

PERBANDINGAN RISIKO KESEHATAN PENGGUNAAN ADITIF FTALAT DAN NON FTALAT PADA BAHAN PLASTIK KEMASAN MAKANAN

Comparison of Health Risks of Phthalate and Non-Phthalate Additives in Plastic Food Packagings

Eva Laelasari¹, Athena Anwar¹, Tities Puspita¹

¹Puslitbang Upaya Kesehatan Masyarakat

Email: eva.laela77@gmail.com

Diterima: 18 Agustus 2020; Direvisi: 25 Januari 2021; Disetujui: 29 Juni 2021

ABSTRACT

The use of plastic-based food packagings has become an option considering their practicality and affordability. However, it is necessary to be aware of the health risks caused by exposure of phthalate plasticizer additives. This article aims to determine the comparison of risks of using phthalate and non-phthalate as plasticizers by scoping review method. The articles were searched through Google Scholar, Pubmed, and official website portals. After categorizing process, we obtained 41 articles for review reference. The result showed that phthalates are categorized as toxic compounds which have risks to disrupt endocrine glands activities. One of the phthalate compounds widely used as plasticizer is di-(2-ethylhexyl) phtalat, which is categorized into Group 2B (probably carcinogenic). Human biomonitoring values for six phthalate compounds vary from 0.02 to 8 mg/kg/day, while alternative plasticizer compounds ranging from 100 to 1,000 mg/kg/day. These alternative phthalate compounds are relatively safer because they do not easily migrate into food or drinks. There is no regulation due to phthlate restriction as plasticizer in Indonesia. Therefore, it is necessary to design the relevant regulation and we recommend the safer non-phthalate alternatives for plasticizers.

Keywords: *Plasticizer, Phthalate, Non-phthalate, Health risks*

ABSTRAK

Penggunaan kemasan makanan berbahan dasar plastik menjadi pilihan karena dinilai praktis dan harganya terjangkau. Namun perlu diwaspadai risiko kesehatan dari pajanan aditif plastik berupa pemlastis yang terbuat dari senyawa ftalat. Artikel ini bertujuan untuk melakukan tinjauan perbandingan risiko penggunaan pemlastis berbahan ftalat dan alternatif non ftalat dengan metode *scoping review*. Penelusuran artikel melalui portal *Google Scholar*, *Pubmed*, dan situs resmi pemerintah/lembaga. Setelah melalui proses pengkategorian, diperoleh 41 artikel yang digunakan sebagai referensi tinjauan. Dari hasil tinjauan literatur diperoleh informasi bahwa senyawa ftalat dikategorikan dalam senyawa toksik dan berisiko mengganggu kerja kelenjar endokrin. Bahkan salah satu senyawa ftalat yang banyak digunakan sebagai aditif pemlastis, yaitu *di-(2-ethylhexyl) phtalat*, dikategorikan ke dalam Golongan 2B (*probably carcinogenic*). Nilai *human biomonitoring* untuk enam senyawa ftalat bervariasi pada kisaran 0,02–8 mg/kg/hari, sedangkan nilai untuk pemlastis alternatif berkisar antara 100-1000 mg/kg/hari. Senyawa alternatif non ftalat dianggap aman karena tidak mudah bermigrasi memajani makanan atau minuman. Di Indonesia belum ada regulasi yang mengatur pembatasan ftalat sebagai pemlastis, karena itu perlu dirancang regulasi terkait dan merekomendasikan alternatif pemlastis non ftalat yang aman bagi kesehatan.

Kata kunci: Pemlastis, Ftalat, Non ftalat, Risiko kesehatan

PENDAHULUAN

Plastik merupakan bahan yang banyak digunakan di berbagai industri dan keperluan rumah tangga. Data dari *Plastic Europe* menyebutkan bahwa produksi plastik global pada tahun 2019 mencapai 359 juta

ton, mengalami peningkatan sebesar 3,2 % dibandingkan produksi tahun sebelumnya (*Plastic Europe*, 2019). Penggunaan plastik yang cukup luas salah satunya karena harganya yang cukup murah dibandingkan bahan lain. Hal ini yang menjadi salah satu alasan penggunaan plastik sebagai kemasan

makanan untuk menekan harga jual makanan. Tidak hanya sebagai kemasan makanan, bahan plastik juga menjadi pilihan untuk kemasan botol minuman. Pada tahun 1989, polimer polietilen terftalat diproduksi secara meluas dan digunakan sebagai bahan baku botol minum plastik (Birzul et al., 2019).

Dalam produksinya, selain bahan monomer yang merupakan bahan dasar pembuatan plastik, ditambahkan juga bahan aditif yang berfungsi untuk memberikan karakteristik atau sifat-sifat tertentu pada plastik. Agar bahan plastik mempunyai sifat fleksibel, pada proses produksi ditambahkan bahan pemlastis. Salah satu bahan kimia yang banyak digunakan sebagai pemlastis adalah senyawa ftalat, misalnya *dibutyl phtalat* (DBP) dan *di-2-etylheksyl phtalat* (DEHP) (Irawan and Supeni, 2013). Ftalat telah diproduksi sejak tahun 1930-an dan penggunaannya sangat luas dalam industri plastik, peralatan rumah tangga, cat, peralatan medis, mainan anak-anak, kosmetik, dan banyak lagi. Produksi ester ftalat mencapai 5,2 juta ton per tahun dan digunakan sebagai pemlastis dalam polimer *polyvinyl chloride* (PVC), *polyvinyl acetate* (PVA), *polyethylene* (PE), *polyurethane* (PU) dan produk lainnya (Liu et al., 2009). Produksi DEHP sendiri mencapai 2 juta ton per tahun di Amerika Serikat. DEHP mendapat perhatian khusus sekitar tahun 1960-an sejak ditemukannya DEHP yang termigrasi ke dalam jaringan tubuh manusia akibat penggunaan peralatan medis berbahan plastik. Sejak ditemukannya paparan ftalat pada manusia, maka penelitian mengenai dampak kesehatan terus dilakukan dan menjadi topik yang terus diperbincangkan (Halden, 2010).

Dari hasil uji migrasi komponen penyusun polimer plastik, terbukti terjadinya migrasi ftalat ke dalam bahan makanan. Migrasi senyawa ftalat yang lain ke dalam makanan atau minuman juga dibuktikan oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Guo, et al (2010). Sebanyak 190 µg aditif *diethyl phtalat* (DEP) dan 330 µg aditif DEHP terdeteksi dalam jus jeruk yang menggunakan kemasan botol plastik (Guo et al., 2010). Hasil penelitian dari Schecter et al. (2013) juga menemukan 9 jenis senyawa ftalat dengan konsentrasi bervariasi dalam berbagai

bahan pangan kemasan plastik (ikan, buah, sayuran, daging, minyak sayur, makanan bayi, susu, minuman ringan) yang dijual di beberapa supermarket di kota New York. Sembilan jenis ftalat tersebut adalah *dimethyl phtalat* (DMP), DEP, DBP, *dihexyl phtalate* (DHP), *benzyl butyl phtalate* (BBP), *dicyclohexyl phthalate* (DCHP), DEHP, dan *dioctyl phthalate* (DOP) dengan konsentrasi DEHP ditemukan paling banyak dalam semua sampel makanan. Penelitian mengenai migrasi ftalat juga sudah dilakukan di Indonesia. DBP dan DOP pada bahan kemasan yang terbuat dari PVC termigrasi cukup banyak ke dalam minyak zaitun, minyak jagung, minyak biji kapas, dan minyak kedelai pada suhu 30°C selama 60 hari kontak dengan jumlah berkisar dari 155 mg hingga 189 mg (Irawan and Supeni, 2013).

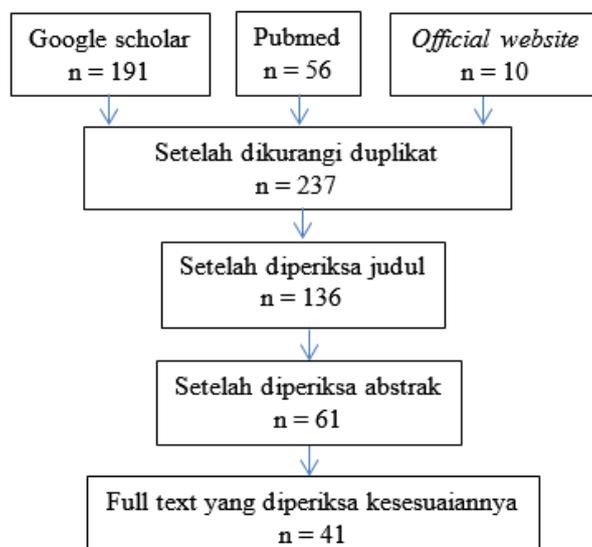
Environmental Protection Agency (EPA) telah menyatakan bahwa senyawa ftalat termasuk toksik bagi manusia (US EPA, 2012). Pemerintah Indonesia melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) juga telah membuat aturan mengenai batasan migrasi beberapa senyawa ftalat ke dalam bahan pangan (BPOM, 2011). Namun aturan ini tidak dapat menjamin keamanan pangan yang dikonsumsi oleh masyarakat. Hasil penelitian masih menemukan DEHP yang bermigrasi ke dalam air kemasan botol PET sebesar 11.248 ppb; sedangkan batas ambang migrasi yang diatur oleh EPA hanya sebesar 6 ppb (Amin, 2009). Saat ini sudah dikembangkan alternatif pemlastis non ftalat yang lebih aman bagi kesehatan, meskipun aplikasinya masih sangat terbatas. Untuk memperjelas perbedaan kedua jenis pemlastis tersebut, maka penulis melakukan tinjauan dampak negatif penggunaan aditif ftalat dan non ftalat yang terkandung dalam bahan kemasan makanan sehingga hasil tinjauan ini dapat direkomendasikan kepada pihak yang berkepentingan sebagai bahan pertimbangan untuk mengganti aditif plastik yang berbahaya dengan aditif yang lebih aman bagi kesehatan.

BAHAN DAN CARA

Informasi yang digunakan untuk membuat artikel ini disusun melalui metode *scoping review* yaitu melakukan tinjauan berbagai literatur, berupa hasil penelitian yang memanfaatkan data primer maupun artikel *review* dengan topik yang sesuai dengan tujuan penyusunan artikel ini. Sumber informasi yang digunakan untuk melakukan *scoping review* dapat berasal dari artikel ilmiah maupun populer, memasukkan informasi yang berasal dari studi kualitatif dan kuantitatif, dan juga memasukkan komentar formal dan informal dari pertemuan yang dihadiri oleh profesional. Keterbatasan *scoping review* dibandingkan metode *literature review* yang lain adalah: (1) bersifat nonsistematis; (2) analisis tidak sedalam *systematic review*; (3) cenderung fokus pada luasnya cakupan literatur dan membahas mengenai suatu topik pada tahap awal. (Rumrill et al., 2010); (Peterson et al., 2017).

Penelusuran literatur untuk keperluan artikel ini dilakukan dengan menggunakan portal *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *official website*. Artikel berbahasa Inggris ditelusuri dengan memasukkan kombinasi gabungan kata kunci “*carcinogenic*”, “*phthalate*”, “*phthalate alternate*”, “*food packaging*”. Sedangkan penelusuran artikel berbahasa Indonesia dengan menggunakan kata kunci “risiko kesehatan”, “DEHP”, dan “plastik kemasan makanan”. Agar hasil *scoping*

review memiliki muatan informasi terkini, maka tahun publikasi artikel dibatasi 10 tahun terakhir. Namun karena keterbatasan kemampuan penelusuran, ada beberapa artikel literatur yang melebihi jangkauan 10 tahun terakhir dikarenakan informasi yang dicari hanya tersedia di tahun tersebut. Selain melakukan penelusuran yang bersumber dari jurnal maupun prosiding internasional dan nasional, informasi yang terkait dengan aturan mengacu pada situs WHO, CDC, BPOM, dan institusi terkait lain yang memiliki kewenangan dalam mengeluarkan aturan. Artikel *fulltext* selanjutnya diunduh dan disimpan dalam aplikasi Mendeley untuk memudahkan penulisan sitasi dan pencantuman daftar pustaka. Tahap berikutnya adalah menyaring kembali artikel yang sudah diunduh dengan membaca bagian abstrak dan dilanjutkan ke bagian teks untuk memperoleh informasi lebih lengkap. Setelah melalui proses penyaringan, diperoleh 41 artikel internasional maupun nasional, dengan topik yang sesuai dengan tujuan penulisan artikel. Keseluruhan artikel selanjutnya dibuat resume dan dimasukkan ke dalam matriks yang memuat informasi mengenai nama penulis, media publikasi, tujuan penelitian, dan temuan penting. Berdasarkan matriks ini, penulis membuat tinjauan dan menyelaraskan antara substansi literatur yang satu dengan yang lain. Alur penelusuran artikel diringkas dengan diagram pada Gambar 1.



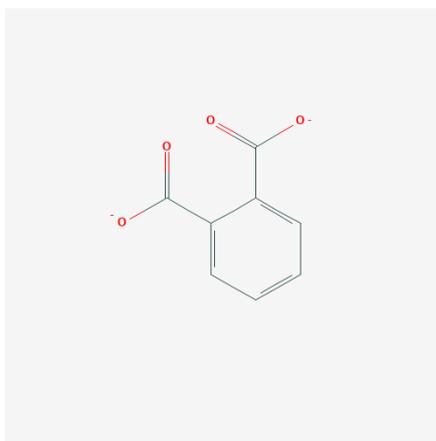
Gambar 1. Alur penelusuran artikel

HASIL

Sifat kimia dan fisik senyawa ftalat

Dialkil *ortho*-ftalat (ftalat) merupakan senyawa ester dari asam ftalat. Struktur kimia dari senyawa ftalat memiliki 2 gugus alkil yang dapat berupa rantai karbon linear, bercabang, atau cincin siklik (Gambar 2). Senyawa ester ini memiliki tekanan uap rendah, berbentuk cairan berminyak pada suhu kamar dan kurang larut dalam air (US EPA, 2012). Kombinasi dari kedua gugus

alkil dapat membentuk banyak senyawa ester sehingga lebih dari 25 senyawa ester ftalat ditemukan di alam dan digunakan secara luas dalam berbagai industri. Ftalat ditambahkan ke dalam polimer plastik yang kaku, seperti PVC; PE; PVA; dan sebagainya, sehingga memberikan karakter fleksibel, lentur, dan elastis terhadap produk polimer plastik. Senyawa ini ditambahkan melalui ikatan kovalen dengan polimer, sehingga dapat terlepas kembali pada kondisi tertentu (Halden, 2010).



Gambar 2. Struktur kimia senyawa ftalat (NCBI, 2016)

Senyawa ftalat mempunyai berat molekul bervariasi, bergantung pada panjang rantai karbonnya. Selain itu senyawa ftalat diasumsikan berpotensi terakumulasi dalam organisme karena bersifat lipofilik. Sifat lipofilitas berkaitan dengan kemampuan

suatu senyawa larut dalam minyak, lemak, atau pelarut non polar. Lipofilitas dari senyawa ftalat ditunjukkan pada Tabel 1 dengan nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log K_{ow}$) (Liu et al., 2009).

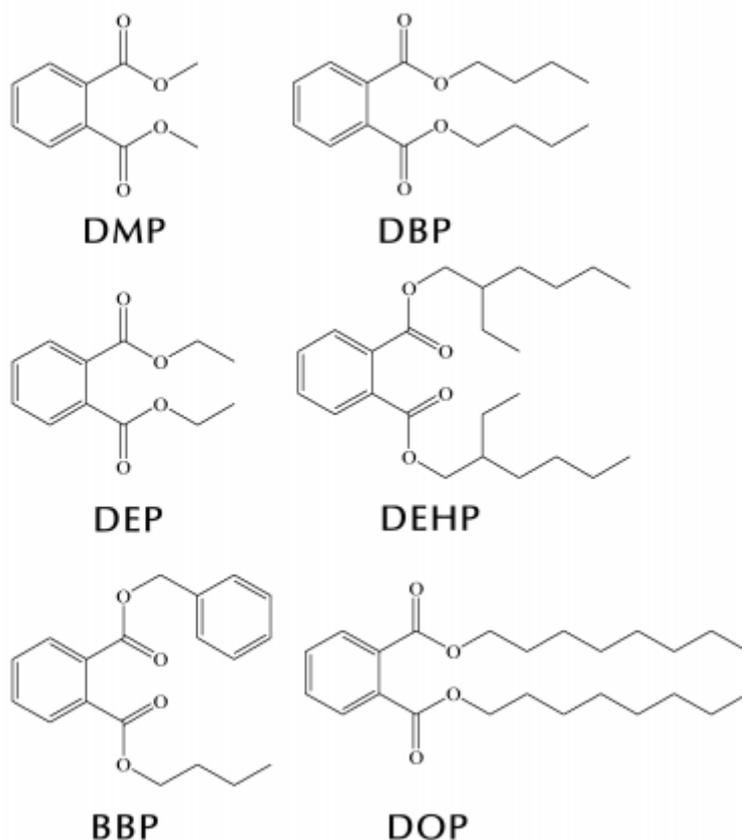
Tabel 1. Lipofilitas dan kelarutan enam senyawa ftalat dalam air (Liu et al, 2009)

Senyawa	Berat Molekul	$\log K_{ow}$	Kelarutan dalam air (mg/L)
DMP	194,2	1,61	4.200
DEP	222,2	2,38	1.100
DBP	278,4	4,45	11,2
BBP	312,4	4,59	2,7
DEHP	390,6	7,50	0,003
DOP	390,6	8,06	0,0005

Risiko kesehatan senyawa ftalat

Senyawa ftalat banyak ditemukan sebagai polutan di lingkungan, bahkan juga ditemukan di dalam jaringan tubuh manusia. *United States Environmental Protection Agency* (U.S. EPA) menggolongkan senyawa

ini sebagai senyawa yang bersifat toksik dan menyebabkan gangguan pada kelenjar endokrin. Beberapa senyawa ftalat yang berbahaya diantaranya adalah DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP, dan DOP (Guo et al., 2010).



Gambar 3. Struktur kimia dari enam jenis senyawa ftalat (Guo et al, 2010)

Diantara senyawa ftalat yang ada, DEHP paling banyak digunakan di dalam produksi plastik. Paparan DEHP pada tikus percobaan menyebabkan terjadinya *reactive oxygen species* (ROS) pada testis sehingga terjadi stres oksidatif pada organ yang pada akhirnya menyebabkan penurunan perkembangan organ testis hingga terjadi kerusakan parah. Namun demikian ROS yang terbentuk dapat dinetralkan dengan asupan antioksidan seperti vitamin C dan E (Yi et al., 2018).

Hasil riset dari Birzul, et al (2019) menyimpulkan bahwa DEHP bukanlah satu-satunya aditif kemasan plastik yang dapat bermigrasi ke dalam minuman, namun terdapat setidaknya 2 senyawa toksik lain yang dianalisis yang masing-masing mempunyai risiko kesehatan apabila dilihat dari toksisitasnya. Dampak senyawa toksik yang bermigrasi dari kemasan plastik ini agak sulit diprediksi secara terpisah karena dapat memberikan dampak yang berbeda bergantung kelompok usia, sinergitas, akumulasi, dan toksisitas lanjutan akibat interaksi dengan senyawa toksik lainnya.

Dari hasil penelitian, senyawa toksik selain DEHP yang bermigrasi ke dalam minuman, ditemukan juga formaldehid dan antimon. Berdasarkan kategori yang dikeluarkan oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC), formaldehid termasuk dalam Golongan I (karsinogenik pada manusia), sedangkan DEHP dan antimon (III) oksida masuk dalam Golongan 2B (kemungkinan karsinogenik pada manusia). Meskipun konsentrasi DEHP yang bermigrasi lebih rendah dibandingkan kedua senyawa lainnya, namun adanya sinergi dari ketiga senyawa toksik ini dapat meningkatkan risiko karsinogenik dari DEHP (Birzul et al., 2019).

DBP mempunyai toksisitas akut yang cukup rendah pada hewan coba. Beberapa studi melaporkan paparan DBP dengan dosis tinggi dapat menyebabkan penurunan berat badan dan penurunan fungsi reproduksi. Sedangkan dampak pada manusia dapat menyebabkan penurunan fungsi reproduksi pada pria. Dilaporkan juga terjadi hipertensi, gejala neurologis (nyeri, mati rasa, sesak, lemah) pada pekerja yang terpapar DBP, namun demikian dampak ini belum dapat

dijelaskan secara spesifik karena para pekerja tersebut juga terpapar pemlastis jenis lain dan dikarenakan keterbatasan studi (ATSDR, 2001).

DEP dalam kemasan makanan plastik dapat bermigrasi ke dalam makanan dan ditemukan dalam makanan yang dikemas dengan konsentrasi sekitar 2-5 ppm. Asupan harian manusia dari diet ftalat yang berasal dari makanan diperkirakan sekitar 4 mg, sedangkan paparan tahunan dari air minum yang terkontaminasi diperkirakan cukup rendah (0,0058 mg/ tahun/orang). Baik DEP dan DMP dilaporkan tidak menyebabkan gangguan kelenjar endokrin, namun dapat menyebabkan efek lain, misalnya gangguan perkembangan syaraf pada anak (Jeddi et al., 2018).

Jalur pajanan utama senyawa ftalat adalah melalui makanan dan minuman, meskipun ditemukan juga jalur pajanan lain melalui inhalasi dan absorpsi kulit. Pajanan senyawa ini diduga dapat menyebabkan gangguan pada kelenjar endokrin yang berpengaruh pada gangguan hormon yang mengatur fisiologis manusia (Liu et al., 2009). Beberapa studi menyebutkan bahwa pajanan terhadap anak-anak dapat

menyebabkan gangguan perkembangan syaraf, diantaranya terlihat dari penurunan perilaku sosial, hiperaktif, memiliki nilai IQ lebih rendah, dan kurang dapat memusatkan perhatian (America's Children and Environment, 2017). Dalam tubuh manusia, ftalat akan mengalami metabolisme dalam waktu beberapa jam setelah masuk ke dalam tubuh dan hasil metabolisme akan diekskresikan melalui urin. Beberapa senyawa ftalat bersifat toksik bagi sistem reproduksi, terutama reproduksi pria. Konsentrasi metabolit ftalat berhubungan dengan peningkatan kerusakan DNA pada sperma. Sedangkan pada wanita, pajanan ftalat dilaporkan dapat menyebabkan pengurangan masa kehamilan (Schechter et al., 2013). Nilai *human biomonitoring* (HBM) dan risiko kesehatan yang ditimbulkan akibat pajanan keenam senyawa ftalat ditampilkan pada Tabel 2. Nilai HBM merupakan nilai batas senyawa toksik yang dapat menimbulkan dampak terhadap tubuh manusia, yang diperoleh dengan cara menganalisis metabolit atau hasil metabolisme senyawa tersebut yang terkandung dalam spesimen (WHO Regional Office for Europe, 2015).

Tabel 2. Nilai HBM enam senyawa ftalat dan risiko kesehatan yang ditimbulkan*

Senyawa	HBM (US-EPA)	Risiko kesehatan
<i>Di-(2-ethylhexyl) Phthalate</i> (DEHP)	0,02 mg/kg bb/hari	Penurunan fungsi reproduksi <i>Possibly carcinogenic to humans</i> (2B Group)
<i>Di-n-Butyl Phthalate</i> (DBP)	0,1 mg/kg bb/hari	Penurunan fungsi reproduksi Nyeri, mati rasa, sesak, lemah (studi terbatas)
<i>Butyl Benzyl Phthalate</i> (BBP)	0,2 mg/kg bb/hari	Gangguan perkembangan dan reproduksi
<i>Diethyl Phthalate</i> (DEP)	8 mg/kg bb/hari	Gangguan perkembangan syaraf anak Tidak ada laporan karsinogenik
<i>Di-n-oktyl Phthalate</i> (DOP)	3 mg/kg bb/hari	Kerusakan organ hati, mempengaruhi kerja kelenjar tiroid Tidak ada laporan karsinogenik
<i>Dimethyl Phthalate</i> (DMP)	Tidak ada data	Gangguan perkembangan syaraf anak Tidak ada laporan karsinogenik

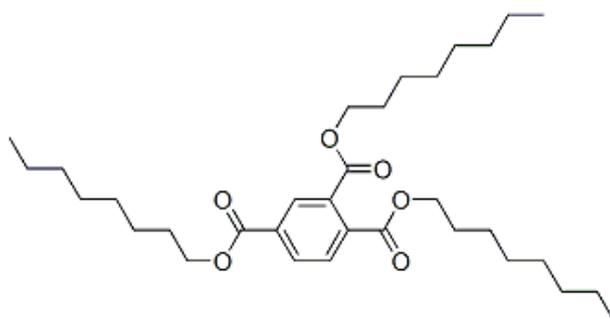
*Sumber: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)

Alternatif senyawa non ftalat yang digunakan sebagai pemlastis

Saat ini, sudah dikembangkan senyawa alternatif untuk menggantikan pemlastis ftalat pada berbagai bahan; seperti mainan anak-anak, peralatan medis dan kemasan makanan. Hal ini dilakukan karena dampak senyawa ftalat terhadap kesehatan manusia. Berdasarkan hasil penelusuran yang dilakukan oleh Bjorkblom et al. (2018) terdapat 152 pemlastis alternatif yang teridentifikasi digunakan dalam industri. Namun demikian pada artikel ini hanya akan dibahas empat jenis pemlastis alternatif untuk memberikan gambaran mengenai perbedaan risiko kesehatan dengan ftalat, yaitu *trioctyl trimellitate* (TOTM), *dioctyl succinate* (DOS), *1,2 cyclohexane-dicarboxylic acid-diisononyl ester* (DINCH), dan *bis(2-ethylhexyl) adipate* (DEHA).

Trioctyl trimellitate

TOTM adalah pemlastis primer pengganti DEHP untuk PVC yang membutuhkan volatilitas yang sangat rendah. Tata nama kimianya adalah *tri (2-ethylhexyl) trimellitate* dan nama dagang adalah TOTM atau TEHTM. Berat molekulnya sebesar 546,9 (rumus kimia: $C_{33}H_{54}O_6$). Dalam aplikasinya, pemlastis TOTM digunakan dalam pembuatan berbagai perangkat medis (set infus) maupun industri vinil untuk interior atau suku cadang, otomotif, kabel telepon, peralatan listrik atau kabel dan kawat (dengan penambahan senyawa penstabil). Sebagai ester pelumas, TOTM juga dapat digunakan sebagai fluida atau aditif dalam pembuatan bahan yang membutuhkan viskositas tinggi, sifat oksidatif yang stabil (oli mesin, oli kompresor, oli rantai bersuhu tinggi, dan gemuk) (Bernard et al., 2018; (KLJ Group, 2020). Selain itu, TOTM juga digunakan sebagai aditif kemasan untuk cairan infus yang digunakan di rumah sakit (Vliet et al., 2011).

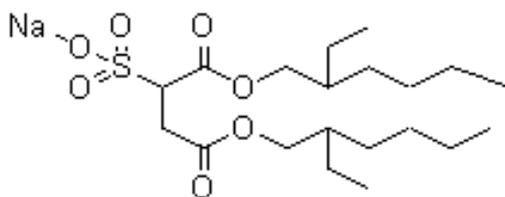


Gambar 4. Struktur kimia TOTM (Vliet at al, 2011)

Dioctyl succinate

Selain TOTM, terdapat pemlastis baru yang relatif lebih aman, sebagai pengganti DEHP yang potensial, yaitu *dioctyl succinate* dengan rumus kimia $C_{20}H_{38}O_4$. Senyawa ini selain sebagai pemlastis juga digunakan sebagai bahan pembasah dalam formulasi *lotion, emollient*, pelembab, zat pembasah pigmen dalam kosmetik. Informasi tentang toksisitas maupun bahaya pajanan terhadap senyawa ini masih sangat terbatas. Sampai saat ini penggunaan senyawa ini

masih dianggap aman. Senyawa ini tidak mereproduksi fenotip pengganggu endokrin pada anak laki-laki prapubertas, setelah pajanan terhadap ibunya. Albert et al. tahun 2018 melakukan penelitian yang membandingkan pengaruh pajanan DEHP dengan DOS dalam rahim dan laktasi hewan, yang menunjukkan bahwa DOS tidak menghasilkan fenotip yang mengganggu kelenjar endokrin, kadar steroid, atau kualitas sperma dibandingkan dengan DEHP (Albert et al., 2018).

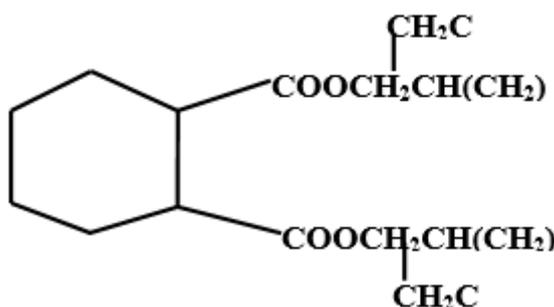


Gambar 5. Struktur kimia DOS (Albert et al, 2018)

1,2 cyclohexane-dicarboxylic acid-diisononyl ester

DINCH merupakan kelompok senyawa ester yang umum digunakan sebagai pemlastis alternatif. Lebih dikenal dengan

nama dagang Hexamoll DINCH (Choi et al., 2014) (HBM4EU, 2020). Struktur kimia DINCH digambarkan sebagai berikut (Zhong et al., 2013b):



Gambar 6. Struktur kimia DINCH (Zhong et al, 2013b)

Pada tahun 2014, Komisi Biomonitoring Manusia, Badan Lingkungan Hidup Jerman, menetapkan nilai HBM-I untuk DINCH sebesar 3 mg/l (3.000 µg/l) pada anak-anak dan 4,5 mg/l (4.500 µg/l) pada orang dewasa (Choi et al., 2014; Human Biomonitoring Commission of the German Environmental Agency (HBCGEA), 2014). Nilai itu merupakan jumlah dari konsentrasi metabolit DINCH teroksidasi OH-MINCH (*cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono(hydroxy-isononyl) ester*) dan cx-MINCH (*cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono (carboxy-isoctyl) ester*) yang terdeteksi pada urin (Human Biomonitoring Commission of the German Environmental Agency (HBCGEA), 2014). Paparan di bawah nilai HBM-I dianggap tidak menimbulkan dampak kesehatan yang berbahaya sehingga tidak memerlukan suatu aksi intervensi (Umweltbundesamt, 2015).

Karena memiliki toksisitas dan tingkat migrasi rendah, DINCH dimanfaatkan di berbagai macam peralatan.

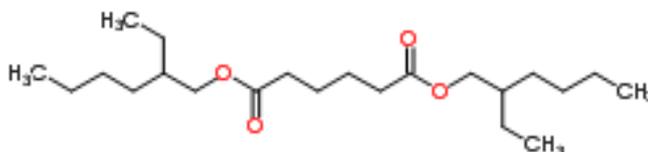
Diperkenalkan pertama kali di benua Eropa pada tahun 2002, penggunaan DINCH sebagai pemlastis produk plastik di kawasan itu, disetujui untuk kemasan makanan dan diperbolehkan untuk mengenai makanan tanpa batasan migrasi tertentu (Kasper-Sonnenberg et al., 2019). DINCH terdapat di plastik PVC untuk kemasan daging segar; kemasan makanan berair, buah, dan sayuran; gasket penyegel di wadah minuman; tutup botol anggur artifisial; ban berjalan untuk makanan berlemak; *polystyrene impact modifier*; dan tabung fleksibel untuk minuman (European Food Safety Authority (EFSA), 2006; HBM4EU, 2020).

Dibandingkan dengan pemlastis alternatif lain, DINCH memiliki kelebihan. Tingkat migrasi atau kebocorannya rendah, artinya kemungkinan kecil DINCH bermigrasi ke tubuh manusia, misalnya ke dalam darah (Zhong et al., 2013a). Karakteristik tersebut juga mendasari Regulasi Uni Eropa mengategorikan DINCH sebagai bahan plastik kemasan

makanan tanpa ada nilai batas migrasi (Kasper-Sonnenberg et al., 2019). Meskipun DINCH belum dipelajari sifat toksiknya pada manusia (CDC, 2017), namun beberapa studi pada hewan menunjukkan bahwa pemlastis tersebut tidak menimbulkan keracunan akut; dan belum terbukti memiliki genotoksisitas, sifat mutagenik, dan pengaruh pada perkembangan atau reproduksi (CDC, 2017; European Food Safety Authority (EFSA), 2006; Zhong et al., 2013a).

Bis(2-ethylhexyl) adipate

DEHA berperan sebagai pemlastis dan termasuk dalam kategori senyawa organik ester asam lemak. DEHA merupakan turunan ester karbositat dari asam lemak. Dari segi karakteristik, DEHA berupa cairan, dengan rentang warna dari tidak berwarna hingga berwarna seperti jerami, memiliki bau yang lembut, dan mengapung di air (HMDB, 2020; Wishart et al., n.d.). Nama lain dari DEHA adalah *di(2-ethylhexyl) adipate* dan *diethylhexyl adipate*. Rumus kimianya $C_{22}H_{42}O_4$ dengan struktur kimia terlihat di Gambar 5 (ChemSrc, 2020; National Center for Biotechnology Information, 2020).



Gambar 7. Struktur kimia DEHA

Data biomonitoring DEHA pada manusia belum tersedia. Kemungkinan karena biomarker spesifik untuk DEHA belum teridentifikasi untuk keperluan tersebut (Silva et al., 2013). Namun nilai referensi lain untuk toksisitas DEHA telah ditetapkan, antara lain: *maximum contaminant level* (MCL) pada air minum sebesar 0,4 mg/L, *oral reference dose* (RfD) sebesar 0,6 mg/kg/hari (University of Cincinnati, 2018), *tolerable daily intake* (TDI) sebesar 280 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-bb}$, dan nilai acuan kesehatan di air minum sebesar 80 $\mu\text{g}/\text{L}$ berdasarkan alokasi 1% dari TDI di air minum (WHO, 2017).

Dalam industri kemasan makanan, DEHA digunakan sebagai pemlastis pada berbagai produk plastik. Misalnya, dalam pembuatan PVC film bening, yaitu lembaran plastik transparan yang berfungsi menyegel makanan agar tetap dalam kondisi segar dalam waktu lama (İçöz and Eker, n.d.; Thermo Fisher Scientific, 2018). Lembaran plastik ini mudah menempel di permukaan halus tanpa memerlukan lem, dan biasanya dijual dalam bentuk gulungan. Selain itu, DEHA juga menjadi penyusun lapisan *polyethylene* (PE) di wadah tetra pak, yang

lazim untuk mengemas cairan, misalnya susu (Fasano et al., 2012; Tetra Pak, 2020). Kemungkinan DEHA pun terkandung di plastik *polystyrene* (PS) untuk kemasan yogurt dan baki plastik pengemas daging, ikan dan buah (Fasano et al., 2012).

Data mengenai toksisitas DEHA masih terbatas pada rodensia dan belum tersedia untuk manusia. Pada tikus, DEHA tidak memiliki efek anti-androgen di sistem reproduksi, bukan merupakan teratogen atau mutagen, namun dapat memicu tumor pada sel hati (METI Japan, 2020; University of Cincinnati, 2018). Efek karsinogenik DEHA pada hati tikus tersebut dianggap belum pernah ditemui di primata, termasuk manusia. Atas dasar itulah, DEHA masuk dalam Kelompok 3 menurut IARC, yang mengategorikan senyawa yang tidak bersifat karsinogenik pada manusia (IARC, 2000). Paparan DEHA pada manusia diperkirakan melalui konsumsi makanan sebagai akibat perpindahan DEHA, yang berfungsi sebagai pemlastis, dari lembaran plastik penyegel wadah ke makanan, terutama makanan berlemak (Silva et al., 2013; University of Cincinnati, 2018).

Tabel 3. Risiko kesehatan dan keunggulan senyawa alternatif ftalat

Senyawa	NOAEL*	Risiko kesehatan	Keunggulan
TOTM	100 mg/kg bb/hari untuk pria 1000 mg/kg bb/hari untuk wanita	Kemungkinan efek reproduksi dan perkembangan (penurunan spermatosit dan spermatid) pada pajanan dosis lebih besar Tidak ada risiko mutagenesis, karsinogenik	Lebih hidrofobik dibanding DEHP. Kemampuan migrasi ke dalam larutan lebih lambat dibanding pемlastis lain Pelepasan TOTM sangat rendah, bahkan tidak ada, dibandingkan DEHP
DOS		Tidak menyebabkan fenotip	Kemampuan migrasi rendah <i>Biodegradable</i>
DINCH	107 mg/kg bb/hari untuk wanita 389 mg/kg bb/hari untuk pria	Kemungkinan efek gangguan ginjal pada pajanan dosis lebih besar Kemungkinan gangguan kesuburan, reproduksi, dan perkembangan pada pajanan dosis lebih besar Tidak bersifat karsinogenik	Kemampuan migrasi ke dalam larutan 8x lebih lambat
DEHA	200 mg/kg bb/hari	Kemungkinan gangguan perkembangan dan fetotoksisitas pada pajanan dosis lebih besar Tidak menyebabkan risiko genotoksisitas, gangguan endokrin, gangguan reproduksi Kelompok 3 (belum ada bukti karsinogenik)	Diklasifikasikan sebagai pемlastis bertemperatur rendah, sehingga digunakan untuk kemasan larutan yang disimpan pada suhu dingin Strukturanya mirip dengan DEHP, sehingga banyak digunakan untuk plastik kemasan makanan dan produk medis.

*NOAEL = *No Observed Effects Level* (dosis tertinggi suatu zat kimia pada studi toksisitas kronik atau subkronik yang secara statistik atau biologis tidak menunjukkan efek merugikan pada hewan uji atau pada manusia)

Selain digunakan sebagai pemlastis dalam plastik kemasan makanan, TOTM, DINCH, dan DEHA juga digunakan dalam peralatan medis, salah satunya sebagai kemasan larutan infus. Pasien yang dirawat umumnya diberikan cairan infus sebagai pengganti atau tambahan asupan mineral dan gula yang semestinya diperoleh dari asupan makanan orang sehat. Cairan infus akan masuk langsung ke dalam peredaran darah dan didistribusikan melalui sistem sirkulasi. Oleh karena itu pemberian cairan infus harus dipastikan bebas kontaminan senyawa toksik lain yang dapat memberikan efek buruk pada tubuh, seperti DEHP. Berdasarkan tinjauan yang dilakukan oleh Vliet, et al (2010), senyawa TOTM, DINCH, dan DEHA yang digunakan sebagai pemlastis dalam kemasan infus, memiliki kemampuan bermigrasi ke dalam cairan lebih rendah dibandingkan DEHP (Vliet et al., 2011).

PEMBAHASAN

Pembatasan penggunaan ftalat sebagai pemlastis disebabkan karena masalah kesehatan yang mungkin ditimbulkan (Bjorkblom et al., 2018). Bahan kimia yang dikatakan berpotensi menyebabkan risiko kesehatan apabila manusia terpajan dosis yang melebihi nilai ambang yang diperbolehkan. Nilai ambang ini disebut dengan HBM yang umumnya diukur dengan menganalisis kandungan bahan kimia pada matriks biologis, misalnya darah atau urin. Masing-masing senyawa ftalat memiliki nilai HBM sehingga perlu diwaspadai batasan pajanannya agar tidak menimbulkan gangguan kesehatan di kemudian hari (Apel et al., 2017). Parameter lain yang dapat digunakan untuk memperkirakan risiko kesehatan senyawa ftalat adalah nilai koefisien partisi ($\log K_{ow}$) untuk penilaian risiko lingkungan bahan kimia yang sering digunakan untuk memperkirakan toksisitas dan dampak pajanan suatu senyawa (Hodges et al., 2019). Makin besar nilai $\log K_{ow}$ maka makin kecil kelarutannya dalam air, sehingga senyawa tersebut cenderung lebih larut dalam pelarut organik, minyak, dan lemak, dimana lemak merupakan salah satu senyawa organik yang terdapat dalam tubuh manusia. Dengan demikian, suatu senyawa ftalat dianggap lebih berisiko terhadap kesehatan

manusia apabila memiliki nilai $\log K_{ow}$ yang semakin besar.

Ftalat dapat dengan mudah bermigrasi karena hanya terikat secara kovalen pada polimer plastik dan ikatan tersebut dapat lepas hanya dengan perlakuan fisik. Terjadinya migrasi tersebut disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya konsentrasi pemlastis, waktu penyimpanan, suhu, kandungan lemak dalam makanan, dan area kontak. Semakin lama dan tinggi suhu penyimpanan, migrasi akan semakin banyak. Bahkan dalam kondisi suhu penyimpanan yang rendah, tetap terjadi migrasi ke dalam makanan, terutama jika senyawa aditif mempunyai berat molekul rendah (Wang and Zhang, 2017). Hasil penelitian Guo, et al (2010) menemukan sebanyak 190 μg aditif DEP dan 330 μg aditif DEHP dalam jus jeruk yang menggunakan kemasan botol plastik. Konsentrasi akan meningkat seiring dengan waktu penyimpanan dan pada saat tanggal kadaluwarsa konsentrasi masing-masing mencapai 0,385 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan 0,662 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Konsentrasi DEHP ini sekitar 110 kali lebih tinggi dari DEHP yang diperbolehkan dalam air minum (6 ppb). Mengingat berat botol kemasan adalah sekitar 25 g dan volume jus jeruk sekitar 500 mL, dapat disimpulkan bahwa bobot DEP dan DEHP dalam masing-masing botol kemasan adalah sekitar 750 mg, dan bobot DEP dan DEHP dalam jus jeruk adalah sekitar 190 μg dan 330 μg . Hasil ini menunjukkan bahwa sekitar 0,025% DEP dan 0,04% DEHP akan bermigrasi dari kemasan ke dalam jus jeruk dalam waktu 12 bulan sejak tanggal produksi dan melebihi limit yang diperbolehkan oleh EPA (Guo et al., 2010).

Mengingat dampak kesehatan yang ditimbulkan akibat penggunaan aditif ftalat, berbagai institusi di dunia telah melarang penggunaan senyawa ini sebagai aditif plastik. Pada tahun 2008 *The Consumer Product Safety Improvement Act* (CPSIA) telah melarang penggunaan tiga senyawa ftalat yang digunakan dalam produksi mainan dan produk perawatan anak dengan konsentrasi lebih dari 0,1%, yaitu DEHP, DBP, dan BBP. CPSIA juga membatasi penggunaan di-isononyl ftalat (DINP), di-isodesil ftalat (DIDP), dan DOP. Komisi Keamanan Produk juga telah menunjuk

Panel yang bertugas untuk menganalisis risiko kesehatan akibat paparan ftalat secara kumulatif, agar dapat merekomendasikan apakah larangan penggunaan senyawa ftalat tersebut tetap dilanjutkan. Sebagai pengganti ftalat, telah direkomendasikan senyawa lain sebagai aditif yang mampu memberikan karakter fleksibel pada plastik. Namun demikian EPA juga berencana untuk melakukan analisis risiko kesehatan terhadap beberapa senyawa alternatif ftalat tersebut untuk mengantisipasi risiko kesehatan di kemudian hari (America's Children and Environment, 2017).

Meningkatnya kewaspadaan akan risiko penggunaan aditif ftalat dan didukung dengan aturan yang dikeluarkan oleh institusi berwenang, pada akhirnya telah mereduksi produksi ftalat yang selanjutnya digantikan dengan senyawa lain dengan toksisitas lebih rendah namun memiliki kegunaan yang sama. Salah satu syarat pemilihan senyawa pengganti ftalat harus mempunyai kriteria *green chemistry* untuk menjamin keamanan bagi lingkungan maupun kesehatan manusia (Jamarani et al., 2018). Berbagai negara telah merespon dan menerapkan aturan tersebut, salah satunya adalah Denmark. Hasil penelitian metabolit dalam urin yang dilakukan oleh Frederiksen (2020) terhadap responden di Denmark telah mengkonfirmasi hal tersebut. Konsentrasi metabolit DBP, BBP dan DEHP yang dianalisis tahun 2017 turun lebih dari separuhnya dibandingkan hasil analisis metabolit yang sama tahun 2009. Sebaliknya, ada peningkatan metabolit alternatif ftalat, yaitu DEHTP dan DINCH. Hasil ini telah membuktikan implementasi dari aturan yang berlaku di wilayah Uni Eropa (Frederiksen et al., 2020). Meskipun beberapa negara telah menerapkan aturan pembatasan ftalat, namun belum secara signifikan mengurangi produksi secara global. (Chemsec, 2019) melaporkan bahwa telah terjadi penurunan produksi ftalat hingga 28% pada tahun 2017 dibandingkan tahun 2005. Namun demikian, secara global proyeksi penggunaan ftalat akan meningkat kembali sekitar 2% per tahun dikarenakan permintaan kebutuhan produk harian yang didominasi berbahan dasar plastik. Regulasi kuat mengenai pembatasan penggunaan ftalat diperlukan sebagai salah satu upaya mengurangi dampak bahan kimia berbahaya

ini. Sejauh ini baru negara Uni Eropa yang telah membuat regulasi terkait, sedangkan Amerika Serikat dan negara-negara di Asia belum menaruh perhatian yang sama. Implementasi regulasi di negara Uni Eropa dibuktikan dengan kebijakan beberapa perusahaan besar yang telah mengurangi penggunaan ftalat dalam produk mereka. Hal ini belum berlaku di Indonesia karena belum ada regulasi terkait yang dibuat oleh Pemerintah.

Salah satu alasan penggunaan senyawa non ftalat sebagai pemlastis adalah kemampuan migrasinya yang lebih lambat dibandingkan senyawa ftalat. Kemampuan migrasi DINCH ke dalam larutan infus adalah 8 kali lebih lambat dibandingkan DEHP. Penggunaan DINCH tidak menyebabkan risiko kesehatan, seperti gangguan endokrin, kesuburan, reproduksi, dan tidak termasuk golongan karsinogenik. (Vliet et al., 2011). Sayangnya penggunaan aditif pemlastis yang aman bagi kesehatan belum sepenuhnya menggantikan penggunaan aditif ftalat. Tidak hanya dalam plastik kemasan makanan, namun aditif ftalat juga masih digunakan dalam polimer plastik lain sehingga meningkatkan paparan toksisitas dari bahan ini pada manusia. Untuk mengurangi dampak kesehatan dari paparan ftalat yang berasal dari plastik kemasan makanan, diperlukan intervensi salah satunya dengan konsumsi bahan makanan segar (bukan yang dikemas). Penelitian yang dilakukan oleh Rudel, et al (2011) menyimpulkan bahwa pemberian diet makanan segar dalam rangka mengurangi konsumsi makanan dalam kemasan dapat menurunkan level metabolit DEHP hingga 53-56% (Rudel et al., 2011). Cara lain untuk meminimalkan risiko kesehatan yang berasal dari paparan bahan toksik adalah dengan rutin mengkonsumsi antioksidan seperti vitamin C dan E. Pemberian kedua antioksidan ini pada tikus percobaan berhasil menormalisasi level stres oksidatif pada testis (Yi et al., 2018). Namun demikian, meskipun disarankan berbagai upaya untuk meminimalkan risiko kesehatan melalui pengaturan konsumsi, pengurangan paparan bahan kimia berbahaya dengan cara menggantikannya dengan bahan kimia yang lebih aman, tetap harus diupayakan untuk melindungi kesehatan masyarakat.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dampak kesehatan suatu bahan kimia dapat diprediksi dari nilai HBM dan NOAEL. Beberapa senyawa ftalat yang umum digunakan sebagai bahan pemlastis kemasan makanan mempunyai nilai HBM yang bervariasi. Paparan yang melebihi nilai HBM akan mengakibatkan risiko kesehatan seperti gangguan reproduksi, gangguan perkembangan, hingga kegagalan fungsi organ hati dan kelenjar tiroid. Oleh karena itu penggunaan aditif ftalat sebagai bahan pemlastis kemasan makanan harus dikurangi hingga batas aman, bahkan diganti dengan bahan pemlastis yang lebih aman. Bahan aditif non ftalat seperti TOTM, DINCH, DOS, dan DEHA bisa menggantikan fungsi aditif ftalat sebagai pemlastis kemasan makanan karena kemampuan migrasinya lebih rendah dibandingkan aditif ftalat. Berdasarkan nilai NOAEL bahan aditif non ftalat, paparan pada dosis yang lebih tinggi jika dibandingkan batas ambang paparan aditif ftalat, tidak dilaporkan terjadinya gangguan kesehatan.

Oleh karena itu aditif non ftalat ini sangat direkomendasikan digunakan sebagai bahan pengganti aditif ftalat. Dengan ditemukannya bukti migrasi ftalat dalam kemasan makanan yang diproduksi di Indonesia, diharapkan pemerintah dapat melakukan pengawasan lebih ketat terhadap peredaran produk kemasan makanan berbahan plastik dengan cara aktif memeriksa sampel kemasan makanan yang beredar di pasaran. Selain itu, dikarenakan aturan dari BPOM masih terbatas hanya pada kandungan ftalat dalam makanan, maka perlu dirancang regulasi mengenai pembatasan ftalat sebagai pemlastis kemasan makanan dan substitusi ftalat dengan bahan yang lebih aman. Sementara rancangan itu dibuat, perlu dilakukan edukasi terhadap masyarakat mengenai bahaya migrasi ftalat dari kemasan makanan ke dalam makanan yang berisiko terhadap kesehatan. Salah satu antisipasinya adalah dengan tidak memanaskan makanan menggunakan wadah plastik.

DAFTAR PUSTAKA

Albert, O., Nardelli, T.C., Lalancette, C., Hales, B.F., Robaire, B., 2018. Effects of in utero and lactational exposure to new generation green

- plasticizers on adult male rats: A comparative study with di(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 164, 129–141. doi:10.1093/toxsci/kfy072
- America's Children and Environment, 2017. Biomonitoring Phthalates.
- Amin, F., 2009. EVALUASI MIGRASI DI-(2-ETILHEKSIL)FTALAT DARI BOTOL POLIETILENA TEREFTALAT MENGGUNAKAN GC/MS. *J. ITEKIMIA* 3, 37–47.
- Apel, P., Angerer, J., Wilhelm, M., Kolossa-Gehring, M., 2017. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 220, 152–166. doi:10.1016/j.ijheh.2016.09.007
- ATSDR, 2001. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DI- n -BUTYL PHTHALATE. Atlanta.
- Bernard, L., Eljezi, T., Clauson, H., Lambert, C., Bouattour, Y., Chennell, P., Pereira, B., Sautou, V., 2018. Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PLoS One* 13, 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0192369
- Birzul, A.N., Pitilyak, D.A., Videnin, I.I., 2019. Health and Quality Risk Assessment of Bottled Water, IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. doi:10.1088/1755-1315/272/2/022142
- Bjorkblom, C., Ericson, M., Nilsson, S., Toumie, E., Wallberg, P., 2018. Substitutes for regulated plasticizers Substitutes for regulated plasticizers. *Biol. Reprod.* 96, 1105–1117.
- BPOM, 2011. PENGAWASAN KEMASAN PANGAN. Indonesia.
- CDC, 2017. The Biological Exposure Index: Its Use In Assessing Chemical Exposures In The Workplace [WWW Document]. URL <https://www.cdc.gov/niosh/nioshtic-2/00179076.html> (accessed 10.10.17).
- Chemsec, 2019. Replacing phthalates.
- ChemSrc, 2020. DEHA [WWW Document]. URL https://www.chemsrc.com/en/cas/103-23-1_336202.html. (accessed 6.29.20).
- Choi, J., Aarøe Mørck, T., Polcher, A., Knudsen, L., Joas, A., 2014. Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. *EFSA Support. Publ.* 2015, 321.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2006. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J.* 4, 395–401.
- Fasano, E., Bono-Blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., Lacorte, S., 2012. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control* 27, p.132-138.
- Frederiksen, H., Nielsen, O., Koch, H.M., Skakkebaek, N.E., Juul, A., Jørgensen, N., Andersson, A.M., 2020. Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols

- and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009–2017. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 223, 93–105. doi:10.1016/j.ijheh.2019.10.002
- Guo, Z., Wei, D., Wang, M., Wang, S., 2010. Determination of six phthalic acid esters in orange juice packaged by PVC bottle using SPE and HPLC-UV: Application to the migration study. *J. Chromatogr. Sci.* 48, 760–765. doi:10.1093/chromsci/48.9.760
- Halden, R.U., 2010. Plastics and Health Risks. *Annu. Rev. Public Health* 31, 179–194. doi:10.1146/annurev.publhealth.012809.103714
- HBM4EU, 2020. PHTHALATES AND HEXAMOLL® DINCH [WWW Document]. URL <https://www.hbm4eu.eu/the-substances/phthalates-and-hexamoll-dinch/> (accessed 5.1.20).
- HMDB, 2020. Showing metabocard for Diethylhexyl adipate (HMDB0040270) [WWW Document]. URL <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0040270> (accessed 6.20.20).
- Hodges, G., Eadsforth, C., Bossuyt, B., Bouvy, A., Enrici, M.H., Geurts, M., Kotthoff, M., Michie, E., Miller, D., Müller, J., Oetter, G., Roberts, J., Schowanek, D., Sun, P., Venzmer, J., 2019. A comparison of log K_{ow} (n-octanol–water partition coefficient) values for non-ionic, anionic, cationic and amphoteric surfactants determined using predictions and experimental methods. *Environ. Sci. Eur.* 31, 1–18. doi:10.1186/s12302-018-0176-7
- Human Biomonitoring Commission of the German Environmental Agency (HBCGEA), 2014. Stoffmonographie für 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-diisononylester (Hexamoll®/DINCH®) – HBM-Werte für die Summe der Metabolite Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremono-ydroxyisononylester (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINC. *Bundesgesundheitsbl* 57, 1451–1461. doi:10.1007/s00103-014-2069-2
- IARC, 2000. Di(2-ethylhexyl) Adipate, in: IARC; Lyon (Ed.), WHO IARC Monographs. France, pp. 149–175.
- İçöz, A., Eker, B., n.d. SELECTION OF FOOD PACKAGING MATERIAL, MIGRATION AND ITS EFFECTS ON FOOD QUALITY, in: 1st International Conference on Quality of Life, Center for Quality, Faculty of Engineering, University of Kragujevac.
- Irawan, S., Supeni, G., 2013. Karakteristik Migrasi Kemasan Dan Peralatan Rumah Tangga Berbasis Polimer. *J. Kim. dan Kemasan* 35, 105. doi:10.24817/jkk.v35i2.1881
- Jamarani, R., Erythropel, H.C., Nicell, J.A., Leask, R.L., Marić, M., 2018. How green is your plasticizer? *Polymers (Basel)*. 10, 1–17. doi:10.3390/polym10080834
- Jeddi, M.Z., Gorji, M.E., Rietjens, I.M.C.M., Lousse, J., de Bruin, Y.B., Liska, R., 2018. Biomonitoring and subsequent risk assessment of combined exposure to phthalates in iranian children and adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15. doi:10.3390/ijerph15102336
- Kasper-Sonnenberg, M., Kocha, H.M., Apel, P., Rüter, M., Pälme, C., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M., 2019. Kasper-Sonnenberg M, Kocha HM, Apel P, Rüter M, Pälme C, Brüning T, Kolossa-Gehring M. 2019. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Spe. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 222, 1084–1092.
- KLJ Group, 2020. Tri Octyl Trimellitate (TOTM) [WWW Document]. URL <http://kljgroup.com/images/pdf/Speciality/KANATOL-TRIMELLITATES/KANATOL-3800.pdf> (accessed 5.13.20).
- Liu, Y., Guan, Y., Yang, Z., Cai, Z., Mizuno, T., Tsuno, H., Zhu, W., Zhang, X., 2009. Toxicity of seven phthalate esters to embryonic development of the abalone *Haliotis diversicolor supertexta*. *Ecotoxicology* 18, 293–303. doi:10.1007/s10646-008-0283-0
- METI Japan, 2020. Hazard Assessment of Some Chemical Substances Which Have Been “Suspected to Be Endocrine Disrupters”. Hazard assessment of di(2-ethylhexyl)adipate. [WWW Document]. URL <http://www.meti.go.jp/english/report/downloadfiles/gED0311e.pdf> (accessed 7.2.20).
- National Center for Biotechnology Information, 2020. Bis(2-ethylhexyl) adipate, CID=7641 [WWW Document]. PubChem Database. URL https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bis_2-ethylhexyl_adipate#section=Use-and-Manufacturing (accessed 6.17.20).
- NCBI, 2016. Phthalates [WWW Document]. URL <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phthalate> (accessed 1.20.21).
- Peterson, J., Assistant, R.N., Pearce, P.F., Associate, F., Ferguson, L.A., Associate, F., Coordinator, D.N.P.P., Langford, C.A., 2017. Understanding scoping reviews : Definition , purpose , and process. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 29, 12–16. doi:10.1002/2327-6924.12380
- Plastic Europe, 2019. Plastics - the Facts 2019.
- Rudel, R.A., Gray, J.M., Engel, C.L., Rawsthorne, T.W., Dodson, R.E., Ackerman, J.M., Rizzo, J., Nudelman, J.L., Brody, J.G., 2011. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: Findings from a dietary intervention. *Environ. Health Perspect.* 119, 914–920. doi:10.1289/ehp.1003170
- Rumrill, P.D., Fitzgerald, S.M., Merchant, W.R., 2010. Using scoping literature reviews as a means of understanding and interpreting existing literature. *Work* 35, 399–404. doi:10.3233/WOR-2010-0998
- Schechter, A., Lorber, M., Guo, Y., Wu, Q., Yun, S.H., Kannan, K., Hommel, M., Imran, N., Hynan,

- L.S., Cheng, D., Colacino, J.A., Birnbaum, L.S., 2013. Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York state. *Environ. Health Perspect.* 121, 473–479. doi:10.1289/ehp.1206367
- Silva, M., Samandar, E., Ye, X., Calafat, A., 2013. In Vitro Metabolites of Di-2-ethylhexyl Adipate (DEHA) as Biomarkers of Exposure in Human Biomonitoring Applications. *Chem Res Toxicol* 26, 1498–1502.
- Tetra Pak, 2020. Packaging material for Tetra Pak carton packages [WWW Document]. URL <https://www.tetrapak.com/packaging/materials> (accessed 7.9.20).
- Thermo Fisher Scientific, 2018. Food Contact Materials. Overview of Regulations Analysis and Trends [WWW Document]. URL <https://www.pragolab.cz/files/aktuality/2018-12/ai-72745-food-contact-materials-ai72745-en.pdf>. (accessed 6.25.20).
- Umweltbundesamt, 2015. Reference and HBM Values [WWW Document]. URL <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values> (accessed 5.26.20).
- University of Cincinnati, 2018. TOXICITY REVIEW FOR BIS(2-ETHYLHEXYL)ADIPATE (DEHA) [WWW Document]. URL [https://www.cpsc.gov/s3fs-public/Toxicity Review of DEHA.pdf?TSiSSb20aUy68dV0qk1AIlBUrIaPFSaE](https://www.cpsc.gov/s3fs-public/Toxicity%20Review%20of%20DEHA.pdf?TSiSSb20aUy68dV0qk1AIlBUrIaPFSaE) (accessed 6.29.20).
- US EPA, 2012. Phthalates Action Plan.
- Vliet, E. Van, Reitano, E., Chhabra, J., Bergen GP, Whyatt, R., 2011. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinato* 31, 1–7. doi:10.1038/jid.2014.371
- Wang, Y., Zhang, B., 2017. The Chemicals Migration Research Of Plastic Food Packaging, in: 2017 3rd International Conference on Environment, Biology, Medicine and Computer Applications(ICEBMCA 2017). pp. 57–61. doi:10.25236/icebmca.2017.12
- WHO, 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. Jenewa, p. p 631.
- WHO Regional Office for Europe, 2015. Human biomonitoring: facts and figure. Copenhagen.
- Wishart, D., Feunang, Y., Marcu, A., Guo, A., Liang, K., Vázquez-Fresno, R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Karu, N., Sayeeda, Z., Lo, E., Assempour, N., Berjanskii, M., Singhal, S., Arndt, D., Liang, Y., Badran, H., Grant, J., Serra-Cayuela, A., Liu, Y., Mandal, R., Neveu, V., Pon, A., Knox, C., Wil Scalbert, A., n.d. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 46(Database issue). doi:10.1093/nar/gkx1089
- Yi, W.E.I., Xiang-Liang, T., Yu, Z., Bin, L., Lian-Ju, S., Chun-lan, L., Tao, L.I.N., Da-wei, H.E., Sheng-de, W.U., Guang-hui, W.E.I., 2018. DEHP exposure destroys blood-testis barrier (BTB) integrity of immature testes through excessive ROS-mediated autophagy. *Genes Dis.* 5, 263–274. doi:10.1016/j.gendis.2018.06.004
- Zhong, R., Wang, H., Wu, X., Cao, Y., He, Z., He, Y., Liu, J., 2013a. In vitro investigation of the effect of plasticizers on the blood compatibility of medical grade plasticized poly (vinyl chloride). *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 24, 1985–1992. doi:10.1007/s10856-013-4950-1
- Zhong, R., Wang, H., Xia, W., 2013b. In vitro investigation of the effect of plasticizers on the blood compatibility of medical grade plasticized poly (vinyl chloride). *J Mater Sci Mater Med* 24, 1985–1992. doi:10.1007/s10856-013-4950-1