REVIEW ARTICLE

# *Health Risk Assessment of Oral Exposure to Phthalate Esters in Bottled Water: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Monte Carlo Simulation*

Shahin Raeisvand[1]
Fathollah Gholami-Borujeni[2]

[1] MSc in Environmental Health Engineering, Fereidan Health Centre, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] Associate Professor, Department of Environmental Health Engineering, Health Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 25, 2026; Accepted October 4, 2026)

## *Abstract*

**Background and purpose:** Phthalates are plasticisers that are not covalently bound to the polymer matrix and can migrate from polyethylene terephthalate (PET) packaging into water. Their endocrine-disrupting properties and potential carcinogenicity make their presence in bottled water a public health concern. This study aimed to synthesise global data on phthalate concentrations in bottled water and probabilistically assess the associated health risks across different age and sex groups.

**Materials and methods:** A systematic search was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, yielding 26 studies from 14 countries, comprising 50 data points. Pooled concentrations of individual phthalates were estimated using a random-effects model on the logarithmic scale. Using exposure factors from the US Environmental Protection Agency (EPA), reference doses from the Integrated Risk Information System (IRIS), and carcinogenic slope factors, the estimated daily intake (EDI), hazard quotient (HQ), cumulative hazard index (HI), and incremental lifetime cancer risk (ILCR) were calculated probabilistically for eight age-sex groups using Monte Carlo simulation (10,000 iterations). Phthalate concentrations were modelled using an empirical log-normal distribution, water consumption rates using triangular distributions, and body weight using a normal distribution.

**Results:** The pooled mean concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), and butyl benzyl phthalate (BBP) were 1.06, 0.78, 0.62, and 0.19 µg/L, respectively, with substantial between-study heterogeneity ($I^2 > 99\%$). Across all groups, HQ and HI values were several orders of magnitude below 1, with the highest HI observed in infants. The estimated carcinogenic risk associated with DEHP ranged from $10^{-8}$ to $10^{-7}$, below the commonly applied benchmark of $10^{-4}$. Adults accounted for the largest proportion of the cumulative carcinogenic risk, with slightly higher estimates in women than in men. Phthalate concentration was the dominant contributor to risk uncertainty (Spearman's $\rho \approx 0.98$).

**Conclusion:** Under the assumptions of this assessment and based on the available data, the estimated non-carcinogenic and carcinogenic risks associated with phthalate exposure through bottled water consumption were low across all age and sex groups. However, the substantial between-study heterogeneity, the potential for increased phthalate migration under unfavourable storage conditions, and limitations in the available data warrant cautious interpretation of these findings and highlight the need for standardised monitoring.

***Keywords:*** phthalate esters, bottled water, endocrine disruptors, meta-analysis, health risk assessment, Monte Carlo simulation, carcinogenic risk

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (Supple 1): 220-234 (Persian).**

**Corresponding Author: Fathollah Gholami-Borujeni -** Health Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: gholami_b_f@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ویژه نامه مهر سال ۱۴۰۵ (۲۳۴-۲۲۰)

# ارزیابی ریسک بهداشتی مواجهه خوراکی با استرهای فتالات در آب‌های بسته‌بندی شده: مرور نظام‌مند، متاآنالیز و شبیه‌سازی مونت‌کارلو

**شاهین رئییس وند**[1]
**فتح اله غلامی بروجنی**[2]

## چکیده

**سابقه و هدف:** فتالات‌ها، نرم‌کننده‌هایی هستند که به‌طور کووالانسی به بستر پلیمری متصل نمی‌شوند و می‌توانند از بسته‌بندی PET به آب مهاجرت کنند. با توجه به خواص مختل کنندگی غدد درون‌ریز و سرطان‌زایی احتمالی، حضور آن‌ها در آب بسته‌بندی شده یک نگرانی بهداشتی است. این مطالعه با هدف مرور غلظت این ترکیبات در آب بسته‌بندی شده جهان و ارزیابی احتمالاتی ریسک بهداشتی در گروه‌های سنی و جنسی مختلف، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مروری جستجوی سیستماتیک طبق PRISMA 2020 انجام و ۲۶ مطالعه از ۱۴ کشور (۵۰ داده) وارد شد. غلظت هر ترکیب با مدل اثرات تصادفی در مقیاس لگاریتمی تجمیع گردید. با استفاده از عوامل مواجهه EPA و دوزهای مرجع و ضریب شیب سرطان‌زایی IRIS، دریافت روزانه (EDI)، ضریب خطر (HQ)، شاخص خطر تجمعی (HI) و ریسک سرطان‌زایی مازاد طول عمر (ILCR ) برای هشت گروه سنی–جنسی به‌صورت احتمالی با شبیه‌سازی مونت‌کارلو (۱۰/۰۰۰ تکرار) برآورد شد. توزیع غلظت لگ نرمال (تجربی)، نرخ مصرف آب مثلثی و وزن بدن نرمال فرض شد.

**یافته‌ها:** میانگین تجمیعی غلظت DEHP، DEP، DBP و BBP به‌ترتیب ۱/۰۶، ۰/۷۸، ۰/۶۲ و ۰/۱۹ میکروگرم بر لیتر بود و ناهمگونی بین مطالعه‌ای بسیار بالا (۹۹ درصد $< I^2$) مشاهده شد. در همه گروه‌ها، HQ و HI چند مرتبه کم‌تر از یک بود (بیش‌ترین HI در نوزادان). ریسک سرطان‌زایی DEHP در دامنه $10^{-8}$ تا $10^{-7}$ و کم‌تر از حد قابل قبول $10^{-4}$ قرار داشت؛ بیش‌ترین سهم ریسک تجمعی مربوط به بزرگسالان و مقادیر در زنان اندکی بالاتر از مردان بود. غلظت آلاینده مهم‌ترین محرک عدم قطعیت ریسک شناخته شد ($\rho$ اسپیرمن $\approx$ ۰/۹۸).

**استنتاج:** بر اساس مفروضات مدل و داده‌های موجود، ریسک غیرسرطان‌زا و سرطان‌زای مواجهه با فتالات‌ها از مصرف آب بسته‌بندی شده در شرایط متعارف برای همه گروه‌ها پایین برآورد شد. با این حال، ناهمگونی بالا، افزایش مهاجرت در شرایط نامساعد نگهداری و محدودیت داده ها، تفسیر محتاطانه و پایش استاندارد شده را ضروری می‌سازد.

**واژه های کلیدی:** فتالات، آب بسته‌بندی شده، مختل کننده غدد درون‌ریز، متاآنالیز، ارزیابی ریسک سلامت، شبیه‌سازی مونت‌کارلو، ریسک سرطان‌زایی

**مولف مسئول: فتح اله غلامی**-ساری، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** fa.gholami@mazums.ac.ir
۱. کارشناسی ارشد مهندسی بهداشت محیط، شبکه بهداشت فریدن، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. دانشیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۵/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۵/۱۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۷/۱۲

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

## مقدمه

استرهای فتالات (Phthalate esters، PAEs) که به‌طور گسترده به‌عنوان نرم‌کننده برای افزایش انعطاف پذیری پلیمرها به‌کار می‌روند، به‌صورت پیوند کووالانسی به بستر پلیمری متصل نیستند و از این رو می‌توانند به محیط‌های در تماس، از جمله آب نگهداری شده در ظروف پلاستیکی، مهاجرت کنند(۳-۱). از آن جا که چند فتالات به‌ویژه دی (۲-اتیل‌هگزیل) فتالات (DEHP)، دی‌بوتیل‌فتالات (DBP) و بوتیل‌بنزیل‌فتالات (BBP) به‌عنوان مختل کننده‌های شناخته شده یا مشکوکِ غدد درون‌ریز با ارتباط گزارش شده با اثرات تولیدمثلی، رشدی و متابولیک شناخته می‌شوند، و DEHP از سوی آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا در گروه B2 (سرطان‌زای احتمالی انسان) و از سوی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) بر پایه ارزیابی سال ۲۰۱۳ (مونوگراف شماره ۱۰۱) در گروه 2B (احتمالاً سرطان‌زا برای انسان) طبقه‌بندی شده است، حضور آن‌ها در محصولی پرمصرف مانند آب بسته‌بندی شده موضوع نگرانی مستمر سلامت عمومی است(۷-۴).

مصرف آب بسته‌بندی شده در دو دهه اخیر در سراسر جهان به‌طور چشمگیری افزایش یافته است، این افزایش ناشی از نگرانی درباره کیفیت آب لوله‌کشی، سهولت دسترسی، و در بسیاری از کشورهای با درآمد پایین و متوسط، فقدان زیرساخت قابل اعتماد آبرسانی است(۸). پلی‌اتیلن‌ترفتالات (PET) ماده غالب بسته‌بندی است، اگر چه این پلیمر نسبت به PVC عموماً کم‌مهاجرت‌تر تلقی می‌شود، فتالات‌ها می‌توانند از راه آب منبع، رزین بطری، درپوش‌ها، فرایندهای تولید، یا شرایط محیطی نگهداری وارد آب شوند، دما، تابش نور خورشید و مدت نگهداری در مطالعات متعدد با افزایش مهاجرت مرتبط دانسته شده‌اند(۱۱-۹).

از میان استرهای فتالات، ترکیبات با وزن مولکولی بالا مانند DEHP و BBP عمدتاً به‌عنوان نرم‌کننده در پلیمرها (به‌ویژه PVC) به‌کار می‌روند و ترکیبات سبک‌تر مانند DBP، DEP و DMP در چسب‌ها، پوشش‌ها، حلال‌ها و محصولات آرایشی-بهداشتی کاربرد دارند؛ از این رو مسیر ورود آن‌ها به آب بسته‌بندی شده می‌تواند ترکیبی از آلودگی آب منبع، مهاجرت از رزین بطری و درپوش، و آلودگی در فرایند تولید و نگهداری باشد(۱۰-۸، ۱۲). از نظر سم‌شناسی، شواهد تجربی و اپیدمیولوژیک، فعالیت مختل کنندگی غدد درون‌ریز (به‌ویژه اثر ضدآندروژنی DEHP، DBP و BBP) و ارتباط با پیامدهای تولیدمثلی، رشدی و متابولیک را نشان می‌دهند(۱۲، ۱۳). تفکیک ریسک بر پایه سن و جنس نیز از نظر سم‌شناختی حیاتی است؛ زیرا نوزادان و کودکان به‌دلیل نسبت بالاتر مصرف آب به وزن بدن، نابالغ بودن سامانه‌های متابولیسمی و قرارگیری در پنجره‌های حساس تکاملی، و زنان در سنین باروری، بارداری و شیردهی به‌دلیل امکان انتقال فتالات‌ها از راه جفت و شیر مادر، در برابر اثرات مختل کنندگی غدد درون‌ریز آسیب پذیرتر از سایر گروه‌های جمعیتی هستند(۱۴).

چند مرور سیستماتیک و متاآنالیز پیش‌تر فتالات‌ها را در آب آشامیدنی بررسی کرده‌اند. Luo و همکاران (۲۰۱۸) نخستین ترکیب جهانی اختصاصی آب بسته‌بندی شده را با گردآوری پنج فتالات نماینده از نمونه‌های ۲۱ کشور و ارزیابی ریسکِ دریافت روزانه به‌روش قطعی (نقطه‌ای) انجام دادند(۱۵). Vasseghian و همکاران (۲۰۲۳) در متاآنالیز جهانی بعدی فتالات‌ها را در چند نوع منبع آب (رودخانه، دریاچه، لوله و بطری، با هم ) بررسی کردند و شبیه‌سازی مونت‌کارلو به‌کار بردند، اما آب بسته‌بندی شده را به‌عنوان مسیر مواجهه مجزا تفکیک نکردند(۱۵، ۱۶). در سطح منطقه‌ای نیز مرورهای اخیر درباره آب آشامیدنی در ایران (Mohammadi و همکاران، ۲۰۲۴) و مناطق EMRO، WPRO و SEARO منتشر شده‌اند که عمدتاً از رویکردهای قطعی یا توصیفی استفاده کرده‌اند(۱۶، ۱۷).

با وجود این حجم پژوهش و بر پایه جستجوی نظام‌مند و مقایسه ساختاریافته مرورهای پیشین، شکاف

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

هایی باقی مانده است؛ هیچ یک از مرورهای شناسایی شده هم زمان همه این ویژگی‌ها، تمرکز اختصاصی بر آب بسته‌بندی شده، دامنه جهانی، ارزیابی کاملاً احتمالاتی مونت‌کارلو، و تفکیک ریسک به گروه‌های سنیِ متعدد (نوزادان تا بزرگسالان) و جنسی، همراه با ارزیابی جداگانه ریسک سرطان‌زایی، را نداشتند. اهداف اختصاصی این مطالعه شامل، شناسایی سیستماتیک مطالعات اصیلِ سنجش کننده فتالات در آب بسته‌بندی شده جهان، تجمیع غلظت‌ها با متاآنالیز اثرات تصادفی، برآورد ریسک غیرسرطان‌زا (HQ، HI) و سرطان‌زا (ILCR) به تفکیک چهار گروه سنی و دو جنس، به‌روش قطعی و مونت‌کارلو، و شناسایی محرک‌های عدم قطعیت از راه تحلیل حساسیت، می باشد. بنابراین هدف این مطالعه بررسی غلظت و ارزیابی ریسک بهداشتی غیرسرطان‌زایی و سرطان زایی مواجهه با استرهای فتالات در آب‌های بسته‌بندی شده به تفکیک گروه‌های سنی و جنسی با استفاده از مرور سیستماتیک، متاآنالیز و شبیه‌سازی مونت‌کارلو بوده است. سؤال پژوهش بر پایه چارچوب PECO، جمعیت (P)، جمعیت عمومی مصرف کننده آب بسته‌بندی شده در چهار گروه سنی (نوزاد تا بزرگسال) و به تفکیک جنس؛ مواجهه (E)، دریافت خوراکی استرهای فتالات از راه مصرف آب بسته‌بندی شده؛ مقایسه (C)، مقادیر مرجع سم‌شناختی (دوز مرجع خوراکی IRIS و سطح ریسک قابل‌قبول سرطان‌زایی)؛ پیامد (O)، ریسک غیرسرطان‌زا (HQ و HI) و ریسک سرطان‌زایی مازاد طول عمر (ILCR)، تعریف شد.

## مواد و روش ها

*۱- پروتکل و استراتژی جستجو*

این مرور از چارچوب PRISMA ۲۰۲۰ برای ساختار گزارش‌دهی پیروی کرد(۱۸). جستجوی ساختار یافته در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی (PubMed/MEDLINE و PMC)، پلتفرم‌های ناشران (ScienceDirect، SpringerLink و MDPI) و موتور جستجوی علمی Google Scholar و همچنین فهرست منابع مرورهای موجود، با ترکیب کلید واژه ها ی «phthalate* » یا «PAE* » یا «DEHP » یا «DBP » یا « BBP» یا «DEP » یا «DMP » و «water bottled » یا «packaged water» یا «mineral water» یا «PET bottle» و «concentration » یا «occurrence» یا «migration » یا «exposure » یا «health risk»، انجام شد. برای پوشش منابع فارسی، جستجو با معادل‌های فارسی و نام شهرها در پایگاه های ( SID, Magiran, IranDoc) نیز تکرار شد. جستجو بدون اعمال محدودیت در تاریخ آغاز انتشار و تا پایان ژوئن ۲۰۲۶ (آخرین به‌روزرسانی جستجو: تیر ۱۴۰۵) انجام و به مقالات منتشر شده به زبان‌های فارسی و انگلیسی محدود شد. جستجو بدون محدودیت در تاریخ آغاز انتشار و تا پایان ژوئن ۲۰۲۶ و به دو زبان فارسی و انگلیسی انجام شد. استراتژی کامل و اختصاصی جستجوی به‌کار رفته برای هر پایگاه یا پلتفرم به شرح زیر بود.

PubMed/MEDLINE and PMC:
("phthalate*"[Title/Abstract] OR "phthalic acid ester*"[Title/Abstract] OR DEHP[Title/Abstract] OR DBP[Title/Abstract] OR BBP[Title/Abstract] OR DEP[Title/Abstract] OR DMP[Title/Abstract]) AND ("bottled water"[Title/Abstract] OR "packaged water"[Title/Abstract] OR "mineral water"[Title/Abstract] OR "PET bottle*"[Title/Abstract]) AND (concentration OR occurrence OR migration OR exposure OR "health risk")

ScienceDirect, SpringerLink and MDPI:
("phthalate" OR "DEHP" OR "DBP" OR "BBP" OR "DEP") AND ("bottled water" OR "mineral water" OR "packaged water" OR "PET bottle")

Google Scholar: phthalate AND ("bottled water" OR "mineral water") AND (concentration OR migration OR "health risk"); the first 100 records of each keyword combination were screened.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

پایگاه‌های فارسی (SID، Magiran و IranDoc ): ترکیب کلید واژه‌های «فتالات »، «استر فتالات»، «آب بطری شده»، «آب معدنی»، «آب بسته‌بندی شده»، «مهاجرت» و «ارزیابی ریسک» به همراه نام شهرهای کشور

در سراسر این مقاله، «مواجهه » (exposure ) به معنای تماس فرد با فتالات از راه مصرف آب، «دریافت » (intake) به معنای مقدار ورودی روزانه به بدن به ازای واحد وزن (EDI)، «دوز » (dose) به معنای مقدار مقایسه شده با مقادیر مرجع سم‌شناختی، و «ریسک » (risk) به معنای احتمال بروز پیامد نامطلوب (HQ، HI و ILCR ) به‌کار رفته و این کاربرد در همه بخش‌ها به‌صورت یکسان حفظ شده است. همچنین پروتکل مطالعه از پیش در پایگاه PROSPERO ثبت شد (CRD420261455081).

*۲- معیارهای ورود و خروج*

معیارهای ورود شامل، (i) مقالات پژوهشی اصیل با سنجش کمّی، (ii) گزارش دست کم یک غلظت فتالات که مستقیماً در آب آشامیدنی بسته‌بندی شده تجاری اندازه‌گیری شده باشد، (iii) گزارش مقدار مرکزی (میانگین یا میانه) و/یا دامنه، (iv) انتشار به فارسی یا انگلیسی بوده است. معیارهای خروج شامل، مرورها و متاآنالیزها بدون داده اصیل، مطالعاتی که تنها آب لوله، منبع/خام، رودخانه، دریاچه یا زیرزمینی را بدون نتیجه قابل تفکیک برای آب بسته‌بندی گزارش کرده‌اند، مطالعات فاقد غلظت کمّی قابل استخراج و مطالعات آب لوله‌کشی (مانند برخی مطالعات ایرانی که تنها آب شیر خانگی را سنجیده بودند) از تجمیع کنار گذاشته شدند.

*۳- استخراج داده*

برای هر مطالعه واجد شرایط، نویسنده اول، سال، کشور، منطقه سازمان جهانی بهداشت، تعداد برند/نمونه، ترکیب فتالات، غلظت میانگین، انحراف معیار (در صورت گزارش )، حداقل–حداکثر، فراوانی تشخیص و روش تحلیلی استخراج شد (فایل داده همراه، برگه Data_Extraction). سطح اطمینان هر داده با یک برچسب راستی آزمایی، P (استخراج مستقیم از متن اصلی)، R (استخراج از جدول مرور ثانویه)، و Pr (انتقال یافته از پیش‌نویس وب‌محور)، مشخص شد. در مطالعاتی که بخشی از نمونه‌ها کم‌تر از حد تشخیص (LOD) یا حد کمی‌سازی (LOQ) گزارش شده بود، مطابق رویکرد متداول داده‌های سانسور شده، مقدار LOD/2 (یا LOQ/2) جایگزین شد و در صورتی که مطالعه اصلی خود از رویکرد مشخص دیگری استفاده کرده بود، همان مقدار گزارش شده مبنای استخراج قرار گرفت، تعداد داده‌های سانسور شده، مقادیر LOD/LOQ و روش جایگزینی هر مطالعه در فایل داده همراه (برگه Data_Extraction) گزارش شده است(۱۹). از ۵۰ داده وارد شده، ۳۶ داده مستقیماً از متن کامل مقالات اصلی (برچسب P) و ۱۴ داده از جدول‌های مرورهای ثانویه (برچسب R) استخراج شد و برای بررسی اثر داده‌های ثانویه، تحلیل حساسیت با حذف این داده‌ها انجام شد. فهرست برخی مطالعات وارد شده به همراه نتیجه ارزیابی کیفیت آن‌ها در جدول شماره ۱، ارائه شده است.

*۴- ارزیابی کیفیت مطالعات*

کیفیت مطالعات وارد شده با یک سیاهه امتیازدهی ده امتیازی برگرفته از مرورهای مشابه آلاینده‌ها در آب و متناسب‌سازی شده برای مطالعات پایش غلظت، به‌طور مستقل توسط دو پژوهشگر ارزیابی شد و موارد اختلاف با اجماع حل گردید(۱۱، ۱۲). این سیاهه پنج حوزه، طرح نمونه‌برداری و معرف بودن نمونه‌ها (۲ امتیاز)، کفایت تعداد نمونه و برند (۲ امتیاز)، اعتبار روش تحلیلی (GC-MS یا HPLC اعتبارسنجی‌شده، ۲ امتیاز)، اقدامات تضمین و کنترل کیفیت شامل نمونه شاهد، درصد بازیابی و گزارش LOD/LOQ (۲ امتیاز) و شفافیت گزارش دهی شامل شرایط نگهداری (۲ امتیاز)، را پوشش می دهد.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

**جدول شماره ۱:** مشخصات و ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند

| نویسنده اول (سال) (منبع) | کشور | ترکیبات وارد شده | روش تحلیلی | منبع استخراج | طبقه کیفیت (امتیاز) |
|---|---|---|---|---|---|
| Montuori (۲۰۰۸) (۱۹) | ایتالیا | DEHP, DBP, DEP, BBP | GC-MS | P | بالا (۸) |
| Saeed (۲۰۱۰) (۲۰) | پاکستان | فتالات‌های محلول در آب | ولتامتری | P | پایین (۴) |
| Al-Saleh (۲۰۱۱) (۹) | عربستان سعودی | DEHP, DBP, BBP | GC-MS | P | بالا (۸) |
| Amiridou (۲۰۱۱) (۸) | یونان | DEHP, DBP | GC-MS | P | متوسط (۷) |
| Keresztes (۲۰۱۳) (۲) | مجارستان | DEHP, DBP, DEP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| Santana (۲۰۱۴) (۵) | پرتغال | DEHP, DBP, BBP, DEP | GC-MS | P | متوسط (۷) |
| Zaater (۲۰۱۴) (۲۱) | اردن | DEHP, DBP | GC-MS/HPLC-UV | P | متوسط (۶) |
| Jeddi (۲۰۱۶) (۱، ۲۲) | ایران | DEHP, DBP, BBP, DEP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| Yousefi (۲۰۱۸) (۷) | ایران | DEHP, DBP | GC-MS | P | بالا (۸) |
| Zaki (۲۰۱۸) (۲۳) | مصر | DEHP, DBP, DEP, DMP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| Abtahi (۲۰۱۹) (۲۴) | ایران | DEHP, DBP, DEP, BBP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| Edjere (۲۰۲۰) (۲۵) | نیجریه | DEHP, DBP, DEP | GC-MS | P | متوسط (۶) |
| Pourzamani (۲۰۲۰) (۲۶) | ایران | DEHP, DBP | GC-MS | P | متوسط (۷) |
| Xu (۲۰۲۰) (۳) | چین | DEHP, DBP, BBP | GC-MS | P | بالا (۸) |
| Esteki (۲۰۲۱) (۲۷) | ایران | DEHP, DBP, BBP | GC-MS | P | متوسط (۷) |
| Wang (۲۰۲۱) (۲۸) | چین | DEHP, DBP, DEP, DMP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| Xue (۲۰۲۱) (۲۹) | چین | DEHP, DBP, BBP, DEP | GC-MS | P | بالا (۸) |
| Russo (۲۰۲۲) (۱۱) | ایتالیا | DEHP, DBP | GC-MS | P | متوسط (۷) |
| Mehraie (۲۰۲۴) (۳۰) | ایران | DEHP, DBP, BBP, DEP | GC-MS | P | بالا (۹) |
| ۷ مطالعه دیگر (کرواسی، جمهوری چک، تایلند و ...) | متفرقه | DEHP و سایر ترکیبات | متنوع | R | امتیازدهی نشد |

P: استخراج مستقیم از متن کامل مقاله اصلی، R: استخراج از جدول‌های مرور ثانویه (۱۱). طبقه کیفیت بر پایه سیاهه ده امتیازی، بالا (۸ تا ۱۰)، متوسط (۵ تا ۷) و پایین (کم‌تر از ۵)

مطالعات با امتیاز ۸ تا ۱۰ «کیفیت بالا»، ۵ تا ۷ «کیفیت متوسط» و کم‌تر از ۵ «کیفیت پایین» طبقه‌بندی شدند (جدول شماره ۱). هیچ مطالعه‌ای صرفاً به‌دلیل کیفیت پایین حذف نشد، اما تحلیل حساسیت با حذف مطالعات کیفیت پایین انجام شد.

*۵- ترکیب آماری (متاآنالیز)*

برای هر فتالاتِ گزارش شده در دو یا چند مطالعه، غلظت‌ها با مدل اثرات تصادفی DerSimonian-Laird در مقیاس لگاریتم طبیعی منطبق با توزیع معمولاً لگ‌نرمالِ غلظت آلاینده‌های محیطی تجمیع شدند. در نبودِ انحراف معیار، ضریب تغییرات پیش‌فرض ۰/۵ و در نبودِ اندازه نمونه، مقدار محافظه‌کارانه N=۱۰ فرض شد(۲۰). در مواردی که فقط دامنه در دسترس بود، مقدار مرکزی با میانگین هندسی دامنه تقریب زده شد. ناهمگونی با آماره Q کوکران و شاخص $I^2$ و سوگیری انتشار با نمودار قیفی و آزمون Egger ارزیابی شد. انتخاب ضریب تغییرات پیش‌فرض ۰/۵ بر پایه میانه ضرایب تغییرات مشاهده شده در مطالعاتِ گزارش کننده انحراف معیار در همین مجموعه داده (دامنه تقریبی ۰/۳ تا ۰/۸) و رویه متاآنالیزهای مشابه فتالات در آب بود و حجم نمونه پیش‌فرض ۱۰ به‌گونه‌ای انتخاب شد که به مطالعات فاقد گزارش، وزن محافظه‌کارانه (کوچک) داده شود(۱۲). برای ارزیابی اثر این فرض‌ها، تحلیل حساسیت با مقادیر جایگزین (CV برابر ۰/۳ و ۰/۸ و N برابر ۵ و ۲۰) تکرار شد. همچنین برای بررسی منابع بالقوه ناهمگونی، تحلیل زیرگروهی از پیش تعریف شده بر پایه منطقه جغرافیایی (آسیا در برابر اروپا و آفریقا) و نوع روش تحلیلی (GC-MS در برابر سایر روش‌ها) برای ترکیب DEHP (دارای بیش‌ترین تعداد داده) انجام شد؛ به‌دلیل تعداد محدود داده در هر زیرگروه، متارگرسیون چند متغیره امکان‌پذیر نبود.

*۶- ارزیابی ریسک به تفکیک سن و جنس*

دریافت روزانه تخمینی (EDI) و ریسک با روابط استاندارد EPA محاسبه شد، $EDI = (C \times IR \times EF \times ED) / (AT \times BW)$، $HQ = EDI \div RfD$، $HI = \Sigma HQ$، و برای مسیر سرطان‌زا $ILCR = CDI \times CSF$

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

استفاده شد. در این روابط C غلظت فتالات (میلی‌گرم بر لیتر)، IR نرخ مصرف آب (لیتر بر روز )، EF فراوانی مواجهه (۳۶۵ روز در سال)، ED مدت مواجهه، BW وزن بدن (کیلوگرم) و AT زمان میانگین‌گیری است (برای غیرسرطان‌زا AT=ED×۳۶۵ و برای سرطان‌زا AT=۲۵۵۵۰ روز معادل ۷۰ سال ) می‌باشد(۶، ۳۱).

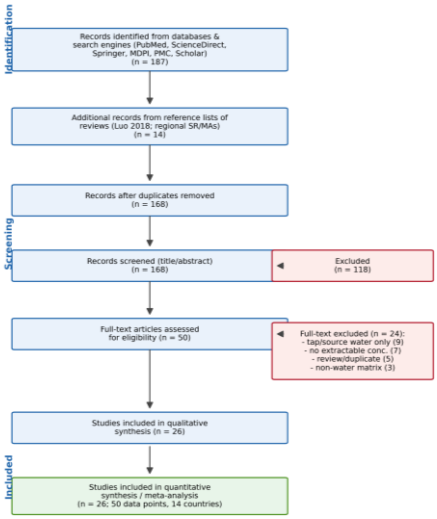
نرخ مصرف آب به تفکیک گروه سنی از فصل ۳ کتابچه عوامل مواجهه EPA و وزن بدن به تفکیک سن و جنس از جدول های ۸-۴ و ۸-۵ همان مرجع استخراج شد، چون EPA نرخ مصرف آب را به تفکیک جنس ارائه نمی‌کند، نرخ مصرفِ سنی برای هر دو جنس یکسان و تفاوت جنسیتی صرفاً از راه وزن بدن اعمال شد(۲۴، ۳۲). نرخ‌های مصرف از برآوردهای «فقط مصرف‌کنندگان » (consumers-only ) مصرف مستقیم آب آشامیدنی جامعه در ویرایش سال ۲۰۱۹ فصل ۳ کتابچه عوامل مواجهه EPA استخراج شده است(۳۲). شایان ذکر است نرخ مصرف نوزادان (۰/۴۷ لیتر در روز ) اندکی بیش‌تر از کودکان (۰/۴۵ لیتر در روز) است. این مقدار خطا نیست، زیرا برآورد EPA برای شیرخواران، آبِ به‌کار رفته برای آماده سازی شیرخشک را نیز در بر می‌گیرد و نسبت مصرف آب به وزن بدن در این گروه سنی بالاتر از سایر گروه‌ها است (۳۳). دوز مرجع خوراکی (RfD) از پایگاه IRIS آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا، DEHP = ۰/۰۲، ۰/۱ = DBP، BBP = ۰/۲ و DEP = ۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، گرفته شد. ترکیب DMP فاقد RfD در IRIS است و از محاسبه HQ کنار گذاشته شد و تنها به‌صورت توصیفی گزارش گردید. تنها فتالاتِ دارای ضریب شیب سرطان‌زایی خوراکیِ کمّی در IRIS، ترکیب DEHP است (CSF = ۰/۰۱۴ بر میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز)، از این‌رو محاسبه ILCR بر آن متمرکز شد (۶، ۲۵). شبیه‌سازی مونت‌کارلو (۱۰/۰۰۰ تکرار، پایتون/NumPy ) اجرا شد. توزیع غلظت هر فتالات، لگ نرمال با میانگین لگاریتمی برابر برآورد تجمیعی متاآنالیز و واریانس در برگیرنده واریانس بین مطالعه‌ای ($\tau^2$) بود که مستقیماً از داده‌های تجربی مطالعات استخراج شد، توزیع نرخ مصرف آب، مثلثی با کمینه، مُد و بیشینه منطبق بر صدک‌های ۱۰، ۵۰ و ۹۵ گزارش شده در کتابچه عوامل مواجهه (توزیع فرضی ) و توزیع وزن بدن، نرمالِ بریده شده با میانگین و انحراف معیار جدول‌های EPA و برش در صدک‌های ۱ و ۹۹ (توزیع فرضی مبتنی بر آماره‌های گزارش شده) بود(۳۴). فراوانی و مدت مواجهه به‌صورت مقادیر ثابت نقطه‌ای در نظر گرفته شدند. شبیه‌سازی به‌صورت یک بعدی انجام شد و تغییر پذیری (variability) و عدم قطعیت (uncertainty) به‌طور صریح از یکدیگر تفکیک نشدند؛ این موضوع در بخش محدودیت‌ها ذکر شده است. تحلیل حساسیت با همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن برای DEHP انجام گرفت.

## یافته‌ها

*۱- شناسایی مطالعات*

روند غربالگری در نمودار PRISMA نشان داده شده است (تصویر شماره ۱). در مجموع ۲۶ مطالعه اصیل از ۱۴ کشور (چین، ایران، عربستان سعودی، اردن، مصر، نیجریه، ایتالیا، پرتغال، مجارستان، یونان، کرواسی، جمهوری چک، تایلند و پاکستان) با ۵۰ داده در ترکیب نهایی وارد شدند. پرگزارش‌ترین ترکیب DEHP بود(۳ - ۱، ۵، ۹ - ۷، ۱۱، ۳۱ - ۲۶). مشخصات مطالعات وارد شده به همراه روش تحلیلی، منبع استخراج داده و نتیجه ارزیابی کیفیت در جدول شماره ۱ ارائه شد. از ۱۹ مطالعه با دسترسی به متن کامل، ۱۱ مطالعه در طبقه کیفیت بالا، ۷ مطالعه در طبقه متوسط و ۱ مطالعه در طبقه پایین قرار گرفتند و ۷ مطالعه دیگر که تنها از راه جدول‌های مرور ثانویه در دسترس بودند، به‌تفکیک امتیاز دهی نشدند(۱۱).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]




**تصویر شماره ۱:** نمودار جریان PRISMA ۲۰۲۰ برای فرایند شناسایی، غربالگری و ورود مطالعات

## ۲- *غلظت‌های تجمیعی و ناهمگونی*

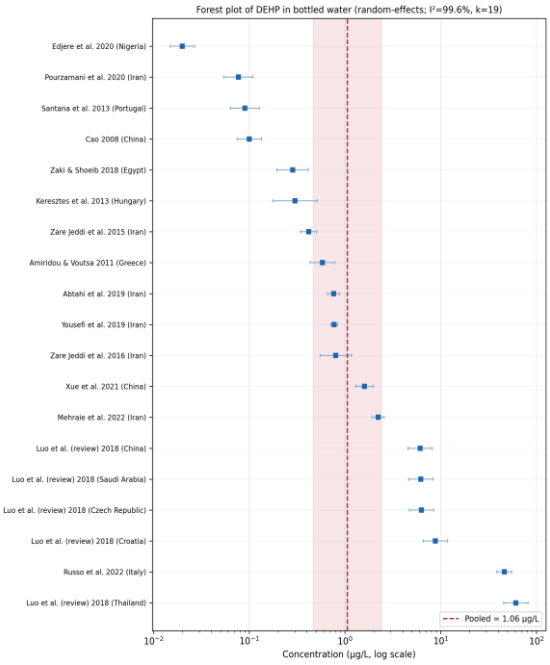
جدول شماره ۲، میانگین‌های تجمیعیِ اثرات تصادفی را خلاصه می‌کند.

**جدول شماره ۲:** غلظت‌های تجمیعیِ اثرات تصادفی فتالات‌ها در آب بسته‌بندی شده

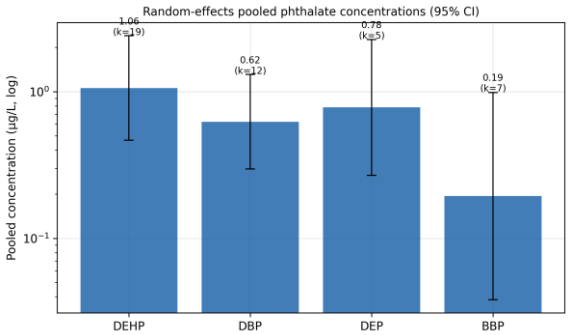
| ترکیب فتالات | تعداد داده (k) | میانگین تجمیعی (µg/L) | فاصله اطمینان ۹۵٪ (µg/L) | $I^2$ (٪) | RfD (mg/kg-d) | کشورها |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DEHP | ۱۹ | ۱/۰۶ | ۲/۴۰ – ۰/۴۷ | ۹۹/۶ | ۰/۰۲ | ۱۲ |
| DEP | ۵ | ۰/۷۸ | ۲/۲۷ – ۰/۲۷ | ۹۹/۶ | ۰/۸۰ | ۳ |
| DBP | ۱۲ | ۰/۶۲ | ۱/۳۱ – ۰/۳۰ | ۹۹/۳ | ۰/۱۰ | ۶ |
| BBP | ۷ | ۰/۱۹ | ۰/۹۸ – ۰/۰۴ | ۹۹/۷ | ۰/۲۰ | ۴ |
| *DMP | ۲ | توصیفی (تا ۵۰/۲) | — | — | فاقد RfD | ۲ |

*: DMP فاقد دوز مرجع در پایگاه IRIS است و تنها به‌صورت توصیفی گزارش شده و در محاسبات HI/HQ وارد نشده است. مقادیر با $I^2$ >۹۹٪ باید با احتیاط تفسیر شوند.

بیش‌ترین میانگین تجمیعی به DEHP (۱/۰۶ میکروگرم بر لیتر، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۴۷—۲/۴۰) و سپس DEP، DBP و BBP تعلق داشت. ناهمگونی بین مطالعه‌ای برای همه ترکیبات بسیار بالا بود ($I^2$ بیش از ۹۹ درصد) که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های جغرافیایی، شرایط نگهداری و روش‌های آزمایشگاهی باشد. این عوامل در مطالعه حاضر به‌صورت کمّی اثبات نشده‌اند و باید به‌عنوان منابع «احتمالی» ناهمگونی تفسیر شوند. نمودار جنگلی DEHP، غلظت‌های تجمیعی چهار فتالات اصلی همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و نمودار قیفی همراه با آزمون Egger ارائه شده‌اند، آزمون Egger شواهدی از سوگیری انتشار معنی دار نشان نداد (p >۰/۰۵) (تصاویر شماره ۲ و ۳ و ۴).

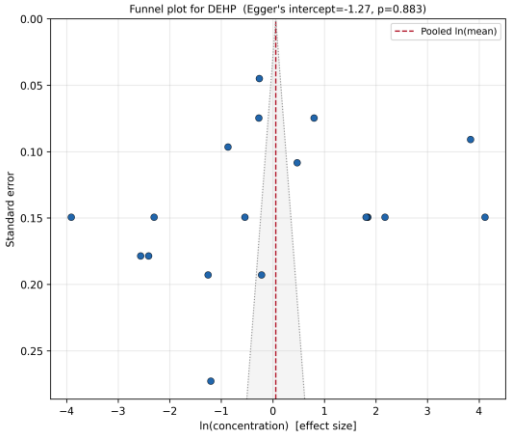



**تصویر شماره ۲:** نمودار جنگلیِ غلظت DEHP در آب بسته‌بندی شده (مقیاس لگاریتمی، مدل اثرات تصادفی)




**تصویر شماره ۳:** غلظت‌های تجمیعیِ چهار فتالات اصلی همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]




**تصویر شماره ٤:** نمودار قیفیِ DEHP برای بررسی سوگیری انتشار (آزمون Egger)

در تحلیل زیرگروهی DEHP، میانگین تجمیعی مطالعات آسیایی به‌طور غیرمعنادار بالاتر از مطالعات اروپایی و آفریقایی بود و ناهمگونی درون همه زیرگروه‌ها همچنان بسیار بالا باقی ماند ($I^2$>98%)؛ بنابراین جغرافیا و روش تحلیلی به‌تنهایی توضیح دهنده ناهمگونی نبودند. در تحلیل‌های حساسیت، حذف ۱۴ داده استخراج شده از منابع ثانویه، حذف مطالعه با کیفیت پایین، و به‌کارگیری مقادیر جایگزین برای ضریب تغییرات (۰/۳ و ۰/۸) و حجم نمونه (۵ و ۲۰) تغییری کم‌تر از حدود ۱۵ درصد در میانگین‌های تجمیعی ایجاد کرد و هیچ یک، نتیجه‌گیری کلی ریسک را تغییر نداد.

### ۳- *عوامل مواجهه و ارزیابی ریسک غیرسرطان‌زا به تفکیک سن و جنس*

عوامل مواجهه هشت گروه سنی–جنسی در جدول شماره ۳، آمده است. نتایج ریسک غیرسرطان‌زای قطعی نشان داد در همه گروه‌ها مقادیر HQ برای تک تک ترکیبات و شاخص خطر تجمعی (HI) چند مرتبه بزرگی کم‌تر از آستانه نگرانی است (جدول شماره ۴) (۱). بیش‌ترین HI به نوزادان تعلق داشت (به‌دلیل نسبت بالای مصرف آب به وزن بدن)، و در هر گروه سنی مقدار HI در زنان اندکی بیش‌تر از مردان بود (به‌دلیل وزن بدن کم‌تر). سهم عمده HI از DEHP و DBP بود.

**جدول شماره ۳:** عوامل مواجهه به تفکیک گروه سنی و جنس

| گروه سنی | نرخ مصرف آب IR (L/d) | وزن بدن مرد (kg) | وزن بدن زن (kg) | مدت مواجهه ED (سال) |
|---|---|---|---|---|
| نوزادان (<۱ سال) | ۰/۴۷ | ۸/۵ | ۷/۸ | ۱ |
| کودکان (۱–۱۱ سال) | ۰/۴۵ | ۲۳/۰ | ۲۲/۰ | ۱۱ |
| نوجوانان و جوانان (۱۹ –۱۲ سال) | ۰/۶۵ | ۶۲/۰ | ۸۷/۰ | ۸ |
| بزرگسالان (≤۲۰ سال) | ۱/۲۳ | ۸۷/۰ | ۷۵/۰ | ۳۰ |

**جدول شماره ٤:** ضریب خطر (HQ) و شاخص خطر تجمعی (HI) غیرسرطان‌زا به‌روش قطعی، به تفکیک سن و جنس

| گروه سنی | جنس | HQ (DEHP) | HQ (DBP) | HQ (BBP) | HQ (DEP) | HI تجمعی |
|---|---|---|---|---|---|---|
| نوزادان | مرد | ۰/۰۰۲۹ | ۰/۰۰۰۳ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۳۴ |
| نوزادان | زن | ۰/۰۰۳۲ | ۰/۰۰۰۴ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۳۷ |
| کودکان | مرد | ۰/۰۰۱۰ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۱۲ |
| کودکان | زن | ۰/۰۰۱۱ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۱۳ |
| نوجوانان/جوانان | مرد | ۰/۰۰۰۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۶ |
| نوجوانان/جوانان | زن | ۰/۰۰۰۶ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۷ |
| بزرگسالان | مرد | ۰/۰۰۰۷ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۹ |
| بزرگسالان | زن | ۰/۰۰۰۹ | ۰/۰۰۰۱ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۰۰ | ۰/۰۰۱۰ |

### ۴- *ارزیابی ریسک سرطان‌زایی (DEHP)*

ریسک سرطان‌زایی مازاد طول عمر (ILCR) ناشی از DEHP در تمامی گروه‌ها در دامنه $۱۰^{-۸}$ تا $۱۰^{-۷}$ قرار داشت که به‌مراتب کم‌تر از حد بالای قابل قبول $۱۰^{-۴}$ و عمدتاً پایین‌تر یا نزدیک به آستانه ناچیز $۱۰^{-۶}$ است (جدول شماره ۵). مقادیر گزارش شده برای هر گروه سنی، سهم مواجهه همان مرحله از زندگی در ریسک سرطان‌زایی طول عمر است که بر زمان میانگین‌گیری ۷۰ سال تقسیم شد و به‌تنهایی نباید به‌عنوان ریسک طول عمر تفسیر شود؛ بر این اساس، به‌دلیل طولانی‌تر بودن مدت مواجهه، بیش‌ترین سهم به دوره بزرگسالی اختصاص داشت و مقادیر در زنان اندکی بیش‌تر از مردان بود. مجموع ریسک تجمعیِ طول عمر (حاصل جمع مراحل سنی) برابر $۱/۶\times۱۰^{-۷}$ برای مردان و $۱/۸\times۱۰^{-۷}$ برای زنان برآورد شد که کم‌تر از یک در ده میلیون و در محدوده ریسک ناچیز است.

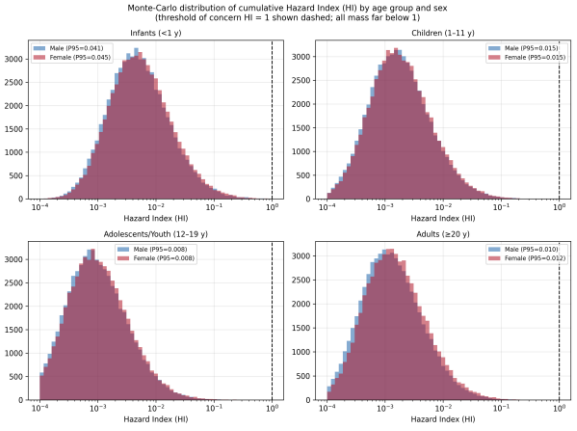
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

**جدول شماره ۵:** ریسک سرطان‌زایی DEHP (قطعی ) و صدک ۹۵ اُم شاخص خطر و ریسک سرطان‌زایی حاصل از شبیه‌سازی مونت‌کارلو

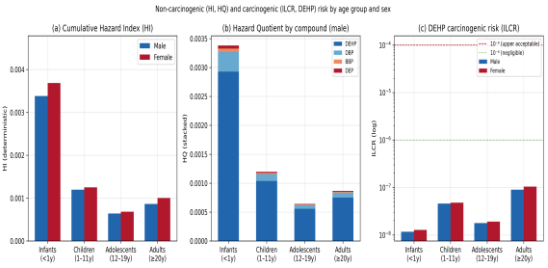
| گروه سنی | جنس | ILCR قطعی (DEHP) | HI صدک ۹۵ (مونت‌کارلو) | ILCR صدک ۹۵ (مونت‌کارلو) |
|---|---|---|---|---|
| نوزادان | مرد | ۱/۱۷×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۴۱۱ | ۱/۵۵×۱۰$^{-۷}$ |
| نوزادان | زن | ۱/۲۸×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۴۵۷ | ۱/۶۸×۱۰$^{-۷}$ |
| کودکان | مرد | ۴/۵۶×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۱۴۵ | ۵/۹۴×۱۰$^{-۷}$ |
| کودکان | زن | ۴/۷۷×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۱۵۲ | ۶/۳۹×۱۰$^{-۷}$ |
| نوجوانان/جوانان | مرد | ۱/۷۸×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۰۷۹ | ۲/۳۶×۱۰$^{-۷}$ |
| نوجوانان/جوانان | زن | ۱/۹۰×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۰۸۴ | ۲/۴۶×۱۰$^{-۷}$ |
| بزرگسالان | مرد | ۷/۹۹×۱۰$^{-۸}$ | ۰/۰۱۰۵ | ۱/۱۹×۱۰$^{-۶}$ |
| بزرگسالان | زن | ۱/۰۴×۱۰$^{-۷}$ | ۰/۰۱۲۱ | ۱/۳۶×۱۰$^{-۶}$ |

### ۵- شبیه‌سازی مونت‌کارلو و تحلیل حساسیت

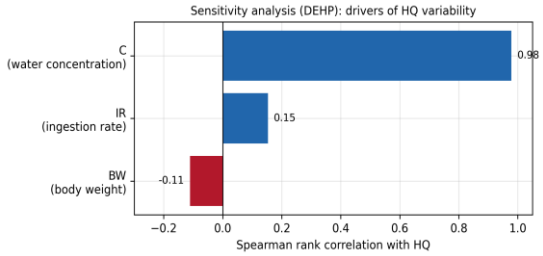
توزیع احتمالاتی شاخص خطر تجمعی برای هر گروه سنی و جنسی در تصوی شماره ۵، نمایش داده شده است؛ در تمامی گروه‌ها کل توده احتمال به‌مراتب کم‌تر از آستانه ۱ قرار دارد و احتمال تخطیِ HI از ۱ عملاً صفر (کم‌تر از ۰/۰۱ درصد) است. نمودارهای ستونی مقایسه‌ای ریسک غیرسرطان‌زا و سرطان‌زا به تفکیک سن و جنس در شکل شماره ۶، آمده‌اند. تحلیل حساسیت نشان داد غلظت آلاینده در آب مهم‌ترین محرک تغییر پذیری ریسک است (ρ اسپیرمن ≈ ۰/۹۸)، در حالی که نرخ مصرف آب و وزن بدن سهم بسیار کوچک‌تری داشتند؛ این یافته اولویت گسترش و استانداردسازیِ پایش غلظت را برجسته می‌سازد (تصویر شماره ۷).




**تصویر شماره ۵:** توزیع مونت‌کارلوی شاخص خطر تجمعی (HI) به تفکیک گروه سنی و جنس (خط‌چین: آستانه HI = ۱)




**تصویر شماره ۶:** مقایسه ریسک غیرسرطان‌زا (HI، HQ) و سرطان‌زا (ILCR مربوط به DEHP ) به تفکیک سن و جنس




**تصویر شماره ۷:** تحلیل حساسیت، سهم پارامترهای ورودی در تغییر پذیری ضریب خطر DEHP (همبستگی اسپیرمن)

## بحث

این مرور نشان داد که بر پایه ادبیات قابل بازیابی، غلظت فتالات در آب بسته‌بندی شده در سطح جهان عموماً پایین است (عموماً زیر یک تا چند میکروگرم بر لیتر برای بیش‌تر ترکیبات و کشورها)، با چند استثنای قابل توجه؛ مانند مقادیر بالای گزارش شده در پاکستان و تایلند (در ترکیب جهانی Luo و همکاران) و مقادیر بالای DEHP در برخی مطالعات اروپایی و خاورمیانه‌ای مرتبط با شرایط نگهداری بوده است(۵، ۱۵). ارزیابی ریسک احتمالاتیِ مبتنی بر مونت‌کارلو نشان داد که بر پایه مفروضات مدل، مواجهه با فتالات صرفاً از راه مصرف آب بسته‌بندی شده، تحت فرضیات متعارف، برای هیچ یک از گروه‌های سنی و جنسی به سطوح نگرانی غیرسرطان‌زا (HQ یا HI ≤ ۱) نزدیک نمی‌شود و ریسک سرطان‌زایی نیز در محدوده قابل قبول (کم‌تر از $۱۰^{-۴}$) و عمدتاً ناچیز است.



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

این پژوهش ادبیات موجود را از چند جنبه گسترش می‌دهد. نخست، برخلاف رویکرد قطعیِ Luo و همکاران (۲۰۱۸)، در این‌جا چارچوب کاملاً احتمالاتی مونت‌کارلو به‌کار رفت که تغییر پذیری و عدم قطعیت را به‌صراحت به برآورد ریسک منتقل می‌کند(۱۵). دوم، آب بسته‌بندی شده به‌طور اختصاصی از سایر منابع آب تفکیک شد. سوم و مهم‌ترین افزوده نسبت به مرورهای پیشین ریسک نه‌تنها برای بزرگسالان و کودکان، بلکه برای چهار گروه سنی (نوزادان، کودکان، نوجوانان/جوانان و بزرگسالان) و به تفکیک دو جنس برآورد شد و افزون بر مسیر غیرسرطان‌زا، ریسک سرطان‌زایی DEHP نیز کمّی‌سازی گردید. الگوی سنی مشاهده شده بیش‌ترین ریسک غیرسرطان‌زا در نوزادان و بیش‌ترین ریسک سرطان‌زا در بزرگسالان با انتظار مکانیستیک سازگار است. نوزادان به‌دلیل نسبت بالای مصرف به وزن بدن بیش‌ترین دوز روزانه به ازای واحد وزن را دریافت می‌کنند، در حالی که ریسک سرطان‌زا به مدت انباشت مواجهه در طول عمر وابسته است. تفاوت جزئی جنسیتی (ریسک اندکی بالاتر در زنان ) نیز عمدتاً بازتاب وزن بدن کم‌تر است. این الگو با مطالعاتی که ریسک فتالات را در گروه‌های حساس (نوزادان، مادران شیرده و زنان) بررسی کرده‌اند هم‌راستا است(۵، ۱۴، ۲۵).

در مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مرورهای پیشین، تفاوت‌های روش شناختی باید در نظر گرفته شود. میانگین تجمیعی DEHP در مطالعه حاضر (۱/۰۶ میکروگرم بر لیتر) با میانگین جهانی گزارش شده توسط Lou و همکاران برای آب بسته‌بندی شده در یک مرتبه بزرگی قرار دارد؛ با این حال مرور یاد شده داده‌ها را با رویکرد توصیفی و بدون مدل اثرات تصادفی ترکیب کرده بود، در حالی که مطالعه حاضر تنها آب بسته‌بندی شده تجاری را با متاآنالیز اثرات تصادفی تجمیع کرد(۱۵). متاآنالیز Vasseghian و همکاران به‌دلیل ورود هم‌زمان آب رودخانه، دریاچه، لوله‌کشی و بطری و بازه زمانی جستجوی متفاوت، غلظت‌های تجمیعی بالاتری گزارش کرده است؛ تفاوتی که بیش از آن‌که واقعی باشد، بازتاب تفاوت در ماتریس آب، دوره زمانی، معیارهای ورود و روش محاسبه ریسک است(۱۶). به‌همین‌ترتیب، برآوردهای منطقه‌ای ایران به‌دلیل تمرکز بر برندها و شرایط نگهداری محلی و تفاوت روش‌های تحلیلی (GC-MS در برابر HPLC)، دامنه وسیع‌تری از غلظت‌ها را پوشش می‌دهند(۷، ۱۷). از این رو مقایسه مستقیم مقادیر نقطه‌ای بدون توجه به این تفاوت‌ها می‌تواند گمراه کننده باشد و در این مقاله مقایسه‌ها به سطح «مرتبه بزرگی» و جهت‌گیری کلی ریسک محدود شده است. شایان ذکر است میانگین تجمیعی DEHP در این مطالعه به‌مراتب کم‌تر از مقدار رهنمود سازمان جهانی بهداشت برای DEHP در آب آشامیدنی (۸ میکروگرم بر لیتر) است(۳۴ و ۳۵).

نکته دیگر، توزیع جغرافیایی مطالعات وارد شده است. هیچ مطالعه واجد شرایطی از ایالات متحده، بخش عمده اروپای مرکزی و غربی یا استرالیا شناسایی نشد. این غیبت ترکیبی از دو عامل، نخست، کمبود مطالعات اندازه‌گیری فتالات در آب بسته‌بندی شده (و نه آب لوله‌کشی) در این کشورها در بازه جستجو و دوم، محدودیت پوشش استراتژی جستجوی این مرور (عدم جستجوی Scopus، Web of Science و Embase)، می باشد. بنابراین تعمیم یافته‌ها به «تمام جهان » باید با احتیاط انجام شود و دامنه «جهانی » در این مقاله صرفاً به معنای پوشش ۱۴ کشور از چهار قاره است.

ناهمگونی بسیار بالای مشاهده شده ($I^2$ >۹۹٪ ) با آنچه در تقریباً همه متاآنالیزهای پیشین فتالات در آب گزارش شده مطابقت دارد و بازتاب تفاوت‌های واقعی جغرافیایی، محیط‌های نظارتی، فرمولاسیون رزین PET، شیوه‌های نگهداری و روش‌شناسی تحلیلی است، و یک منبع غالب واحد نیست. این ناهمگونی دلیل مهمی برای تفسیر محتاطانه هر برآورد نقطه‌ای تجمیعی است و کارهای آینده باید تحلیل زیرگروه و متارگرسیون (بر

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

پایه دمای نگهداری، نوع رزین، منطقه درآمدی و سال انتشار) را در اولویت قرار دهند.

یافته مقادیر پیوسته پایین HI/HQ و ILCR نباید به‌عنوان اطمینان بخشی قطعی تفسیر شود. نخست، این ارزیابی تنها مسیر بلع و مجموعه معینی از فتالات‌های دارای دوز مرجع/ضریب شیب تثبیت شده را پوشش داد؛ مسیرهای پوستی/استنشاقی، سایر مشتقات (مانند DiBP، DINP)، و اثرات مخلوط فراتر از جمع پذیری ساده بررسی نشدند. دوم، چند مطالعه اصیل نشان داده‌اند که مهاجرت فتالات‌ها با افزایش دما و مدت نگهداری به‌طور چشمگیری بیش‌تر می‌شود؛ تأکید می‌شود که داده‌های حاصل از آزمایش‌های نگهداری در شرایط تشدید شده (دمای بالا و تابش مستقیم خورشید ) در متاآنالیز حاضر وارد نشده‌اند و تجمیع بر پایه شرایط متعارف عرضه و نگهداری بوده است، بنابراین مواجهه در بدترین شرایط نگهداری (مانند بطری رها شده در خودروی داغ) باید به‌عنوان سناریوی «بدترین حالت مواجهه » و نه استنباط مستقیم از نتایج متاآنالیز حاضر تفسیر شود و می‌تواند از برآوردهای مرکزی این مطالعه فراتر رود(۷، ۲۱). سوم، نگرانی اصلی سم‌شناختی فتالات‌ها به فعالیت مختل کنندگی غدد درون‌ریز در سطوحی مربوط است که ممکن است پایین‌تر از حدی باشد که ضرایب خطر مبتنی بر دوز مرجعِ متعارف ثبت می‌کنند، که محدودیتی مشترک با ارزیابی‌های پیشین را نشان می‌دهد. از این‌رو، پایین بودن HQ، HI و ILCR تنها به معنای پایین بودن ریسک بر پایه نقاط پایانی، دوزهای مرجع، ضرایب شیب موجود و مفروضات مدل است و نبودِ هر گونه پیامد بهداشتی، به‌ویژه اثرات مختل کنندگی غدد درون‌ریز در دوزهای پایین یا اثرات ترکیبی مخلوط فتالات‌ها، را اثبات نمی‌کند(۲۰، ۲۱).

*محدودیت‌ها*

شناسایی ادبیات بر جستجوی وب و منابع متن باز متکی بود، نه مستقیم و همزمانِ بانک‌های اطلاعاتی مشترک دانشگاهی (Scopus، Web of Science و Embase)؛ از این‌رو مجموعه مطالعات واجد شرایط در دنیای واقعی احتمالاً بزرگ‌تر است. برای بخشی از مطالعات تنها داده سطح چکیده یا مقادیر ارجاع شده در مرورهای ثانویه در دسترس بود، و انحراف معیار یا اندازه نمونه اغلب باید محافظه کارانه تقریب زده می‌شد. بنابراین سوگیری زبانی و انتشار در این مطالعه محتمل است. ارزیابی کیفیت با سیاهه امتیاز دهی ساختاریافته انجام شد؛ با این‌حال این ابزار اختصاصیِ مطالعات پایش آلاینده است و معادل ابزارهای استاندارد ارزیابی خطر سوگیری کارآزمایی‌ها و مطالعات اپیدمیولوژیک نیست. دامنه ریسک به مسیر بلع و به ترکیبات دارای مقادیر مرجع IRIS محدود بود. با توجه به این محدودیت‌ها، تکمیل جستجوی کامل بانک‌های اطلاعاتی و اجرای مجدد تحلیل روی مجموعه گسترش یافته، گام بعدی توصیه شده است. شبیه‌سازی مونت‌کارلو به‌صورت یک بعدی انجام شد و تغییر پذیری و عدم قطعیت به‌طور صریح از یکدیگر تفکیک نشدند. افزون بر این، ۱۴ داده از ۵۰ داده از جدول‌های مرورهای ثانویه استخراج شد که با وجود انجام تحلیل حساسیت، احتمال انتقال خطا را به‌طور کامل حذف نمی‌کند.

بر پایه ترکیب سیستماتیک ۲۶ مطالعه اصیل از ۱۴ کشور، غلظت فتالات در آب بسته‌بندی شده در سطح جهان عموماً پایین است و ارزیابی ریسک احتمالاتی مونت‌کارلو بر پایه مفروضات مدل و داده‌های در دسترس، ریسک غیرسرطان‌زا (HQ و HI کم‌تر از ۱ با احتمال خطای نزدیک به صفر) و ریسک سرطان‌زا (ILCR کم‌تر از حد قابل قبول) را برای همه گروه‌های سنی (نوزادان تا بزرگسالان) و هر دو جنس پایین برآورد کرد. این یافته با نتیجه‌گیری‌های قطعیِ مرورهای جهانی و منطقه‌ای پیشین سازگار است و از نظر روش شناختی آن‌ها را گسترش می‌دهد. با این حال، ناهمگونی بسیار بالا، افزایش غلظت‌ها در شرایط نامساعد نگهداری و پوشش محدود ادبیات، تفسیر محتاطانه این برآوردها را ضروری می‌سازد و یافته‌ها

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

به معنای نبود هر گونه پیامد بهداشتی نیستند. بر این اساس پیشنهاد می‌شود، پایش منظم و دوره‌ای فتالات‌ها در آب‌های بسته‌بندی شده توسط نهادهای نظارتی انجام شود، روش‌های نمونه‌برداری و آنالیز استانداردسازی و گزارش LOD/LOQ و شاخص‌های تضمین و کنترل کیفیت الزامی شود، شرایط و دمای نگهداری و عرضه بطری‌ها در زنجیره توزیع به‌دقت ثبت شود و مطالعات آینده هم در شرایط متعارف و هم در شرایط بدترین حالت نگهداری (دمای بالا و تابش خورشید) انجام شوند.

## سپاسگزاری

این مطالعه از نوع مرور سیستماتیک و متاآنالیز داده‌های منتشر شده است و نیازی به کد اخلاق برای کار با نمونه انسانی/حیوانی نداشت. نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

## References

1- 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(9): 534. PMID: 27530770

2- Keresztes S, Tatár E, Czégény Z, Záray G, Mihucz VG. Study on the leaching of phthalates from polyethylene terephthalate bottles into mineral water. Sci Total Environ 2013; 458-460: 451-458. PMID: 23688967

3- Xu X, Zhou G, Lei K, LeBlanc GA, An L. Phthalate esters and their potential risk in PET bottled water stored under common conditions. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(1): 141. PMID: 31878152

4- International Agency for Research on Cancer. Di(2-ethylhexyl) phthalate. In: Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC; 2000.

5- Santana J, Giraudi C, Marengo E, Robotti E, Pires S, Nunes I, et al. Preliminary toxicological assessment of phthalate esters from drinking water consumed in Portugal. Environ Sci Pollut Res Int 2014; 21(2): 1380-1390. PMID: 23900955

6- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Progress Toward Transforming the Integrated Risk Information System (IRIS) Program: A 2018 Evaluation. Washington, DC: National Academies Press; 2018.

7- Yousefi Z, Babanezhad E, Mohammadpour RA, Ala A. Concentration of phthalate esters in polyethylene terephthalate bottled drinking water in different storage conditions. J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28(167): 110-120.

8- Amiridou D, Voutsa D. Alkylphenols and phthalates in bottled waters. J Hazard Mater 2011; 185(1): 281-286. PMID: 20933324

9- Al-Saleh I, Shinwari N, Alsabbaheen A. Phthalates residues in plastic bottled waters. J Toxicol Sci 2011; 36(4): 469-478. PMID: 21804311

10- Le TM, Nguyen HMN, Nguyen VK, Nguyen AV, Vu ND, Yen NTH, et al. Profiles of phthalic acid esters (PAEs) in bottled water, tap water, lake water, and wastewater samples collected from Hanoi, Vietnam. Sci Total Environ 2021; 788: 147831. PMID: 34034168

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

11- Russo G, Laneri S, Di Lorenzo R, Neri I, Dini I, Ciampaglia R, et al. Monitoring of pollutants content in bottled and tap drinking water in Italy. Molecules 2022; 27(13): 3990.
12- Wang Y, Qian H. Phthalates and their impacts on human health. Healthcare (Basel) 2021; 9(5): 603. PMID: 34069956
13- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP), Silano V, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, et al. Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA J 2019; 17(12): e05838. PMID: 32626210
14- da Silva Costa R, Sainara Maia Fernandes T, de Sousa Almeida E, Tomé Oliveira J, Carvalho Guedes JA, Julião Zocolo G, et al. Potential risk of BPA and phthalates in commercial water bottles: a minireview. J Water Health 2021; 19(3): 411-435. PMID: 35290582
15- Luo Q, Liu ZH, Yin H, Dang Z, Wu PX, Zhu NW, et al. Migration and potential risk of trace phthalates in bottled water: a global situation. Water Res 2018; 147: 362-372. PMID: 30336375
16- Vasseghian Y, Alimohamadi M, Dragoi EN, Sonne C. A global meta-analysis of phthalate esters in drinking water sources and associated health risks. Sci Total Environ 2023; 903: 166846. PMID: 37673273
17- Mohammadi MJ, Farhadi M, Ghanbari S, Sepahvnand A, Dehvari M, Neisi M, et al. The concentration of phthalates in drinking water in Iran: a systematic review and meta-analysis. Toxicol Rep 2024; 12: 299-306. PMID: 38495472
18- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n71. PMID: 33782057
19- Montuori P, Jover E, Morgantini M, Bayona JM, Triassi M. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2008; 25(4): 511-518. PMID: 18348049
20- Saeed M, Sirajuddin, Niaz A, Shah A, Afridi HI, Rauf A. Fast voltammetric assay of water soluble phthalates in bottled and coolers water. Anal Methods 2010; 2(7): 844-850.
21- Zaater MF, Tahboub YR, Al Sayyed AN. Determination of phthalates in Jordanian bottled water using GC-MS and HPLC-UV: environmental study. J Chromatogr Sci 2014; 52(5): 447-452. PMID: 23744880
22- Jeddi MZ, Rastkari N, Ahmadkhaniha R, Yunesian M. Concentrations of phthalates in bottled water under common storage conditions: do they pose a health risk to children? Food Res Int 2015; 69: 256-265.
23- Zaki G, Shoeib T. Concentrations of several phthalates contaminants in Egyptian bottled water: effects of storage conditions and estimate of human exposure. Sci Total Environ 2018; 618: 142-150. PMID: 29127874
24- Abtahi M, Dobaradaran S, Torabbeigi M, Jorfi S, Gholamnia R, Koolivand A, et al.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]

Health risk of phthalates in water environment: occurrence in water resources, bottled water, and tap water, and burden of disease from exposure through drinking water in Tehran, Iran. Environ Res 2019; 173: 469-479. PMID: 30978555

25- Edjere O, Ibezute AC, Oghama OE. Distribution and health risk assessment of phthalate acid esters in bottled drinking water from selected brands in Delta State, Southern Nigeria. Int Res J Pure Appl Chem 2020; 21(7): 18-28.

26- Pourzamani H, Keshavarz M, Moazeni M, Heidari Z, Zarean M. Effect of common storage condition on the release of phthalate contaminants of bottled water in polyethylene terephthalate: a chemical analysis and human health risk assessment. Int J Environ Health Eng 2020; 9(1): 12.

27- Esteki F, Karimi H, Moazeni M, Esfandiari Z, Zarean M, Pourzamani H. Risk assessment of phthalate compounds in bottled water consumed in Isfahan, Iran. J Food Qual Hazards Control 2021; 8(2): 66-70.

28- Wang C, Huang P, Qiu C, Li J, Hu S, Sun L, et al. Occurrence, migration and health risk of phthalates in tap water, barreled water and bottled water in Tianjin, China. J Hazard Mater 2021; 408: 124891. PMID: 33360700

29- Xue X, Su Y, Su H, Fan D, Jia H, Chu X, et al. Occurrence of phthalates in bottled drinks in the Chinese market and its implications for dietary exposure. Molecules 2021; 26(19): 6054.

30- Mehraie A, Shariatifar N, Arabameri M, Moazzen M, Mortazavian AM, Sheikh F, et al. Determination of phthalate acid esters (PAEs) in bottled water distributed in Tehran: a health risk assessment study. Int J Environ Anal Chem 2024; 104(10): 2417-2431.

31- Phillips LJ, Moya J. Exposure factors resources: contrasting EPA's Exposure Factors Handbook with international sources. J Expo Sci Environ Epidemiol 2014; 24(3): 233-243. PMID: 23632979

32- Niknejad H, Saeedi R, Hosseini SA, Abedi Sarvestani R, Abtahi M, Hesami Arani M, et al. Health risk assessment of heavy metals in drinking water: a case study in western cities of Mazandaran province, Iran. Int J Environ Anal Chem 2024; 104(18): 7123-7138.

33- Niknejad H, Ala A, Ahmadi F, Mahmoodi H, Saeedi R, Gholami-Borujeni F, et al. Carcinogenic and non-carcinogenic risk assessment of exposure to trace elements in groundwater resources of Sari city, Iran. J Water Health 2023; 21(4): 501-513. PMID: 37119150

34- US Environmental Protection Agency. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition (EPA/600/R-09/052F). Washington, DC: US EPA; 2011.

35- World Health Organization. Guidelines for Drinking-water Quality. 4th ed. Geneva: WHO; 2011.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03 ]