

مروری بر تماس با فتالاتها و سمیت آنها

سمانه تقیلو^۱، میرجمال حسینی^۲ و^{۳*}

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 ۱،۲ 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 مسیریهای 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، مسیریهای مواجهه انسان به خوبی شناخته نشده است. لوازم پزشکی می‌تواند منبع دیگری از مواجهه انسان با فتالات باشد. به علاوه، 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

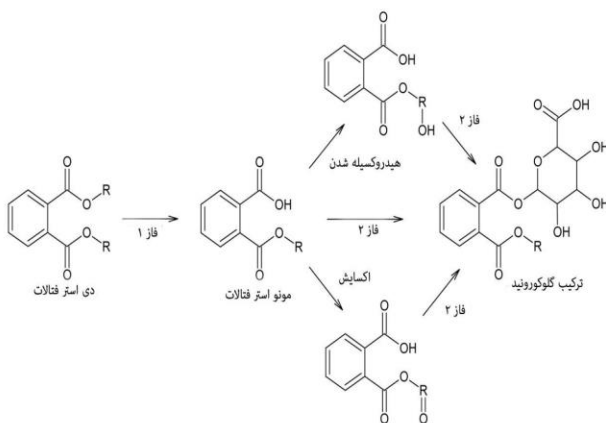
مقدمه

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 گلوکوکرونیید 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.

غالباً، فتالات‌های دی‌آلکیل‌ه 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 شوند. فتالات‌های دی‌آلکیل با طول زنجیره بلند مثل DEHP، دی‌ان-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 (به دلیل فعال‌تر بودن) از اهمیت بیشتری برخوردارند (۱).

شکل ۱: مسیرهای متابولیسم فتالات‌ها (۱۴)



فتالات‌ها دی‌آلکیل یا استرهای آلکیل‌آریل 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 درجنت‌ها 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 هیپاتوتوکسیک (۴ و ۵)، تراژوژنیک (۶-۸) و کارسینوژنیک 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 ۳-۴ 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 عمده‌تاً 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 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).

سم شناسی فتالاتها

فتالات سمی برای تولید مثل می‌باشد (۱۹). کمترین حد خطر (Minimal Risk Levels=MRL) توسط ATSDR برای تماس مزمن با DEHP معادل 0.06 mg/kg/d اعلام گردید و دوز پایه (RfD) = Reference Dose) توسط سازمان حفاظت محیط‌زیست، برای تماس مزمن با این ترکیب 0.02 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	کمیت، سال	mg/k g/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
DINP (۲۰۱۳)	EU	CSTEE, 1998	۰/۰۵۰	TDI
	EU	CSTEE, 1998	۰/۲۵	TDI
DEP (۲۰۱۳)	USA	ATSDR, 1995	۷	MRL
	USA	ATSDR, 2001	۰/۵	MRL
BBZP (۲۰۰۷)	USA	US-EPA, 1990	۰/۱	RfD
	USA	US-EPA, 1993	۰/۲	RfD chronic exposure
	EU	CSTEE, 1998	۰/۲	TDI
DNO P (۲۰۰۷)	USA	ATSDR, 1997	۳	MRL acute oral exposure
	USA	US-EPA, 1990	۰/۱	RfD
	EU	CSTEE, 1998	۰/۳۷	TDI
DIDP (۲۰۰۷)	EU	CSTEE, 1998	۰/۲۵	TDI
	EU	CSTEE, 1998	۰/۲۵	TDI

ارزیابی خطرات ناشی از فتالات توسط کمیته مواد شیمیایی اروپا (The European Chemicals Bureau=ECB)، مرجع ایمنی غذای اروپا (European Food Safety Authority =EFSA)، کمیته علمی سم‌شناسی اروپا، سمیت اکولوژیکی و محیط (European Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment)، اداره ثبت بیماری و مواد سمی آمریکا (The US Agency for Toxic Substances and Disease Registry) مرکز ارزیابی خطر روی تولیدمثل انسان (The Evaluation of Risks Center for=CERHR)، آژانس حفاظت محیط‌زیست آمریکا (The US Environmental Protection Agency =EPA) و آژانس بین‌المللی تحقیق روی سرطان (International Agency on Cancer Research =IARC) 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 تولید مثلی مردان حساسیت بیشتری نسبت به تماس با فتالات دارند و این در حالی است که حساسیت زنان کمتر است (۱۸). که DEHP شناخته شده ترین

کیلوگرم) و DBP (کمتر از ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان داد (۱۲). مطالعه‌ای در دانمارک در سال ۲۰۰۲ به بررسی میزان شش فتالات در پساب و لجن تصفیه خانه‌ای پرداخت. نتایج حاکی از بالا بودن میزان DEHP بود که در جریان ورودی به تصفیه‌خانه با دبی ۲۴۰ g/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 حالی که 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 شیرین انجام گردید و مقدار DEHP را بالاتر از DBP گزارش داد. به علاوه هر دو ترکیب یاد شده بطور میانگین $1/8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $5/7 \mu\text{g}/\text{kg}$ و در کودکان ۱۳ تا ۲۶ ماهه $0/7 \mu\text{g}/\text{kg}$ برآورد شد (۲۹). تحقیقی که توسط برنامه سم‌شناسی ملی (National Toxicology Program=NTP) انجام شد، 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 درصد در PVC

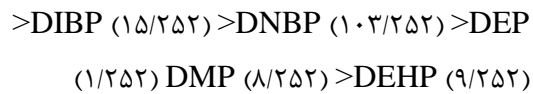
فتالات‌ها- پایش محیطی (مواد غذایی، محیط، اسباب‌بازی، محصولات آرایشی-بهداشتی)

فتالات‌ها به علت خواص، تولید در حجم بالا، استفاده وسیع و حضور در فضاهاى 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 ($3/5 \mu\text{g}/\text{kg}$)، مواد غذایی کم‌چرب ($1/16 \mu\text{g}/\text{kg}$)، مواد غذایی آبکی ($5/1 \text{ng}/\text{cm}^2$) حاوی ترکیب فتالاتی بودند (۲۲). مطالعه‌ای دیگر در چین در سال ۲۰۰۴ به بررسی هشت فتالات عمده در ۲۵ نوع پلاستیک مورد استفاده در بسته بندی های 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 به عنوان 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 به دست آمد که مقادیر DEHP و DINP ($700-400$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) خیلی بیشتر از فتالات‌های فرار مثل DEP (کمتر از ۱۰ میلی‌گرم بر

روی ۲۵۲ نمونه محصول آرایشی-بهداشتی میزان فتالات را بر حسب میگروگرم بر گرم به صورت ذیل گزارش داد (۳۴).



در ایتالیا در سال ۲۰۰۵ تعیین فتالات در ۵۲ محصول آرایشی ناخن با روش دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (High-Performance Liquid =HPLC Chromatography) بررسی گردید. در این مطالعه استرهای فتالیک اسید در ۱۶ نمونه، DEP در ۶ مورد و DBP و DEHP در ۱۰ مورد دیگر یافت شد، که ۲/۱-۰/۳ درصد فتالات در لاک ناخن و ۳-۱ درصد فتالات در پاک کننده لاک وجود داشت (۳۷). مطالعه‌ای در چین در سال ۲۰۰۷ با هدف تعیین هفت فتالات (DEP، DBP، BBP، DEHP، DPP، دی-سیکلوهگزیل فتالات (DCHP) و دی‌اوکتیل فتالات (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 فتالات 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 فتالات هایی 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

اسباب بازی ها وجود داشتند (۳۱). همچنین مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در زمینه‌ی اندازه‌گیری فتالات در اسباب‌بازی کودکان انجام شد که DIBP، DDEP، و DEHP شناسایی شدند (۳۲). طبق مطالعه کمیسیون ایمنی تولیدات مصرفی (Consumer Product Safety Commission =) DIBP مصرفی در PVC اسباب‌بازی ها و دیگر محصولات کودکان، خطر معنی داری را برای کودکان نشان نداد. شواهد علمی از ادامه کاربرد DIBP به عنوان 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). 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 به علت استفاده از محصولات خام اولیه آلوده و یا استفاده از پلاستیک در بسته‌بندی آن‌ها باشد. هشت فتالات (DEHP، DBP، BBP (بوتیل بنزیل فتالات)، DMDEP (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

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

سن (سال)					سطوح
۲۰ سالگی تا ۷۰ سالگی	۱۲ سالگی تا ۱۹ سالگی	۵ سالگی تا ۱۱ سالگی	شش ماهگی تا ۴ سالگی	لحظه تولد تا شش ماهگی	
۰/۰۳-۰/۳	۰,۰۳-۰,۳	-۰/۴ ۰/۰۴	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 ۸۹۰۰	کل جذب

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 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

Human Reproduction) حد مجاز فتالات برای DBP را در محدوده ۰,۲-۱۰ μg/kg/day DNOP و DIDP کمتر از ۳۰ μg/kg/day و DEHP بالای ۳۰ μg/kg/day تعیین نموده است (۱۲). به طور 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 درصد) باعث بروز سمیت و تماس با فتالات‌ها هستند. اگرچه نوزادان و کودکان نوپا با خوردن گرد و غبار در مواجهه با مقدار مشخصی (کمتر از ۳۰-۲۰ درصد) DBP و DEHP هستند. نگرانی در رابطه با DINP، BBZP و DIDP با منابع تماس بسیار متنوع در بین نوزادان، کودکان نوپا و بزرگسالان وجود دارد. خوردن گرد و غبار بیشترین منبع تماس برای نوزادان و کودکان نوپا (بیشتر از ۷۵ درصد BBZP و بیشتر از ۹۵ درصد DINP و DIDP) و یک منبع قابل اغماض برای بزرگسالان شناخته شد (۱۲). میزان جذب روزانه DEHP در جدول ۲، آورده شده است (۳).

پایین‌تر از مقدار پیش‌بینی شده بود. در حالیکه دو متابولیت دیگر DEHP، اعم از مونو (۲-اتیل-۵-اوکسو هگزیل) فتالات و مونو (۲-اتیل-۵-هیدروکسیل هگزیل) فتالات تقریباً ۴ برابر بالاتر از مونو (۲-اتیل 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:

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

جذب روزانه

A = دفع متابولیت‌ها از ادرار ($\mu\text{g/g}$)، B = دفع نرمال کراتینین از بدن (mg/kg/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

طبق مطالعه‌ای که به استخراج فتالات‌ها در وسیله‌های پزشکی پرداخت. سه فتالات DEHP، DEHA (دی-۲-اتیل هگزیل آدیپات) و BGBP (بوتیل گلیکولیل بوتیل فتالات) 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

(Examination = NHANES Survey) در سال ۱۹۹۹-۲۰۰۰ 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 صحرائی پرداختند. از آن جایی 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 مؤید این مطلب در مورد DBP اثر کاهشی و تخریبی دی-ان‌پنتیل فتالات و دی-ان‌هگزیل فتالات 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 مونواتیل فتالات ($6/790 \mu\text{g/g}$) بود. چون ترکیباتی مانند DEP و DBP به فراوانی در محصولاتی 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-اتیل هگزیل) فتالات

نتیجه گیری

فتالات‌ها در سراسر جهان در پلاستیک‌ها بخصوص PVC، بسته‌بندی مواد غذایی، اسباب‌بازی، محصولات آرایشی-بهداشتی، داروها و تجهیزات پزشکی به کار 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). درحالی که نگرانی در ارتباط با سمیت تولید مثلی و مختل کردن غدد درون ریز 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 سیکلو هگزان-۱ و ۲-دی کربوکسیلات (DINCH)، دی بنزوات‌ها.
۲. استفاده از پلاستیک های جایگزین فتالات نظیر: استیل تری بوتیل سیترات (ATBC)، DINCH، دی‌اوکتیل ترفتالات (DOTP)، آلکیل سولفونیک فنیل استر (ASE)، تری-۲-اتیل هگزیل تری ملیتات (TETM)، دی-بوتیل آدیپات (DBA) و ... در اسباب‌بازی کودکان و سایر محصولات مصرفی.
۳. استفاده از جایگزین‌هایی اعم از: پلی‌اتیلن (PE)، پروپیلن و اتیل وینیل استات (EVA) در کیسه های پزشکی (کیسه خون، محلول IV و ...).

(=ECMO Extra Corporeal Membrane 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 کراتنین 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 میکروگرم بر گرم) است (۱۲). طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ انجام شد میزان MEHP (مونو-۲-اتیل هگزیل فتالات) 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؛ ۴، ۲۸ و ۸۶ ng/ml با $p=0/004$ به دست 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 درصد از پلاستیک‌های تجهیزات پزشکی را شامل می‌شوند و مهمترین فتالات به کار 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 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).



۴. استفاده از دی-۲-اتیل هگزیل) آدیپات (DEHA) و پلی وینیلیدن کلراید (PVdC)، پلی استایرن، پلی آمید، اتیلن وینیل الکل؛ به جای فتالات در بسته بندی 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, Küchler 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. *Analyticachimicaacta*. 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. 2005:1222-5.

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.



Review of Phthalates Exposure and Toxicity

Samaneh Taghilou¹, Mir-Jamal Hosseini^{2, 3*}

1. M.Sc. in Environmental Health Engineering, School of Public Health, Student Research committee, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Zanjan Applied Pharmacology Research Center, Zanjan University of Medical sciences, Zanjan, Iran
3. Assistant Professor of Toxicology, Department of Toxicology and Pharmacology, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical sciences, Zanjan, Iran

Abstract

The *dialkyl- or alkyl/aryl esters of 1, 2-benzenedicarboxylic acid*, which are known as **Phthalates**, are high-production volume synthetic chemicals and considered as environmental pollutants, due to high production and uses in community, plastics industry and common consuming products. *Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)* is the most abundant phthalate in the environment. Human exposure with *DEHP* could be done via different chemical compounds including food packaging, household furnishings, nutritional supplements, cleaning materials and insecticides. Besides, exposure of human with phthalates occurs through different pathways such as direct contact and using Phthalate-containing products, and indirectly through leaching into other products, or general environmental contaminations. Historically, the diet has been considered the major source of phthalate exposure in the general population, but in all sources, pathways, and their relative contributions to human exposures are not well understood. Medical devices are other source of significant exposure in human. Furthermore, cosmetics, personal care products, pharmaceuticals, nutritional supplements, herbal remedies and insecticides, may result in significant but poorly quantified human exposure with this compounds. In the present review article, we tried to discuss about metabolism of phthalates in human, toxicity, monitoring of phthalates in foods, environment, and cosmetic products and then metabolites of phthalates. Finally, evaluation of human exposure through biological control is discussed.

Key words: Phthalates, Toxicity, Environment, Medical Devices, Cosmetics, Food, Toy

Corresponding Author: Mir-Jamal Hosseini

Address: Zanjan Applied Pharmacology Research Center, Zanjan, Iran.

E-mail: jamal_hosseini@yahoo.com

