

## ZNANSTVENO MIŠLJENJE

### Znanstveno mišljenje o prisutnosti ftalata u hrani

Radna grupa za donošenje znanstvenog mišljenja o ftalatima u hrani

(Zahtjev HAH – Z – 2014 - 4)

Usvojeno 2. prosinca 2014.

#### ČLANOVI RADNE GRUPE

- prof. dr. sc. Dinko Puntarić, dr. med., Medicinski fakultet, Osijek
- prof. dr. sc. Jasna Bošnjir, Zavod za javno zdravstvo „Andrija Štampar“, Zagreb
- prof. dr. sc. Mladen Šercer, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zagreb
- dr. sc. Mario Ščetar, Prehrambeno – biotehnološki fakultet, Zagreb
- dr. sc. Nino Dimitrov, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

#### KOORDINATORI IZ HAH-a

- Danijela Stražanac, dipl. ing.
- Leonard Matijević, mag. nutr.

## SAŽETAK

Ftalati (diesteri ftalatne kiseline) kemijski su spojevi, koji se prvenstveno koriste kao plastifikatori ili omekšavala, tj. u svrhu poboljšanja savitljivosti različitih vrsta plastika. Njihova prisutnost je otkrivena u prehrambenim proizvodima u koje dopijevaju migracijom iz okoline. Tijekom zadnjih desetak godina, ftalati su u fokusu svjetske javnosti zbog mogućih štetnih učinaka kako na okoliš, tako i na ljudsko zdravlje. Ftalati mogu imati toksičan učinak na jetru, bubrege i reproduktivni sustav te mogu djelovati kao endokrini disruptori. Također, mogu oštećivati respiratorni sustav, uzrokujući astmu i rinitis te štetno djelovati na kožu. U Republici Hrvatskoj do sada nije bilo provedeno istraživanje ovakvog obujma koje je istraživalo prisutnost ftalata, napose u krutoj hrani te je ovo prvo takve vrste. Za potrebe ovog znanstvenog mišljenja ftalati su u hrani određivani primjenom vezanog sustava plinske kromatografije i spektrometrije masa (GC-MS). Ukupno je bilo analizirano 43 uzorka različitih prehrambenih proizvoda na prisutnost 7 različitih ftalata. U 14 uzoraka je utvrđena prisutnost barem jednog ftalata te je slijedom toga napravljena procjena rizika koja je uključivala izračun izloženosti ftalatima putem prehrane te usporedbu s postavljenim TDI vrijednostima za pojedine ftalate. Kako su se sve vrijednosti izloženosti kretale unutar TDI vrijednosti, zaključeno je da ne postoji potencijalan rizik utjecaja ftalata na zdravlje ljudi u ispitivanim uzorcima ove studije.

**KLJUČNE RIJEČI:** ftalati, endokrini disruptori, GC-MS, TDI vrijednosti, procjena rizika

## SUMMARY

Phthalates (diesters of phthalic acid) are chemical compounds, which are primarily used as plasticizers or softeners, i.e. to improve the flexibility of different types of plastics. Their presence has been detected in foodstuffs which are due to migration from the environment. Over the last decade, phthalates have been in the focus of world public because of potential adverse effects on both the environment and on human health. Phthalates can have a toxic effect on the liver, kidneys and reproductive system and can act as endocrine disruptors. Also, they can damage the respiratory system, causing asthma and rhinitis and can cause adverse effects on the skin. In Croatia, there has been no research conducted with such a volume that investigated the presence of phthalates, particularly in solid food and this is the first of its kind. For the purposes of this scientific opinion phthalates in food were determined using coupled gas chromatography and mass spectrometry (GC-MS). In total, 43 samples of different food products were analyzed for the presence of 7 different phthalates. In 14 samples at least one phthalate was presented and consequently, a risk assessment was conducted which included the calculation of exposure to phthalates through diet and comparison with set TDI values for individual phthalates. As the value of all exposures ranged within TDI values, it is concluded that there is no potential risk impact of phthalates on human health in the examined samples of this study.

**KEY WORDS:** phthalates, endocrine disruptors, GS-MS, TDI values, risk assessment

*ZAHVALE*

Hrvatska agencija za hranu zahvaljuje svim članovima Radne skupine na doprinosu u izradi ovog znanstvenog mišljenja

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	2
SUMMARY .....	3
POZADINA SLUČAJA .....	7
UVOD .....	7
PROCJENA RIZIKA .....	9
1. Identifikacija opasnosti .....	9
1.1. Ftalati .....	9
1.2. Primjena ftalata.....	11
1.3. Utjecaj ftalata na okoliš.....	12
1.4. Zakonodavni okvir .....	13
2. Karakterizacija opasnosti .....	16
2.1. Toksikokinetika ftalata .....	16
2.2. Oralna toksičnost.....	17
2.3. Kronična toksičnost .....	17
2.4. Uloga PPAR $\alpha$ .....	18
2.5. Spolni i razvojni efekti.....	20
2.6. Razvojni učinci ftalata u životinja.....	22
2.6.1. Perinatalna izloženost .....	22
2.6.2. Prenatalna izloženost .....	23
2.7. Studije na ljudima .....	24
2.8. Karcinogenost.....	26
2.8.1. Tumori jetre.....	26
2.8.2. Ostale tumorske lokacije .....	27
2.9. Tolerirani dnevni unosi (TDI) za pojedine ftalate.....	28
3. Procjena izloženosti .....	30
3.1. Izvori izloženosti ftalatima.....	30
3.2. Izvori ftalata u hrani .....	32
3.2.1. PVC cijevi i tube.....	32
3.2.2. Polimerni filmovi kao ambalaža za pakiranje hrane .....	32
3.2.3. PVC brtve u metalnim poklopcima za staklenke .....	32
3.2.4. Tinte za ispis.....	33
3.2.5. Papirnata i kartonska ambalaža .....	33

3.2.6.	PVC rukavice .....	33
3.2.7.	Aluminijske folije .....	34
3.2.8.	Premazi u kuhinjskom posuđu.....	34
3.2.9.	Poli(etilen-tereftalat) (PET) .....	34
3.3.	Opis istraživanja .....	35
3.4.	Opis analitičke metode .....	36
3.5.	Analitički rezultati .....	37
3.6.	Prehrambene navike .....	41
3.7.	Rezultati procjene izloženosti .....	43
4.	Karakterizacija rizika .....	48
ZAKLJUČCI .....		51
PREPORUKE .....		52
LITERATURA (REFERENCE) .....		53
DODATAK .....		65

## POZADINA SLUČAJA

Kako u Republici Hrvatskoj do sada nije bilo provedeno veće znanstveno istraživanje o prisutnosti ftalata u hrani, na inicijativu Hrvatske agencije za hranu, a u suradnji s ZZJZ „Dr. Andrija Štampar“, 2012. godine je provedeno „Istraživanje prisutnosti ftalata u hrani“ gdje su se ispitivale razne vrste napitaka. Pošto je istraživanje pokazalo da napitci, pakirani u plastičnu ambalažu, sadrže određene analizirane ftalate, ukazala se potreba za daljnjim istraživanjem koje će uključiti i analize na krutoj hrani. Stoga je na 27. sjednici Znanstvenog vijeća Hrvatske agencije za hranu, održanoj 25. veljače 2013. godine, donesena odluka o formiranju Radne grupe za izradu znanstvenog mišljenja o prisutnosti ftalata u hrani. Početkom 2014. godine, također u suradnji s ZZJZ „Dr. Andrija Štampar“, proveden je i drugi dio istraživanja koji je uključivao, prethodno spomenute, analize krute hrane te mlijeko.

Znanstveno mišljenje je izrađeno na temelju rezultata dobivenih drugim dijelom istraživanja na krutoj hrani i mlijeku, kao i na temelju ostalih stručnih i znanstvenih referenci, a donosi ga radna grupa, sukladno Zakonu o hrani (2013) te Pravilniku o izdavanju znanstvenog mišljenja i pružanju znanstvene i tehničke pomoći (2009), Članak 3. Stavak 3.

## UVOD

Ftalati (diesteri ftalatne kiseline) su organski lipofilni spojevi, koji se prvenstveno koriste kao plastifikatori ili omekšavala, tj. u svrhu poboljšanja savitljivosti različitih vrsta plastika. Drugim riječima, već više od 100 godina, koriste se u velikom broju različitih proizvoda, kao što su razni ambalažni materijali, lijekovi, kozmetički proizvodi, parfemi, građevinarski materijali, boje, ljepila, dječje igračke i medicinska oprema napravljena od poli(vinil-klorid)-a (PVC-a) (Zeman i sur., 2012). Svake godine, oko milijun tona ftalata se proizvede u Zapadnoj Europi, gdje su najzastupljeniji: di-(2-etilheksil) ftalat (DEHP), diisonil ftalat (DiNP) te diizodecil ftalat (DiDP) (Fierens i sur. 2012). Budući da ftalati nisu

kemijski vezani za proizvode kao što su PVC, mogu se lako otpustiti u okoliš ili hranu izravnim otpuštanjem, migracijom, isparavanjem, ispiranjem ili oštećenjima iz materijala u kojima se koriste. Shodno tome, ftalati kontaminiraju vanjski okoliš i prehrambeni lanac te u današnje vrijeme spadaju u sveprisutne okolišne kontaminante. Kao rezultat toga, opća populacija je široko i kontinuirano izložena ftalatima (Sioen i sur. 2012).

Tijekom zadnjih desetak godina, ftalati su u fokusu svjetske javnosti zbog mogućih štetnih učinaka kako na okoliš, tako i na ljudsko zdravlje. Ftalati mogu imati toksičan učinak na jetru, bubrege i reproduktivni sustav te mogu djelovati kao endokrini disruptori. Također mogu oštećivati respiratorni sustav, uzrokujući astmu i rinitis te štetno djelovati na kožu (Sioen i sur. 2012; Fierens i sur. 2012).

Ljudi su najizloženiji ftalatima putem hrane, zatim slijedi izloženost udisanjem prašine i zraka. Tijekom zadnjih 30-ak godina, mnogobrojne studije su se bavile temom prisutnosti ftalata u hrani i ambalažnim materijalima kao glavnom izvoru izloženosti ftalatima. Iz tog razloga, za pojedine ftalate su određeni tolerirani dnevni unosi (TDI, *engl. Tolerable daily intake*).

Na području Europske unije, u procjeni rizika od ftalata, glavnu riječ ima Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA, *engl. European Food Safety Authority*) koja je napravila procjenu rizika i uspostavila TDI vrijednosti za sljedeće ftalate, koji su analizirani i u sklopu ovog znanstvenog mišljenja: benzilbutil ftalat (BBP), dietilheksil ftalat (DEHP), diizodecil ftalat (DIDP), diizononil ftalati (DINP) te dibutil ftalat (DBP) (EFSA 2005a, 2005b, 2005c, 2005d, 2005e). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, *engl. World Health Organization*) je napravila procjenu rizika za dietil ftalat (DEP) te donijela TDI vrijednost. Jedino za dioktil ftalat (DNOP), koji je također analiziran u sklopu ovog znanstvenog mišljenja, ne postoje TDI vrijednosti.

Uz TDI vrijednosti, postoji niz zakonskih ograničenja po pitanju primjene i dozvoljenih količina ftalata, kako u predmetima za opću uporabu, tako i u prehrambenim proizvodima, no više o tome biti će obrađeno u poglavlju 1.4. *Zakonodavni okvir*.

Kako u Republici Hrvatskoj (RH) nije do sada provedeno veće istraživanje o prisutnosti ftalata u hrani, izuzev jednog istraživanja manjeg obujma koje je proveo ZZJZ „Dr. Andrija Štampar“ 2005.



godine, a također nije istraživana niti veza između količine ftalata u hrani i prehrambenih navika, stoga je Hrvatska agencija za hranu inicirala istraživanje koje će se baviti tom problematikom.

U skladu s temeljima procjene rizika, ovo znanstveno mišljenje usmjereno je na 7 ftalata koji su bili obuhvaćeni u analizama koje su provedene u RH. Procjena rizika je provedena kombinirajući podatke o koncentraciji ftalata u analiziranim vrstama hrane s podacima o prehrambenim navikama stanovništva RH, tj. utrošenim količinama određenih namirnica. Na taj način je procijenjena izloženost na odabrane ftalate te su rezultati uspoređeni s TDI vrijednostima.

## PROCJENA RIZIKA

### 1. Identifikacija opasnosti

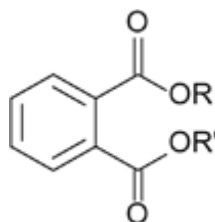
#### 1.1. Ftalati

Iako se nazivaju esterima ftalne kiseline (1,2 benzen dikarboksilne kiseline), ftalati se dobivaju esterifikacijom ftalnog anhidrida s dugolančanim alkoholima (C7-C10) (Earls i sur., 2003). Ukoliko su dvije esterske skupine vezane u *meta* i *para* položaju na aromatskom prstenu, nazivaju se izoftalatima ili tereftalatima. U slučaju kada su dvije esterske grupe u *orto* položaju na aromatskoj jezgri 1,2 benzendikarboksilne kiseline, nazivaju se esterima ftalne kiseline. Dvije alkilne skupine mogu biti slične ili različite; mogu biti razgranate ili nerazgranate; mogu sadržavati aromatske zamjene, npr. butil benzil ftalat (BBP) ili druge funkcionalne skupine (**Slika 1**).

Potrošači vrlo često zamjenjuju polimer poli(etilen-tereftalat) – PET s esterima ftalne kiseline - omekšavalima. Iako PET polimer i omekšavalo – ftalat imaju slične nazive, ove tvari su potpuno

kemijski različite. PET polimer se ne smatra ortoftalatom i ne zahtjeva primjenu ftalata niti bilo kojih drugih omekšavala u postupku proizvodnje i prerade (Enneking, 2006).

Neka od svojstava ftalata koji su se analizirali u sklopu ovog istraživanja, dani su u **Tablici 1**.



**Slika 1** Opća strukturna formula ftalata

**Tablica 1** Svojstva ftalata (Cao XuL, 2010)

Ftalati	CAS broj	Formula	Gustoća (g/ml)	Točka vrelišta (°C)	Točka tališta (°C)	Topljivost u vodi (mg/l) na 25°C
DEHP (di-2-etilheksil ftalat)	117-81-7	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	0,985	384	-47	0,159
DBP (di-n-butil ftalat)	84-74-2	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	1,043	340	-35	9,9
BBP (benzil butil ftalat)	85-68-7	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	1,119	370	-35	3,8
DINP (di-izo-nonil ftalat)	68515-48-0; 28553-12-0	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>	0,972	370	-50	3,08 x 10 <sup>-4</sup>
DIDP (di-izo-decil ftalat)	68515-49-1; 26761-40-0	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	0,966	400	-50	3,81 x 10 <sup>-5</sup>
DNOP (di-n-oktil ftalat)	117-84-0	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	0,985	390	-25	2,49 x 10 <sup>-3</sup>
DEP (dietil ftalat)	84-66-2	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	1,232	295	-40,5	591

## 1.2. Primjena ftalata

Današnji način života teško je zamisliti bez korištenja proizvoda od plastike, koji kao takvi, prate čovjeka tijekom cijelog njegova životnog vijeka, počevši već od rođenja (Brooke i sur., 1991; WHO, 1997; Peterson i Breindahl, 2000). Od davne 1862. godine, kada je započela proizvodnja plastičnih masa, sama se tehnologija njihove proizvodnje znatno promijenila. Sukladno tome, danas se u procesu proizvodnje plastike, radi dobivanja njenih boljih i novih svojstava dodaju različita sredstva: omekšivači – plastifikatori, punila, stabilizatori i pigmenti. Unazad nekoliko desetaka godina najčešće korišteni plastifikatori su upravo ftalati – esteri ftalne kiseline (od čega 50% otpada na DEHP) koji plastici daju potrebnu elastičnost i mekoću.

Općenito, ftalati pripadaju skupini industrijskih kemikalija, a u različitim oblicima moguće ih je pronaći u predmetima opće uporabe. Najviše se primjenjuju kao omekšavala ili agensi tehničke potpore u plastici [najčešće za poli(vinil-klorid), PVC], kao adhezivi, otapala za parfeme, dodaci u lakovima za kosu i lubrikantima te kao repelenti (Schechter i sur., 2013). Udio ftalata u plastičnom proizvodu može iznositi i do 45% njegove ukupne težine, ovisno o vrsti i namjeni samog proizvoda (Peakall, 1975; Brooke i sur., 1991; WHO, 1997; Bouma i Schakel, 2002).

Jedno od bitnih svojstava ftalata, koje određuje njihovu primjenu, je molekulska masa. Ftalati visoke molekulske mase DEHP, DINP i DIDP koriste se uglavnom za mekšanje PVC-a. Ftalati niske molekulske mase DEP, DBP i BBP imaju funkciju otapala u predmetima široke potrošnje (Cao XuL, 2010). Najviše se primjenjuju u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji. DEP se koristi kao sredstvo za fiksaciju mirisa ili nosač u proizvodnji aroma, parfema te u lijekovima s produljenim otpuštanjem (Clark i sur., 2011). Od ostalih niskomolekulskih ftalata treba spomenuti i dimetil ftalat (DMP). DMP se najviše primjenjuje za stabilizaciju i razrjeđivanje organskih peroksida kod transporta i skladištenja (Clark i sur., 2011).

Iako postoji veliki broj ftalata, samo neki od njih proizvode se masovno, na razini industrijske proizvodnje. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procijenila je da se godišnja industrijska proizvodnja ftalata približila iznosu od 8 milijuna tona (Wenzl, 2009).

### 1.3. Utjecaj ftalata na okoliš

Ovakva industrijska hiperprodukcija dovela je do značajnijeg opterećenja okoliša ftalatima. Huber sa suradnicima (1996) procijenio je da količina primijećenih ftalata u okolišu iznosi oko 1,8% od njihove ukupne godišnje proizvodnje.

U svim poljima ljudske djelatnosti bilježi se stalni porast uporabe plastične ambalaže, slijedom čega raste i udio plastike u ukupnom krutom otpadu, približnim tempom od 1% godišnje. Plastični kruti otpad, posebice onaj koji se odnosi na plastičnu prehrambenu ambalažu, predstavlja danas veliki problem, prije svega zbog volumena, ali i zbog relativne nerazgradivosti (Brooke i sur., 1991; WHO, 1997; Puntarić i sur., 2000; Bouma i Schakel 2002; Ozaki i sur., 2002). Novija istraživanja pokazala su, naime, kako se plastika odložena kao kruti otpad, izložena meteorološkim prilikama (suncu, kiši, snijegu itd.), premda sporo, ipak razgrađuje. Pri tome se iz plastičnih proizvoda otpuštaju plastifikatori, prvenstveno ftalati. Otpuštanje ftalata u hranu i okoliš vezano je za njihova fizikalno-kemijska svojstva. Ftalati su postojani pri visokim temperaturama, a razgrađuju se kada su izloženi sunčevom zračenju. U uvjetima aerobne mikrobne aktivnosti, vrlo lako se metaboliziraju (Wenzl, 2009). Topljivost u vodi uvjetovana je njihovom strukturom. Ftalatni esteri s kratkom alkilnom skupinom, kao što je metilna, imaju svojstvo izraženije topljivosti u vodi. Ftalati s dugim alkilnim lancima (kao što je DEHP) i aromatskim jezgrama u pokrajnjim lancima, lipofilnog su karaktera i netopivi su u vodi. Upravo zbog niske topljivosti u vodi, mogu se apsorbirati u okoliš na organske materije, sediment i humus odakle dospijevaju u podzemne vode (Vidić-Štrac, 2008), a putem njih i u vodu namijenjenu ljudskoj uporabi (WHO 1997; Autian, 1973; Kluwe, 1982). Problem zbrinjavanja plastičnog otpada biva još i veći ima li

se na umu kako se njegovim nepravilnim spaljivanjem može potaknuti nastajanje drugih opasnih spojeva kao što su dioksini (dibenzodioksini i dibenzofurani) (Puntarić, 2000; Mihovec-Grdić, 2002). Utjecaj atmosferilija na materijale i predmete u kojima su dodani ftalati, uglavnom će rezultirati njihovim otpuštanjem što može predstavljati rizik za ljudsko zdravlje.

#### 1.4. Zakonodavni okvir

Uporaba i primjena ftalata kao omekšavala ili kao agensa tehničke potpore u materijalima i predmetima koji dolaze u neposredan dodir s hranom, pripada harmoniziranom području legislative. U Republici Hrvatskoj (RH) ona je regulirana Zakonom o materijalima i predmetima koji dolaze u neposredan dodir s hranom (2014), odnosno Uredbom Komisije (EU) br. 10/2011 od 14. siječnja 2011. o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom, koja je izravno preuzeta citiranim Zakonom (2014). Navedena Uredba (10/2011) također prepoznaje ograničenja u pogledu ostatnog sadržaja na površini koji dolazi u dodir s hranom (QMA) te ograničenja u pogledu specifične migracije (SML, *engl. Specific Migration Limit*), koja se odnosi na uporabu i primjenu ftalata u materijalima i predmetima koji se mogu koristiti za jednokratnu ili višekratnu uporabu, za neposredan dodir s masnom ili nemasnom hranom. Nadalje navedena ograničenja odnose se i na primjenu i uporabu ftalata koji se koriste kao omekšavalo u materijalima i predmetima za jednokratnu uporabu koji dolaze u dodir s nemasnom hranom, osim za hranu za dojenčad i malu djecu u skladu s Direktivom 2006/141/EZ ili prerađenu hranu na bazi žitarica i hranu za dojenčad i malu djecu u skladu s Direktivom 2006/125/EZ. U **Tablici 2** (Hoekstra i sur., 2011) navedena su pojašnjenja Uredbe (10/2011), vezana za ispitivanje ftalata u materijalima i predmetima koji dolaze u neposredan dodir s hranom.

**Tablica 2** Pojašnjenje ispitivanja kritičnih parametara „klasičnih ftalata“ za kontrolu prema zahtjevima legislative (Hoekstra i sur., 2011)

Ref. br.	Tvar	SML	QM	Parametar za kontrolu u <b>jednokratnim</b> materijalima koji dolaze u kontakt s hranom <sup>1</sup>			Parametar za kontrolu u <b>višekratnim</b> materijalima koji dolaze u kontakt s hranom			Granična vrijednost u masnoj modelnoj otopini <sup>2</sup>
				Masna hrana	Hrana za dojenčad	Bezmasna hrana	Masna hrana	Bezmasna hrana	Hrana za dojenčad (bezmasna)	
159 74560	Ftalna kiselina, benzil butil ester (BBP)	30	0,1	QM		SML	SML			30-150
283 74640	Ftalna kiselina, bis(2-etilheksil) ester (DEHP)	1,5	0,1	QM			QM	SML		n.r.
157 74880	Ftalna kiselina, dibutil ester (DBP)	0,3	0,05 <sup>3</sup>	QM			QM	SML		n.r.
728 75100	Ftalna kiselina, diester s C8-C10 (DINP)	9 <sup>4</sup>	0,1	QM		SML	SML			9-45

729 75105	Ftalna kiselina, diester s C9- C11 (DIDP)	9	0,1	QM	SML	SML	9-45
--------------	---	---	-----	----	-----	-----	------

<sup>1</sup>Staklena ambalaža sa poklopcem koji sadrži omekšavalo (staklenke s poklopcem) podrazumijeva se ambalažom za jednokratnu uporabu; <sup>2</sup>Uzimajući u obzir redukcijski faktor za masnu hranu ili modelnu otopinu D; kada se primjenjuje modelna otopina D 50 vol.% etilni alkohol redukcijski faktor moguće je zanemariti; <sup>3</sup>Dopušteno za primjenu i uporabu samo u poliolefinima; <sup>4</sup>SML(T) ukupna (zbrojna vrijednost) specifična migracija DiNP i DiDP-a; n.r. nije relevantno; SML – ograničenje u pogledu specifične migracije; QM- ostatni sadržaj na površini koja dolazi u dodir s hranom;

Kao što je vidljivo iz **Tablice 2**, za određivanje ftalata iz materijala i predmeta koji dolaze u neposredan dodir s hranom vrlo je važno jesu li ftalati u materijalu prisutni u obliku agensa tehničke potpore ili kao omekšavalo jer će to bitno utjecati na odabir analitičke tehnike za njihovo kvantitativno određivanje.

## 2. Karakterizacija opasnosti

### 2.1. Toksikokinetika ftalata

Ftalati se u pravilu vrlo brzo apsorbiraju i eliminiraju nakon oralne konzumacije. Oni se ne bioakumuliraju, tj. ne nakupljaju u tijelu. Diesteri se brzo razgrade u monoestere u probavnom traktu (Albro i Thomas, 1973). Monoesteri se općenito smatraju odgovornim za razne toksične učinke, a mogu se dodatno razgraditi u oblik *orto*-fosfat ftalata s dužim bočnim lancima (4 ugljikova atoma ili duže) i podliježu oksidativnom metabolizmu. Različiti metaboliti mogu biti prisutni kao slobodni i nepromijenjeni ili konjugirani s glukuronskom kiselinom. Ftalati i njihovi metaboliti niskih molekulskih masa se izlučuju urinom. Ftalati sa srednjom ili visokom molekulskom masom, kao DEHP i DINP se izlučuju također urinom, ali i fecesom.

Metabolički putovi ftalata i njihovih metabolita koji se izlučuju urinom su dobro poznati za neke ftalate, ali podaci za metaboličku distribuciju u tijelu i ostalim bioloških tekućinama (žuč, krv, slina), uključujući i majčino mlijeko, su ograničeni. U odnosu na urin, majčino mlijeko može sadržavati više hidrofobnih ftalata, kao što su DBP i dugolančani DEHP te DINP, kao i njihove monoesterske metabolite (Frederiksen i sur. 2007). Monoesteri su najobilniji metaboliti ftalata nižih molekularnih masa, a oksidacijski metaboliti su najobilniji metaboliti ftalata većih molekulskih masa. Prema tome, oksidativni metaboliti su poželjni biomarkeri za DINP i DEHP. Prijašnjim studijama biomonitoringa nedostajala je osjetljivost, prije nego što su identificirani oksidativni metaboliti.



Brzina *in vivo* dermalne apsorpcije općenito se smanjuje kako se povećava molekulska masa (Elsisi i sur., 1989).

Posebnu pažnju treba obratiti na metabolizam ftalata kod djece s obzirom na njihov stupanj razvoja (starost). Prema istraživanjima koje je 2006. godine provela Njemačka federalna agencija za zaštitu okoliša, metaboliti DEHP-a mogu se pronaći u urinu gotovo svakog djeteta u Njemačkoj (Becker i sur., 2009). Od 599-oro ispitivane djece u 1,5% slučajeva pronađene su koncentracije metabolita ftalata u koncentracijama koje mogu imati nepovoljni zdravstveni učinak.

## **2.2. Oralna toksičnost**

Najveći broj ftalata ima vrlo nisku akutnu oralnu toksičnost, a dialil ftalat je najtoksičniji (NICNAS, 2008). Oni su slabi iritansi kože i očiju te općenito nisu ili su slabi kožni senzibilizatori. Obično nisu genotoksični kod standardnih genotoksičnih ispitivanja. Većina laboratorijskih istraživanja toksičnosti ftalata u životinja je usmjerena na kronične učinke, pogotovo reproduktivnu i razvojnu toksičnost, kancerogenost i kroničnu toksičnost organa. Međutim, nisu svi učinci na zdravlje povezani sa svim ftalatima (CPSC, 2010).

## **2.3. Kronična toksičnost**

Nekoliko ftalata je testirano u studijama s ponavljajućim dozama u hrani za životinje. Osam ftalata (DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP, DNOP, DINP i DEHP) bilo je testirano u subkroničnim studijama, a pet je testirano u dvogodišnjim biotestovima. Svih osam ftalata je bilo povezano s učincima na jetru. Učinci uključuju povećanu težinu jetre, peroksisomsku proliferaciju i histopatološke učinke. Nisu svi od tih učinaka vezani za sve ftalate. Ostale česte „mete“ toksičnosti ftalata su bubrezi (7/8), testisi (4/8) te u manjoj mjeri štitnjača (2/8) (CPSC, 2010).

## 2.4. Uloga PPAR $\alpha$

Aktivacija *alfa* izoforme peroksisomnim proliferatorom – aktiviranog receptora (PPAR $\alpha$ -a) i indukcija peroksisomne proliferacije u štakora i miševa su karakteristika mnogih ftalata. PPAR $\alpha$  je nuklearni receptor (protein) koji uzrokuje pleiotropske odgovore u glodavaca, uključujući i povećani metabolizam lipida, povećanu hepatocelularnu proliferaciju i smanjenu hepatocelularnu apoptozu. Za PPAR $\alpha$  se vjeruje da igra središnju ulogu u hepatokarcinogenezi ftalata, kao i za druge toksikološke učinke. Peroksisomna proliferacija može se ispitati mikroskopski, pomoću povećanja broja i gustoće peroksisoma ili biokemijski, pomoću povećanja u peroksisomnoj  $\beta$ -oksidaciji, koja se obično mjeri kao aktivnost palmitoil – CoA oksidaze (CPSC, 2010).

Mnogi, ali ne svi, od toksikoloških učinaka DINP-a u životinja, vjerojatno su posredovani PPAR $\alpha$  nuklearnim receptorima. DINP također aktivira PPAR $\gamma$ , iako je značaj PPAR $\gamma$  aktivacije uglavnom nepoznat (Peraza i sur., 2006).

Postoji znatna količina podataka koja upućuje da je aktivacija PPAR $\alpha$  potrebna za pleiotropni učinak u jetre glodavaca koji uključuju hepatomegaliju, povećanu proliferaciju stanica, peroksisomnu proliferaciju i hepatocelularne novotvorine (Ashby i sur., 1994; CPSC 2001; Klaunig i sur., 2003). Načelni dokaz o ulozi PPAR $\alpha$  je da ti učinci nisu uočeni kod PPAR $\alpha$ -nul miševa (Lee i sur., 1995; Peters i sur., 1997a; 1997b; Ward i sur., 1998; Hays i sur., 2005). Nedavno je, međutim, kancerogeni način djelovanja neovisan o PPAR $\alpha$  predložen za DEHP (Ito i sur., 2007).

Ostali toksični efekti imali su smanjenu ozbiljnost ili su bili odgođeni u PPAR $\alpha$ -nula miševa, uključujući učinke u bubrezima i testisima (Ward i sur., 1998). Neki učinci na jetru, prvenstveno spongioza jetre [degenerativna lezija štakora i japanskih medaka riba (*lat. Oryzias latipes*)], može biti neovisna o PPAR $\alpha$ . Povećana incidencija spongioza jetre je prijavljena u štakora kronično izloženih brojnim spojevima, uključujući citotoksične, ali i negenotoksične karcinogene, ne-karcinogene spojeve, PPAR $\alpha$  agoniste, i spojeve koji nisu PPAR $\alpha$  agonisti. Prema tome, odnos strukture i aktivnosti pokazuje da se spongioza jetre javlja neovisno od peroksisomne proliferacije (CPSC, 2010).

Nasuprot tome, DEHP inducira malformacije u obje vrste miševa, i u PPAR $\alpha$ -nula miševa i miševa divljeg tipa kod perinatalne izloženosti (Peters i sur. 1997c). Uloga PPAR $\alpha$  u uzrokovanju malformacija slijedeći perinatalnu izloženost, a što rezultira "ftalat sindromom", nije analizirana kod PPAR $\alpha$ -nula modela. Međutim, odnosi strukture i aktivnosti ukazuju na to da su ti učinci također neovisni od PPAR $\alpha$  (CPSC, 2010).

Pri pregledu studija za osam ftalata, pet je moglo izazvati peroksisomne proliferacije u štakora. DMP i DEP bili su negativni. DNOP je izazvao minimalnu peroksisomnu proliferaciju u štakora nakon izlaganja visokim dozama i dugotrajnoj izloženosti. Međutim, samo DEHP, DINP i DIDP su bili sposobni inducirati peroksisomne proliferacije za 10 puta ili više. Drugi testirani ftalati izazivali su induciranu peroksisomnu proliferaciju manje od 5 puta (CPSC, 2010).

Sposobnost aktiviranja PPAR $\alpha$  kod miševa ili ljudi ispitana je *in vitro* (Bility i sur., 2004). Zanimljivo je napomenuti da monobutil ftalat (monoester butil benzil ftalata) inducira PPAR $\alpha$  u miševa za više od 10 puta, dok je on bio slab induktor peroksisomne proliferacije *in vivo*. DNOP je također jak induktor mišjeg PPAR $\alpha$ , ali je bio proliferator peroksisoma samo uslijed duge izloženosti visokim dozama (Carlson, 2010).

**Tablica 3** Krajnje točke toksikološkog puta odabranih ftalata (CPSC, 2010)

Ftalat	Jetra	Bubrezi	Testisi	Štitnjača	PP*	PPAR**	Razmnožavanje	Muški spolni razvoj***	Ostali razvoji	Genotoksičnost	Tumori jetre
DMP	x	X	-	-	-	ND	ND	-	-	-	ND
DEP	x	X	-	-	-	-	x	-	+/-	-	ND
DBP	x	X	x	-	x	x	x	x	x	-	ND
BBP	x	X	x	-	x	x	x	x	x	-	-

DnOP	x	-	-	x	ND	x	-	ND	+/-	-	ND
DEHP	x	X	x	x	x	x	x	x	x	-	x
DINP	x	X	x	-	x	x	-	+/-	x	-	x
DIDP	x	X	-	-	x	x	-	ND	x	-	-

X, pozitivan učinak; -, bez učinka; +/- slab ili upitan učinak; ND, nije detektirano

\*Peroksisomna proliferacija

\*\*Indukcija PPAR $\alpha$ -a *in vitro* putem odgovarajućeg monoestera

\*\*\* Učinci koji sačinjavaju „ftalatni sindrom“

## 2.5. Spolni i razvojni efekti

Reproduktivni i razvojni učinci proučavani su na eksperimentalnim životinjama. Intrauterino izlaganje ftalatima tijekom organogeneze može rezultirati različitim varijacijama i malformacijama, koje su vezane za bubrege i koštani sustav. Također je izvješteno o utjecaju na reproduktivnu sposobnost u muškaraca i žena (CPSC, 2010).

Centar za procjenu rizika za humanu reprodukciju (CERHR) je pregledao reproduktivne i razvojne učinke sedam ftalata, navedenih u **Tablici 4**. CERHR klasificira kemikalije u jedan od šest "stupnjeva zabrinutost" u rasponu od "nedovoljna" do "ozbiljna" (**Tablica 4**), a klasifikacija se temelji na:

- (a) težini dokaza za učinke na reproduktivne ili razvojne organe kod ljudi
- (b) objavljenim procjenama izlaganja.

CERHR je promatrao svaki ftalat samostalno jer ne nose kumulativni rizik. Zaključio je da postoji "ozbiljna zabrinutost" za kritično bolesnu mušku dojenčad izloženu DEHP-u tijekom invazivnih medicinskih postupaka (**Tablica 4**). Osoblje CERHR-a također je zaključilo da postoji "zabrinutost" za mušku djecu koja stavljaju u usta igračke koje sadrže DEHP, da postoji "zabrinutost" za razvojne učinke za muške potomke majki koje prolaze kroz određene medicinske tretmane i da postoji

"određena zabrinutost" za reproduktivne učinke na muške i ženske odrasle osobe izložene DEHP-u. DEHP se više ne koristi u proizvodnji igračaka (grickalice, zvečki), mekih plastičnih igračaka i mnogih drugih dječjih proizvoda (CPSC, 2010).

Osim toga, zaključak CERHR-a je da postoji "određena zabrinutost" zbog opasnosti od razvojnih učinaka na potomstvo žena u reproduktivnoj dobi koje imaju visoku DBP izloženost. Izloženosti na DBP u mladih žena su veće od onih u općoj populaciji. Izlaganje ovih žena DBP-u je pripisano korištenju kozmetike (Blount i sur., 2000).

Međutim, najozbiljniji su učinci opaženi kod muškaraca izloženih *in utero* tijekom kasne trudnoće. Određeni ftalati (**Tablica 4**) guše proizvodnju testosterona, što pak rezultira u ometanju normalnog seksualnog razvoja. Osim muškaraca, također su zabilježeni učinci na ponašanje u ženskih potomaka (CPSC, 2010).

**Tablica 4** Ftalati koji su prošli procjenu CERHR-a (CPSC, 2010)

Ftalat	Stupanj zabrinutosti					
	<i>Nedovoljna</i>	<i>Zanemariva</i>	<i>Minimalna</i>	<i>Određena</i>	<i>Zabrinutost</i>	<i>Ozbiljna</i>
DBP		R odrasli <sup>a</sup>	D	D visoka <sup>b</sup>		
BBP	D	R odrasli Ž	R odrasli M			
DnHP	D / R					
DnOP	D	R	R			
DEHP				M mladi <sup>c</sup>	M dojenčad <1 god. <sup>e</sup>	Kritično bolesna M dojenčad <sup>f</sup>
DINP						
DIDP		R	R			

<sup>a</sup> D, razvojna; Ž, žensko; M, muško; R, reproduktivno

- <sup>b</sup> Rizik od razvojnog učinka na potomke nekih visoko izloženih žena reproduktivne dobi
- <sup>c</sup> Muški izloženi tijekom trudnoće i muški stariji od jedne godine života
- <sup>d</sup> Muška dojenčad mlađa od jedne godine života i muški potomci žena koje prolaze kroz određene med. tretmane
- <sup>e</sup> Kritično bolesna muška dojenčad koja prolaze kroz određene med. tretmane

## 2.6. Razvojni učinci ftalata u životinja

### 2.6.1. Perinatalna izloženost

Razvojni učinci ftalata su dobro istraženi na životinjama. Ukratko, perinatalno izlaganje određenim ftalata je povezano s "ftalat sindromom" u štakora, koje obuhvaća niz učinaka na razvoj muškog urogenitalnog sustava, uključujući smanjene anogenitalne udaljenosti (AGD), zadržavanje bradavica, nespuštene testise, atrofiju testisa, histopatologiju testisa, nerazvijanje tkiva koje omogućava spuštanje testisa u mošnju (*lat. gubernaculum cordis*), hipospadije itd. (Foster i sur. 2001; Foster, 2006; Howdeshell i sur., 2008). Ovi učinci traju do odrasle dobi, čak i u nedostatku daljnjeg izlaganja. Osim toga, antiandrogeni učinci istodobnih izloženosti na više ftalata imaju dodatni značaj, što ima ozbiljan utjecaj na procjenu izloženosti za ljude (Howdeshell i sur., 2008).

Učinci ftalata na razvoj mužjaka manifestiraju se uglavnom kao inhibicija sinteze testosterona (Mylichreest i sur., 1998; Gray i sur., 2000; Parks i sur., 2000; Foster i sur., 2001) i smanjenje ekspresije 3 gena inzulinu sličnih faktora rasta. Specifični stanični i molekularni ciljevi ftalata su nepoznati (Howdeshell i sur., 2008). Međutim i Sertolijeve stanice i Leydigove stanice su pogođene (Corton i Lapinskas, 2005). Ftalati mijenjaju ekspresiju brojnih gena uključenih u metabolizam testosterona i estrogena (Corton i Lapinskas, 2005).

Učinci ftalata na testise su također bili zabilježeni u zamorčadi (Gray i sur., 1982), miševa (Gray i sur., 1982; Ward i sur., 1998), kunića (Higuchi i sur., 2003) i tvorova. Hrčci su otporni zbog sporog metabolizma ftalat estera u monoester (ali ipak reagiraju na njega), za kojeg se vjeruje da je

aktivni metabolit (Gray i sur., 1982). Ftalati koji su poznati da induciraju spolne učinke mužjaka, uključuju estere ravnog lanca s 3 do 6 atoma ugljika (Foster i sur., 1980) i razgranate lančane estere s 2-alkil supstitucije (npr. DEHP) (Foster i sur., 1981; Gray i sur., 2000; Ostby i sur., 2000). DINP je relativno slab testikularni toksikant u usporedbi s drugim aktivnim ftalatima, možda zbog toga što samo nekoliko DINP izomera ima 2-alkilne supstituente (Gray i sur., 2000). Nedavno je pokazano da istovremeno izlaganje na više ftalata dovodi do dodatnog reproduktivnog učinka (Howdeshell i sur., 2008). Nadalje, istovremena izlaganja ftalatima i ostalim antiandrogenima kao što su: vinklozolin, procimidon, linuron i prochlaz također je pokazalo kumulativne razvojne učinke (Christiansen i sur., 2009; Rider i sur., 2008). Kumulativni učinci mogu se pojaviti iako se načini djelovanja antiandrogena mogu razlikovati. Neki su antagonisti androgenih receptora, dok drugi (tj. ftalati) ometaju sintezu testosterona.

Optimalni vremenski raspon za izazivanje razvojnih učinaka kod mužjaka je od gestacijskog dana (GD) 16 do 19, kada se odvija spolna diferencijacija (Gray i sur., 1999). Glodavci su najosjetljiviji na antiandrogeni učinak ftalata u maternici. Međutim, izloženost većim dozama ftalata također izaziva učinke na testisima u mladih (u fazi spolnog razvoja) i odraslih mužjaka, pri čemu su mladi osjetljiviji od odraslih (Sjöberg i sur., 1986; Higuchi i sur., 2003).

### *2.6.2. Prenatalna izloženost*

Kada je riječ o prenatalnoj izloženosti, osim djelovanja na spolni razvoj mužjaka, ftalati će inducirati različite abnormalnosti kada je izloženost prisutna ranije u trudnoći, tijekom organogeneze. Mehanizam za izazivanje tih malformacija je nepoznat, ali može uključivati nedostatak cinka kod embrija (Peters i sur., 1997c).

PPAR $\alpha$  receptor posreduje mnoge, ali ne sve, od toksičnih učinaka ftalata (Peraza i sur., 2006) Toksični učinci posredovani PPAR $\alpha$ -om su značajni jer ljudi mogu drugačije reagirati na PPAR $\alpha$

agoniste od glodavaca (Klaunig i sur., 2003). Aktivacija PPAR $\alpha$  dovodi do peroksisomne proliferacije i indukcije hepatokarcinoma indukcije u jetri glodavaca, ali ne i kod ljudi (vidi 2.8. Karcinogenost).

Sposobnost ftalata da uzrokuje deformacije tijekom organogeneze čini se neovisna je o PPAR $\alpha$  receptorima (Peters i sur., 1997c). Malformacije su potaknute jednako kod PPAR $\alpha$  (+/+) i (-/-) miševa kada su ženski roditelji bili izloženi DEHP-u u gestacijskim danima 8 i 9. Ward i suradnici (1998) izložili su 6 tjedana stare PPAR $\alpha$  (+/+) i (-/-) miševe DEHP-u preko hrane sve do 24 tjedna. Nisu uočeni učinci na jetru PPAR $\alpha$  (-/-) miševa. Pojavnost lezija u testisima i bubrezima je bila zakašnjela, ali lezije su bile slične onima u PPAR $\alpha$  (+/+) miševa. Autori su predložili da PPAR $\alpha$  ovisni i PPAR $\alpha$  neovisni mehanizam može objasniti učinke viđene u testisima i bubrezima (Ward i sur., 1998). Nije poznato je li PPAR $\alpha$  potreban za izazivanje učinaka opaženih u mužjaka, kada se izloženost javlja za vrijeme spolnog razvoja (Corton i Lapinskas, 2005). Međutim, DBP je slab agonist PPAR $\alpha$  (u usporedbi s ostalim ftalatima) i potentni razvojni toksikant, dok je DINP relativno dobar agonist PPAR $\alpha$  (u odnosu na druge ftalate), a slabi razvojni toksikant. To ukazuje da učinci povezani sa „ftalat sindromom“ ne ovise o aktivaciji PPAR $\alpha$  (CPSC, 2010).

## 2.7. Studije na ljudima

Nedavno je sugerirano da ftalati mogu doprinijeti pojavi sindroma disgeneze testisa u ljudi, to jest, raka testisa zametnih stanica, kriptorhizmu, hipospadiji i niskom broju spermija (Mahood i sur., 2007). Drugim riječima, testis disgeneza može biti ljudski ekvivalent „ftalatnog sindroma“ kod štakora. Nekoliko autora proučavalo je odnos između metabolita ftalata u mokraći i kvalitete sperme (Duty i sur., 2003; 2005; Johnsson i sur., 2005). Ove studije su općenito ograničavajuće u tome što je populacija promatrana u studiji bila subfertilna i subjekti su bili istovremeno izloženi nekolicini ftalata.

Marsee i sur. (2006) su izvijestili da je smanjeni AGD povezan s prenatalnom izloženošću DBP-u, diizobutil ftalatu (DIBP), DEP-u i BBP-u, mjerenjem urinarne razine metabolita. Smanjeni AGD



je jedan od učinaka viđen u ispitivanjima na životinjama. Nije nađena veza sa DEHP-om. Ovo istraživanje sugeriralo je da se učinci, slični onima povezanim s „ftalat sindromom“ u štakora, također mogu pojaviti u ljudi. Međutim, AGD je rijetko istražen kod ljudi. Mjerenja AGD-a provedena su u prosjeku, u dobi od 12 mjeseci, a ne kod rođenja. Izloženost je također procijenjena na temelju jednog mjerenja tijekom trudnoće i, stoga, ne može odražavati prosječnu izloženost ftalatima tijekom trudnoće. Promatranje pozitivnog učinka DEP-a je iznenađujuće, jer nije aktivan u štakora. Izostanak učinka DEHP-a je jednako čudan, jer DEHP je jedan od najpotentnijih ftalata u životinjama, a izloženost ljudi je raširena. Nadalje, ljudsko izlaganje ftalatima općenito je u  $\mu\text{g}/\text{kg}$  rasponu, dok se učinak kod životinja može naći u  $\text{mg}/\text{kg}$  razinama (CPSC, 2010).

Main i suradnici (2006) istraživali su vezu između razine metabolita ftalata u majčinom mlijeku u 3 mjeseca stare muške dojenčadi sa ( $n = 62$ ) i bez ( $n = 68$ ) kriptorhizma. Istraživanje je provedeno u Finskoj i Danskoj. Nije ustanovljena povezanost između izlaganja ftalatima i kriptorhizma. Sve u svemu, razina mono-*n*-butil ftalata (MBP) u majčinom mlijeku je najsnažnije povezana s perturbacijom u spolnim hormonima. Snažna povezanost je također pronađena za monometil ftalat (MMP) i monoetil ftalat MEP, što je neočekivano jer DMP i DEP ne uzrokuju antiandrogene učinke kod životinja. Međutim, pozitivni rezultati sa MMP-om i MEP-om te slabi rezultati s mono(2-etilheksil) ftalom (MEHP-om) su u skladu s drugim studijama muške dojenčadi (CPSC, 2010).

Zhang i sur. (2009) pronašli su povezanost između niske porođajne težine i razine DBP-a u krvi majki, kao i u krvi pupkovine. U istom istraživanju, razine DEHP-a i MEHP-a su povezane sa smanjenjem duljine kod rođenja.

Sve u svemu, ljudske studije koje su procjenjivale reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ftalata su opterećene činjenicom da se radi o istovremenoj izloženosti višestrukim ftalatima. Osim toga, izloženost pojedinim ftalatima ima tendenciju da se podudara jedna s drugom, što otežava procjenu koji ftalat ili ftalati, pridonose promatranim učincima. Nalazi pozitivnih perturbacija u spolnim hormonima sa DMP-om i DEP-om su zagonetni, jer ti ftalati ne uzrokuju antiandrogenski učinak kod životinja (CPSC, 2010).

## 2.8. Karcinogenost

Ftalati su uglavnom negativni u standardnim testovima genotoksičnosti. Bilo koji tumor izazvan ftalatima nastaje vjerojatno putem negenotoksičnih mehanizama (CPSC, 2010).

### 2.8.1. Tumori jetre

Malo ftalata je testirano u dvogodišnjim testovima. Oba DEHP (Kluwe, 1982; NTP, 1982; Moore, 1996; 1997; David i sur., 1999; 2000a; 2000b) i DINP izazivaju hepatocelularni tumor u štakora i miševa. BBP nije značajno povećao učestalost hepatocelularnog tumora u štakora i miševa (NTP, 1997). DIDP nije izazvao tumor jetre u F344 štakora, dok DIDP nije bio testiran na miševima (Cho i sur., 2008).

Postoji opća korelacija između peroksisomne proliferacije (uključujući i ne-ftalatne PPAR $\alpha$  agoniste) i hepatocelularne karcinogenosti u štakora i miševa. Hepatocelularni tumori koji su inducirani od DEHP-a i DINP-a najvjerojatnije se temelje na mehanizmu ovisnom o PPAR $\alpha$  (CPSC 2001; Klaunig i sur., 2003). Ovaj zaključak podupire mnoštvo podataka, posebice studija u PPAR $\alpha$ -nula miševa (Peters i sur., 1997b; Hays i sur., 2005). Međutim, aktivacija humanog PPAR $\alpha$  ne dovodi do hepatocelularne proliferacije i tumorske geneze (Morimura i sur., 2006).

Savjetodavni odbor za kronične opasnosti (CHAP) je 2001. god. zaključio sljedeće o DINP-u: *„PPAR $\alpha$ -om posredovani mehanizam hepatokarcinogeneneze prisutan je u glodavaca, ali vjeruje se da se ne može lako inducirati kod ljudi, osobito u dozama koje proizlaze iz trenutne uporabe proizvoda široke potrošnje. Ljudski rizik je stoga bio procijenjen kao zanemariv ili nepostojeći (CPSC 2001)“*. Konsenzus grupe saziva Međunarodnog instituta za prirodne znanosti (ILSI, engl. *International Life Sciences Institute*) od strane Američke agencije za zaštitu okoliša (EPA, engl. *United States*

*Environmental Protection Agency*) i Zdravstva Kanade (*engl. Health Canada*) zaključio je da peroksisomna proliferacija vjerojatno neće dovesti do raka u ljudi (Klaunig i sur., 2003).

Nedavno je mogućnost indukcije tumora jetre uz način djelovanja neovisan o PPAR $\alpha$  predložena za DEHP (Ito i sur., 2007). Međutim, čini se da se ovaj način djelovanja (MOA) ne javlja u miševa divljeg tipa. Dodatna istraga je potrebna kako bi se utvrdilo značaj ovih rezultata s DEHP-om. S obzirom na sve dokaze, osoblje CPSC-a zaključuje da DEHP i DINP izazivaju hepatocelularne tumore u miševa i štakora na način djelovanja za kojeg je vjerojatno da neće biti prisutan u ljudi (CPSC, 2010).

### 2.8.2. Ostale tumorske lokacije

Jaki peroksisomni proliferatori su povezani s tumorom intersticijskih stanica testisa i tumorom gušterače, uz hepatocelularni tumor, stvarajući na taj način tzv. "tumorsku trijadu" (Biegel i sur., 2001). Ograničeni dokazi nađeni su za povezanost ftalata s tumorima testisa i gušterače. Učestalost adenoma gušterače i adenoma ili karcinoma (kombinirani) bila je povišena u F344 štakora izloženih BBP-u (NTP, 1997). Benigni tumori Leydigovih stanica (neintersticijske stanice tumora) pronađeni su u F344 štakora izloženih DEHP-u (Carlson, 2010). Intersticijske stanice tumora testisa promatrane su u obje kontrole i F344 štakora izloženih DINP-u (Moore, 1998a). No, nikakvi zaključci se ne mogu donijeti, s obzirom na visoku pozadinsku učestalost.

Učestalost hiperplazije intersticijskih stanica testisa bila je značajno povišena uz visoku dozu (1,0%) u Sprague – Dawley štakora koji su tretirani s DINP-A-om, oblikom DINP-a koji nikada nije proizveden komercijalno. Tumori intersticijskih stanica nisu bili značajno češći kod visoke doze. Tu je i neznačajno povećanje učestalosti hiperplazije i tumora u gušterači i endometriju u ovoj studiji (CPSC, 2010).

Značajno povišene stope leukemije mononuklearnih stanica (MNCL) zabilježene su u dvogodišnjoj studiji F344 štakora izloženih BBP-u, DEHP-u ili DINP-u. Međutim, MNCL ima visoku

pozadinsku razinu u F344 štakora, a povećanje u MNCL učestalosti je uobičajeni nalaz u dvogodišnjim studijama s tim sojem štakora. Nadalje, ni jedne druge hematopoetske neoplazme nisu bile uzrokovane ftalatima kod studija u ostalih testiranih životinja. Dakle, relevantnost MNCL-a za ljude je nepouzdana, u najboljem slučaju (CPSC, 2010).

Bilo je malo povećanje učestalosti karcinoma bubrežnih cjevastih stanica u muških F344 štakora izloženih DINP-u. Eksperimentalni dokazi ukazuju da su ti tumori nastali mehanizmom koji uključuje nakupljanje  $\alpha 2u$ -globulina, koji je protein specifičan za muške štakore (Caldwell i sur., 1999). Osoblje CPSC-a ne smatra da tumori renalnih tubularnih stanica uzrokovanih ovim mehanizmom mogu biti relevantni za procjenu rizika kod ljudi (CPSC, 2010).

## 2.9. Tolerirani dnevni unosi (TDI) za pojedine ftalate

TDI je akronim koji potječe od pojma na engleskom jeziku „*Tolerable daily intake*“, a označava mjeru izloženosti koja čak i unosom tijekom čitavog životnog vijeka neće izazvati nikakve štetne posljedice (Klapec, 2010).

U prošlosti je nekoliko različitih znanstvenih odbora donosilo TDI vrijednosti za pojedine ftalate. Godine 1995. Znanstveni odbor za hranu Europske komisije (SCF) postavio je privremene TDI vrijednosti za DBP i BBP, TDI vrijednosti za DEHP i grupni TDI za DINP i DIDP (**Tablica 5**). Grupni TDI se koristi kada je izloženost na više od jednog člana strukturalno povezane grupe kemikalija vjerojatna da će se dogoditi često, a kemikalije su pokazale zajednički ciljni organ i isti model akcije (COT, 2007).

Tijekom 2005. godine od Znanstvenog panela za prehrambene aditive, arome, pomoćne tvari u proizvodnji i predmete koji dolaze u neposredan dodir s hranom (AFC) Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA-e) zatraženo je da napravi reevaluaciju DBP-a, BBP-a, DEHP-a, DINP-a i DIDP-a za korištenje u proizvodnji predmeta koji dolaze u neposredan dodir s hranom. AFC panel je

revidirao prethodne privremene TDI vrijednosti i TDI vrijednosti za ftalate pod razmatranjem. Nadalje, Panel je zaključio da je korištenje grupnog TDI-a neprimjereno (**Tablica 5**) (COT, 2007).

TDI za DEP nije bio određen od strane SCF-a ili EFSA-e, ali je DEP razmotrila Svjetska zdravstvena organizacija u „*Concise International Chemical Assessment Document*“ (CICAD) 2003. godine te su predložili TDI od 0,5 mg/kg tj. m./dan (COT, 2007).

Jedino za ftalat DNOP, a koji se ispitivao za potrebe ovog znanstvenog mišljenja, nisu uspostavljene TDI vrijednosti.

**Tablica 5** Uspostavljene TDI vrijednosti za ftalate (COT, 2007)

<b>Ftalat</b>	Prethodne TDI vrijednosti (SCF, 1995) [mg/kg t.m./dan]	Trenutno važeće TDI vrijednosti (EFSA, 2005) [mg/kg t.m./dan]	Trenutno važeća TDI vrijednost (CICAD, 2003) [mg/kg t.m./dan]
DBP	0,05 (t-TDI)	<b>0,01</b>	
DEHP	0,05	<b>0,05</b>	
BBP	0,01 (t-TDI)	<b>0,5</b>	
DINP	0,15 (grupni TDI s DIDP- om)	<b>0,15</b>	
DIDP	0,15 (grupni TDI s DINP- om)	<b>0,15</b>	
DEP	-	-	<b>0,5</b>

### 3. Procjena izloženosti

#### 3.1. Izvori izloženosti ftalatima

Putevi izloženosti mogu biti različiti sa kumulativnim učinkom iz hrane, vode, zraka, kozmetike ili iz farmaceutskih proizvoda te tijekom provedbe medicinskih postupaka. Ingestija hranom je najčešći put izloženosti kod ljudi, nakon čega slijedi ingestija prašinom te inhalacija zrakom iz zatvorenih prostorija (Fierens i sur., 2012). Prethodno provedene studije, dokazale su prisutnost estera ftalne kiseline u uzorcima hrane, majčinom mlijeku, krvi, urinu, prašini te u uzorcima iz okoliša (Clark i sur., 2011).

Prisutnost ftalata u hrani može rezultirati njihovom migracijom iz materijala i predmeta u neposrednom dodiru s hranom te onečišćenja hrane iz okoliša ili onečišćenja hrane nastalih tijekom prerade. Najčešće primijećeni ftalat u hrani je DEHP, što i ne čudi s obzirom na činjenicu da 50% ukupne godišnje proizvodnje ftalata otpada upravo na DEHP (Wenzl, 2009). Ftalati koji se nađu u hrani su uglavnom više molekulske mase od kojih valja spomenuti DIDP, BBP i DIBP. Otpuštanje ftalata iz plastične ambalaže u hranu vezano je za njihovu namjenu (omekšavalo ili agens tehničke potpore). Stoga će na količinu koja migrira u hranu, a posebice u masnu hranu (mlijeko, mliječni proizvodi, riba, meso i biljna ulja) veliki utjecaj imati njihova polazna koncentracija u materijalu, lipofilni karakter, temperatura, uvjeti čuvanja i produženog skladištenja te udio masnoća u hrani. Budući da ftalati nisu kovalentno vezani unutar molekule PVC-a, po principu slično otapa slično, male količine masne hrane ili ulja, dovoljne su za potpunu ekstrakciju lipofilnih omekšavala u hranu. Kako je otpuštanje ftalata iz PVC-a vezano uglavnom za neposredan dodir s masnom hranom, proizvođači ambalažnih materijala promijenili su recepture. Di-izononil adipat (DINA) i di-2-etilheksil adipat (DEHA) koji su se do nedavno koristili kao zamjena za DEHP (Cao XuL, 2010) polako se zamjenjuju citratima. Najučestaliji citrat kao omekšavalo za PVC ali i za ostale vrste materijala u dodiru s masnom i

nemasnom hranom uglavnom je acetil tributil citrat (ATBC). Osim ATBC-a, postoji i značajan broj ostalih zamjenskih omekšavala za ftalate, ali ne postoji dovoljan broj znanstvenih dokaza o njihovom nepovoljnom utjecaju na ljudsko zdravlje. Kao agensi tehničke potpore, ftalati su najčešće prisutni u višeslojnoj ambalaži. Tu su primijećeni u manjim količinama i to u lakovima i tiskarskim bojama. Nadalje, ftalati mogu biti prisutni u premazima posuđa pribora i opreme za pripremu hrane iz kojih se tijekom toplinske pripreme hrane mogu otpustiti u hranu (Fierens i sur., 2012).

Odabir vrste ambalaže u koju će se pakirati u određena vrsta hrane, svakako može, umanjiti ili povećati specifičnu migraciju ftalata.

Korištenje ftalata u predmetima za opću upotrebu, u pravilu se nastoji izbjeći. Umjesto ftalata neka od zamjenskih omekšavala za PVC koja se koriste u predmetima opće uporabe su: ATBC, dietilheksiltereftalat (DEHTP), di-izononilcikloheksan-dikarboksilat (DINCH).

S obzirom da je DEHP lipofilna molekula, odmah se otapa u punoj krvi, plazmi, koncentratu trombocita, infuzijskim otopinama koje sadrže lipide, parenteralnim otopinama, kao i otopinama koje sadrže Polisorbitat 80 (emulgator) ili druge formulacije koje otapaju intravenske lijekove (Vidić-Štrac, 2008). Upravo to je i razlog izloženosti ftalata medicinskim postupcima. Medicinski postupci kao mogući putevi unosa DEHP-a su: hemodijaliza, transfuzija pune krvi, trombocita ili plazme; izvantjelesna membranska oksigenacija, kardiopulmonarna premosnica, intravenski unos infuzijskih otopina, enteralna i parenteralna prehrana (Vidić-Štrac, 2008). Mogući unos ftalata u ljudski organizam je putem tzv. umjetnih pluća, umjetnom oksigenacijom ili iz transfuzijskih pripravaka. Materijali od kojih su izrađena umjetna pluća i transfuzijski pripravci je PVC omekšan ftalata. Kod ovih medicinskih proizvoda, danas se kao direktna zamjena za DEHP koristi strukturni izomer DEHTP.

## 3.2. Izvori ftalata u hrani

### 3.2.1. PVC cijevi i tube

Koriste se za mužnju i prijenos mlijeka između spremnika na govedarskim farmama i općenito u industriji mlijeka i mliječnih proizvoda. Ftalati se u PVC cijevi dodaju radi postizanja veće savitljivosti, gdje je DEHP najčešće korišten ftalat (oko 40%). S obzirom da ftalati nisu kemijski vezani za polimer, mogu migrirati u mlijeko, posebno pri višim temperaturama.

Zbog zdravstvenih problema, neke zemlje su još krajem 1980-ih zabranile upotrebu DEHP-a u PVC cijevima koje se koriste za mužnju (Cao XuL, 2010).

### 3.2.2. Polimerni filmovi kao ambalaža za pakiranje hrane

Tanki ambalažni filmovi imaju široku primjenu u pakiranju raznih vrsta hrane. Dostupno je nekoliko vrsta filmova, kao što su: PVC filmovi, poli-(viniliden-klorid) (PVDC) filmovi, polietilen (PE) filmovi, regenerirani celulozni filmovi (RCF), celuloza-acetat filmovi itd. PVC filmovi se najčešće koriste, a u njima se može naći DEHP. RCF je obložen s plastifikatorom nitrocelulozom radi postizanja savitljivosti i boljeg toplinskog sljepljivanja, a najčešće korišteni ftalati su DBP, dicikloheksil ftalat (DCHP) i BBP. Celuloza-acetat filmovi su plastificirani s DEP, a koriste se kao prozirni otvori u kartonskim kutijama preko kojih se može vidjeti sadržaj kutije.

Niti ovdje ftalati nisu kemijski vezani za polimere te mogu migrirati kada su u kontaktu s hranom, posebice onom koja ima veći udio masti (meso, sirevi, avokado) (Cao XuL, 2010).

### 3.2.3. PVC brtve u metalnim poklopcima za staklenke

Plastificirani PVC se često koristi kao brtva u metalnim poklopcima radi što boljeg prijanjanja poklopca za grlo staklenke. Neki od ftalata koji se koriste u PVC brtvama su: DEHP, DiNP, DiDP i DCHP, a koji su u raznim studijama pronađeni u tekućinama i hrani koje su bile upakirane u staklenu



ambalažu. Iz tih razloga, postoje trendovi da se uvode novi plastifikatori s manjom mogućnošću migracije, kao što su poliadiptati (s velikom molekulskom masom) ili di(2-etilheksil) tereftalat (DEHT) (Cao XuL, 2010).

#### *3.2.4. Tinte za ispis*

Ftalati, kao što su DBP, DCHP i DEHP su sastojci tinti za ispis (od 2% do 8%), a služe za poboljšanje adhezije na površinama, a samim time za njihovu otpornost na savijanje i gužvanje. S obzirom da se tinte nalaze na vanjskoj strani ambalažnih materijala, biti će dodatni izvor ftalata u hrani. Neke studije su pokazale migraciju ftalata u čokolade i grickalice koje su bile zamotane u PE filmove koji inače ne sadržavaju ftalate, što je bio dokaz da potječu iz tinte (Castle i sur. 1989.).

Međutim, primjenom novijih tehnologija, razne tinte koje se koriste za ispis na ambalažama danas sadrže jako malo ili uopće ne sadrže ftalate (Cao XuL, 2010).

#### *3.2.5. Papirnata i kartonska ambalaža*

Ftalati su pronađeni i u ovim vrstama ambalaža, a najzastupljeniji su bili DBP, DiBP, BBP, DEHP i DEP. Podrijetlo ftalata u ovoj vrsti ambalaže potječe od korištenja tinti, kao i od raznih ljepila. U papirnatu i kartonsku ambalažu proizvedenu od recikliranog materijala, ftalati također mogu dospjeti iz tinte ili ljepila koje su sadržavali prethodni materijali, a koji se u postupku recikliranja nisu u potpunosti otklonili (Cao XuL, 2010).

#### *3.2.6. PVC rukavice*

PVC rukavice sadrže veće količine DEHP-a (do 41%), DiNP-a (do 74,8%) i BBP-a (do 27,9%), a mogu migrirati u namirnice prilikom rukovanja s njima, ako osoba nosi takve rukavice. PVC rukavice sterilizirane alkoholom dodatno mogu pojačati migraciju ftalata (Cao XuL, 2010).

### 3.2.7. *Aluminijske folije*

Neke studije su otkrile ftalate u margarinima i maslacima omotanim u aluminijske folije i to: DBP, BBP i DEHP (Page i Lacroix, 1992). Tijekom proizvodnje aluminijskih folija, slojevi aluminijske folije se povezuju ljepilima koja sadržavaju ftalate. Također, ako su uz aluminijski sloj zalijepljeni i papirnati i drugi slojevi, također se koriste ljepila s ftalatima. Međutim, u novije vrijeme se koriste ljepila koja sadržavaju druge plastifikatore koji imaju manji potencijal migracije (Cao XuL, 2010).

### 3.2.8. *Premazi u kuhinjskom posuđu*

Razni premazi u kuhinjskom posuđu, koji sprječavaju sljepljivanje hrane prilikom termičke obrade također mogu sadržavati ftalate, kao što su DEP, DBP, DiBP i DEHP. Međutim, kako se ftalati ne koriste u njihovoj izradi, pretpostavlja se da im je njihovo podrijetlo iz ambalaže u koju su bili upakirani materijali za premaze, a koji su u njih migrirali tijekom transporta i skladištenja (Cao XuL, 2010).

### 3.2.9. *Poli(etilen-tereftalat) (PET)*

PET se proizvodi od tereftalne kiseline i etilen glikola. Zahvaljujući svojstvima kao što su prozirnost i čvrstoća, ovaj polimer se koristi za proizvodnju PET boca za vodu, bezalkoholna gazirana i negazirana pića te druge prehrambene proizvode. Komonomeri, kao što su izoftalna kiselina i dimetil tereftalat mogu također biti ukomponirani u proizvodnji kopolimera koji će omogućiti proizvođačima da dodatno stanje debljinu stjenke radi većih ušteda. Zbog nepotpune polimerizacije ili razgradnje, ostaci monomera (tereftalna kiselina, etilen glikol, izoftalna kiselina i dimetil tereftalat) u polimeru mogu migrirati iz PET ambalaže u hranu. Npr. tereftalna kiselina je pronađena u votki pakiranoj u PET ambalažu; etilen glikol je migrirao iz PET-a u 3%-tnu octenu kiselinu, a zabilježene su migracije i drugih tvari PET-a. Međutim, još jedanput je potrebno istaknuti da se ovdje radi o različitim omekšavalima, koji u svojem imenu sadrže riječ „ftalati“, ali PET polimeri kao takvi, nemaju nikakve

veze, kemijske niti fizikalne, s kemijskom grupom ftalata jer je njihova kemijska struktura različita. Ftalati o kojima se govori u ovom znanstvenom mišljenju su esteri *orto*-ftalne kiseline, dok se *para*-ftalna kiselina (tereftalna kiselina) i/ili *meta*-ftalna kiselina (izoftalna kiselina) koriste u PET ambalaži. Premda neki PVC proizvodi moraju biti omekšani s ftalatima da bi bili što savitljiviji, PET boce trebaju biti stabilne i čvrste što je više moguće i stoga u njima nema nikakve svrhe koristiti ftalate (Cao XuL, 2010).

Ipak, ftalati su, kao nenamjerno dodane tvari ili onečišćenja, primijećeni u gaziranim prirodnim mineralnim vodama i pićima koja se pakiraju u PET boce, ali ne može se sa sigurnošću utvrditi izvor onečišćenja. Moguće je da su voda i piće bili onečišćeni s ftalatima prije punjenja (Montuori i sur., 2008) ili se radi o recikliranim bocama.

### 3.3. Opis istraživanja

Tijekom istraživanja ukupno je uzorkovano 43 uzorka prehrambenih proizvoda, koji su razvrstani po grupama: 10 uzoraka iz grupe voća i povrća, 15 uzoraka iz grupe mlijeka, mliječnih proizvoda i zamjena za mlijeko, 7 uzoraka iz grupe mesa i mesnih proizvoda te 11 uzoraka iz grupe žitarice, konditorskih i snack proizvoda. Uzorci su uzorkovani sa tržišta u okviru soga roka trajnost i analizirani neposredno nakon dostave u laboratorij. U svim uzorcima, primjenom plinske kromatografije – spektrometrije masa (GC-MS), analizirani su sljedeći ftalati: dietil ftalat (DEP), dibutil ftalat (DBP), diizodecil ftalat (DIDP), diizononil ftalati (DINP), benzilbutil ftalat (BBP), dietilheksil ftalat (DEHP) te dioktil ftalat (DNOP).

Nadalje, u proizvodima koji su pokazali najveće vrijednosti, tj. koncentracije ftalata, ispitivao se i udio istih tih ftalata u ambalaži, u kojoj su bili pakirani. Kako su izmjerene vrijednosti bile znatno niže od onih dobivenih iz analize namirnica, zaključeno je da ambalaža ne može biti glavni izvor ftalata koji su pronađeni u hrani.

### 3.4. Opis analitičke metode

Ftalati su u hrani određivani primjenom vezanog sustava plinske kromatografije i spektrometrije masa (GC-MS). Sama priprema uzorka je tekla na način da se odvagalo do 1 g homogeniziranog uzorka hrane (a pri čemu odvaga ovisi o količini masti u hrani), nakon čega se dodalo 10 ml diklormetana i 1 g natrijevog sulfata. Tako pripremljen uzorak stavljen je na ekstrakciju u ultrazvučnoj kupelji na 30 minuta, nakon čega je slijedilo filtriranje, a postupak ekstrakcije se ponavljao. Sakupljeni ekstrakti otapala uparavali su se na volumen od 5 ml, dok se sirovi ekstrakt injektirao u GC – MS sustav (Cao XuL, 2010; Page i Lacroix, 1995). Temperaturni režimi plinske kromatografije su bili: 150°C 1 min/10°C/280°C 26 min. Korištena je kapilarna kolona, a kao stacionarna faza IC-5 (5% fenila na polisiloksanu).

Što se tiče MS uvjeta, način i energija ionizacije je bila snop elektrona pri 70 eV. Snimanje spektara masa je izvedeno metodom izabranih karakterističnih iona ( $m/z$  163 i  $m/z$  149). Za detekciju prisutnosti DINP-a i DIDP-a, kao dodatne identifikacijske točke, korišteni su fragmenti  $m/z$  293, odnosno  $m/z$  307. Kvantifikacija se odvijala preko modela eksternog standarda, preko fragmenta  $m/z$  149.

Za određivanje se koristila modificirana metoda „Određivanje ftalata u predmetima opće uporabe primjenom plinske kromatografije i spektrometrije masa (GC-MS)“ prema HRN EN 14372:2004 (HZN, 2004).

**Tablica 6** Podaci vezani uz granicu kvantifikacije (LOQ, *engl. Limit of Quantification*) [mg/kg proizvoda]

Ftalat	Skraćenica	Granica kvantifikacije [mg/kg]
Dietilheksil o-ftalat	DEHP	0,2
Dibutil o-ftalat	DBP	0,1
Benzilbutil o-ftalat	BBP	0,2
Di-i-nonil-o-ftalat	DINP	0,25
Di-i-decil o-ftalat	DIDP	0,25
Dioktil o-ftalat	DNOP	0,2
Dietil o-ftalat	DEP	0,1

### 3.5. Analitički rezultati

Rezultati laboratorijskih istraživanja, dobivenih opisanom metodom, prikazani su **Tablicama 7** do **10**, a tumačenje kratica za tip ambalaže se nalazi u **Tablici 11** i **12**:

**Tablica 7** Koncentracije ftalata u grupi **Voće i povrće** [mg/kg proizvoda]

UZORAK	DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP	TIP AMBALAŽE
Kiseli kupus	15,6	16	< 0,2	< 0,25	< 0,25	16,3	18,3	Ostalo
Spinach puree	< 0,2	1,07	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	3,74	PE-LD
Mexico mix-smrznuto povrće	< 0,2	2,85	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	3,18	Ostalo
Domaće kiselo zelje-rezano	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	4	PP
Domaća cikla salata	< 0,2	1,09	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	1,11	PP

Kuhani kukuruz šećerac	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Smrznute maline	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PE-LD
Smrznute jagode	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PE-LD
Suha šljiva	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PP
Suhe marelice	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo

**Tablica 8** Koncentracije ftalata u grupi **Mlijeko, mliječni proizvodi i zamjene za mlijeko** [mg/kg proizvoda]

UZORAK	DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP	TIP AMBALA ŽE
Tekući jogurt (brand 1)	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Tekući jogurt šumsko voće	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Tekući jogurt višnja	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Napitak na bazi jogurta s okusom breskve i marelice	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Jogurt sa sladilima jagoda	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PS
Jogurt limun bazga	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Jogurt light banana i ananas	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Čokoladno mlijeko	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PE
Jogurt light	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PP
Mlijeko	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PP
Jogurt	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Tekući jogurt (brand 2)	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Tekući jogurt (brand 3)	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PET
Djelomično obrano mlijeko bez laktoze	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Mlijeko od soje	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo

**Tablica 9** Koncentracije ftalata u grupi **Meso i mesni proizvodi** [mg/kg proizvoda]

UZORAK	DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP	TIP AMBALAŽE
Mesni sir	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
America steak	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Mljeveno juneće meso	18,8	13	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	33,2	PP
Dimljeno svinjsko meso	10,4	1,34	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Hrenovke	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	5,09	Ostalo
Extra pileća kobasica	< 0,2	3,16	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	9,01	Ostalo
Pileća posebna	4,58	3,75	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo

**Tablica 10** Koncentracija ftalata u grupi **Žitarice, konditorski i snack proizvodi** [mg/kg proizvoda]

UZORAK	DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP	TIP AMBALAŽE
Tortelini s pršutom	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Polupečeno tijesto za pizzu	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PE-LD
Zeleni rezanci svježi	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Svježe eierspätzle	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Gnocchi	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Listovi za lasagne	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	PP
Lisnato tijesto	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	< 0,1	Ostalo
Baguette	< 0,2	< 0,1	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	1,47	Ostalo
Svježe lisnato tijesto	21,7	19,3	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	9,75	PP
Mramorni kolač	9,67	9,86	< 0,2	< 0,25	< 0,25	< 0,2	51,3	PP
Corn flips paprika	8,67	1,67	< 0,2	36,5	< 0,25	6,63	3,50	PP

**Tablica 11** Kratice za označavanje ambalažnih materijala (prema Pravilniku o ambalaži i ambalažnom otpadu, NN 97/05)

BR. OZNAKA	KRATICA	PUNI NAZIV
1.	PET	poli(etilen-tereftalat)
2.	PE-HD*	polietilen visoke gustoće
3.	PVC*	poli(vinil-klorid)
4.	PE-LD	polietilen niske gustoće
5.	PP	polipropilen
6.	PS	polistiren
7.	Ostalo	ostali višeslojni (laminirani) materijali

\*Materijali koji se nisu koristili u ovom istraživanju, a mogu biti prisutni kao ostali

**Tablica 12** Višeslojni (laminirani) materijali\*

BR. OZNAKA	MATERIJAL
80	Papir i karton/raznovrsni metali
81	Papir i karton/plastika
82	Papir i karton/aluminij
83	Papir i karton/bijeli lim
84	Papir i karton/plastika/aluminij
85	Papir i karton/plastika/aluminij/bijeli lim
90	Plastika/aluminij
91	Plastika/bijeli lim
92	Plastika/raznovrsni metali

\*Kod višeslojnih (laminiranih) materijala (ostalo) za pakiranje hrane najčešći materijal u direktnom dodiru s hranom je polietilen (PE)



### 3.6. Prehrambene navike

Podaci o prehrambenim navikama dobiveni su iz podataka sadržanih u „Statističkom ljetopisu 2013.“ u izdanju Državnog zavoda za statistiku (DZS), gdje su uzeti podaci za 2011. godinu, kao zadnju za koju su podaci objavljeni. Podaci se odnose na utrošene količine prehrambenih proizvoda u kućanstvima, prikazane kao godišnji prosjek po članu kućanstva te ne uključuju prehrambene proizvode kupljene i konzumirane u ugostiteljskim objektima.

Kako je već spomenuto, 43 ispitane namirnice su raspoređene u odgovarajuće grupe namirnica i to prema sljedećem rasporedu (**Tablica 13**):

**Tablica 13** Grupe i vrste namirnica te njihova prosječna, dnevna potrošnja prema članu kućanstva

Grupa namirnica	Prosječne, dnevne utrošene količine prema članu kućanstva [kg]	Broj uzoraka	Vrsta namirnica
<b>Žitarice, konditorski i snack proizvodi</b>	0,3	11	<i>Corn flips</i> paprika, tortelini s pršutom, polupečeno tijesto za <i>pizzu</i> , zeleni rezanci svježi, <i>Frische eierspatzle</i> , <i>Gnocchi</i> , Listovi za <i>lasagne</i> , lisnato tijesto, <i>baguette</i> , svježe lisnato tijesto, mramorni kolač
<b>Meso i mesni proizvodi</b>	0,17	7	Mesni sir, <i>steak</i> , mljeveno juneće meso, dimljeno svinjsko meso, hrenovke, <i>Extra</i> pileća kobasica, pileća posebna

<b>Mlijeko, mliječni proizvodi i zamjena za mlijeko</b>	0,27	15	11 različitih vrsta i brendova jogurta, mlijeko, čokoladno mlijeko, djelomično obrano mlijeko bez laktoze, mlijeko od soje
<b>Voće i povrće</b>	0,42	10	kiseli kupus, <i>spinach puree</i> , <i>mexico mix</i> – smrznuto povrće, domaće kiselo zelje rezano, domaća cikla salata, kuhani kukuruz šećerac, smrznute maline i jagode, suhe šljive i marelice

Budući da nisu bile obuhvaćene sve grupe namirnica koje se nalaze na godišnjem jelovniku, za one za koje nisu provedena analitička mjerenja korištene su LOQ vrijednosti iz **Tablice 6**. To su bile sljedeće grupe namirnica:

**Tablica 14** Ostale grupe namirnica

Grupa namirnica	Prosječne, dnevne utrošene količine prema članu kućanstva [kg]
<b>Riba (morska i slatkovodna)</b>	0,019
<b>Jaja peradi*</b>	0,025
<b>Ulja i masti</b>	0,05
<b>Šećer, džemovi i med</b>	0,04

\* kako je u „Statističkom ljetopisu 2013.“ za jaja peradi bila korištena mjerna jedinica *komad*, za potrebe znanstvenog mišljenja se za 1 komad uzela prosječna težina od 60 g

### 3.7. Rezultati procjene izloženosti

Nakon određivanja koncentracije ftalata u uzorcima te utvrđivanja količine prehrambenih namirnica prema potrošnji, pristupilo se procjeni izloženosti, na način da se množilo utrošenu količinu grupe namirnica s analitički dobivenim vrijednostima za količine pojedinih ftalata pronađenih u određenom proizvodu, odnosno srednjom vrijednosti i medijanom za pojedinu grupu namirnica (Schechter 2013). Nakon toga se umnožak dijelio sa 70 te se na taj način dobila izloženost po kg tjelesne mase konzumenta. Za namirnice u kojima su vrijednosti bile ispod LOQ-a, uzimalo se 3 različita scenarija: puni LOQ, polovica LOQ-a i 0 LOQ-a. Za kraj se zbrojilo sve prosječne i medijan vrijednosti izloženosti od grupa namirnica te se na taj način dobila ukupna izloženost. Dobivene vrijednosti su prikazane u sljedećim tablicama i to u **µg/kg** t.m. zbog bolje preglednosti:

**Tablica 15** Izloženost ftalatima obuhvaćenim ovim istraživanjem (puni LOQ)

Grupa namirnica	Statistika	Dnevna izloženost na pojedine ftalate [µg] po kg tjelesne mase*						
		DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP
Žitarice, konditorski i snack proizvodi	Srednja vrijednost	16,42	12,48	0,87	15,38	1,08	3,38	26,30
	Medijan	0,87	0,43	0,87	1,08	1,08	0,87	0,43
Meso i mesni proizvodi	Srednja vrijednost	11,89	7,41	0,48	0,6	0,6	0,48	16,39
	Medijan	0,48	3,23	0,48	0,6	0,6	0,48	0,24
Riba (morska i slatkovodna)	Srednja vrijednost	0,05	0,03	0,05	0,07	0,07	0,05	0,03
	Medijan	0,05	0,03	0,05	0,07	0,07	0,05	0,03
Mlijeko i mliječni proizvodi	Srednja vrijednost	0,77	0,39	0,77	0,97	0,97	0,77	0,39
	Medijan	0,77	0,39	0,77	0,97	0,97	0,77	0,39
Jaja peradi	Srednja vrijednost	0,07	0,04	0,07	0,09	0,09	0,07	0,04
	Medijan	0,07	0,04	0,07	0,09	0,09	0,07	0,04
Ulja i masti	Srednja vrijednost	0,13	0,07	0,13	0,17	0,17	0,13	0,07
	Medijan	0,13	0,07	0,13	0,17	0,17	0,13	0,07
Voće i povrće	Srednja vrijednost	10,39	12,90	1,19	1,49	1,49	10,81	18,41

	Medijan	1,19	0,60	1,19	1,49	1,49	1,19	3,61
Šećer, džemovi i med	Srednja vrijednost	0,11	0,05	0,11	0,13	0,13	0,11	0,05
	Medijan	0,11	0,05	0,11	0,13	0,13	0,11	0,05
<b>Ukupno</b>	Srednja vrijednost	39,84	33,36	3,68	18,90	4,60	1,98	61,68
	Medijan	3,68	4,83	3,68	4,60	4,60	0,46	4,86
TDI		50	50	10	150	150	-	500
<b>Postotak TDI-a**</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>79,7</b>	<b>66,7</b>	<b>36,8</b>	<b>12,6</b>	<b>3,1</b>	<b>-</b>	<b>12,3</b>
	<b>Medijan</b>	<b>7,4</b>	<b>9,7</b>	<b>36,8</b>	<b>3,1</b>	<b>3,1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>

\* vrijednosti su računane za prosječnu tjelesnu masu odrasle osobe od 70 kg

\*\* postotak ukupne srednje vrijednosti i medijana od važeće TDI vrijednosti za pojedini ftalat

**Tablica 16** Izloženost ftalatima obuhvaćenim ovim istraživanjem (polovica LOQ-a)

Grupa namirnica	Statistika	Dnevna izloženost na pojedine ftalate [µg] po kg tjelesne mase*						
		DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP
Žitarice, konditorski i snack proizvodi	Srednja vrijednost	16,07	12,31	0,43	14,86	0,54	2,99	26,12
	Medijan	0,43	0,22	0,43	0,54	0,54	0,43	0,22
Meso i mesni proizvodi	Srednja vrijednost	11,75	7,37	0,24	0,30	0,30	0,24	16,34
	Medijan	0,24	3,23	0,24	0,30	0,30	0,24	0,12
Riba	Srednja	0,03	0,01	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01

(morska i slatkovodna)	vrijednost							
	Medijan	0,03	0,01	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01
Mlijeko i mliječni proizvodi	Srednja vrijednost	0,39	0,19	0,39	0,48	0,48	0,39	0,19
	Medijan	0,39	0,19	0,39	0,48	0,48	0,39	0,19
Jaja peradi	Srednja vrijednost	0,04	0,03	0,04	0,08	0,08	0,07	0,03
	Medijan	0,04	0,03	0,04	0,08	0,08	0,07	0,03
Ulja i masti	Srednja vrijednost	0,07	0,03	0,07	0,08	0,08	0,07	0,03
	Medijan	0,07	0,03	0,07	0,08	0,08	0,07	0,03
Voće i povrće	Srednja vrijednost	9,86	12,72	0,60	0,75	0,75	10,27	18,26
	Medijan	0,60	0,30	0,60	0,75	0,75	0,60	3,46
Šećer, džemovi i med	Srednja vrijednost	0,05	0,03	0,05	0,07	0,07	0,05	0,03
	Medijan	0,05	0,03	0,05	0,07	0,07	0,05	0,03
<b>Ukupno</b>	Srednja vrijednost	38,25	32,70	1,84	16,66	2,34	1,76	61,03
	Medijan	1,84	4,04	1,84	2,34	2,34	0,23	4,10
TDI		50	50	10	150	150	-	500
<b>Postotak TDI-a**</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>76,5</b>	<b>65,4</b>	<b>18,4</b>	<b>11,1</b>	<b>1,6</b>	<b>-</b>	<b>12,2</b>
	<b>Medijan</b>	<b>3,7</b>	<b>8,1</b>	<b>18,4</b>	<b>1,6</b>	<b>1,6</b>	<b>-</b>	<b>0,8</b>

\* vrijednosti su računane za prosječnu tjelesnu masu odrasle osobe od 70 kg

\*\* postotak ukupne srednje vrijednosti i medijana od važeće TDI vrijednosti za pojedini ftalat

**Tablica 17** Izloženost ftalatima obuhvaćenim ovim istraživanjem (nula LOQ-a)

Grupa namirnica	Statistika	Dnevna izloženost na pojedine ftalate [µg] po kg tjelesne mase*						
		DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DNOP	DEP
Žitarice, konditorski i snack proizvodi	Srednja vrijednost	15,77	12,13	0	14,38	0	2,60	26
	Medijan	0	0	0	0	0	0	0
	Meso i mesni proizvodi	Srednja vrijednost	11,63	7,32	0	0	0	0
Riba (morska i slatkovodna)	Medijan	0	3,23	0	0	0	0	0
	Srednja vrijednost	0	0	0	0	0	0	0
Mlijeko i mliječni proizvodi	Medijan	0	0	0	0	0	0	0
	Srednja vrijednost	0	0	0	0	0	0	0
Jaja peradi	Medijan	0	0	0	0	0	0	0
	Srednja vrijednost	0	0	0	0	0	0	0
Ulja i masti	Medijan	0	0	0	0	0	0	0
	Srednja vrijednost	0	0	0	0	0	0	0
Voće i povrće	Medijan	0	0	0	0	0	0	0,30
	Srednja vrijednost	9,37	12,55	0	0	0	9,74	18,11

Šećer, džemovi i med	Srednja vrijednost	0	0	0	0	0	0	0
	Medijan	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ukupno</b>	Srednja vrijednost	36,77	32,00	0	14,38	0	12,33	60,38
	Medijan	0	3,23	0	0	0	0	0,30
TDI		50	50	10	150	150	-	500
<b>Postotak TDI-a</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>73,54</b>	<b>63,99</b>	<b>0</b>	<b>9,59</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>12,08</b>
	<b>Medijan</b>	<b>0</b>	<b>6,45</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0,06</b>

\* vrijednosti su računane za prosječnu tjelesnu masu odrasle osobe od 70 kg

\*\* postotak ukupne srednje vrijednosti i medijana od važeće TDI vrijednosti za pojedini ftalat

#### 4. Karakterizacija rizika

Rezultati dobiveni u ovoj studiji ukazuju na činjenicu da se ftalati, koji se kao omekšavala dodaju ambalaži od plastike, mogu naći i u raznim vrstama prehrambenih proizvoda pakiranih u takvu vrstu ambalaže. Navedenu činjenicu potvrđuju i druge slične studije koje su provedene na sličnim vrstama hrane. Provedenoj studiji su prethodili rezultati dobiveni prethodnim istraživanjem koje se baziralo na određivanju ftalata u tekućim oblicima hrane, a koje je nedvojbeno ukazalo na prisutnost pojedinih ftalata u analiziranim vrstama proizvoda. Ovim istraživanje obuhvaćeno je 43 uzorka hrane podijeljene u četiri skupine: Voće i povrće; Mlijeko, mliječni proizvodi i zamjene za mlijeko; Meso i proizvodi od mesa te Žitarice, konditorski i snack proizvodi. Koristeći kombiniranu tehniku plinske kromatografije i spektrometrije masa (GC-MS), u svim uzorcima utvrđivani su dietil ftalat (DEP), dibutil ftalat (DBP), diizodecil ftalat (DIDP), diizononil ftalati (DINP), benzilbutil ftalat (BBP), dietilheksil ftalat (DEHP) te dioktil ftalat (DNOP).



Rezultati istraživanja prikazani u **Tablicama** od **7** do **10** pokazali su prisutnost ftalata u hrani kod 14 uzoraka od ukupno ispitivana 43 uzorka što iznosi 32,6%. U svim ispitivanim uzorcima od svih ispitivanih ftalata najčešće primijećeni ftalati su DEP (27,9%) i to u 12 uzoraka, zatim DBP (25,6%) u 11 uzoraka te DEHP (16,3%) u 7 uzoraka. Ftalati su određeni u različitim koncentracijama (**Tablice 7-10**), a maksimalno određena vrijednost DEP-a od 51,3 mg/kg zabilježena je u mramornom kolaču (**Tablica 10**).

Dobiveni rezultati upućuju da kisela i lipofilna hrana koja se čuva pri temperaturi od 5°C nije imala nikakav utjecaj na prisutnost ftalata u hrani (**Tablica 8**). Grupa Mlijeko, mliječni proizvodi i zamjene za mlijeko obuhvaća i kisele proizvode (pH<4,5) kao i hidrofilnu hranu s umjerenim sadržajem masti koja može ekstrahirati lipofilne tvari pri neposrednom dodiru. Ovakva vrsta hrane, uglavnom se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 5°C (jogurti, mlijeko) te ne podliježe termičkoj obradi hrane. To je posebice važno jer je Fierens sa suradnicima (2012) dokazao da se termičkom obradom hrane smanjuju koncentracije ftalata u hrani. Ova spoznaja značajno će umanjiti potencijalni zdravstveni rizik izloženosti ftalatima, posebice ako se uzme u obzir da je većina izmjerenih ftalata (**Tablica 7-10**) određena u sirovoj hrani. Isti autori, međutim nisu primijetili značajniji utjecaj termičke obrade na pad koncentracije ftalata u povrću. Upravo su u grupi hrane Voće i povrće (**Tablica 7**) određeni ftalati u uzorcima kiselog kupusa, miksa smrznutog povrća, zelja, cikle i špinata, pri čemu je u uzorku kiselog kupusa, određena koncentracija DEHP-a iznosila 15,6 mg/kg, a DEP-a 18,3 mg/kg.

Iz dobivenih rezultata moguće je primijetiti da su određeni ftalati samo u povrću dok u voću nisu određeni pri čemu temperaturu čuvanja hrane nije moguće povezati sa izmjerenim koncentracijama. Ovako visoke određene koncentracije ftalata moguće je pripisati različitom tipu hrane (povrće) s obzirom na njezino podrijetlo i način pred obrade. U ovom slučaju nije moguće ni zanemariti utjecaj pH vrijednosti ispitivanih uzoraka na formaciju ftalata posebice DEP-a i DBP-a (**Tablica 7**) jer su svi ispitivani uzorci osim zamrznutog miješanog povrća izrazito kiselog karaktera.

S obzirom na relativno visoke određene koncentracije, vrlo teško je kao mogući izvor ftalata označiti neposredan dodir s ambalažom jer je hrana većinom bila upakirana u poliolefinsku i

višeslojnu ambalažu. Kako poliolefinska i višeslojna ambalaža ne sadrži u sebi ftalate, dodane u svojstvu omekšavala nije realno očekivati povišene vrijednosti migracija iz ambalaže u upakirani sadržaj. Uzroke ovako visokih određenih koncentracija trebalo bi tražiti u mogućim onečišćenjima nastalih iz tehnologije prerade ili iz onečišćenja u okolišu. Osim toga, u proizvodima u kojima je utvrđena najveća vrijednost ftalata, provedeno je ispitivanje udjela istih ftalata i u ambalaži, u kojoj su bili pakirani. Kako su izmjerene vrijednosti bile znatno niže od onih dobivenih analizom namirnica, zaključeno je da ambalaža ne može biti glavni izvor ftalata koji su pronađeni u hrani. Ovdje je potrebno istaknuti da je ispitivanje ambalaže provedeno na „korištenoj“ ambalaži koja je bila u kontaktu s hranom od vremena pakiranja do vremena analize proizvoda, a što je moglo utjecati na utvrđenu količinu ftalata, s obzirom na rezultate objavljene u dostupnoj znanstvenoj literaturi koji ukazuju na migracije ftalata iz ambalaže u različite vrste model otopina (Bošnjir i sur., 2003).

U grupi hrane koju čini Meso i mesni proizvodi određeni su ftalati u uzorcima mljevenog junećeg mesa, dimljenog svinjskog mesa, hrenovkama, ekstra pilećoj kobasici i pilećoj posebnoj kobasici (**Tablica 9**), dok u ostalim uzorcima nisu primijećeni. Kako ova grupa ispitivanih uzoraka pripada vrsti hrane lipofilnog karaktera, prisutnost ftalata u hrani je na neki način i očekivana. Slični rezultati dobiveni su ispitivanjem grupe uzoraka koju čine Žitarice, konditorski i snack proizvodi. U uzorcima hrane *baguette*, svježeg lisnatog tijesta, mramornog kolača i *corn flips* paprike određeni su ftalati: DEHP, DBP, DINP, DOP i DEP. Lipofilna priroda ispitivanih uzoraka te obrada hrane u različitim fazama i ovdje su mogući potencijalni izvori određenih ftalata.

## ZAKLJUČCI

- Istraživanje je provedeno na ukupno 43 uzorka prehrambenih proizvoda te je kod 14 uzoraka (32.6%) utvrđena prisutnost barem jednog, od ukupno 7, ispitivanih ftalata. Potrebno je istaknuti da je DEHP utvrđen u 16,3% uzoraka, što ukazuje na činjenicu da više od polovice uzoraka, u kojima je zabilježena prisutnost ftalata, sadrže DEHP.
- Istraživanje prisutnosti ftalata u određenim analiziranim prehrambenim proizvodima prvo je ovakve vrste u Republici Hrvatskoj i predstavlja osnovu za sva daljnja istraživanja koja će se u budućnosti provoditi. Da je tome tako, potvrđuju i činjenice da velike certifikacijske kuće, koje se bave uvođenjem Međunarodnog prehrambenog standarda (IFS, *engl. International Food Standard*) u proizvodnju prehrambenih proizvoda, traže analize raznih vrsta migracijskih supstanci iz ambalaže u hranu, uključujući i ftalate, na dan isteka roka trajanja ili pri kraju roka trajanja određene namirnice.
- Vrlo je teško označiti ambalažu, u koju je hrana bila upakovana, kao mogući i jedini izvor ftalata u hrani s obzirom da u ovom istraživanju ne postoji poveznica prema grupi proizvoda te prema vrsti ambalažnog materijala iz ove studije.
- Daljnja istraživanja trebala bi biti ciljana i u skladu sa smjericama koje je propisala EFSA ili Zajednički istraživački centar (JRC, *engl. Joint Research Centre*), a koja će prilikom određivanja isključiti moguće vanjske izvore ftalata (iz okoliša, analitičke metode primjenom unutrašnjeg standarda te ambalaže) kako bi se dobili što reproducibilniji rezultati
- Iz dobivenih koncentracija ftalata u prehrambenim proizvodima te iz grube procjene konzumacija prehrambenih proizvoda (prehrambenih navika), a s obzirom na uspostavljene TDI vrijednosti za pojedine ftalate, može se zaključiti da ne postoji potencijalan rizik utjecaja ftalata na zdravlje ljudi u ispitivanim uzorcima ove studije.

## PREPORUKE

U ovoj studiji nisu bile obuhvaćene sve vrste hrane, a s obzirom na dobivene rezultate, za očekivati je da hrana namijenjena za dojenčad i malu djecu, također sadrži ftalate u svom sastavu. Kako se radi o vrlo osjetljivoj populaciji, navedenu skupinu hrane potrebno je dodatno istražiti, a sve kako vi se izvršila procjena unosa i moguće djelovanje na zdravlje ove vulnerabilne populacije. U daljnja istraživanja svakako treba uključiti i kontrolu pribora koji se koristi za hranjenje dojenčadi i male djece, kao i igračkama namijenjenih za djecu do 3 godine starosti. Nadalje, budući da se na tržištu nalazi i voda pakirana u plastičnu ambalažu, a namijenjena za dječju dob, u daljnja istraživanja je potrebno uključiti i ovu skupinu proizvoda.

Po uzoru na većinu zemalja Europske unije, koje su uvele kontinuirani nadzor nad ovom skupinom spojeva, nužno je da se isto provede i u Republici Hrvatskoj. Nadzor bi zahvatio veći broj uzoraka hrane, osobito hrane koja ovim istraživanjem nije obuhvaćena. Temeljem dobivenih rezultata mogla bi se bolje procijeniti moguća opasnost po zdravlje ljudi.

Izuzev putem prehrane, izloženost ftalatima može biti i iz drugih izvora. Ftalati mogu biti prisutni u zraku, čitavom nizu kozmetičkih proizvoda, medicinskoj opremi itd., te postoji kumulativni rizik. Iz tog razloga, da bi se dobila preciznija procjena izloženosti, nužno je osigurati stalni monitoring, koji će uključivati praćenje i tih ostalih izvora izloženosti ftalatima. U tu svrhu, a opet po uzoru na neke druge zemlje Europske unije, potrebno je provesti biomonitoring, odnosno praćenje ftalata i njihovih metabolita kod ljudi u uzorcima bioloških tekućina (urin, serum i sl.), osobito kod posebno osjetljivih populacijskih skupina poput djece, trudnica i bolesnika na dugotrajnoj skrbi.

## LITERATURA (REFERENCE)

Albro PW, Thomas RO (1973): Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl)phthalate by lipases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 306:380-390.

Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S, Purchase IF (1994): Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Human and Experimental Toxicology*, 13(Suppl. 2):S1-S117.

Autian J (1973): Toxicity and health treats of phthalate esters: review of the literature. *Environ Health Perspectives*, 4:3-26.

Becker K, Pick-Fuß H, Conrad A, Zigelski C, Kolossa-Gehring M, Göen T, Seidel A (2009): Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06 – Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A. *Umwelt & Gesundheit* 66, 04/2009.

Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC (2001): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicological Sciences*, 60:44-55.

Bility MT, Thompson JT, McKee RH, David RM, Butala JH, Vanden Heuvel JP, Peters JM (2004): Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by phthalate monoesters. *Toxicological Sciences*, 82:170-182.

Blount BG, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW (2000): Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environmental Health Perspectives*, 108:979-982.

Bošnjir J, Puntarić D, Skes I, Klarić M, Šimić S, Zorić I (2003): Migration of Phthalates from Plastic products to Model Solutions. *Collegium Antropologicum*, 2003;27(Suppl 1):23-30.

Bouma K, Schakel DJ (2002): Migration of phthalates from PVC toys into saliva simulant by dynamic extraction. *Food Additives and Contaminants*, 19:602-10.

Brooke DN, Dobson S, Howe PD, Nielsen JR (1991): *Environmental hazard assessment: di-(2-ethylhexyl) phthalate*. United Kingdom Department of the Environment, Toxic Substances Division, Report TSD/2, London.

Caldwell DJ, Eldridge S, Lington AW, McKee RH (1999): Retrospective evaluation of alpha 2uglobin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl phthalate. *Toxicological Sciences*, 51:153-160.

Cao XL (2010): Phthalate Undergroup Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(1), pp. 21-43.

Carlson KR (2010): *Toxicity review of di-n octyl phthalate (DnOP)*. U.S. Consumer Product Safety Commission, MD 20814, Bethesda.

Castle L, Mayo A, Gilbert J (1989): Migration of plasticizers from inks into foods. *Food Additives and Contaminants*, 6:437-43.

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DANA (2008): Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicology Letters*, 178:110-116.

Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, Hass U (2009): Synergistic disruption of external male dana organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environmental Health Perspectives*, 117:1839-1846.

Clark KE, David RM, Guinn R, Kramarz KW, Lampi MA, Staples CA (2011): Modeling Human Exposure to Phthalate Esters: A Comparison of Indirect and Biomonitoring Estimation Methods. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 17(4), pp. 923-965.

Corton JC, Lapinskas PJ (2005): Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract? *Toxicological Sciences*, 83:4-17.

COT, Committee on Toxicity of Underground Food, Consumer Products and the Environment (2011): *COT Statement on Dietary Exposure to Phthalates – Dana from the Total Diet Study (TDS)*.

Committee on Toxicity, dostupno na: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementphthalates201104.pdf> (03.03.2014.)

CPSC, United States Consumer Product Safety Commission (2001): Chronic Hazard Advisory Panel on Diisononyl Phthalate (DINP). *U.S. CPSC*, MD 20814, Bethesda.

CPSC, United States Consumer Product Safety Commission (2010): Overview of Phthalates Toxicity. *U.S. CPSC*, MD 20814, Bethesda.

David RM, Moore MR, Cifone MA, Finney DC, Guest D (1999): Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di(2-ethylhexyl)phthalate and the effects of recovery. *Toxicological Sciences*, 50:195-205.

David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D (2000a): Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicological Sciences*, 55:433-443.

David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D (2000b): Chronic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicological Sciences*, 58:377-385.

*Direktiva Komisije br. 2006/125 od 5. prosinca 2006. o prerađenoj hrani na bazi žitarica i hrani za dojenčad i malu djecu*. Official Journal of the European Union L339/16, 2006.

Direktiva Komisije br. 2006/141 od 22. prosinca 2006. o početnoj hrani za dojenčad i hrani za nastavak prehrane dojenčadi i male djece i o izmjeni i dopuni Direktive 1999/21/EZ. Official Journal of the European Union L401/1, 2006.

Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R (2005): Phthalate exposure and reproductive underground adult men. *Human reproduction*, 20:604-610.

Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z (2003): Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 14:269-277.

DZS, Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske (2013): *Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2013*. Državni zavod za statistiku RH, dostupno na: [http://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/ljetopis/2013/sljh2013.pdf](http://www.dzs.hr/Hrv_Eng/ljetopis/2013/sljh2013.pdf) (01.07.2014.)

Earls AO, Axford IP, Braybrook, JH (2003): Gas chromatography–mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles. *Journal of Chromatography A*, 983(1–2), pp. 237-246.

EFSA, European Food Safety Authority (2005a): *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials*. The EFSA Journal (2005) 241, 1-14, Parma.

EFSA, European Food Safety Authority (2005b): *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials*. The EFSA Journal (2005) 243, 1-20, Parma.

EFSA, European Food Safety Authority (2005c): *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the*



*Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials.* The EFSA Journal (2005) 245, 1-14, Parma.

EFSA, European Food Safety Authority (2005d): *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials.* The EFSA Journal (2005) 244, 1-18, Parma.

EFSA, European Food Safety Authority (2005e): *Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials.* The EFSA Journal (2005) 242, 1-17, Parma.

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG (1989): Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12: 70-77.

Enneking PA (2006): Phthalates not in plastic food packaging. *Environmental Health Perspective*, 114(2), pp. A89-90.

Europska Komisija (2014): *Phthalates entry 52 Commission conclusions on the review clause and next steps.* REACH, Brussels.

Fierens T, Servaes K, Holderbeke MV, Geerts L, De Henauw S, Sioen I, Vanermen G (2012): Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food and Chemical Toxicology*, 50(2012)2575-2583.

Foster PM, Lake BG, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD (1981): Studies on the testicular effects and zinc excretion produced by various isomers of monobutyl-o-phthalate in the rat. *Chemico-Biological Interactions*, 34: 233-8.

- Foster PM, McIntyre BS, Gray LE (2002): Response to comments of Richard H. McKee, *Toxicol*
- Foster PM, McIntyre BS: Endocrine active agents: implications of adverse and nonadverse changes. *Toxicologic Pathology* 30: 59-65.
- Foster PM, Mylchreest E, Gaido KW, Sar M (2001): Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Human Reproduction Update*, 7:231-5.
- Foster PM, Thomas L, Cook M, Gangolli S (1980): Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 54: 392-398.
- Foster PM (2006): Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology*, 29: 140-147.
- Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM (2007): Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51:7 899-911.
- Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DNR, Parks L (2000): Perinatal exposure to phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, 58: 350-365.
- Gray LE, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J (1999): Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p, p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicology and Industrial Health*, 15:94-118.
- Gray TJ, Rowland IR, Foster PM, Gangolli SD (1982): Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicology Letters*, 11: 141-7.

Hays T, Rusyn I, Burns AM, Kennett MJ, Ward JM, Gonzalez FJ, Peters JM (2005): Role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) in bezafibrate-induced hepatocarcinogenesis and cholestasis. *Carcinogenesis* 26: 219-227.

Higuchi TT, Palmer JS, Gray LE Jr., Veeramachaneni NR (2003): Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. *Toxicological Sciences* (2003), 72: 301-313.

Hoekstra EJ, Petersen JH, Bustos J (2011): *Guidance document on fat reduction factor, functional barrier concept, phthalates and primary aromatic amines*. European Commission Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection, 68007, Luksemburg.

Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone, CR, Hotchkiss AK, Gray LE (2008): A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicological Sciences*, 105: 153–165.

Huber WW, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R (1996): Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl)phthalate in rodents and its implications on human risk. *Critical Reviews in Toxicology*, 26(4), pp. 365-481.

HZN, Hrvatski zavod za norme (2004): Proizvodi za dojenčad i malu djecu – Pribor za jelo i hranjenje – Sigurnosni zahtjevi i ispitivanja. HRN EN 14372:2004.

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee C-H, Aoyama T, Ichihara G, Furuhashi K, Kamijima M, Ganzalez FJ, Nakajima T (2007): Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -independent pathway. *Journal of Occupational Health*, 49:172-182.

Johnsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L (2005): Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology*, 16:487-493.

Klapec T, Šarkanj B (2010): Opasnosti vezane uz hranu – Kemijske i fizikalne opasnosti, *Prehrambeno – tehnološki fakultet Osijek, Osijek*.

Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA (2003): PPAR $\alpha$  agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance. *Critical Reviews in Toxicology*, 33: 655-780.

Kluwe WM (1982): Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ Health Perspectives*, 45:3-9.

Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ (1995): Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Molecular and Cellular Biology*, 15: 3012-3022.

Mahood IK, Scott HM, Brown R, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM (2007): In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 115 (supplement 1): 55-61.

Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH (2006): Estimated Daily Phthalate Exposures in a Population of Mothers of Male Infants Exhibiting Reduced Anogenital Distance. *Environmental Health Perspectives*, 114: 114:805–809.

Mihovec-Grdić M, Šmit Z, Puntarić D, Bošnjir J (2002): Phthalates in underground waters of the Zagreb Area. *Croatian Medical Journal*, 43:493-7.

Montuori P, Jover E, Morgantini M, Nayona JM, Triassi M (2008): Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food Additives & Contaminants*, 25(4):511–8.

Moore MR (1996): Oncogenicity study in rats with di(2-ethylhexyl) phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Corning Hazleton Incorporated (CHV). Lab. Study I.D.: CHV 663-134; *Eastman Chemical Company*.

Moore MR (1997): Oncogenicity study in mice with di(2-ethylhexyl) phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Corning Hazleton Incorporated (CHV). Lab. Study I.D.: CHV 663-135; *Eastman Chemical Company*.

Morimura K, Cheung C, Ward JM, Reddy JK, Gonzalez FJ (2006): Differential susceptibility of mice humanized for peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  to Wy-14,643-induced liver tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 27: 1074-1080.

Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM (1998): Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicological Sciences*, 43: 47-60.

NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2008): Existing Chemical Hazard Assessment Report. Phthalates Hazard Compendium. *Australian Government, Department of Health and Aging*. Sydney.

NTP, National Toxicology Program (1982) : Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). No. 217.

NTP, National Toxicology Program (1997): Benzyl Butyl Phthalate Feed Studies.

Ostby J, Price M, Furr J, Lambright C, Hotchkiss A, Parks LG, Gray LE Jr. (2000): Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, DINP, but not DEP, DMP or DOTP permanently alters androgen-dependent tissue development in Sprague-Dawley rats. *Biology of Reproduction*, 62 (Suppl 1): 184-5.

Ozaki A, Yamaguchi Y, Okamoto A, Kawai N (2002): Determination of alkylphenols, bisphenol A, benzophenone and phthalates in containers of baby food, and migration into food simulants. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 43:2606.

Page BD, Lacroix GM (1992): Studies into transfer and migration of phthalate esters from aluminium foil-paper laminates to butter and margarine. *Food Additives & Contaminants*, 9:197-212.

Page BD, Lacroix GM (1995): The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: a survey. *Food Additives and Contaminants*, 12(1):129–51.

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, Gray LE (2000): The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences*, 58: 339-349.

Peakall DB (1975): Phthalate esters: Occurrence and biological effects. *Residue Reviews*, 54:1-41.

Peraza MA, Burdick AD, Marin HE, Gonzalez FJ, Peters JM (2006): The toxicology of ligands for peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Toxicological Sciences*, 90: 269-295.

Peters JM, Cattley RC, Gonzalez FJ (1997b): Role of PPAR $\alpha$  in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. *Carcinogenesis*, 18: 2029-2033.

Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart J-C, Fievet C, Gonzalez FJ, Auwerx J (1997a): Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -deficient mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 272: 27307-27312.

Peters, JM, Taubeneck MW, Keen CL, Gonzalez FJ (1997c): Di(2-ethylhexyl)phthalate induces a functional zinc deficiency during pregnancy and teratogenesis that is independent of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *Teratology*, 56: 311-316.

Peterson JH, Breindahl T (2000): Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Additives & Contaminants*, 17:133-41.

*Pravilnik o ambalaži i ambalažnom otpadu* (2005). Narodne novine 97/05.

*Pravilnik o izdavanju znanstvenog mišljenja i pružanju znanstvene i tehničke pomoći* (2009). Narodne novine 130/09.

Puntarić D, Šmit Z, Bošnjir J (2000): Small countries and the dioxin scandal: how to control imported food? *Croatian Medical Journal*, 41:150-3.

Rider CV, Furr J, Wilson VS, Gray LE Jr. (2008): A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats. *International Journal of Andrology*.

Schechter A., Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, Hommel M, Imran N, Hynan LS, Cheng D, Colacino JA, Birnbaum LS (2013): Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State. *Environ Health Perspectives*, 121(4).

Sioen I, Fierens T, Holderbeke MV, Geerts L, Bellemans M, Maeyer MD, Servaes K, Vanermen G, Boon PE, De Henauw S (2012): Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. *Environmental International*, 48(2012)102-108.

Sjöberg P, Lindqvist NG, Plöen Leif (1986): Age-dependent response of the rat testes to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives*, 65: 237-242.

*Uredba (EZ-a) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registriranju, ocjenjivanju, odobravanju i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije, kojom se izmjenjuje i dopunjuje Direktiva 1999/45/EZ i ukida Uredba Vijeća (EEZ-a) br. 793/93 i Uredba Komisije (EZ-a) br. 1488/94 kao i Direktiva Vijeća 76/769/EEZ te Direktive Komisije*

91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ I 2000/21/EZ. Official Journal of the European Union L396/1, 2006.

Uredba Komisije (EU): br. 10/2011 od 14. siječnja 2011. o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom. Official Journal of the European Union L12/1, 2011.

Vidić-Štrac I (2008): Nazočnost estera ftalne kiseline (ftalati) u infuzijskim otopinama, *Magistarski rad*. Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb.

Ward J, Peters J, Perella C, Gonzalez F (1998): Receptor and nonreceptor-mediated organ specific toxicity of DEHP in PPAR-alpha null mice. *Toxicologic Pathology*, 26: 240-246.

Wenzl T (2009): *Methods for the determination of phthalates in food*. European Commission Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements, 49529, Geel.

WHO, World Health Organization: *Di-n-Butyl Phthalate*. International Programme on Chemical Safety, WHO Environmental Health Criteria 189, Ženeva.

*Zakon o hrani* (2013). Narodne novine 81/13.

*Zakon o materijalima i predmetima koji dolaze u neposredan dodir s hranom* (2014). Narodne novine 41/14.

Zeman FA, Boudet C, Tack K, Floch Barneaud A, Brochot C, Pery ARR, Oleko A, Vandentorren S (2012): Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: Results of the ELFE pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(2013)271-279.

Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, Ge R-S (2009): Phthalate levels and low birth weight: a nested case-control study of Chinese newborns. *The Journal of Pediatrics*. In press.



## DODATAK

**Tablica 17:** Popis kratica korištenih u tekstu

Kratika	Engleski pojam	Hrvatski pojam
AFC	Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food	Znanstveni panel za prehrambene aditive, arome, pomoćne tvari u proizvodnji i predmete koji dolaze u neposredan dodir s hranom
AGD	Anogenital Distance	Anogenitalna udaljenost
ATBC	Acetyl Tributyl Citrate	Acetil tributil citrat
BBP	Butylbenzylphthalate	Benzilbutil ftalat
CAS Registry Number	Chemical Abstracts Service Registry Number	Registracijski broj za kemikalije
CERHR	Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction	Centar za procjenu rizika za humanu reprodukciju
CHAP	Chronic Hazard Advisory Panel	Savjetodavni odbor za kronične opasnosti
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document	Sažeti dokument za međunarodnu kemijsku procjenu
COT	Committee of Toxicity	Odbor za toksičnost
CPSC	U. S. Consumer Product Safety Commission	Američka komisija za sigurnost potrošača
DBP	Dibutyl phthalate	Di-n-butil ftalat

DCHP	Dicyclohexyl Phthalate	Dicikloheksil ftalat
DEHA	Di-2-ethylhexyl Adipate	Di-2-etilheksil adipat
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalate	Di-(2-etilheksil) ftalat
DEHT	Di(2-ethylhexyl) Terephthalate	Di(2-etilheksil) tereftalat
DEHTP	Diethylhexyl terephthalate	Dietilheksiltereftalat
DEP	Diethyl phthalate	Dietil ftalat
DIBP	Diisobutyl Phthalate	Diizobutil ftalat
DIDP	Di-isodecylphthalate	Diizodecil ftalat
DINA	Diisononyl Adipate	Di-izononil adipat
DINCH	1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester	Di-izononilcikloheksan-dikarboksilat
DINP	Di-isononylphthalate	Diizononil ftalat
DMP	Dimethyl phthalate	Dimetil ftalat
DNOP	Di-n-octyl phthalate	Dioktil ftalat
ECHA	European Chemicals Agency	Europska agencija za kemikalije
EFSA	European Food Safety Authority	Europska agencija za sigurnost hrane
EINECS	European Inventory of Existing Chemical Substances	Europski popis postojećih trgovačkih kemijskih tvari
EPA	U.S. Environmental Protection Agency	Američka agencija za zaštitu okoliša
GC-MS	Gas Chromatography–Mass Spectrometry	Plinska kromatografija – spektrometrija masa
GD	Gestation Day	Gestacijski dan
HZN	Croatian Standard Institute	Hrvatski zavod za norme

IFS	International Food Standard	Međunarodni prehrambeni standard
ILSI	International Life Sciences Insitute	Međunarodni institut za prirodne znanosti
JRC	Joint Research Centre	Zajednički istraživački centar
LOQ	Limit of Quantification	Granica kvantifikacije
mBP	Monobutyl Phthalate	Mono- <i>n</i> -butil ftalat
MEHP	Mono(2-ethylhexyl) Phthalate	Mono(2-etilheksil) ftalat
mEP	Monoethyl Phthalate	Monoetil ftalat
mMP	Monomethyl Phthalate	Monometil ftalat
MNCL	Mononuclear Cell Leukemia	Leukemija mononuklearnih stanica
MOA	Mode/Mechanism of Action	Način/mehanizam djelovanja
n.d.	No Date	Nema datuma
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme	Nacionalni program za industrijsko i kemijsko obavješćivanje i procjenu Australije
NTP	National Toxicology Program	Nacionalni toksikološki program
PE	Polyethylen	Polietilen
PE-HD	High-density polyethylene	Polietilen visoke gustoće
PE-LD	Low-density polyethylene	Polietilen niske gustoće
PET	Polyethylene terephthalate	Poli(etilen-tereftalat)
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	Peroksisomnim proliferatorom – aktivirani receptor

PP	Polypropylene	Polipropilen
PS	Polystyrene	Polistiren
PVC	Poly(vinyl chloride)	Poli(vinil-klorid)
PVDC	Polyvinylidene chloride	Poli (viniliden-klorid)
QMA	Verification of compliance by residual content per food contact surface area	Ostatni sadržaj na površini koji dolazi u dodir s hranom
RCF	Regenerated Cellulose Film	Regenerirani celulozni film
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals	Registriranje, ocjenjivanje, odobravanje i ograničavanje kemikalija
SCF	European Commission's Scientific Committee on Food	Znanstveni odbor za hranu Europske komisije
SML	Specific Migration Limit	Ograničenje u pogledu specifične migracije
SML(T)	Total Specific Migration Limit	Ograničenje u pogledu ukupne specifične migracije
TDI	Tolerable Daily Intake	Tolerirani dnevni unos
WHO	World Health Organization	Svjetska zdravstvena organizacija
ZZJZ	Institute of public health	Zavod za javno zdravstvo