

## متاآنالیز مرگ ناشی از سرطان کلیه در بین کارگران تولید کننده و در تماس مزمن با ترکیبات کلروفنل

رضوان زنده دل<sup>۱</sup>، رعنا طایفه رحیمیان<sup>۲</sup>، علی کبیر<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> استادیار سم شناسی، گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۲</sup> دانشجوی ارشد مهندسی بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۳</sup> دانشجوی دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**زمینه و هدف:** ترکیبات کلروفنل گروهی از آفت کش‌ها می‌باشند که در مراحل تولید به ترکیبات دی اکسینی آلوده می‌شوند. ریسک سرطانزایی دی اکسین‌ها در سرطان بافت نرم و ریه و لنفومای غیرهوچکینی توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) تاکید می‌شود ولی احتمال ایجاد سرطان کلیه در افراد مواجهه یافته با دی اکسین قطعی نمی‌باشد. در این مطالعه با متاآنالیز مروری بر مطالعات منتشر شده در زمینه سرطانزایی برای کارگران صنایع تولید کلروفنل ریسک مرگ بر اثر سرطان کلیه در تماس مزمن با این ترکیبات ارزیابی شده است.

**مواد و روش‌ها:** با استفاده از کلمات کلیدی Chlorophenol و Phenoxyacetic acid و cancer و dioxin در بانکهای اطلاعاتی PubMed, Embase, Science Direct, Ovid, Google Scholar, Medline تا سال ۲۰۱۲ جستجو انجام شد و مطالعات انجام شده در زمینه بررسی مرگ ناشی از سرطان کلیه در تولیدکنندگان کلروفنل‌ها استخراج گردید. برای بررسی امکان وجود سوگرایی در انتشار داده‌ها از نمودار کیفی و تست Egger استفاده شد. در مواردی که آزمون ناهمگنی معنی دار نشود از آزمون مانتل-هنزل و مدل ثابت و در غیر اینصورت از مدل تصادفی و از روش DerSimonian Laird برای ترکیب نتایج استفاده گردید.

**یافته‌ها:** با بررسی مطالعات مشاهده شد که ۲۷ مطالعه میزان مرگ ناشی از سرطان را در کارگران صنایع تولید کلروفنل را بررسی کرده‌اند. از این میان ۷ مطالعه بدون برهم پوشانی با مطالعات دیگر میزان مرگ ناشی از سرطان کلیه را به شکل میزان مرگ و میر استاندارد (SMR) ارائه نموده‌اند. متاآنالیز داده‌ها نشان می‌دهد احتمال مرگ استاندارد شده ناشی از سرطان کلیه در کارگران تماس یافته با کلروفنل افزایش یافته است ( $P < 0/09$ ;  $CI: 0/9-1/63$ ;  $SMR: 1/25$ ؛  $95\%$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه توانایی ترکیبات کلروفنل و آلوده به دی اکسین را برای ایجاد سرطان تقویت می‌کند. علاوه بر این بررسی‌ها نشان می‌دهد که این ترکیبات احتمال مرگ ناشی از سرطان کلیه را در افراد مواجهه یافته بالا می‌برند بطوریکه ریسک مرگ ناشی از سرطان کلیه به انواع ترکیبات کلروفنل وابسته است و همچنین به آلودگی این آفت کش‌ها با ترکیبات دی اکسین بستگی دارد.

**کلید واژه‌ها:** کلروفنول، دی اکسین، سرطان کلیه، متاآنالیز

\*آدرس نویسنده مسئول:

تهران، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Email: aikabir@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۹/۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۲۳

## مقدمه

کلروفنول‌ها ترکیبات شیمیایی آلی متشکل از فنل هستند که سالها قبل از ۱۹۸۰ میلادی بعنوان یک آفت کش مهم مورد استفاده قرار می‌گرفتند و جهت کاربری به شکل علف کش، قارچ کش، حشره کش و باکتری کش مطرح می‌باشند [۱]. همچنین این ترکیبات بعنوان پیش ماده در ساخت علف کشهای فنوکسی کلر استفاده می‌شوند و در طول این سالها، تولید و مصرف آنها مشکلات فراوانی را در زمینه بهداشت صنعتی ایجاد نموده است. با تخمین مواجهه شغلی ملی در آمریکا (The National Occupational Exposure Survey) بین سالهای ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۳ مشخص شده حدود ۵۰۰۰ نفر در محل کار خود در مواجهه با ترکیبات کلروفنل بوده‌اند [۱، ۲]. این آفت کشها استفاده گسترده‌ای در کشاورزی، جنگلداری، ساخت و ساز و سایر صنایع دارند. از طرفی آفت‌کشهای کلروفنل و علف‌کشهای فنوکسی کلر حاوی آلودگیهایی از ترکیبات دیوکسین می‌باشند [۳]. ترکیبات دیوکسین بر اساس مطالعات حیوانی و مکانیسمی به عنوان سرطانزای انسانی شناخته شده اند [۴]. آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) آفت‌کشهای کلروفنل را به عنوان ترکیباتی با احتمال سرطانزایی (گروه ۲B) برای انسان طبقه‌بندی کرده است [۵]. آژانس بین المللی حفاظت از محیط زیست (Environmental Protection Agency) ترکیب تری کلروفنل (2,4,6-trichlorophenol) را بعنوان سرطانزای احتمالی معرفی نموده است. افزایش استفاده از آفت‌کشها برای کنترل علفهای هرز، بیماریهای گیاهی و حشرات، محققان را برای بررسی اثرات بهداشتی مزمن در این ترکیبات و بویژه سرطانزایی این ترکیبات در گروه‌های شغلی علاقه‌مند نموده است. سرطان یک مشکل مهم در سلامتی انسانهاست و سرطان کلیه سومین سرطان شایع در ارولوژی مردان بعد از پروستات و مثانه می‌باشد [۶]. گزارشات نشان می‌دهد ۴۰ درصد از افراد مبتلا به سرطان کلیه از بین می‌روند درحالیکه فقط ۲۰ درصد از افراد مبتلا به سرطان پروستات می‌میرند و به همین دلیل سرطان کلیه از بدترین انواع سرطانها در سیستم دفعی مردان است. در میان ریسک فاکتورهای مطرح شده برای این سرطان سن، نژاد، زمینه ژنتیکی و تماس با مواد شیمیایی به عنوان فاکتورهای مهم مطرح گردیده است [۷]. منا آنالیز مطالعه مروری است که به بررسی جامع مجموعه مقالات منتشر شده در یک زمینه‌ی مشخص می‌پردازد و آنها بر اساس روشهای آماری تحلیل می‌کند. استفاده از مطالعات مروری به دلیل نتیجه

گیری کلی و واحد از مطالعات متعدد سبب ذخیره نمودن زمان و سرمایه‌های انسانی شده و قضاوت در یک تصمیم‌گیری را تسهیل و تسریع می‌بخشد [۸]. در این مطالعات با استفاده از متاآنالیز اثرات تجمعی در مطالعات مختلف در نظر گرفته می‌شود و با در نظر گرفتن شدت اثرهای استخراج شده از هر مطالعه نتیجه‌گیری انجام می‌یابد [۹]. بیشتر مطالعات اپیدمیولوژیک ریسک ایجاد سرطان بافت نرم و لنفومای غیر هوچکینی را در تماس با دی‌اکسین‌ها تأکید می‌نمایند [۱۰، ۱۱]. در حالیکه سرطانزایی این ترکیبات در اندام‌های مختلف و از جمله کلیه با شک و تردید بیان می‌شود. بعضی مطالعات سرطانزا بودن کلروفنل‌ها در کلیه را تایید می‌نمایند [۱۲، ۱۳] و بعضی دیگر ریسکی برای ایجاد سرطان در کلیه‌های افراد مواجهه یافته با کلروفنل قایل نمی‌شوند [۱۵، ۱۸]. با در نظر گرفتن اهمیت ایجاد سرطانزایی کلروفنل‌ها، در این تحقیق به کمک متاآنالیز و مرور مطالعات انجام یافته و منتشر شده در کارگران کارخانه‌های تولید کننده این آفت‌کش‌ها احتمال مرگ بر اثر سرطان کلیه در تماس مزمن با ترکیبات کلروفنل بررسی شده است.

## مواد و روشها

### انتخاب مطالعات

با استفاده از کلمات کلیدی مختلف مثل Chlorophenol و Phenoxyacetic acid و cancer و dioxin در بانکهای اطلاعاتی و سایتهای PubMed, Embase, Direct Science, Ovid, Scholar Google, Medline تا سال ۲۰۱۲ جستجو انجام شد. تمامی مطالعاتی که میزان مرگ ناشی از سرطان کلیه را در کارگران صنایع تولید کلروفنل ثبت کرده بودند در تحقیق استفاده شدند. مطالعاتی که تکراری بودند فقط یکبار در تحقیق وارد شدند و در مطالعاتی که با هم همپوشانی داشتند فقط مطالعه بزرگتر وارد تحقیق شد. با جستجوی اولیه ۴۸۵ مطالعه در اختیار قرار گرفت. بعد از مرور عنوان و چکیده مطالعات ۲۷ مقاله میزان مرگ ناشی از سرطان را در کارگران صنایع تولید کلروفنل ثبت کرده بودند. بعد از مطالعه متن کامل مقالات ۱۲ مطالعه با مطالعات دیگر همپوشانی داشتند. از بین ۱۵ مقاله باقیمانده ۷ مطالعه سرطان کلیه را در کارگران صنایع تولید کلروفنل ثبت کرده بودند. در مطالعات وارد شده به منا آنالیز داده‌هایی از قبیل نوع مطالعه (کوهورت)، کشور مطالعه شده، سال مطالعه، اندازه نمونه‌ها، میزان مرگ و میر استاندارد به علت سرطان کلیه، حد پایین و بالا با ۹۵٪ فاصله اطمینان

کمتر از ۰/۱ اعمال شد. ناهمگنی توسط آزمون کای دو بررسی گردید. هنگامی که آزمون ناهمگنی معنی دار نگردید از آزمون ماتل-هنزل و مدل ثابت و در غیر اینصورت از مدل تصادفی و روش DerSimonian Laird برای ترکیب نتایج استفاده شد. همچنین برای بررسی علت نتایج متفاوت بین مطالعات، آنالیز زیرگروهی بر اساس متغیرهای گروه انجام گردید.

### یافته‌ها

با بررسی مطالعات مشخص گردید میزان مرگ و میر ناشی از سرطان کلیه در کارگران شاغل در صنایع تولید کلروفنل در ۷ مقاله گزارش شده است (جدول ۱). در این میان نویسنده‌ای نتایج دو مطالعه کوهورت را بدون همپوشانی بین داده‌ها ارایه کرده بود که اطلاعات این دو مطالعه جداگانه وارد بررسی شدند بطوریکه در نهایت اطلاعات ۸ بررسی در متآنالیز وارد گردید.

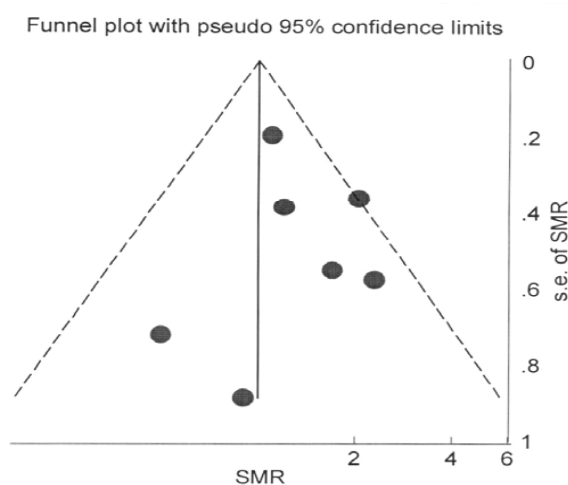
و سالهای پیگیری استخراج گردید. همچنین میزان مرگ و میر در گروه‌های مختلف برحسب جنسیت، تماس با دی اکسین، نوع ترکیبات کلروفنل، زمان ایجاد سرطان کلیه بعد از اولین تماس استخراج شد. بعد از استخراج داده‌ها، از مقالات منتخب کیفیت مقالات بر اساس فرم STROBE (Strengthening The Reporting Of Observational studies in Epidemiology) ارزیابی شد و بر اساس معیارهای تعیین شده به کیفیت هر مقاله وزن داده شد [۲۸]. با بررسی وزن مقالات هیچ مطالعه‌ای از متآنالیز حذف نگردید و فقط بر اساس وزن داده شده آنالیز زیرگروهی انجام یافت.

### روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها

در این مطالعه میزان مرگ و میر استاندارد به علت سرطان کلیه (SMR) به عنوان اندازه ارتباط در نظر گرفته شد. برای بررسی امکان وجود سوگرایی انتشار داده‌ها از نمودار قیفی و تست Egger و فرض بر وجود سوگرایی با سطح معنی داری

جدول ۱- مقالات استفاده شده در متآنالیز

| تعداد افراد مطالعه شده | سال چاپ مطالعه | سالهای پیگیری | نوع مطالعه | کشور                  | نام اولین نویسنده      |
|------------------------|----------------|---------------|------------|-----------------------|------------------------|
| ۷۷۴                    | ۲۰۰۹           | ۱۹۳۷-۱۹۸۰     | کوهورت     | آمریکا                | James J. Collins (14)  |
| ۱۶۱۵                   | ۲۰۰۹           | ۱۹۴۷-۱۹۸۲     | کوهورت     | آمریکا                | James J. Collins (15)  |
| ۲۱۸۶۳                  | ۱۹۹۷           | ۱۹۳۹-۱۹۹۲     | کوهورت     | اروپا و آمریکا (IARC) | Manolis Kogevinas (12) |
| ۲۱۲۲                   | ۲۰۱۱           | ۱۹۴۰-۲۰۰۵     | کوهورت     | آمریکا                | Avima M. Ruder (16)    |
| ۸۷۸                    | ۱۹۸۸           | ۱۹۴۵-۱۹۸۳     | کوهورت     | آمریکا                | G G BOND (17)          |
| ۱۵۸۹                   | ۲۰۱۲           | ۱۹۵۲-۲۰۰۷     | کوهورت     | آلمان                 | Ulf Manuwald (13)      |
| ۱۵۱۷                   | ۲۰۰۱           | ۱۹۴۵-۱۹۹۴     | کوهورت     | آمریکا                | C J Burns (18)         |

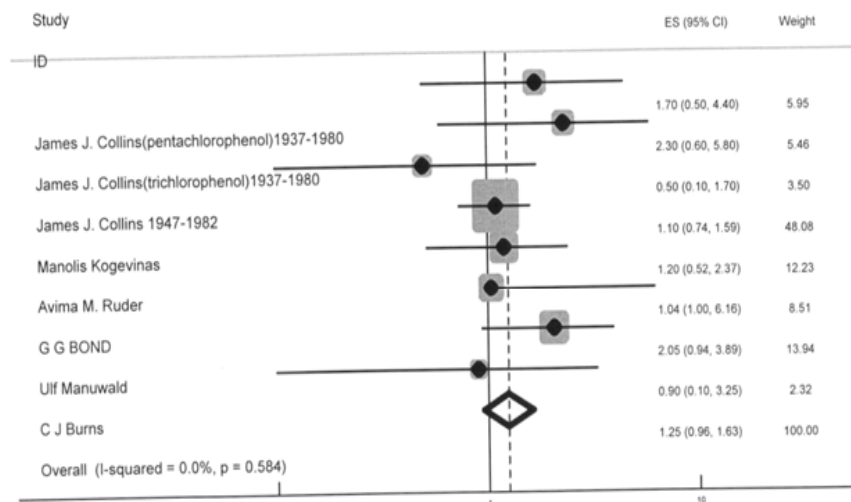


شکل ۱- نمودار قیفی در مطالعات وارد شده به متآنالیز

در ۷ مطالعه‌ای که وارد تحقیق گردید همگی به شکل کوهورت انجام یافته بودند [۱۲-۱۸] در بین مقالات، یک مطالعه بین المللی با مرکزیت چندین کشور توسط آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان انتشار یافته بود که با بررسی ۲۱۸۶۳ کارگر در صنایع تولید کلروفنل بسیاری از گزارشات منتشر یافته دیگر را در بر می‌گرفت و به عنوان یک مطالعه در نظر گرفته شد. مجموعاً ۳۰۳۵۸ کارگر شاغل در صنایع تولید کلروفنل و در تماس مزمن با کلروفنل‌ها در متآنالیز وارد گردید. انتشار داده‌ها با نمودار قیفی در شکل ۱ مشخص گردیده است. تست Egger با  $P\text{-value} = 0/۸۲$  همانند پراکندگی داده‌ها در نمودار قیفی وجود سوگرایی در مطالعات وارد شده به متآنالیز را تایید نمی‌نماید.

نتایج آنالیز نشان می‌دهد (شکل ۲) ریسک مرگ و میر استاندارد ناشی از سرطان کلیه در کارگران تماس یافته با کلروفنل بیشتر از میزان واحد ( $SMR < 1$ ) است.  
( $SMR: 1/25$ ;  $95\% CI: 0/9-1/63$ ;  $P = 0/09$ )

در آزمون کای دو مشخص گردید که با  $P\text{-value} = 0/58$  ناهمگنی در مطالعات وجود ندارد و گزارشات استفاده شده در متآنالیز هموزن می‌باشند. بنابراین از آزمون مدل ثابت برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید.



شکل ۲- نمودار انباشتی در مطالعات وارد شده به متآنالیز براساس آزمون مدل اثر ثابت

تتراکلرو دی بنزوپارا دی اکسین (TCDD) به شکل معناداری نسبت به افراد مواجهه نیافته افزایش یافته است [۱۹، ۲۱] بطوریکه ریسک استاندارد شده مرگ ناشی از سرطان کلیه در افراد مواجهه یافته با TCDD ۶۴ درصد افزایش یافته است.

جدول ۲ نتایج حاصل از بررسی زیر گروه‌های مختلف ارایه شده در مقالات را مشخص می‌نماید. با توجه به هموزن بودن نتایج براساس متآنالیز با مدل ثابت میزان مرگ و میر بر اثر سرطان کلیه در افراد مواجهه یافته با

جدول ۲- متآنالیز ریسک ایجاد سرطان کلیه برای زیر گروه‌های منتشر یافته در مقالات

| تعداد مطالعات               | P-Value | SMR (95% CI)     | زیرگروه                          |
|-----------------------------|---------|------------------|----------------------------------|
| تماس با دی اکسین ها         |         |                  |                                  |
| ۳                           | ۰/۰۱    | ۱/۶۴ (۱/۱۲-۲/۴)  | تماس با TCDD وجود دارد           |
| ۲                           | ۰/۹     | ۰/۳ (۰/۰۸-۱/۲)   | تماس با TCDD وجود ندارد          |
| تماس با گروه ترکیبات آفت کش |         |                  |                                  |
| ۲                           | ۰/۳     | ۱/۴۳ (۰/۷۲-۲/۸۳) | کلروفنل ها                       |
| ۲                           | ۰/۵     | ۱/۱۲ (۰/۸۰-۱/۵۸) | فنوکسی استیک اسیدها              |
| ۳                           | ۰/۰۹    | ۱/۵ (۰/۸۸-۲/۵۶)  | کلروفنل ها و فنوکسی استیک اسیدها |

فنوکسی استیک اسیدها را ارایه کرده بودند. نتایج آنالیز نشان می‌دهد در افرادی که همزمان با مخلوط کلروفنلها و فنوکسی استیک اسیدها تماس دارند به شکل معنی‌داری مرگ و میر ناشی از سرطان کلیه بالا رفته است. در این مطالعه کیفیت مقالات بر اساس فرم STROB ارزیابی

در ۷ مطالعه‌ای که وارد متآنالیز گردید میزان مرگ و میر در اثر سرطان کلیه در مواجهه با انواع مختلف ترکیبات وابسته به کلروفنلها ارزیابی شد. با دسته بندی این ارزیابی‌ها مطالعات در سه گروه آنالیز گردید. ۲ مطالعه کلروفنلها، ۲ مطالعه فنوکسی استیک اسیدها و ۳ مطالعه تماس با مخلوطی از کلروفنلها و

محققین را به این نکته جلب می‌نماید که ریسک مرگ ناشی از سرطان کلیه در افراد مواجهه یافته قابل تامل است. با مورد توجه قرار دادن نوع ترکیبات کلروفنل نتایج متاآنالیز مشخص نمود که مرگ ناشی از سرطان کلیه در افراد تماس یافته با مخلوطی از ترکیبات کلروفنل و فنوکسی استیک اسید به شکل معنی‌داری بیشتر از افراد تماس یافته با یک گروه از این ترکیبات است.

در این مطالعه محدودیت‌هایی در بعضی از مقالات مشاهده گردید. بعنوان مثال در تعدادی از مقالات که تماس با دی اکسینها در نظر گرفته شده بود میزان این آلودگی‌ها بعنوان آلاینده‌های محیطی در آن جامعه به درستی در نظر گرفته نشده بود و تمامی مواجهه با این ترکیب به شغل افراد نسبت داده شده بود. علاوه بر این مصرف سیگار که بعنوان یکی از فاکتور در بروز سرطان کلیه می‌باشد که در مطالعات در نظر گرفته نشده بود. به هر حال از محدودیت‌های این تحقیق عدم بررسی تورش انتشار در مطالعات مختلف می‌باشد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه مواجهه با دی اکسینها در مواردی مثل تماس با کلروفنل‌های آغشته به TCDD احتمال مرگ ناشی از سرطان کلیه را در بین کارگران تولید کننده این آفت کشها بالا می‌برد و این ریسک در مواجهه با مخلوطی از ترکیبات کلروفنل و فنوکسی استیک اسید افزایش می‌یابد.

شد و بر اساس کیفیت مقالات به سه گروه به شکل مقالات کم کیفیت، کیفیت متوسط و کیفیت بالا تقسیم بندی گردید. در متاآنالیز میان گروهی بر اساس کیفیت مقالات نتایج معنی‌داری ایجاد نگردید همچنین بررسی در گروه‌های مختلف تماس یافته مثل تقسیم‌بندی بر اساس جنس، کشور و ... نتایج معنی دار و قابل قبولی مشخص نکرد.

### بحث

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که تماس با مواد شیمیایی با ریسک ایجاد سرطان کلیه در ارتباط است [۱۰، ۱۱]. در سالهای اخیر توجه ویژه‌ای به سرطانزایی ترکیبات شبه استروژن مثل ترکیبات دی اکسین در سرطانزایی بر اندامهای مختلف از جمله کلیه شده است [۶]. یکی از مهمترین منابع برای ترکیبات دی اکسینی دسته‌های مختلف آفت‌کشهای کلروفنل می‌باشد. در این تحقیق ۳۰۳۵۸ کارگر در صنایع تولید کلروفنل از لحاظ ریسک مرگ ناشی از سرطان کلیه ارزیابی شده‌اند. درحالی‌که گزارشات James J. Collins [۱۴] و C J Burns [۱۸] نشان می‌دهد ترکیبات کلروفنل بر ریسک مرگ به علت سرطان کلیه تاثیرگذار نیست. Avima M. Ruder [۱۶] و Manuwald و Ulf [۱۳] در مطالعات خود نتایجی مبنی بر بالا رفتن مرگ به علت سرطان کلیه در کارگران مواجهه یافته با کلروفنلها ارایه داده‌اند. نتایج متاآنالیز داده‌ها در این مطالعه نشان داد ریسک مرگ و میر استاندارد شده ناشی از سرطان کلیه ۲۵ درصد در کارگران تماس یافته با کلروفنل افزایش یافته است.

در ۵ گزارش از سه مطالعه [۱۷، ۱۸، ۲۱] میزان مرگ و میر بر اثر سرطان کلیه برحسب میزان تماس با TCDD ارایه شده است بطوریکه با بررسی پرونده‌های پرسنل و گزارش مواجهه با TCDD میزان مرگ و میر استاندارد شده (SMR) مشخص گردیده است. نتایج متاآنالیز نشان می‌دهد افرادی که مواجهه با TCDD داشته‌اند به شکل معنی‌داری ریسک مرگ به علت سرطان کلیه در آنها بالا رفته است. ریسک سرطانزایی ترکیبات دی اکسینی در سرطان ریه و بافت نرم و لنفومای غیرهوجکینی در مطالعات مختلف اشاره شده [۲۲-۲۵] و توسط IARC تاکید گردیده است [۲۶]. همچنین مطالعات سلولی نشان می‌دهد که این ترکیبات از طریق رسپتورهای آریل هیدروکربنی سبب تحریک ژنهای تقسیم سلولی شده و سلول را به طرف سرطانی شدن هدایت می‌کند [۲۷]. یافته‌های این تحقیق در راستای مطالعات گذشته سرطانزایی ترکیبات کلروفنل آلوده به TCDD را تایید می‌نماید. علاوه براین توجه

**REFERENCES**

1. Ahlborg UG, Thunberg TM, Spencer HC. Chlorinated phenols: occurrence, toxicity, metabolism, and environmental impact. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1980;7(1):1-35.
2. Jeffrey P, Koplman M. Toxicological Profile for chlorophenols. US Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999.
3. Vena J, Boffetta P, Becher H, Benn T, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, et al. Exposure to dioxin and nonneoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environmental health perspectives*. 1998;106(Suppl 2):645.
4. McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environmental health perspectives*. 1998;106(Suppl 2):755.
5. Bertazzi PA, Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, Landi MT, Zocchetti C. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Epidemiology*. 1993;4(5):398-406.
6. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayner von Krauss M, Bartonova A, et al. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environmental Health*. 2012;11(Suppl 1):S8.
7. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Advances in urology*. 2008;2008.
8. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational researcher*. 1976;5(10):3-8.
9. Greenhalgh T. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ: British Medical Journal*. 1997;315(7109):672.
10. Enterline P, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *British journal of industrial medicine*. 1987;44(6):396-401.
11. He P, Lu Y, Liang Y, Chen B, Wu M, Li S, et al. Exposure assessment of dietary cadmium: findings from shanghai over 40 years, China. *BMC Public Health*. 2013;13(1):590.
12. Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins an expanded and updated international cohort study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(12):1061-75.
13. Manuwald U, Garrido MV, Berger J, Manz A, Baur X. Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure. *Occupational and Environmental Medicine*. 2012;69(9):636-42.
14. Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, Wilken M, Swaen G, Budinsky R, et al. Mortality rates among workers exposed to dioxins in the manufacture of pentachlorophenol. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2009;51(10):1212-9.
15. Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, Wilken M, Bodnar CM. Mortality rates among trichlorophenol workers with exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *American journal of epidemiology*. 2009;170(4):501-6.
16. Ruder AM, Yiin JH. Mortality of US pentachlorophenol production workers through 2005. *Chemosphere*. 2011;83(6):851-61.
17. Bond G, Wetterstroem N, Roush G, McLaren E, Lipps T, Cook R. Cause specific mortality among



- employees engaged in the manufacture, formulation, or packaging of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. *British journal of industrial medicine*. 1988;45(2):98-105.
18. Burns C, Beard K, Cartmill J. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) 1945–94: an update. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(1):24-30.
19. Jiang Y, Zhang R, Zheng J, Liu P, Tang G, Lv H, et al. Meta-analysis of 125 rheumatoid arthritis-related single nucleotide polymorphisms studied in the past two decades. *PloS one*. 2012;7(12):e51571.
20. Mallett A, McLean D, Cheng S, Boffetta P, Colin D, Pearce N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62(1):34-40.
21. McBride DI, Burns CJ, Herbison GP, Humphry NF, Bodner K, Collins JJ. Mortality in employees at a New Zealand agrochemical manufacturing site. *Occupational Medicine*. 2009;59(4):255-63.
22. Ahlawat O, Gupta P, Kumar S, Sharma D, Ahlawat K. Bioremediation of fungicides by spent mushroom substrate and its associated microflora. *Indian journal of microbiology*. 2010;50(4):390-5.
23. Heacock H, Hertzman C, Demers PA, Gallagher R, Hogg RS, Teschke K, et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenolate fungicides. *Environmental health perspectives*. 2000;108(6):499.
24. Lawson CC, Schnorr TM, Whelan EA, Deddens JA, Dankovic DA, Piacitelli LA, et al. Paternal occupational exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and birth outcomes of offspring: birth weight, preterm delivery, and birth defects. *Environmental health perspectives*. 2004;112(14):1403.
25. Van Maele-Fabry G, Willems J. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60(9):634-42.
26. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part F: chemical agents and related occupations. *The lancet oncology*. 2009;10(12):1143-4.
27. Miller MD, Marty MA. Impact of environmental chemicals on lung development. *Environmental health perspectives*. 2010;118(8):1155.
28. [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org) available at 8 April 2013.

## Chronic exposure to chlorophenol related compounds in production workplace and kidney cancer: A meta-analysis

Rezvan Zendeheel<sup>1</sup>, Rana Tayefeh-Rahimian<sup>2</sup>, Ali Kabir<sup>\*3</sup>

1. Assistant Professor of Toxicology, Department of Occupational Hygiene, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. MSc of Occupational Hygiene, Department of Occupational Hygiene, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Ali Kabir, MD, MPH, PhD Candidate of Epidemiology, Department of Epidemiology; Faculty of Public Health; Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

**Background and Aims:** Chlorophenols are a group of pesticides contaminated with dioxin compounds during their manufacturing. The International Agency for Research on Cancer (IARC) demonstrated an association between dioxin exposure and lung cancer, non-Hodgkin lymphoma, and soft-tissue sarcoma but the risk of kidney cancer and dioxin exposure has not been clearly defined. This study was proposed a meta-analysis of published researches to evaluate relationship between chronic chlorophenols exposure in pesticide production workplace and the mortality risk of kidney cancer.

**Materials and Methods:** "chlorophenol", "Phenoxyacetic acid", "cancer" and "dioxin" keywords were used in PubMed, Embase, Science Direct, Ovid, Google Scholar, and Medline until 2012 and all publications that investigated the association between chronic chlorophenols exposure in the production workplace and kidney cancer were identified. Publication bias was evaluated based on Egger test and funnel plot. We evaluated the heterogeneity of the studies with Q test. Random-effects model of DerSimonian Laird method was conducted in heterogenic studies, otherwise fixed-effects model based on Mantel-Henzel random-effects model was used.

**Results:** Our search yielded 27 papers which investigated the association between chronic chlorophenols exposure in the production workplace and cancer. After reviewing these papers 7 publications without overlapping represented standardized mortality rate (SMR) of kidney cancer. Results of metaanalysis showed that SMR for kidney cancer in workers with chlorophenols exposure was increased (SMR: 1.25, 95% CI: 0.9-1.63,  $p = 0.09$ ).

**Conclusions:** The results of this study strengthen the evidence of cancer in occupational exposure to chlorophenols contaminated with TCDD. Moreover, these compounds increased the risk of death from kidney cancer which was related to the type of chlorophenols compound and dioxine contamination.

**Key words:** Chlorophenol, Dioxine, Meta-Analysis, Kidney Cancer.

### \*Corresponding Author:

MD, MPH, PhD Candidate of Epidemiology, Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Email:** aikabir@yahoo.com

**Received:** 24 Nov. 2013

**Accepted:** 13 Jan. 2014