



تعیین میزان دی‌اتیل‌هگزیل فتالات (DEHP) موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز

میترا مهدوی‌مژده^۱ (M.D.)، غلامرضا جاهدخانیکی^۲ (Ph.D.)، مسعود یونسیان^۳ (Ph.D.)، حمید رجلانی^۴ (M.D.)، شاهرخ نظم‌آرا^۵ (M.Sc.)، سیداحمد سیدعلی‌نقی^۶ (M.D.)، نوشین راستکاری^۳ (Ph.D.)، حسین جباری^{۳*} (MPH, ID & TM)، مصطفی حسینی^۷ (Ph.D.)، سیمین ناصری^۲ (Ph.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه داخلی- عضو هیئت علمی. ۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی مهندسی بهداشت محیط- عضو هیئت علمی. ۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران- پژوهشکده تحقیقات محیط زیست- عضو هیئت علمی. ۴- پزشک مرکز مدیریت پیوند و بیماری‌های خاص وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. ۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی مهندسی بهداشت محیط- کارشناس ارشد. ۶- دانشگاه علوم پزشکی تهران- پزشک پژوهشگر مرکز تحقیقات ایدز ایران. ۷- دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آمار و اپیدمیولوژی- استاد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۱۶، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۳/۱۴

چکیده

مقدمه: فتالات‌ها در وسایل مورد استفاده در پزشکی از قبیل فیلترها و لوله‌های رابط دی‌الیزی یافت می‌شوند. شواهد علمی بیانگر خطرات بهداشتی ناشی از مواجهه انسان با فتالات‌ها هستند. در این مطالعه میزان دی‌اتیل‌هگزیل فتالات (DEHP) موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز (ساخت ایران) اندازه‌گیری شده است.

مواد و روش‌ها: ۱۰ نمونه لوله رابط مخصوص همودیالیز ساخت ایران (۵ نمونه مربوط به شرکت ساخت وسایل پزشکی (سوپا) و ۵ نمونه مربوط به سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر) به‌طور تصادفی انتخاب شدند. میزان DEHP موجود در هر نمونه لوله رابط به روش Gas chromatography - Mass spectrometry (GC-MS) اندازه‌گیری و ثبت شد. نتایج به‌دست‌آمده از هر ۵ نمونه درمورد هر شرکت به‌صورت جداگانه با هم جمع و میانگین غلظت DEHP موجود در هر نوع لوله رابط برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر گزارش گردید.

نتایج: میانگین غلظت DEHP درمورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا و هلال‌احمر به‌ترتیب $1/36 \pm 0/11$ و $0/97 \pm 0/11$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. حداکثر و حداقل غلظت DEHP درمورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا به‌ترتیب $1/47$ و $1/21$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و درمورد سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب $1/13$ و $0/83$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. نتیجه‌گیری: می‌توان با جایگزین کردن محصولات پزشکی با مواد فاقد فتالات یا فتالات کمتر، مواجهه بیماران با فتالات‌ها را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: دی‌اتیل‌هگزیل فتالات، وسایل، همودیالیز.

Original Article

Knowledge & Health 2012;7(2):40-43

Quantitative Determination of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Hemodialysis-Related Materials

Mitra Mahdavi mazdeh¹, Gholam Reza Jahed Khaniki², Masood Yunesian³, Hamid Rajlani⁴, Shahrokh Nazmara⁵, SeyedAhmad SeyedAlinaghi⁶, Noushin Rastkari³, Hossain Jabbari^{3*}, Mostafa Hosseini⁷, Simin Naseri²

1. Faculty Member, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 2. Faculty Member, Environmental Health Engineering Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 3. Faculty Member, Institute for Environmental Research, Tehran, Iran. 4. M.D., Center for Management of Implantation and Special Diseases, Ministry of Health, Tehran, Iran. 5. M.Sc., Environmental Health Engineering Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 6. Researcher in Iranian Research Center for HIV/AIDS, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. 7. Professor, Dept. of Epidemiology and Biostatistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract:

Introduction: Phthalates are founded in medical devices such as filters and dialysis catheters. Scientific evidences show health disadvantages due to exposure to phthalates. In this study, level of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in Iranian hemodialysis-related materials was measured.

Methods: Ten samples of Iranian dialysis catheters (five samples from SUPA medical devices company (SUPA-MDC) and five samples from Helal Ahmar- MDC) were randomly selected. The level of DEHP for each sample was measured by Gas chromatography- Mass spectrometry (GC-MS). Mean concentrations of DEHP (mg per ml) for each brand was reported separately.

Results: Means of DEHP concentration for SUPA- MDC and Helal Ahmar- MDC were 1.36 ± 0.11 and 0.97 ± 0.11 mg/ml, respectively. Range of measured concentrations differed from 1.47 to 1.21 mg/ml and 1.13 to 0.83 mg/ml, for SUPA- and Helal Ahmar-MDCs respectively.

Conclusion: Application of alternative medical products without or with less phthalate could reduce exposure of patients to phthalates.

Keywords: Di (2-ethylhexyl) phthalate, Catheters, Hemodialysis.

Conflict of Interest: No

Received: 7 September 2011

Accepted: 3 June 2012

*Corresponding author: H. Jabbari, Email: jabbari@tums.ac.ir

مقدمه

امروزه، مرگ‌های ناشی از سرطان‌ها دومین علت مرگ در دنیا هستند. حداقل ۸۰٪ سرطان‌ها با عادات زندگی و مواد سرطان‌زای محیطی در ارتباط می‌باشند. تغییرات چشمگیر موجود در میزان شیوع سرطان‌ها در بین کشورها و حتی در نقاط مختلف یک کشور، مطرح‌کننده نقش عوامل محیطی در ایجاد سرطان است. یکی از این عوامل محیطی مهم، فتالئات‌ها هستند (۱ و ۲).

فتالئات‌ها دسته‌ای از مواد شیمیایی هستند که به‌عنوان نگهدارنده رنگ و بو، در محصولات مصرفی بهداشتی مانند صابون و شامپو، به‌عنوان حلال در رنگ‌ها، چسب‌ها، دورکننده‌های حشرات، کرم‌ها و وسایل آرایشی به‌کار می‌روند (۳-۷). همچنین به‌عنوان نرم‌کننده در دسته وسیعی از پلاستیک‌ها شامل وسایل پزشکی حاوی پلی وینیل کلراید (PVC) استفاده می‌شوند. پلی وینیل کلراید به‌طور اولیه سخت است، اما در صورت اضافه‌شدن فتالئات‌ها به آن نرم و انعطاف‌پذیر می‌گردد (۱، ۶ و ۸). تقریباً ۹۰٪ کل نرم‌کننده‌هایی که در حال حاضر برای انعطاف‌پذیری پلی وینیل کلراید استفاده می‌شوند، از مشتقات فتالئات‌ها می‌باشند (۹ و ۱۰) و از لحاظ درصد وزنی می‌توانند حتی تا ۸۰٪ وزن وسایل پزشکی حاوی PVC را تشکیل دهند. مواجهه انسان با فتالئات‌ها می‌تواند از طریق دستگاه گوارشی، تنفسی و یا از راه پوست صورت پذیرد. همچنین فتالئات‌ها به‌صورت پیوند کووالانسی با تولیدات پلاستیکی متصل نشده‌اند، بنابراین ممکن است از جدار آنها شسته‌شوند و وارد خون گردند (۲، ۶، ۸ و ۱۱).

فتالئات‌ها در وسایل و مواد مورد استفاده پزشکی از قبیل کیسه‌های خون، فرآورده‌های خونی، فیلترها و لوله‌های رابط دیالیزی یافت می‌شوند. شواهد علمی بیانگر خطرات بهداشتی ناشی از مواجهه انسان با فتالئات‌ها یا دی‌استرهای اسید فتالئیک هستند (۱ و ۱۲).

سازمان محیط زیست کانادا، فتالئات‌ها و به‌ویژه دی‌اتیل هگزیل فتالئات (DEHP) را در لیست ۱۹ گانه مواد بالقوه کارسینوژن قرار داده است. مطالعات حیوانی بیانگر اثرات سرطان‌زایی متابولیت‌های فتالئات در سرطان سینه موش، افزایش و تغییر سلول‌های کبدی، تأخیر در رشد موش‌ها و افزایش وزن کلیه‌ها و کبد هستند. متابولیت‌های منواتیل هگزیل فتالئات (MEHP) بر سلول‌های سرتولی بیضه موش‌ها در دوران جنینی و نوزادی تأثیر دارند (۶ و ۱۱). البته نشان داده شده است که فتالئات‌ها در کنار اثرات سمی، با مهار گلیکوپروتئین P می‌توانند اثرات داروهای ضدسرطان روی سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو را به‌طور بسیار اندک افزایش دهند (۲).

تاکنون مطالعات بسیار محدودی جهت اندازه‌گیری میزان فتالئات‌ها بر روی محصولات پزشکی صورت گرفته است (۶ و ۱۱). براساس دانش ما، تاکنون در ایران مطالعه‌ای در زمینه تعیین سطح متابولیت‌های فتالئات در وسایل مورد استفاده در دیالیز صورت نگرفته است. در این مطالعه میزان DEHP موجود در وسایل مورد استفاده در همودیالیز (ساخت ایران) اندازه‌گیری شده است.

مواد و روش‌ها

۱۰ نمونه لوله رابط مخصوص همودیالیز ساخت ایران (۵ نمونه لوله رابط مخصوص همودیالیز مربوط به شرکت ساخت وسایل پزشکی سوپا و ۵ نمونه مربوط به سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر) به‌طور تصادفی انتخاب شدند. سپس در شرایط آزمایشگاهی مناسب، در آزمایشگاه گروه بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی تهران، پلیمر پلی وینیل کلراید آن توسط محلول غلیظ اسید سولفوریک و اسید نیتریک تجزیه گردید. برای ترقیق از آب یونیزه مقطر استفاده شد و میزان DEHP موجود در هر نمونه لوله رابط به روش Gas Chromatography - Mass Spectrometry (GC-MS) اندازه‌گیری و ثبت شد. با استفاده از دستگاه گازکروماتوگرافی مدل GC-MS HP 5973/6890 جداسازی DEHP انجام گردید و سپس از طریق Mass Spectrometry غلظت آن برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست‌آمده از هر ۵ نمونه در مورد هر شرکت به‌صورت جداگانه باهم جمع و میانگین DEHP موجود در هر نوع لوله رابط برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر مشخص شد.

نتایج

میانگین غلظت دی‌اتیل هگزیل فتالئات در مورد لوله‌های ساخت شرکت سوپا و سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب $0/11 \pm 1/36$ و $0/97 \pm 0/11$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. جدول ۱ میزان غلظت DEHP هر یک از ۵ لوله ساخت شرکت سوپا و سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر را به‌تفکیک نشان می‌دهد. حداکثر و حداقل غلظت DEHP در مورد لوله‌های همودیالیز ساخت شرکت سوپا به‌ترتیب $1/47$ و $1/21$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و در مورد سازمان تدارکات پزشکی هلال‌احمر به‌ترتیب $1/13$ و $0/83$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند (جدول ۱).

بحث

استرهای فتالئات جزء مواد آلی سمی هستند و در دسته ترکیبات آلی نیمه‌فرار طبقه‌بندی می‌شوند. استرهای فتالئات شامل اسید فتالئیک، دی‌متیل فتالئات، دی‌اتیل فتالئات، دی‌بوتیل فتالئات، بوتیل بنزیل فتالئات و دی‌اتیل هگزیل فتالئات هستند (۲). فتالئات‌ها وقتی به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند، به‌سرعت در دستگاه گوارش و سایر بافت‌ها هیدرولیز شده، به مونواسترهای فعال تبدیل می‌شوند؛ برای مثال دی‌اتیل هگزیل فتالئات به متابولیت مونو اتیل هگزیل فتالئات متابولیزه می‌گردد که به‌عنوان یک سم فعال برای بیضه‌ها تشخیص داده شده است. بررسی‌ها، به‌ویژه روی موش‌ها، نشان می‌دهند که فتالئات‌ها ممکن است باعث تغییرات بافت ریوی، سرطان کبد، تشکیل کیست‌های کلیوی و اختلالات هورمونی از طریق کاهش سطح تستوسترون و فعالیت ضعیف استروژنی، تغییر متابولیسم چربی‌ها، اختلال در تمایز جنسی جنین و حتی سقط جنین گردند (۶، ۸، ۱۳، ۱۴ و ۱۵).

جدول ۱- میزان غلظت دی اتیل هگزیل فتالات (DEHP) در نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته‌شده توسط دو شرکت ایرانی

میزان غلظت (برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته شده توسط شرکت سوپا	میزان غلظت (برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر)	نمونه لوله‌های همودیالیز ساخته‌شده توسط هلال‌احمر
۱/۲۸	۱	۰/۸۳	۱
۱/۲۱	۲	۱/۱۳	۲
۱/۴۷	۳	۱/۰۱	۳
۱/۳۹	۴	۰/۹۲	۴
۱/۴۴	۵	۰/۹۸	۵

در مطالعه پولاک و همکاران، به‌طور متوسط ۱۰۵ میلی‌گرم DEHP از طریق دستگاه دیالیز در طی ۴ ساعت به داخل خون انتقال یافت (۱۹). در مطالعه‌ای که استیفان و همکاران روی لوله‌های سرم حاوی PVC انجام دادند، در هر ۱/۵ متر از طول لوله، بین ۷۴ تا ۱۰۷ میکرو در هر میلی‌لیتر DEHP وجود داشت (۸). در مطالعه ما نیز میانگین غلظت DEHP در مورد لوله‌های همودیالیز ساخت شرکت سوپا و هلال‌احمر به ترتیب $1/36 \pm 0/11$ و $0/97 \pm 0/11$ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که در هر بار دیالیز، مقدار قابل ملاحظه‌ای DEHP وارد بدن می‌شود که در طی زمان میزان زیادی از آن در بدن تجمع می‌یابد.

در حال حاضر جایگزین‌های مناسبی برای فتالات‌ها مانند تری (دی اتیل هگزیل) تری ملینات وجود دارد که نشت کمتری از وسایل پزشکی به داخل مایعات می‌نمایند. همچنین با استفاده از اشعه اولترابولت (UV) می‌توان میزان آزاد شدن فتالات‌ها از وسایل پزشکی حاوی پلی وینیل کلراید را کاست (۱۱ و ۲۰) و با جایگزین کردن وسایل پزشکی حاوی PVC با وسایل ایمن‌تر فاقد فتالات، مواجهه بیماران با فتالات‌ها را از بین برد.

References

1. 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. *Am J Ind Med* 2001;39(1):100-11.
2. Kim JH, Yun J, Sohng JK, Cha JM, Choi BC, Jeon HJ, et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate leached from medical PVC devices serves as a substrate and inhibitor for the P-glycoprotein. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2007;23(3):272-278.
3. ATSDR. Toxicological profile for di-n-butyl phthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 2001.
4. ATSDR. Toxicological profile for di-n-octylphthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 1997.
5. ATSDR. Toxicological profile for diethylphthalate, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, 1995.

میزان دریافت مجاز روزانه (Acceptable Daily Intake) برای فتالات‌ها از ۰/۰۴ تا ۸ میلی‌گرم در کیلوگرم متغیر می‌باشد. آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا حداکثر مقدار آلودگی را برای DEHP در سیستم‌های آب آشامیدنی ۰/۶ میکروگرم در لیتر تعیین کرده و توصیه کرده است که غلظت‌های بالای ۰/۶ میکروگرم در لیتر یا نزدیک به آن باید پیش‌گردد (۱۶). میزان دریافت DEHP جمعیت عمومی، حدود ۳۰ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است (۱۷).

در کشورهایی مانند: اتریش، بلژیک، کانادا، دانمارک، فنلاند، فرانسه، آلمان، یونان، ایتالیا، مکزیک، هلند، فیلیپین، نروژ، سوئد و آمریکا، تولید اسباب‌بازی‌های حاوی PVC- به‌علت لزوم استفاده از نرم‌کننده‌های فتالاتی در آنها- غیرقانونی است (۶ و ۱۸).

یکی از منابع بالقوه مواجهه، مواد دارویی و پلاستیکی است. سالیانه حدود ۵۱ میلیون پوند استرهای فتالات ناشی از زوال مواد زائد جامد پلاستیکی به محیط وارد می‌گردند. وجود استرهای فتالات در خاک به‌طور وسیع و گسترده در نمونه‌های مختلف محیطی در کشورهای پیشرفته اروپا و آمریکا گزارش شده است (۶).

بررسی‌ها در ۱۲ کشور نشان می‌دهند که فتالات‌ها به‌عنوان یک نرم‌کننده در ۴۶ نمونه محصول پزشکی پلاستیکی (PVC) به‌طور وسیعی وجود دارند. فتالات‌های موجود در محفظه و لوله‌های سرمی به داخل محلول‌های قندی و نمکی وارد می‌شوند (۱۸)؛ به‌طوری‌که مقادیر DEHP در محلول‌های داخل وریدی ۸۰۰ برابر بیش از مقادیر مجاز در آب معدنی آمریکا می‌باشد. بیماران تحت همودیالیز می‌توانند حتی ۴۵۷ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز فتالات دریافت نمایند (۶).

دی-گانجی در آمریکا، در سال ۱۹۹۹ اقدام به اندازه‌گیری فتالات در تولیدات حاوی PVC ۱۲ کشور مختلف شامل: برزیل، دانمارک، اتریش، فرانسه، یونان، آلمان، هند، فیلیپین، انگلیس، آمریکا، اسپانیا و هلند نمود. براساس نتایج این مطالعه، میزان PVC تولیدات پزشکی (شامل: کیسه‌های تغذیه روده‌ای، انواع مختلف لوله‌ها و سرنگ‌ها) دارای میزان بالایی از DEHP (۱۲-۸۰٪ از وزن تولیدات) بودند که مقدار آن از فتالات موجود در اسباب‌بازی‌های PVC دار کودکان (۶-۴۱٪) بیشتر بود (۱۸).

6. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta* 2005;361(1-2):20-29.
7. Latini G, Verrotti A, De Felice C. Di-2-ethylhexyl phthalate and endocrine disruption: a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004;4(1):37-40.
8. Steffan L, Subotic U, Reinicke F, Wischmann H, Brade J. Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004;39(4):341-345.
9. Burke B, Stephe S. Phthalate. University of Minnesota 2001.
10. Giam CC, Atlas A, Powers JMA, Leonard JE. Handbook of environmental chemistry. Springer Verlag New York 1984;3.
11. Kambia K, Dine T, Azar R, Gressier B, Luyckx M, Brunet C. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing. *International Journal of Pharmaceutics* 2001;229(1-2):139-146.
12. Hoensch NA, Levin R, Pearce C. Clinical waste generation from renal units: implications and solutions. *Semin Dial* 2005; 18(5):396-400.
13. Faouzi MA, Dine T, Gressier B, Kambia K, Luyckx M, Pagniez D, et al. Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. *Int J Pharm* 1999;180(1):113-121.
14. Kang SC, Lee BM. DNA methylation of estrogen receptor α gene by phthalates. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2005; 68:1995-2003.
15. Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environmental Health Perspectives* 1997;105:802-811.
16. Arcadi R, Casta C, Imperator C. National primary drinking water regulations, federal register; part 12, 40 CFR part: 4, US Environmental Protection Agency, Washington, D.C. p.395.
17. Doull J, Cattley R, Elcombe C, Lake BG, Swenberg J, Wilkinson C, et al. A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: application of the new u.s. epa risk assessment guidelines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1999;29(3):327-357.
18. Di Gangi J. 1999. phthalates in PVC medical products from 12 countries. Green peace USA. Conobury Villas, London N12PN.<http://archive.greenpeace.org/toxics>.
19. Pollack GM, Buchanan JF, Slaughter RL, Kohli RK, Shen DD. Circulating concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1985;79(2):257-267.
20. Ito R, Seshimo F, Haishima Y, Hasegawa C, Isama K, Yagami T, et al. Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;303(1-2):104-112.