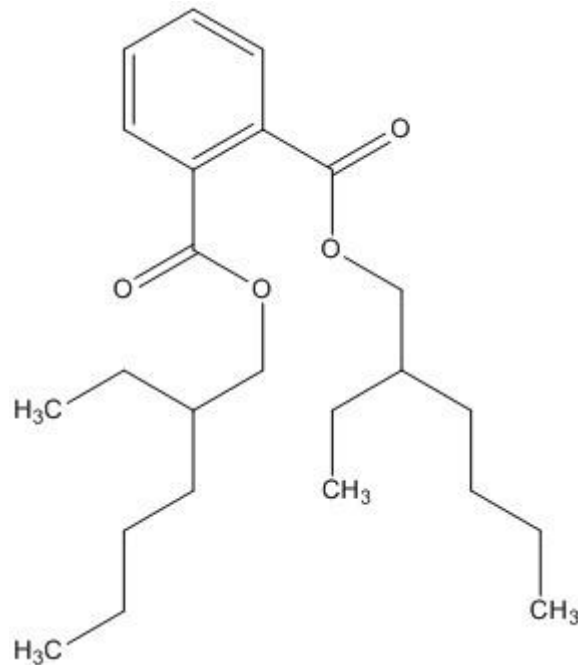


## FTALAATTIEN TOKSIKOLOGISET VAIKUTUKSET



Taina Kaiponen

Lisensiaatin tutkielma

Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto

Elintarvike- ja ympäristötoksikologian oppiaine

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2017



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning – Department			
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Elintarvikehygienian ja ympäristöterveyden osasto			
Tekijä - Författare - Author					
Taina Kaiponen					
Työn nimi - Arbetets titel - Title					
Ftalaattien toksikologiset vaikutukset					
Oppiaine - Läroämne - Subject					
Elintarvike- ja ympäristötoksikologia					
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages			
Lisensiaatin tutkielma	Elokuu 2017	43			
Tiivistelmä - Referat – Abstract					
<p>Ftalaatit ovat moninainen ryhmä teollisuuden hyödyntämiä yhdisteitä joita käytetään muovinpehmentiminä sekä erilaisten kosmetiikka- ja hygieniatuotteiden ominaisuuksien parantajina. Yleisin käyttökohde ftalaateille on polyvinyylikloridi, eli PVC-muovi, jota käytetään muun muassa muovimatoissa, erilaisissa urheiluvälineissä, lääketieteellisissä tarvikkeissa, leluissa ja joidenkin vaatteiden pinnoittamisessa. Ftalaattien käyttö onkin runsasta ja ne ovat muovinpehmentimistä käytetyimpiä. Viime vuosina ftalaattien käyttö ja tuotanto Euroopassa on kuitenkin vähentynyt epäiltyjen ja todettujen haittavaikutusten takia. Markkinoille on saatettu turvallisempia ftalaatteja sekä uusia turvallisemmiksi todettuja muita yhdisteitä korvaamaan myrkyllisten ftalaattien käyttöä.</p> <p>Ftalaattien ominaisuuksien takia niitä päätyy tuotteista jatkuvasti ympäristöön ja täten niille altistumista on käytännössä mahdotonta välttää länsimaaisessa yhteiskunnassa. Pakkausmateriaaleista niitä on todettu irtoavan tuotteisiin sitä enemmän mitä pidempi säilytysaika on, ja mitä korkeammassa lämpötilassa pakkausta säilytetään. Yksi suurimmista ftalaattien altistumislähteistä on ruoka, johon ftalaatit päätyvät pakkausmateriaaleina käytettyjen muovien sekä ruuan käsittelyyn käytettyjen muovikäsineiden kautta. Ftalaatit ovat rasvaliukoisia, joten niitä irtoaa materiaaleista erityisen runsaasti rasvapitoisiin ruokiin. Myös sisäilman ja erilaisten hygieniatuotteiden on todettu sisältävän runsaasti ftalaatteja. Lapsilla erilaiset muoviset lelut ovat suuri altistumislähde, ja erityisesti pikkulapsilla lelujen pureskelu lisää ftalaattien irtoamista ja täten niille altistumista. Euroopassa myrkyllisiksi todetut ftalaatit onkin kielletty alle 3-vuotiaille tarkoitetuissa leluissa ja lastenhoitotarvikkeissa.</p> <p>Ftalaattien myrkyllisyyttä on tutkittu jo pitkään ja niillä on havaittu useissa tutkimuksissa haittavaikutuksia niin eläimillä kuin ihmisilläkin. Useat ftalaatit luokitellaan hormonitoimintaa häiritseviksi yhdisteiksi, eli niin kutsutuiksi hormonihäiriköiksi, ja niillä tiedetään olevan haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen sekä sukupuoliseen kehitykseen. Niiden on todettu aiheuttavan muutoksia muun muassa sukuhormonien sekä kilpirauhashormonien pitoisuuksissa. Eläinkokeissa ftalaattialtistuksen on todettu muun muassa aiheuttavan urosten feminisaatiota, lisäävän sukuelinten kehityshäiriöiden riskiä ja heikentävän siemennesteen laatua. Naarailta on havaittu ongelmia munasolujen kypsymisessä ja tiineyden ylläpidossa. Epidemiologisten tutkimusten perusteella vaikutukset ihmisissä ovat samankaltaisia. Kasvavassa iässä olevat yksilöt ovat erityisen herkkiä ftalaattien haittavaikutuksille. Nuorilla yksilöillä muutokset hormonipitoisuuksissa voivat haitata sukupuolisen kehityksen lisäksi kasvua ja kehitystä laajemmaltikin.</p> <p>Pyrin tässä kirjallisuuskatsaukseni kokoamaan yhteen tuoreinta tutkimustietoa ftalaattien toksisuudesta. Lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen kohdistuvien haittojen lisäksi käsittelen myös muita haittavaikutuksia. Kerron myös ftalaattien fysikaalisista ja kemiallisista ominaisuuksista, sekä niiden kulkeutumisesta ja poistumisesta elimistössä. Lisäksi käsittelen lyhyesti Euroopan lainsäädäntöä haitallisten ftalaattien osalta, ja sitä kuinka säännökset ovat vaikuttaneet ftalaattien käyttöön.</p>					
Avainsanat - Nyckelord - Keywords					
Ftalaatit, hormonihäiriköt					
Säilytyspaikka	-	Förvaringställe	-	Where	deposited
HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto					
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Raimo Pohjanvirta ja Jere Lindén					

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 FTALAAITIT .....</b>	<b>2</b>
2.1 TUOTANTO JA KÄYTTÖKOHEET .....	2
2.2 FYSIKAALISKEMIALLISET OMINAISUUDET .....	3
2.3 FTALAAITTEIHIN KOHDISTUVA LAINSÄÄDÄNTÖ EUROOPASSA .....	4
2.4 ALTISTUMINEN.....	5
2.5 ALTISTUMISLÄHTEET .....	6
2.5.1 Ravinto .....	6
2.5.2 Lelut ja muut lähteet.....	7
2.6 ALTISTUMISEN TUTKIMINEN JA ALTISTUMISEN SUURUUS ERI IHMISRYHMISSÄ.....	8
<b>3 FTALAAITIT ELIMISTÖSSÄ .....</b>	<b>9</b>
3.1 KINETIIKKA.....	9
3.2 VAIKUTUKSET SOLU- JA MOLEKYYLITASOLLA .....	10
3.2.1 Oksidatiivinen stressi .....	11
3.2.2 Vaikutukset proteiinisynteesiin ja DNA:n metylaatioon.....	11
3.2.3 Vaikutukset eräisiin reseptoreihin .....	12
3.2.4 Vaikutukset entsyymeihin .....	12
<b>4 TOKSIKOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
4.1 YLEISTÄ TOKSISUUDESTA .....	13
4.2 IN VITRO -TOKSISUUSTUTKIMUKSET .....	15
4.2.1 Vaikutukset sukusoluihin .....	15
4.2.2 Vaikutukset somaattisiin soluihin.....	16
4.3 IN VIVO -TOKSISUUSTUTKIMUKSET.....	17
4.3.1 Lisääntymiselle haitalliset vaikutukset .....	18
4.3.2 Prenataalialtistuksen vaikutukset lisääntymiseen .....	20
4.3.3 Prenataalialtistuksen muut vaikutukset.....	21
4.3.4 Muu toksisuus .....	23
4.4 VAIKUTUKSET IHMISSÄ.....	24
4.4.2 Lisääntymiselle haitalliset vaikutukset .....	24
4.4.3 Prenataalialtistus ja fyysinen, psyykkinen sekä motorinen kehitys.....	26
4.4.4 Yhteys hengitystiesairauksiin ja immuunipuolustukseen.....	28
4.4.5 Vaikutukset aineenvaihduntaan .....	29
<b>5 POHDINTA .....</b>	<b>30</b>
<b>6 LÄHDELUETTELO.....</b>	<b>34</b>

## LYHENTEET

BBP = bentsyylibutyyliftalaatti. Pienimolekyylinen ftalaatti.

CYP = sytokromi P450, ryhmä entsyymejä jotka osallistuvat useisiin reaktioihin elimistössä.

DBP = dibutyyliftalaatti. Pienimolekyylinen ftalaatti.

DCHP = disykloheksyyliftalaatti. Rengasrakenteinen ftalaatti.

DEHP = di-2-etyyliheksyyliftalaatti. Pienimolekyylinen ftalaatti.

DEP = dietyyliftalaatti. Ftalaatti jonka hiilirungossa on vähemmän kuin kolme hiiliatomia. Ei käytössä muoviteollisuudessa.

DiBP = di-isobutyyliftalaatti. Pienimolekyylinen ftalaatti.

DiDP = di-isodekyyliftalaatti. Suurimolekyylinen ftalaatti.

DiNP = di-isononyyliftalaatti. Suurimolekyylinen ftalaatti.

DiUP = di-isoundekyyliftalaatti. Suurimolekyylinen ftalaatti.

DMP = dimetyyliftalaatti. Ftalaatti jonka hiilirungossa on vähemmän kuin kolme hiiliatomia. Ei käytössä muoviteollisuudessa.

DnHP = diheksyyliftalaatti. Pienimolekyylinen ftalaatti.

DPHP = di-2-propyyliheptyyliftalaatti. Suurimolekyylinen ftalaatti.

DTDP = di-isotridekyyliftalaatti. Suurimolekyylinen ftalaatti.

EFSA = European food safety authority. Euroopan elintarviketurvallisuusviranomainen.

LD<sub>50</sub> = annos jolla 50 % tutkituista koe-eläimistä kuolee.

NOAEL = 'no-observed-adverse-effect limit', eli aineelle määritetty alhaisin altistumismäärä jolla ei havaita haittavaikutuksia eläinkokeissa.

MBP = monobutyyliftalaatti. DBP:n metaboliatuote.

MBzP = monobentsyyliftalaatti. BBP:n metaboliatuote.

MCPP = mono-3-karboksi-propyyli-ftalaatti. Useiden ftalaattien epäspesifinen metaboliatuote.

MEHP = mono-2-etyyliheksyyli-ftalaatti. DEHP:n metaboliatuote.

MEHHP = mono-2-etyyli-5-hydroksiheksyyli-ftalaatti. MEHP:stä oksidaation tuloksena syntyvä metaboliatuote.

MEOHP = mono-2-etyyli-5-oxoheksyyli-ftalaatti. MEHP:stä oksidaation tuloksena syntyvä metaboliatuote.

MEP = monoetyyli-ftalaatti. DEP:n metaboliatuote.

MiBP = mono-iso-butyli-ftalaatti. DiBP:n metaboliatuote.

MMP = monometyyli-ftalaatti. DMP:n metaboliatuote.

PVC = polyvinyylikloridi. Yksi yleisimmin käytetyistä muoveista.

TDI = 'tolerable daily intake', toksisuustutkimusten perusteella määritetty maksimaalinen päivittäinen altistumismäärä, jota voidaan pitää turvallisena pitkäaikaisessakin altistuksessa.

## 1 JOHDANTO

Ftalaatit ovat sekä muovi- että kosmetiikkateollisuuden yleisesti käyttämiä yhdisteitä, joita käytetään parantamaan monien erilaisten tuotteiden ominaisuuksia (ECPI 2014). Muoveissa ne parantavat niiden muokattavuutta (Fink 2010) ja kosmetiikassa ne toimivat muun muassa liuottimina (Dodson ym. 2012). Ftalaatit ovat olleet yleisessä käytössä jo lähes 100 vuotta (Fink 2010) muun muassa siitä syystä, että niistä käytetyimpien tuottaminen on melko helppoa ja edullista (Wypych 2004). Ftalaatit ovat moninainen ryhmä yhdisteitä, ja erot niiden molekyyliarakenteissa vaikuttavat niiden ominaisuuksiin (Fink ym. 2010).

Ftalaatteja ja niiden elimistölle myrkyllisiä vaikutuksia on tutkittu jo pitkään, ja niiden on todettu useissa tutkimuksissa aiheuttavan hyvin vakaviakin haittavaikutuksia (Howdeshell ym. 2015, Jukic ym. 2016, Gao ym. 2017). Ftalaatit ovat hormonitoimintaa häiritseviä yhdisteitä ja erityisesti kasvavassa iässä olevat yksilöt ovat herkkiä niiden haitoille. Tästä syystä tutkimustyökin on suurelta osin keskittynyt kohdussa sekä varhaiselämässä tapahtuvaan altistukseen (Tonk ym. 2012, Deierlein ym. 2016, Wang ym. 2016). Ftalaattien myrkyllisyyden vuoksi niitä on pyritty korvaamaan turvallisemmiksi todetuilla vaihtoehdoilla ja esimerkiksi yhdeksi korvaajaksi esitetyllä epoksisoidulla soijaöljyllä (ESBO), ei ole todettu ftalaattien kaltaisia haittavaikutuksia (Seek Rhee ym. 2002).

Ftalaateille altistumista ei voida teollistuneissa yhteiskunnassa täysin välttää, sillä niitä on useiden eri käyttökohteiden vuoksi kaikkialla ympäristössämme (Fink 2010). Erityisen hankalaksi altistumisen välttämisen tekee se, että ftalaatit eivät ole kemiallisesti sitoutuneita tuotteisiin, joten niitä haihtuu tuotteista hyvin helposti ympäröivään ilmaan ja materiaaleihin (Heudorf ym. 2007). Nykyisillä säännöksillä pyritään vähentämään erityisesti pienten lasten altistumista tietyille myrkyllisiksi todetuille ftalaateille (EFSA 2005 a-e). Euroopassa on esimerkiksi kielletty kokonaan kaikkein myrkyllisimpien yhdisteiden käyttö tuotteissa, joita pieni lapsi voi laittaa suuhunsa (1999/815/EY).

Pyrin tässä kirjallisuuskatsaustutkielmassani kokoamaan yhteen tuoreinta tutkimustietoa ftalaattien myrkyllisyydestä. Käsittelen työssäni in vitro -tutkimusten, eli elävien eliöiden ulkopuolella tehtyjen tutkimusten tuloksia, sekä eläinkokeiden (in vivo -tutkimukset) ja ihmisillä tehtyjen epidemiologisten tutkimusten tuloksia. Omana osanaan on myös ennen

syntymää tapahtuvan altistuksen, eli prenataalialtistuksen, vaikutukset yksilöihin. Lisäksi kerron ftalaattien fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista, sekä niiden kulkeutumisesta ja hajoamisesta elimistössä, eli niiden kinetiikasta ja metaboliasta. Kerron myös ftalaattien vaikutuksista elimistössä solu- ja molekyylyltasolla. Vaikka kaikilla ftalaateilla ei ole tutkimuksissa havaittu myrkyllisiä vaikutuksia, käsittelen niitä työssäni yksinkertaisuuden vuoksi usein yhtenä ryhmänä.

## 2 FTALAAATIT

### 2.1 Tuotanto ja käyttökohteet

Ftalaatit ovat synteettisesti valmistettuja yhdisteitä, joiden tärkein käyttökohde on muovin pehmentäminen (Wypych 2004). Muoveista tärkeimpänä kohteena on polyvinyylidikloridi, eli PVC-muovi, jossa ftalaatteja käytetään parantamaan sen muokattavuutta ja kestävyyttä (Wypych 2004). PVC-muovia puolestaan käytetään laajalti erilaisissa tuotteissa ja tarkoituksissa, kuten muovimatoissa, sähköjohtojen pinnoitteena, urheiluvälineissä, vaatteiden pinnoittamisessa ja lääketieteellisten muovituotteiden, kuten verensiirtopussien ja suonikanyylien, valmistuksessa (ECPI 2014). Muovin lisäksi ftalaatteja käytetään myös muun muassa liuottimina erilaisissa vartalovoiteissa ja pesuaineissa (Dodson ym. 2012), sekä liimoissa ja tiivistäaineissa (ECPI 2014). Ftalaatin molekyyli rakenne määrittelee sen mahdolliset käyttökohteet (Fink 2010). Muoviteollisuudessa yleisimmin käytössä olevat ftalaatit ovat di-2-etyyliheksyyliftalaatti (DEHP), dibutyyliftalaatti (DBP), di-isobutyyliftalaatti (DiBP), bentsyylibutyyliftalaatti (BBP), di-isononyyliftalaatti (DiNP), di-isodekyyliftalaatti (DiDP), bis-2-propyyliheptyyliftalaatti (DPHP), di-isoundekyyliftalaatti (DiUP) sekä di-isotridekyyliftalaatti (DTDP) (ECPI 2014). Näiden lisäksi myös useita muita ftalaatteja on markkinoilla.

Ftalaatteja on käytetty 1920-luvulta saakka ja ne ovat edelleen muovin pehmentimistä käytetyimpiä (Fink 2010). Ftalaattien tuotantomäärät ovat vuosittain yksinään Euroopassa miljoonan tonnin luokkaa (ECPI 2014). Viime vuosina ftalaattien tuotantomäärät Euroopassa ovat vähentyneet, ja samalla muiden muovinpehmentimien

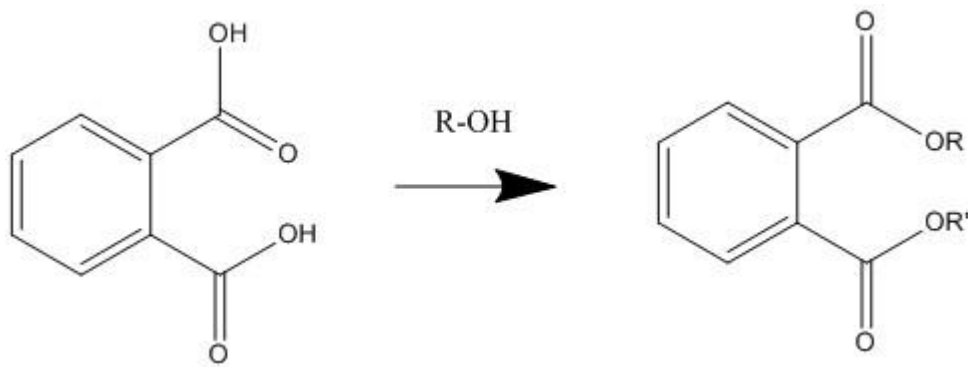
tuotantomäärät ovat kasvaneet (ECPI 2014). Osasyynä vähentyneeseen tuotantoon on joillakin ftalaateilla todetut ja epäillyt haittavaikutukset, joiden myötä niiden käytölle on asetettu rajoituksia (EFSA 2005 a-e).

## 2.2 Fysikaaliskemialliset ominaisuudet

Kemiallisesti ftalaatit ovat ftaalihapon estereitä joita muodostuu ftaalihapon reagoiessa alkoholin kanssa (kuva 1) (Wypych 2004). Reaktion tuloksena muodostuu diestereitä, eli yhdisteitä joiden runkona toimii happo ja joihin on liittynyt kaksi alkoholiryhmää (Wypych 2004). Reaktioissa käytettyjen alkoholien hiiliketjun pituus vaihtelee yhdestä kolmeentoista hiileen ja alkoholit ovat joko suoraketjuisia tai haarautuneita (Fink 2010). Ftalaatit jaotellaan hiilirungon pituuden perusteella suuri- ja pienimolekyylisiin yhdisteisiin (ECPI 2014). Suurimolekyylisissä yhdisteissä on 7–13 hiiltä hiilirungossaan ja pienimolekyylisissä puolestaan 3–6 (ECPI 2014). Tämän luokittelun ulkopuolelle jäävät ftalaatit joiden hiiliketjussa on vähemmän kuin kolme hiiltä. Näitä yhdisteitä ei käytetä muovin valmistuksessa, vaan esimerkiksi kosmetiikassa (ECPI 2014). Ftalaattien lähinnä hiilivetyketjusta koostuva molekyyli rakenne tekee niistä rasvaliukoisia (Wypych 2004). Synteesissä käytetyn alkoholin hiilirungon pituus sekä muodostuneen ftalaatin molekyyli paino määrittelevät yhdisteen kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet, kuten kiehumis- ja sulamispisteen (Wypych 2004).

Ftalaatit eivät ole kemiallisesti sitoutuneita muovin molekyyliin, joten niitä irtoaa muoveista jatkuvasti ympäristöön (Heudorf ym. 2007). Ympäröivät olosuhteet voivat kuitenkin vaikuttaa ftalaattien irtoamisnopeuteen (Xu ym. 2010, Jeddi ym. 2016, Jeon ym. 2016). Ftalaatteja on todettu irtoavan pakkausmateriaaleista sitä enemmän mitä kauemmin ruokaa tai juomaa säilytetään pakkauksessa, ja myös korkeampi säilytyslämpötila lisää niiden irtoamista (Xu ym. 2010, Jeddi ym. 2016). Lämpötilan nousun on todettu lisäävän ftalaattien irtoamista myös lattiamateriaaleista (Jeon ym. 2016). Ftalaatit hajoavat ympäristössä nopeasti mikrobitoiminnan seurauksena, mutta koska niitä päätyy ympäristöön jatkuvasti, pidetään niitä merkittävänä ympäristöä kuormittavina aineina (Saini ym. 2016). Ftalaatteja onkin löydetty maaperänäytteistä sekä muun muassa merenelävistä (Fink 2010).





Kuva 1. Reaktioyhtälö ftalaattien muodostumisesta. Lähtötuotteena on ftaalihappo joka reagoi alkoholin (R-OH) kanssa, ja lopputuotteena on ftalaatti. R tarkoittaa tässä hiilivetyketjua.

Pienemmän molekyylipainon omaavat ftalaatit ovat suuremman molekyylipainon omaavia helpommin tuotteista haihtuvia, mutta toisaalta myös helpommin muoviin sekoittuvia (Fink 2010). Karkeasti voidaan sanoa, että suurimolekyylisillä yhdisteillä korkeampi höyrynpaine pitää ne tiukemmin muovimolekyylien läheisyydessä (Wypych 2004). Vaikka ftalaatteja ja muita muovinpehmentimiä on tutkittu paljon, ei vielääkään osata selittää tarkasti niiden vaikutusmekanismeja muovin molekyyliin ja vaikutuksista on olemassa erilaisia teorioita (Wypych 2004). Varsinaiset teoriat ovat peräisin 1930–1950 -luvuilta, ja vaikka niistä mikään ei pysty yksin selittämään muovinpehmentämistä, antavat ne yhdessä melko kattavan kuvan muovinpehmentämisen mekanismeista. Vaikka 1950-luvun jälkeen ei ole kehitetty enempää varsinaisia muovinpehmentämisen teorioita, on 1990-luvulla kehitetty niin kutsutun vapaan tilan teorian (free volume theory) pohjalta matemaattinen malli, joka selittää aiempaa tarkemmin muovin pehmentämisen mekanismeja (Wypych 2004).

### 2.3 Ftalaatteihin kohdistuva lainsäädäntö Euroopassa

Kemikaalien luokittelu ja niihin kohdistuvat toimet määritellään EU:n vuosina 2009 ja 2007 voimaan astuneissa CLP- ja REACH-asetuksissa (1272/2008/EY, 1907/2006/EY). REACH-asetuksen tarkoituksena on varmistaa terveyden- ja ympäristönsuojelun korkea taso, ja rajoittaa haitallisten yhdisteiden päätymistä Euroopan markkinoille. Euroopan kemikaalivirasto on tunnistanut osan ftalaateista erityistä huolta aiheuttaviksi aineiksi

(SVHC, joka tulee sanoista Substances of Very High Concern) niiden ihmisille tai ympäristölle haitallisten vaikutusten takia (ECHA 2012). Kahdeksan ftalaattia on tällä hetkellä luvanvaraisten aineiden listalla (authorisation list) (ECHA 2017a), eli REACH-asetuksen (1907/2006/EY) liitteessä XIV, joten niiden käyttäminen jatkossa vaatii tiettyjä käyttötarkoituksia lukuun ottamatta erillisen luvan. Yksi ftalaatti on luvanvaraisten aineiden ehdokaslistalla, eli se täyttää erityisen huolenaiheen kriteerit, mutta ei ole vielä lupamenettelyn alainen (ECHA 2017b).

## 2.4 Altistuminen

Ftalaateille altistutaan muun muassa ravinnon, hengitysilman sekä ihokontaktin kautta (Wormuth ym. 2006, Heudorf ym. 2007). Altistumista tapahtuu jo sikiökaudella istukan välityksellä (Latini ym. 2003, Arbuckle ym. 2016) sekä myöhemmin äidinmaidon kautta (Guerranti ym. 2013). Altistumista on käytännössä mahdotonta välttää, sillä ftalaatteja käytetään useissa eri materiaaleissa ja kuluttajille suunnatuissa tuotteissa (Giovanoulis ym. 2016). Myös sisäilmassa on havaittu suuria ftalaattien pitoisuuksia (Hwang ym. 2008). Lisäksi joidenkin lääkkeiden nauttiminen lisää altistusta, sillä ftalaatteja käytetään myös lääkkeiden apuaineina (Hernández-Díaz ym. 2013).

Ftalaateista DEHP:lle, DiNP:lle, DiDP:lle, BBP:lle ja DBP:lle on määritetty niin kutsutut TDI-arvot (tolerable daily intake), jotka ilmaisevat maksimaalisen päivittäisen altistumismäärän jota voidaan pitää turvallisena koko eliniän kestävässä altistuksessa (EFSA 2005 a-e). Arvot perustuvat eläinkokeista saatuihin alhaisimpiin altistumismääriin joilla ei havaita haittavaikutuksia, eli niin kutsuttuihin NOAEL-arvoihin (no-observed-adverse-effect level). Edellä mainituille ftalaateille TDI-arvot vaihtelevat väliltä 0,01-0,5 mg/kg/vrk (taulukko 1) (EFSA 2005 a-e). Tutkimusten mukaan väestön altistuminen DEHP:lle, BBP:lle, DBP:lle on vähentynyt viime vuosina, kun taas altistuminen DiBP:lle ja DiNP:lle on puolestaan lisääntynyt tai pysynyt samana (Göen ym. 2011, Zota ym. 2014). Nämä tulokset ovat linjassa sen kanssa, että DEHP:n, BBP:n ja DBP:n käyttöä on rajoitettu lainsäädännöllä (1999/815/EY) ja samalla myös niiden tuotanto on vähentynyt Euroopassa 2000-luvun alusta alkaen (ECPI 2014).

Taulukko 1. Taulukkoon on koottu tärkeimpien työssä käsiteltyjen ftalaattien nimi, lyhenne, molekyylikaava sekä mahdollinen TDI-arvo, eli maksimaalinen päivittäinen altistumismäärä joka on turvallinen koko eliniän kestävässä altistuksessa.

<b>Ftalaatin lyhenne</b>	<b>Ftalaatin koko nimi</b>	<b>Molekyylikaava (ECHA 2017)</b>	<b>TDI-arvo (EFSA 2005 a-e)</b>
BBP	Bentsyylibutyyliftalaatti	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	0,5 mg/kg/bw
DBP	Dibutyyliftalaatti	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	0,01 mg/kg/bw
DCHP	Disykloheksyyliftalaatti	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	-
DEHP	Di-2-etyyliheksyyliftalaatti	C <sub>12</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	0,05 mg/kg/bw
DEP	Dietyyliftalaatti	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	-
DiBP	Di-isobutyyliftalaatti	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	-
DiDP	Di-isodekyyliftalaatti	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> (keskimäärin)	0,15 mg/kg/bw
DiNP	Di-isononyyliftalaatti	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> (keskimäärin)	0,15 mg/kg/bw
DMP	Dimetyyliftalaatti	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	-
DnHP	Diheksyyliftalaatti	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	-
DiUP	Di-isoundekyyliftalaatti	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub>	-
DPHP	Bis-2-propyyliheptyyliftalaatti	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	-
DTDP	Di-isotridekyyliftalaatti	C <sub>34</sub> H <sub>58</sub> O <sub>4</sub>	-

## 2.5 Altistumislähteet

### 2.5.1 Ravinto

Ravinnon on todettu olevan pääasiallinen altistumislähde DEHP:n ja DiDP:n osalta (Wormuth ym. 2006, Müllerová ym. 2016). Ftalatteja päätyy ravintoon lähinnä ruuan pakkaamiseen käytettyjen muovien sekä ruuan käsittelyyn käytettyjen muovikäsineiden kautta (Wormuth ym. 2006). Ruuan koostumus vaikuttaa altistuksen suuruuteen, sillä ftalatteja on todettu siirtyvän pakkausmateriaaleista keskimäärin enemmän korkean rasvapitoisuuden ruokiin (Pedersen ym. 2008). Esimerksi DEHP:n ja DBP:n on todettu siirtyvän helpoimmin ruokaöljyä runsaasti sisältäviin raaka-aineisiin (Xu ym. 2010). Ftalaattien siirtymistä pakkausmateriaaleista ruokiin lisää myös ruokien happamuus, sekä ruokien kuumennus (Fang ym. 2017). Tutkimuksessa todettiin, että pH-arvoissa 5–9 ei juurikaan tapahdu ftalaattien irtoamista materiaaleista, ellei tuotetta kuumenneta, mutta pH:ssa 3 irtoamista tapahtuu ilman kuumentamistakin. Joillekin ftalateille on asetettu rajoituksia sen suhteen minkälaisissa pakkausmateriaaleissa niitä saa käyttää, eikä

kiellettyjä ftalaaatteja sisältäviä muoveja esimerkiksi saa käyttää ruuan kanssa kosketuksiin joutuviissa pakkausmateriaaleissa (10/2011/EY). Rajoituksista huolimatta tällaisia kiellettyjä ftalaaatteja on eristetty erilaisista markkinoilla olevista ruokien pakkausmateriaaleista (Coltro ym. 2014), eivätkä useat Euroopan markkinoilla olevat ruuan pakkaamiseen käytetyt PVC-muovia sisältävät materiaalit täytä EU:n niille asettamia määräyksiä (Pedersen ym. 2008, Petersen & Jensen 2010).

### 2.5.2 Lelut ja muut lähteet

Lapsilla erilaiset muoviset lelut ovat suuri ftalaattien altistumislähde (Wormuth ym. 2006) ja siksi myrkyllisimpien ftalaattien (DEHP, DBP ja BBP) käyttö leluissa ja lastenhoitotarvikkeissa Euroopassa on käytännössä kielletty (197/2006/EY). Pienillä lapsilla erityisesti lelujen pureskelu lisää altistusta, sillä syljen läsnäolo lisää ftalaattien irtoamista leluista (Fink 2010). McCombie ym. (2017) kartoittivat Sveitsissä markkinoilla olevien PVC:stä valmistettujen lelujen ftalaattipitoisuuksia ja havaitsivat että suurin osa tutkittujen maahantuojien leluista täytti uusimmat Euroopan vaatimukset. Vain yhden maahantuojan leluissa havaittiin selkeitä määräysten vastaisia DEHP-pitoisuuksia, ja tutkimuksessa todennäköisimpänä selityksenä tälle pidettiin sitä, että nämä lelut eivät olleet todennäköisesti alun perin tarkoitettu Euroopan markkinoille (McCombie ym. 2017). Suurin osa McCombie ym. (2017) tutkimista leluista oli valmistettu Kiinassa, jossa ftalaattien käyttöä leluissa ei ole niin rajoitettua kuin Euroopassa. Euroopan ulkopuolella myynnissä olevista lasten leluista ja muovailuvahoista löydetäänkin usein ftalaaatteja, joiden käyttö leluissa on Euroopassa kielletty (Korfali ym. 2013).

Ftalaaatteja joiden hiilivetyketjussa on alle kolme hiiltä, käytetään runsaasti muun muassa erilaisissa vartalovoiteissa ja muissa henkilökohtaiseen hygieniaan käytettävissä tuotteissa (Dodson ym. 2012, Müllerová ym. 2016). Näiden tuotteiden annostelu iholle lisää altistusta, sillä joidenkin ftalaattien on todettu imeytyvän tehokkaasti ihosoluihin ihon pinnalta (Pan ym. 2014). On myös havaittu, että useista hygieniatuotteista puuttuu ainesosaluettelosta merkintä ftalaaateista, vaikka tutkimuksissa niitä on pystytty niistä eristämään (Dodson ym. 2012). Myös sisäilman pölyn on todettu sisältävän runsaasti ftalaaatteja, DEHP:n ollessa runsaimmin esiintyvä (Bornehag ym. 2005, Hwang ym. 2008). Lattiamateriaaleista erityisesti PVC-muovin on todettu lisäävän ftalaattien

pitoisuutta sisäilmassa (Bornehag ym. 2005). Lisäksi tupakoinnin on todettu lisäävän altistumista joillekin ftalaateille (Corbasson ym. 2016, Giovanoulis ym. 2016).

## 2.6 Altistumisen tutkiminen ja altistumisen suuruus eri ihmisryhmissä

Altistumista tutkitaan ihmisillä lähinnä mittaamalla ftalaattien metaboliatuotteiden pitoisuuksia virtsasta (Petrovičová ym. 2016, Müllerová ym. 2016, Wu ym. 2017). Pitoisuuksia voidaan mitata myös lapsivedestä (Huang ym. 2016) sekä veri-plasmasta (Ashley-Martin ym. 2015). Kun halutaan tutkia ftalaattien vaikutuksia siemennesteen laatuun, voidaan pitoisuuksia mitata myös suoraan siemennesteestä (You ym. 2015). Metaboliatuotteiden pitoisuuksien mittaaminen on havaittu hyväksi keinoksi kokonaisaltistumisen määrittämiselle (Mittermeier ym. 2016). Tutkimuksissa on havaittu, että virtsassa runsaimmin esiintyvä metaboliatuote on dietyyliftalaatin (DEP) metaboliatuote monoetyyliftalaatti (MEP) (Jukic ym. 2016, Jurewicz ym. 2016). Tämän jälkeen eniten virtsassa esiintyy DEHP:n sekä DBP:n metaboliatuotteita (Jurewicz ym. 2016, Jukic ym. 2016). Siemennesteessä suurimmat pitoisuudet on todettu DBP:n metaboliatuotteella monobutyyliftalaatilla (MBP), DEHP:n metaboliitilla monoetyyliheksyylliftalaatilla (MEHP) ja MEP:llä (You ym. 2015, Chang ym. 2017). Siemennesteen ftalaattipitoisuudet ovat yleisesti matalammat kuin virtsan pitoisuudet (Chang ym. 2017). Eräässä tutkimuksessa havaittiin ftalaatteja koehenkilöiden ihon pinnalta otetuissa näytteissä niin vaatteiden peittämältä, kuin paljaaltakin iholta (Gong ym. 2016). Iholla yleisimmin esiintyvät ftalaatit olivat DEHP, DBP ja DiBP, joista DEHP:n pitoisuus oli selvästi suurin (Gong ym. 2016).

Lasten ja nuorten virtsanäytteissä on havaittu suurempia ftalaattipitoisuuksia kuin aikuisten näytteissä (Hatch ym. 2008, Huang ym. 2017). Wormuth ym. (2006) eurooppalaiselle väestölle suorittaman riskinarvioinnin mukaan imeväisikäisillä sekä taaperoilla altistuminen tutkituille kahdeksalle ftalaatille oli selkeästi suurempaa kuin tätä vanhemmilla ikäryhmillä, kun altistuminen suhteutettiin ruumiinpainoon. Tutkitut ftalaatit olivat dimetyyliftalaatti (DMP), DEP, DiBP, DnBP, BBP, DEHP, DiNP ja DiDP. Samaisen tutkimuksen mukaan imeväisillä ja taaperoilla TDI-arvo ylittyy DEHP:n osalta ja on hyvin lähellä rajaa DiNP:n osalta. Naisilla on puolestaan havaittu, että virtsan DEHP- ja MEP-pitoisuudet ovat korkeampia raskauden aikana kuin raskauden jälkeen (Arbuckle ym. 2016). Raskaana olevien naisten virtsanäytteiden ftalaattipitoisuuksissa on

myös havaittu vaihtelua vuorokauden ajan mukaan, ja esimerkiksi MEP:n pitoisuuden havaittiin olevan korkeimmillaan, kun virtsanäyte oli otettu päivän aikana (Arbuckle ym. 2016). Virtsan ftalaattipitoisuuksissa havaittiin myös vuodenaikaisvaihtelua (Arbuckle ym. 2016).

Aikuisilla ihmisillä altistumistasot eivät yleisesti ottaen ylitä suositeltuja raja-arvoja (Giovanoulis ym. 2016), mutta muun muassa sukupuolen (Müllerová ym. 2016), asuinpaikan (Wu ym. 2017) ja työn (Petrovičová ym. 2016) on havaittu vaikuttavan altistumisen suuruuteen. Naisten on esimerkiksi havaittu altistuvan miehiä enemmän joillekin ftalaateille, kuten muun muassa kosmetiikassa yleisesti käytetylle DEP:lle (Müllerová ym. 2016, Giovanoulis ym. 2016). Altistuminen on suurempaa myös muoviteollisuuden työntekijöillä verrattaessa tuloksia muuhun väestöön (Petrovičová ym. 2016). Lisäksi kaupunkiympäristössä asumisen on havaittu lisäävän altistumista verrattuna maaseudulla asumiseen (Wu ym. 2017).

### 3 FTALAAITIT ELIMISTÖSSÄ

#### 3.1 Kinetiikka

Ftalaatit imeytyvät elimistöön tehokkaasti ruuansulatuskanavasta (Anderson ym. 2011). Niiden on todettu imeytyvän elimistöön jossain määrin myös iholta (Pan ym. 2014). Ftalaattien metabolia tapahtuu lähinnä maksan soluissa, mutta osa metaboliasta vaikuttaisi tapahtuvan myös muun muassa kiveskudoksessa ja keuhkoissa (Choi ym. 2012). On myös saatu viitteitä, että joidenkin ftalaattien kohdalla suolistolla saattaa olla suuri rooli aineenvaihdunnassa (Klein ym. 2016). Vaikka ftalaatit eivät yleisen käsityksen mukaan kerry elimistöön, on havaittu, että jotkin niistä saattavat kertyä rasvasoluihin (Chiang ym. 2016) sekä jossain määrin ihoon (Pan ym. 2014).

Yleistäen voidaan sanoa, että kaksi esteriryhmää sisältävät ftalaatit, eli diesteriftalaatit, metaboloidaan ensin monoestereikseen, eli vain yhden esteriryhmän sisältäviksi yhdisteiksi. Tämän jälkeen näihin aineenvaihduntatuotteisiin konjugoidaan, eli lisätään, joko happiatomi, hiilidioksidimolekyylä tai hydroksyyli-ryhmä (Anderson ym. 2011, Harris ym. 2016). Tutkimusten perusteella joidenkin monoestereiden kohdalla

konjugaatio vaikuttaisi kuitenkin olevan hyvin vähäistä ja ne poistetaan elimistöstä sellaisenaan (Harris ym. 2016, Kelin ym. 2016). Esimerkiksi DEHP:n monoesterillä, MEHP:llä, konjugaatiota ei juurikaan tapahdu (Harris ym. 2016).

Tutkimuksissa on havaittu lajien välisiä eroja kinetiikassa (Choi ym. 2012). Ihmisten sekä rottien solujen välillä on havaittu eroja metaboliassa ja esimerkiksi DEHP:n hydrolysoituminen, eli pilkkoutuminen monoestereikseen, on huomattavasti tehokkaampaa rotan kuin ihmisen maksasoluissa (Choi ym. 2012). Kinetiikassa on myös havaittu eroja yksilöiden välillä (Mittermeier ym. 2016) ja lisäksi on saatu viitteitä siitä, että joidenkin ftalaattien kohdalla metaboliassa saattaa olla eroja sukupuolten välillä (Anderson ym. 2011).

Yksittäisten ftalaattien kemiallinen rakenne vaikuttaa nopeuteen jolla ne metaboloidaan soluissa (Hanioka ym. 2012, Harris ym. 2016) ja lyhyemmän sivuketjun omaavat yhdisteet metaboloidaan yleisesti ottaen nopeammin kuin pidempiketjuiset (Harris ym. 2016). Ftalaatit poistetaan elimistöstä lähinnä virtsan kautta (Anderson ym. 2011, Mittermeier ym. 2016). Ftalaattien metabolia sekä erittyminen tapahtuvat elimistössä hyvin nopeasti (Anderson ym. 2011, Mittermeier ym. 2016) ja lähes kaikki elimistössä muodostuneet metaboliatuotteetkin poistuvat elimistöstä vuorokauden kuluessa altistuksesta (Anderson ym. 2011).

### 3.2 Vaikutukset solu- ja molekyylyltasolla

Ftalaattien on todettu voivan vaikuttaa useisiin erilaisiin soluihin eri mekanismein (Ling ym. 2016, Meruvu ym. 2016, Wójtowicz ym. 2017). Ftalaateilla on todettu olevan normaaliin solujen kasvua häiritseviä vaikutuksia, sekä toisaalta syöpäsolujen kasvua kiihdyttäviä vaikutuksia (Ling ym. 2016). Joidenkin ftalaattien on myös todettu läpäisevän veri-aivoesteen, jolloin ne pääsevät kontaktiin hermosolujen kanssa (Wójtowicz ym. 2017). Ftalaatit vaurioittavat soluja muun muassa oksidatiivisen stressin kautta (Meruvu ym. 2016, Wójtowicz ym. 2017) sekä häiritsemällä niiden proteiinisynteesiä (Ling ym. 2016). Joidenkin ftalaattien aiheuttamien solutason muutosten on havaittu välittyvän erilaisten solureseptoreiden muutosten kautta (Hsieh ym. 2012, Sarath Josh ym. 2016, Simon ym. 2016).

### 3.2.1 Oksidatiivinen stressi

Oksidatiivinen stressi, johon liittyy muun muassa liiallinen reaktiivisten happiradikaalien määrä, on yksi mekanismeista joilla ftalaatit haittaavat solujen toimintaa ja elinkykyä sekä vaurioittavat niitä (Meruvu ym. 2016, Wójtowicz ym. 2017). Muun muassa MEHP:n on todettu aiheuttavan vaurioita ihmisen istukan soluihin oksidatiivisen stressin kautta (Meruvu ym. 2016). Tutkimuksessa altistus lisäsi geenien toimintaa säätelevien mikroRNA-molekyylien ilmenemistä ja tätä kautta muutti sellaisten geenien ilmenemistä jotka normaalitilanteessa reagoivat oksidatiiviseen stressiin elimistössä (Meruvu ym. 2016). Myös DBP:n on havaittu lisäävän vapaiden happiradikaalien muodostusta hiiren aivojen kuorikerroksen hermosoluissa (Wójtowicz ym. 2017). Tutkimuksessa DBP:n kyky lisätä happiradikaalien määrää oli sitä suurempaa mitä kauemmin altistusta jatkettiin (Wójtowicz ym. 2017).

### 3.2.2 Vaikutukset proteiinisynteesiin ja DNA:n metylaatioon

Ftalaattien on todettu voivan vaikuttaa geenien ilmenemiseen jopa suoraan proteiinisynteesiä muokaten ja eri ftalaateilla on havaittu erilaisia vaikutusmekanismeja (Ling ym. 2016). BBP:n on todettu in vitro -mallissa estävän proteiinisynteesin translaatio-vaihetta, eli vaihetta jossa lähetti-RNA:n perusteella muodostetaan proteiini (Ling ym. 2016). In vivo -mallissa BBP:n vaikutus ei ollut suoraviivainen, sillä pienillä annoksilla se lisäsi translaatioaktiivisuutta, kun taas suurilla se vähensi sitä (Ling ym. 2016). Myös MEHP:llä havaittiin samanlaisia ei-suoraviivaisia vaikutuksia in vivo -tutkimuksessa (Ling ym. 2016). Syöpäsolulinjaa tutkittaessa havaittiin puolestaan, että MEHP-altistus vaikutti solujen translaatiovaiheeseen vasta hyvin suurilla pitoisuuksilla, ja tällöin vaikutus oli translaatiovaihetta kiihdyttävä, toisin kuin normaaleilla soluilla (Ling ym. 2016). BBP:llä ei puolestaan havaittu millään annoksilla vaikutusta syöpäsolujen translaatiovaiheeseen (Ling ym. 2016). On saatu viitteitä siitä, että altistuminen ftalaateille voi vaikuttaa joissain tapauksissa DNA:n metylaatioon, jossa DNA-molekyyleihin liitetään metyyliiryhmiä, ja säädellään näin geenien ilmenemistä (Wang ym. 2015). Tutkimuksessa havaittiin erään tulehdusreaktiossa oleellisen tekijän, tuumorinekroositekijä-alfan osalta, että ftalaattialtistus vähensi metylaatiota, ja täten lisäsi kyseisen tekijän ilmenemistä (Wang ym. 2015). Tekijän ilmenemisen lisääntyminen puolestaan lisää tulehdusreaktion voimakkuutta (Wang ym. 2015).



### 3.2.1 Vaikutukset eräisiin reseptoreihin

Ftalaattien on muun muassa todettu toimivan estrogeenireseptoreiden agonisteina, eli ne lisäävät kyseisten reseptoreiden toimintaa estrogeenin kaltaisesti (Simon ym. 2016). Tutkimuksessa yhdelläkään ftalaatilla ei havaittu agonistista vaikutusta progesteroni-, androgeeni- tai glukokortikoidireseptoreihin. Rintasyöpäsoluissa ftalaattien syöpäsolujen kasvua edistävän vaikutuksen on todettu välittyvän estrogeenireseptoreiden välityksellä oikeanlaisten säätelytekijöiden läsnä ollessa (Hsieh ym. 2012). Teollisuuden yleisesti käyttämien ftalaattien on todettu sitoutuvan voimakkaasti niin kutsuttuun steroidi-x-reseptoriin, jolla on rooli muun muassa vierasaineiden poistamisessa elimistöstä, solujen jakautumisessa, syövän synnyssä sekä maksasolujen uusiutumisessa (Sarath Josh ym. 2016). Tutkimus antaa lisävahvistusta ajatukselle, että ftalaatit häiritsevät laajalti elimistön hormonijärjestelmää, sillä ftalaattien sitoutuminen steroidi-x-reseptoriin oli jopa voimakkaampaa kuin reseptoriin luonnollisesti sitoutuvien yhdisteiden (Sarath Josh ym. 2016). DiBP-altistuksen puolestaan on todettu vaikuttavan sellaisten geenien ilmenemiseen jotka ovat osallisena kivesten hormonireseptoreiden tuotannossa (Wang ym. 2017). Lisäksi tutkimuksessa havaittiin altistuksen myötä myös suoria muutoksia reseptoreiden määrissä mieshormonireseptoreiden, eli androgeenireseptoreiden määrän pienentyessä, ja sukurauhasten toimintaan vaikuttavien luteinisoivan hormonin reseptoreiden määrän kasvaessa (Wang ym. 2017).

### 3.2.3 Vaikutukset entsyymeihin

Ftalaattien on todettu voivan vaikuttaa erilaisten aineenvaihdunnassa tärkeiden entsyymien toimintaan joko kiihdyttäen tai heikentäen niiden aktiivisuutta (Harris ym. 2016, Ozaki ym. 2016, Perez ym. 2017). Tutkimuksen kohteena ovat olleet muun muassa Sytokromi P450 -perheen entsyymit, eli CYP-entsyymit (Harris ym. 2016, Ozaki ym. 2016). Harris ym. (2016) totesivat useiden ftalaattien muuttavan muun muassa steroidihormonien synteesissä ja urospuolisten sukupuoliominaisuuksien kehittämisessä tärkeiden CYP450-entsyymien geenien ilmentymistä. Lisääntymisvaaralliseksi luokiteltujen ftalaattien (DBP, DEHP) havaittiin vaikuttavan eri tavoin CYP450-entsyymien geenien ilmentymiseen kuin sellaisen ftalaatin jolla ei ole todettu lisääntymisvaarallisia ominaisuuksia (DEP) (Harris ym. 2016). Ftalaattien on myös todettu estävän eräiden CYP-entsyymien toimintaa rottien maksasoluissa (Ozaki ym.

2016). Lisäksi DBP:n ja BBP:n on todettu vähentävän erään muun muassa sikiönkehityksessä ja raskauden ylläpidossa tärkeän CYP-entsyymin, p450-aromataasin, aktiivisuutta (Pérez-Albaladejo ym. 2017). Ftalaattien on todettu aiheuttavan muutoksia myös eräitä lipaaseja, eli rasvoja pilkkovia entsyymejä, koodaavien geenien toiminnassa (Harris ym. 2016).

## 4 TOKSIKOLOGIA

### 4.1 Yleistä toksisuudesta

Ftalaatit eivät ole akuutisti, eli välittömästi, myrkyllisiä niillä annoksilla joilla ihmiset niille altistuvat (Heudorf ym. 2007). Eläinkokeissa on käytetty hyvinkin suuria annoksia ja niissä on saatu aikaan myös akuutteja haittavaikutuksia (Liu ym. 2016). Ftalaattien myrkyllisyydestä kertovat LD<sub>50</sub>-arvot (lethal dose, 50 %), eli eläinkokeiden perusteella määritetyt annokset joilla puolet eläimistä kuolevat, vaihtelevat 1–30 g/kg välillä (Heudorf ym. 2007). Eläinkokeiden perusteella on saatu viitteitä, että ftalaateilla saattaa olla toistensa haittoja voimistavia vaikutuksia, sillä ftalaattien seoksille altistuminen on tutkimuksissa aiheuttanut haittavaikutuksia, vaikka yksittäisten ftalaattien annokset seoksissa ovat olleet pienempiä kuin niiden NOAEL-arvot (Gao ym. 2017). Yhdelläkään ftalaatilla ei ole todettu mutageenisia tai genotoksisia, eli perimään suoraan kohdistuvia mutaatioita lisääviä haittavaikutuksia, mutta esimerkiksi DEP:llä epäillään olevan jonkinasteista karsinogeenista, eli syövän syntyä edistävää vaikutusta (Heudorf ym. 2007). Joidenkin ftalaattien on myös todettu voivan kiihdyttää syöpäsolujen kasvua ja leviämistä vaikuttamalla niihin muun muassa estrogeenireseptoreiden kautta (Hsieh ym. 2012, Ling ym. 2016) sekä aiheuttamalla muutoksia syöpäsolujen proteiinisynteesiin (Ling ym. 2016).

Euroopan kemikaalivirasto (ECHA) luokittelee ftalaatit hormonitoimintaa häiritseviksi yhdisteiksi, eli niin kutsutuiksi hormonihäiriköiksi. Niiden on osoitettu häiritsevän hormonitoimintaa muun muassa toimimalla estrogeenin kaltaisina yhdisteinä, eli xenoestrogeeneinä (Hsieh ym. 2012, Simon ym. 2016). Ftalaattien on tutkimuksissa todettu häiritsevän myös testosteronin tuotantoa tiineyden aikaisen altistuksen kautta

(Howdeshell ym. 2015, Sohn ym. 2016) sekä myös syntymän jälkeen tapahtuvan altistuksen myötä (Aly ym. 2016, Gao ym. 2017). Lisäksi joidenkin ftalaattien on todettu vaikuttavan kilpirauhashormonien pitoisuuksiin altistuksen tapahduttua tiineyden aikana (Mahaboob Basha & Radha 2016), kuin myös myöhemmällä iällä (Huang ym. 2017, Wu ym. 2017).

Ftalaattien lisääntymiselle haitalliset vaikutukset on todettu useissa tutkimuksissa (You ym. 2015, Absalan ym. 2016, Sohn ym. 2016, Jurewicz ym. 2016). Haittavaikutuksia on tutkittu ja raportoitu lähinnä uroksilla (Tonk ym. 2012, Sohn ym. 2016, Wang ym. 2016), mutta haittoja on todettu myös naarilla (Johansson ym. 2016, Mahaboob Basha & Radha 2016). Kehittyvässä iässä olevien yksilöiden on todettu olevan erityisen herkkiä haittavaikutuksille (Tonk ym. 2012, Wang ym. 2016). Useimmat todetuista haittavaikutuksista lisääntyvät annosvasteisesti (Tonk ym. 2012, Absalan ym. 2016, Sohn ym. 2016). Joidenkin haittavaikutusten on todettu myös periytyvän myöhemmille altistumattomille sukupolville, mikäli alkuperäinen ftalaattialtistus on tapahtunut tiineyden aikana (Doyle ym. 2013, Mahaboob Basha & Radha 2016).

Vuonna 1999 Euroopan unioni kielsi direktiivillä (1999/815/EY) kuuden ftalaatin; DEHP:n, DBP:n, BBP:n, DiDP:n, DiBP:n ja di-n-oktyylyftalaatin (DNOP), käytön alle 3-vuotiaille tarkoitetuissa lastenhoitotarvikkeissa perustuen tutkimustietoon, jonka mukaan nämä ftalaatit voivat aiheuttaa vakavia terveyshaittoja. Vuonna 2005 tarkennettiin niin kutsutulla ftalaatti-direktiivillä (2005/84/EY), että DEHP:llä, BBP:llä ja DBP:llä on tutkitusti haittavaikutuksia, mutta koska DiDP:n, DiBP:n ja DNOP:n kohdalla tietoa haitoista on rajoitetusti, ei niiden kohdalla ole nykytietämyksen valossa tarvetta noudattaa niin tiukkoja käyttörajoituksia. Ftalaattien myrkyllisyys on johtanut myös uusien turvallisemmiksi todettujen muovinpehmentimien käyttöönottoon (Seek Rhee ym. 2002). Taulukkoon 2 on koottu kunkin työssäni käsittelemän ftalaatin aiheuttamat haittavaikutukset.

Taulukko 2. Taulukosta käy ilmi kullakin ftalaatilla todetut haittavaikutukset. ↑ kertoo että tutkitun muuttujan arvo on noussut ja ↓ puolestaan kertoo, että arvo on pienentynyt.

	BBP	DBP	DCHP	DEHP	DEP	DIBP	DIDP	DINP	DMP	DNHP	DIUP	DPHP
Anogeenitaalivälin lyheneminen			X	X				X		X		
Häiriöt sukuelinten kehityksessä ja toiminnassa		X		X								
Siemennesteen laadun heikkeneminen		X		X	X	X			X			
Munasolutoksisuus		X		X								
Sukuhormonien pitoisuuksien lasku	X	X		X	X	X						
FSH:n pitoisuus		X↓		X↑								
LH-pitoisuus				X↑								
GnRH-pitoisuus				X↑								
Naaraiden lisääntymistoimintojen häiriöt		X		X				X				
Sikiön kehityshäiriöt		X								X		
Tyrokseenin pitoisuudet	X↑	X↓		X↓	X↑							
TSH:n pitoisuudet		X↓		X↑								
Rasvasolujen aineenvaihdunnan häiriöt				X								
Solutoksisuus		X		X								
Sisäelinten koon muutokset			X	X		X				X		
Ruokahalun suureneminen				X								
Rasvakudoksen/rasvaprosentin lisääntyminen				X	X							
Ruumiinpaino	X↓			X↑								
Käyttömuutokset	X	X		X		X						
Muistin ja oppimisen heikkeneminen		X										
Psykomotorisen kehityksen heikkeneminen	X	X				X						
Tyttöjen painoindeksi		X↑		X↓	X↑↓	X↑						
Poikien painoindeksi					X↑							
Naisten painoindeksi				X↓	X↑							
Miesten painoindeksi	X↑	X↑		X↓	X↑							
Yhteys astmaan ja hengitystiesairauksiin		X		X								

## 4.2 In vitro -toksisuustutkimukset

### 4.2.1 Vaikutukset sukusoluihin

Ftalaattien myrkyllisyyttä siittiösoluille on tutkittu altistamalla vapaaehtoisten koehenkilöiden siemennestettä DEHP:n ja DBP:n erilaisille pitoisuuksille (Pant ym. 2011). Tutkimuksessa havaittiin, että altistus heikensi siittiösolujen liikkuvuutta, ja kun

annosta ja altistusajankäyttöä kasvatettiin, havaittiin myös sytotoksisia, eli solulle suoraan myrkyllisiä vaikutuksia. Pitoisuudet joilla haittavaikutukset saatiin aikaan, olivat kuitenkin huomattavasti korkeampia kuin koehenkilöiden siemennesteestä tutkimuksen alussa määritetyt pitoisuudet (Pant ym. 2011).

Munasoluihin suoraan kohdistuvaa myrkyllisyyttä on tutkittu koe-eläimistä saatujen munasolujen avulla (Guerra ym. 2016) sekä käyttämällä teurastettujen nautojen munasoluja (Grossman ym. 2012, Kalo & Roth 2017). Lisäksi vaikutuksia on tutkittu epäsuorasti syöttämällä koe-eläimille ftalaatteja ja ottamalla tämän jälkeen niiden sukusolut tarkasteluun (Absalan ym. 2016). DEHP:n ja sen aineenvaihduntatuotteen MEHP:n on todettu heikentävän munasolujen kypsymistä alkiovaiheeseen annosriippuvaisesti (Grossman ym. 2012, Absalan ym. 2016, Kalo & Roth 2017). Lisäksi MEHP:n eri pitoisuuksissa kasvatettujen munasolujen kehittyttyä alkiorakkuloiksi, havaittiin niissä heikkenemistä joidenkin kehityksen kannalta tärkeiden geenien ilmenemisessä (Grossman ym. 2012, Kalo & Roth 2017).

DEHP:n on todettu heikentävän munasolua ympäröivien granuloosisolujen progesteronin tuottoa, joka puolestaan voi aiheuttaa häiriöitä lisääntymistoiminnoissa (Guerra ym. 2016). Kun soluviljelmään lisättiin DEHP:n lisäksi toista hormonitoimintaa häiritsevää ainetta, butyyliparabeenia, progesteronin tuotantoon kohdistuvaa vaikutusta ei enää havaittu. DEHP ja butyyliparabeeni yhdessä aiheuttivat puolestaan soluviljelmässä estradiolin vähentynyttä tuottoa (Guerra ym. 2016). Hormonipitoisuuksien muutoksista huolimatta tutkimuksessa ei havaittu suoranaisia häiriöitä munasolujen kehittymisessä.

#### 4.2.2 Vaikutukset somaattisiin soluihin

Ftalaattien on todettu aiheuttavan toiminnallisia muutoksia useissa erilaisissa soluissa (Pan ym. 2014, Sohn ym. 2016, Wójtowicz ym. 2017). DEP:n, BBP:n ja DiBP:n on todettu vähentävän lisämunuaiskuoren syöpäkasvaimesta eristettyjen solujen estrogeenin sekä testosteronin tuottoa (Sohn ym. 2016). Vaikka molempien hormonien pitoisuudet pienenevät, kasvoi estrogeenin suhteellinen pitoisuus testosteroniin nähden (Sohn ym. 2016). Solujen geenien ilmenemisessä havaittiin myös muutoksia, jotka osaltaan selittänevät heikentyneen hormonien tuotannon (Sohn ym. 2016). DBP:llä on osoitettu in

vitro -tutkimuksissa olevan toksisuutta istukan soluihin ja toksisuus vaikuttaisi välittyvän lähinnä entsyymitoiminnan muutosten kautta (Meruvu ym. 2016).

Ftalaattien, ja erityisesti DBP:n, on todettu aiheuttavan ihon pintakerrosten solujen, eli keratinosyyttien ja fibroblastien, kiihtynyttä apoptoosia eli ohjelmoitua solukuolemaa (Pan ym. 2014). Vastaavaa apoptoosin lisääntymistä on havaittu myös hiirten aivojen kuorikerroksen hermosoluissa ftalaattialtistuksen myötä (Wójtowicz ym. 2017). Solujen kiihtynyt apoptoosi vaikuttaisi välittyvän apoptoosissa normaalistikin osallisena olevien proteiinien välityksellä (Pan ym. 2014, Wójtowicz ym. 2017). DEHP:n metaboliatuotteen MEHP:n todettiin eräässä tutkimuksessa kertyvän rasvasoluihin sekä aiheuttavan häiriöitä solujen energia-aineenvaihdunnassa (Chiang ym. 2016). Havaittuja häiriöitä olivat normaalia pienempien lipidipisaroiden muodostus, lisääntynyt rasvojen pilkkoutuminen ja tehostunut glukoosin soluun otto (Chiang ym. 2016). Nämä muutokset rasvasolujen aineenvaihdunnassa voivat osaltaan selittää ftalaattien merkitystä muun muassa metabolisen syndrooman synnyssä (Chiang ym. 2016).

#### 4.3 In vivo -toksisuustutkimukset

Toksisuustutkimuksissa yleisimmin käytetyt eläinlajit ovat hiiri (Doyle ym. 2013, Wang ym. 2017) sekä rotta (Howdeshell ym. 2015, Johansson ym. 2016), mutta myös seeprakaloja on käytetty (Sohn ym. 2016). Tutkimuksissa koe-eläimiä on altistettu ftalaateille lähinnä intragastrisesti letkuttamalla (Doyle ym. 2013, Howdeshell ym. 2015, Komada ym. 2016), mutta myös syöttämällä niille ftalaatteja sisältävää rehua (Wang ym. 2017) tai injektoimalla tutkittavia ftalaatteja suoraan vatsaonteloon (Lai ym. 2017). Koe-eläimiä on altistettu yksittäisille ftalaateille (Tonk ym. 2012, Mahaboob Basha & Radha 2016), niiden seoksille (Howdeshell ym. 2015), sekä seoksille joissa on ftalaattien lisäksi muita haitallisiksi todettuja aineita (Johansson ym. 2016). Ftalaattien vaikutuksia on tutkittu sekä aikuisilla että kasvavilla eläimillä (Tonk ym. 2012, Wang ym. 2017). Lisäksi on tutkittu kohdunaikaisen altistuksen vaikutuksia syntyviin jälkeläisiin (Doyle ym. 2013, Howdeshell ym. 2015) ja näitä vaikutuksia on seurattu myös useamman sukupolven päähän (Mahaboob Basha & Radha 2016).

#### 4.3.1 Lisääntymiselle haitalliset vaikutukset

Ftalaattien on todettu aiheuttavan häiriöitä urosten lisääntymistoiminnoissa vaikuttamalla lisääntymishormonien pitoisuuksiin (Aly ym. 2016, Sohn ym. 2016), heikentämällä siemennesteen laatua (Tonk ym. 2012, Wang ym. 2017) sekä aiheuttamalla suoria haittavaikutuksia kiveskudokseen (Tonk ym. 2012, Wang ym. 2016). Naarilla joita on altistettu ftalaateille ennen sukukypsyyden saavuttamista, on havaittu häiriöitä sukuelinten kehittämisessä (Liu ym. 2016, Somasundaram ym. 2016, Lai ym. 2017). Näiden vaikutusten on havaittu välittyvän hormonien sekä lisääntymisessä tärkeiden entsyymien pitoisuusmuutosten kautta (Liu ym. 2016, Somasundaram ym. 2016). Lisäksi on saatu viitteitä siitä, että ftalaatit voivat vaikuttaa suoraan sukupuolihormonien synteesistä vastaavien geenien toimintaan (Somasundaram ym. 2016, Lai ym. 2017). Ennen murrosikää tapahtuvan DEHP-altistuksen on havaittu myös hidastavan sukukypsyyden saavuttamista niin uroksilla (Tonk ym. 2012) kuin naaraillakin (Lai ym. 2017).

Testosteronipitoisuuksien laskua on havaittu sekä lyhyen melko korkealla annoksella tapahtuvan (Aly ym. 2016, Sohn ym. 2016), että pitkäaikaisen matalalla annoksella tapahtuvan ftalaattialtistuksen myötä (Gao ym. 2017). Urospuolisilla seeprakaloilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin selvä lasku niiden testosteronipitoisuuksissa niiden altistuttua DEP:lle, BBP:lle ja DiBP:lle (Sohn ym. 2016). DEP ja BBP laskivat myös estradiolin pitoisuuksia (Sohn ym. 2016). Samalla havaittiin muutoksia useiden steroidihormonien tuotannosta vastaavien geenien ilmenemisessä (Sohn ym. 2016). Rottauroksilla on puolestaan havaittu laskeneita testosteronipitoisuuksia DBP-altistuksen myötä (Aly ym. 2016). Rottatutkimuksissa on havaittu muutoksia myös muiden lisääntymisessä tärkeiden hormonien pitoisuuksissa (Tonk ym. 2012, Aly ym. 2016, Gao ym. 2017). Muun muassa siittiöiden kypsymistä säätelevän, follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH), pitoisuuksissa on raportoitu laskua DBP-altistuksen myötä (Aly ym. 2016) ja toisaalta kohoamista DEHP-altistuksen myötä (Tonk ym. 2012). DEHP-altistuksen (Tonk ym. 2012) sekä ftalaattien seokselle altistumisen (Gao ym. 2017) on myös havaittu nostavan kivesten hormonitoimintaa säätelevän hormonin, luteinisoivan hormonin (LH), pitoisuuksia (Tonk ym. 2012).

Ftalaattien on todettu aiheuttavan haitallisia muutoksia myös suoraan kiveskudokseen (Aly ym. 2016, Wang ym. 2016, Gao ym. 2017). Murrosiässä tapahtuneen DEHP-altistuksen on todettu pienentävän uroshiirien kivesten suhteellista kokoa, mutta aikuisilla

hiirillä vastaavaa muutosta ei havaittu (Wang ym. 2016). Rotilla puolestaan havaittiin kivesten koon suhteellista pienenemistä niin nuorilla kuin aikuisillakin yksilöillä DEHP-altistuksen myötä, joskin aikuisilla muutos oli lievempi (Tonk ym. 2012). Kivesten koon pieneneminen liitetään yleisesti heikentyneeseen hedelmällisyyteen (Aly ym. 2016). Ftalaateista DEHP:n (Tonk ym. 2012) ja DBP:n (Aly ym. 2016) on todettu aiheuttavan kiveskudoksen rappeutumista, sekä häiritsevän siittiösolujen muodostumista siementiehyissä. Hyvin suuren altistumisannoksen myötä kiveskudoksessa havaittiin myös nekroosia, eli patologista solukuolemaa (Aly ym. 2016). Gao ym. (2017) raportoivat myös pitkäaikaisen ftalaattialtistuksen aiheuttaneen häiriöitä siittiösolujen solunjakautumisessa.

Rotilla myös eturauhasen koossa on havaittu pienenemistä DEHP-altistuksen myötä ja havaittu vaikutus on ollut tässäkin suurempi nuorilla kuin aikuisilla yksilöillä (Tonk ym. 2012). Kun murrosikäisiä hiiriä altistettiin DEHP:lle, havaittiin uroksilla aikuisena huomattavaa lyhenemistä anogenaalivälissä, eli peräaukon ja kivesten välisessä etäisyydessä kontrolleihin verrattuna (Wang ym. 2016). Anogenaalivälin lyheneminen kertoo laskeneista testosteronipitoisuuksista, ja täten urosten feminisaatiosta (Wang ym. 2016). Siittiösoluihin kohdistuneita haittavaikutuksia ovat sekä niiden määrän väheneminen, että solujen laadun heikkeneminen (Tonk ym. 2012, Aly ym. 2016). Haittavaikutuksia on todettu DBP:llä (Aly ym. 2016) sekä DEHP:llä (Tonk ym. 2012). Nuorilla yksilöillä siittiöiden määrän vähenemistä oli havaittavissa matalammilla DEHP:n altistuspitoisuuksilla kuin aikuisilla (Tonk ym. 2012).

Vatsaonteloon injektoidun DEHP:n on havaittu aiheuttavan murrosikäisillä naarashiirillä muutoksia niiden munasarjojen geenien ilmenemisessä, johtaen muun muassa häiriintyneeseen sukupuolihormonien tuotantoon (Lai ym. 2017). DEHP:n vaikutusta on tutkittu myös hypotalamuksen erittämän sukurauhasten toimintaa stimuloivan hormonin, eli GnRH:n tuotantoon (Liu ym. 2016). GnRH:n pitoisuuden on havaittu kohoavan altistuksen myötä, joka puolestaan voi viitata siihen, että DEHP:n aiheuttamat sukuelinten kehityksen ongelmat voisivat välittyä tätä reittiä (Liu ym. 2016). DEHP-altistuksen havaittiin samassa tutkimuksessa aiheuttavan murrosikäisillä rotilla munasarjojen turvotusta ja niiden suurentunutta kokoa (Liu ym. 2016). Toisaalta rottanaarailta jotka altistuivat DEHP:lle imetyksen kautta, havaittiin aikuisiällä niiden munasarjojen ja kohdun olevan normaalia pienempiä (Somasundaram ym. 2016). Munasarjakudoksessa



havaittiin myös muita muutoksia, kuten solujen epäjärjestäytymistä ja toiminnallisten solujen määrän vähenemistä (Somasundaram ym. 2016).

#### 4.3.2 Prenataalialtistuksen vaikutukset lisääntymiseen

Tiineydenaikaisen ftalaattialtistuksen on todettu aiheuttavan häiriöitä sukurauhasten kehityksessä (Doyle ym. 2013, Howdeshell ym. 2015, Johansson ym. 2016) ja muuttavan muun muassa sukupuolihormonien tuotantoa (Howdeshell ym. 2015, Wang ym. 2017). Emän altistuminen ftalaattien seokselle on aiheuttanut rottauroksilla sukuelinten rakenteellisia muutoksia ja altistuminen on myös havaittu pienentävän sukuelinten kokoa (Howdeshell ym. 2015). DEHP:n on todettu aiheuttavan hiiren jälkeläisillä muutoksia kiveskudoksen normaaliin rakenteeseen sekä solujen järjestäytymiseen, kun emähiiret altistettiin DEHP:lle intragastrisesti (Doyle ym. 2013). Muutokset olivat sitä vakavampia mitä vanhempia hiiret olivat tutkimushetkellä (Doyle ym. 2013). Altistuksen vaikutuksia seurattiin useamman sukupolven päähän, ja kivesmuutosten todettiin periytyvän myös myöhemmille sukupolville, mutta niillä muutokset eivät olleet niin yleisiä kuin yksilöillä joiden emät olivat altistuneet DEHP:lle (Doyle ym. 2013).

Kohdunaikaisen ftalaattialtistuksen on havaittu lyhentävän urospuolisten jälkeläisten anogenaaliväliä (Doyle ym. 2013, Howdeshell ym. 2015, Mahaboob Basha & Radha 2016, Saillenfait ym. 2009). Useamman sukupolven päähän ulottuvissa tutkimuksissa vaikutusten on todettu periytyvän myös myöhemmille sukupolville rotilla (Mahaboob Basha & Radha 2016), mutta ei hiirillä (Doyle ym. 2013). Rottauroksilla ei normaalisti ole nisiä, mutta ftalaattialtistuksen on todettu lisäävän nisällisten urosten määrää (Howdeshell ym. 2015). Urospuolisilla hiirillä on puolestaan havaittu nisien määrän lisääntymistä ftalaattialtistuksen myötä (Doyle ym. 2013). Tutkimuksissa joissa havaittiin edellä kuvattuja sukupuoliseen kehitykseen kohdistuvia muutoksia, havaittiin jälkeläisillä myös pienentyneitä testosteronipitoisuuksia niin sikiökaudella (Howdeshell ym. 2015), kuin syntymän jälkeenkin (Mahaboob Basha & Radha 2016). Seerumin testosteronipitoisuuksien lisäksi on myös todettu kiveskudoksen testosteronipitoisuuksien laskua, sekä testosteronin muodostamiseen liittyvien geenien aktiivisuuden vähenemistä (Wang ym. 2017). DiBP:n on havaittu aiheuttavan hiirillä siemennesteen tiheyden pienenemistä sekä siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä, kun hiiret altistuivat ftalaatille kohdussa sekä imetysaikana (Wang ym. 2017). Urospuolisilla

hiirillä on myös havaittu murrosiän viivästyminen DEHP-altistuksen myötä (Doyle ym. 2013).

Johansson ym. (2016) tutkivat hormonihäiriköitä sisältävien seosten vaikutuksia naaraspuolisten rottien sukukypsyteen ja munasarjatoimintaan. He havaitsivat haittavaikutuksia nimenomaan antiandrogenisia yhdisteitä sisältävillä seoksilla, jotka sisälsivät ftalaateista DBP:tä ja DEHP:tä. Tutkimuksessa havaittiin kohdunaikaisen altistuksen myötä jälkeläisillä munasolujen määrän vähenemistä, munasarjakudoksen pienenemistä sekä vähentyneitä maidontuotannosta vastaavan hormonin, prolaktiinin, pitoisuuksia (Johansson ym. 2016). Ftalaatteja sisältävälle seokselle sikiökaudella altistuneet naaraat olivat tutkimuksessa myös pienempikokoisia kuin verrokkit saavuttaessaan sukukypsyden (Johansson ym. 2016). Kohdunaikaisen altistuksen todettiin myös aikaistavan naaraspuolisten jälkeläisten sukukypsyden saavuttamista (Johansson ym. 2016). Lisäksi rottanaarailta havaittiin normaalia nuorempana epäsäännöllisiä kiimoja, jotka ovat usein merkki hedelmällisyyden heikkenemisestä (Johansson ym. 2016).

Tiineydenaikainen altistuminen ftalaateille aiheuttaa haittavaikutuksia myös tiineille yksilöille laskemalla niiden ruumiinpainoa (Mahaboob Basha & Radha 2016). Lisäksi DBP:n on todettu vähentävän tiineyttä ylläpitävien keltarauhasten määrää (Mahaboob Basha & Radha 2016) sekä myös vähentävän alkioden kiinnittymiskohtia kohdussa (Zong ym. 2015, Mahaboob Basha & Radha 2016). Myös alkioden varhaiskuolemien havaittiin lisääntyneen eräässä tutkimuksessa ftalaattialtistuksen myötä (Zong ym. 2015). DEHP:n on havaittu hiirillä pienentävän tiineiden yksilöiden istukoiden kokoa, sekä häiritsevän istukan verisuonituksen ja muiden istukan rakenteiden kehittymistä (Zong ym. 2015). DBP:lle altistuneilla rotilla havaittiin pentuekoon pienenemistä, normaalia enemmän kuolleina syntyneitä poikasia ja urospuolisten jälkeläisten suhteellisen osuuden pienenemistä (Mahaboob Basha & Radha 2016). Nämä muutokset olivat havaittavissa myös myöhemmissä altistumattomissa sukupolvissa (Mahaboob Basha & Radha 2016).

#### 4.3.3 Prenataalialtistuksen muut vaikutukset

Sukupuolen kehitykseen ja lisääntymiseen vaikuttavien haittojen lisäksi ftalaattien on todettu voivan vaikuttaa syntyvien jälkeläisten luuston ja muiden rakenteiden kehitykseen (Saillenfait ym. 2009, Mahaboob Basha & Radha 2016). DBP-altistuksen todettiin

aiheuttavan luuston epämuodostumia rotille ja muutoksia havaittiin myös myöhemmillä altistumattomilla sukupolvilla (Mahaboob Basha & Radha 2016). Havaittuja muutoksia olivat selkärangan luutumiskeskusten epätäydellinen luutuminen, kylkiluiden pituuden vaihtelu, sekä pään ja luiden lyheneminen (Mahaboob Basha & Radha 2016). Lisäksi kolmannella sukupolvella havaittiin harvinaista selkärangan kaareutumista (Mahaboob Basha & Radha 2016). Myös vähemmän tutkitulla diheksyyliftalaatilla (DnHP) on havaittu kehitykselle haitallisia vaikutuksia (Saillenfait ym. 2009). Rotilla sen on todettu aiheuttavan jälkeläisille häiriöitä silmien kehityksessä, palleatyriä sekä luuston kehityshäiriöitä (Saillenfait ym. 2009). Myös kitalakihalkioiden esiintyvyyden lisääntymistä on havaittu sekä DBP:llä (Mahaboob Basha & Radha 2016), että DnHP:llä (Saillenfait ym. 2009).

Kohdunaikaisella ftalaattialtistuksella on havaittu vaikutuksia hermosolujen kehittymiseen (Komada ym. 2016). DEHP-altistuksen on havaittu aiheuttavan hiirillä aivojen kuorikerroksen ohenemista annosriippuvaisesti, sekä vähentävän aivojen hermosolujen määrää (Komada ym. 2016). Hermosolujen jakautuminen aivojen eri osiin oli myös epänormaalia, ja niiden solunjakautumisessa havaittiin häiriöitä (Komada ym. 2016). DEHP-altistuksella vaikuttaisi olevan myös solukuolemaa kiihdyttävä vaikutus hiiren aivojen hermosoluissa (Komada ym. 2016).

Ftalaattien on havaittu aiheuttavan muutoksia kilpirauhashormonien pitoisuuksissa (Mahaboob Basha & Radha 2016) sekä aineenvaihdunnassa (Schmidt ym. 2012). DBP-altistuksen on todettu pienentävän syntyneiden jälkeläisten kilpirauhashormonien pitoisuuksia useammassa sukupolvessa (Mahaboob Basha & Radha 2016). DEHP:lle altistuneiden hiirien jälkeläisten on puolestaan havaittu olevan vieroitusiässä suurempikokoisia kuin verrokkit (Schmidt ym. 2012). Tutkimuksessa ftalaattialtistus päättyi vieroitukseen kolmen viikon iässä, mutta altistuneiden emojen jälkeläisten havaittiin olevan verrokkeja suurempia vielä yhdeksän viikon iässä (Schmidt ym. 2012). Naaraspuolisilla jälkeläisillä havaittiin samassa tutkimuksessa myös niiden rasvakudoksen määrän olevan normaalia suurempi (Schmidt ym. 2012). Lisäksi hiirillä on havaittu tiineydenaikaisen DiBP-altistuksen jälkeen maksan sekä kivesten koon suurenemista (Wang ym. 2017).

#### 4.3.4 Muu toksisuus

Prenataalisen toksisuuden lisäksi ftalaattien on todettu olevan haitallisia myös aikuisille ja murrosikäisille yksilöille (Tonk ym. 2012, Pan ym. 2014, Liu ym. 2016). DEHP:n on todettu aiheuttavan murrosikäisillä rotilla vähentynyttä aktiivisuutta sekä turkin laadun huononemista (Liu ym. 2016). Lisäksi niiden ruokahalun havaittiin kasvavan altistuksen myötä, samalla kun niiden vedenkulutus väheni (Liu ym. 2016). Rottanaaraiden havaittiin myös olevan ruumiinpainoltaan suurempia kuin verrokkit (Liu ym. 2016). Myös naaraspuolisilla hiirillä on havaittu aikuisiällä tapahtuvan DEHP-altistuksen kasvattavan niiden ruokahalua (Schmidt ym. 2012) sekä ruumiinpainoa (Schmidt ym. 2012, Wang ym. 2016). Hiirillä altistuksen havaittiin myös lisäävän sisäelinrasvan määrää sekä kasvattavan niiden rasvasolujen kokoa (Schmidt ym. 2012). Rasvakudokseen kohdistuvien muutosten ei havaittu riippuvan altistuksen annoksesta (Schmidt ym. 2012). Urospuolisilla rotilla on puolestaan havaittu ruumiinpainon pienenemistä pitkäaikaisen BBP-altistuksen myötä, ilman että niiden ruuankulutuksessa on havaittu eroa kontrolliryhmään verrattuna (Betz ym. 2013).

Ftalaateilla on havaittu vaikutuksia myös sisäelinten kokoon (Saillenfait ym. 2009, Tonk ym. 2012) ja hormonipitoisuuksiin (Tonk ym. 2012). DEHP:n on todettu laskevan urospuolisten rottien tyroksiini-pitoisuuksia ja nostavan TSH-pitoisuuksia annosriippuvaisesti (Tonk ym. 2012). Rotilla tehdyssä tutkimuksessa DEHP-altistuksen todettiin nostavan munuaisten ja maksan kokoa, kun taas lisämunuaisten koko pieneni (Tonk ym. 2012). DnHP:n sekä disykloheksyyliftalaatin (DCHP) todettiin myös nostavan maksan kokoa sekä myös aiheuttavan nousua maksaentsyymiarvoissa (Saillenfait ym. 2009). Maksakudoksen mikroskooppisessa rakenteessa ei kuitenkaan havaittu muutoksia (Saillenfait ym. 2009). Hiirillä havaittiin, että ihon ftalaattialtistus nosti ihon pH:ta lievästi, sekä lisäsi eräiden muun muassa tulehdusreaktiossa normaalisti reagoivien proteiinien määrää ihossa (Pan ym. 2014). Tutkimuksessa havaittiin myös, että tutkituista viidestä ftalaatista vain DEP ja DBP pystyivät läpäisemään ihon ja kulkemaan sen läpi. DEHP:n havaittiin puolestaan kertyvän ihoon, mutta ei läpäisevän sitä (Pan ym. 2014).

Hiirillä on havaittu muutoksia niiden sosiaalisessa käyttäytymisessä DEHP-annostelun jälkeen (Wang ym. 2016). Rotilla käytösmuutoksia on puolestaan huomattu BBP:n annostelun jälkeen (Betz ym. 2013). Murrosikäisten naarashiirien käytöksessä huomattiin ftalaattialtistuksen myötä selkeää sosiaalisen käytöksen vähenemistä verrattuna kontroleihin, kun taas murrosikäisillä uroshiirillä vaikutus oli päinvastainen (Wang ym.

2016). Myös nuorilla rotilla urosten sosiaalinen käyttäytyminen lisääntyi BBP-altistuksen myötä (Betz ym. 2013). Aikuisilla hiiriyksilöillä havaittiin puolestaan murrosiässä tapahtuneen DEHP-altistuksen jälkeen vähentynyttä leikkikäyttäytymistä, mutta myös vähäisempää aggressiivisuutta, ja tämä muutos havaittiin molemmilla sukupuolilla (Wang ym. 2016). BBP:n havaittiin rottauroksilla vähentävän niiden opittua pelkokäyttäytymistä (Betz ym. 2013). Hiirillä havaittiin niiden muistin ja oppimisen heikkenevän, kun niitä altistettiin DBP:lle ja MBP:lle yhdessä arseenin kanssa (Mao ym. 2016). Samalla havaittiin muutoksia aivojen rakenteessa sekä hermosolujen määrässä hippokampuksen alueella (Mao ym. 2016).

#### 4.4 Vaikutukset ihmisissä

Ftalaattien myrkyllisyyttä ihmisille on tutkittu lähinnä seuraamalla äitien virtsan ftalaattipitoisuuksia raskauden aikana ja seuraamalla syntyvien lasten kehitystä (Ashley-Martin ym. 2015, Botton ym. 2016, Braun ym. 2017). Myös virtsan ftalaattipitoisuuksien yhteyttä hedelmällisyyteen (You ym. 2015, Jukic ym. 2016) sekä muun muassa painoindeksiin (Hatch ym. 2008) on tutkittu. Useat tutkimukset ovat antaneet viitteitä siitä, että ennen syntymää tapahtuvalla ftalaattialtistuksella on haitallisia vaikutuksia syntyvän lapsen terveyteen (Sathyanarayana ym. 2016, Minatoya ym. 2017). Ihmisillä ennen syntymää tapahtuvan ftalaattialtistuksen on joissain tapauksissa havaittu vaikuttavan eri tavalla eri sukupuolilla (Gascon ym. 2015b, Minatoya ym. 2017). Myös eri ftalaattien on havaittu vaikuttavan eri tavoin (Yolton ym. 2011, Gascon ym. 2015b, Huang ym. 2017). Ftalaattialtistuksella on todettu olevan haitallisia vaikutuksia lasten lisäksi myös nuorten (Deierlein ym. 2016, Huang ym. 2017) sekä aikuisten terveyteen (Hatch ym. 2008, Corbasson ym. 2016). Joissain tutkimuksissa eri ikäryhmissä on havaittu toisistaan poikkeavia haittavaikutuksia (Hatch ym. 2008, Huang ym. 2017).

##### 4.4.2 Lisääntymiselle haitalliset vaikutukset

Paitsi eläinkokeissa, myös ihmisillä tehdyissä epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu ftalaattien lisääntymiselle myrkylliset vaikutukset miehillä (Pant ym. 2011, You ym. 2015, Jurewicz ym. 2016). Hedelmällisyysongelmista kärsivillä miehillä on havaittu siemennesteessä merkittävästi korkeampia DEHP- ja DBP-pitoisuuksia kuin

kontrolliryhmän miehillä (Pant ym. 2011). Siemennesteen laadussa onkin havaittu heikkenemistä ftalaattialtistuksen myötä (You ym. 2015, Chang ym. 2017). Altistuminen DEP:lle, BBP:lle ja DEHP:lle on yhdistetty siemennesteen tiheyden pienenemiseen, sekä siittiösolujen liikkuvuuden heikkenemiseen (Chang ym. 2017). MEHP:n on todettu lisäävän siittiösolujen apoptoosia ja DMP:n metaboliatuotteen monometyyliftalaatin (MMP) sekä MEP:n, on todettu lisäävän puolestaan vaurioita siittiösolujen perimässä (You ym. 2015). Puolassa tehdyssä tutkimuksessa kartoitettiin vapaaehtoisten miesten virtsan ftalaattipitoisuuksien yhteyttä siittiösolujen laatuun, ja virtsan kohonneilla ftalaattipitoisuuksilla havaittiin yhteys siittiösolujen pienentyneeseen Y-kromosomien määrään (Jurewicz ym. 2016). Virtsan DEHP- ja MEHP-pitoisuudet on liitetty myös seerumin pienentyneeseen testosteronin määrään miehillä (Wang ym. 2016b, Chang ym. 2017). Tutkimustulokset ovat ristiriitaisia sen suhteen, miten DEHP ja sen metaboliatuotteet vaikuttavat miesten estradiolipitoisuuksiin, sillä Chang ym. (2017) raportoivat tutkimuksessaan kohonneita estradiolipitoisuuksia, kun Wang ym. (2016b) puolestaan raportoivat laskeneita pitoisuuksia.

Ftalaateilla on todettu haitallisia vaikutuksia myös raskauteen ja naisten hedelmällisyyteen (Latini ym. 2003, Hauser ym. 2016, Jukic ym. 2016) ja haittoja on havaittu etenkin DEHP:lla (Latini ym. 2003, Hauser ym. 2016, Messerlian ym. 2016). Joidenkin ftalaattien on todettu kulkeutuvan munasolua ympäröivään follikkelinesteeseen (Du ym. 2016). On saatu viitteitä siitä, että virtsan suurentunut DiNP:n metaboliitin MCOP:n pitoisuus lyhentää hedelmällisessä iässä olevien naisten luteaalista vaihetta, eli ovulaatiosta kuukautisten alkamiseen kulunutta aikaa, ja tämä puolestaan liitetään usein lisääntyneeseen keskenmenon riskiin (Jukic ym. 2016). Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu suoraa yhteyttä ftalaattialtistuksen ja lisääntyneiden keskenmenojen välillä (Jukic ym. 2016). DEHP-altistuksen on myös todettu lyhentävän raskauden kestoa (Latini ym. 2003).

Ftalaattien yhteydestä hedelmällisyyteen ja hedelmöityksen onnistumiseen on ristiriitaista tietoa (Du ym. 2016, Hauser ym. 2016, Messerlian ym. 2016). Kahdessa tutkimuksessa hedelmällisyshoidoissa käyneiden naisten virtsanäytteiden DEHP:n ja sen metaboliatuotteiden korkeiden pitoisuuksien havaittiin heikentävän hedelmöitymistä ja raskauden onnistumista (Hauser ym. 2016, Messerlian ym. 2016). Messerlian ym. (2016) havaitsivat kohonneiden ftalaattien pitoisuuksien lisäävän keskenmenoja. Hauser ym. (2016) havaitsivat lisääntyneiden keskenmenojen lisäksi heikentynyttä

todennäköisyyttä tulla raskaaksi, sekä munasolujen vähäisempää määrää. Toisaalta Du ym. (2016) eivät havainneet yhteyttä ftalaattialtistuksen ja keinohedelmöityksen onnistumisen välillä, eivätkä Jukic ym. (2016) havainneet yhteyttä altistuksen ja heikentyneen hedelmällisyyden välillä.

#### 4.4.3 Prenataalialtistus ja fyysinen, psyykkinen sekä motorinen kehitys

Eläinkokeiden tulosten perusteella on epäilty että myös ihmisillä kohdunaikainen altistuminen ftalaateille voisi aiheuttaa syntyville lapsille erilaisia ongelmia sukupuolisessa kehityksessä (Sathyanarayana ym. 2016) sekä muussa fyysisessä ja mentaaliossa kehityksessä (Minatoya ym. 2016, Braun ym. 2017). Alkuraskaudenaikaisen DEHP-altistuksen onkin havaittu lisäävän syntyvillä poikalapsilla riskiä ulkoisten sukuelinten kehityshäiriöille (Sathyanarayana ym. 2016). Tutkimuksessa todettuja häiriöitä olivat piilokiveksisyys, virtsaputken kehityshäiriö sekä hydroseele, eli kivespussin sisään kertynyt neste (Sathyanarayana ym. 2016). Lisäksi raskaudenaikainen ftalaattialtistus on yhdistetty poikalapsilla lyhentyneeseen anogenaaliväliin, joka puolestaan usein liitetään heikentyneeseen hedelmällisyyteen (Bornehag ym. 2015, Swan ym. 2015). Swan ym. (2015) havaitsivat yhteyden DEHP:llä ja sen metaboliiteilla, ja Bornehag ym. (2015) puolestaan DiNP:llä ja sen metaboliiteilla.

Kohdussa tapahtuva ftalaattialtistus on joissain tutkimuksissa yhdistetty syntyvien lasten käytösmuutoksiin (Yolton ym. 2011) sekä psykomotoristen kykyjen heikkenemiseen (Whyatt ym. 2012, Braun ym. 2017). Toisaalta osassa tutkimuksista vastaavia muutoksia psykomotorisessa kehityksessä ei ole havaittu (Gascon ym. 2015b, Minatoya ym. 2016). Käytösmuutoksetkaan eivät olleet kaikissa tapauksissa tulkittavissa negatiivisiksi (Yolton ym. 2011). DEHP-altistuksen havaittiin lisäävän viiden viikon ikäisillä poikalapsilla ei-optimaalisia refleksejä, eli joko ylikorostuneita tai heikentyneitä refleksejä (Yolton ym. 2011). Toisaalta DBP-altistuksen havaittiin vaikuttavan saman ikäisten lasten keskittymiseen ja liikkumiseen näitä parantavasti (Yolton ym. 2011). DBP:lle runsaammin altistuneet lapset eivät myöskään häiriintyneet tai hermostuneet helposti käsittelystä yhtä helposti kuin DBP:lle vähemmän altistuneet lapset (Yolton ym. 2011). Tulokset siis vaikuttivat yleisesti paranevan DBP-altistuksen myötä, mutta toisaalta tutkimuksessa ei oltu määritetty rajaa sille missä vaiheessa esimerkiksi häiriöihin

reagoiminen on liian alhaisella tasolla, ja tulkittavissa täten passiivisuudeksi (Yolton ym. 2011).

Whyatt ym. (2012) havaitsivat yhteyden MBP:n sekä mono-iso-butyyliftalaatin (MiBP) ja heikentyneen psykomotorisen kehityksen välillä 3-vuotiailla lapsilla. Tyttöillä havaittiin MBP-altistuksen myös heikentävän henkistä kehitystä (Whyatt ym. 2012). MBP:llä, MiBP:llä ja BBP:n metaboliatuotteella monobentsyyliftalaatilla (MBzP) havaittiin myös yhteys tunnekäyttäytymiseen liittyviin käytöshäiriöihin (Whyatt ym. 2012). Eräässä tutkimuksessa saatiin viitteitä, että äitien raskaudenaikaisen virtsan korkeat MBP-pitoisuudet saattavat vaikuttaa lasten avaruudelliseen hahmotuskykyyn sitä heikentävästi, lasten oltua tutkimushetkellä 8-vuotiaita (Braun ym. 2017). Hahmotuskykyä tutkittiin tietokoneohjelman avulla, jossa lasten tuli mahdollisimman nopeasti selvittää eräänlainen alun perin jyrkijäkokeita varten kehitetty sokkelo (Braun ym. 2017). Erään puolen vuoden ja puolentoista vuoden ikäisillä lapsilla tehdyn tutkimuksen mukaan äidin raskaudenaikainen altistuminen DEHP:lle ei puolestaan vaikuta syntyneiden lasten henkiseen ja psykomotoriseen kehitykseen (Minatoya ym. 2016). Koska kilpirauhashormonien pitoisuudet vaikuttavat lasten psyykkiseen ja fyysiseen kehitykseen, tutkittiin myös niiden pitoisuuksia, mutta DEHP-altistuksen ei havaittu tässä tutkimuksessa vaikuttavan niihinkään (Minatoya ym. 2016).

Raskaudenaikaisen ftalaattialtistuksen on havaittu vaikuttavan erityisesti poikalasten kasvuun ja painoindeksiin (Botton ym. 2016). Äitien virtsan kohonneiden ftalaattipitoisuuksien havaittiin pienentävän arvioitua sikiöiden painoa, mutta vaikutusta syntymäpainoon ei kuitenkaan havaittu (Botton ym. 2016). MBzP:n ja MiBP:n havaittiin vaikuttavan positiivisesti lasten pituuskasvun nopeuteen kolmen kuukauden ikään saakka, ja MBzP:llä huomattiin myös positiivinen vaikutus lasten pituuteen kahden vuoden iässä (Botton ym. 2016). MEP-pitoisuuden havaittiin puolestaan korreloivan positiivisesti poikalasten painonkehityksen nopeuteen, kun lapsia arvioitiin kahden ja neljän vuoden iässä (Botton ym. 2016). Botton ym. (2016) havaitsivat myös MEP:n yhdistyvän poikalasten kohonneeseen painoindeksiin viiden vuoden iässä. Tyttölapsilla MEP:n ja DEHP:n korkeammat pitoisuudet on puolestaan liitetty pienempään painoindeksiin (Buckley ym. 2016). Yhdysvaltalaisilla lapsilla tehdystä tutkimuksesta huomattiin useiden ftalaattien metaboliatuotteen, mono-3-karboksipropyyliftalaatin (MCPP), raskaudenaikaisen pitoisuuden liittyvän 4- ja 7-vuotiailla lapsilla lisääntyneeseen ylipainoon molemmilla sukupuolilla (Buckley ym. 2016).



Raskaudenaikaisen ftalaattialtistuksen on havaittu vaikuttavan myös rasvakudoksen erittämien soluvälittäjäaineiden pitoisuuksiin (Minatoya ym. 2017). Tutkimuksessa selvitettiin raskaana olevien naisten virtsan MEHP-pitoisuuksia, ja niiden yhteyttä vastasyntyneiden lasten napanuoraveren adipokiini- ja leptiinipitoisuuksiin, eli eräiden rasvakudoksen erittämien hormonien pitoisuuksiin. Näiden hormonien epäillään vaikuttavan lasten kasvuun syntymän jälkeen (Minatoya ym. 2017). Korkea MEHP-pitoisuus korreloi poikalapsilla kohonneiden adipokiini-pitoisuuksien kanssa, ja tyttölapsilla puolestaan alhaisempien leptiini-pitoisuuksien välillä (Minatoya ym. 2017). Lisäksi altistuksen havaittiin vaikuttavan negatiivisesti tyttölasten ponderaaliseen indeksiin, eli syntymäpainon ja -pituuden tuloon (Minatoya ym. 2017).

#### 4.4.4 Yhteys hengitystiesairauksiin ja immuunipuolustukseen

Ftalaattialtistuksella niin raskauden aikana kuin sen jälkeenkin on havaittu joissain tutkimuksissa yhteys lasten lisääntyneeseen astmaan ja hengitystiesairauksiin (Whyatt ym. 2014, Gascon ym. 2015a, Ku ym. 2015). Whyatt ym. (2014) havaitsivat äitien loppuraskauden virtsanäytteiden perusteella positiivisen yhteyden virtsan ftalaattipitoisuuksien ja 5–11 -vuotiaiden lasten astman välillä. Toisessa tutkimuksessa havaittiin puolestaan raskaana olevien äitien alkuraskauden virtsan DEHP- ja MBP-pitoisuuksien korreloivan lasten hengitystiesairauksiin sekä astmaan lapsuudessa (Gascon ym. 2015a). Vastaavaa yhteyttä ei havaittu pienimolekyylisten ftalaattien pitoisuuksien ja sairastavuuden välillä (Gascon ym. 2015a). Toisessa tutkimuksessa saatiin viitteitä siitä, että tytöt saattavat olla herkempiä haittavaikutuksille kuin pojat (Gascon ym. 2015a). Ku ym. (2015) havaitsivat puolestaan poikien olevan herkempiä hengitystieoireilulle ftalaattialtistuksen myötä.

Grönlannissa ja Ukrainassa suoritetun tutkimuksen mukaan yhteyttä raskaudenaikaisen ftalaattialtistuksen sekä lasten astman ja ihottuman välillä ei puolestaan pystytty osoittamaan (Smit ym. 2015). Tutkimuksessa jossa yhteyttä ftalaattien ja hengitystiesairauksien välillä ei havaittu, oli tutkittu raskaudenaikaista ftalaattialtistusta äideiltä otetuista seeruminäytteistä (Smit ym. 2015), kun taas tutkimuksissa joissa yhteys havaittiin, oli altistusta mitattu virtsanäytteistä (Gascon ym. 2015a, Ku ym. 2015). Hengitystiesairauksien lisäksi on tutkittu ftalaattien vaikutusta immuunipuolustuksen kehitykseen ja täten allergisten sairauksien syntymiseen (Ashley-Martin ym. 2015).

Tutkimuksen kanadalaisessa väestössä ei havaittu äitien ftalaattialtistuksen vaikuttavan heikentävästi syntyvien lasten immuunipuolustukseen (Ashley-Martin ym. 2015).

#### 4.4.5 Vaikutukset aineenvaihduntaan

Ftalaateilla on havaittu vaikutuksia aineenvaihdunnan kannalta oleellisten kilpirauhashormonien pitoisuuksiin (Huang ym. 2016, Huang ym. 2017, Wu ym. 2017). Raskaana olevilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että seerumin kilpirauhashormoni tyroksiinin pitoisuus oli pienempi sellaisilla naisilla, joiden lapsivedessä ja virtsassa oli runsaimmin DBP:n metaboliittia MBP:tä (Huang ym. 2016). Myös muulla aikuisväestöllä on havaittu muutoksia kilpirauhashormonien pitoisuuksissa ftalaattialtistuksen myötä, mutta eri ftalaattien on havaittu vaikuttavan pitoisuuksiin eri tavoin (Huang ym. 2017). MEP- ja MBzP-pitoisuuksien on havaittu liittyvän seerumin vapaan tyroksiinin, eli veren proteiineihin sitoutumattoman osan, kohonneisiin pitoisuuksiin (Huang ym. 2017). MBzP-altistuksen ja vapaan tyroksiinin kohonneen pitoisuuden välinen yhteys havaittiin tutkimuksessa myös 7–18 -vuotiailla (Huang ym. 2017). Pienentyneitä seerumin vapaan tyroksiinin pitoisuuksia havaittiin puolestaan kohonneiden MEHP-pitoisuuksien ja siitä metabolian tuloksena syntyvän mono-2-etyyli-5-oxoheksyyliftalaatin (MEOHP) kohonneiden pitoisuuksien myötä (Huang ym. 2017). Kokonaistyroksiinipitoisuuksissa havaittiin puolestaan pienenemistä virtsan kohonneiden DEHP-pitoisuuksien ja sen metaboliatuotteen mono-2-etyyli-5-hydroksiheksyyliftalaatin (MEHHP) kohonneiden pitoisuuksien myötä (Huang ym. 2017). Eräässä tutkimuksessa ftalaattialtistus yhdistettiin veren kokonaistyroksiinin alhaisiin pitoisuuksiin 5–7 -vuotiailla lapsilla (Wu ym. 2017). Vapaan trijodityroniinin, määrä puolestaan oli tutkimuksessa korkeampi altistuksen myötä (Wu ym. 2017).

Ftalaateilla on havaittu vaikutusta painoindeksiin (Hatch ym. 2008, Deierlein ym. 2016) sekä kehonkoostumukseen (Corbasson ym. 2016, Deierlein ym. 2016), mutta eri tutkimusten tulokset ovat keskenään osittain ristiriitaisia. Monet tutkimukset ovat havainneet ftalaattialtistuksen liittyvän lähinnä kohonneeseen painoindeksiin sekä suurentuneeseen vyötärön ympärykseen (Hatch ym. 2008, Deierlein ym. 2016, Chang ym. 2017). Eräässä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa havaittiin, että lapsuudenaikainen altistuminen pienimolekyylisille ftalaateille (MEP, MBP ja MiBP) yhdistyi 7–13 -vuotiailla tytöillä suurempaan vyötärön ympärykseen ja korkeampaan painoindeksiin

(Deierlein ym. 2016). Myös Hatch ym. (2008) havaitsivat positiivisen yhteyden ftalaattien sekä kohonneen painoindeksiin sekä suurentuneen vyötärön ympäryksen välillä eri ikäisillä ihmisillä. Tutkittaessa virtsasta ftalaattien metaboliatuotteiden määrää, havaittiin että miehillä korkeaan painoindeksiin sekä suurentuneeseen vyötärön ympärykseen yhdistyivät MBzP, MEP, MBP ja kaksi MEHP:n metaboliittia, MEOHP sekä MEHHP (Hatch ym. 2008). Myös Chang ym. (2017) havaitsivat yhteyden miesten virtsan MEP- ja MBzP-pitoisuuksien ja kohonneen painoindeksiin välillä (Chang ym. 2017). Naisilla MEP-altistus on liitetty kohonneeseen painoindeksiin ja suurempaan vyötärön ympärykseen (Hatch ym. 2008). Miehillä on lisäksi havaittu yhteys kohonneiden MEP-pitoisuuksien ja korkeamman rasvaprosentin välillä (Corbasson ym. 2016).

Osassa tutkimuksista ftalaattialtistuksen on kuitenkin havaittu vaikuttavan painoindeksiä (Hatch ym. 2008) ja rasvatonta kehonpainoa pienentävästi (Corbasson ym. 2016). Yhdysvalloissa vuosina 1999–2006 suoritetun tutkimuksen perusteella altistuminen eri ftalaateille aikuisiällä vaikuttaa kehon rasvattomaan massaan, eli käytännössä lihasmassaan, sitä vähentävästi (Corbasson ym. 2016). MBP:n kohonneet pitoisuudet yhdistyivät tutkimuksessa sekä miehillä että naisilla alhaisempaan rasvattomaan massaan (Corbasson ym. 2016). Lisäksi kohonnut MEHP-pitoisuus virtsassa on yhdistetty murrosikäisillä tytöillä sekä aikuisilla naisilla alhaisempaan painoindeksiin (Hatch ym. 2008).

## 5 POHDINTA

Ftalaateista puhuminen yhtenä ryhmänä on harhaanjohtavaa, sillä niiden rakenteissa ja ominaisuuksissa on paljon vaihtelua. Eri ftalaateilla on erilaisia käyttökohteita ja myös niiden haittavaikutukset sekä vaikutusmekanismit elimistössä vaihtelevat runsaasti (Wypych 2004). Joidenkin ftalaattien kohdalla epäiltyjä haittavaikutuksia ei myöskään pidetä todennäköisinä ja jo asetettuja rajoituksia onkin näiden osalta hieman kevennetty (2005/84/EC). Monista haittavaikutuksista on kuitenkin runsaasti tutkimustietoa, jonka valossa huoli terveysvaikutuksista on aiheellinen, ja yhdisteiden käytön rajoittaminen täten tarpeellista. Lisäksi niin kauan kuin ftalaatteja käytetään, ei niille altistumista voida

välttää. Tästä syystä niiden mahdolliset haittavaikutukset on syytä tuntea hyvin jotta käytön tarpeellisuutta ja riskejä voidaan arvioida mahdollisimman tarkasti.

Ftalaatit ovat hormonihäiriköitä joiden epäillään olevan yksi syy miesten heikentyneelle hedelmällisyydelle länsimaissa. Tutkimusten perusteella useat ftalaatit ovatkin haitallisia sekä miesten että naisten hedelmällisyydelle, ja niiden on havaittu aiheuttavan eläinkokeissa urosten feminisaatiota (Doyle ym. 2013, Howdeshell ym. 2015, Mahaboob Basha & Radha 2016). Erityisesti DEHP-altistus on liitetty hedelmällisyysongelmiin (Pant ym. 2011, Chang ym. 2017) sekä häiriöihin sukupuolisessa kehityksessä niin jyrksijöillä (Tonk ym. 2012, Somasundaram ym. 2016) kuin ihmisilläkin (Swan ym. 2015, Sathyanarayana ym. 2016). Lisäksi in vitro -tutkimuksissa DEHP:n on todettu aiheuttavan häiriötä munasolujen kypsymisessä (Grossmann ym. 2012, Absalan ym. 2016, Kalo & Roth 2017). Eläinkokeissa DBP-altistuksen on havaittu heikentävän siemennesteen laatua (Aly ym. 2016, Wang ym. 2017) ja ihmisillä sen kohonnut pitoisuudet on yhdistetty miesten heikentyneeseen hedelmällisyyteen (Pant ym. 2011). DBP:n on todettu myös in vitro -tutkimuksissa heikentävän siittiösolujen liikkuvuutta (Pant ym. 2011).

Suurin huoli ftalaattien haitoista kohdistuu sikiöaikaiseen altistukseen ja kasvuiässä oleviin, sillä hormonoiminnan häiriöt kehityksen aikana voivat johtaa hyvin moninlaisiin ongelmiin. Nuorilla on havaittu ftalaattialtistuksen myötä muun muassa muutoksia kilpirauhashormonien pitoisuuksissa (Huang ym. 2017, Wu ym. 2017) ja kilpirauhashormonit puolestaan vaikuttavat laajasti henkiseen ja fyysiseen kehitykseen. Lapsilla on myös havaittu raskaudenaikaisen altistuksen myötä muutoksia kehonkoostumuksessa, joista esimerkkinä on kohonnut painoindeksi (Botton ym. 2016, Buckley ym. 2016). Lisäksi myös sukupuolisen kehityksen on havaittu häiriintyvän kohdunaikaisen ftalaattialtistuksen myötä (Bornehag ym. 2015, Swan ym. 2015, Sathyanarayana ym. 2016). Näiden tutkimustulosten valossa onkin huolestuttavaa, että lasten ja nuorten altistuminen ftalaateille on ollut tutkimuksissa jopa suurempaa kuin aikuisten (Hatch ym. 2008, Huang ym. 2017), ja toisaalta raskaus vaikuttaisi lisäävän ftalaateille altistumista (Arbuckle ym. 2016).

Kaikkia havaituista haittavaikutuksista ei ole pystytty toteamaan ihmisillä ja vaikka monilla ftalaateilla on todettu eläinkokeissa hyvinkin vakavia haittavaikutuksia (Tonk ym. 2012, Aly ym. 2016, Mahaboob Basha & Radha 2016), on tulosten soveltaminen suoraan ihmisiin vaikeaa muun muassa eläinkokeissa käytettyjen korkeiden annosten

takia (Liu ym. 2016). Lisäksi on havaittu, että joidenkin ftalaattien metabolia on erilaista koe-eläinten kuin ihmisten soluissa (Choi ym. 2012). Eläinkokeiden tulokset eivät siis välttämättä aina anna todenmukaista kuvaa vaikutuksista ihmisillä. Toisaalta jotkin havaituista haittavaikutuksista ovat niin vakavia, että lienee perusteltua käyttää eläinkokeiden pohjalta saatua tietoa esimerkiksi TDI-arvoja laadittaessa. Tutkittaessa altistuksen vaikutuksia ihmisissä on myös hankalaa, jollei jopa mahdotonta, arvioida kuinka monille muille haitallisille aineille ihmiset ovat altistuneet, ja kuinka suuri osa havaituista vaikutuksista selittyy yksin ftalaattialtistuksella. Myös altistumisen suuruuden arvioiminen on hankalaa, sillä ftalaatit poistuvat elimistöstä hyvin nopeasti (Anderson ym. 2011, Mittermeier ym. 2016). On perusteltua tutkia altistumista virtsanäytteistä, sillä ftalaattien tiedetään poistuvan elimistöstä lähinnä virtsan mukana (Anderson ym. 2011, Mittermeier ym. 2016), mutta poistumisnopeuden ollessa hyvin suuri, ei yksittäisten virtsanäytteiden tutkiminen välttämättä anna kovin kattavaa kuvaa kuin vain hyvin lyhyen ajan sisällä tapahtuneesta altistuksesta.

Koska ftalaattien haitalliset vaikutukset tunnustetaan nyt laajalti, on teollisuudenkin tavoitteena vähentää näiden haitallisten yhdisteiden käyttöä. Ftalaateille onkin viime vuosina etsitty turvallisempia korvaajia, joista epoksidoitu soijaöljy on yksi vaihtoehto (Rhee ym. 2002). Lisäksi Euroopassa on asetettu rajoituksia ftalaattien käyttömäärille ja -kohteille ja kahdeksan aineista, muukaan lukien DEHP, DBP, BBP DiBP, on tällä hetkellä luvanvaraisten aineiden listalla (ECHA 2017a). Esimerkiksi yhden vaarallisimmaksi luokitellun ftalaatin, DEHP:n, käyttö Euroopassa onkin vähentynyt viime vuosina rajoitusten myötä (ECPI 2014), mutta siitä tuskin päästään täysin eroon lähivuosina koska korvaavia tuotteita tiettyihin käyttötarkoituksiin on vaikea löytää (Euroopan komissio 2016). DEHP:n ja DBP:n käyttöä tulisi tutkimustiedon valossa rajoittaa yhä enemmän, sillä niillä on havaittu haittoja myös suhteellisen pienillä pitoisuuksilla.

Euroopan tilanne ei kuitenkaan valitettavasti kerro muun maailman tilanteesta, ja esimerkiksi leluista on löydetty Euroopan ulkopuolelta sellaisia ftalaatteja, joiden käyttö leluissa on Euroopassa kielletty (Korfali ym. 2013). Euroopan markkinoille päätyy myös todennäköisesti määräysten vastaisia leluja, joskin vain vähäisissä määrin (McCombie ym. 2017). Lisäksi Euroopassa on havaittu joidenkin ruokien pakkausmateriaalien rikkovan säännöksiä (Pedersen ym. 2008, Petersen & Jensen 2010), ja toisaalta kosmetiikasta on löydetty ftalaatteja joita ei ole mainittu tuotteiden sisällysluettelossa

(Dodson ym. 2012). Koska yleisimmin käytettyjen ftalaattien valmistaminen on ilmeisen edullista ja helppoa, vaikuttaa epätodennäköiseltä, että ne poistuvat markkinoilta täysin vielä vähään aikaan.

## LÄHTEET

Absalan F, Saremy S, Mansouri E, Moghadam MT, Moghadam ARE, Ghanavati R. Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate and Di-(2-ethylhexyl) phthalate administrations on oocyte meiotic maturation, apoptosis and gene quantification in mouse model. *Cell J* 2016, 18: 503-513.

Aly HAA, Hassan MH, El-Beshbishy HA, Alahdal AM, Osman A-MM. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol Ind Health* 2016, 32: 1467-1477.

Anderson WAC, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. *Food Chem Toxicol* 2011, 49: 2022-2029.

Arbuckle TE, Fisher M, MacPherson S, Lang C, Provencher G, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, Ayotte P, Neisa A, Ramsay T, Tawagi G. Maternal and early life exposure to phthalates: The Plastics and Personal-care Products use in Pregnancy (P4) study. *Sci Total Environ* 2016, 551-552: 344-356.

Ashley-Martin J, Dodds L, Levy AR, Platt RW, Marshall JS, Arbuckle TE. Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33. *Environ Res* 2015, 140: 360-368.

Betz A, Jayatilaka S, Joshi J, Ramanan S, Debartolo D, Pylypiw H, Franke E. Chronic exposure to benzyl butyl phthalate (BBP) alters social interaction and fear conditioning in male adult rats: Alterations in amygdalar MeCP2, ERK1/2 and ERa. *Neuroendocrinol Lett* 2013, 34: 347-358.

Bornehag C-G, Carlstedt F, Jönsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, Jonsson C, Janson S, Swan SH. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ Health Perspect* 2015, 123: 101-107.

Bornehag C-G, Lundgren B, Weschler CJ, Sigsgaard T, Hagerhed-Engman L, Sundell J. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environ Health Perspect* 2005, 113: 1399-1404.

Botton J, Philippat C, Calafat AM, Carles S, Charles M-A, Slama R, the EDEN mother-child cohort study group. Phthalate pregnancy exposure and male offspring growth from the intra-uterine period to five years of age. *Environ Res* 2016, 151: 601-609.

Braun JM, Bellinger DC, Hauser R, Wright RO, Chen A, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP. Prenatal phthalate, triclosan, and bisphenol A exposures and child visual-spatial abilities. *Neurotoxicology* 2017, 58: 75-83.

Buckley JP, Engel SM, Braun JM, Whyat RM, Daniels JL, Mendez MA, Richardson DB, Xu Y, Calafat AM, Wolff MS, Lanphear BP, Herring AH, Rundle AG. Prenatal Phthalate Exposures and Body Mass Index Among 4- to 7-Year-old Children A Pooled Analysis. *Epidemiology* 2016, 27: 449-458.

Chang W-H, Wu M-H, Pan H-A, Guo P-L, Lee C-C. Semen quality and insulin-like factor 3: Associations with urinary and seminal levels of phthalate metabolites in adult males. *Chemosphere* 2017, 173: 594-602.

Chiang H-C, Kuo Y-T, Shen C-C, Lin Y-H, Wang S-L, Tsou T-C. Mono(2-ethylhexyl)phthalate accumulation disturbs energy metabolism of fat cells. *Arch Toxicol* 2016, 90: 589-601.

Choi K, Joo H, Campbell JL, Clewell RA, Andersen ME, Clewell III HJ. In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicol In Vitro* 2012, 26: 315-322.

Coltro L, Pitta JB, da Costa PA, Fávares Perez MÂ, de Araújo VA, Rodrigues R. Migration of conventional and new plasticizers from PVC films into food simulants: A comparative study. *Food Control* 2014, 44: 118-129.

Corbasson I, Hankinson SE, Stanek III EJ, Reeves KW. Urinary bisphenol-A, phthalate metabolites and body composition in US adults, NHANES 1999–2006. *Int J Environ Health Res* 2016, 26: 606-617.

Deierlein AL, Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, Windham GC, Galvez MP, Silva MJ, Calafat AM, Kushi LH, Biro FM, Teitelbaum SL. Longitudinal associations of phthalate exposures during childhood and body size measurements in young girls. *Epidemiology* 2016, 27: 492-499.

Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect* 2012, 120: 935-943.

Doyle TJ, Bowman JL, Windell VL, McLean DJ, Kim KH. Transgenerational effects of Di-(2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice. *Biol Reprod* 2013, 88: 1-15.

Du Y-Y, Fang Y-L, Wang Y-X, Zeng Q, Guo N, Zhao H, Li Y-F. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod Toxicol* 2016, 61: 142-150.

ECPI 2014. The European Council for Plasticisers and Intermediates. Orthophthalates. <http://www.plasticisers.org/plasticisers/orthophthalates/>, haettu 3.8.2017.

Euroopan komission päätös 1999/815/EY toimenpiteistä, joilla kielletään yhtä tai useampaa seuraavista aineista: di-isononyyliftalaattia (DINP), di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP), dibutyyliftalaattia (DBP), di-isodekyyliftalaattia (DIDP), di-n-oktyyliftalaattia (DNOP) ja butyylibentsyyyliftalaattia (BBP) sisältävien, pehmeästä PVC:stä valmistettujen, alle kolmivuotiaiden lasten suuhun pantavaksi



tarkoitettujen lelujen ja lastentarvikkeiden markkinoille saattaminen. Euroopan yhteisöjen virallinen lehti L 315, 9.12.1999: 46-49. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:31999D0815&rid=1>, haettu 11.2.2017.

Euroopan komission päätös C(2016) 3549. Yhteenveto Euroopan komission päätöksistä, jotka koskevat kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1907/2006 (REACH) liitteessä XIV lueteltujen aineiden käyttöä koskevia lupia. Päätös on saatavilla Euroopan komission verkkosivustolla osoitteessa [http://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/reach/about/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/reach/about/index_en.htm).

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008/EY aineiden ja seosten luokituksista, merkinnöistä ja pakkaamisesta sekä direktiivien 67/548/ETY ja 1999/45/EY muuttamisesta ja kumoamisesta ja asetuksen (EY) N:o 1907/2006 muuttamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 353, 31.12.2008: 1-1355. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=FI>, haettu 28.9.2017.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1907/2006/EY kemikaalien rekisteröinnistä, arvioinnista, lupamenettelyistä ja rajoituksista (REACH), Euroopan kemikaaliviraston perustamisesta, direktiivin 1999/45/EY muuttamisesta sekä neuvoston asetuksen (ETY) N:o 793/93, komission asetuksen (EY) N:o 1488/94, neuvoston direktiivin 76/769/ETY ja komission direktiivien 91/155/ETY, 93/67/ETY, 93/105/EY ja 2000/21/EY kumoamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 396, 30.12.2006: 1-849. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=FI>, haettu 20.5.2017.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 2005/84/EY tiettyjen vaarallisten aineiden ja valmisteiden markkinoille saattamisen ja käytön rajoituksia koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 76/769/ETY muuttamisesta 22. kerran (lelujen ja lastenhoitotarvikkeiden sisältämät ftalaatit). Euroopan unionin virallinen lehti L 344, 27.12.2005: 40-43. <http://eur-lex.europa.eu/legalcontent/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0084&from=FI>, haettu 20.5.2017.

European Chemicals Agency Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates. 15.6.2012. <https://echa.europa.eu/documents/10162/77cf7d29-ba63-4901-aded-59cf75536e06>. Haettu 17.5.2017.

European Chemicals Agency (ECHA 2017a). Authorisation list. <https://echa.europa.eu/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list/authorisation-list>, haettu 28.8.2017.

European Chemicals Agency (ECHA 2017b). Candidate list. <https://echa.europa.eu/fi/regulations/reach/authorisation/the-candidate-list>, haettu 17.5.2017.

European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA Journal 2005a, 3: 243-n/a.

European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. EFSA Journal 2005b, 3: 241-n/a.

European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. EFSA Journal 2005c, 3: 242-n/a.

European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA Journal 2005d, 3: 245-n/a.

European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. EFSA Journal 2005e, 3: 244-n/a.

Fang H, Wang J, Lynch RA. Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene food containers. Food Control 2017, 73: 1298-1302.

Fink JK. A Concise Introduction to Additives for Thermoplastic Polymers. John Wiley and Sons, New Jersey 2010.

Gao H-T, Xu R, Cao W-X, Qian L-L, Wang M, Lu L, Xu Q, Yu S-Q. Effects of six priority controlled phthalate esters with long-term low-dose integrated exposure on male reproductive toxicity in rats. Food Chem Toxicol 2017, 101: 94-104.

Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, Monfort N, Ventura R, Martínez D, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. J Allergy Clin Immunol 2015, 135: 370-378.

Gascon M, Valvi D, Forns J, Casas M, Martínez D, Júlvez J, Monfort N, Ventura R, Sunyer J. Prenatal exposure to phthalates and neuropsychological development during childhood. Int J Hyg Envir Heal 2015, 218: 550-558.

Giovanoulis G, Alves A, Papadopoulou E, Cousins AP, Schütze A, Koch HM, Haug LS, Covaci A, Magnér J, Voorspoels S. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. Environ Res 2016, 151: 80-90.

- Gong M, Weschler CJ, Zhang Y. Impact of Clothing on Dermal Exposure to Phthalates: Observations and Insights from Sampling Both Skin and Clothing. *Environ Sci Technol* 2016, 50: 4350-4357.
- Grossman D, Kalo D, Gendelman M, Roth Z. Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate on in vitro developmental competence of bovine oocytes. *Cell Biol Toxicol* 2012, 28: 383-396.
- Guerra MT, Furlong HC, Kempinas WG, Foster WG. Effects of in vitro exposure to butylparaben and di-(2 ethylhexyl) phthalate, alone or in combination, on ovarian function. *J Appl Toxicol* 2016, 36: 1235-1245.
- Guerranti C, Sbordoni I, Fanello EL, Borghini F, Corsi I, Focardi SE. Levels of phthalates in human milk samples from central Italy. *Microchem J* 2013, 107: 178-181.
- Göen T, Dobler L, Koschorreck J, Müller J, Wiesmüller GA, Drexler H, Kolossa-Gehring M. Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany-Follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 2011, 215: 36-45.
- Hanioka N, Takahara Y, Takahara Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Narimatsu S. Hydrolysis of di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in human liver microsomes. *Chemosphere* 2012, 89: 1112-1117.
- Harris S, Wegner S, Hong SW, Faustman EM. Phthalate metabolism and kinetics in an in vitro model of testis development. *Toxicol Vitro* 2016, 32: 123-131.
- Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, Webster TF. *Environ Health-glob* 2008, 27: 1-15.
- Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, Meeker JD, Calafat AM, Williams PL. Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: Results from the EARTH study. *Environ Health Perspect* 2016, 124: 831-839.
- Hernández-Díaz S, Su Y-, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol* 2013, 37: 1-5.
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007, 210: 623-634.
- Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Furr JR, Lambright CR, Gray LE, Jr. Dose addition models based on biologically relevant reductions in fetal testosterone accurately predict postnatal reproductive tract alterations by a phthalate mixture in rats. *Toxicol Sci* 2015, 148: 488-502.
- Hsieh T-H, Tsai C-F, Hsu C-Y, Kuo P-L, Lee J-N, Chai C-Y, Hou M-F, Chang C-C, Long C-Y, Ko Y-C, Tsai E-M. Phthalates stimulate the epithelial to mesenchymal transition through an HDAC6-dependent mechanism in human breast epithelial stem cells. *Toxicol Sci* 2012, 128: 365-376.

Huang H-B, Pan W-H, Chang J-W, Chiang H-C, Guo YL, Jaakkola JJK, Huang P-C. Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environ Res* 2017, 153: 63-72.

Huang P-C, Tsai C-H, Liang W-Y, Li S-S, Huang H-B, Kuo P-L. Early phthalates exposure in pregnant women is associated with alteration of thyroid hormones. *PLoS ONE* 2016, 11: 1-18.

Hwang H-M, Park E-K, Young TM, Hammock BD. Occurrence of endocrine-disrupting chemicals in indoor dust. *Sci Total Environ* 2008, 404: 26-35.

Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadkhaniha R, Yunesian M. Endocrine disruptor phthalates in bottled water: daily exposure and health risk assessment in pregnant and lactating women. *Environ Monit Assess* 2016, 188: 1-16.

Jeon S, Kim K-T, Choi K. Migration of DEHP and DINP into dust from PVC flooring products at different surface temperature. *Sci Total Environ* 2016, 547: 441-446.

Johansson HKL, Jacobsen PR, Hass U, Svingen T, Vinggaard AM, Isling LK, Axelstad M, Christiansen S, Boberg J. Perinatal exposure to mixtures of endocrine disrupting chemicals reduces female rat follicle reserves and accelerates reproductive aging. *Reprod Toxicol* 2016, 61: 186-194.

Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Urinary concentrations of phthalate metabolites and bisphenol a and associations with follicular-phase length, luteal-phase length, fecundability, and early pregnancy loss. *Environ Health Perspect* 2016, 124: 321-328.

Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Jakubowski L, Wielgomas B, Ligocka D, Brzeźnicki S, Hanke W. Exposure to widespread environmental endocrine disrupting chemicals and human sperm sex ratio. *Environ Pollut* 2016, 213: 732-740.

Kalo D, Roth Z. Low level of mono(2-ethylhexyl) phthalate reduces oocyte developmental competence in association with impaired gene expression. *Toxicology* 2017, 377: 38-48.

Klein D, Kessler W, Semder B, Pütz C, Lichtmanegger J, Otter R, Filser JG. Di-(2-propylheptyl) phthalate (DPHP) and its metabolites in blood of rats upon single oral administration of DPHP. *Toxicol Lett* 2016, 259: 80-86.

Komada M, Gendai Y, Kagawa N, Nagao T. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs development of the mouse neocortex. *Toxicol Lett* 2016, 259: 69-79.

Korfali SI, Sabra R, Jurdi M, Taleb RI. Assessment of Toxic Metals and Phthalates in Children's Toys and Clays. *Arch Environ Contam Toxicol* 2013, 65: 368-381.

Ku HY, Su PH, Wen HJ, Sun HL, Wang CJ, Chen HY, Jakkola JJK, Wang S-L, TMICS Group. Prenatal and Postnatal Exposure to Phthalate Esters and Asthma: A 9-Year Follow-Up Study of a Taiwanese Birth Cohort. *PLoS ONE* 2015, 10: 1-14.

Lai F-N, Liu J-C, Li L, Ma J-Y, Liu X-L, Liu Y-P, Zhang X-F, Chen H, De Felici M, Dyce PW, Shen W. Di (2-ethylhexyl) phthalate impairs steroidogenesis in ovarian follicular cells of prepuberal mice. *Arch Toxicol* 2017, 91: 1279-1292.

Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 2003, 111: 1783-1785.

Ling J, Lopez-Dee ZP, Cottell C, Wolfe L, Nye D. Regulation of mRNA translation is a novel mechanism for phthalate toxicity. *PLoS ONE* 2016, 11: 1-14.

Liu T, Jia Y, Zhou L, Wang Q, Sun D, Xu J, Wu J, Chen H, Xu F, Ye L. Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on the hypothalamus-uterus in pubertal female rats. *Int J Environ Res Public Health* 2016, 13: 1-15.

Mahaboob Basha P, Radha MJ. Gestational di-n-butyl phthalate exposure induced developmental and teratogenic anomalies in rats: a multigenerational assessment. *Environ Sci Pollut Res* 2017, 24 4537-4551.

Mao G, Zhou Z, Chen Y, Wang W, Wu X, Feng W, Cobbina SJ, Huang J, Zhang Z, Xu H, Yang L, Wu X. Neurological Toxicity of Individual and Mixtures of Low Dose Arsenic, Mono and Di (n-butyl) Phthalates on Sub-Chronic Exposure to Mice. *Biol Trace Elem Res* 2016, 170: 183-193.

McCombie G, Biedermann S, Suter G, Biedermann M. Survey on plasticizers currently found in PVC toys on the Swiss market: Banned phthalates are only a minor concern. *J Environ Sci Heal A* 2017, 52: 491-496.

Meruvu S, Zhang J, Choudhury M. Mono-(2-ethylhexyl) Phthalate Increases Oxidative Stress Responsive miRNAs in First Trimester Placental Cell Line HTR8/SVneo. *Chem Res Toxicol* 2016, 29: 430-435.

Messerlian C, Wylie BJ, Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Ford JB, Souter IC, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of phthalate metabolites and pregnancy loss among women conceiving with medically assisted reproduction. *Epidemiology* 2016, 27: 879-888.

Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Sasaki S, Goto Y, Nakajima T, Kishi R. Prenatal di-2-ethylhexyl phthalate exposure and cord blood adipokine levels and birth size: The Hokkaido study on environment and children's health. *Sci Total Environ* 2017, 579: 606-611.

Minatoya M, Naka jima S, Sasaki S, Araki A, Miyashita C, Ikeno T, Nakajima T, Goto Y, Kishi R. Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ* 2016, 565: 1037-1043.

Mittermeier A, Völkel W, Fromme H. Kinetics of the phthalate metabolites mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) and mono-n-butyl phthalate (MnBP) in male subjects after a single oral dose. *Toxicol Lett* 2016, 252: 22-28.

Müllerová D, Bouchalová V, Matějková D, Kovářová K, Svačina Š, Vrbík K, Pavloušková J, Dvořáková J, Müller L. Phthalates exposure indicators determined by urinary phthalate metabolites in healthy non-obese Czech adults: FANTOM study. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Exposure Risk Assess* 2016, 33: 1817-1825.

Ozaki H, Sugihara K, Watanabe Y, Ohta S, Kitamura S. Cytochrome p450-inhibitory activity of parabens and phthalates used in consumer products. *J Toxicol Sci* 2016, 41: 551-560.

Pan T-L, Wang P-W, Aljuffali IA, Hung Y-Y, Lin C-F, Fang J-Y. Dermal toxicity elicited by phthalates: Evaluation of skin absorption, immunohistology, and functional proteomics. *Food Chem Toxicol* 2014, 65: 105-114.

Pant N, Pant AB, Shukla M, Mathur N, Gupta YK, Saxena DK. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: The toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011, 30: 507-514.

Pedersen GA, Jensen LK, Fankhauser A, Biedermann S, Petersen JH, Fabech B. Migration of epoxidized soybean oil (ESBO) and phthalates from twist closures into food and enforcement of the overall migration limit. *Food Addit Contam* 2008, 25: 503-510.

Perez AL, Liong M, Plotkin K, Rickabaugh KP, Paustenbach DJ. Health risk assessment of exposures to a high molecular weight plasticizer present in automobile interiors. *Chemosphere* 2017, 167: 541-550.

Pérez-Albaladejo E, Fernandes D, Lacorte S, Porte C. Comparative toxicity, oxidative stress and endocrine disruption potential of plasticizers in JEG-3 human placental cells. *Toxicol Vitro* 2017, 38: 41-48.

Petersen JH, Jensen LK. Phthalates and food-contact materials: Enforcing the 2008 European Union plastics legislation. *Food Addit Contam Part A* 2010, 27: 1608-1616.

Petrovičová I, Kolena B, Šidlovská M, Pilka T, Wimmerová S, Trnovec T. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environ Sci Pollut Res* 2016, 23: 24125-24134.

Saillenfait A-M, Gallissot F, Sabaté J-P. Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol* 2009, 29: 510-521.

Saini A, Thaysen C, Jantunen L, McQueen RH, Diamond ML. From Clothing to Laundry Water: Investigating the Fate of Phthalates, Brominated Flame Retardants, and Organophosphate Esters. *Environ Sci Technol* 2016, 50: 9289-9297.

Sarath Josh MK, Pradeep S, Balan AK, Sreejith MN, Benjamin S. Accessing the molecular interactions of phthalates and their primary metabolites with the human pregnane X receptor using in silico profiling. *J Appl Toxicol* 2016, 36: 1599-1604.

Sathyanarayana S, Grady R, Barrett ES, Redmon B, Nguyen RHN, Barthold JS, Bush NR, Swan SH. First trimester phthalate exposure and male newborn genital anomalies. *Environ Res* 2016, 151: 777-782.

Schmidt J-S, Schaedlich K, Fiandanese N, Pocar P, Fischer B. Effects of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N Mice. *Environ Health Perspect* 2012, 120: 1123-1129.

Seek Rhee G, SH Kim, Kim SS, Sohn KH, Kwack SJ, Kim BH, Park KL. Comparison of embryotoxicity of ESBO and phthalate esters using an in vitro battery system\*. *Toxicol Vitro* 2002, 16: 443-448.

Simon C, Onghena M, Covaci A, Van Hoeck E, Van Loco J, Vandermarken T, Van Langenhove K, Demaegdt H, Mertens B, Vandermeiren K, Scippo M-L, Elskens M. Screening of endocrine activity of compounds migrating from plastic baby bottles using a multi-receptor panel of in vitro bioassays. *Toxicol Vitro* 2016, 37: 121-133.

Smit LAM, Lenters V, Høyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, Jönsson BAG, Piersma AH, Bonde JP, Toft G, Vermeulen R, Heederik D. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* 2015, 70: 653-660.

Sohn J, Kim S, Koschorreck J, Kho Y, Choi K. Alteration of sex hormone levels and steroidogenic pathway by several low molecular weight phthalates and their metabolites in male zebrafish (*Danio rerio*) and/or human adrenal cell (H295R) line. *J Hazard Mater* 2016, 320: 45-54.

Somasundaram DB, Selvanesan BC, Ramachandran I, Bhaskaran RS. Lactational Exposure to di (2-ethylhexyl) Phthalate Impairs the Ovarian and Uterine Function of Adult Offspring Rat. *Reprod Sci* 2016, 23: 549-559.

Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, Redmon JB. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod* 2015, 30: 963-972.

Tonk ECM, Verhoef A, Gremmer ER, van Loveren H, Piersma AH. Relative sensitivity of developmental and immune parameters in juvenile versus adult male rats after exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012, 260: 48-57.

Wang I-J, Karmaus WJJ, Chen S-L, Holloway JW, Ewart S. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 2015, 7: 1-9.

Wang R, Xu X, Weng H, Yan S, Sun Y. Effects of early pubertal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on social behavior of mice. *Horm Behav* 2016, 80: 117-124.

Wang X, Sheng N, Cui R, Zhang H, Wang J, Dai J. Gestational and lactational exposure to di-isobutyl phthalate via diet in maternal mice decreases testosterone levels in male offspring. *Chemosphere* 2017, 172: 260-267.

Wang Y-X, Zeng Q, Sun Y, You L, Wang P, Li M, Yang P, Li J, Huang Z, Wang C, Li S, Dan Y, Li Y-F, Lu W-Q. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: A cross-sectional study in China. *Environ Res* 2016, 150: 557-565.

Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, Diaz D, Quinn J, Adibi J, Perera FP, Factor-Litvak P. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. *Environ Health Persp* 2012, 120: 290-295.

Whyatt RM, Perzanowski MS, Just AC, Rundle AG, Donohue KM, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Miller RL. Asthma in Inner-City Children at 5–11 Years of Age and Prenatal Exposure to Phthalates: The Columbia Center for Children’s Environmental Health Cohort. *Environ Health Persp* 2014, 122: 1141-1146.

Wójtowicz AK, Szychowski KA, Wnuk A, Kajta M. Dibutyl Phthalate (DBP)-Induced Apoptosis and Neurotoxicity are Mediated via the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) but not by Estrogen Receptor Alpha (ER $\alpha$ ), Estrogen Receptor Beta (ER $\beta$ ), or Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR $\gamma$ ) in Mouse Cortical Neurons. *Neurotoxic Res* 2017, 31: 77-89.

Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 2006, 26: 803-824.

Wu W, Zhou F, Wang Y, Ning Y, Yang J-Y, Zhou Y-K. Exposure to phthalates in children aged 5–7 years: Associations with thyroid function and insulin-like growth factors. *Sci Total Environ* 2017, 579: 950-956.

Wypych G. Handbook of plasticizers. ChemTec Publishing, Toronto 2004.

Xu Q, Yin X, Wang M, Wang H, Zhang N, Shen Y, Xu S, Zhang L, Gu Z. Analysis of phthalate migration from plastic containers to packaged cooking oil and mineral water. *J Agric Food Chem* 2010, 58: 11311-11317.

Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011, 33: 558-566.

You L, Wang Y-X, Zeng Q, Li M, Huang Y-H, Hu Y, Cao W-C, Liu A-L, Lu W-Q. Semen phthalate metabolites, spermatozoa apoptosis, and DNA damage: A cross-sectional study in china. *Environ Sci Technol* 2015, 49: 3805-3812.

Zong T, Lai L, Hu J, Guo M, Li M, Zhang L, Zhong C, Yang B, Wu L, Zhang D, Tang M, Kuang H. Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice. *J Hazard Mater* 2015, 297: 25-33.

Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: Findings from the national health and nutrition examination survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect* 2014, 122: 235-241.



