı dikkatsizlik, ilgisizlik, inatçılık ya da diğer davranışsal sorunları varmış gibi algılanabilir (4).

Her iki alanda da bozukluk olması zihinsel yetersizlik, otizm ve diğer spektrum bozuklukları ya da sağırılık gibi daha ciddi patolojik durumların olasılığını artırır. Odyolojik değerlendirme ile işitme kaybı ya da işitsel işletim bozukluğu olmadığı, sözel olmayan bilişsel ve uyum becerilerinin değerlendirilmesi ile altta yatan bir bilişsel bozukluğun olmadığı gösterilmelidir (3). Bu duruma en sık eşlik eden bozukluklar fonolojik bozukluk ve okuma bozukluğudur. Yalnızca ifade edici dil bozukluğu olan çocuklara oranla alıcı dil bozukluğu ön planda olan çocuklarda dikkat

eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu daha sık görülmektedir (38). Karışık alıcı ve ifade edici dil bozukluğu, ifade edici dil bozukluğuna göre daha ağır gider ve uzun dönem prognozu daha kötüdür (39).

Pragmatik dil bozukluğu ise dilin sosyal iletişimde uygun bir şekilde kullanılamamasıdır. Pragmatik dil problemi olan çocuk anlamsal olarak uygun ve karmaşık söylemler kullanabilmesine rağmen bu söylemler iletişimsel bağlamda uygunsuz kaçabilir. Ayrıca çocuk karşılıklı vücut dilini ve sesinin tonunu ayarlayamayabilir. Konuşmanın başlatılması, sürdürülmesi ya da sonlandırılmasında zorluklar yaşar. Pragmatik dil bozukluğu otizm spektrum bozukluğu ve sözel-olmayan öğrenim bozuklukları ile sık birliktelik gösterir (40). Bu çocukların karşısındaki iletişim partnerlerinin konu ile ilgili bilgisini değerlendirmeye almakta zorluk çektikleri, söylemlerdeki incelikleri anlamada güçlük yaşadıkları, söylenenleri fazlaca kelime anlamıyla yorumladıkları ve çıkarsamada bulunma yeteneklerinin yaşlılarından geri olduğu gözlenir (41).

2.1.3. Konuşma ve Dil Gelişimini Etkileyen Faktörler

Dil gelişiminin her bir aşaması bilişsel, duygusal ve sosyal gelişimle paralel olarak gelişen oldukça karmaşık bir süreçtir. Her aşamada ortaya çıkabilecek sorunların ayrıntılı olarak ele alınması, olası biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin incelenmesi gerekli olabilmektedir. Bu faktörlerin en önemlileri arasında bebeğin genetik potansiyeli, konuşma ile ilişkili ağız yapılarının fizyolojik gelişimi, işitsel ve görsel algılama başta olmak üzere bebeğin algısal, bilişsel ve nörolojik gelişimi ve bu gelişimi etkileyen çevresel faktörler, genel fiziksel ve ruhsal sağlığı, cinsiyeti, sosyal uyaranlar ve bakım veren-bebek etkileşimi sayılabilir (8, 42). Konuşma gecikmesi açısından risk faktörleri de Tablo 2.2’de belirtilmiştir (6, 43).

Fizyoloji: Konuşmanın, larinks ve ses telleri aracılığı ile gerçekleşen fonasyon ve ağız yapıları (dil, damak, dudak ve dişler) ile sağlanan artikülasyon olmak üzere iki temel bileşeni vardır. Bu tür fizyolojik koşulların uygun olması dil gelişimi yönünden önemlidir.

İşitme algısının normal olması sağlıklı dil gelişimi yönünden önemlidir. Yapılan bir çalışmada işitmesi normal olan ve işitme kusuru olan bebekleri

karşılaştırdıklarında, babıldamanın normal grupta 3-10 ay (ortalama 7 ay), işitme kusuru olan grupta ise 11-49. aylar (ortalama 24 ay) arasında başladığı görülmüştür (44). Yine başka bir çalışmada bilateral sensorinöral işitme kaybı nedeniyle kohlear implantı olan çocuklarla işitmesi normal olan beş yaş civarındaki çocuklar karşılaştırılmış ve dil becerileri ve fonolojik farkındalığın kohlear implantı olan grupta belirgin derecede anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (45).

Görsel algılama dil gelişimi için belirleyici olmakta, ciddi görme kaybı olan çocukların dil gelişimleri, görmesi normal olanlara göre daha geç başlamaktadır. Görme kaybı, erken anne-bebek bağlanmasını ve kendilik-nesne farklılaşmasını bozmakta, konjenital görme kaybı olan çocuklarda konuşmada otistik ve ekolalik özellikler görülmektedir (46).

Bilişsel ve Nörolojik Gelişim: Dilin kazanılması doğrudan çocuğun nörolojik ve bilişsel gelişimine dayanmakta olup zihinsel uyum süreçlerinin her biri algılama, kavram geliştirme ve dilin kazanılmasıyla yakından ilişkilidir. Nörolojik gelişim dil gelişimi yönünden belirleyici olmakta ve çocukta dilin gerçek anlamda kullanımı beynin, erişkin beyninin üçte ikisinin olgunluğuna erişmesi ile sağlanmaktadır (36). Dil kullanımının farklı kalıpları özgül nörolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Beynin intrauterin dönemden itibaren yapısal, metabolik ve genetik hastalıklar nedeniyle etkilenmesi, dil ve konuşma gelişimini de değişen şekillerde etkilemektedir. Ciddi travmatik beyin hasarı olan çocukların dil ve konuşma alanında kalıcı bozukluklar gösterme olasılığı yüksektir. Bu bozukluklar beyin hasarının şiddetine, tipine ve lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir.

Dilin zaman içerisinde uygun şekilde kullanımı için düşünme, ilişki kurma, problem çözme gibi bilişsel alanların gelişiminde sorun olmaması gerekir. Çünkü dil becerileri bilişsel gelişimin erken dönem kilometre taşlarından birini temsil eder. Hafif bilişsel bozukluğu olan çocukların dil ve konuşma becerileri daha yavaş bir hızda gelişme gösterir. Eğer bilişsel bozulma daha ağır seyrederek, süreklilik gösterir ve kavramsal, sosyal ve pratik uyum becerileri de etkilenirse o zaman zihinsel bir yetersizlikten söz etmek daha uygun olacaktır (47).

Cinsiyet: Cinsiyet faktörüne baktığımızda yapılan çalışmalarda erkeklerin tipik olarak yaşamın ilk 30 ayında dili kızlara göre daha yavaş oranda anladığı ve

ürettiği gösterilmiştir. Ayrıca, dil gecikmesi ve bozukluklarının erkek çocuklarda görülme oranı daha fazladır. Erken çocukluk döneminden itibaren kızların kelime büyüklüğü ve söz-dizimsel karmaşıklık bakımından daha iyi dil becerileri sergilediği yaygın olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu eğilimin üç yaş sonrasında azaldığı, erkek ve kız çocukları arasındaki sözlü farkın okulun ilk yıllarında ortadan kalktığı belirtilmektedir (48, 49).

Sosyal Çevre, Sosyoekonomik ve Sosyokültürel Etkenler: Gelişmekte olan çocukların dil açısından zengin bir ortamda büyümeleri önemlidir. Bebekler konuşmayı, genellikle kendi aile bireylerinin çevrelediği sosyal ortam içinde günlük dil alışverişleriyle öğrenmektedir. Bebeğin ailesi ve çevresi tarafından kullanılan kelimelerin çokluğu bebeklerin daha fazla öğrenmelerine olanak sağlamaktadır. Çocuğa sunulan sözel uyaranların zenginliğinin dil gelişimini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (50). Bakım verenin duyarlı ve destekleyici olması, çocukla bakım veren arasındaki senkronizasyon (göz teması ve fiziksel yakınlık) gibi etmenlerin varlığında dil becerilerinde artış olduğu belirtilmektedir (51).

Dil gelişimini etkileyen bir diğer faktör ise elektronik medyadır. Televizyon, tablet, telefon, bilgisayar ve oyun konsollarının çok kullanıldığı ortamlarda yetişen çocukların çevresiyle olan iletişiminin azalmasına bağlı olarak dil gelişimi ve yürütücü işlevleri olumsuz yönde etkilenmektedir (52). Amerikan Pediatri Akademisi, 18 ay ve altındaki bebeklerin ne olursa olsun ekrana maruz kalmamasını, 18-24 ay arasındaki çocukların eğer bir ekran maruziyeti olacaksa kesinlikle bir yetişkin eşliğinde ve etkileşimli bir şekilde olmasını ve iki ila beş yaş arasındaki çocukların ise günde yine bir saatten fazla olmamak kaydıyla eğitici/öğretici videolar/çizgi filmler izleyebileceğini belirtmektedir (53).

Çocukların dil gelişimleri ailelerin sosyoekonomik düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuklarının kelime haznesi, soru sayısı, cümle uzunluğu bakımından düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarına oranla daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49, 54).

Dört aylık bebekler ile yapılan bir çalışmada yüksekokul mezunu annelerin lise mezunu annelere göre daha az tensel uyaran içeren sözel iletişim kurduklarını ve yüksekokul mezunu annelerin bebeklerinin, lise mezunu anne bebekleri ile karşılaştırıldığında dil gelişimlerinin daha hızlı olduğu aktarılmıştır. Eğitim düzeyi

düştükçe fiziksel uyaran, eğitim düzeyi yükseldikçe sözel uyaranın arttığı dikkati çekmiştir. Anne eğitim düzeyi arttıkça bebeğin gelişimsel test puanlarının da yükseldiği belirtilmektedir. Çocuğun yaşlarının da bulunduğu oyun ve eğitim gruplarına katılımı, kitap okuma, gezip görme ve düşüncelerini söylemeye teşvik yönünde sağlanan fırsatların sosyokültürel ve sosyoekonomik durumu iyi olan ailelerde daha fazla olması bu ailelerde yetişen çocukların daha erken ve düzgün konuşması ile ilişkilendirilmiştir (55).

Başka bir çalışmada ise 30 haftanın altındaki preterm doğum öyküsü olan bebeklerin 2, 5, 7 ve 13 yaşlarındaki tekrar değerlendirmelerde dil becerilerine biyolojik ve sosyo-çevresel faktörlerin etkisi incelendiğinde, ilk iki yaşta biyolojik faktörler (gestasyon haftası, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, cinsiyeti, bronkopulmoner displazi, yenidoğan enfeksiyonu ve manyetik rezonans görüntüleme beyin hasarı gibi parametreler) daha ön plandayken 2-13 yaş arasındaki değerlendirmede sosyo-çevresel faktörlerin (bakım verenin eğitim ve gelir düzeyi, ebeveyn duyarlılığı gibi) dil üzerine daha fazla etkisi olduğu belirtilmiştir (51).

İki dillilik: Aynı anda iki dil öğrenmek, henüz okul çağında olmayan çocuklarda karışıklığa neden olabilir. İki dilli ortama maruziyet ya aynı anda ya da sıra ile olabilir ve bu iki durumda dilin öğrenme aşamaları biraz farklıdır. İki dile eş zamanlı maruz kalan çocuk, tek dil öğrenen çocuklarla aynı gelişim basamaklarını takip eder ve her iki dilin de kurallarını öğrenir. Bu durum ilk kelimelerin biraz geç çıkmasına neden olabilir ancak yine de normal yaş aralığındadır. Bazı kelimeler ve dil bilgisi kurallarında 3-4 yaşlarına kadar karışıklık yaşayabilir. İkinci dili daha sonra öğrenen çocuklarda ise ikinci dildeki yetkinlik ilk dilin ne kadar iyi öğrenildiğine bağlıdır. Maruz kalma miktarı, çocuğun motivasyonu ve mizacı ikinci dilin öğrenilme hızını etkiler. Çocuğun ana dil becerileri zayıf olduğunda ya da bir gecikme söz konusu ise aile, evde çocuğun baskın dilinin konuşulması konusunda teşvik edilmelidir. Birçok araştırmacı arasında, normal dil öğrenme potansiyeli bağlamında iki dilliliğin dil gecikmesine neden olmadığı konusunda fikir birliği vardır (17).

Genetik: Çocuklar dil gelişimi için doğuştan donanımlı olup, genetik ve çevresel etmenlerin de etkileşimiyle bu süreç şekillenir. Dil gelişiminin genetik temeli ile ilgili son çalışmalar tipik olarak her iki etkinin de önemini doğrulamaktadır (56).

Bu nedenle, son 30 yıldaki araştırmacılar farklı genotipler ve dil bozukluklarının fenotipi arasındaki ilişkiyi araştırmaya devam etmektedir.

Gelişimsel dil gecikmesi başta olmak üzere birçok konuşma bozukluğunun birinci dereceden aile bireylerinde de görülmesi konuşma sorununun genetik bir yatkınlıktan kaynaklandığını düşündürmektedir. Genetik faktörler içinde özellikle fizyolojik dil kazanımı üzerinde daha fazla etkiye sahip olan FOXP2 ve CNTNAP2, zgl dil bozuklukları açısından ATP2C2, CMIP, ROBO2, ZNF277 ve NOP9 ilişkili spesifik genlerden bazılarıdır (57). Ayrıca bazı genetik sendromlardaki (Williams, Turner, Velokardiyofasiyal sendrom gibi) bilişsel bozuklukların dilin pragmatik kullanımını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Yine Klinefelter sendromunda, dilin işlenme süreci ve dil temelli becerilerde eksiklikler söz konusudur. Down sendromu gibi zihinsel yetersizliğin olduğu durumlarda da dil gelişiminde gecikmeler görülmektedir (17).

Tablo 2.2. Konuşma Gecikmesindeki Risk Faktörleri

Prenatal Faktörler	Perinatal Faktörler
Enfeksiyonlar	Prematür doğum
Gebelikte sigara ve alkol kullanımı	Düşük doğum ağırlığı
Annenin hipotiroidi yks	Doğumda hipoksi yks
Radyasyona maruz kalma	Hiperbilirubinemi
Gebelikte madde kullanımı	Sezaryen doğum
Toksik maddeye maruziyet	Enfeksiyonlar
Kromozom anomalileri	Doğumsal anomaliler
Postnatal faktörler	çevresel ve Genetik Faktörler
Enfeksiyonlar	Düşük ebeveyn eğitim düzeyi
İşitme ve görme kaybı	Düşük sosyoekonomik düzey
Kronik hastalık varlığı	çevresel uyaran eksikliği
Travma yks Uzun süreli ekran maruziyeti	Bakım veren- ocuk etkileşim eksikliği
Toksik maddeye maruziyet	Ailede konuşma gecikmesi
Anne sütü almama/yetersiz alma yks	
Beslenme yetersizliği	

2.1.4. Konuşma Gecikmesi olan Çocuğun Değerlendirilmesi ve Tedavi Prensipleri

Çocuklar erken çocukluk döneminde dili, sonrasında dili kullanmayı öğrenirler. Dil bozukluğu olan çocuklar okula başladıklarında okuma ve yazma ile ilgili daha fazla güçlük yaşarlar (5, 58). Bu sorunlar sıklıkla ergenlik ve erişkinlik dönemine dek uzanır. Erken müdahale ile daha sonraki dönemde öğrenme güçlüklerinin ciddi sonuçları önüne geçilebilir.

Çocuklarda konuşma ve dil değerlendirmesinin üç bileşeni vardır:

- İletişim becerilerinde herhangi bir bozukluk olup olmadığının saptanması
- Bozukluğun türünün belirlenmesi
- Uygun müdahale stratejilerinin başlatılması

Aşağıda belirtilen durumlardan herhangi birinin varlığında, çocuklar dil ve konuşma açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmelidir:

- Ebeveyn, öğretmen ya da herhangi bir bakım verenin çocuğun dil ve konuşması açısından endişe duyması
- Konuşma ve dil gelişiminin yavaş olması
- Dil, dudak ve çene hareketlerinde koordinasyon bozukluğu
- Emme, çiğneme ve yutmada güçlük yaşanması
- Aşırı salya problemi
- 9 aylık olduğu halde babıldamanın olmaması
- 15 aya kadar ilk kelimesini söylememiş olmaması
- 18 aylıkken anlamlı hiçbir kelimesinin olmaması
- 2 yaşına geldiğinde iki kelimeli cümle kuramaması
- Konuşmasının 2 yaşında ailesi tarafından, 3 yaşında ise yabancılar tarafından anlaşılabilmesi
- Konuşmadaki akıcılık bozukluğunun kelime tekrarlarından daha fazlasını içermesi
- Çocuğun iletişim güçlüğü nedeniyle hayal kırıklığına uğraması, akranları tarafından bu sebeple alay edilmesi

- Çocuğun kelime ve cümle kurma anlamında dil bilgisi becerilerini kazanmasına rağmen iletişim dilini amacına uygun kullanamaması
- Çocuğun ek görsel ipuçları olmadan talimatları uygulayamaması
- Kazanılan gelişim basamaklarının kaybı
- 5-6 yaşlarında zayıf hafıza becerilerinin olması

2.1.4.1. Değerlendirme

Çocukların herhangi bir alanda gelişimsel gecikme açısından izlemi, periyodik aralıklarla ve ailenin çocuğun gelişimi ile ilgili ne zaman bir endişesi olursa yapılmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin gelişimsel tarama ile ilgili kılavuzlarında 9, 18, 24 ve 30. aylardaki tüm çocukların gelişimsel açıdan izleminin yapılması (59) ve 18. ve 24. aylarda da bakım veren ya da pediatristin herhangi bir endişesi olması durumunda otizm spektrum bozukluğu açısından ek olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (60).

Konuşma gecikmesi olan bir çocuğu değerlendirirken altta yatan sorunun temeli ve boyutlarını belirleyebilmek için ayrıntılı gelişim öyküsü alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

2.1.4.2. Öykü

Gecikmenin sadece ifade edici alanda mı yoksa hem ifade edici hem de alıcı dil becerilerini mi etkilediğini belirlemek önemlidir. İzole alıcı dil gecikmesi çok nadirdir. Bazen tüm cümlenin kompleks bir şekilde ekolalisi nedeniyle çocuğun ifade edici becerileri normal görünebilir ancak işlevsel dili, alıcı dildeki gecikme oranında etkilenir (örn; otizm). Aileler genelde çocuğun kendini ifade edememesi üzerine odaklanır ve algıdaki gecikmelerin farkında olmayabilir. Ebeveynlere artikülasyon ve anlaşılabilirlik sorunları ile ilgili sorular sorulması önemlidir. Prenatal ve natal öykü, işitme kaybı, tekrarlayan otit, aşırı salya problemi ya da beslenme güçlüğü, diğer gelişimsel alanlarda gecikmelerin olup olmadığının sorgulanması altta yatan nedenin aydınlatılması açısından önemlidir. Ayrıntılı bir sosyal öykü ile yaşanan stresli bir olay (örn; boşanma, bakıcının değişmesi, yeni bir kardeşin doğması), uyarıcı eksikliği ya

da ailelerin aşırı beklentisi gibi çevresel etmenler konusunda bilgi edinilir. Biyolojik faktörlerin dil gelişimine katkısı nedeniyle ayrıntılı soygeçmiş sorgulanmalıdır. İkiz çalışmaları ve ailesel geçiş ile ilgili yapılan çalışmalarda dil bozukluklarının yüksek kalıtım derecesi olduğu gösterilmiştir (61).

2.1.4.3. Fizik Muayene

Çoğu zaman çocukla yapılan basit bir sohbet sonrası çocuğun konuşmasının içeriği, algısı, ifadesi ve konuşmasındaki eksikler belirlenebilir. Bu konuşma sözel (babıldama, jargon, kelimeler vb.) ve sözel olmayan (jest, mimik, işaret etme, ortak dikkat, göz teması, vücut dili gibi) bütün girişimleri içerir. Tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Özellikle beslenme güçlüğü ya da konuşma apraksisinden şüphelenilen durumlarda oromotor muayene üzerine odaklanılmalı, tüm yönlerde dil hareketleri, fonasyon sırasında damağın elevasyonu ve ağız boşluğundaki yapıların bütünlüğü gözlenmelidir.

2.1.4.4. Sürveyans ve Tarama

Her sağlam çocuk kontrolünde dil ve konuşmanın dönüm noktalarının izlenmesi ve diğer gelişimsel alanlarla birlikte değerlendirilmesi gerekir. Bu kontrollerde ebeveynlerin katılımının sağlanması ve endişelerinin ortaya çıkarılması, dil ve konuşmadaki gelişimin güncellenmesi, risk ve koruyucu faktörlerin belirlenmesi ve çocuğun tam bir gözlemi yapılmalıdır. Dil ve konuşma becerileri açısından %25 oranında bir gecikme olması ayrıntılı değerlendirme ve izlem gerektirir. Dil gecikmesi açısından kırmızı bayraklar Tablo 2.3'te belirtilmiştir (15). Pediatri kliniklerinde ve dil konuşma terapisi bölümlerinde hızlı değerlendirmeler için çeşitli tarama yöntemleri mevcuttur. Denver Gelişimsel Tarama Testi II, Ankara Gelişim Tarama Envanteri, Bayley III Gelişimsel Tarama Ölçeği, Okul Öncesi Dil Ölçeği-5, Ankara Artikülasyon Testi, Peabody Resim Kelime Testi ve ebeveynler tarafından da doldurulabilen Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) gibi araçlarla çocuğun gelişimsel ve bilişsel düzeyi belirlenmelidir.

Okul öncesi çocukların tanıdık olmayan kimseler tarafından konuşma anlaşılabilirliği seviyesini değerlendirmek için şu formül kullanılır:

$$\text{Yaş}/4 \times 100 = \text{yabancılar tarafından anlaşılma yüzdesi}$$

1 yaşındaki çocuk = Konuşmasının 1/ 4'ü ya da %25'i anlaşılmalı

2 yaşındaki çocuk = Konuşmasının 2/ 4'ü ya da %50'si anlaşılmalı

3 yaşındaki çocuk = Konuşmasının 3/ 4'ü ya da %75'i anlaşılmalı

4 yaşındaki çocuk = Konuşmasının 4/ 4'ü ya da %100'ü anlaşılmalı (3).

4 yaşından büyük olan ve konuşma anlaşılabilirlik oranı %66'dan düşük olan her çocuk müdahale açısından aday olarak düşünülmelidir (62).

Tablo 2.3. Dil Gecikmesi Açısından Kırmızı Bayraklar

Yaş	Gelişim basamağı
6 ay	Agulamanın olmaması
10 ay	Babıldamanın olmaması
12 ay	Basit hareketlerin olmaması (bay bay yapma, kucağa alınmak için sarılma)
18 ay	“anne ve baba” dan başka kelimenin olmaması Basit komutları anlamaması İstediği şeyi işaret edememesi
24 ay	Kelime sayısının 50'den az olması 2 kelimeden oluşan cümlesinin olmaması Konuşmasının <%50 anlaşılır olması
36 ay	3 kelimeli cümlesinin olmaması Konuşmasının <%75 anlaşılır olması
4-5 yaş	Basit hikaye anlatamaması

2.1.4.5. Diğer Testler

Konuşma ya da dil gecikmesinden şüpheleniliyorsa, öyküde duyma ile ilgili bir sorun belirtilmiyorsa bile çocuk öncelikle bir odyolojik muayeneden geçmelidir. Hafif düzeydeki işitme kayıpları bile dil gecikmesine neden olabilir ve bu düzeydeki bir kayıp yenidoğan işitme taramasında yakalanamamış olabilir. Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili şüpheler varsa, bir OSB tarama ölçüğü genel ya da dile özgü bir gelişimsel taramaya dâhil edilmelidir.

Dil bozukluğundan şüphelenilen ve dil tarama testinden geçemeyen bir çocuk işitme testine ek olarak dil-konuşma terapisti tarafından değerlendirilmek üzere bir erken müdahale programına yönlendirilmelidir. Dil alanında regresyon varsa ya da diğer alanlarda da gecikme varsa gelişimsel pediatri, çocuk nöroloji, genetik, çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları gibi birçok bölümün dâhil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Dilde regresyonla seyreden spesifik hastalıklara OSB, Rett sendromu ve Landau-Kleffner sendromu (nöbetlerle birlikte giden edinilmiş afazi) örnek verilebilir (63).

İzole dil ve konuşma bozuklukları için ayrıntılı bir genetik ve nörolojik değerlendirmeye yönlendirmenin (vakaların %5'inden daha azında altta yatan neden saptanabildiği için) verimi düşüktür. Şüpheli velofaringeal yetmezlikle hipernazalite görülürse Kulak Burun Boğaz hastalıkları uzmanına yönlendirme ve 22q11.2 için Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) çalışması yapılmalıdır. Bir çocukta dismorfik bulgular ya da global gelişim geriliği varsa tam bir değerlendirme önerilir. Bu değerlendirme risk faktörleri ve bulguların değişkenliğine göre beyin görüntülemesi, elektroensefalogram, genetik ya da metabolik testleri içerebilir (64).

2.1.4.6. Tedavi

Altta yatan tanı ile ilgili bir soru işareti olsa dahi dil ya da konuşma bozukluğundan şüphelenilen bütün çocuklar mümkün olan en kısa zamanda yaşadıkları bölgede bulunan erken müdahale programına (EMP) yönlendirilmelidir. Erken müdahale, kendi yaş grubundan beklenen gelişim düzeyinden daha farklı bir gelişim göstererek risk grubunda olan veya gelişim geriliği/yetersizliği tanısı almış 0-3 yaş grubu çocuk ve ailelerine yönelik geliştirilen, çocukların gelişimlerini en üst düzeye çıkarmak için birçok disiplinin transdisipliner bir yaklaşım içinde katkı sağladığı programları ifade etmektedir. Erken müdahale, 3-5 yaşlar arasındaki gelişimsel destek gereksinimi olan çocuklar için “erken çocukluk özel eğitimi veya okul öncesi özel eğitimi”, daha sonrasında ise “özel eğitim” adı altında devam eden bir süreçtir (65).

Çocuklarda görülebilecek gecikme riskinin olabildiğince erken dönemde belirlenmesi ve gerekli erken müdahale çalışmalarına başlanması, daha sonraki

dönemlerde yaşanabilecek sorunların minimum düzeye indirgenmesinde büyük önem taşımaktadır (66).

EMP hem ebeveyn eğitimi hem de dil uyarıcı okul öncesi ortamları sağlayarak çocuğun dil deneyimlerini zenginleştirir. Ayrıca EMP'nin bir bileşeni olarak dil-konuşma terapisi de başlanabilir (38,39). Dil ve konuşma terapisi, daha fazla gecikmeyi önler ve iletişimde yaşanan zorluklar sonrası oluşan davranış bozukluklarını azaltır.

Dil ve konuşma bozuklukları tedavisinin üç bileşeni vardır:

- Nedensel
- Davranışsal
- Destekleyici

Nedensel tedavi, defektleri ve disfonksiyonları düzeltmeye ve dil sorununa neden olan faktörleri ortadan kaldırmaya odaklanır (örn; yarı damak dudak onarımı, işitme cihazları gibi).

Davranışsal tedavi, doğrudan çocuğun konuşma becerilerini geliştirmeye yöneliktir (örn; dil konuşma terapisi, ebeveynlere danışmanlık vermek vb).

Destekleyici tedavi ise dil kazanımlarını artırmayı hedefler (örn; eğitim programlarını, sosyal etkileşim ortamlarını artırmak gibi). Çocuğun bu yeni becerileri kullanmasına yardımcı olmak için aile üyeleri, bakıcılar ve eğitimcilerle işbirliği, tedavinin başarısında önemli bir faktördür.

Tedavi hedefleri çocuktaki dil konuşma bozukluğunun türüne, derecesine ve çocuğun yaşına bağlıdır. “Çocuklar İçin Özel Gereksinim Hakkında Yönetmelik Kanunu”ndan 0-3 yaş arasındaki çocuklar yararlanabilir. Okul dönemindeki çocuklar için uygulanan yöntemlerden biri kaynaştırma sınıflarıdır. Devlet okullarındaki kaynaştırma eğitimine vurgu giderek artmaktadır; özel ihtiyaçları olan çocuklar (örneğin konuşma ve dil bozuklukları) tedavi için ortamdan ayrı bırakılmak yerine sınıfta desteklenir. Bununla birlikte, kaynaştırma uygulamalarında dil bozukluğu olan çocukların ilerleme gösterdiğine dair tutarlı kanıtlar yoktur (67). Okul çağındaki çocuklar ayrıca okul rehberlik hizmetlerinden yararlanabilir. Ek hizmetler gerekirse ya

da çocuğun bulunduğu okulda bu hizmetlerin bulunmaması durumunda, ayaktan tedavi merkezlerine başvurulabilir.

Terapiye ek olarak dili uyarıcı aktivitelere odaklanan ebeveyn eğitimleri gereklidir. Özellikle izole konuşma gecikmesi olan ve uyaran eksikliğinin olduğu çocuklar için yapılandırılmış/teşvik edici çocuk bakım merkezleri, okul öncesi programlar (kreş/anaokulu) ya da anne-çocuk günleri gibi etkinlikler faydalı olacaktır. Erken dönemde dil gecikmesi olan bir çocuk okuma, yazma, yabancı bir dil öğrenme ya da uygun sosyal etkileşimleri öğrenme konusunda zorluk çekebilir (68, 69). Dilin gelişimsel olarak teşviki ve erken tanı ve müdahale, dil ve konuşma bozuklukları açısından uzun dönemde işlevsel açıdan büyük yararlar sağlayacaktır.

2.2. ENDOKRİN BOZUCULAR

2.2.1. Genel Özellikler

Endokrin bozucular, endokrin sistemin işleyişini değiştiren ve bunun sonucunda sağlıklı bir organizmada veya onun gelecek neslinde sağlık sorunlarına neden olan ekzojen madde ya da madde karışımlarıdır (70).

Endokrin bozucular; hormonun yapımı, taşınması, yıkımı ve atılımını değiştirebildikleri gibi, hedef hücredeki etkilerini de değiştirebilmektedirler. Bu etkilerin bir veya birkaçı bir arada olabilmektedir. Klinikte ortaya çıkan bulgular, tüm etkilerin toplamına göre gerçekleşmektedir (71).

Endokrin bozucuların etki mekanizmaları şunlardır:

1. Hormonların yapımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
2. Hormonların taşınması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
3. Hormonların metabolizması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
4. Hormonların atılımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki
5. Hormonların hedef hücredeki etkisine benzer veya ters etki

Endokrin bozucu etkiye sahip bileşikler doğal ve sentetik endokrin bozucular olarak sınıflandırılabilir:

1. Doğal endokrin bozucular: Yarı ömürleri kısa oldukları ve dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etki oluşturmazlar. En iyi bilinenleri fito-östrojenlerdir. Fito-östrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zayıf etki gösterirler ve günlük hayatta sık olarak tüketilen besinlerde (soya fasulyesi, sarımsak, maydanoz, hububat, havuç, patates, vişne, elma ve kahve) bulunurlar. Fito-östrojenler, ancak yoğun ve çok miktarlarda alınmaları sonucunda belirgin etkiye neden olurlar (72, 73).

2. Sentetik endokrin bozucular: Bu grupta ise sentetik olarak üretilen hormonlar ve çevresel endokrin bozucular yer alır. *Sentetik yapıda üretilen hormonlar;* doğum kontrol ilaçları, hormon yerine koyma tedavileri ve bazı hayvansal besin katkı maddeleri örnek verilebilir. Bu maddeler endokrin sistemi düzenlemek amacıyla üretilmişlerdir. *Çevresel endokrin bozucular;* endüstride, tarımda ve günlük yaşamda kullanılan tüketim maddelerinde bulunan kimyasallar ve farklı çevresel kirleticilerdir (52, 53).

Başlıca çevresel endokrin bozucular içinde; poliklorlu bifeniller (PCB), dioksinler, furanlar, pestisitler (böcek ilaçları, bitki ilaçları, mantar ilaçları, parazit ilaçları, ftalatlar (di-(2-etilhekzil) ftalat, butil benzil ftalat, di-n-butil ftalat, di-n-fenil ftalat, di-hekzil ftalat, di-propil ftalat, diklorohekzil ftalat, dietil ftalat), ağır metaller (kurşun, civa, kadmiyum, arsenik, uranyum), bisfenoller, etan dimetan, sulfonat, metanol, benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol gibi kimyasallar sayılabilir (72, 74).

Endokrin bozucu farklı bileşikler benzer etkiye neden olabilirken, aynı bileşiğin birden çok etkisi de görülebilir. Bazılarının etki mekanizmalarına örnek verecek olursak (75);

- **Östrojenik etki:** Dikloro difenil trikloroethan (DDT), dieldrin, endosülfan, metoksiklor gibi böcek ilaçları, PCB, alkilfenoller, ftalatlar, mikotoksinler, fito-östrojenler
- **Anti- östrojenik etki:** Dioksinler, PCB, fito-östrojenler
- **Anti-androjenik etki:** Ftalatlar, DDT, vinklozolin (bir tür fungusit)
- **Anti- tiroid etki:** PCB, dioksinler
- **Anti- progestin etki:** PCB, DDT

Endokrin bozucu kimyasalların organizmaya olan etkisi maruz kalma yaşına (fetüs, bebeklik, ergenlik, erişkin dönem), maruziyet sonrası geçen süreye, farklı maddelerin karışım etkisine, doz-yanıt dinamiklerinin değişkenliğine ve nesilden nesile aktarılabilen epigenetik etkilerine göre değişir (76).

Endokrin bozucuların başta üreme sistemi olmak üzere vücutta birçok sistem üzerine bildirilen olumsuz etkileri mevcuttur. İnsanlardaki üreme sistemi üzerine bildirilen etkileri Tablo 2.4'te belirtilmiştir (77). Ayrıca birçok çalışmada obezite, metabolik sendrom, diyabet, erken puberte, prematür telarş, jinekomasti, prostat, meme ve over gibi endokrin kanserler, teratojenik etkiler, tiroid hormon bozuklukları, alerjik semptomlar ve astım, otoimmün hastalıklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, öğrenim güçlüğü risklerinde artış belirtilmiştir (9, 10, 71, 74, 75, 77, 78).

Tablo 2.4. Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Dişi	Erkek
Kuşkulu genitalya	Kuşkulu genitalya
Hipoplastik ve atrofik uterus	Hipospadias
Yenidoğanda hemarajik over	İnmemiş testis
Ovaryumda folikül atrezisi	Ektopik testis
Uterus ve over ağırlığının artması	Testis atrofisi
İnfertilite	Sperm morfoloji ve hareket bozuklukları
Spontan abortus	İnfertilite
Ektopik gebelik	Epididimal kistler
Prematür doğum	
Vajinal adenozis	

Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler Çevre Programı'nın işbirliği ile 2012'de gerçekleştirilen "The State of the Science of the Endocrine Disrupting Chemicals" raporuna göre 800'e yakın kimyasal maddenin hormon reseptörlerine, hormon sentezine veya hormon dönüşümüne olan etkisinin bilindiği ya da bundan şüphenildiği, bununla birlikte bu kimyasalların sadece küçük bir kısmının sağlam organizmalardaki endokrin ve diğer sistemlerdeki etkilerini tanımlayabilen testlerin

araştırıldığı ve buna yönelik daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bu maddeler arasında yer alan endokrin bozuculardan biri de ftalatlardır (70).

2.3. FTALATLAR

Ftalatlar, ftalik asidin diesterleri olup (1,2- benzendikarboksilik asit) endüstride çözücüler, plastikleştiriciler ve polivinil klorür (PVC) plastikler ya da kişisel bakım ürünlerinde katkı maddesi olarak kullanılan sentetik organik kimyasallardır (79). Ticari uygulamalarda ürünlere özgün nitelikler katmak adına 25'ten fazla ftalat kullanılmaktadır. En çok kullanılan 10 ftalat di-(2-etilhekzil) ftalat (DEHP), dibutil ftalat (DBP), dimetil ftalat (DMP), dietil ftalat (DEP), diizobutil ftalat (DiBP), benzilbütül ftalat (BzBP), disiklohekzil ftalat (DCHP), di-n-oktil ftalat (DnOP), di-izononil ftalat (DiNP) ve di-izodesil ftalat (DiDP)'tır. PVC plastiklere, esneklik kazandırmak amacıyla katkı maddesi olarak DEHP'nin eklenmesi ftalatları dünya çapında popüler hale getirmiştir. PVC'ye ftalat eklenmesi sadece esneklik değil aynı zamanda işlenebilirlik ve dayanıklılık da kazandırır. PVC ürünlerin neredeyse %50'si (ağırlık olarak) ftalattan oluşmaktadır (80).

Günümüzde ftalatlar inşaat malzemeleri, otomotiv parçaları, tıbbi cihazlar, gıda ambalajları, kozmetikler, oyuncaklar, diş kaşiyıcıları, yapıştırıcılar, boyalar, döşemeler, yağlayıcılar, saç spreyleri, şampuanlar, sabunlar, tırnak cilaları ve deterjanlar gibi birçok üründe kullanılmaktadır (7, 81). Yıllık küresel üretim 2006'da 5,2 milyon ton (82) ve 2015'te yaklaşık 8 milyon ton olarak bildirilmiştir (83). Ftalatlar buldukları ürünlerden buharlaşma, süzülme ya da aşınma yoluyla çevreye karışan ve toz, toprak, hava ve su dâhil birçok ortamda ölçülebilen çevresel kirleticilerdir (7).

Ftalatların üreme sistemi ve gelişim üzerine toksik etkileri vardır (84). Hayvan çalışmalarında ayrıca böbrek ve karaciğer yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler bildiren, tiroid sinyal yolağını, immun fonksiyonları ve metabolik hemostazı bozucu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (74, 85, 86). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu DEHP'yi muhtemel ve BzBP'yi de olası karsinojen olarak sınıflamıştır.

Ftalatlara maruziyet esas olarak ağız yoluyla, inhalasyon ve dermal emilim üzerinden olmaktadır (87). Tablo 2.5'te Amerika'da yapılan bir çalışmada ftalatların

yaş grubu ve etkilenim yollarına göre tahmini hesaplanan günlük alım miktarları gösterilmektedir (80). İnsan biyoizlem çalışmalarında ftalatlar serumda, ftalat metabolitleri ise idrar, semen ve anne sütünde ölçülmüştür (88-90). Ftalat maruziyetini insanlarda oksidatif stres ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (91, 92). Bazı çalışmalarda ise prematür telarş, endometriosis, düşük semen kalitesi, testosteron seviyelerinde azalma, obezite, diyabet ve meme kanseri ile ftalat arasında ilişki kurulmuştur (93-97). Ftalatların fetal gelişim ve üreme üzerine olan önemli etkilerinden biri de ftalat sendromu olarak adlandırılan testiküler disgenezistir (98).

1999'da Avrupa Birliği tarafından 2008'de de Amerika'da 6 ftalatın (DiNP, DEHP, DBP, BzBP, DiDP, and DnOP) çocuk oyuncaklarında kullanımı yasaklanmıştır. Ancak başta Çin ve Hindistan olmak üzere dünyanın birçok yerinde oyuncaklarda kullanılmaya kontrolsüz bir şekilde devam edilmektedir. Ayrıca çocuklar birçok kozmetik ürün, PVC içeren okul araç gereçleri, yağmurluk, şemsiye, çanta, bot, yumuşak plastik ayakkabılar gibi günlük eşyalarla ftalatlara maruz kalmaya devam etmektedir (80).

Tablo 2.5. Ftalatların Yaş Grubu ve Maruziyet Yollarına Göre Tahmini Hesaplanan Günlük Alım Miktarları ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)

Maruziyet Yolu	Toz-Oral alım	Toz-Dermal yol	Kişisel Bakım Ürünleri-Dermal yol	Diyet	Kapalı alan-inhalasyon
Bebeklik (<1 yaş)	1,12	0,001	0,0095	-	0,845
Oyun çağı (1-3 yaş)	1,7	0,0008	0,0059	-	0,423
Çocukluk (3-11 yaş)	0,468	0,0006	-	4,68	0,203
Ergenlik (11-18 yaş)	0,291	0,0005	-	-	0,089
Erişkin (>18 yaş)	0,233	0,0002	0,013-0,49	1,03	0,07

“-”: rapor edilmemiş.

Ftalatlar düşük moleküler ağırlıklı (ester yan zincirleri 1-4 karbon içerenler; DMP, DEP ve DBP) ve yüksek moleküler ağırlıklı (ester yan zincirleri 5 ya da daha fazla karbon içerenler; DEHP, DiNP, DiDP ve BzBP) olarak gruplandırılabilir. Yüksek molekül ağırlıklı olanlar PVC polimerleri içeren plastiklerde, vinil zemin ve duvar kaplamada, gıda paketlenme ve işleme malzemelerinde, vinil oyuncaklar, yapı ürünleri ve tıbbi aletlerde bulunur. Düşük molekül ağırlıklı ftalatlar ise sıklıkla kişisel bakım ürünleri (kozmetik ürünler; parfüm, şampuan, saç spreyi, losyon, oje gibi), boyalar, deterjanlar, yapıştırıcılar, enterik kaplı bazı ilaçlarda kullanılır. (99).

Her geçen gün üretimi artan ve günlük hayatta sıklıkla karşılaştığımız, insan sağlığı üzerine olumsuz birçok etkisi bildirilmiş olan ve biyoizlem çalışmalarında en çok dikkati çeken ftalatların başında DEHP ve DBP gelmektedir.

2.3.1. Di-(2-etilhekzil) Ftalat

Di-2-etilhekzil ftalat (DEHP), plastik ürünleri esnek hale getirmek için polimer ürünlerde plastikleştirici olarak kullanılan ftalatlar sınıfının en çok bilinen üyesidir. DEHP bis (2-etilhekzil) ftalat ya da dioktil ftalat (DOP) olarak da isimlendirilir. Bu renksiz, visköz ve lipofilik sıvı boya sökücüler, benzin ve yağlarda suda olduğundan daha fazla çözünür ve neredeyse hiç kokusu yoktur (100). 1933'te plastikleştirici olarak ilk sentezlenen ve ticarete en çok kullanılan (101) ftalatlardan biri olan DEHP dünya çapında yılda 2 milyon tondan fazla üretilmektedir (11).

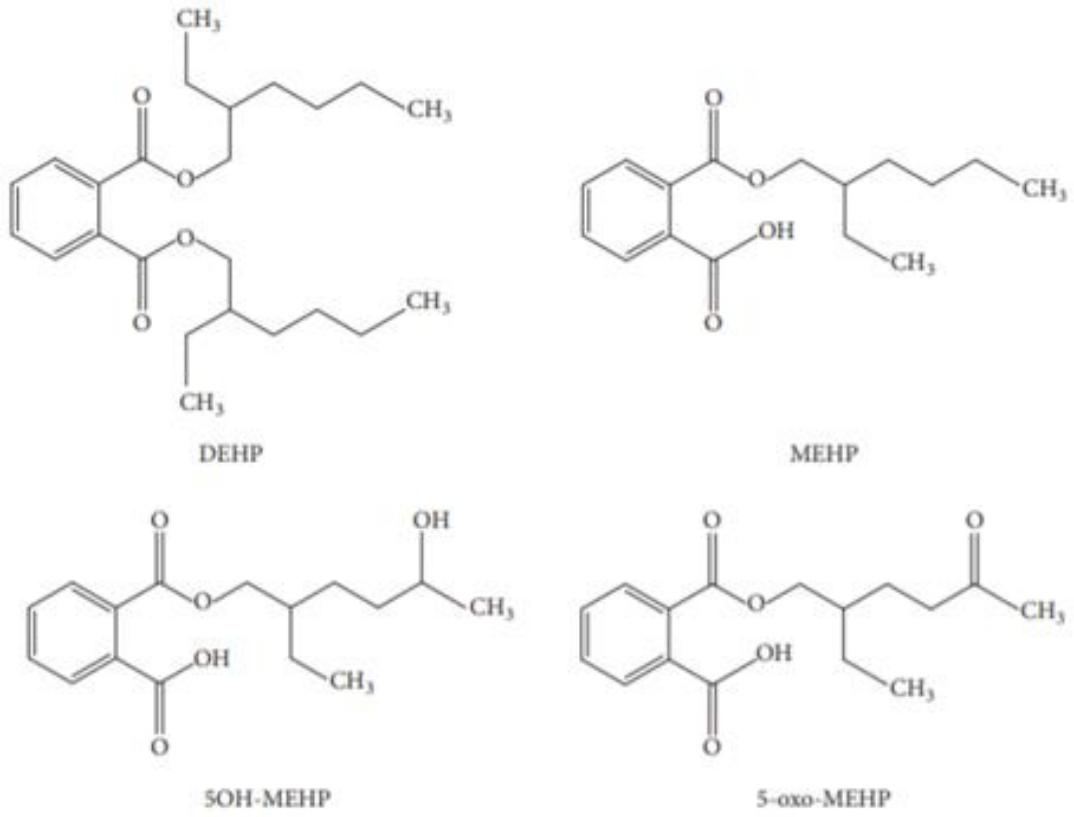
DEHP, 390.56 g/mol'e eşit bir molekül ağırlığına ve $C_{24}H_{38}O_4$ kimyasal formülüne sahip bir benzen-dikarboksilik asit halkasına bağlı bir çift sekiz karbonlu esterden oluşur. DEHP, birçok üründe plastikleştirici olarak, özellikle intravenöz (IV) serum torbaları ve tüpleri, umbilikal arter kateterleri, kan torbaları ve infüzyon tüpleri, enteral beslenme torbaları, nazogastrik tüpler ve periton diyaliz torbaları gibi tıbbi cihazlarda kullanılır ve paketlenmiş yiyecek ve içecek gibi çok çeşitli tüketim ürünleri, oyuncak ve bebek ürünleri (102) gibi yumuşak plastik ürünlerde, mobilya döşemeleri, şilteler, duvar kaplamaları, yer karoları ve vinil yer kaplamaları dâhil inşaat ve mobilya malzemeleri, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılır (103, 104). DEHP üretim, kullanım ve imha edilme safhalarının hepsinde doğaya da karışmaktadır. Salındığı yerde etrafa çok fazla yayılmadan toprağa güçlü bir şekilde tutunur. Bu

nedenle önemli bir kısmı yiyeceklerde, oda havasında, arabaların içinde ve toprakta bulunmaktadır. Havadaki toz parçacıklarına bağlanabilir ve serbest kaldığında toprağa geri taşınıp yavaşça yeraltı sularına süzülür (105). Çevrede yaygın olarak bulunmasından dolayı, insan nüfusunun DEHP'ye sürekli maruz kalmasıyla ilgili endişeler giderek artmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar, DEHP'nin et, yağ ve süt ürünleri gibi lipit bakımından zengin ürünlerde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabileceğini göstermiştir ($\geq 300 \mu\text{g}/\text{kg}$). Son çalışmalar, önemli bir besin kaynağı olan ekmeğin, genel yetişkin popülasyonda toplam %31.4 oranında ftalat maruziyetine katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Amerikan Çevre Koruma Ajansı $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ değerindeki referans dozun hepatomegali riski oluşturduğu ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi ise $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozun testis toksisitesine yol açabileceğini bildirmiştir (11).

Di-(2-etilhekzil) Ftalatın Biyotransformasyonu ve Atılımı:

İnsanların DEHP etkilenimi, oral, dermal, inhalasyon ya da intravenöz yolla (tıbbi ekipmanlar) olabilmektedir (106, 107). Vücuda alımından sonra diester ftalatlar iki aşamada metabolize edilir; ilk basamak hidroliz, ikinci basamak konjugasyondur. İlk basamakta diester ftalat, bağırsakta ya da diğer dokularda bulunan lipaz ve esterazların katalizlediği bir reaksiyonla primer metaboliti olan monoester ftalata hidrolize olur. DEHP'nin ikincil oksidasyon metabolitleri ise mono-(2-etil-5-hidrohekzil) ftalat (5OH-MEHP), mono-(2-etil-5-oksohekzil) ftalat (5-oxo-MEHP), mono-(2-ethyl-5-karboksipentil) ftalat (5cx-MEPP), ve mono-[2-(karboksimetil)hekzil] ftalat (2cx-MMHP)' tır (Şekil 2.1) (108). İnsan CYP2C9(*)1 ve CYP2C19, 5OH-MEHP ve 5-oxo-MEHP metabolitlerini üreten başlıca CYP izoformları iken, sadece insan CYP2C9(*)1 ve 2C9(*)2, MEHP'den 5cx-MEPP üretebilir (109).



Şekil 2.1. Di-(2-etilhekzil) ftalat ve ana metabolitleri

Hayvan çalışmalarında DEHP hidrolaz aktivitesi, pankreas, bağırsak mukozası, karaciğer, böbrekler, akciğerler, deri, testisler ve plazma gibi çeşitli dokularda tespit edilmiştir (105). Ksenobiyotikler için bu adım çoğu durumda bir detoksifikasyon sağlarken, bu durum ftalatların monoester olarak daha biyoaktif hale gelmesine yol açar. Metabolizmanın ikinci fazı olan konjugasyon, hidrofilik glukuronid konjugatını oluşturmak için genellikle üridine 5' difosfoglukuronil-transferaz enzimi tarafından katalize edilir ve böylece konjugatlar kolayca idrara atılır. DEHP, tüm alım yollarından sonra yoğun bir şekilde metabolize edilir ve farklı oksidasyon reaksiyonları ile nihayetinde idrarla elimine edilen mono-2-etilhekzil ftalat (MEHP) formuna dönüştürülür. DEHP'nin %67'si ilk 24 saatte beş ana metabolit olarak ve %3,8 lik başka bir kısmı ikinci gün dört ana metabolit olarak böbrek atılımı ile elimine edilir (Tablo 2.6) (107).

Tablo 2.6. Di-(2-etilhekzil) Ftalatın Böbreklerden Atılımı

DEHP'nin %67'si 24 saatte beş ana metabolit olarak vücuttan atılır.	DEHP'nin %3.8'i dört ana metabolit olarak ikinci gün atılır.
<ul style="list-style-type: none"> • 2-Etil-5-hidroksi-hekzil ftalat (%23.3) • 2-Etil-5-karboksi-pentil ftalat (%18.5) • 2-Etil-5-oksi-hekzil ftalat (%15) • Mono-2-etil-hekzil ftalat (%5.9) • 2-Karboksi-metil-hekzil ftalat (%4.2) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-Karboksi-metil-hekzil ftalat (%1.6) • 2-Etil-5-karboksi-pentil ftalat (%1.2) • 2-Etil-5-hidroksi-hekzil ftalat (%0.6) • 2-Etil-5-oksi-hekzil ftalat (%0.4)

DEHP'nin klirensini değerlendirmek için yapılan çalışmalar başta sadece MEHP'yi biyobelirteç olarak kabul etti. Ancak MEHP aslında en kısa yarı ömür eliminasyonu ile orijinal DEHP'nin %10'undan daha azını temsil eden sınırlı bir metabolittir. Böbrekten eliminasyon zamanını değerlendirmek için daha uzun yarı ömürlü metabolitler olan 5-cx-MEPP ve 2-cx-MMHP biyobelirteç olarak daha iyiyken, DEHP'ye kısa süreli maruziyetleri değerlendirmede 5-OH-MEHP ve 5-okso-MEHP iyi birer belirteçtir (107).

Vücuttaki atılım yollarıyla ilgili olarak MEHP ayrıca insan terinde de tespit edilmiştir, bu da terlemenin DEHP'nin eliminasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (110). Yine safra sekresyonu ile ince bağırsağa geçen metabolitler yeniden emilerek DEHP'den türetilmiş ftalatların enterohepatik dolaşımına neden olur. Dışkıdaki atılımı ise, DEHP metabolitlerinin biliyer sekresyonundan kaynaklanır (105). Ayrıca DEHP'nin plasental geçişi, amniyotik sıvıda, kord kanında ve anne sütünde ölçülebilen düzeyleri gösterilmiştir (111, 112).

DEHP metabolizması ve atılımı üzerine yapılan bazı erişkin ve çocuk çalışmalarında, çocukların DEHP 'ye maruziyeti erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durumun hem çocukların birçok şeyi ağızlarına götürme davranışı hem de vücut yüzey alanı başına daha fazla gıda alımından kaynaklandığı varsayılabilir (106). Ayrıca çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek DEHP oksidatif metabolit konsantrasyonlarının bulunması, çocuklarda artmış oksidatif metabolizmayı gösterebilir (111).

2.3.2. Dibutil Ftalat

Dibutil ftalat (DBP), sert plastikleri yumuşak hale getirmek için yaygın olarak kullanılan düşük moleküler ağırlıklı ftalatlardan biridir. Plastikleştirici bileşimlerin esnekliğini artırmak için genellikle daha yüksek moleküler ağırlıklı ftalatlarla birlikte kullanılır (113). Di-n-butil ftalat (DnBP) olarak da isimlendirilir. Kimyasal formülü $C_{16}H_{22}O_4$ 'tür ve moleküler ağırlığı 278.35 g/mol'dür. DBP, doğada bulunmayan, kokusuz, renksiz veya hafiften sarı renkli yağlı bir sıvıdır (114).

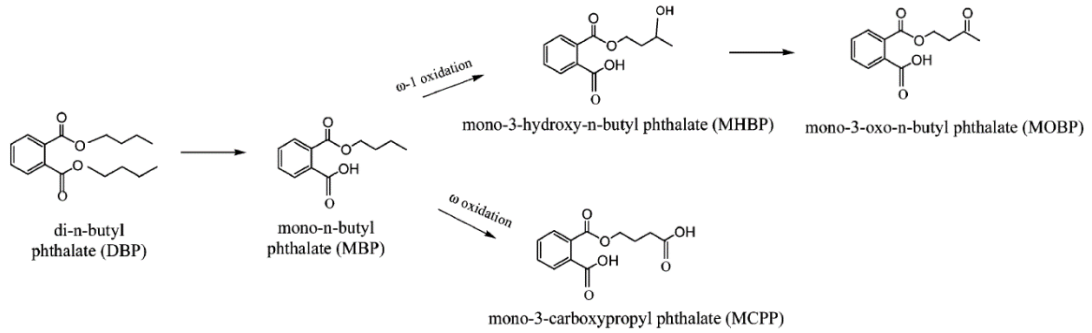
DBP'nin en çok kullanıldığı plastikler polivinil klorür plastikler ve nitroselüloz lakelerdir. Bu plastikler günlük hayatta kullandığımız boya, tutkal, yer karoları, mobilyalar, duş perdeleri, yağmurluklar, oyuncaklar, yiyecek paketleri, araba iç mekânları, vinil kumaşlar, böcek kovucular, saç spreyi, nemlendirici, oje gibi kozmetikler ve roket yakıtı gibi birçok ürünün yapımında kullanılır (114, 115). DBP ayrıca ilaçların ve gıda takviyelerinin enterik kaplamasında kullanılır (116).

DBP'ye maruziyet gıdalar, su, hava ve DBP içeren tüketici ürünlerinin kullanımını yoluyla olmaktadır (113). Maruziyetin büyük çoğunluğu gıdalar ve hava kaynaklıdır. DBP havaya toz parçacıklarına yapışarak karışır. Havada genellikle birkaç gün içinde parçalanır, ancak toza yapışmışsa toz parçacıklıkları ile birlikte rüzgârın da etkisiyle uzak mesafelere ve toprağa taşınabilir. Kapalı ortamlarda (ev, ofis gibi) açık havaya göre daha yüksek oranda bulunur. Ayrıca insanların kullandığı DBP içeren bazı plastiklerin de çevreye atılmasıyla toprağa karışır. Suda ve toprakta, DBP bakteriler tarafından parçalanır. Bu parçalanmanın ne kadar süreceği ortam sıcaklığı başta olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. DBP sıcakta soğuğa göre daha hızlı parçalanır. Bu süreç bir günde olabileceği gibi bir ayı da bulabilir. Dibutil ftalat toprakta parçalanmazsa, yeraltı sularına girebilir, kuyuları ve bazı içme su kaynaklarını kirletebilir (114).

Dibutil Ftalatın Biyotransformasyonu ve Atılımı:

Hem insanlarda hem de kemirgenlerde DBP, metaboliti olan hidrolitik mono-ester mono-butil ftalata (MBP) hızlıca metabolize olur. Bu dönüşümler bağırsaktaki ve parankimdeki lipazlar ve esterazlar tarafından katalize edilir (101) ve serbest veya glukuronid konjuge formlarında idrarla atılır. Bununla birlikte sıçanlarda yapılan

çalışmalarda MBP'nin oksidatif metabolitleri olan mono-3-okso-n-butil ftalat (MOBP), mono-3-hidroksi-n-butil ftalat (MHBP) ve mono-3-karboksipropil ftalat (MCPP) idrarda gösterilmiştir (Şekil 2.2) (113). MBP, plazma, embriyo, plasenta ve amniyotik sıvıda saptanan majör metabolittir (117). Epidemiyolojik çalışmalarda DBP'ye maruziyetin biyobelirteçi olarak MBP kullanılmaktadır. Amerika'daki genel popülasyonun temsili örneklerinden analiz edilen idrar örneklerinin %99'undan fazlasında tespit edilmiştir (118). Bu veriler, DBP'ye maruziyetin ne kadar yaygın olduğunu göstermekle birlikte demografik ve yaşam tarzı faktörlerinin farklılığına göre miktarlar değişebilir. Özellikle, enterik kaplamalarında DBP içeren ilaçlarla tedavi edilen hastalar gibi bazı popülasyonlarda, MBP'nin idrar konsantrasyonları genel popülasyondan birkaç kat daha yüksektir (119, 120).



Şekil 2.2. Sıçanlarda ve insanlarda önerilen di-n-butil ftalat metabolizması

2.3.3. Ftalatların Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri

Fetüsler, bebekler ve küçük çocuklar büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek maddelere son derece duyarlıdır. Çevresel maruziyetlerin hem dozu hem de zamanlaması, potansiyel toksisitenin belirlenmesinde kritik faktörlerdir. Ftalatlar endokrin bozucu kimyasallar olduğu için vücuttaki çeşitli endokrin aksları olumsuz etkileyebilir. Ftalatların in vitro, in vivo ve hayvan çalışmalarında antiandrojenik ve olası östrojenik etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle gelişen fetusta ve küçük çocuklarda endokrin sistem aracılığıyla üreme üzerine ve nörogelişimsel etkilerini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (9).

Bilinen antiandrojenik ve olası östrojenik özellikleri göz önüne alındığında bazı gelişim dönemleri toksisite açısından özellikle önemli olabilir. Gelişmekte olan

fetus, konjenital adrenal hiperplazi gibi artmış androjenlerin dişi fetus üzerine maskülinizan etkilerinin gösterildiği sendromlarda kanıtlandığı üzere hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklere son derece duyarlıdır. Yenidoğan döneminde, yaklaşık 2 ila 3 aylıkken olan testosteron dalgalanması hem erkekler hem de kızlarda normal genital gelişim için son derece önemlidir. Ek olarak, puberte başlangıcı için kızlarda ve erkeklerde sırası ile östrojen ve androjenin hormonal dalgalanmaları gerekir (9).

Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde ftalat maruziyetinin yolları gelişim basamaklarıyla ilişkilidir. Çocukların gelişim sürecinde kazanılan, nesneleri elden ağza götürme aktiviteleri, mobilite, kişisel bakım/hijyen uygulamaları, diyet alışkanlıkları ve eşlik eden sağlık durumları bu maruziyeti belirleyecektir. Bu durumun dikkate alınması ebeveynlere potansiyel maruz kalma kaynakları hakkında verilen tavsiyeler açısından önemlidir. DMP, DEP, BBzP, DiNP ve DiDP maruziyeti açısından genel tüketim ürünleri ve kapalı alan havası asıl kaynakları oluştururken; DEHP ve DBP'nin ana kaynağı gıdalar ve gıdaların temas ettiği malzemelerdir. Bebekler ve küçük çocuklar, birim vücut kitleleri başına artmış gıda/su gereksinimleri, el-ağız aktiviteleri ve ventilasyon hızlarından dolayı daha yüksek miktarlarda ftalatı vücutlarına alırlar (121).

Birçok çalışmada ftalat etkilenimlerinin düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum (122, 123), artmış vücut kitle indeksi ve bel çevresi (124), anogenital mesafenin azalması, kriptorşidizm, hipospadias, düşük semen kalitesi (90, 125), prematür telarş (93), pubertal jinekomasti (126), allerji ve astım semptomları (127), kognitif ve davranışsal sorunlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (128, 129), otizm (130), zeka katsayısında (IQ- intelligence quotient) düşüklük (131) ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

2.3.4. Ftalatların Nörolojik Sistem Üzerine Etkileri

Global biyoizlem çalışmalarının ftalat maruziyeti verilerine göre çoğu ftalat metabolitinin plasental bariyeri geçerek amniyotik sıvıda da bulunması bu maruziyeti fetusa ilettiğini göstermektedir (132). Ftalatların antiandrojenik özellikleri aracılığıyla başta erkek üreme sistemi olmak üzere androjene bağlı gelişme ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Erkek genitallerindeki bu tür değişiklikler ftalatların fetal gonadal testosteron sentezini baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir (133). Antiandrojenik ftalatların testosterona bağımlı beyin gelişimini bozduğu ve prenatal maruziyet ile cinsiyete bağılı nörogelişimsel dönemler arasında ilişkiler rapor edilmiştir (134). Birçok çalışma, prenatal dönemdeki idrar ftalat metabolit düzeyleri ile çocuklardaki nörogelişim, davranışsal, zihinsel ve psikomotor gelişim, yenidoğan ve bebeklik dönemi nörolojik durumu ve dil gelişimi arasında ters ilişki bulmuştur (8).

Ftalatların çocukların nörogelişimi üzerine etkilerinin altında birden çok mekanizma olabilir. Ftalatlar (135);

1. Nöronal gelişim sırasında nörotransmitter sistemini engelleyebilir. Bazı çalışmalar, düşük doz ftalat maruziyetinin kemirgenlerdeki mezensefalonda bulunan dopaminerjik nöronların sayısını, tirozin hidroksilaz immünreaktivitesini ve biyosentetik aktiviteyi azaltabileceğini göstermiştir.

2. Tiroid hormonlarının etkilerini hormon sentez proteinleri, deiyodinazlar ve reseptörler ile etkileşim yoluyla değiştirerek bilişsel gelişimi dolaylı olarak etkileyebilir. Bazı çalışmalar düşük doz ftalat maruziyetinin çocuklarda, gebelerde, ergenlerde ve yetişkinlerde değişen tiroid aktivitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Maternal veya neonatal hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm ise çocukların bilişsel süreçlerini kalıcı olarak etkiler.

3. Nöral tüp gelişimi sırasında ve hücrel proliferasyonda rol oynayan peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR'lar) üzerine olan etkisi ile olabilir. Ftalatlar, nörodejeneratif süreçte sinyal transdüksiyonunu değiştirerek PPAR'ları aktive edebilir.

4. Hafıza ve yön bulmada beyin önemli bir parçası olan hipokampusu etkileyebilir. Postnatal dönemdeki sıçanlarda DEHP maruziyeti erkeklerde hipokampal atrofi ile ilişkilendirilirken bu etki dişi sıçanlarda görülmemiştir (136).

5. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üzerinden etkisini gösterebilir. BDNF, mevcut nöronların hayatta kalmasında kritik rol oynayan, yeni nöronlar ve sinapslarının gelişmesini ve farklılaşmasını sağlayan bir proteindir. Düşük doz DEHP maruziyetinin (10 mg/ kg), erkek sıçanlarda dorsal hipokampal BDNF ekspresyonunu azaltma yönünde etkilediği gösterilmiştir. DEHP'ye maruz kalan erkek sıçanlarda

dendritik dalların yoğunluğunun azaldığı gözlenmiştir. BDNF dendritik büyüme için önemli olduğundan ve nöronlar arasında sinaptik bağlantılar kurduğu için, DEHP maruziyeti sonucu BDNF ekspresyonunu azaltan altta yatan bir mekanizma olabilir (136).

Ftalat maruziyeti ile çocuklardaki nörogelişimsel sorunlar üzerine son dönemde yapılan çalışmaların sayısı giderek artmakta iken dikkat çeken konulardan biri de henüz sınırlı sayıda çalışma yapılan, ftalatların çocuklardaki dil ve konuşma gelişimine olan etkisidir.

2.3.5. Ftalatlar ve Konuşma Gecikmesi

Nörogelişim sürecini öngören önemli belirteçlerden biri dil gelişimidir. Erken çocukluk dönemindeki dil ve konuşma gecikmesinin, çocukların ilerideki akademik başarısını etkileyen ve özel eğitim gereksinimini belirleyen bir faktör olduğu gösterilmiştir (4). Bu nedenle nörogelişimsel bozukluğun önemli bir göstergesi olarak konuşma gecikmesinin erken dönemde tanınması ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi önemlidir.

Amerika ve İsveç'teki iki farklı kohort grubunda birlikte yürütülen bir çalışmada annelerin gebeliğinin ilk trimesterinde bakılan idrar ftalat düzeyleri ile (özellikle, DBP ve BBzP) çocukların ortalama 30 aylık iken anladıkları ya da kullandıkları kelime sayısı üzerinden yapılan dil değerlendirmelerinde ters bir ilişki gösterilmiştir (8).

Yine Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada yaşları 20-36 ay arasındaki 518 çocuğun dil gelişim skorları ile gebelikteki maternal ftalat maruziyeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu prospektif çalışmada annelerden bakılan prenatal idrar DEP, BBzP ve DEHP düzeylerindeki yükseklik, erkek çocuklarda düşük dil puanları (kelime sayısı ve kompleks dil kullanımı) ile ilişkilendirilmiş ancak bu ilişki kız çocuklarında görülmemiştir (12).

Factor-Litvak ve ark (137) tarafından, okul dönemine başlayan 7 yaşındaki çocukların IQ düzeyleri ile annelerin prenatal ftalat maruziyetleri arasındaki ilişkiye baktıkları, 328 anne-çocuk çiftinin dahil edildiği çalışmada yüksek prenatal idrar

metabolit konsantrasyonları çocuklarda düşük IQ düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. DnBP ve DiBP ile algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işlem hızı arasında, DiBP ile sözel algılama (alıcı dil) ve BBZP ile algısal akıl yürütme arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki gösterilmiştir.

Jones ve ark tarafından Singapur'dan yayınlanan bir çalışmada da annelerin 26-28. gebelik haftası dönemlerinde toplanan saç örneklerinden gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile metabolom ölçümleri yapılmış, 24 aylık çocukların Bayley III Gelişimsel Tarama ölçeği ile değerlendirilen bilişsel, ince motor, kaba motor, alıcı ve ifade edici dil alanları ile saç metabolom analizi ile bakılan çok sayıdaki metabolit arasındaki ilişki incelenmiştir. Bakılan metabolitlerden biri de ftalik asittir. Çalışmada yüksek ftalat düzeyleri düşük ekspresif dil puanları ile ilişkili bulunmuştur (138).

Sonuç olarak endokrin faktörlerin nörogelişim süreci üzerinde bilinen etkileri nedeniyle çeşitli hormonların, hormon benzeri maddelerin, nörotransmitterlerin ve buna paralel olarak endokrin bozucu maddelerin konuşma gecikmesi etiyolojisinde olası rolleri araştırılmaktadır; bu konuda daha fazla kapsamlı araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çocuklarda konuşma gecikmesi ile plazma ftalat düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacı ile planlanan bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.09.2019 tarih 2019/20-10 no.lu kararı ile onaylanmıştır (Ek-1). Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje ID: 18429, Proje Kodu: THD-2019-18429) tarafından desteklenmiştir. Hasta ve kontrol grupta bulunan çocukların aileleri çalışma öncesi sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır (Ek-2). Çalışma, prospektif bir vaka kontrol çalışması olarak yürütülmüştür.

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmaya Ekim 2019 ve Şubat 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğine konuşmada gecikme ile başvuran 24-72 aylar arasındaki, altta yatan bir hastalığı olmayan, diğer gelişim basamakları yaşlarıyla uyumlu olan çocuklar dâhil edildi. Kontrol grubu olarak altta yatan bir hastalığı olmayan akut şikâyetlerle genel pediatri polikliniğine başvuran ve tüm gelişim basamakları yaşına uygun seyretmiş olan benzer yaştaki çocuklar kabul edildi. Örneklem büyüklüğü *G-power 3.0.10* programı kullanılarak, yapılan araştırmalar doğrultusunda iki grubun ölçümleri arasında geniş bir etki büyüklüğü öngörüldüğünden 0.80 etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 hata payı ile her bir grupta en az 26 kişi olmak üzere toplam en az 52 çocuk olarak belirlendi. Çalışmanın gücünü artırmak için 50 vaka ve 40 kontrol çalışmaya alındı.

Çalışma grubunun dâhil edilme ölçütleri: Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğinde izole konuşma gecikmesi tanısı almış ya da bu tanı ile izlenmekte olan, dışlanma ölçütlerine sahip olmayan çocuklar dâhil edildi.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri: Konuşma gecikmesine neden olabilecek prematürite, yapısal anomali, nörolojik, metabolik, genetik, bilişsel ya da yaygın gelişimsel bozukluklar grubundan bir hastalık olması ya da konuşma gecikmesi nedeni olarak çocuklarda uyaran eksikliği saptanması dışlanma kriteri olarak belirlendi.

Çalışma ve kontrol grubuna katılmayı kabul eden ailelerden sözlü ve yazılı onam alındı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Veri Toplanması ve Anket Formları

Ailelere fetal maruziyetlerini, prenatal, perinatal ve postnatal dönemdeki konuşma açısından risk faktörlerini ve sosyodemografik özelliklerini sorgulayan anketler uygulandı (Ek 3, 4). Bu anketler ile annelerin gebelik dönemi ve doğum sonrası fetal içeren ürünler ile teması, çocuklar içinse beslenme alışkanlıkları, varsa tıbbi müdahale ve girişimler ve ev içi muhtemel fetal maruziyet yolları yüz yüze görüşme ile araştırmacı tarafından sorgulandı.

Hastaların demografik verileri, doğuma ait bilgiler, anne sütü alıp/almadığı, anne sütü alma süresi hastanın dosyasından elde edildi ve not edilmeyen bilgiler ailelere sorularak tamamlandı. Demografik veriler; bebeğin yaşı, cinsiyeti, doğum sırası, anne ve baba yaşı, anne ve babanın sağlık durumları, eğitim düzeyleri, meslekleri, ailenin sosyoekonomik durumu ve yaşadıkları yer (kırsal/kentsel) olarak belirlendi. Ailelerin sosyoekonomik durumu Hollingshead-Redlich Ölçeği (Ek 5) ile belirlendi.

3.2.2. Gelişim Değerlendirmesi

Konuşma gecikmesi ile başvuran ve kontrol grubundaki tüm çocukların dil ve diğer alanlardaki gelişimsel değerlendirmeleri Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) (Ek 6) ile yapıldı.

Erken Gelişim Evreleri Envanteri (Ages and Stages Questionnaires-ASQ), Amerika Birleşik Devletleri'nde çok sayıda erken çocukluk eğitim programında, geniş ölçekli tarama programlarında ve araştırmalarda yaygın biçimde kullanılan, 3-72 ay arası çocukların gelişimini; iletişim, ince motor, kaba motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim alanlarında değerlendirmeye yönelik anne-babalar, çocuğa bakım veren diğer kişiler ve çocuğu tanıyan öğretmenler tarafından doldurulan bir tarama aracıdır. Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) pek çok dile çevrilmiş olup,

Türkçe versiyonunun geçerlik-güvenirlik çalışması ile duyarlılığı %94 özgüllüğü %85,5 bulunmuştur (12).

Çalışmamızda envanterin el kitabı kullanılarak, gelişim alanlarının her biri toplam 20-30 dakikalık sürede değerlendirildi.

3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Vaka ve kontrol grubundaki çocukların venöz kan örnekleri, arka ucunda plastik yapısı bulunmayan steril iğne ucu ile damlatma yöntemiyle 5 ml olarak özel hazırlanmış heparinli cam tüplere alındı (Deney tüplerinin hazırlanışı Bölüm 3.2.4'te anlatılmıştır). Kan örnekleri hemen sonra Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri deplastize amber vialler içinde -80 °C'ye transfer edilerek analiz gününe kadar saklandı.

Çalışma boyunca tüm cam malzemelerin kapaklarında bulunan plastik materyalle teması önlemek amacı ile alüminyum folyo kullanıldı.

3.2.4. Kullanılan Cam Malzemenin Plastizerden Arındırılması

Kullanılan tüm cam malzeme önce deterjanlı su ile temizlendikten sonra %10'luk nitrik asit çözeltisinde 24 saat bekletildi ve daha sonra bidistile deiyonize su ile 4 kez durulandı. Deney boyunca kullanılan cam malzeme 400°C'de 4 saat bekletilerek plastizerlerden arındırıldı.

3.2.5. Plazma Di-butil Ftalat ve Di-(2-etilhekzil) Ftalat Düzeylerinin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile Tayini

Yöntemin Esası:

Plazma örneklerinde DBP ve DEHP düzeyleri, plazmadan ortofosforik asit ve asetonitril ile ekstraksiyonu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile belirlendi (139).

Ekstraksiyon:

1. 200 µl plazma örneğine 20 µl 20 ppm DBP (nihai konsantrasyon 1 ppm) ve 20 µl 20 ppm DEHP (nihai konsantrasyon 1 ppm) eklendi.
2. Bu karışımın üzerine 400 µl NaOH (1 N), 100 µl %50 H₃PO₄ ve 800 µl asetonitril ilave edildi ve 1 dakika süreyle vorteks ile karıştırıldı.
3. Karışım 5000 rpm'de 10 dak. santrifüjlendi, 600 µl süpernatant baska bir tüpe alındı ve azot altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20°C'de saklandı.

Kromatografik Sistem:

Analiz, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanılarak yapıldı. Kromatografik sistemin özellikleri aşağıda sunulmuştur:

1. UV dedektör ($\lambda=230$ nm)
2. Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5 µm, 25 cm; 4.6 mm i.d.) (Waters, Milford, MA)
3. HPLC prekolon (ODS C18) (4 cm) (Waters, Milford, MA)
4. Mobil Faz: %0.1 ortofosforik asit ve asetonitrilden [pH 3.0, 80:20 (v/v)]
5. Mobil faz akış hızı: 1,0 ml/dk
6. Enjeksiyon hacmi: 100 µl

Yöntemin Uygulanışı ve Özellikleri:

1. Ekstraksiyon işlemi sonrası -20°C'de saklanan örnekler 300 µl %60'luk asetonitrilde çözüldü.
2. Standartlar (DEHP için 0,2, 0,5, 1, 2 ve 5 ppm; DBP 0,2, 0,5, 1, 2 ve 5 ppm) için ve örnekler 100 µl olarak HPLC'ye enjekte edildi.

Yöntemin Verifikasyonu:

DEHP için gün içi varyasyon katsayısı $9,88 \pm 0,51\%$ (%CV), günler arası varyasyon katsayısı $10,07 \pm 1,25\%$ (%CV) olarak belirlendi. Yöntemin verimi ise %79,52 olarak bulundu. DEHP kalibrasyon eğrisi için $R^2=0,999$ olarak belirlendi.

DBP için gün içi varyasyon katsayısı $0,71 \pm 0,40$ (%CV), günler arası varyasyon katsayısı $1,06 \pm 0,56$ (%CV) olarak belirlendi. Yöntemin verimi ise %81,75 olarak bulundu. DBP kalibrasyon eğrisi için $R^2=0,999$ olarak belirlendi.

DEHP ve DBP düzeyleri bu ftalatların standartlarından elde edilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

3.3. VERİLERİN ANALİZİ

Tanımlayıcı istatistik için sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve en küçük – en büyük değerler, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerler verildi. Normallik varsayımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Grupları karşılaştırmada varsayımlar sağlandığı durumda iki grup için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; varsayımlar sağlanmadığı durumda ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemeye ki kare testi kullanıldı. Çoklu regresyon analizi ile farklı özelliklerin gruplar üzerindeki etkisini gidermek amaçlandı. Sayısal değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı ise Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Analizler IBM SPSS 21.0 (Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma sonucunda elde edilen veriler aşağıda verilen alt başlıklar altında incelenmiştir.

- Çalışma ve kontrol gruplarının demografik ve tıbbi bilgileri
- Çalışma ve kontrol gruplarındaki çocukların konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından incelenmesi
- Çalışma ve kontrol gruplarının plazma DEHP ve DBP düzeylerinin incelenmesi
- Çalışma ve kontrol gruplarının ftalat ile muhtemel maruziyet yollarına göre karşılaşma sıklıklarının incelenmesi
- Maruziyet yollarına göre plazma DEHP ve DBP düzeylerinin incelenmesi

4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Tıbbi Bilgileri

Çalışma grubuna 50 izole konuşma gecikmesi olan vaka, kontrol grubuna ise yaş açısından benzer 40 sağlıklı çocuk dâhil edildi. Vaka grubunun %76'sı erkek cinsiyette olup, yaş dağılımı 39 [24 - 70] ay, kontrol grubunun %55'i erkek cinsiyette olup yaş dağılımı 43.5 [24 - 72] ay idi. Vaka ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocuklar yaş, anne ve baba yaşı, anne eğitim düzeyi, anne ve babanın sağlık durumu, kardeş sayısı, doğum sırası, doğum haftası, doğum ağırlığı, yaşanılan yer, aylık gelir düzeyi ve sosyoekonomik düzey açısından benzer bulundu ($p>0,05$). Çalışma grubunda erkekler daha fazla idi ($p=0,036$); kontrol grubunda ise baba eğitim düzeyinin ilk grupta (8 yıl) daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,049$).

Çalışma grubuna dâhil edilen vakaların %94'ü ($n=47$) Ankara'dan, %6'sı ($n=3$) başka ülke ve illerden (İtalya 1, Sakarya 1, Şanlı Urfa 1) başvurmuştur. Kontrol grubuna alınan çocukların hepsi Ankara'dan başvurmuştur. Her iki grupta da ailelerin çoğunluğu şehir merkezinde oturmakta ve dağılım açısından birbirine benzerdi (Tablo 4.1).

Fizik muayene sırasında vücut ağırlığı ortalaması (çalışma grubunda $17,00 \pm 4,13$ kg, kontrol grubunda $15,99 \pm 2,88$ kg) ve boy ortalaması (çalışma grubunda $100,82 \pm 10,19$ cm, kontrol grubunda $100,65 \pm 8,56$ cm) çalışma ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla $p=0,191$, $p=0,933$). Klinik değerlendirme için çocukların vücut kitle indeksi (VKİ) Z skorları hesaplandığında çalışma ve kontrol grupları arasında fark görülmedi ($p=0,16$).

Geçirilmiş önemli hastalıklar, operasyon ve travma öyküsü sorgulandığında çalışma grubunda vakaların 6'sı yoğun bakımda izlenme öyküsü (solunum sıkıntısı 4, Rh-Rh uyumsuzluğu nedeni ile kan değişimi 1, fototerapi 1), 4 tanesinin aynı zamanda mekanik ventilasyon öyküsü, 4'ü gözde kırma kusuru, 1'i geçirilmiş immün trombositopenik purpura, 1'i ailesel Akdeniz ateşi taşıyıcısı olduğunu, 2'si genel anestezi altında sünnet, 1'i ön kol kırığı nedeniyle ameliyat geçirdiğini bildirdi. Kontrol grubunda yer alan çocukların 5'i yoğun bakımda izlenme öyküsü (pnömoni 2, fototerapi 1, idrar yolu enfeksiyonu 1, beslenme problemi- kilo kaybı 1), 1'i talasemi taşıyıcısı, 2'si gözde kırma kusuru, 1'i kranial sinostoz öyküsü, 1'i bilateral hafif tipte işitme kaybı olduğunu, 4'ü genel anestezi altında sünnet, 3'ü adenoidektomi, 1'i bilateral ventilasyon tüpü takılma ve 1'i lakrimal kanal operasyonu geçirdiğini bildirdi. Üst solunum yolu enfeksiyonu sorgulandığında çalışma grubunda 3 (%6), kontrol grubunda 7 (%17,5) çocuğun yılda 6 kez ve üzeri enfeksiyon geçirdiği bildirildi ($p=0,102$). Travma öyküsüne (pusetten, sandalyeden, yataktan vb düşme) baktığımızda çalışma grubunda 10 (%20), kontrol grubunda 7 (%17,5) çocukta bildirildi ($p= 0,763$).

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler	Grup		p
	Çalışma	Kontrol	
Cinsiyet n (%)			
Kız	12 (24.0)	18 (45.0)	0,036
Erkek	38 (76.0)	22 (55.0)	
Yaş (ay)**	39 [24 - 70]	43.5 [24 - 72]	0,199
VKİ Z skoru n (%)			
<-2 SD	3 (6)	1 (2.5)	0,16
≥-2 SD- <-1 SD	6 (12)	4 (10)	
≥-1 SD- <1 SD	27 (54)	31 (77.5)	
≥1 SD- 2 SD	12 (24)	4 (10)	
≥2SD	2 (4)	0 (0.0)	
Anne Yaş*	33.6 ± 5.28	34.73 ± 5.39	0,322
Baba Yaş *	36.86 ± 4.93	37.85 ± 6.25	0,403
Anne Eğitim Düzeyi n (%)			
8 yıl	10 (20.0)	10 (25.0)	0,724
9-12 yıl	16 (32.0)	10 (25.0)	
>12 yıl	24 (48.0)	20 (50.0)	
Baba Eğitim Düzeyi n (%)			
8 yıl ^a	8 (16.0)	1 (2.5)	0,049
9-12 yıl	17 (34.0)	12 (30.0)	
>12 yıl	25 (50.0)	27 (67.5)	
Annenin Hastalık Durumu n (%)			
Yok	39 (78.0)	24 (60.0)	0,064
Var	11 (22.0)	16 (40.0)	
Babannın Hastalık Durumu n (%)			
Yok	39 (78.0)	27 (67.5)	0,263
Var	11 (22.0)	13 (32.5)	
Anne Sütü Alma Süresi (ay) n (%)			
< 6 ay	8 (16.0)	9 (22.5)	0,434
≥6 ay	42 (84.0)	31 (77.5)	
Kardeş Sayısı n (%)			
Yok	13 (26.0)	15 (37.5)	0,324
1	23 (46.0)	17 (42.5)	
2	11 (22.0)	4 (10.0)	
3 +	3 (6.0)	4 (10.0)	
Doğum Sırası n (%)			
1	18 (36.0)	20 (50.0)	0,522
2	21 (42.0)	13 (32.5)	
3	8 (16.0)	4 (10.0)	
4+	3 (6.0)	3 (7.5)	

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Sosyodemografik Özellikleri (Devamı)

Değişkenler	Grup		p
	Çalışma	Kontrol	
Doğum Haftası*	39.12 ± 1.45	38.57 ± 1.17	0,058
Doğum Ağırlığı (kg)*	3.33 ± 0.49	3.25 ± 0.43	0,429
Yaşadığı Yer n (%)			
İl	45 (90.0)	40 (100.0)	0,063
İlçe	5 (10.0)	0 (0.0)	
Aylık Gelir (x10 ³ TL)**	5 [2 - 18]	6 [1 - 16]	0,139
Sosyo-Ekonomik Düzey n (%)			
Üniversite mezunu, yüksek idari konum	25 (50.0)	24 (60.0)	0,162
Küçük İş Adamı, vasıflı işçi, lise mezunu	17 (34.0)	13 (32.5)	
Yarı Vasıflı İşçi, lise düzeyinin altı	4 (8.0)	3 (7.5)	
Yarı Vasıflı İşçi, eğitimsiz, ilkokul Düzeyi	4 (8.0)	0 (0.0)	

* Ortalama ± Std. Sapma

** Ortanca [en küçük – en büyük değer]

a: Eğitim düzeyi arasındaki fark 8 yıl ve daha az eğitim alan gruptan kaynaklanmakta.

4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Konuşma Gecikmesi Risk Faktörleri Açısından İncelenmesi

Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar prenatal, natal ve postnatal dönemde konuşma gecikmesi için risk faktörleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Prenatal dönemde annenin alkol kullanımı, enfeksiyon geçirme, hipotiroidi öyküsü ve radyasyona maruziyet öyküsü her iki grupta benzerdi. Gebelikte sigara içme durumu kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak fazla idi (p=0,008). Natal dönemde; doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum haftası, hipoksi öyküsü ve doğumsal anomaliler açısından yapılan sorgulamada çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Postnatal dönemde anne sütü alma süresi, takipli kronik hastalık, travma öyküsü, ekran maruziyeti, sık enfeksiyon/hastaneye yatış öyküsü, anne eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, kardeş sayısı ve doğum sırası açısından karşılaştırıldığında her iki grubun benzer olduğu görüldü (Tablo 4.1 ve 4.2). Postnatal dönemdeki risk faktörleri açısından baba eğitim düzeyinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.1, p=0,049). Ailede konuşma gecikmesi öyküsü ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001).

Tablo 4.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Konuşma Gecikmesi Açısından Prenatal, Natal ve Postnatal Dönemdeki Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

		Grup		P
		Çalışma n (%)	Kontrol n (%)	
Prenatal Dönem				
Sigara	Evet	5 (10,0)	13 (32,5)	0,008
	Hayır	45 (90,0)	27 (67,5)	
Alkol	Evet	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
	Hayır	50 (100,0)	40 (100,0)	
Enfeksiyon	Evet	10 (20,0)	8 (20,0)	1,000
	Hayır	40 (80,0)	32 (80,0)	
Hipotiroidi	Evet	6 (12,0)	9 (22,5)	0,184
	Hayır	44 (88,0)	31 (77,5)	
Radyasyon	Evet	2 (4,0)	0 (0,0)	0,501
	Hayır	48 (96,0)	40 (100,0)	
Natal Dönem				
Doğum Şekli	NSVY	24 (48,0)	16 (40,0)	0,448
	C/S	26 (52,0)	24 (60,0)	
Doğum Ağırlığı (kg)*		3,33 ± 0,49	3,25 ± 0,43	0,429
Doğum Haftası*		39,12 ± 1,45	38,57 ± 1,17	0,058
Hipoksi öyküsü	Evet	3 (6,0)	2 (5,0)	1,000
	Hayır	47 (9,0)	38 (95,0)	
Anomali	Evet	0 (0,0)	1 (2,5)	0,444
	Hayır	50 (100,0)	39 (97,5)	
Postnatal Dönem				
Bilinen Hastalık /Engel Öyküsü	Yok	44 (88,0)	35 (87,5)	1,000
	Var	6 (12,0)	5 (12,5)	
	İşitme	0 (0,0)	1 (20,0)	
	Görme	4 (66,7)	2 (40,0)	
	Diğer	2 (33,3)	2 (40,0)	
Travma	Evet	10 (20,0)	7 (17,5)	0,763
	Hayır	40 (80,0)	33 (82,5)	
Ekran Maruziyeti	0– 1 saat	8 (16,0)	11 (27,5)	0,322
	1-2 saat	21 (42,0)	12 (30,0)	
	> 2 saat	21 (42,0)	17 (42,5)	
Ailede Konuşma Gecikmesi	Var	33 (66,0)	7 (17,5)	<0,001
	Yok	17 (34,0)	33 (82,5)	

* Ortalama ± Std. Sapma

4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Plazma DEHP ve DBP Düzeylerinin İncelenmesi

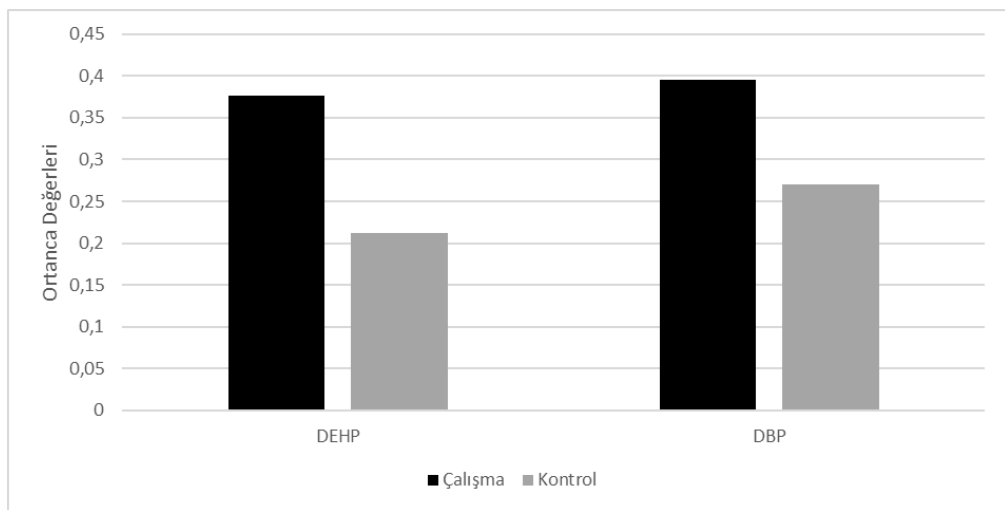
Çalışma grubuna dâhil edilen 50 ve kontrol grubuna dâhil edilen 40 olgunun tamamından Bölüm 3.2.3'te anlatıldığı şekilde kan örnekleri alındı. Bununla birlikte

ölçülebilir DEHP ve DBP düzeylerine sahip olgular analize dâhil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının ortanca (min-maks) DEHP ve DBP düzeyleri Tablo 4.2’de; grafiği ise Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Çalışma grubunda (n=47) DEHP ortanca düzeyi 0,377 [0,003 – 1,224] µg/ml, kontrol grubunda (n=35) 0,212 [0,007 – 1,112] µg/ml olarak ölçüldü (Mann-Whitney U testi; p=0,033). DBP düzeyi çalışma grubunda (n=42) ortanca 0,395 [0,062 – 1,996] µg/ml, kontrol grubunda (n=30) 0,270 [0,006 – 0,528] µg/ml olarak ölçüldü (Mann-Whitney U testi; p=0,004) (Tablo 4.3).

Konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından iki grup arasında farklılık gösteren cinsiyet, gebelikte sigara içme durumu, babanın eğitim düzeyi ve ailede konuşma gecikmesi öyküsü parametreleri dâhil edilerek doğrudan regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında ise çalışma ve kontrol grubu arasında DEHP düzeyi arasında anlamlı fark görülmezken (p=0,233), DBP düzeyi çalışma grubunda belirgin derecede yüksek bulundu (p<0,001, $\beta = -0,525$).

Tüm grup (çalışma + kontrol) için incelendiğinde plazma DEHP ve DBP düzeylerinin her iki cinsiyette de benzer olduğu saptandı. DEHP ortanca değeri kızlarda (n=27) 0,379 [0,003 – 1,112] µg/ml, erkeklerde (n=56) 0,441 [0,007 – 2,404] µg/ml; DBP ortanca değeri kızlarda (n=25) 0,305 [0,007 – 1,760] µg/ml, erkeklerde (n=47) 0,363 [0,009 – 1,997] µg/ml olarak ve benzer bulundu (Mann-Whitney U testi, sırasıyla p=0,915, p=0,378).



Şekil 4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP ve DBP düzeyleri (sırasıyla p=0,033, p=004)

Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Çocukların Plazma DEHP ve DBP düzeyleri

	Çalışma (n=47)	Kontrol (n=35)	p
DEHP (µg/ml)	0,377 [0,003 – 1,224]	0,212 [0,007 – 1,112]	0,033
	Çalışma (n=42)	Kontrol (n=30)	p
DBP (µg/ml)	0,395 [0,062 – 1,996]	0,270 [0,006 – 0,528]	0,004

* ortanca [min – maks]

4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ftalat ile Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıklarının İncelenmesi

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların anneleri, gebelik döneminde ve herhangi bir zamanda ftalatlar ile karşılaşabilecekleri kişisel bakım ürünleri, temizlik maddeleri ve ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Tablo 4.4'te gösterildiği gibi saç boyası, makyaj yapma sıklığı, oje, duş jeli, saç spreyi, şampuan, deterjan, yumuşatıcı, bulaşık eldiveni ve ilaç kullanım sıklıkları açısından her iki dönemde de iki grup arasında fark yoktu. Annelerde gebelik döneminde parfüm kullanımı kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,005$). Saç kremi kullanım sıklığı da kontrol grubunda çalışma grubuna göre her iki dönemde anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,038$).

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocuklar yenidoğan döneminden itibaren ftalatlar ile muhtemel maruziyet yolları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Biberon, emzik, plastik oyuncak, bebek şampuanı, bebek yağı kullanma durumu; yoğun bakımda yatış öyküsü, mekanik ventilatöre bağlanma, kan/kan ürünleri transfüzyonu alma, diyaliz, sık enfeksiyon geçirme/antibiyotik kullanma öyküleri her iki grupta benzerdi. Cerrahi girişim öyküsü kontrol grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,022$). Plastik tabak/kaşık kullanımı, plastik saklama kabı kullanımı, hazır dondurulmuş gıda tüketimi, konserve yiyecek, ambalajlı hazır gıda (cips, çikolata, şeker, kek vs.) tüketimi, evde ya da kreşte/okulda PVC döşeme bulunması, annenin gebelikte sigara içmesi ve evde sigara içilme sıklıkları her iki grupta benzerdi.

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerinin Ftalatlar ile Kişisel Bakım Ürünleri ve Temizlik Maddeleri Yoluyla Karşılaşma Sıklıkları

	Annenin Genel Maruziyeti			Annenin Gebelikte Maruziyeti		
	Çalışma	Kontrol	p	Çalışma	Kontrol	p
Saç Boyası						
Evet	24 (48,0)	25 (62,5)	0,170	4 (8,0)	4 (10,0)	1,000
Hayır	26 (52,0)	15 (37,5)		46 (92,0)	36 (90,0)	
Kullanım sıklığı (/yıl)	2,30 ± 1,58	4,2 ± 3,04		1,75 ± 0,96	1,75 ± 0,5	
Makyaj						
Evet	26 (52,0)	27 (67,5)	0,138	21 (42,0)	23 (57,5)	0,144
Hayır	24 (48,0)	13 (32,5)		29 (58,0)	17 (42,5)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,90 ± 2,92	4,45 ± 2,76		3,92 ± 2,69	2,84 ± 2,61	
Oje						
Evet	7 (14,0)	9 (22,5)	0,295	2 (4,0)	5 (12,5)	0,235
Hayır	43 (86,0)	31 (77,5)		48 (96,0)	35 (87,5)	
Kullanım sıklığı (/ay)	1,25 ± 0,50	2,22 ± 1,48		1	2 ± 1,41	
Duş Jeli						
Evet	19 (38,0)	19 (47,5)	0,365	13 (26,0)	18 (45,0)	0,059
Hayır	31 (62,0)	21 (52,5)		37 (74,0)	22 (55,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,17 ± 2,12	4,46 ± 1,89		4 ± 1,67	4,25 ± 1,82	
Parfüm/ Deodorant						
Evet	38 (76,0)	36 (90,0)	0,084	23 (46,0)	30 (75,0)	0,005
Hayır	12 (24,0)	4 (10,0)		27 (54,0)	10 (25,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	4,20 ± 2,52	4,42 ± 2,59		4,06 ± 2,51	4,0 ± 2,85	
Saç Spreyi						
Evet	4 (8,0)	7 (17,5)	0,206	3 (6,0)	4 (10,0)	0,695
Hayır	46 (92,0)	33 (82,5)		47 (94,0)	36 (90,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3	3,4 ± 2,30			2,5 ± 0,71	
Şampuan						
Evet	49 (98,0)	40 (100,0)	1,000	50 (100,0)	40 (100,0)	NA
Hayır	1 (2,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,56 ± 1,65	4 ± 1,64		3,56 ± 1,65	3,9 ± 1,56	

Tablo 4.4. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Annelerinin Ftalatlar ile Kişisel Bakım Ürünleri ve Temizlik Maddeleri Yoluyla Karşılaşma Sıklıkları (Devamı)

Saç Kremi						
Evet	17 (34,0)	24 (60,0)	0,014	19 (38,0)	24 (60,0)	0,038
Hayır	33 (66,0)	16 (40,0)		31 (62,0)	16 (40,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,71 ± 1,98	3,69 ± 1,89		3,73 ± 1,91	3,93 ± 1,79	
Deterjan						
Evet	50 (100,0)	40 (100,0)	NA	50 (100,0)	40 (100,0)	NA
Hayır	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	4,23 ± 2,37	4,65 ± 2,04		3,91 ± 2,37	4,10 ± 2,0	
Yumuşatıcı						
Evet	37 (74,0)	24 (60,0)	0,158	37 (74,0)	26 (65,0)	0,355
Hayır	13 (26,0)	16 (40,0)		13 (26,0)	14 (35,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,56 ± 2,38	4,12 ± 1,99		3,15 ± 2,18	3,68 ± 1,79	
Bulaşık Eldiveni Kullanımı						
Evet	6 (12,0)	5 (12,5)	1,000	6 (12,0)	6 (15,0)	0,677
Hayır	44 (88,0)	35 (87,5)		44 (88,0)	34 (85,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	2,17 ± 0,75	3,75 ± 2,22		2,17 ± 0,75	3,0 ± 2,34	
İlaç						
Evet	11 (22,0)	11 (27,5)	0,546	10 (20,0)	13 (32,5)	0,177
Hayır	39 (78,0)	29 (72,5)		40 (80,0)	27 (67,5)	

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yeni doğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalatlar ile Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları

	Çalışma (n=50)	Kontrol (n=40)	p
Biberon Kullanımı			
Evet	34 (68,0)	29 (72,5)	0,643
Hayır	16 (32,0)	11 (27,5)	
Cam Biberon Süresi (ay)*	12,59 ± 13,88	18,23 ± 11,88	
Plastik Biberon Süresi (ay) *	12,55 ± 11,69	28,07 ± 18,62	
Emzik Kullanımı			
Evet	13 (26,0)	18 (45,0)	0,059
Hayır	37 (74,0)	22 (55,0)	
Emzik kullanma Süresi (ay)	15,5 ± 14,33	21,06 ± 11,80	
Plastik Oyuncak			
Evet	47 (94,0)	40 (100,0)	0,251
Hayır	3 (6,0)	0 (0,0)	
Bebek Şampuanı			
Evet	50 (100,0)	40 (100,0)	NA
Hayır	0 (0,0)	0 (0,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	1,93 ± 0,69	2,42 ± 0,94	
Yoğun Bakım Öyküsü			
Evet	6 (12,0)	5 (12,5)	1,000
Hayır	44 (88,0)	35 (87,5)	
Mekanik Ventilasyon Öyküsü			
Evet	4 (8,0)	1 (2,5)	0,377
Hayır	46 (92,0)	39 (97,5)	

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yeni doğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalatlar ile Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları (**Devamı**)

	Çalışma (n=50)	Kontrol (n=40)	p
Diyaliz öyküsü			
Evet	1 (2,0)	0 (0,0)	1,000
Hayır	49 (98,0)	40 (100,0)	
Kan/kan ürünü transfüzyonu öyküsü			
Evet	2 (4,0)	0 (0,0)	0.501
Hayır	48 (96,0)	40 (100,0)	
Sık enfeksiyon/ antibiyotik kullanımı (≥6/yıl)			
Evet	3 (6,0)	7 (17,5)	0.102
Hayır	47 (94,0)	33 (82,5)	
Ameliyat/ Cerrahi girişim öyküsü			
Evet	3 (6,0)	9 (22,5)	0,022
Hayır	47 (94,0)	31 (77,5)	
Plastik Tabak /Kaşık Kullanımı			
Evet	9 (18,0)	9 (22,5)	0,596
Hayır	41 (82,0)	31 (77,5)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	4 ± 3,29	5 ± 2,58	
Plastik Saklama Kabı Kullanımı			
Evet	34 (68,0)	25 (62,5)	0,585
Hayır	16 (32,0)	15 (37,5)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,45 ± 2,39	3,61 ± 2,57	
Plastik Şişe Damacana Kullanımı			
Evet	44 (88,0)	37 (92,5)	0,726
Hayır	6 (12,0)	3 (7,5)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	6,54 ± 1,63	6,56 ± 1,53	

Tablo 4.5. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Yeni doğan ve Erken Çocukluk Döneminde Ftalatlar ile Muhtemel Etkilenim Yollarına Göre Karşılaşma Sıklıkları (**Devamı**)

	Çalışma (n=50)	Kontrol (n=40)	p
Dondurulmuş Gıda Tüketimi			
Evet	6 (12,0)	10 (25,0)	0,109
Hayır	44 (88,0)	30 (75,0)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	1,33 ± 0,52	1,4 ± 0,97	
Konserve Gıda Tüketimi			
Evet	3 (6,0)	5 (12,5)	0,458
Hayır	47 (94,0)	35 (87,5)	
Ambalajlı Gıda Tüketimi			
Evet	47 (94,0)	37 (92,5)	1,000
Hayır	3 (6,0)	3 (7,5)	
Kullanım sıklığı (/hafta)	3,92 ± 2,36	4,18 ± 2,48	
Evde PVC döşeme varlığı			
Evet	40 (80,0)	29 (72,5)	0,403
Hayır	10 (20,0)	11 (27,5)	
Kreşte PVC döşeme varlığı			
Evet	16 (100,0)	20 (100,0)	NA
Hayır	0 (0,0)	0 (0,0)	
Evde Sigara İçilme Durumu			
Evet	19 (38,0)	23 (57,5)	0,065
Hayır	31 (6,0)	17 (42,5)	
Annenin Sigara İçme Durumu			
Evet	11 (22,0)	16 (40,0)	0,064
Hayır	39 (78,0)	24 (60,0)	

*Ortalama ± Std. Sapma

4.5. Maruziyet Yollarına Göre Plazma DEHP ve DBP Düzeylerinin İncelenmesi

Çalışma grubu için annelerin ve çocukların maruziyet yolları açısından, çocukların DEHP ve DBP düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.6, 4.7 ve 4.10). Çalışma grubundaki çocukların plazma DEHP düzeyleri; anneleri genel olarak saç boyası, saç kremi kullananlarda ve gebelikte parfüm/deodorant kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,041$, $p=0,048$).

Kontrol grubu için annelerin ve çocukların maruziyet yolları açısından, çocukların DEHP ve DBP düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.8, 4.9 ve 4.11). Kontrol grubundaki çocuklarda annelerin genel ve gebelikteki ftalat etkilenim yolları açısından, karşılaşanlarla karşılaşmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda gıdalar için plastik saklama kabı kullananlarda plazma DBP düzeyleri kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0,049$).

Diğer etkilenim yolları açısından karşılaşanlarla karşılaşmayanlar arasında hem çalışma hem kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı.

Tüm grup (çalışma + kontrol) için maruziyet yollarına göre plazma DEHP ve DBP düzeyleri incelendiğinde (Tablo 4.12, 4.13 ve 4.14), anneleri genel olarak saç boyası kullananlarda DEHP düzeyi, kullanmayanlara göre daha fazla idi ($p=0,012$). Çocuklarda yoğun bakımda kalma öyküsü olanların DEHP düzeyi, yoğun bakım öyküsü olmayanlara göre daha yüksekti ($p=0,001$).

Tablo 4.6. Çalışma Grubundaki Çocukların Annelerinin Genel Etkilenimi Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri (µg/ml)

		Annenin Genel Maruziyeti				
		DEHP	p	DBP	p	
Saç Boyası	Evet (n=23)	0,574 ± 0,305	0,001	Evet (n=19)	0,393 [0,087 – 1,762]	0,948
	Hayır (n=24)	0,313 ± 0,173		Hayır (n=22)	0,392 [0,062 – 1,479]	
Makyaj	Evet (n=25)	0,366 [0,003 – 1,224]	0,291	Evet (n=22)	0,398 [0,094 – 1,479]	0,592
	Hayır (n=22)	0,400 [0,008 – 0,925]		Hayır (n=19)	0,381 [0,062 – 1,762]	
Oje	Evet (n=7)	0,508 [0,148 – 1,021]	0,403	Evet (n=4)	0,236 ± 0,118	NA
	Hayır (n=40)	0,371 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=37)	0,543 ± 0,421	
Duş Jeli	Evet (n=18)	0,315 [0,008 – 0,925]	0,189	Evet (n=14)	0,244 [0,062 – 1,268]	0,097
	Hayır (n=29)	0,439 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=27)	0,457 [0,094 – 1,762]	
Parfüm / Deodorant	Evet (n=36)	0,371 [0,008 – 1,224]	0,647	Evet (n=32)	0,387 [0,087 – 1,479]	0,631
	Hayır (n=11)	0,439 [0,003 – 0,718]		Hayır (n=9)	0,457 [0,062 – 1,762]	
Saç Spreyi	Evet (n=4)	0,467 ± 0,172	NA	Evet (n=3)	0,345 ± 0,197	NA
	Hayır (n=43)	0,438 ± 0,286		Hayır (n=38)	0,526 ± 0,422	
Şampuan	Evet (n=46)	0,446 ± 0,278	NA	Evet (n=40)	0,516 ± 0,416	NA
	Hayır (n=1)	0,199		Hayır (n=1)	0,397	
Saç Kremi	Evet (n=16)	0,486 [0,211 – 1,224]	0,041	Evet (n=14)	0,437 [0,062 – 1,762]	0,454
	Hayır (n=31)	0,312 [0,003 – 1,096]		Hayır (n=27)	0,381 [0,087 – 1,479]	
Deterjan	Evet (n=47)	0,441 ± 0,277	NA	Evet (n=41)	0,513 ± 0,411	NA
Yumuşatıcı	Evet (n=34)	0,312 [0,008 – 1,224]	0,295	Evet (n=28)	0,395 [0,062 – 1,762]	0,967
	Hayır (n=13)	0,467 [0,003 – 1,021]		Hayır (n=13)	0,329 [0,135 – 1,222]	
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=6)	0,366 [0,199 – 0,601]	0,744	Evet (n=6)	0,255 [0,062 – 1,143]	0,183
	Hayır (n=41)	0,377 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=35)	0,403 [0,087 – 1,762]	
İlaç	Evet (n=10)	0,355 [0,003 – 0,675]	0,404	Evet (n=10)	0,346 [0,062 – 1,762]	0,777
	Hayır (n=37)	0,377 [0,008 – 1,224]		Hayır (n=31)	0,397 [0,087 – 1,479]	

DBP: Dibutil ftalat, DEHP: di(2-etilhekzil)ftalat

Tablo 4.7. Çalışma Grubundaki Çocukların Annelerinin Gebelikteki Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma DEHP ve DBP Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Annenin Gebelikteki Maruziyeti				
		DEHP	p	DBP	p	
Saç Boyası	Evet (n=4)	0,562 \pm 0,373	NA	Evet (n=4)	0,551 \pm 0,551	NA
	Hayır (n=43)	0,429 \pm 0,269		Hayır (n=37)	0,509 \pm 0,403	
Makyaj	Evet (n=20)	0,525 \pm 0,345	0,101	Evet (n=16)	0,329 [0,09 – 1,298]	0,500
	Hayır (n=27)	0,379 \pm 0,198		Hayır (n=25)	0,457 [0,062 – 1,762]	
Oje	Evet (n=2)	0,585 \pm 0,617	NA	Evet (n=2)	0,192 \pm 0,059	NA
	Hayır (n=45)	0,434 \pm 0,266		Hayır (n=39)	0,529 \pm 0,415	
Duş Jeli	Evet (n=12)	0,310 [0,008 – 0,925]	0,495	Evet (n=9)	0,240 [0,087 – 1,268]	0,230
	Hayır (n=35)	0,403 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=32)	0,407 [0,062 – 1,762]	
Parfüm / Deodorant	Evet (n=21)	0,535 \pm 0,340	0,048	Evet (n=17)	0,393 [0,087 – 1,268]	0,863
	Hayır (n=26)	0,364 \pm 0,188		Hayır (n=24)	0,380 [0,062 – 1,762]	
Saç Spreyi	Evet (n=3)	0,404 \pm 0,144	NA	Evet (n=2)	0,439 \pm 0,155	NA
	Hayır (n=44)	0,443 \pm 0,285		Hayır (n=39)	0,517 \pm 0,421	
Şampuan	Evet (n=47)	0,441 \pm 0,277	NA	Evet (n=41)	0,513 \pm 0,411	NA
Saç Kremi	Evet (n=18)	0,468 [0,003 – 1,224]	0,101	Evet (n=16)	0,437 [0,062 – 1,762]	0,389
	Hayır (n=29)	0,312 [0,008 – 1,096]		Hayır (n=25)	0,381 [0,087 – 1,479]	
Deterjan	Evet (n=47)	0,441 \pm 0,277	NA	Evet (n=41)	0,513 \pm 0,411	NA
Yumuşatıcı	Evet (n=34)	0,312 [0,008 – 1,224]	0,122	Evet (n=29)	0,393 [0,062 – 1,762]	0,745
	Hayır (n=13)	0,473 [0,003 – 1,021]		Hayır (n=12)	0,366 [0,094 – 1,222]	
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=6)	0,366 [0,199 – 0,601]	0,744	Evet (n=6)	0,255 [0,062 – 1,143]	0,183
	Hayır (n=41)	0,377 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=35)	0,403 [0,087 – 1,762]	
İlaç	Evet (n=9)	0,424 [0,211 – 0,991]	0,642	Evet (n=8)	0,509 [0,06 – 1,268]	0,663
	Hayır (n=38)	0,363 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=33)	0,381 [0,087 – 1,762]	

DBP: Dibutil ftalat, DEHP: di(2-etilhekzil)ftalat

Tablo 4.8. Kontrol Grubundaki Çocukların Annelerinin Genel Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma Dibutil Ftalat ve Di (2-etilhekzil) Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Annenin Genel Maruziyeti				
		DEHP	p	DBP	p	
Saç Boyası	Evet (n=22)	0,252 [0,007 – 1,021]	0,827	Evet (n=21)	0,272 [0,009 – 0,528]	0,948
	Hayır (n=13)	0,201 [0,028 – 1,112]		Hayır (n=9)	0,262 [0,006 – 0,415]	
Makyaj	Evet (n=25)	0,190 [0,007 – 1,112]	0,529	Evet (n=20)	0,255 \pm 0,169	0,783
	Hayır (n=10)	0,337 [0,028 – 0,810]		Hayır (n=10)	0,238 \pm 0,139	
Oje	Evet (n=8)	0,236 [0,007 – 1,112]	0,403	Evet (n=6)	0,308 [0,009 – 0,435]	0,494
	Hayır (n=27)	0,212 [0,021 – 1,021]		Hayır (n=24)	0,249 [0,006 – 0,528]	
Duş Jeli	Evet (n=17)	0,293 [0,007 – 1,112]	0,424	Evet (n=15)	0,290 \pm 0,137	0,159
	Hayır (n=18)	0,195 [0,028 – 1,021]		Hayır (n=15)	0,209 \pm 0,170	
Parfüm / Deodorant	Evet (n=32)	0,357 \pm 0,299	NA	Evet (n=28)	0,248 \pm 0,148	NA
	Hayır (n=3)	0,141 \pm 0,086		Hayır (n=2)	0,275 \pm 0,356	
Saç Spreyi	Evet (n=6)	0,474 [0,071 – 1,112]	0,172	Evet (n=5)	0,277 [0,200 – 0,435]	0,416
	Hayır (n=29)	0,201 [0,007 – 1,021]		Hayır (n=25)	0,268 [0,006 – 0,528]	
Şampuan	Evet (n=35)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=35)	0,249 \pm 0,157	NA
Saç Kremi	Evet (n=20)	0,252 [0,007 – 0,810]	0,908	Evet (n=20)	0,278 \pm 0,164	0,173
	Hayır (n=15)	0,201 [0,028 – 1,112]		Hayır (n=10)	0,194 \pm 0,134	
Deterjan	Evet (n=35)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=30)	0,249 \pm 0,157	NA
Yumuşatıcı	Evet (n=20)	0,422 [0,007 – 1,112]	0,139	Evet (n=20)	0,255 \pm 0,155	0,800
	Hayır (n=15)	0,190 [0,028 – 0,784]		Hayır (n=10)	0,239 \pm 0,169	
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=2)	0,326 \pm 0,240	NA	Evet (n=4)	0,217 \pm 0,092	NA
	Hayır (n=33)	0,339 \pm 0,299		Hayır (n=26)	0,255 \pm 0,166	
İlaç	Evet (n=9)	0,464 [0,113 – 1,021]	0,138	Evet (n=8)	0,282 [0,016 – 0,468]	0,836
	Hayır (n=26)	0,190 [0,007 – 1,112]		Hayır (n=2)	0,270 [0,006 – 0,528]	

Tablo 4.9. Kontrol Grubundaki Çocukların Annelerinin Gebelikteki Maruziyet Yolları Açısından Çocukların Dibutil Ftalat ve Di (2-etilhekzil) Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Annenin Gebelikteki Maruziyeti			
		DEHP	p	DBP	p
Saç Boyası	Evet (n=4)	0,419 \pm 0,264	NA	Evet (n=4)	0,188 \pm 0,116
	Hayır (n=31)	0,328 \pm 0,299		Hayır (n=26)	0,259 \pm 0,163
Makyaj	Evet (n=22)	0,206 [0,021 – 1,112]	0,827	Evet (n=15)	0,292 \pm 0,159
	Hayır (n=13)	0,293 [0,007 – 0,893]		Hayır (n=15)	0,207 \pm 0,149
Oje	Evet (n=4)	0,237 \pm 0,188	NA	Evet (n=3)	0,373 \pm 0,091
	Hayır (n=31)	0,351 \pm 0,304		Hayır (n=27)	0,236 \pm 0,158
Duş Jeli	Evet (n=16)	0,288 [0,007 – 1,112]	0,756	Evet (n=14)	0,297 \pm 0,140
	Hayır (n=19)	0,201 [0,028 – 1,021]		Hayır (n=16)	0,208 \pm 0,164
Parfüm / Deodorant	Evet (n=27)	0,293 [0,007 – 1,112]	0,630	Evet (n=22)	0,274 [0,009 – 0,474]
	Hayır (n=8)	0,190 [0,042 – 0,893]		Hayır (n=8)	0,196 [0,006 – 0,528]
Saç Spreyi	Evet (n=3)	0,585 \pm 0,478	NA	Evet (n=2)	0,269 \pm 0,011
	Hayır (n=32)	0,315 \pm 0,270		Hayır (n=28)	0,248 \pm 0,163
Şampuan	Evet (n=46)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=30)	0,249 \pm 0,157
Saç Kremi	Evet (n=21)	0,212 [0,007 – 0,809]	0,561	Evet (n=21)	0,304 [0,006 – 0,528]
	Hayır (n=14)	0,241 [0,028 – 1,112]		Hayır (n=9)	0,237 [0,016 – 0,435]
Deterjan	Evet (n=47)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=30)	0,249 \pm 0,157
Yumuşatıcı	Evet (n=22)	0,352 [0,007 – 1,112]	0,229	Evet (n=20)	0,255 \pm 0,155
	Hayır (n=13)	0,190 [0,028 – 0,784]		Hayır (n=10)	0,239 \pm 0,169
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=3)	0,226 \pm 0,242	NA	Evet (n=4)	0,217 \pm 0,092
	Hayır (n=32)	0,349 \pm 0,298		Hayır (n=26)	0,255 \pm 0,166
İlaç	Evet (n=10)	0,352 [0,007 – 1,112]	0,397	Evet (n=9)	0,237 [0,023 – 0,528]
	Hayır (n=25)	0,190 [0,028 – 0,784]		Hayır (n=21)	0,272 [0,006 – 0,474]

Tablo 4.10. Çalışma Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Dibutil Ftalat ve Di (2-etilhekzil) Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Maruziyet			
		DEHP	p	DBP	p
Biberon	Evet (n=31)	0,366 [0,008 – 1,224]	0,479	Evet (n=27)	0,362 [0,062 – 1,762]
	Hayır (n=16)	0,389 [0,003 – 0,718]		Hayır (n=14)	0,509 [0,130 – 1,268]
Emzik	Evet (n=11)	0,439 [0,003 – 1,224]	0,479	Evet (n=11)	0,397 [0,230 – 1,762]
	Hayır (n=36)	0,336 [0,008 – 1,095]		Hayır (n=30)	0,346 [0,062 – 1,479]
Plastik Oyuncak	Evet (n=44)	0,430 \pm 0,281	NA	Evet (n=39)	0,506 \pm 0,405
	Hayır (n=3)	0,599 \pm 0,154		Hayır (n=2)	0,649 \pm 0,698
Bebek Şampuanı	Evet (n=47)	0,441 \pm 0,277	NA	Evet (n=47)	0,513 \pm 0,411
Bebek Yağı	Evet (n=27)	0,424 [0,148 – 1,096]	0,228	Evet (n=25)	0,457 [0,062 – 1,762]
	Hayır (n=20)	0,363 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=16)	0,329 [0,135 – 1,479]
Yoğun Bakım	Evet (n=5)	0,655 [0,424 – 0,991]	0,058	Evet (n=5)	0,894 [0,094 – 1,762]
	Hayır (n=42)	0,348 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=36)	0,387 [0,062 – 1,479]
Mekanik Ventilasyon	Evet (n=4)	0,632 \pm 0,265	NA	Evet (n=4)	0,973 \pm 0,690
	Hayır (n=43)	0,423 \pm 0,274		Hayır (n=37)	0,463 \pm 0,349
Diyaliz	Evet (n=1)	0,440	NA	Evet (n=1)	0,894
	Hayır (n=46)	0,441 \pm 0,280		Hayır (n=40)	0,503 \pm 0,412
Kan/Kan Ürünleri Transfüzyonu	Evet (n=2)	0,422 \pm 0,026	NA	Evet (n=2)	0,728 \pm 0,235
	Hayır (n=45)	0,442 \pm 0,283		Hayır (n=39)	0,502 \pm 0,417
Sık Enfeksiyon/Antibiyotik Kullanımı	Evet (n=3)	0,312 \pm 0,123	NA	Evet (n=1)	1,479
	Hayır (n=44)	0,449 \pm 0,283		Hayır (n=40)	0,489 \pm 0,386

Tablo 4.10. Çalışma Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Dibutil Ftalat ve Di (2-etilhekzil) Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$) (**Devam**)

Ameliyat /Cerrahi Girişim	Evet (n=2) Hayır (n=45)	0,968 \pm 0,363 0,417 \pm 0,253	NA	Evet (n=2) Hayır (n=39)	0,586 \pm 0,162 0,509 \pm 0,421	NA
Plastik Tabak /Kaşık Kullanımı	Evet (n=9) Hayır (n=38)	0,467 [0,003 – 1,021] 0,363 [0,008 – 1,224]	0,642	Evet (n=8) Hayır (n=33)	0,239 [0,062 – 1,222] 0,397 [0,130 – 1,762]	0,339
Plastik Saklama Kabı Kullanımı	Evet (n=32) Hayır (n=15)	0,389 [0,122 – 1,096] 0,366 [0,003 – 1,224]	0,855	Evet (n=26) Hayır (n=15)	0,362 [0,087 – 0,762] 0,398 [0,062 – 0,894]	0,721
Plastik Şişe/ Damacana	Evet (n=41) Hayır (n=6)	0,366 [0,003 – 1,224] 0,489 [0,193 – 0,717]	0,426	Evet (n=37) Hayır (n=4)	0,510 \pm 0,418 0,539 \pm 0,391	NA
Dondurulmuş Gıda Tüketimi	Evet (n=6) Hayır (n=41)	0,466 [0,223 – 0,711] 0,359 [0,003 – 1,224]	0,426	Evet (n=6) Hayır (n=35)	0,396 [0,147 – 1,006] 0,393 [0,062 – 1,762]	0,872
Konserve Gıda Tüketimi	Evet (n=2) Hayır (n=45)	0,749 \pm 0,341 0,427 \pm 0,270	NA	Evet (n=1) Hayır (n=40)	0,094 0,523 \pm 0,411	NA
Ambalajlı Gıda Tüketimi	Evet (n=44) Hayır (n=3)	0,454 \pm 0,278 0,240 \pm 0,215	NA	Evet (n=38) Hayır (n=3)	0,508 \pm 0,411 0,573 \pm 0,495	NA
Evde PVC	Evet (n=37) Hayır (n=10)	0,403 [0,003 – 1,021] 0,339 [0,173 – 1,224]	0,868	Evet (n=32) Hayır (n=9)	0,346 [0,062 – 1,762] 0,457 [0,135 – 0,954]	0,699
Kreşte PVC	Evet (n=15)	0,524 \pm 0,224	NA	Evet (n=14)	0,763 \pm 0,539	NA
Evde Sigara İçilme Durumu	Evet (n=18) Hayır (n=29)	0,421 [0,003 – 0,991] 0,366 [0,008 – 1,224]	0,759	Evet (n=15) Hayır (n=26)	0,419 [0,094 – 1,762] 0,393 [0,062 – 1,268]	0,588
Annenin Sigara İçme Durumu	Evet (n=10) Hayır (n=37)	0,357 [0,003 – 0,99] 0,377 [0,008 – 1,224]	0,390	Evet (n=8) Hayır (n=33)	0,308 [0,094 – 0,894] 0,397 [0,062 – 1,762]	0,487

Tablo 4.11. Kontrol Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Maruziyet				
		DEHP	p		DBP	P
Biberon	Evet (n=26)	0,241 [0,007 – 1,112]	0,781	Evet (n=22)	0,272 [0,009 – 0,528]	0,662
	Hayır (n=9)	0,212 [0,021 – 0,784]		Hayır (n=8)	0,267 [0,006 – 0,474]	
Emzik	Evet (n=16)	0,241 [0,007 – 1,112]	0,243	Evet (n=15)	0,238 \pm 0,152	0,122
	Hayır (n=19)	0,212 [0,021 – 0,784]		Hayır (n=15)	0,281 \pm 0,178	
Plastik Oyuncak	Evet (n=35)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=30)	0,249 \pm 0,157	NA
Bebek Şampuanı	Evet (n=35)	0,338 \pm 0,293	NA	Evet (n=30)	0,249 \pm 0,157	NA
Bebek Yağı	Evet (n=219)	0,282 [0,007 – 0,557]	0,205	Evet (n=16)	0,228 \pm 0,167	0,420
	Hayır (n=16)	0,206 [0,041 – 1,112]		Hayır (n=14)	0,275 \pm 0,148	
Yoğun Bakım	Evet (n=3)	0,939 \pm 0,156	NA	Evet (n=4)	0,196 \pm 0,073	NA
	Hayır (n=32)	0,282 \pm 0,233		Hayır (n=26)	0,258 \pm 0,166	
Mekanik Ventilasyon	Evet (n=1)	0,174	NA	Evet (n=4)	0,973 \pm 0,690	NA
	Hayır (n=34)	0,423 \pm 0,274		Hayır (n=37)	0,463 \pm 0,349	
Diyaliz	Hayır (n=35)	0,338 \pm 0,293	NA	Hayır (n=30)	0,249 \pm 0,157	NA
Kan/Kan Ürünleri Transfüzyonu	Hayır (n=45)	0,338 \pm 0,293	NA	Hayır (n=39)	0,249 \pm 0,157	NA
Sık Enfeksiyon/ Antibiyotik Kullanımı	Evet (n=6)	0,195 [0,042 – 0,893]	0,848	Evet (n=6)	0,236 [0,023 – 0,329]	0,432
	Hayır (n=29)	0,346 [0,007 – 1,112]		Hayır (n=24)	0,272 [0,006 – 0,528]	

Tablo 4.11. Kontrol Grubundaki Çocukların Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$) (**Devam**)

		Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Maruziyet				
		DEHP	p		DBP	P
Ameliyat/ Cerrahi Girişim	Evet (n=7)	0,190 [0,007 – 0,809]	0,643	Evet (n=5)	0,206 [0,009 – 0,272]	0,169
	Hayır (n=28)	0,247 [0,021 – 1,112]		Hayır (n=25)	0,291 [0,006 – 0,528]	
Plastik Tabak /Kaşık Kullanımı	Evet (n=8)	0,184 [0,028 – 0,557]	0,406	Evet (n=5)	0,262 [0,023 – 0,528]	0,957
	Hayır (n=27)	0,293 [0,007 – 1,112]		Hayır (n=25)	0,397 [0,006 – 0,474]	
Plastik Saklama Kabı Kullanımı	Evet (n=23)	0,411 [0,028 – 1,112]	0,068	Evet (n=20)	0,284 [0,076 – 0,468]	0,049
	Hayır (n=12)	0,182 [0,007 – 1,021]		Hayır (n=10)	0,062 [0,006 – 0,528]	
Plastik Şişe/ Damacana	Evet (n=32)	0,355 \pm 0,301	NA	Evet (n=28)	0,250 \pm 0,162	NA
	Hayır (n=3)	0,159 \pm 0,041		Hayır (n=2)	0,241 \pm 0,070	
Dondurulmuş Gıda Tüketimi	Evet (n=9)	0,282 [0,007 – 0,893]	0,697	Evet (n=7)	0,272 [0,009 – 0,409]	0,886
	Hayır (n=26)	0,201 [0,021 – 1,112]		Hayır (n=23)	0,267 [0,006 – 0,528]	
Konserve Gıda Tüketimi	Evet (n=4)	0,292 \pm 0,364	NA	Evet (n=3)	0,217 \pm 0,213	NA
	Hayır (n=31)	0,344 \pm 0,289		Hayır (n=27)	0,253 \pm 0,155	
Ambalajlı Gıda Tüketimi	Evet (n=32)	0,324 \pm 0,270	NA	Evet (n=28)	0,251 \pm 0,162	NA
	Hayır (n=3)	0,493 \pm 0,537		Hayır (n=2)	0,234 \pm 0,060	
Evde PVC	Evet (n=18)	0,395 \pm 0,288	NA	Evet (n=14)	0,230 \pm 0,174	NA
Kreşte PVC	Evet (n=15)	0,524 \pm 0,224	NA	Evet (n=14)	0,763 \pm 0,539	NA
Evde Sigara İçilme Durumu	Evet (n=21)	0,273 \pm 0,211	0,154	Evet (n=19)	0,259 \pm 0,151	0,688
	Hayır (n=14)	0,436 \pm 0,373		Hayır (n=11)	0,234 \pm 0,174	
Annenin Sigara İçme Durumu	Evet (n=14)	0,317 \pm 0,224	0,726	Evet (n=13)	0,286 \pm 0,148	0,279
	Hayır (n=21)	0,353 \pm 0,336		Hayır (n=17)	0,222 \pm 0,163	

Tablo 4.12. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Annelerinin Genel Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

	Annenin Genel Maruziyeti					
		DEHP	p		DBP	p
Saç Boyası	Evet (n=45)	0,466 \pm 0,320	0,012	Evet (n=40)	0,439 [0,007 – 1,224]	0,567
	Hayır (n=37)	0,313 \pm 0,216		Hayır (n=32)	0,293 [0,003 – 1,112]	
Makyaj	Evet (n=50)	0,312 [0,003 – 1,224]	0,883	Evet (n=43)	0,312 [0,003 – 1,224]	0,688
	Hayır (n=32)	0,365 [0,008 – 0,925]		Hayır (n=29)	0,365 [0,008 – 0,925]	
Oje	Evet (n=15)	0,359 [0,007 – 1,112]	0,769	Evet (n=10)	0,359 [0,007 – 1,112]	0,329
	Hayır (n=67)	0,320 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=62)	0,320 [0,003 – 1,224]	
Duş Jeli	Evet (n=35)	0,293 [0,007 – 1,112]	0,764	Evet (n=29)	0,293 [0,007 – 1,112]	0,226
	Hayır (n=47)	0,353 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=43)	0,353 [0,003 – 1,224]	
Parfüm / Deodorant	Evet (n=68)	0,344 [0,007 – 1,224]	0,471	Evet (n=60)	0,344 [0,007 – 1,224]	0,153
	Hayır (n=14)	0,259 [0,003 – 0,718]		Hayır (n=12)	0,259 [0,003 – 0,718]	
Saç Spreyi	Evet (n=10)	0,474 [0,071 – 1,112]	0,178	Evet (n=8)	0,303 [0,156 – 0,549]	0,993
	Hayır (n=72)	0,312 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=64)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Şampuan	Evet (n=81)	0,399 \pm 0,288	NA	Evet (n=71)	0,424 \pm 0,399	NA
	Hayır (n=1)	0,199		Hayır (n=1)	0,397	
Saç Kremi	Evet (n=36)	0,392 [0,007 – 1,224]	0,449	Evet (n=34)	0,392 [0,007 – 1,224]	0,982
	Hayır (n=46)	0,309 [0,003 – 1,112]		Hayır (n=38)	0,309 [0,003 – 1,112]	
Deterjan	Evet (n=82)	0,397 \pm 0,287	NA	Evet (n=72)	0,424 \pm 0,397	NA
Yumuşatıcı	Evet (n=54)	0,339 [0,007 – 1,224]	0,239	Evet (n=49)	0,339 [0,007 – 1,224]	0,690
	Hayır (n=28)	0,328 [0,003 – 1,021]		Hayır (n=23)	0,328 [0,003 – 1,021]	
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=8)	0,366 [0,156 – 0,601]	0,744	Evet (n=10)	0,366 [0,156 – 0,601]	0,177
	Hayır (n=74)	0,328 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=62)	0,328 [0,003 – 1,224]	
İlaç	Evet (n=19)	0,403 [0,003 – 1,021]	0,721	Evet (n=18)	0,403 [0,003 – 1,021]	0,922
	Hayır (n=63)	0,320 [0,007 – 1,224]		Hayır (n=54)	0,320 [0,007 – 1,224]	

Tablo 4.13. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Annelerinin Gebelikteki Maruziyeti Açısından Çocukların Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Annenin Gebelikteki Maruziyeti				
		DEHP	p	DBP	p	
Saç Boyası	Evet (n=8)	0,366 [0,162 – 1,021]	0,361	Evet (n=8)	0,366 [0,162 – 1,021]	0,324
	Hayır (n=74)	0,324 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=64)	0,324 [0,003 – 1,224]	
Makyaj	Evet (n=42)	0,363 [0,003 – 1,224]	0,639	Evet (n=32)	0,363 [0,003 – 1,224]	0,812
	Hayır (n=40)	0,312 [0,007 – 0,925]		Hayır (n=40)	0,312 [0,007 – 0,925]	
Oje	Evet (n=6)	0,215 [0,071 – 1,021]	0,398	Evet (n=5)	0,268 [0,149 – 0,435]	0,764
	Hayır (n=76)	0,344 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=67)	0,329 [0,007 – 1,996]	
Duş Jeli	Evet (n=28)	0,289 [0,007 – 1,112]	0,639	Evet (n=23)	0,289 [0,007 – 1,112]	0,401
	Hayır (n=54)	0,356 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=49)	0,356 [0,003 – 1,224]	
Parfüm / Deodorant	Evet (n=48)	0,389 [0,007 – 1,224]	0,413	Evet (n=40)	0,389 [0,007 – 1,224]	0,941
	Hayır (n=34)	0,309 [0,003 – 0,894]		Hayır (n=32)	0,309 [0,003 – 0,894]	
Saç Spreyi	Evet (n=6)	0,464 [0,178 – 1,112]	0,364	Evet (n=4)	0,354 \pm 0,133	NA
	Hayır (n=76)	0,316 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=68)	0,428 \pm 0,407	
Şampuan	Evet (n=82)	0,397 \pm 0,287	NA	Evet (n=72)	0,424 \pm 0,397	NA
Saç Kremi	Evet (n=39)	0,359 [0,003 – 1,224]	0,856	Evet (n=37)	0,356 [0,003 – 1,224]	0,964
	Hayır (n=43)	0,312 [0,008 – 1,112]		Hayır (n=35)	0,312 [0,008 – 1,112]	
Deterjan	Evet (n=82)	0,397 \pm 0,287	NA	Evet (n=72)	0,424 \pm 0,397	NA
Yumuşatıcı	Evet (n=56)	0,312 [0,007 – 1,224]	0,668	Evet (n=50)	0,312 [0,007 – 1,224]	0,463
	Hayır (n=26)	0,356 [0,003 – 1,021]		Hayır (n=22)	0,356 [0,003 – 1,021]	
Bulaşık Eldiveni	Evet (n=9)	0,308 [0,028 – 0,601]	0,705	Evet (n=10)	0,308 [0,028 – 0,601]	0,177
	Hayır (n=73)	0,336 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=62)	0,336 [0,003 – 1,224]	
İlaç	Evet (n=19)	0,403 [0,042 – 1,112]	0,517	Evet (n=18)	0,403 [0,042 – 1,112]	0,805
	Hayır (n=63)	0,320 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=54)	0,320 [0,003 – 1,224]	

Tablo 4.14. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Maruziyet				
		DEHP	p	DBP	P	
Biberon	Evet (n=57)	0,336 [0,007 – 1,224]	0,529	Evet (n=49)	0,304 [0,009 – 1,760]	0,151
	Hayır (n=25)	0,293 [0,003 – 0,784]		Hayır (n=23)	0,456 [0,007 – 1,997]	
Emzik	Evet (n=27)	0,436 [0,003 – 1,224]	0,402	Evet (n=26)	0,326 [0,009 – 1,762]	0,504
	Hayır (n=56)	0,378 [0,008 – 1,096]		Hayır (n=46)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Plastik Oyuncak	Evet (n=79)	0,389 \pm 0,288	NA	Evet (n=70)	0,417 \pm 0,392	NA
	Hayır (n=3)	0,599 \pm 0,155		Hayır (n=2)	0,649 \pm 0,698	
Bebek Şampuanı	Evet (n=82)	0,397 \pm 0,287	NA	Evet (n=72)	0,424 \pm 0,397	NA
Bebek Yağı	Evet (n=46)	0,316 [0,007 – 1,096]	0,859	Evet (n=41)	0,340 [0,007 – 1,762]	0,914
	Hayır (n=36)	0,348 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=31)	0,304 [0,016 – 1,997]	
Yoğun Bakım	Evet (n=8)	0,742 [0,424 – 1,112]	0,001	Evet (n=9)	0,206 [0,094 – 1,762]	0,792
	Hayır (n=74)	0,306 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=63)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Mekanik Ventilasyon	Evet (n=5)	0,440 [0,174 – 0,991]	0,279	Evet (n=4)	0,973 \pm 0,690	NA
	Hayır (n=77)	0,312 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=68)	0,391 \pm 0,356	
Diyaliz	Evet (n=1)	0,422	NA	Evet (n=1)	0,894	NA
	Hayır (n=81)	0,397 \pm 0,290		Hayır (n=71)	0,417 \pm 0,396	
Kan/Kan Ürünleri Transfüzyonu	Evet (n=2)	0,422 \pm 0,027	NA	Evet (n=2)	0,728 \pm 0,235	NA
	Hayır (n=80)	0,397 \pm 0,290		Hayır (n=70)	0,415 \pm 0,398	
Sık Enfeksiyon/Antibiyotik Kullanımı	Evet (n=9)	0,201 [0,042 – 0,894]	0,244	Evet (n=7)	0,272 [0,023 – 1,479]	0,314
	Hayır (n=73)	0,359 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=65)	0,329 [0,007 – 1,996]	

Tablo 4.14. Tüm Çocukların (Çalışma + Kontrol) Yenidoğan ve Erken Çocukluk Döneminde Muhtemel Maruziyet Yollarına Göre Plazma Di (2-etilhekzil) Ftalat ve Dibutil Ftalat Düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$) (Devam)

		DEHP	p	Cevap	DBP	p
Ameliyat/ Cerrahi Girişim	Evet (n=9)	0,320 [0,007 – 1,224]	0,959	Evet (n=7)	0,268 [0,009 – 0,700]	0,342
	Hayır (n=73)	0,336 [0,003 – 1,112]		Hayır (n=65)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Plastik Tabak /Kaşık Kullanımı	Evet (n=17)	0,233 [0,003 – 1,021]	0,548	Evet (n=13)	0,262 [0,023 – 1,222]	0,368
	Hayır (n=65)	0,336 [0,007 – 1,224]		Hayır (n=59)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Plastik Saklama Kabı Kullanımı	Evet (n=55)	0,403 [0,028 – 1,112]	0,158	Evet (n=46)	0,325 [0,076 – 1,997]	0,223
	Hayır (n=27)	0,312 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=26)	0,329 [0,007 – 0,894]	
Plastik Şişe Damacana	Evet (n=73)	0,320 [0,003 – 1,224]	0,953	Evet (n=66)	0,329 [0,007 – 1,997]	0,882
	Hayır (n=9)	0,336 [0,119 – 0,717]		Hayır (n=6)	0,307 [0,130 – 1,006]	
Dondurulmuş Gıda Tüketimi	Evet (n=15)	0,403 [0,007 – 0,894]	0,553	Evet (n=13)	0,272 [0,009 – 1,006]	0,553
	Hayır (n=67)	0,312 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=59)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Konserve Gıda Tüketimi	Evet (n=6)	0,395 [0,007 – 0,991]	0,901	Evet (n=6)	0,186 \pm 0,185	0,128
	Hayır (n=76)	0,328 [0,003 – 1,224]		Hayır (n=68)	0,438 \pm 0,402	
Ambalajlı Gıda Tüketimi	Evet (n=76)	0,344 [0,007 – 1,224]	0,471	Evet (n=67)	0,329 [0,007 – 1,997]	1,000
	Hayır (n=6)	0,253 [0,003 – 1,112]		Hayır (n=5)	0,277 [0,192 – 1,143]	
Evde PVC	Evet (n=62)	0,356 [0,003 – 1,021]	0,463	Evet (n=55)	0,323 [0,007 – 1,997]	0,676
	Hayır (n=20)	0,303 [0,214 – 1,224]		Hayır (n=17)	0,412 [0,036 – 0,954]	
Kreşte PVC	Evet (n=33)	0,397 \pm 0,287	NA	Evet (n=28)	0,541 \pm 0,544	NA
Evde Sigara İçilme Durumu	Evet (n=39)	0,304 [0,003 – 0,991]	0,160	Evet (n=35)	0,328 [0,009 – 1,762]	0,765
	Hayır (n=43)	0,359 [0,008 – 1,224]		Hayır (n=37)	0,329 [0,007 – 1,997]	
Annenin Sigara İçme Durumu	Evet (n=24)	0,316 [0,003 – 0,991]	0,343	Evet (n=21)	0,328 [0,023 – 0,894]	0,556
	Hayır (n=58)	0,344 [0,007 – 1,224]		Hayır (n=51)	0,329 [0,007 – 1,997]	

5. TARTIŞMA

Konuşma gecikmesi, okul öncesi çocuklar arasında görülen en yaygın gelişimsel sorunlardan biridir. Konuşma gecikmesi olan çocuklarda, psikolojik ve davranışsal uyum problemlerinin yanı sıra öğrenme güçlükleri görülme riski de yüksektir. Dil gelişiminin zamanında kazanılması gelecekte eğitim başarısını da etkilemektedir (2, 5).

Çocuklarda konuşma gecikmesini ele alırken olası biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin incelenmesi ve sorunların ayrıntılı olarak ele alınması gerekir. Literatüre baktığımızda gebelik döneminde enfeksiyon (140, 141), hipotiroidi öyküsü (142), alkol kullanımı (143), radyasyon (144), sigara kullanımı (145), hem prenatal hem de postnatal dönemde toksik maddeye maruziyet (146), sezaryen doğum (147), düşük doğum ağırlığı, prematürite (141), perinatal hipoksi öyküsü (148), doğumsal anomaliler, takipli kronik hastalık, sık enfeksiyon/ hastaneye yatış öyküsü (149), kafa travması öyküsü (150), uzun ekran maruziyeti (151, 152), düşük sosyoekonomik düzey ve ebeveyn eğitim düzeyi (51), çok kardeşlilik, doğum sırası (153) gibi faktörler konuşma gecikmesi açısından riskli bulunmuştur. Çalışmamızda, konuşma gecikmesi olan ve kontrol grubundaki çocuklar prenatal, natal ve postnatal dönemde konuşma gecikmesi için risk faktörleri açısından sorgulandı. Prenatal dönemde annenin alkol kullanımı, enfeksiyon geçirme, hipotiroidi öyküsü ve radyasyona maruziyet öyküsü her iki grupta benzerdi. Natal dönemde; doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum haftası, hipoksi öyküsü ve doğumsal anomaliler açısından yapılan sorgulamada çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Postnatal dönemde takipli kronik hastalık, travma öyküsü, ekran maruziyeti, sık enfeksiyon/ hastaneye yatış öyküsü, anne eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, kardeş sayısı ve doğum sırası açısından karşılaştırıldığında her iki grubun benzer olduğu görüldü.

Yapılan birçok çalışmada sigaraya hem prenatal hem postnatal dönemdeki maruziyetin çocukların nörolojik gelişim sürecine dolayısıyla dil gelişimi üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (145, 154). Ancak çalışmamızda beklenenin aksine kontrol grubunda, gebelikte sigara içilme durumu çalışma grubuna göre daha fazlaydı, ancak postnatal dönemde annenin sigara içmesi ve ev ortamında sigara içilmesi

açısından iki grup arasında fark görülmedi. Bu durum daha geniş örneklem büyüklüklerinde tekrar gözden geçirilmelidir.

Konuşma gecikmesi üzerine yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (48, 155). Çalışmamızda da çalışma süresi içinde polikliniğimize başvuran ve izole konuşma gecikmesi tanısı alan hastalarda erkeklerin üç kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Çocukların dil gelişimini etkileyen faktörlerden biri de bakım verenlerin eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeyidir. Korpilahti ve ark. tarafından yapılan bir kohort çalışmasında 226 çocuğun 36. aydaki dil gelişim değerlendirmeleri yapılarak konuşma gecikmesindeki biyolojik ve çevresel risk faktörleri değerlendirilmiş (156), Taylor ve arkadaşlarının Avustralya'da yaptığı başka bir uzun süreli izlem çalışmasında 4-8 yaş arasındaki 4332 çocuğun alıcı dil gelişimi değerlendirilmiş, maternal ve ailesel risk faktörleri analiz edilmiştir (157). Her iki çalışmada da tespit edilen risk faktörleri arasında düşük ebeveyn eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik durumun çocukların dil gelişimi üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında anne eğitim düzeyi ve ailelerin sosyoekonomik durumu arasında fark bulunmazken, baba eğitim düzeyinin kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Mondal ve ark.'nın yaptığı üç yaşından küçük 200 çocuğun dahil edildiği (158) ve Sunderajan ve ark.'nın 1-12 yaş arasındaki çocukları dahil ettiği (159) konuşma gecikmesi için prevalans ve risk faktörlerinin belirlenmesi açısından yapılan kesitsel çalışmalarda ailede konuşma gecikmesinin olması risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda da ailede konuşma gecikmesi öyküsü çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (Tablo 4.2).

Konuşma gecikmesine etiyolojik açıdan bakıldığında sadece genetik ile açıklanamayacağı, epigenetik birçok faktörün bu durum üzerinde rol alacağı kabul edilmektedir (160). Genlerle etkileşime girebilecek çevresel faktörler arasında beslenme, enfeksiyonlar, radyasyon, kimyasal kirleticiler ve toksik maddeler başlıcalarıdır. Prenatal ve postnatal dönemde hem annenin hem bebeğin çevresel kirleticilere maruz kalmasının, bebeğin nörolojik gelişimine dolayısıyla dil gelişimine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir.

Günlük hayatta sıklıkla kullanılan birçok eşyada, malzemelerde, yiyeceklerde ve soluduğumuz ortam havasında bulunan, çevresel etkilenimin neredeyse kaçınılmaz olduğu endokrin bozucu kimyasallar nörolojik etkileri ile son dönemde daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Endokrin bozucu kimyasalların organizmaya olan etkisi maruz kalma yaşına, maruziyet sonrası geçen süreye, farklı maddelerin karışım etkisine, doz-yanıt dinamiklerinin değişkenliğine ve nesilden nesile aktarılabilen epigenetik etkilerine göre değişir (76). Etki mekanizmaları üzerindeki çalışmalar devam etmekle birlikte hayvan çalışmalarında beyinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilecekleri gösterilmiştir (135, 161). Bu açıdan en hassas dönemler gebelik, bebeklik ve pubertedir (10). Çocuklarda santral sinir sistemi gelişiminin intrauterin dönem ve yaşamın ilk yıllarında gerçekleşen çevresel etkilere olan hassasiyeti nedeniyle bu çalışmada konuşma gecikmesi olan çocuklarda endokrin bozucu olarak bilinen ftalatlardan DEHP ve DBP etkileniminin vaka kontrol yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Ftalatların, nörogelişim sürecini öngören önemli belirteçlerden biri olan dil gelişimi ve konuşma gecikmesi etiolojisindeki rolünü araştıran çalışmalar giderek dikkat çekmekle birlikte sınırlıdır. Ülkemizde ise konuşma gecikmesi ve ftalat arasındaki ilişkiyi araştıran benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda günlük hayatta en sık kullanılan DEHP ve DBP'nin plazma düzeyleri ölçülmüştür; DEHP ve DBP düzeylerinin ortanca değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından iki grup arasında farklılık gösteren cinsiyet, gebelikte sigara içme durumu, babanın eğitim düzeyi ve ailede konuşma gecikmesi öyküsü açısından doğrudan regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında ise çalışma ve kontrol grubu arasında DEHP düzeyi arasında anlamlı fark görülmezken, DBP düzeyi çalışma grubunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur.

Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda dil gelişimi ve ftalat arasındaki ilişkinin incelendiği iki merkezli bir kohort çalışmasında; İsveç'ten 963, Amerika'dan 370 anne ve çocuk çifti dâhil edilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde idrarda ftalat metabolit düzeyleri bakılan annelerin çocuklarına İsveç grubunda ortalama 30 ay, Amerika grubunda ise ortalama 37 aylık iken anladıkları ya da kullandıkları kelime

sayısının değerlendirildiği bir dil gelişim ölçeği uygulanmıştır. Ölçek yanıtlarına göre çocuklar sahip oldukları kelime sayısına göre 25 kelimedenden az, 25 ila 50 ve 50'den fazla kelimesi olanlar şeklinde gruplandırılmış ve 50 ve daha az kelime sayısı olanlar dil gecikmesi olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada her iki grupta dil gecikmesinin prevalansının %10 ve erkeklerde kızlara göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (İsveç grubunda erkeklerde %13,5, kızlarda %6, Amerika grubunda ise erkeklerde %12,4, kızlarda %7,6). Kaba analizlerde her iki kohortta da dibutil ftalat ve butil benzil ftalat metabolitleri ile dil gecikmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon gösterilmiştir. Düzeltilmiş analizlerde ise prenatal DBP ve BBzP metabolit maruziyetinin iki katına çıkarılması, İsveç grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde dil gecikmesi için tahmini rölatif riski (odds ratio) yaklaşık %25 ila %40 oranında artırdığı saptanmıştır. Ancak bu ilişki iki grupta da hiçbir DEHP metaboliti ile gösterilememiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızda sorgulanan anne ve çocukların olası ftalat maruziyet yolları ve sıklıklarına yönelik herhangi bir araştırma yapılmamıştır.

Prenatal ftalat maruziyeti ve dil gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen Olesen ve ark. (12) tarafından Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada; yaşları 20-36 ay arasındaki 518 çocuğun dil gelişim skorları ile gebelikteki maternal ftalat maruziyeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu prospektif çalışmada annelerden 3. trimesterde bakılan idrar DEP, BBzP ve DEHP düzeylerindeki yükseklik, erkek çocuklarda düşük dil puanları (kelime sayısı ve kompleks dil kullanımı) ile ilişkilendirilmiş ancak bu ilişki kız çocuklarında görülmemiştir.

Ftalatların nörolojik etkilerini tartışabilmek için özellikle östrojen ve testosteronun santral sinir sistemi üzerine etkilerini kısaca gözden geçirmek gerekir. Birçok nörodavranış bozukluğu erkekleri ve kadınları farklı şekilde etkiler. Örneğin, depresyon kadınlarda daha sık görülürken, otizm spektrum bozuklukları, DEHB ve konuşma gecikmesi erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu farklılıkların kökenleri sadece genetik değildir; çevresel maruziyetler ile nörodavranışsal gelişim arasındaki bağlantıların önemi, özellikle de bu maruziyetler gelişmekte olan beyni şekillendirmeye yardımcı olan endokrin mekanizmaları etkilediğinde daha da ön plana çıkmaktadır. Cinsiyet açısından gebeliğin 6. haftasına kadar henüz farklılaşmamış olan fetus 7-8. hafta ve 15. hafta arasında testosteron varlığına göre farklılaşır. Gonadların

cinsel farklılaşması 8-20. gebelik haftalarında meydana gelir, ancak beynin cinsel farklılaşması bu noktanın da ötesinde gonadal hormonların (östrojenler ve androjenler) etkisiyle şekillenir. Bununla birlikte tiroid hormonu da beyin gelişiminin nöronal göç ve farklılaşma, miyelinizasyon ve sinaptogenez gibi diğer yönleri için gereklidir (161).

Çeşitli çalışmalar, amniyotik sıvıdaki testosteron seviyeleri ile dil ile ilgili beyin alanlarının anatomisi, ayrıca fonksiyonel iletişim ve dil becerileri arasındaki bağlantıyı kurmaya çalışmıştır. Birçok çalışma, fetal veya erken doğum sonrası seks hormonları düzeyleri ile iletişim ve dil gelişimi arasında güçlü bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (162, 163). Genel olarak östrojenin, gelişmiş sosyal ve sözel becerilerle ilişkili olduğu ve beyindeki dil merkezlerinin ve ilgili alanların büyümesini desteklediği, testosteronun ise tam tersi bir etkisi olduğu bulunmuştur. Lombardo ve ark. (163) tarafından yapılan, 8-11 yaş arası çocukları hedef alan bir çalışmada, amniyotik sıvıda artan testosteron seviyeleri ile sol üst temporal girusta (Wernicke bölgesi) ve Broca bölgesinin bir kısmı gibi birkaç ek alanda azalmış gri cevher hacmi ile ilgili bir ilişki bulunmuştur. Cambridge Çocuk Gelişimi Çalışması, fetal testosteronun çocuklarda sosyal gelişim, dil gelişimi ve empati ile ters ilişkili olduğunu (164) ve yüksek fetal testosteron düzeylerinin otistik özelliklerle pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (165).

Androjenlerin nörotransmitterlerle etkileşerek beynin fonksiyonel organizasyonunu ve yapısını etkilediği bu süreç aynı zamanda endokrin bozuculara da duyarlı olunan kritik bir dönemdir. Fetal yaşam sırasında annenin normal hormonal fonksiyonunu taklit eden, inhibe eden veya başka bir şekilde bozan çevresel kimyasallara maruz bırakılmasıyla bu etkiler değiştirilebilir.

Antiandrojenik ftalatların testosterona bağımlı beyin gelişimini bozduğu gösterilmiştir (166) ve doğum öncesi maruziyet ile cinsiyete bağlı nörogelişimsel sonuçlar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (134). Birçok çalışma doğum öncesi idrarda ftalat metabolit düzeyi ile çocuk nörogelişiminde (137, 167), davranışsal, zihinsel ve psikomotor gelişimde (128), yenidoğan ve bebeklik dönemi nörolojik durumu (168) ve dil gelişimi arasında (8, 12, 138) ters ilişki bulmuştur.

Ftalatların konuşma gecikmesi etiyolojisindeki rollerini araştırırken çocukların birçok şeyi ağızlarına götürme davranışı, vücut yüzey alanı başına daha fazla gıda/su

gereksinimlerinin olması, ventilasyon hızları, kişisel bakım/hijyen uygulamaları, diyet alışkanlıkları ve eşlik eden sağlık durumları göz önünde bulundurulduğunda çocuklar endokrin bozucu maddelerle daha çok karşılaşılıyor olabilirler (106, 121).

Birçok çalışmada bebek bakım ürünleri, kozmetikler, plastik oyuncaklar, hastane yatışı ve yoğun bakımda izlenme sırasında maruz kalınan medikal malzemeler, ilaçlar, paketli gıdalar, günlük kullanılan plastik eşyalar ve PVC kaplama döşemelerin olduğu yaşam alanları ve çevresel sigara dumanı maruziyeti, çocukların ftalat etkilenimine neden olan yollar olarak gösterilmiştir (169-171). İntrauterin dönemden erken çocukluk dönemine kadar olası maruziyet yollarının sorgulandığı çalışmamızda, çalışma grubunda anneleri genel olarak saç boyası, saç kremi kullananlarda ve gebelikte parfüm/deodorant kullananlarda ve tüm grup için (çalışma + kontrol) anneleri genel olarak saç boyası kullananlarda kullanmayanlara göre DEHP düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ftalatlar için her ne kadar oral yol ve solunum ile maruziyetin daha ön planda olduğu belirtilse de bu sonuçlar dermal yoldan etkilenimin de önemini göstermektedir. Kontrol grubunda da gıdalar için plastik saklama kabı kullananlarda plazma DBP düzeyleri kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. DBP ağırlıklı olarak kozmetik ürünlerde, boya ve boya çözücülerinde ve enterik kaplı ilaç tabletlerinde bulunan bir ftalattır ve bu açılardan yapılan sorgulamalarda ise hem çalışma hem kontrol grubunda fark saptanmamıştır. Bu yüzden DBP ile ilgili maruziyet kaynakları ile daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Tüm grup için bakıldığında yoğun bakımda kalma öyküsü olan çocukların DEHP düzeyinin, yoğun bakım öyküsü olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Stroustrup ve ark. (172) 'nın yenidoğan yoğun bakımda ftalat maruziyet kaynakları açısından yaptığı bir çalışmada tıbbi ekipmana maruz kalmanın doğrudan ftalat düzeyleriyle ilişkili olduğu ve DEHP biyobelirteçlerinin belirli tıbbi ekipman türlerine maruz kalan bebeklerde maruziyeti olmayanlara göre %95-132 daha yüksek olduğu görülmüştür.

Endokrin bozucular ile konuşma gecikmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalardan biri olan bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yanları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma ve kontrol grubuna dâhil edilen vaka sayıları yeterli görünse de çalışmanın gücünün artırılması açısından daha geniş örneklem

büyüklikleri ile bu çalışma farklı bölgelerde de tekrarlanmalıdır. Çalışmamızda tek bir kan örneği alınmış ve kesitsel bir değerlendirme yapılmış olmakla birlikte maruziyet yollarının gebelikten itibaren aynı ortamda benzer şekillerde devam ettiği göz önünde bulundurulmalıdır. Endokrin bozucuların yarılanma ömürleri ve uzun dönem etkileri açısından ileriye yönelik izlem çalışmaları yapılmalıdır. Bununla birlikte çalışmada kan örneklerinin toplanması ve deneysel işlemler sırasında olası bir kontaminasyonu önlemek amacıyla plastik malzeme kullanımından kaçınılmış, kullanılan diğer malzemeler de yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde ön işlemlerden geçirilmiştir. Çalışmamızda intrauterin ve çocukluk dönemine ait olası maruziyet yolları ile ilgili anket sorgulamasının yapılması bu çalışmanın güçlü yanlarından birini oluşturmakla birlikte, anket çalışmalarında geriye dönük verilen cevaplarda eksik ya da yanlış hatırlama ihtimali olduğundan sonuçların etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın güçlü yanlarından biri de etiyojolojiye yönelik biyolojik etkenlerin etkisini en aza indirmek açısından konuşma gecikmesi için risk oluşturabilecek prematürite, yapısal anomaliler, nörolojik, metabolik, genetik ve bilişsel bozukluklar grubundan herhangi bir kronik hastalığa ait bulgunun olduğu ve yine sosyal etkenlerden uyaran eksikliğinin saptandığı çocukların çalışmaya dâhil edilmemesidir. Ayrıca hasta ve sağlıklı gruptaki tüm çocuklara uygulanan erken gelişim envanteri normalde ebeveynler tarafından yanıtlandığında yanlılık oranı artabilecek iken her çocuk için deneyimli klinisyen tarafından ölçeğin birebir uygulanarak izole konuşma gecikmesinin belirlenmesi ve diğer gelişimsel alanların normal sınırlarda olduğunun gösterilmesi sonuçların daha doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Sonuç olarak, endokrin bozucu maddelerin konuşma gecikmesi etiyojisindeki yeri ve etki mekanizmaları hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi olan çocuklarda plazma DBP ve DEHP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından iki grup arasında farklılık gösteren etkenler ele alınarak yapılan düzeltilmiş analizler sonrası ise çalışma ve kontrol grubu arasında DEHP düzeyi açısından anlamlı fark görülmezken, DBP düzeyi çalışma grubunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda fetalattan etkilenim açısından intrauterin dönemden çocukluk dönemine kadar maruziyet yolları anket çalışması ile

sorgulanmıştır. Her iki grup arasında bu açıdan farklılık görülmemesi ancak konuşma gecikmesi olanlarda ftalat düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması bu çocukların her ne şekilde olursa olsun ftalata daha fazla maruz kaldıklarının göstergesidir.

Çalışmamız bu alanda henüz sınırlı sayıda yapılan araştırmaların sonuçlarına katkı sağlarken bir yandan da bu konu ile ilgili Türkiye’de yapılan ilk çalışmadır. Bu nedenle hem konuşma gecikmesinin etiyolojisi ve risk faktörleri hem de ftalatların etki mekanizmalarının gösterilebildiği daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini vurgulamak açısından yol göstericidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 2-6 yaş arasındaki izole konuşma gecikmesi olan çocuklar ve kontrol grubunun plazma DEHP ve DBP düzeyleri incelenmiş, ayrıca her iki gruba da konuşma gecikmesi risk faktörleri ve ftalat maruziyet yollarını sorgulayan anket uygulanmıştır. Araştırmanın sonuçları şunlardır:

1. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar prenatal, natal ve postnatal dönemde konuşma gecikmesi için risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında prenatal dönemde annenin alkol kullanımı, enfeksiyon geçirme, hipotiroidi öyküsü ve radyasyona maruziyet öyküsü her iki grupta benzerdi. Gebelikte sigara içme durumu kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ($p=0,008$). Natal dönemde; doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum haftası, hipoksi öyküsü ve doğumsal anomaliler açısından yapılan sorgulamada çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Postnatal dönemde anne sütü alma süresi, takipli kronik hastalık, travma öyküsü, ekran maruziyeti, sık enfeksiyon/ hastaneye yatış öyküsü, anne eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, kardeş sayısı ve doğum sırası açısından karşılaştırıldığında her iki grubun benzer olduğu görüldü (Tablo 4.1 ve 4.2). Postnatal dönemdeki risk faktörleri açısından babanın eğitim düzeyi kontrol grubunda daha yüksekti (Tablo 4.1, $p=0,049$). Ailede konuşma gecikmesi öyküsü ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$).

2. Çalışmamızda günlük hayatta en sık kullanılan DEHP ve DBP'nin plazma düzeyleri ölçülmüştür; DEHP ve DBP düzeylerinin ortanca değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır.

Çalışma grubunda ($n=47$) DEHP ortanca düzeyi $0.377 [0.003 - 1.224]$ $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda ($n=35$) $0.212 [0.007 - 1.112]$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test, $p=0,033$). DBP düzeyi çalışma grubunda ($n=42$) ortanca $0.395 [0.062 - 1.996]$ $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda ($n=30$) $0.270 [0.006 - 0.528]$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ölçüldü (Mann-Whitney U test, $p=0,004$).

Konuşma gecikmesi risk faktörleri açısından iki grup arasında farklılık gösteren cinsiyet, gebelikte sigara içme durumu, babanın eğitim düzeyi ve ailede konuşma gecikmesi öyküsü parametreleri de dâhil edilerek doğrudan regresyon analizi

ile düzeltme yapıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında DEHP düzeyi arasında anlamlı fark görülmezken ($p=0,233$), DBP düzeyi çalışma grubunda belirgin derecede yüksek bulundu ($p<0,001$, $\beta= - 0,525$).

Çalışmanın planlanma şekline göre ftalatların konuşma gecikmesi nedenlerinden biri olduğunu net olarak söylemek zordur. Ancak toksik olduğu bilinen bu madde ile daha geniş vaka gruplarında benzer sonuçların alınması durumunda DEHP ve DBP başta olmak üzere ftalatlar, konuşma gecikmesi etyopatogenezinde yerini alabilir.

3. Maruziyet yollarına göre DEHP ve DBP düzeyleri incelendiğinde çalışma grubundaki çocukların plazma DEHP düzeyleri; anneleri genel olarak saç boyası, saç kremi kullananlarda ve gebelikte parfüm/deodorant kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0,001$, $p=0,041$, $p=0,048$). Tüm grup (çalışma + kontrol) için bakıldığında anneleri genel olarak saç boyası kullananlarda DEHP düzeyi, kullanmayanlara göre daha fazla idi ($p=0,012$). Kontrol grubunda ise gıdalar için plastik saklama kabı kullananlarda plazma DBP düzeyleri kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Bu sonuçlara göre özellikle bebeklik ve ergenlik döneminde kozmetik kullanımının en aza indirilmesi, başta anne sütü ve mamalar olmak üzere besinlerin saklanırken plastik maddelerle temasının engellenmesi önerilebilir.

Yine tüm grup (çalışma + kontrol) için bakıldığında yoğun bakımda kalma öyküsü olan çocukların DEHP düzeyinin, yoğun bakım öyküsü olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Her ne kadar yoğun bakım ünitelerinde kalan çocukların tıbbi girişimlere daha fazla maruz kalması kaçınılmaz olsa da özellikle ftalat içermeyen ya da en az içeren malzemelerin kullanılması etkilenmelerini azaltabilir.

4. Her iki gruba da uygulanan intrauterin ve çocukluk döneminde olası ftalat içeren maddeler ile maruziyetin incelendiği anket çalışmasında, annelerde gebelik döneminde parfüm ve her iki dönemde saç kremi kullanımı kontrol grubunda çalışma grubuna göre yüksek saptandı. Yine cerrahi girişim öyküsü kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Ancak maruziyet yollarına göre DEHP ve DBP düzeylerine bakıldığında iki grup arasında bu yollar açısından fark görülmedi. Vaka sayısının az

olması, verilen cevapların subjektif olması, geçmişe yönelik sorularda hatırlamanın net olmaması, kullanılan ürünlerde DEHP ve DBP düzeylerinin bilinmemesinin anket sonuçlarına etki etmiş olabileceği düşünülmektedir.

5. Ülkemizde ftalat kullanımına ait denetimler mevcuttur ancak ölçülebilir düzeydeki çıkan bu sonuçlar hala birçok günlük eşyanın, paketli gıdaların, kozmetiklerin ya da soluduğumuz havanın artan şekilde ftalat maruziyetine sebep olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bu denetimler artırılmalıdır. Ayrıca ftalat etkilenimi açısından birçok kaynak tanımlanmış olmasına rağmen, ömür boyunca ftalatların kümülatif etkisi ve ortak olumsuz sonuçları ortaya çıkarabilecek diğer kimyasalları içerebilecek karışık maruziyetler hakkında hala cevaplanmamış sorular bulunmaktadır.

Bundan sonraki aşamada başta konuşma gecikmesi etiyolojisinde olmak üzere ftalatların çocuk sağlığı üzerine etkilerine ve yaptıkları epigenetik değişikliklere yönelik ileriye yönelik izlem çalışmaları planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Liu XL, Zahrt DM, Simms MD. An Interprofessional Team Approach to the Differential Diagnosis of Children with Language Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(1):73-90.
2. Şahin FM. Okul öncesi çocukların dil ve konuşma özelliklerinin taranması: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.
3. Çak T, Haliloğlu G. Dil Gelişimi Alanında Gelişme Geriliği, Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Otistik Spektrum Bozukluğu Katkı *Pediatric Dergisi.* Mayıs-Haziran 2016.
4. Nelson HD, Nygren P, Walker M, Panoscha R. Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 2006;117(2):e298-319.
5. DORTHE B, GUIDO M, PHILIPS D, ANDERS H, BURCAKAKTÜRK A. Early productive vocabulary predicts academic achievement 10 years later. *Applied Psycholinguistics.* 2016;37(6):1461-76.
6. Koçyiğit M, Giran Öztekin S, Çakabay T, Serin Keskiner B, Özdemir M, Seden Tekke N, et al. Konuşması Geciken Çocuğa Yaklaşım Prensipleri. 2017.
7. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbuhler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 2006;26(3):803-24.
8. Bornehag CG, Lindh C, Reichenberg A, Wikstrom S, Unenge Hallerback M, Evans SF, et al. Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172(12):1169-76.
9. Sathyanarayana S. Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2008;38(2):34-49.
10. Durmaz E, Özmert EN. Fitalatlar ve çocuk sağlığı *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2010;53:305-17.

11. Rowdhwal SSS, Chen J. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1750368.
12. Olesen TS, Bleses D, Andersen HR, Grandjean P, Frederiksen H, Trecca F, et al. Prenatal phthalate exposure and language development in toddlers from the Odense Child Cohort. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;65:34-41.
13. T.C. MEB. Çocuk Gelişimi ve Eğitimi, Dil Gelişimi 2013 [Available from: http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Dil%20Geli%C5%9Fimi.pdf].
14. Karacan E. Bebeklerde ve çocuklarda dil gelişimi. *Klinik Psikiyatri.* 2000;3(4):263-8.
15. Macias MM, Twyman KA. Speech and Language Development and Disorders. *Developmental and Behavioral Pediatrics American Academy of Pediatrics* 2011.
16. İnce T, Aydın A. Dil Gelişiminin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi. İlk 5 Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi 2017.
17. McQuiston S, Kloczko N. Speech and language development: monitoring process and problems. *Pediatr Rev.* 2011;32(6):230-8; quiz 9.
18. Konuşma ve Dil Gelişimi, Gelişimsel Pediatri Yurdakök Pediatri 2017.
19. Simms MD. Language Development and Communication Disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20 ed 2016.
20. Definitions of Communication Disorders and Variations [Relevant Paper] American Speech-Language-Hearing Association 1993 [Available from: <https://www.asha.org/policy/RP1993-00208/>].
21. Definitions of communication disorders and variations. Ad Hoc Committee on Service Delivery in the Schools. American Speech-Language-Hearing Association. *ASHA Suppl.* 1993;35(3 Suppl 10):40-1.

22. Speech Sound Disorders American Speech-Language Hearing Association [Available from: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/SpeechSoundDisorders/>].
23. van Mourik M, Catsman-Berrevoets CE, Paquier PF, Yousef-Bak E, Van Dongen HR. Acquired childhood dysarthria: Review of its clinical presentation. *Pediatric neurology*. 1997;17(4):299-307.
24. Dysarthria. American Speech-Language Hearing Association [Available from: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/dysarthria/>].
25. Owens RE, Metz DE, Haas A. *Introduction to communication disorders*: Allyn and Bacon Needham Heights, MA.; 2000.
26. Maddern B, Campbell T, Stool S. Pediatric voice disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1991;24(5):1125-40.
27. Boone DR, McFarlane SC, Berg SLV. *The voice and voice therapy*: Pearson Education; 2014.
28. Gray SD, Smith ME, Schneider H. Voice disorders in children. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(6):1357-84.
29. Childhood Fluency Disorders The American Speech-Language-Hearing Association [Available from: <https://www.asha.org/PRPSpecificTopic.aspx?folderid=8589935336§ion=Overview>].
30. Arenas RM, Walker EA, Oleson JJ. Developmental Stuttering in Children Who Are Hard of Hearing. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2017;48(4):234-48.
31. Yairi E, Ambrose N, Cox N. Genetics of stuttering: a critical review. *J Speech Hear Res*. 1996;39(4):771-84.
32. Bakker K, Myers F, Raphael L, St. Louis K. A preliminary comparison of speech rate, self-evaluation, and disfluency of people who speak exceptionally fast, clutter, or speak normally. *Cluttering: Research, intervention and education*. 2011:45-65.

33. Expressive Language Delay in a Toddler. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2001;22(2):S99-S103.
34. Rudolph JM. Case History Risk Factors for Specific Language Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Speech Lang Pathol*. 2017;26(3):991-1010.
35. Stanton-Chapman TL, Chapman DA, Bainbridge NL, Scott KG. Identification of early risk factors for language impairment. *Res Dev Disabil*. 2002;23(6):390-405.
36. Bishop DV. Pre- and perinatal hazards and family background in children with specific language impairments: a study of twins. *Brain Lang*. 1997;56(1):1-26.
37. Hurst JA, Baraitser M, Auger E, Graham F, Norell S. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(4):352-5.
38. O'Hare A, Bremner L. Management of developmental speech and language disorders: Part 1. *Arch Dis Child*. 2016;101(3):272-7.
39. Boyle J, McCartney E, O'Hare A, Law J. Intervention for mixed receptive-expressive language impairment: a review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(11):994-9.
40. Scheeringa MS. The differential diagnosis of impaired reciprocal social interaction in children: a review of disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2001;32(1):71-89.
41. Alev G. Pragmatik Dil Becerileri Envanteri'nin Türkçe standardizasyon çalışması (Yüksek Lisans Tezi): Anadolu Üniversitesi, Eskişehir; 2011.
42. Johnston J. Factors that Influence Language Development. *Encyclopedia on Early Childhood Development*. 2010.
43. Sidhu M, Malhi P, Jerath J. Multiple risks and early language development. *Indian J Pediatr*. 2010;77(4):391-5.

44. Eilers RE, Oller DK. Infant vocalizations and the early diagnosis of severe hearing impairment. *J Pediatr*. 1994;124(2):199-203.
45. Soleymani Z, Mahmoodabadi N, Nouri MM. Language skills and phonological awareness in children with cochlear implants and normal hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:16-21.
46. Karacan E. Çocuklarda Dil Gelişimini Etkileyen Faktörler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2000.
47. Feldman HM, Messick C. Language and Speech Disorders. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4 ed2009.
48. Bouchard C, Trudeau N, Sutton A, Boudreault M-C, Deneault J. Gender differences in language development in French Canadian children between 8 and 30 months of age. *Applied Psycholinguistics*. 2009;30(4):685-707.
49. Zambrana IM, Ystrom E, Pons F. Impact of gender, maternal education, and birth order on the development of language comprehension: a longitudinal study from 18 to 36 months of age. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2012;33(2):146-55.
50. Uladı G, Eryılmaz D, Geyik M, Öztürk M. 36-72 Aylık Çocukların Dil Gelişim Özelliklerinin Çeşitli Değişkenler Bakımından İncelenmesi. *Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Karabük Üniversitesi*. 2019;9(1).
51. Nguyen TN, Spencer-Smith M, Pascoe L, Treyvaud K, Lee KJ, Thompson DK, et al. Language Skills in Children Born Preterm (<30 Wks' Gestation) Throughout Childhood: Associations With Biological and Socioenvironmental Factors. *J Dev Behav Pediatr*. 2019;40(9):735-42.
52. Anderson DR, Subrahmanyam K. Digital screen media and cognitive development. *Pediatrics*. 2017;140(Supplement 2):S57-S61.
53. American Academy of Pediatrics Announces New Recommendations for Children's Media Use 2016 [Available from: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/Pages/American-Academy-of-Pediatrics-Announces-New-Recommendations-for-Childrens-Media-Use.aspx>].

54. Sylvestre A, Desmarais C, Meyer F, Bairati I, Rouleau N, Mérette C. Factors associated with expressive and receptive language in French-speaking toddlers clinically diagnosed with language delay. *Infants & Young Children*. 2012;25(2):158-71.
55. Karacan E. Çocuklarda dil gelişimini etkileyen faktörler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2000;9(7).
56. Van Hulle CA, Goldsmith HH, Lemery KS. Genetic, environmental, and gender effects on individual differences in toddler expressive language. *J Speech Lang Hear Res*. 2004;47(4):904-12.
57. Moriano-Gutierrez A, Colomer-Revuelta J, Sanjuan J, Carot-Sierra JM. [Environmental and genetic variables related with alterations in language acquisition in early childhood]. *Rev Neurol*. 2017;64(1):31-7.
58. Johnson CJ, Beitchman JH, Young A, Escobar M, Atkinson L, Wilson B, et al. Fourteen-year follow-up of children with and without speech/language impairments: speech/language stability and outcomes. *J Speech Lang Hear Res*. 1999;42(3):744-60.
59. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2006;118(1):405-20.
60. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1).
61. Bishop DV. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *J Commun Disord*. 2002;35(4):311-28.
62. Gordon-Brannan M, Hodson BW. Intelligibility/Severity Measurements of Prekindergarten Children's Speech. *American Journal of Speech-Language Pathology*. 2000;9(2):141-50.
63. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(2):139-43.

64. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev.* 2001;23(4):228-35.
65. AYTEKİN Ç, BAYHAN P. Erken Müdahalede Uygulama Basamakları. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2015.
66. Lakhan R MA, Qureshi FN, Hall ML. Early intervention services to children with developmental delay in resource poor settings in India. *Nepal Journal of Medical Sciences.* 2013;2(2):149-55.
67. Lindsay G. Educational psychology and the effectiveness of inclusive education/mainstreaming. *Br J Educ Psychol.* 2007;77(Pt 1):1-24.
68. Robertson SB, Ellis Weismer S. Effects of treatment on linguistic and social skills in toddlers with delayed language development. *J Speech Lang Hear Res.* 1999;42(5):1234-48.
69. Bleses D, Makransky G, Dale PS, Højen A, Ari BA. Early productive vocabulary predicts academic achievement 10 years later. *Applied Psycholinguistics.* 2016;37(6):1461-76.
70. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 [Available from: <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>].
71. Çetinkaya S. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri *Dicle Tıp Dergisi.* 2009;36(1):59-66.
72. Keith LH. Environmental endocrine disruptors. *Pure and Applied Chemistry.* 1998;70(12):2319-26.
73. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in neuroendocrinology.* 2010;31(4):400-19.
74. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine Disrupting Chemicals and Disease Susceptibility. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2011 November;127(3-5):204-15.
75. Sector WTPfH, Organization WH. Endocrine Disorders and Children. *Children's Health and the Environment* 2011 October.

76. Diamanti-Kandarakis ea. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. The Endocrine Society; 2009.
77. Yeşilkaya E. Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*. 2008;6:76-82.
78. Kuo CH, Yang SN, Kuo PL, Hung CH. Immunomodulatory effects of environmental endocrine disrupting chemicals. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28(7 Suppl):S37-42.
79. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta*. 2005;361(1-2):20-9.
80. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*. 2019;7(2).
81. Petersen JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Addit Contam*. 2000;17(2):133-41.
82. Mackintosh CE, Maldonado JA, Ikonomou MG, Gobas FA. Sorption of phthalate esters and PCBs in a marine ecosystem. *Environ Sci Technol*. 2006;40(11):3481-8.
83. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49(7):4019-35.
84. Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(6):467-98.
85. Wei Z, Song L, Wei J, Chen T, Chen J, Lin Y, et al. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate alters kidney development through the renin-angiotensin system in offspring. *Toxicol Lett*. 2012;212(2):212-21.
86. Shehata A, Mohamed Z, El-Haleem M, Samak M. Effects of exposure to plasticizers di-(2-ethylhexyl) phthalate and trioctyltrimellitate on the histological structure of adult male albino rats' liver. *J Clin Toxicol*. 2013;3(169):2161-0495.100016.

87. Guo Y, Kannan K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environ Sci Technol.* 2013;47(24):14442-9.
88. Specht IO, Toft G, Hougaard KS, Lindh CH, Lenters V, Jonsson BA, et al. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int.* 2014;66:146-56.
89. Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, et al. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ Health Perspect.* 2008;116(3):334-9.
90. Chen Q, Yang H, Zhou N, Sun L, Bao H, Tan L, et al. Phthalate exposure, even below US EPA reference doses, was associated with semen quality and reproductive hormones: Prospective MARHCS study in general population. *Environ Int.* 2017;104:58-68.
91. Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, Mukherjee B, Meeker JD. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect.* 2015;123(3):210-6.
92. Asimakopoulos AG, Xue J, De Carvalho BP, Iyer A, Abualnaja KO, Yaghmoor SS, et al. Urinary biomarkers of exposure to 57 xenobiotics and its association with oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ Res.* 2016;150:573-81.
93. Durmaz E, Erkekoglu P, Asci A, Akcurin S, Bircan I, Kocer-Gumusel B. Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;59:172-81.
94. Nazir S, Usman Z, Imran M, Lone KP, Ahmad G. Women Diagnosed with Endometriosis Show High Serum Levels of Diethyl Hexyl Phthalate. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):131-6.

95. Joensen UN, Frederiksen H, Blomberg Jensen M, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH, et al. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1397-403.
96. Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(35):35670-86.
97. Fu Z, Zhao F, Chen K, Xu J, Li P, Xia D, et al. Association between urinary phthalate metabolites and risk of breast cancer and uterine leiomyoma. *Reprod Toxicol.* 2017;74:134-42.
98. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril.* 2008;89(2 Suppl):e33-8.
99. North ML, Takaro TK, Diamond ML, Ellis AK. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):496-502.
100. Huang PC, Tien CJ, Sun YM, Hsieh CY, Lee CC. Occurrence of phthalates in sediment and biota: relationship to aquatic factors and the biota-sediment accumulation factor. *Chemosphere.* 2008;73(4):539-44.
101. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(7):899-911.
102. Earls AO, Axford IP, Braybrook JH. Gas chromatography-mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles. *J Chromatogr A.* 2003;983(1-2):237-46.
103. Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ Res.* 2011;111(3):329-36.
104. Dobrzynska MM. Phthalates - widespread occurrence and the effect on male gametes. Part 1. General characteristics, sources and human exposure. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2016;67(2):97-103.

105. Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)2019 December [Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=684&tid=65>].
106. Kamrin MA. Phthalate risks, phthalate regulation, and public health: a review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009;12(2):157-74.
107. Ventrice P, Ventrice D, Russo E, De Sarro G. Phthalates: European regulation, chemistry, pharmacokinetic and related toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(1):88-96.
108. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int J Androl.* 2006;29(1):155-65; discussion 81-5.
109. Choi K, Joo H, Campbell JL, Jr., Clewell RA, Andersen ME, Clewell HJ, 3rd. In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicol In Vitro.* 2012;26(2):315-22.
110. Genuis SJ, Beesoon S, Lobo RA, Birkholz D. Human elimination of phthalate compounds: blood, urine, and sweat (BUS) study. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:615068.
111. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 2005;62(11):806-18.
112. Lin S, Ku HY, Su PH, Chen JW, Huang PC, Angerer J, et al. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. *Chemosphere.* 2011;82(7):947-55.
113. Silva MJ, Samandar E, Reidy JA, Hauser R, Needham LL, Calafat AM. Metabolite profiles of di-n-butyl phthalate in humans and rats. *Environ Sci Technol.* 2007;41(21):7576-80.
114. Toxicological Profile for Di-n-Butyl Phthalate (DnBP) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)2001 September [Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp135.pdf>].

115. European Union Risk Assessment Report DIBUTYL PHTHALATE. European Chemical Bureau: Institute of Health and Consumer Protection; 2004.
116. Koch HM, Christensen KL, Harth V, Lorber M, Bruning T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol.* 2012;86(12):1829-39.
117. Fennell TR, Krol WL, Sumner SCJ, Snyder RW. Pharmacokinetics of Dibutylphthalate in Pregnant Rats. *Toxicological Sciences.* 2004;82(2):407-18.
118. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, et al. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental health perspectives.* 2004;112(3):331-8.
119. Koch H, Muller J, Drexler H, Angerer J. Dibutylphthalate (DBP) in medications: are pregnant women and infants at risk. *Umweltmed Forsch Prax.* 2005;10(2):144-6.
120. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):185-9.
121. Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R. Phthalate exposure and children's health. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(2):247-54.
122. Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge RS. Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *J Pediatr.* 2009;155(4):500-4.
123. Ferguson KK, Rosen EM, Rosario Z, Feric Z, Calafat AM, McElrath TF, et al. Environmental phthalate exposure and preterm birth in the PROTECT birth cohort. *Environ Int.* 2019;132:105099.
124. Yaghjian L, Sites S, Ruan Y, Chang SH. Associations of urinary phthalates with body mass index, waist circumference and serum lipids among females: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(6):994-1000.

125. Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(3):139-45.
126. Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, Hincal F, et al. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics.* 2010;125(1):e122-9.
127. Hsu NY, Lee CC, Wang JY, Li YC, Chang HW, Chen CY, et al. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air.* 2012;22(3):186-99.
128. Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Perspect.* 2012;120(2):290-5.
129. Park S, Lee JM, Kim JW, Cheong JH, Yun HJ, Hong YC, et al. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2015;45(8):1601-12.
130. Jeddi MZ, Janani L, Memari AH, Akhondzadeh S, Yunesian M. The role of phthalate esters in autism development: A systematic review. *Environ Res.* 2016;151:493-504.
131. Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. *Environ Health Perspect.* 2010;118(7):1027-32.
132. Jensen MS, Anand-Ivell R, Norgaard-Pedersen B, Jonsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology.* 2015;26(1):91-9.
133. Sathyanarayana S, Grady R, Barrett ES, Redmon B, Nguyen RHN, Barthold JS, et al. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environ Res.* 2016;151:777-82.
134. Ejaredar M, Nyanza EC, Ten Eycke K, Dewey D. Phthalate exposure and childrens neurodevelopment: A systematic review. *Environ Res.* 2015;142:51-60.

135. Huang PC, Tsai CH, Chen CC, Wu MT, Chen ML, Wang SL, et al. Intellectual evaluation of children exposed to phthalate-tainted products after the 2011 Taiwan phthalate episode. *Environ Res.* 2017;156:158-66.
136. Smith CA, Holahan MR. Reduced hippocampal dendritic spine density and BDNF expression following acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in male Long Evans rats. *PLoS One.* 2014;9(10):e109522.
137. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, Liu X, Perera F, Rauh VA, et al. Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. *PLoS One.* 2014;9(12):e114003.
138. Jones B, Han T-L, Delplancke T, McKenzie EJ, de Seymour JV, Chua MC, et al. Association between maternal exposure to phthalates and lower language ability in offspring derived from hair metabolome analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):6745-.
139. Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Carlucci G. Simultaneous determination of di (2-ethylhexyl) phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Analytical letters.* 2003;36(12):2649-58.
140. Lee I, Neil JJ, Huettner PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *Journal of Perinatology.* 2014;34(10):741-7.
141. Fox AV, Dodd B, Howard D. Risk factors for speech disorders in children. *Int J Lang Commun Disord.* 2002;37(2):117-31.
142. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(9):4227-34.
143. Hendricks G, Malcolm-Smith S, Adnams C, Stein DJ, Donald KAM. Effects of prenatal alcohol exposure on language, speech and communication outcomes: A review longitudinal studies. *Acta neuropsychiatrica.* 2019;31(2):74-83.

144. Loganovskaja TK, Loganovsky KN. EEG, cognitive and psychopathological abnormalities in children irradiated in utero. *International Journal of Psychophysiology*. 1999;34(3):213-24.
145. Polanska K, Krol A, Merez-Kot D, Ligocka D, Mikolajewska K, Mirabella F, et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure during Pregnancy and Child Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7).
146. Dzwilewski KL, Schantz SL. Prenatal chemical exposures and child language development. *J Commun Disord*. 2015;57:41-65.
147. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep*. 2017;7(1):11483.
148. Martinez C, Carneiro L, Vernier L, Cesa C, Guardiola A, Vidor D. Language in children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(3):255-9.
149. Lubker BB, Bernier KY, Vizoso AD. Chronic illnesses of childhood and the changing epidemiology of language-learning disorders. *Topics in Language Disorders*. 1999;20(1):59-75.
150. Turkstra LS, Politis AM, Forsyth R. Cognitive–communication disorders in children with traumatic brain injury. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57(3):217-22.
151. Duch H, Fisher EM, Ensari I, Font M, Harrington A, Taromino C, et al. Association of screen time use and language development in Hispanic toddlers: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical pediatrics*. 2013;52(9):857-65.
152. Chassiakos YLR, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162593.
153. Nafissi Z, Vosoughi M. A critical meta-analytic exploration of birth order effect on L1 onset time of speaking and language development progression; is the pointer towards first or later borns? *Theory and Practice in Language Studies*. 2015;5(9):1960-70.

154. Fried PA, Watkinson B. 36-and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 1990.
155. Adani S, Capanec M. Sex differences in early communication development: behavioral and neurobiological indicators of more vulnerable communication system development in boys. *Croat Med J*. 2019;60(2):141-9.
156. Korpilahti P, Kaljonen A, Jansson-Verkasalo E. Identification of biological and environmental risk factors for language delay: The Let's Talk STEPS study. *Infant Behav Dev*. 2016;42:27-35.
157. Taylor CL, Christensen D, Lawrence D, Mitrou F, Zubrick SR. Risk factors for children's receptive vocabulary development from four to eight years in the longitudinal study of Australian children. *PLoS One*. 2013;8(9):e73046.
158. Mondal N, Bhat B, Plakkal N, Thulasingham M, Ajayan P, Poorna D. Prevalence and Risk Factors of Speech and Language Delay in Children Less Than Three Years of Age. *J Compr Ped*. 2016;7(2):e33173.
159. Sunderajan T, Kanhere SV. Speech and language delay in children: Prevalence and risk factors. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(5):1642-6.
160. Smith SD. Approach to epigenetic analysis in language disorders. *J Neurodev Disord*. 2011;3(4):356-64.
161. Weiss B. Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *J Neurol Sci*. 2011;305(1-2):11-21.
162. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P. Foetal testosterone and eye contact in 12-month-old human infants. *Infant Behavior & Development*. 2002;25(3):327-35.
163. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Taylor K, Hackett G, et al. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *J Neurosci*. 2012;32(2):674-80.

164. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P, Taylor K. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(2):198-210.
165. Auyeung B, Taylor K, Hackett G, Baron-Cohen S. Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. *Mol Autism*. 2010;1(1):11.
166. Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology*. 2006;227(3):185-92.
167. Polanska K, Ligocka D, Sobala W, Hanke W. Phthalate exposure and child development: the Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Hum Dev*. 2014;90(9):477-85.
168. Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, Calafat AM, Silva MJ, Miodovnik A, et al. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology*. 2009;30(4):522-8.
169. Sathyanarayana S, Karr CJ, Lozano P, Brown E, Calafat AM, Liu F, et al. Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics*. 2008;121(2):e260-8.
170. Stroustrup A, Bragg JB, Andra SS, Curtin PC, Spear EA, Sison DB, et al. Neonatal intensive care unit phthalate exposure and preterm infant neurobehavioral performance. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193835.
171. Wang L, Zou Y, Wu P, Meng J, Zhang R. Phthalate exposure in pregnant women and the influence of exposure to environmental tobacco smoke. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019:1-5.
172. Stroustrup A, Bragg JB, Busgang SA, Andra SS, Curtin P, Spear EA, et al. Sources of clinically significant neonatal intensive care unit phthalate exposure. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2020;30(1):137-48.