

مروری بر تماس با فتالاتها و سمیت آنها

سمانه تقیلو^۱، میرجمال حسینی^{۲*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد رشته مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، عضو کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۲. مرکز تحقیقات فارماکولوژی کاربردی زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۳. استادیار، گروه سم‌شناسی/فارماکولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

چکیده

دی‌آلکیل یا استرهای آلکیل‌آریل از ۲، ۱ بنزن دی‌کربوکسیلیک اسید، که به عنوان فتالات‌ها شناخته شده‌اند، در حقیقت مواد شیمیایی صناعی هستند که به دلیل تولید و کاربرد بالا در جامعه به عنوان آلاینده‌های محیطی مطرح هستند، چرا که در صنعت پلاستیک و محصولات مصرفی رایج کاربرد دارد. در این بین دی (۲-اتیل هگزیل) فتالات (DEHP) فراوان‌ترین فتالات در محیط می‌باشد. قرار گرفتن در معرض تماس با فتالات، می‌تواند از طریق مواد شیمیایی مختلف از جمله بسته‌بندی مواد غذایی، کالاهای خانگی، مکمل‌های غذایی، مواد شیمیایی و حشره‌کش‌ها اتفاق بیفتد. علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض تماس انسان با فتالات از مسیرهای مختلف، از جمله تماس مستقیم و از طریق مصرف محصولات محتوی فتالات رخ می‌دهد، و به طور غیرمستقیم از طریق شستشو با سایر محصولات، و یا آلودگی‌های زیست محیطی می‌تواند صورت گیرد. از لحاظ تاریخی، رژیم غذایی منبع اصلی تماس با فتالات در انسان عنوان شده است، اما در تمام منابع، مسیرهای مواجهه انسان به خوبی شناخته نشده است. لوازم پزشکی می‌تواند منبع دیگری از مواجهه انسان با فتالات باشد. بعلاوه، محصولات آرایشی، محصولات مراقبت شخصی، مواد دارویی، مکمل‌های غذایی، داروهای گیاهی و حشره‌کش‌ها، ممکن است باعث تماس انسان با فتالات‌ها باشد اگرچه میزان مواجهه در این زمان بسیار پایین است. در این مقاله مروری سعی شده است به متابولیسم فتالات در انسان‌ها و متابولیت‌های آن در انسان، سم‌شناسی فتالات‌ها، پایش محیطی این ترکیبات در مواد غذایی، محیط، محصولات آرایشی-بهداشتی اشاره گردد و در نهایت ارزیابی تماس از طریق کنترل بیولوژیکی انسان مورد بحث قرار گیرد.

کلمات کلیدی: فتالات، سمیت، محیط، تجهیزات پزشکی، مواد آرایشی، مواد غذایی، اسباب بازی

نویسنده مسئول: میرجمال حسینی

آدرس: ایران، زنجان، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

ایمیل: jamal_hossini@yahoo.com

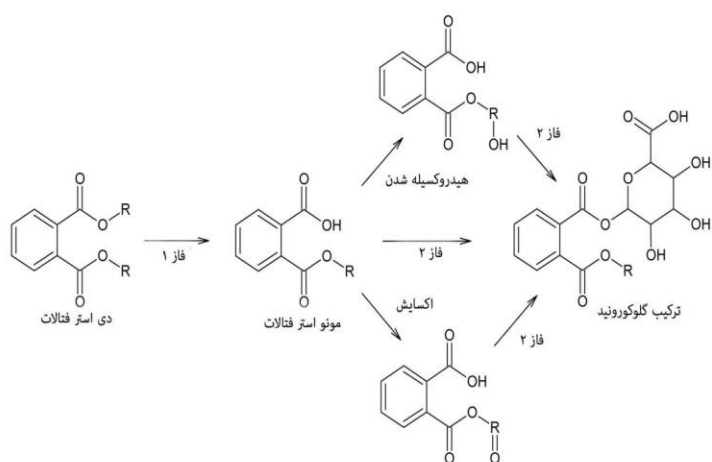


مقدمه

آلودگی محیط عمومی در تماس با فتالات‌ها قرار گیرد (۱۲). به علاوه انسان از طریق غذا، تماس پوستی، هوای داخل ساختمان، هوای آزاد، خاک، مواد آرایشی-بهداشتی و آب آشامیدنی در مواجهه با این ترکیبات قرار می‌گیرد (۱۳).

متابولیسم فتالات در انسان‌ها

فتالات‌ها سریعاً در فاز ۱ بیوترانسفورماسیون به مونواسترهای مربوطه‌ی خود متابولیز و در فاز ۲ مونواسترها و متابولیت‌های اکسایشی فتالات با عوامل خارجی مثل گلوکوکورونید ترکیب شده و به متابولیت‌های محلول در آب تبدیل می‌شوند تا بتوانند به راحتی از طریق ادرار و مدفوع از بدن دفع شوند (۱). شکل ۱،



مسیر متابولیسم فتالات را نشان می‌دهد.

شکل ۱: مسیرهای متابولیسم فتالات‌ها (۱۴)

غالباً، فتالات‌های دی‌آکلیله با طول زنجیره کوتاه مثل دی‌اتیل‌فتالات (DEP) و دی‌بوتیل‌فتالات (DBP)، توسط هیدرولیز استرها به مونواسترهای ساده متابولیزه شده و وارد ادرار می‌شوند، بدون این که وارد فاز دوم بیوترانسفورماسیون

فتالات‌ها دی‌آکلیل یا استرهای آکلیل‌آریل از ۱،۲ بنزن دی‌کربوکسیلیک اسید هستند که به عنوان نرم‌کننده در پلاستیک‌ها استفاده می‌گردند و قابلیت انعطاف و دوام به آنها می‌دهند. پلاستیک‌های حاوی فتالات معمولاً در مصالح ساختمانی، لباس، مواد آرایشی، ادکلن، بسته‌بندی غذاها، اسباب‌بازی، محصولات وینیل، وسیله‌های پزشکی، حلال‌ها و دترجنت‌ها به کار می‌روند (۱ و ۲). فتالات‌ها در فرم خالص معمولاً مایعات شفاف هستند (۳). تا کنون سمیت حاد ناشی از فتالات‌ها گزارش نشده است و سمیت مزمن آنها محدود به مطالعات آزمایشگاهی شامل اثرات هپاتوتوکسیک (۴ و ۵)، تراژونیک (۶-۸) و کارسینوزیک بوده است (۹ و ۱۰). با این حال امروزه نگرانی اصلی با فتالات به پتانسیل مختل‌کنندگی غدد

درون ریز بدن محدود می‌شود (۱۱). امروزه DEHP

فراوان‌ترین فتالات موجود در محیط است و در سال‌های ۲۰۰۳ در جهان حدود ۴-۳ میلیون تن مورد استفاده قرار گرفته است، ولی در سال‌های اخیر تولید و مصرف آن کاهش یافته است. البته در همین سال، بیش از هشتصد هزار تن از فتالات عمدتاً

DEHP و دی‌ایزونونیل‌فتالات (DINP) و

دی‌ایزودسیل‌فتالات (DIDP) در اروپای غربی مورد استفاده قرار گرفت (۱). این ترکیبات می‌توانند نشت، انتقال و یا بخار شده و وارد محیط، خاک، هوا و زنجیره‌ی غذایی شوند. انسان می‌تواند از طریق مواجهه مستقیم و مصرف محصول آلوده یا مواجهه غیرمستقیم و نشت فتالات درون سایر محصولات و یا

شوند. فتالات‌های دی‌آلکیل با طول زنجیره بلند مثل DEHP، دی-ان-اوکتیل‌فتالات (DNOP) و DINP نیز مشابهاً به مونواسترهای مربوطه خود متابولیز می‌شوند، اما اکسایش زنجیره آلکیل جانبی بیشتر صورت می‌گیرد. در گذشته تمرکز بر روی متابولیت‌های مونواسترهای فتالات بود ولی امروزه متابولیت‌های اکسایش یافته‌ی ثانویه (بدلیل فعال تر بودن) از اهمیت بیشتری برخوردارند (۱).

سم شناسی فتالات‌ها

ارزیابی خطرات ناشی از فتالات توسط کمیته مواد شیمیایی اروپا (The European Chemicals Bureau=ECB)، مرجع ایمنی غذای اروپا (European Food =EFSA Safety Authority)، کمیته علمی سم‌شناسی اروپا، سمیت اکولوژیکی و محیط (European =CSTEE Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment)، اداره ثبت بیماری و مواد سمی آمریکا (The US Agency for Toxic=ATSDR Substances and Disease Registry)، مرکز ارزیابی خطر روی تولیدمثل انسان (The Center for =CERHR) the Evaluation of Risks to Human Reproduction)، آژانس حفاظت محیط‌زیست آمریکا (The US =EPA Environmental Protection Agency Internationa =IARC) بین‌المللی تحقیق روی سرطان (Agency on Research on Cancer) مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲). مشتقات فتالات در گروه دوم (2A) و (2B) کارسینوژن IARC قرار دارند. این بدین معنی است که شواهد کافی جهت سرطان‌زایی فتالات‌ها در مطالعات حیوانی وجود دارد ولی شواهد کافی در مورد سرطان‌زایی آنها در انسان وجود نداشته و نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری دارد (۱۵).

اثرات سمیت حاد با فتالات عمدتاً بر روی پوست، چشم و غشای موکوزی دماغ و دستگاه تنفس می‌باشد (۱۶). عقیمی با فتالات در رت‌ها، خرگوش‌ها و قورباغه‌های آزمایشگاهی دیده شده ولی اطلاعات کافی در مورد تماس انسان و اثرات مضر تولیدمثلی با فتالات‌ها وجود ندارد (۱۷). همچنین دستگاه تولیدمثلی مردان حساسیت بیشتری نسبت به تماس با فتالات دارند و این در حالی است که حساسیت زنان کمتر است (۱۸). که DEHP شناخته‌شده‌ترین فتالات سمی برای تولیدمثل می‌باشد (۱۹). کمترین حد خطر (Minimal Risk Levels =MRL) توسط ATSDR برای تماس مزمن با DEHP معادل ۰/۰۶ mg/kg/d اعلام گردید و دوز پایه (Reference Dose =RfD) توسط سازمان حفاظت محیط‌زیست، برای تماس مزمن با این ترکیب ۰/۰۲ mg/d در خوکچه‌ها معین شد (۱۲). جدول ۱، ارزیابی خطر ناشی از فتالات‌ها را با ذکر MRL، کل دریافت روزانه (Total Daily Intake =TDI) و RfD نشان می‌دهد (۱۲ و ۲۰).

جدول (۱): ارزیابی خطر فتالات‌ها (-ATSDR, US) (EPA, EU-CSTEE, Health Canada)

نوع فتالات	کشور، منطقه	کمیته، سال	mg/kg/d	MRL	TDI	RfD
DEHP (۲۰۱۳)	USA	US-EPA, 1993	۰/۰۲	RfD		
	USA	ATSDR, 2002	۰/۱	MRL		
	Canada	Health Canada, 1994	۰/۰۴۴	TDI		
	EU	CSTEE, 1998	۰/۰۵۰	TDI		
DINP (۲۰۱۳)	EU	CSTEE, 1998	۰/۲۵	TDI		

مواد $(3.05 \mu\text{g}/\text{kg})$ ، مواد غذایی کم‌چرب $(19/2 \mu\text{g}/\text{kg})$ ، مواد غذایی آبکی $(0/16 \mu\text{g}/\text{kg})$ و بسته‌بندی‌ها $(5/1 \text{ng}/\text{cm}^2)$ حاوی ترکیب فتالاتی بودند (۲۲). مطالعه‌ای دیگر در چین در سال ۲۰۰۴ به بررسی هشت فتالات عمده در ۲۵ نوع پلاستیک مورد استفاده در بسته‌بندی‌های غذایی پرداخت. از ۲۵ نمونه بررسی شده، تنها یک مورد عاری از فتالات بود و ۲۴ مورد دیگر، حداقل ۳ نوع از فتالات را دارا بودند که DEHP بعنوان ترکیب غالب فتالات‌ها در این نمونه‌ها تعیین گردید (۲۳).

مطالعه‌ای در ارتباط با میزان فتالات‌ها در آلمان در سال ۲۰۰۱ انجام شد و نتایج حاصل از مطالعه ۱۱۵ نمونه آب سطحی و ۳۵ نمونه رسوبی نشان داد که بجز یک مورد، میزان فتالات‌ها بیشتر از حد مجاز (بویژه DEHP در محدوده متوسط $2/3$ میکروگرم بر لیتر و DBP در محدوده $0/5$ میکروگرم بر لیتر) بوده است (۲۴). نکته جالب توجه در گرد و غبار وسایل خانگی بدست آمد که مقادیر DEHP و DINP ($700 - 400$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) خیلی بیشتر از فتالات‌های فرار مثل DEP (کمتر از 10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و DBP (کمتر از 45 میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان داد (۱۲). مطالعه‌ای در دانمارک در سال ۲۰۰۲ به بررسی میزان شش فتالات در پساب و لجن تصفیه‌خانه‌ای پرداخت. نتایج حاکی از بالا بودن میزان DEHP بود که در جریان ورودی به تصفیه‌خانه با دبی $240 \text{ g}/\text{d}$ اندازه‌گیری شد (۲۵). مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ در هلند در ارتباط با وجود فتالات‌ها در آب و خاک نواحی مختلف انجام گردید که حد خطر محیطی (ERLs = Environmental Risk Limits) در آب و خاک برای DBP به ندرت بالاتر از ERLs گزارش شد، در حالیکه غلظت DEHP در اغلب موارد ۳ تا ۲۰ برابر بالاتر از ERLs تعیین شد (۲۶). مطالعه‌ای دیگر در هلند در سال ۲۰۰۵ در ارتباط با غلظت دو ترکیب فتالاتی (DEHP و DBP) در نمونه‌های آب

MRL	۷	ATSDR,1995	USA	DEP (۲۰۱۲)
MRL	۰/۵	ATSDR,2001	USA	DBP (۲۰۱۲)
RfD	۰/۱	US-EPA,1990	USA	
RfD chronic exposure	۰/۲	US-EPA,1993	USA	BBZP (۲۰۰۷)
TDI	۰/۲	CSTEE,1998	EU	
MRL acute oral exposure	۳	ATSDR,1997	USA	DNOP (۲۰۰۷)
MRL intermedia te duration exposure	۰/۴			
TDI	۰/۳۷	CSTEE,1998	EU	
TDI	۰/۲۵	CSTEE,1998	EU	DIDP (۲۰۰۷)

فتالات‌ها - پایش محیطی (مواد غذایی، محیط، اسباب‌بازی، محصولات آرایشی-بهداشتی)

فتالات‌ها به علت خواص، تولید در حجم بالا، استفاده وسیع و حضور در فضاهای مختلف محیطی، دور از انتظار نیست که شاهد وجودشان در محیط در غلظت‌های بالا باشیم. DEHP و DBP رایج‌ترین استرهای فتالات هستند که در نمونه‌های محیطی شناسایی شده‌اند (۲۱).

مطالعه‌ای در بلژیک در سال ۲۰۱۲ بر روی هشت فتالات عمده موجود در محصولات غذایی نشان داد که DEHP بیشترین مقدار وارده به محصولات غذایی را داراست. در این مطالعه مواد غذایی در چهار گروه مختلف از لحاظ DEHP مورد بررسی قرار گرفتند که: مواد غذایی پرچرب

DEP کاربردهای صنعتی بسیاری دارد، که در حلال‌ها مواد آرایشی و ادکلن‌ها استفاده می‌شود و هیچ نوع سمیتی با کاربرد این محصولات محتوی DEP دیده نشده است (۳۵). وجود فتالات در لوازم آرایشی می‌تواند بعلت استفاده از محصولات خام اولیه آلوده و یا استفاده از پلاستیک در بسته‌بندی آنها باشد. هشت فتالات (DEHP, DBP, BBP (بوتیل بنزیل فتالات)، DMEP (دی متیل اتیل فتالات)، DNPP (دی ان-پروپیل فتالات)، DIPP (دی ایزو-پروپیل فتالات)، DPP (دی پروپیل فتالات) و DIBP بعنوان H360 یا H361 طبقه‌بندی شده‌اند که توسط مقررات اروپایی در مورد محصولات آرایشی ممنوع شده‌اند. در مطالعه‌ای ۱۲ فتالات موجود در محصولات آرایشی توسط GC/MS (Gas Chromatography/Mass Spectrometry) اندازه‌گیری شد و مقادیر فتالات در شامپو (DBP = ۴/۷ $\mu\text{g/g}$ ، DIBP = ۲/۸ $\mu\text{g/g}$ ، DEHP = ۵/۶ $\mu\text{g/g}$)، کرم (DMEP = ۶/۳ $\mu\text{g/g}$ ، DIPP = ۱/۲ $\mu\text{g/g}$)، ژل حمام (DPP = ۱ $\mu\text{g/g}$) گزارش گردید (۳۶). مطالعه‌ای دیگر در کانادا در سال ۲۰۱۱ بر روی ۲۵۲ نمونه محصول آرایشی-بهداشتی میزان فتالات را بر حسب میکروگرم بر گرم بصورت ذیل گزارش داد (۳۴).

>DEP (۱۰۳/۲۵۲) >DNBP (۱۵/۲۵۲) >DIBP (۹/۲۵۲) >DEHP (۸/۲۵۲) >DMP (۱/۲۵۲)

در ایتالیا در سال ۲۰۰۵ تعیین فتالات در ۵۲ محصول آرایشی ناخن با روش دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (High-Performance Liquid Chromatography =HPLC) بررسی گردید. در این مطالعه استرهای فتالیک‌اسید در ۱۶ نمونه، DEP در ۶ مورد و DBP و DEHP در ۱۰ مورد دیگر یافت شد، که ۲/۱-۰/۳٪ فتالات در لاک ناخن و ۳-۱٪ فتالات در پاک‌کننده لاک وجود داشت (۳۷). مطالعه‌ای در چین در سال ۲۰۰۷ با

شیرین انجام گردید و مقدار DEHP را بالاتر از DBP گزارش داد. علاوه بر دو ترکیب یاد شده بطور میانگین $1/8 \mu\text{g/kg}$ در ماهی نیز ردیابی شدند (۲۷). مطالعه‌ای در انگلستان در سال ۱۹۹۵ نشان داد که فاضلاب، منبع اصلی آلودگی محیطی با فتالات است (۲۸).

تا اواخر دهه ۱۹۸۰، DEHP رایج‌ترین نرم‌کننده در PVC های کاربردی در اسباب‌بازی کودکان بود. طی مطالعاتی میزان مکیدن اسباب‌بازی‌های PVC دار در کودکان نشان داد که؛ در کودکان ۳ تا ۱۲ ماهه میانگین تماس روزانه ۵/۷ و در کودکان ۱۳ تا ۲۶ ماهه $0/7 \mu\text{g/kg}$ برآورد شد (۲۹). تحقیقی که توسط برنامه سم‌شناسی ملی (National Toxicology Program =NTP) انجام شد و نشان داد که در دوزهای بالا منجر به سرطان کبد در موش می‌شود (۳۰). مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ در دانمارک برای شناسایی ده فتالات در پلاستیک ۱۷ اسباب‌بازی توسط دستگاه GC انجام شد که نشان داد اسباب‌بازی‌های PVC دار محتوی استرهای فتالات هستند. که میزان DEHP, DINP و DIDP در غلظت‌های بالای ۴۰٪ در PVC اسباب‌بازی‌ها وجود داشتند (۳۱). همچنین مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در زمینه‌ی اندازه‌گیری فتالات در اسباب‌بازی کودکان انجام شد که DINP, DIDP و DEHP شناسایی شدند (۳۲). طبق مطالعه کمیسیون ایمنی تولیدات مصرفی (Consumer Product Safety Commission =CPSC)، DINP مصرفی در PVC اسباب‌بازی‌ها و دیگر محصولات کودکان، خطر معنی داری را برای کودکان نشان نداد. شواهد علمی از ادامه کاربرد DINP بعنوان نرم‌کننده در محصولات کودکان حمایت می‌کند (۳۳).

استرهای فتالات در محصولات آرایشی بهداشتی اعم از ادکلن‌ها، لوازم آرایشی پوست و صورت، لوازم آرایشی مو، لوازم آرایشی ناخن، لوسیون‌ها و شامپوها وجود دارد (۳۴).

بین نوزادان، کودکان نوپا و بزرگسالان وجود دارد. خوردن گرد و غبار بیشترین منبع تماس برای نوزادان و کودکان نوپا (بیشتر از ۷۵٪ BBZP و بیشتر از ۹۵٪ DINP و DIDP) و یک منبع قابل اغماض برای بزرگسالان شناخته شد (۱۲). میزان جذب روزانه DEHP در جدول ۲، آورده شده است (۳).

جدول (۲) : میزان جذب روزانه DEHP Pediatric exposure (ng/kg/day) {برگرفته شده از مقاله and potential toxicity of phthalate plasticizers. {Pediatrics. 2003

سن (سال)					سطوح
۲۰ سالگی تا ۷۰ سالگی	۱۲ تا ۱۹ سالگی	۵ تا ۱۱ سالگی	شش ماهگی تا ۴ سالگی	لحظه تولد تا شش ماهگی	
۰/۰۳-۰/۳	۰/۰۳-۰/۳	۰/۰۴-۰/۴	۰/۰۳-۰/۳	۰/۰۳-۰/۳	هوای آزاد
۸۵۰	۹۵۰	۱۲۰۰	۹۹۰	۸۶۰	هوای داخلی
۲۰-۶۰	۲۰-۷۰	۳۰-۱۰۰	۶۰-۱۸۰	۱۳۰-۳۸۰	آب آشامیدنی
۴۹۰۰	۷۲۰۰	۱۳۰۰۰	۱۸۰۰۰	۷۹۰۰	غذا
۰/۰۰۳	۰/۰۰۴	۰/۰۱۴	۰/۰۴۲	۰/۰۶۴	خاک
۵۸۰۰	۸۲۰۰	۱۴۰۰۰	۱۹۰۰۰	-۹۱۰۰	کل جذب
				۸۹۰۰	

ارزیابی تماس از طریق کنترل بیولوژیکی انسان

روش دیگر برای ارزیابی تماس، اندازه‌گیری تماس‌های داخل بدن از طریق آنالیز متابولیت‌های ویژه در ادرار است. فتالات‌های با وزن مولکولی کم (DBP) و نسبتاً قطبی ابتدا به مونواسترهای خود تبدیل شده و دفع می‌شوند. درحالیکه فتالات‌های با وزن مولکولی زیاد (DEHP, DNBP, DINP) ابتدا به مونواسترهای پذیرنده‌ی خود هیدرولیز شده و سپس در یک مسیر چندگامی به متابولیت‌های

هدف تعیین هفت فتالات (DEP, DBP, BBP, DEHP, DPP) دی‌سیکلوهگزیل‌فتالات (DCHP) و دی‌اوکتیل‌فتالات (DOP) در ۱۵ نوع محصول آرایشی بهداشتی انجام شد. تنها یک مورد از این ۱۵ نمونه عاری از فتالات بود و ۱۴ مورد دیگر حداقل ۳ تا از این فتالات‌ها را داشتند. عمده فتالات این ۱۵ نمونه DEP, DBP, DEHP و DCHP بودند (۳۸).

ارزیابی تماس با مدل کردن داده‌های تماس در هوای آزاد

تماس اولیه با فتالات از طریق خوردن غذا مخصوصاً غذاهای چرب مثل شیر، کره و گوشت می‌باشد. اما فتالات‌هایی با وزن مولکولی کم (DEP, DBP, BBZP)، ممکن است از طریق پوست جذب شوند و فتالاتی که بیشتر فرار هستند از طرق استنشاق جذب می‌شوند. ارزیابی تماس توسط مرکز ارزیابی خطرات تولیدمثل انسانی-برنامه ملی سم‌شناسی (The National Toxicology Program-Center) for the =NTP-CERHR Evaluation of Risks to Human Reproduction) حد مجاز فتالات برای DBP را در محدوده ۱۰-۲۰ $\mu\text{g/kg/day}$ و DNOP و DIDP کمتر از ۳۰ $\mu\text{g/kg/day}$ و DEHP بالای ۳۰ $\mu\text{g/kg/day}$ تعیین نموده است (۱۲). بطور کلی، تماس با فتالات در کودکان بیشتر از بزرگسالان است (۱۲). با توجه به تنوع منابع تماس در گروه‌های مختلف مصرف‌کننده، می‌توان یک الگوی ثابت برای چهار تا از هشت فتالات یافت: حداکثر تماس با DMP در هوا، حداکثر تماس با DEP توسط محصولات مصرفی شخصی (محصولات درمانی پوست، شامپوها و...)، DBP و DEHP عمدتاً از طریق غذا (بیشتر از ۹۵٪) باعث بروز سمیت و تماس با فتالات‌ها هستند. اگرچه نوزادان و کودکان نو پا با خوردن گرد و غبار در مواجهه با مقدار مشخصی (کمتر از ۲۰-۳۰٪) DBP و DEHP هستند. نگرانی در رابطه با BBZP, DINP و DIDP با منابع تماس بسیار متنوع در

ترکیباتی مانند DEP و DBP به فراوانی در محصولات با ترکیبات فرار مثل ادکلن، اسپری مو و برق ناخن بکار می‌روند که در هنگام استفاده از این محصولات، ترکیبات استنشاق می‌شوند (۴۲). در آمریکا در سال ۲۰۰۳ مطالعه‌ای بر روی ادرار ۲۵۴۱ نفر نشان داد که برخلاف کاربرد وسیع DEHP، میزان متابولیت آن مونو (۲-تیل هگزیل) فتالات پایین‌تر از مقدار پیش‌بینی شده بود. در حالیکه دو متابولیت دیگر DEHP، اعم از مونو (۲-تیل-۵-اکسو هگزیل) فتالات و مونو (۲-تیل-۵-هیدروکسیل هگزیل) فتالات تقریباً ۴ برابر بالاتر از مونو (۲-تیل هگزیل) فتالات بودند (۴۳). در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۰۲ در آمریکا انجام شد هشت فتالات توسط کروماتوگرافی مایع در ادرار افراد اندازه‌گیری شد و نشان داد که میزان MEP ادرار در میزان محیطی منجر به افزایش تخریب DNA اسپرم می‌شود (۴۴). با در دست داشتن مقادیر متابولیت‌های ثانویه DEHP در ادرار و نسبت این متابولیت‌ها در ادرار، تماس داخلی با DEHP می‌تواند محاسبه شود. جذب روزانه از طریق فرمول زیر می‌تواند محاسبه شود:

$$(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}) = (A \times B \times C) / (D \times 1000 \text{ mg}/\text{g} \times E)$$

جذب روزانه

A = دفع متابولیت‌ها از ادرار ($\mu\text{g}/\text{g}$)، B = دفع نرمال کراتینین از بدن ($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)، C = وزن مولکولی دی‌استر، D = نسبت دفع از ادرار به کل حذف، E = وزن مولکولی متابولیت

مقادیر تماس از طریق کنترل بیولوژیکی انسان بیشتر از تماس با مدل کردن داده‌های تماس در هوای آزاد، مخصوصاً در کودکان، می‌باشد (۱۲).

مشکلات خاص در گروه‌های خطر- تماس با تجهیزات پزشکی و داروها

اکسایشی هیدروفیل متابولیزم می‌شوند. در نتیجه‌ی کاربرد وسیع فتالات و آلودگی با آن، متابولیت‌های فتالات می‌تواند در ادرار عموم مردم دیده شود. بسیاری از داده‌های منتشر شده از مطالعات انجام شده در آلمان و آمریکا حاکی از این مطلب است. در مطالعه‌ای که توسط سازمان تغذیه و بهداشت ملی (National Health And Nutrition Examination =NHANES Survey) در سال ۲۰۰۰-۱۹۹۹ انجام شد، کودکان سطوح بالاتری از MBP، MEHP، MBZP و سطح کمتری از MEP (مونو اتیل فتالات) داشتند. زنان غلظت‌های بالاتری از MEP و MBZP را نسبت به مردان داشتند ولی سطح مشابهی از MEHP را نشان دادند که سطوح بالای MEP احتمالاً بیشتر وابسته به کاربرد روزانه محصولات مصرفی محتوی DEP می‌باشد. بزرگسالان احتمالاً از محصولات آرایشی بیشتر از کودکان استفاده می‌کنند. این داده‌ها از طریق ارزیابی تماس با کنترل محیطی که اخیراً در اروپا انجام شده به اثبات رسیده است (۱۲). در انگلستان و آمریکای جنوبی به بررسی اثرات فتالات بر روی بافت بیضه و فلز روی موجود در این بافت بر روی موش‌های صحرایی پرداختند. از آنجایی که روی، فلز ضروری برای رشد سیستم تولیدمثل مردان می‌باشد، واضح است که پس از تخلیه محتوای روی در این بافت، اندام تناسلی آسیب خواهد دید که نتایج موید این مطلب در مورد DBP اثر کاهش و تخریبی دی-ان‌پنتیل‌فتالات و دی-ان‌هگزیل‌فتالات بر محتوای روی و تخریب این بافت بود (۳۹ و ۴۰). در فرانسه در سال ۲۰۱۱ سمیت تولیدمثلی فتالات بر روی بیش از ۲۵۰ زن باردار انجام شد که نشان‌دهنده بالا بودن مقادیر DEHP در ادرار زنان باردار بود (۴۱). مطالعه‌ای در آمریکا در سال ۲۰۰۰ بر روی افراد بزرگسال انجام شد که مونواسترهای هفت فتالات مهم را در ادرار مورد ارزیابی قرار دادند که بیشترین مقدار مربوط به مونواتیل‌فتالات ($6/790 \mu\text{g}/\text{g}$) بود. چون

(Diseases) مانند اولسر کولیت به مدت سه ماه استفاده نموده بودند $6180 \mu\text{g/g}$ بود که این غلظت دو برابر مقداری بود که توسط NHANES در سال ۲۰۰۰-۱۹۹۹ گزارش شده بود (۴۸).

نتیجه گیری

فتالات‌ها در سراسر جهان در پلاستیک‌ها بخصوص PVC، بسته‌بندی مواد غذایی، اسباب‌بازی، محصولات آرایشی-بهداشتی، داروها و تجهیزات پزشکی بکار می‌روند. منبع اصلی تماس انسانی با فتالات از طریق مصرف مواد غذایی آلوده (تولید، فرآوری و بسته‌بندی) و پلاستیک‌های محتوی فتالات می‌باشد. به دلیل ویژگی‌های شیمیایی فتالات، تماس با آنها منجر به بزرگنمایی زیستی (biomagnification) نمی‌شود (بزرگنمایی زیستی فرآیند تغلیظ ماده شیمیایی در بدن از طریق زنجیره‌ی غذایی می‌باشد (۴۹). درحالی‌که نگرانی در ارتباط با سمیت تولیدمثلی و مختل کردن غدد درون‌ریز بدن، نه تنها در حیوانات آزمایشگاهی بلکه در انسان‌ها، حتی در غلظت‌های محیطی وجود دارد. بنابراین مطالعات بیشتری برای روشن کردن اثرات مضر فتالات‌ها در انسان ضروری می‌باشد.

پیشنهادات

- ۱- استفاده از PVC های عاری از فتالات اعم از: دی-۲- اتیل هگزیل)ترفتالات (DEHT)، دی ایزونونیل سیکلوهگزان -۱و۲- دی کربوکسیلات (DINCH)، دی‌بنزوات‌ها.
- ۲- استفاده از پلاستیک‌های جایگزین فتالات نظیر: استیل‌تری‌بوتیل‌سیترات (ATBC)، DINCH، دی‌اوکتیل ترفتالات (DOTP)، آلکیل‌سولفونیک‌فنیل‌استر (ASE)، تری-۲-اتیل‌هگزیل‌تری‌ملیتات (TETM)، دی-

طبق مطالعه‌ای که به استخراج فتالات‌ها در وسیله‌های پزشکی پرداخت. سه فتالات DEHA، DEHP، DEHA (دی-۲- اتیل‌هگزیل‌آدیپات) و BGBP (بوتیل‌گلیکولیل بوتیل‌فتالات) شناسایی شدند (۴۵). تجهیزات پزشکی محتوی DEHP یک منبع مهمی برای تماس با فتالات در افراد حساس، مخصوصاً افراد تحت درمان شدید، تزریق فتالات و دیالیز خون و اکسیژن‌دهی زیاد غشاء بدنی (Extra Corporeal Membrane =ECMO Oxygenation) در نوزادان، هستند. تماس با DEHP از طریق تجهیزات پزشکی، مخصوصاً تماس نوزادان و کودکان تحت درمان شدید، می‌تواند به یک دوز سمی برسد که نگرانی جدی را به همراه دارد. اخیراً DBP در ۶۴ محصول دارویی در آلمان مورد استفاده بزرگسالان و کودکان قرار می‌گیرد و در مطالعه‌ای سطح کراتینین در ادرار یکی از بیماران در حدود ۲/۵ میلی‌گرم بر گرم گزارش گردید که تقریباً ۱۵ برابر غلظت مجازی است که در بزرگسالان مرد قابل مشاهده (۴۵۰ میکرورگرم بر گرم) است (۱۲). طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ انجام شد میزان MEHP (مونو-۲-اتیل‌هگزیل‌فتالات) را در ادرار ۵۴ نوزاد تازه به دنیا آمده اندازه گرفتند. که میزان آن در سه گروهی که به مقدار کم، متوسط و زیاد با DEHP در تماس بودند به ترتیب برابر با؛ 4 ng/ml ، ۲۸ و ۸۶ با $p=0/004$ بدست آمد. این میزان متابولیت فتالات در ادرار نوزادان بعلت وجود DEHP در پوشش وسیله‌های پزشکی بود (۴۶). پلاستیک‌های پلی وینیل کلراید که به PVC معروفاند بیش از ۲۵٪ از پلاستیک‌های تجهیزات پزشکی را شامل می‌شوند و مهمترین فتالات بکار رفته DEHP می‌باشد (۴۷). مطالعه‌ای در آمریکا در سال ۲۰۰۴ نشان داد که میزان DBP در ادرار مردانی که از داروی (Asacol) فرم آهسته رهش مزالامین یا ۵-آمینوساسیلیک‌اسید) برای درمان بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory Bowel

بوتیل آدیپات (DBA) و ... در اسباب‌بازی کودکان و سایر محصولات مصرفی.

۳- استفاده از جایگزین‌هایی اعم از؛ پلی‌اتیلن (PE)، پروپیلن و اتیل‌وینیل‌استات (EVA) در کیسه‌های پزشکی (کیسه خون، محلول IV و ...).

۴- استفاده از دی- (۲-اتیل هگزیل) آدیپات (DEHA) و پلی‌وینیلیدن کلراید (PVdC)، پلی‌استایرن، پلی‌آمید، اتیلن‌وینیل‌الکل؛ بجای فتالات در بسته‌بندی مواد غذایی.



References:

1. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*. 2005;361(1):20-9.
2. Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *International journal of andrology*. 2006;29(1):134-9.
3. Shea KM. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics*. 2003;111(6):1467-74.
4. Eigenberg DA, Carter DE, Schram KH, Sipes IG. Examination of the differential hepatotoxicity of diallyl phthalate in rats and mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 1986;86(1):12-21.
5. Ghosh J, Das J, Manna P, Sil PC. Hepatotoxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate is attributed to calcium aggravation, ROS-mediated mitochondrial depolarization, and ERK/NF- κ B pathway activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(11):1779-91.
6. Lampen A, Zimnik S, Nau H. Teratogenic phthalate esters and metabolites activate the nuclear receptors PPARs and induce differentiation of F9 cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2003;188(1):14-23.
7. Shiota K, Nishimura H. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environmental health perspectives*. 1982;45:65.
8. Abdul-Ghani S, Yanai J, Abdul-Ghani R, Pinkas A, Abdeen Z. The teratogenicity and behavioral teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-butyl phthalate (DBP) in a chick model. *Neurotoxicology and teratology*. 2012;34(1):56-62.
9. Kluwe W, Haseman J, Huff J. The carcinogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (dehp) in perspective. 1983.
10. Kluwe WM. Carcinogenic potential of phthalic acid esters and related compounds: structure-activity relationships. *Environmental health perspectives*. 1986;65:271.
11. Liang D-W, Zhang T, Fang HH, He J. Phthalates biodegradation in the environment. *Applied microbiology and biotechnology*. 2008;80(2):183-98.
12. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(5):623-34.
13. <http://epa.gov/teach/>.
14. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(7):899-911.
15. Nos DCR. Di (2-ethylhexyl) Phthalate.
16. Autian J. Toxicity and health threats of phthalate esters: review of the literature. *Environmental health perspectives*. 1973;4:3.
17. Foster P. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International journal of andrology*. 2006;29(1):140-7.
18. Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Molecular nutrition & food research*. 2010;54(1):148-57.
19. Park JD, Habeebu SS, Klaassen CD. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate in young Sprague-Dawley rats. *Toxicology*. 2002;171(2):105-15.
20. Zia AI, Rahman MSA, Mukhopadhyay SC, Yu P-L, Al-Bahadly I, Gooneratne CP, et al. Technique for rapid detection of phthalates in water and beverages. *Journal of Food Engineering*. 2013;116(2):515-23.
21. Peijnenburg WJ, Struijs J. Occurrence of phthalate esters in the environment of the Netherlands. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2006;63(2):204-15.
22. Fierens T, Servaes K, Van Holderbeke M, Geerts L, De Henauw S, Sioen I, et al. Analysis of phthalates in food products and packaging



- materials sold on the Belgian market. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(7):2575-83.
23. Shen H-Y. Simultaneous screening and determination eight phthalates in plastic products for food use by sonication-assisted extraction/GC-MS methods. *Talanta*. 2005;66(3):734-9.
 24. Fromme H, Kuchler T, Otto T, Pilz K, Müller J, Wenzel A. Occurrence of phthalates and bisphenol A and F in the environment. *Water research*. 2002;36(6):1429-38.
 25. Fauser P, Vikelsøe J, Sørensen PB, Carlsen L. Phthalates, nonylphenols and LAS in an alternately operated wastewater treatment plant—fate modelling based on measured concentrations in wastewater and sludge. *Water research*. 2003;37(6):1288-95.
 26. Van Wezel A, Van Vlaardingen P, Posthumus R, Crommentuijn G, Sijm D. Environmental risk limits for two phthalates, with special emphasis on endocrine disruptive properties. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2000;46(3):305-21.
 27. Peijnenburg WJ, Struijs J. Occurrence of phthalate esters in the environment of the Netherlands. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2006;63(2):204-15.
 28. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environmental health perspectives*. 1995;103(6):582.
 29. Babich MA. The risk of chronic toxicity associated with exposure to diisononyl phthalate (DINP) in children's products: NTIS National Technical Information Service; 1998.
 30. Wilkinson CF, Lamb JC. The potential health effects of phthalate esters in children's toys: a review and risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1999;30(2):140-55.
 31. Rastogi S. Gas chromatographic analysis of phthalate esters in plastic toys. *Chromatographia*. 1998;47(11-12):724-6.
 32. Earls A, Axford I, Braybrook JHI. Gas chromatography-mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles. *Journal of Chromatography A*. 2003;983(1):237-46.
 33. Wilkinson CF, Lamb JC. The potential health effects of phthalate esters in children's toys: a review and risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1999;30(2):140-55.
 34. Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environmental research*. 2011;111(3):329-36.
 35. Api A. Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology*. 2001;39(2):97-108.
 36. Gimeno P, Maggio A-F, Bousquet C, Quoirez A, Civade C, Bonnet P-A. Analytical method for the identification and assay of 12 phthalates in cosmetic products: Application of the ISO 12787 international standard "Cosmetics-Analytical methods-Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques". *Journal of Chromatography A*. 2012;1253:144-53.
 37. Orsi DD, Gagliardi L, Porra R, Berri S, Chimenti P, Granese A, et al. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Analytica chimica acta*. 2006;555(2):238-41.
 38. Shen HY, Jiang HL, Mao HL, Pan G, Zhou L, Cao YF. Simultaneous determination of seven phthalates and four parabens in cosmetic products using HPLC-DAD and GC-MS methods. *Journal of separation science*. 2007;30(1):48-54.

39. Foster P, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicology and applied pharmacology*. 1980;54(3):392-8.
40. Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster P. Disruption of Androgen-Regulated Male Reproductive Development by Di (*n*-Butyl) Phthalate during Late Gestation in Rats Is Different from Flutamide. *Toxicology and applied pharmacology*. 1999;156(2):81-95.
41. Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo M-L, Oleko A, et al. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environmental research*. 2011;111(6):761-4.
42. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, et al. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental health perspectives*. 2000;108(10):979.
43. Barr DB, Silva MJ, Kato K, Reidy JA, Malek NA, Hertz D, et al. Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111(9):1148.
44. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, et al. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111(9):1164.
45. Jaeger RJ, Rubin RJ. Extraction, localization, and metabolism of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC plastic medical devices. *Environmental health perspectives*. 1973;3:95.
46. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental health perspectives*. 2005;112(6):751.
47. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review. *American journal of industrial medicine*. 2001;39(1):100-11.
48. Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environmental health perspectives*. 2004;112(6):751.
49. Guo L, Qiu Y, Zhang G, Zheng GJ, Lam PK, Li X. Levels and bioaccumulation of organochlorine pesticides (OCPs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in fishes from the Pearl River estuary and Daya Bay, South China. *Environmental Pollution*. 2008;152(3):604-11.