

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DE ANESTEZİ HEKİMLERİNİN
Dİ(2-ETİLHEKSİL) FİTALAT HAKKINDA BİLGİ VE
FARKINDALIĞI; ANKET ÇALIŞMASI**

DR. İSMAİL BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2017

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DE ANESTEZİ HEKİMLERİNİN
Dİ(2-ETİLHEKSİL) FİTALAT HAKKINDA BİLGİ VE
FARKINDALIĞI; ANKET ÇALIŞMASI**

DR. İSMAİL BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

DOÇ.DR. AYDIN TAŞDÖĞEN

İZMİR 2017

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VIII
TEŞEKKÜR	X
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Fitalatlar	5
2.2. Di(2-etilhekzil) Fitalat (DEHP)	5
2.2.1. DEHP'in Biyotransformasyonu	9
2.2.2. Toksik Etkiler	12
2.2.3. DEHP'in Sistemlere Toksik Etkileri	13
2.3. DEHP ve Sağlık Riskleri	20
2.4. DEHP ile İlgili Yasal Sınırlamalar ve Öneriler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	63
6. ÇALIŞMANIN SINIRLIKLARI	68
7. SONUÇ	68
8. ÖNERİLER	68

KAYNAKLAR	69
EKLER	81
EK 1. Etik Kurul Onayı	81
EK 2. Türkiye’de Anestezi Hekimlerinin Di(2-etilheksil) Fitalat (DEHP) Hakkında Bilgi ve Farkındalığı: Anket Çalışması	84



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	DEHP'in fizikokimyasal özellikleri	6
Tablo 2.2.	Yaş gruplarına göre tahmini günlük DEHP alımı	8
Tablo 2.3.	Yetişkin ve yenidoğanda bazı girişimlerdeki tahmini DEHP düzeyleri	22
Tablo 2.4.	DEHP sızdırdığı bilinen bazı malzemeler	25
Tablo 4.1.	Akademik kariyere göre DEHP ismini duyma oranları	32
Tablo 4.2.	Çalışma sürelerine göre DEHP'in nerede kullanıldığını bilme oranları	34
Tablo 4.3.	Mesleksen kariyere göre DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları	35
Tablo 4.4.	Muayene eldivenlerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	36
Tablo 4.5.	İntravenöz/arter kanülü DEHP içeriği ve marka bilinirliği	38
Tablo 4.6.	Aspirasyon ve nazogastrik sondaların DEHP içeriği ve marka bilinirliği	39
Tablo 4.7.	Periferik ve santral venöz kateterlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	40
Tablo 4.8.	Epidural setlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	42
Tablo 4.9.	Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'lerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	43
Tablo 4.10.	Enjektörlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	45
Tablo 4.11.	Endotrakeal tüplerin (çift/tek lümenli) DEHP içeriği ve marka bilinirliği	46
Tablo 4.12.	LMA'ların DEHP içeriği ve marka bilinirliği	48
Tablo 4.13.	Ventilatör devrelerinin/solunum maskelerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği	49
Tablo 4.14.	Kan ve serum setlerinin, kan torbasının ve üçlü muslukların DEHP içeriği ve marka bilinirliği	51
Tablo 4.15.	Diyaliz malzemeleri, ECMO setlerinde, sıcak kemoterapi cihaz setlerinde DEHP içeriği ve marka bilinirliği	52
Tablo 4.16.	DEHP'e maruziyet yolları	55

Tablo 4.17.	DEHP maruziyetinin etkileri	56
Tablo 4.18.	Hangi hasta gruplarında DEHP maruziyeti daha fazladır?	57
Tablo 4.19.	Kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı nelerden etkilenir?	58
Tablo 4.20.	DEHP salınımı akciğere etkileri	59
Tablo 4.21.	Kardiovasküler sistemi ilgilendiren ameliyatlarda DEHP içeren aletlerin kullanımının komplikasyonları	60



SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Di(2-etilhekzil) fitalat ve metabolitleri	6
Şekil 2.2.	DEHP metabolizması ve bazı önemli metabolitleri	12



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1.	Anketi yanıtlayanların cinsiyete göre dağılımları	28
Grafik 4.2.	Anketi yanıtlayanların akademik kadroya göre dağılımı	28
Grafik 4.3.	Akademik kariyere göre mesleksen deneyimin dağılımı	29
Grafik 4.4.	Anketi yanıtlayanların bölgelere göre dağılımı	29
Grafik 4.5.	Anketi yanıtlayanların şehirlere göre dağılımı	30
Grafik 4.6.	Anketi yanıtlayanların hastanelere göre dağılımı	30
Grafik 4.7.	Anketi yanıtlayanların DEHP ismini duyma oranları	31
Grafik 4.8.	Akademik kariyere göre DEHP ismini duyma oranları	32
Grafik 4.9.	Mesleksen deneyim yılına göre DEHP ismini duyma oranları	33
Grafik 4.10.	DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları	33
Grafik 4.11.	Çalışma sürelerine göre DEHP'in nerede kullanıldığını bilme oranları	34
Grafik 4.12.	Mesleksen kariyere göre DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları	35
Grafik 4.13.	DEHP içeren malzeme/malzemeler kullanımı	36
Grafik 4.14.	Muayene eldivenleri DEHP içeriyor mu?	37
Grafik 4.15.	Muayene eldivenlerinin marka bilinirliği	37
Grafik 4.16.	İntravenöz/arter kanülü DEHP içeriyor mu?	38
Grafik 4.17.	İntravenöz/arter kanülünün marka bilinirliği	38
Grafik 4.18.	Aspirasyon ve nazogastrik sondalar DEHP içeriyor mu?	39
Grafik 4.19.	Aspirasyon ve nazogastrik sondaların marka bilinirliği	40
Grafik 4.20.	Periferik ve santral venöz kateterler DEHP içeriyor mu?	41
Grafik 4.21.	Periferik ve santral venöz kateterlerin marka bilinirliği	41
Grafik 4.22.	Epidural setler DEHP içeriyor mu?	42
Grafik 4.23.	Epidural setlerin marka bilinirliği	43
Grafik 4.24.	Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'leri DEHP içeriyor mu?	44
Grafik 4.25.	Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'leri marka bilinirliği	44
Grafik 4.26.	Enjektörler DEHP içeriyor mu?	45
Grafik 4.27.	Enjektörlerin marka bilinirliği	46

Grafik 4.28.	Endotrakeal tüpler (çift/tek lümenli) DEHP içeriyor mu?	47
Grafik 4.29.	Endotrakeal tüplerin (çift/tek lümenli) marka bilinirliği	47
Grafik 4.30.	LMA'lar DEHP içeriyor mu?	48
Grafik 4.31.	LMA'ların marka bilinirliği	49
Grafik 4.32.	Ventilatör devreleri/solunum maskeleri DEHP içeriyor mu?	50
Grafik 4.33.	Ventilatör devrelerinin/solunum maskelerinin marka bilinirliği	50
Grafik 4.34.	Kan ve serum setleri, kan torbaları ve üçlü musluklar DEHP içeriyor mu?	51
Grafik 4.35.	Kan ve serum setlerinin, kan torbalarının ve üçlü muslukların marka bilinirliği	52
Grafik 4.36.	Diyaliz malzemeleri, ECMO setleri, sıcak kemoterapi cihazı setleri DEHP içeriyor mu?	53
Grafik 4.37.	Diyaliz malzemelerinin, ECMO setlerinin ve sıcak kemoterapi cihaz setlerinin marka bilinirliği	53
Grafik 4.38.	DEHP içeriği açısından plastik malzeme üreten firmalar arasında farklılıklar var mı?	54
Grafik 4.39.	Hastanenede tıbbi malzeme seçiminde veya alımında DEHP içerip içermediği kontrol edilmekte midir?	54
Grafik 4.40.	Anestezi alan veya yoğun bakımda izlenen hastalar DEHP'e maruz kalmakta mıdır?	55
Grafik 4.41.	Anestezi uygulamalarında DEHP'e hangi yolla maruziyet söz konusudur?	56
Grafik 4.42.	DEHP maruziyeti hangisine/hangilerine neden olabilir?	57
Grafik 4.43.	Anestezi alanında hangi hasta grupları DEHP'ten daha fazla maruziyeti söz konusudur?	58
Grafik 4.44.	Kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı hangisinden/hangilerinden etkilenir?	59
Grafik 4.45.	DEHP salınımı akciğerde hangisine/hangilerine sebep olur?	60
Grafik 4.46.	Kardiovasküler sistem ameliyatlarında DEHP içeren aletlerin kullanımı ne gibi komplikasyonlara neden olur?	61
Grafik 4.47.	DEHP konusunda Sağlık Bakanlığının tebliği var mıdır?	61
Grafik 4.48.	DEHP konusunda FDA'nın herhangi bir tebliği var mıdır?	62

KISALTMALAR

BBzP	:Bütilbenzil fitalat
BPD	:Bronkopulmoner Displazi
CDRH	: <i>Center for Devices and Radiological Health</i> (Radyolojik Sağlık ve Aletler Merkezi)
CPB	: <i>Cardiopulmonary Bypass</i> (Kardiyopulmoner Bypass)
DBP	:Di-n-bütil fitalat
DEP	:Dietil fitalat
DEHP	:Di(2-etilhekzil) fitalat
DIDP	:Di-isodesil fitalat
DINP	:Di-isononil fitalat
DnHP	:Din-n-hekzil fitalat
DnOP	:Di-n-oktil fitalat
ECMO	: <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> (Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyon)
EPA	: <i>United States Environmental Protection Agency</i> (Birleşmiş Milletler Çevre Koruma Topluluğu)
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i> (Gıda ve İlaç İdaresi)

Insl3	: <i>Insulin-like 3</i> (İnsulin benzeri faktör 3)
IV	: <i>Intravenous</i> (İntravenöz)
LC50	: <i>Lethal Concentration 50</i> (Ortalama Öldürücü Konsantrasyon)
LD50	: <i>Lethal Dose 50</i> (Ortalama öldüren doz)
LH	:Lüteinizan Hormon
LMA	:Laringeal Maske
MEHP	:Mono-etilhekzil fitalat
PPAR	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i> (Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör)
PVC	:Polivinil Klorür
REACH	: <i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i> (Kimyasalların Kayıt Edilmesi, Değerlendirme, Yetkilendirilmesi ve Kısıtlanması)
RfD	: <i>Reference Dose</i> (Referans Dozu)
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
TARD	:Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği
TİTCK	:TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TPN	:Total Parenteral Nütrisyon

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Prof. Dr. Erol Gökel'e, Prof. Dr. Semih Küçükgülü'ye, Prof. Dr. Ali Necati Gökmen'e, Prof. Dr. Sermin Öztekin'e, Prof. Dr. Bahar Kuvaki Balkan'a, Prof. Dr. Deniz Özzeybek'e, Prof. Dr. Leyla İyilikçi'ye, Prof. Dr. Hasan Hepağuşlar'a, Prof. Dr. Ayşe Karcı'ya, Prof. Dr. Fikret Maltepe'ye, Prof. Dr. Uğur Koca'ya, Prof. Dr. Çimen Olguner'e, Prof. Dr. Sevda Özkardeşler'e, Doç. Dr. Volkan Hancı'ya, Doç. Dr. Serhan Yurtlu'ya, Doç. Dr. Ferim Günenç'e, Doç. Dr. Yüksel Erkin'e, Doç. Dr. Aydın Taşdöğen'e, Doç. Dr. Dilek Ömür'e, Yrd. Doç. Mert Akan'a

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkı sunan ve büyük bir özveriyle iş yoğunluğu içerisinde bana sürekli zaman ayıran pek değerli danışman hocam Doç. Dr. Aydın Taşdöğen'e,

Tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Volkan Hancı'ya,

Tezimin hazırlanmasındaki yardımları için Sayın Uzm. Dr. Nilay Boztaş ve Uzm. Dr. Esma Adıyaman'a,

Anestezi ve Reanimasyon ABD sekreteri Emine Çetinkaya'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm uzmanlarına,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. İsmail BOZKURT

ÖZET

TÜRKİYE’DE ANESTEZİ HEKİMLERİNİN Dİ(2-ETİLHEKSİL) FİTALAT HAKKINDA BİLGİ VE FARKINDALIĞI; ANKET ÇALIŞMASI

Amaç: Ülkemizdeki Anestezi ve Reanimasyon hekimlerinin di(2-etilheksil) fitalat (DEHP) hakkındaki bilgilerini, zararları konusundaki deneyimlerini değerlendirmek ve bu konudaki farkındalıklarının artırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: DEHP konusunda hazırladığımız 20 sorudan oluşan çalışma anketi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Hekimlerine *gmail* aracılığıyla elektronik posta yoluyla gönderildi. Verilen yanıtlar SPSS 15.0 veri tabanına yüklenerek analiz edildi.

Bulgular: Anketin yanıtlanma oranının ~%12 (n=270) olduğunu, katılımcıların çoğunluğunu kadınların oluşturduğunu, üniversitelerden katılımın daha yüksek olduğunu tespit ettik. Anestezistlerin ~%70’inin DEHP ismini hiç duymadıkları, %90-95’inin kullandıkları tıbbi malzemelerin DEHP içerip içermediğini bilmediklerini, tıbbi malzeme seçimi ve alımından %93,7’sinin fikrinin olmadığını saptadık. Anketin diğer bir ilginç sonucu; DEHP’in insanlara bulaşma yolları, hasta gruplarına etkileri konusunda anestezistlerin %50’den fazlasının hiç fikrinin olmaması, %70’ten fazlasının DEHP konusundaki Ulusal ve Uluslararası uyarılardan haberinin olmamasıydı.

Sonuç: Bu araştırmanın bulgularına göre Türkiye’de çalışmakta olan anestezistlerin büyük çoğunluğunun DEHP konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgi yetersizliğine bağlı olarak hekimler ve hastalar toksik etkileri olan kimyasallarla karşı karşıya kalabilir. Bu durumun önlenmesi için endüstriyel kuruluşlardan sağlık kuruluşlarına kadar multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anestezist, di(2-etilheksil) fitalat

SUMMARY

THE KNOWLEDGE AND AWARENESSES OF ANESTHESIOLOGISTS IN TURKEY ABOUT DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE ; A SURVEY INVESTIGATION

Objective: This study aims to evaluate the knowledge and experiences of anesthesiologists in Turkey about the presence and hazards of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and increase their awarenesses.

Material and Method: The questionnaire study consisting of 20 questions about DEHP is sent to anesthesiologists via electronic mail. The responses are loaded to SPSS 15.0 database and analyzed in this way.

Findings: The statics reveal that the response rate of the survey is ~12% (n=270), the majority of the participants are women and participation from universities comes to the forefront. We determined that 70% of anesthesiologists have never heard of ‘the name or notion of DEHP’. The study also demonstrates that 90-95% of them do not know whether the medical supplies that they use contain DEHP and they suffer from lack of knowledge about the purchase and selection of medical supplies. The other striking result of the survey is that more than 50% of anesthesiologists have no information about the mode of DEHP transmission to humans and effects on patient groups. At the same time, more than 70% of them are not aware of national and international warnings on DEHP.

Conclusion: According to the data of this research, the majority of the anesthesiologists in Turkey have insufficient information about DEHP. Due to the lack of information, doctors and patients may be confronted with chemicals with toxic effects. In order to prevent this threat, there is a need for multidisciplinary working from industrial organizations to health institutions.

Key Words: Anesthesiologist, di(2-ethylhexyl) phthalate

1. GİRİŞ

Endüstrinin hızlı gelişmesi, insan yaşamına birçok kolaylıklar sağlarken canlıların yeni sentetik kimyasal maddeler ile karşı karşıya kalmasına da sebep olmaktadır. Avrupa Birliği Komisyonunun 2002 yılında yayınlanan raporunda, yüzlerce kimyasal madde içinde “çevre ve insan sağlığına” zararı net olarak gösterilmiş 60 madde bulunmaktadır. Fitalatlar, insan sağlığına zararlı olan bu maddeler arasında yer almaktadır (1).

Kozmetik ürünler, duvar kağıtları, zemin kaplamada kullanılan yapı malzemeleri, otomobil ve otomobil koltukları, sanayide kullanılan malzemeler, sentetik perdeler, giysiler, besin ambalaj malzemeleri, çeşitli oyuncaklar, biberon gibi bebek eşyaları, medikal malzemelere kadar çok çeşitli alanlarda “fitalatlar” kullanılmaktadır (2,3).

Polivinil klorür plastikler (PVC), birçok malzemenin yapımında kullanılan bir maddedir. Plastik maddeler doğal olarak sert ve kırılkan olduğu için yumuşaklığın ve esnekliğin sağlanması, delinme ve kırılmaların önlenmesi için bazı maddelerin ilave edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, PVC’den yapılan malzemelerin yumuşatılmasında sıklıkla fitalatlar kullanılır (4). En bilinen fitalatlar; dietil fitalat (DEP), bütilbenzil fitalat (BBzP), di-n-bütil fitalat (DBP), di-(2etilhekzil) fitalat (DEHP), di-n-hekzil fitalat (DnHP), di-n-oktil fitalat (DnOP), di-isononil fitalat (DINP), di-isodesil fitalat (DIDP)’tir. Bunların içinde en sık kullanılan DEHP’ tir (5).

Tüm dünyada yılda milyonlarca ton fitalat üretilmektedir. 1950 yılında 1,5 milyon ton olan PVC üretimi, 2012 yılında 288 milyon tona çıkmıştır. Yıllık DEHP üretimi ise yaklaşık iki milyon tona ulaşmıştır (6).

Fitalatların bu düzeyde yaygın kullanımı sonucu insan ve hayvanların fitalatlarla teması kaçınılmazdır. Fitalatlar insanlara oral, dermal veya inhalasyon yoluyla bulaşabilmektedir. Fitalat esterleri ve metabolitleri eşyalarda, bakım ürünlerinde, idrarda, anne sütünde ve amniyotik sıvıda kolayca saptanabilmektedir (7-11). Ayrıca fitalatlar plasentayı geçebilmekte ve annenin maruziyetiyle orantılı olarak fetal etkilenmeye yol açabilmektedir (12). DEHP metabolizması sonucunda daha toksik olan MEHP (mono-etil hekzil fitalat) oluşmaktadır.

Sağlık sistemi pratiği içinde yaygın olarak kullanılan ve yüksek oranda lipofilik olan DEHP, kolaylıkla vücut solüsyonlarına geçebilir. DEHP; kan, plazma, intravenöz sıvılar ve parenteral nutrisyon torbaları, enteral beslenme tüpleri, umbilikal kateterler, ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) dolaşım setleri, hemodiyaliz setleri, solunum maskeleri, endotrakeal tüpler ve eldivenler gibi çeşitli ürünlerin içinde bulunabilmektedir (13). Sağlık uygulamalarında kullanılan bu kimyasal maddeler içerdikleri DEHP nedeniyle özellikle bebekler ve çocuklar başta olmak üzere insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. DEHP çocuklarda endokrin bozucu kimyasal madde olarak değerlendirilmektedir (14).

PVC tüketiminin bu düzeyde artması, içine konulan maddelerin toksik etkilerinin anlaşılması ve insan sağlığına verdiği zararların öğrenilmesinden sonra FDA (*Food and Drug Administration*) ve Avrupa Birliği Komisyonlarınca bu toksik maddelerden kaçınmak ve kullanımlarını azaltmak için bir dizi önerilerde bulunulmuştur (15). Özellikle Kanada gibi bazı ülkeler plastik torbaların, fitalat içeren emziklerin, vb. tıbbi malzemelerin kullanımlarını yasaklamıştır (16).

T.C. Sağlık Bakanlığı fitalatlardan özellikle 3 yaş altı çocukların korunmasında özel önlemler önermiştir. 2011 yılında da tıbbi malzemelerden fitalatların azaltılması veya yok edilmesi konusunda uyarıcı cihaz yönetmeliği yayınlamıştır (17).

Ameliyathaneler ve yoğun bakımlar fitalatların en sık kullanıldığı sağlık alanlarıdır. Bu iki alanda en fazla çalışan ve fitalatlı malzemeleri kullanan hekim grubu anesteziistlerdir. Bu nedenle DEHP ve MEHP'in toksik etkileri konusunda en duyarlı olması gereken hekim grubu anesteziistlerdir. Türkiye'de çalışan anesteziistler bu konuda yeterince bilgi sahibi midir? Hükümetler ve sağlık örgütlerinin önerileri konusunda anesteziistler ne kadar bilgi sahibidir? Kendi hastanelerindeki malzeme ve cihaz alımlarında teknik komisyonlarda görev alan hekimlerin bu konudaki bilgileri yeterli midir? Biz bu soruların cevabının ne düzeyde olduğunu anlayabilmek, anesteziistleri daha duyarlı hale getirerek sağlık örgütlerinin önerileri doğrultusunda zararlı malzemelerin üretiminin, satın alınımının, kullanımının azaltılabilmesi ve zaman içinde kullanımının sonlandırılabilmesi için bu anket çalışmasını yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Hastaların tedavi sürecinde çok çeşitli dahili (diyaliz, kateter takılması, damar yolu açılması vb.), cerrahi (dren uygulaması, thoraks tüpü yerleştirilmesi, ECMO vb.) ve anestezi (santral kateteri, epidural kateter, entübasyon, arter kateteri yerleştirilmesi vb.) işlemleri uygulanmaktadır. Bu işlemler sırasında kullanılan malzemelerin çoğu fitalat (DEHP) içermektedir.

2.1. Fitalatlar

Fitalatlar endüstride birçok sahada kullanılan kimyasal maddelerdir. Yapısı 1,2-benzendikarboksilik asidin dialkil veya alkil/aril esterleridir. Renksiz, kokusuz veya az kokulu yağlı sıvılardır. Suda az çözünürler, zincirleri uzadıkça veya molekül ağırlıkları arttıkça çözünürlükleri daha da azalır, yağdaki çözünürlükleri fazladır. Birlikte kullanıldığı madde ile kimyasal bir bağ yapmadıkları için stabil değillerdir. Özellikle daha yüksek ısılarda kolaylıkla ayrılabilirler ve buharlaşabilirler.

Molekül yapısında farklı sayıda alkol esteri ve farklı dallanmalar ile farklı amaçlar için farklı fitalatlar üretilmiştir. Fitalatlar arasında en çok kullanılanlar DEHP, diisodesil fitalat ve diisononil fitalat ve daha düşük molekül ağırlıklı olan dietil fitalat ve dibutil fitalattır. DEHP diğer fitalatlardan daha yüksek etkinliğe sahip olması ve daha ucuz olması nedeniyle en sık kullanılan fitalattır (6).

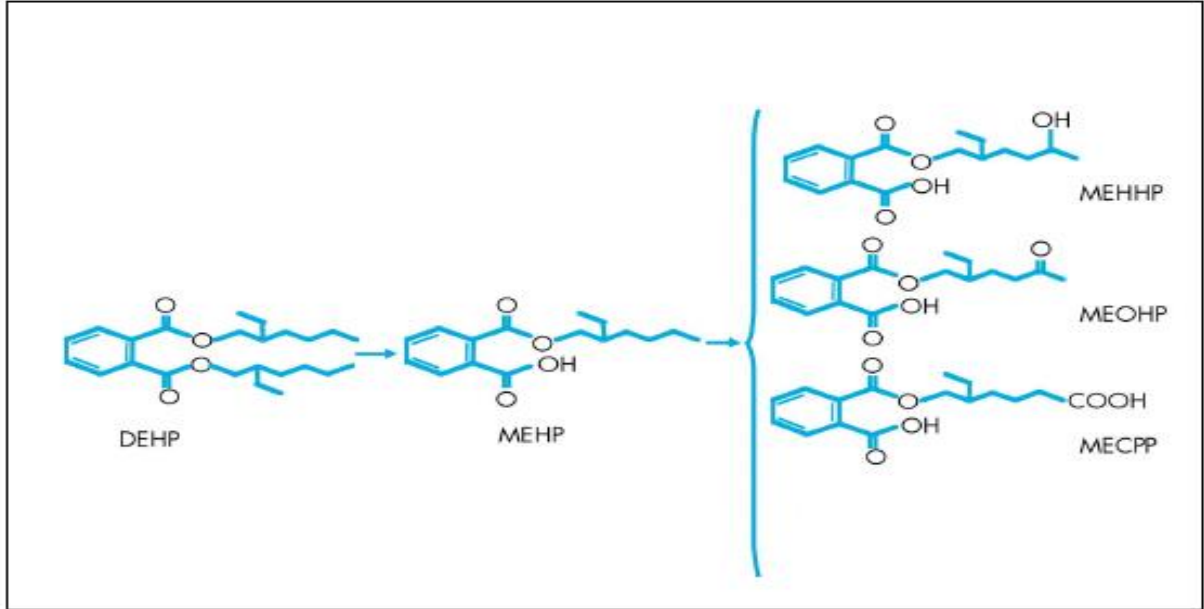
DEHP'in 1950 yıllarından itibaren polivinil klorürün (PVC) üretimi için kullanılması, tüketiminin daha da artmasına sebep olmuştur.

2.2. Di(2-etilhekzil) fitalat (DEHP)

Formülü, $C_{24}H_{38}O_4$ 'tur. DEHP diğer fitalatların aksine oldukça saftır (%99,7). Literatürde sudaki çözünürlüğü hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir (20-25 °C'de 0,0006-1,3 mg/dl) (18). Suda doğal olarak bulunan maddeler çözünürlüğünü değiştirebilir. Oda sıcaklığında renksiz bir sıvı olan DEHP diğer özellikleri Tablo 1'de görülmektedir (19).

Tablo 2.1. DEHP'in fizikokimyasal özellikleri

Fiziki durum	Renksiz yağlı sıvı
Donma noktası	-50°C
Kaynama noktası	5 mmHg'de 230°C
Yoğunluk	20°C'de 0.98 gr/cm ³
Buharlaşma basıncı	20°C'de 0.000034 Pa
Akışkanlık	20°C'de 81 mPa
Suda çözünürlüğü	20°C'de 3 µg/l



Şekil 2.1. Di(2-etilhekzil) fitalat ve metabolitleri

Sudaki doğal bileşenler çözünürlüğü etkileyebilir. Risk değerlendirilmesinde non koloidal çözünürlük olarak 0.003 mg/L değer alınmıştır. DEHP esas olarak kanalizasyon sistemi veya katı atıklardan direkt hava ve atık suya salınma şeklinde çevreyi etkilemektedir. DEHP havada, hem buhar hem katı partikül şeklinde var olabilir. Bu partiküller agreste olmuş pür DEHP veya DEHP içeren polimer partiküller olabilir. Atmosferde DEHP'in fotodegradasyonu (-OH radikalleri ile reaksiyon) önemlidir ($T_{1/2}$: 1 gün) ancak bu su ve yağda çok az önem teşkil etmektedir. Deneysel verilere göre, DEHP biyodegradasyon

yarılanma ömrü su yüzeyinde 50 gün ve aerobik çökeltide 300 gündür. Anaerobik koşullarda ve düşük ısılarda degradasyon oranları azalır. Tarım toprağında DEHP biyodegradasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar değişken olmakla birlikte düşük oranlardadır. DEHP'in akut toksisite ile ilgili yapılan çalışmalara göre oral LD50 ratlarda > 20,000 mg/kg ve farelerde >10,000 mg/kg olarak belirlenmiştir. 4 saat inhalasyon için LC50 ratlarda 10,600 mg/m³ olarak rapor edilmiştir. Akut dermal toksisite hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (20).

DEHP'nin asıl kullanım alanı (%95) PVC üretimidir ve PVC içinde %1-40 oranında yer alır. Fitalatların oral yolla yiyeceklerden alınımının yanında çocukların oyuncakları ağızlarına alması, emmesi veya çiğnemesiyle de olur. Bu yüzden Avrupa Birliği Komisyonu, 2001 yılında 3 yaşın altındaki çocukların oyuncaklarında DEHP, DBP, BBzP ve DiDP kullanımını yasaklamıştır (21). Ardından 2002 yılında da tüm oyuncaklarda ve çocuk bakım ürünlerindeki DEHP kullanımı yasaklanmıştır (1).

DEHP üretim, kullanım ve yok edilme proseslerinde hepsinde doğaya karışmaktadır. Bu nedenle DEHP'in önemli bir kısmı yiyeceklerde, iç oda havasında ve toprakta bulunmaktadır. Omurgasız hayvanlarda, balıklarda, bitkilerde biyolojik birikimi olur. Ancak daha gelişmiş hayvanlarda ve insanlarda metabolize olduğu için biyolojik birikim görülmez (22).

İnsanların DEHP ile karşılaşması en sıklıkla gıdalar aracılığı ile olur. Gıdaların üretimi, paketlenmesi ve saklanması sırasında plastik materyal ve dolayısıyla da DEHP ile birçok kez kontamine olmaktadır. Birçok gıda maddesinde DEHP'in varlığı tespit edilmişse de, lipofilik özelliği nedeniyle süt ürünleri, balık, et, zeytin ve çiçek yağı gibi yağlı gıda maddelerine geçiş çok daha fazla olmaktadır.

Gıdalardan sonra en sıklıkla etkilenim ortam havasından olmaktadır. DEHP aerosol partiküllere güçlü bir şekilde yapışır. Ev ortamında bulunan tozlarda DEHP varlığı belirlenmiştir. Suda çözünürlüğünün az olması ve düşük buhar basıncı nedeniyle açık havada ve suda daha az miktarlarda bulunmaktadır.

Diğer bir karşılaşma yolu ise sağlık tedavileri sırasında direkt kana karışma şeklindedir. Medikal araçların plastik özellikte olan parçalarında en sıklıkla kullanılan fitalat çeşidi DEHP'tir. Özellikle bebeklik döneminde yoğun bakım ünitelerinde yatan (damar yolu ile kan, trombosit veya total parenteral nutrisyon alımı gibi), mekanik ventilatöre bağlı olan ve diyalize giren hastalarda kan DEHP düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (23,24). Yapılan

Çalışmalarda her kan transfüzyonu ile 3300 µg/kg (3,3 mg/kg) DEHP etkilenimi olabildiği belirtilmiştir. Bu miktar, yağ içeren parenteral beslenme ürünlerinin verilmesi sırasında daha fazla olmaktadır (24). Plastik malzeme üreten ve DEHP'in kullanıldığı sahalarda, özellikle solunum yolu ile günlük kilogram başına 700 µg kadar DEHP'in vücuda alınabildiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada diyalize giren hastalarda 457 µg/kg kadar etkilenim olabilmektedir (3).

İnsanlar intrauterin dönemlerinden başlayarak hayatları boyunca fetalatlara maruz kalmaktadırlar. İnsanların ne kadar fetalata maruz kaldığı, temas ettiği maddelerdeki fetalat miktarı, o madde ile olan günlük temas ve insanların günlük aktivitelerinin hepsi ile birlikte matematiksel hesaplamalar yapılarak incelenmektedir. Yaş gruplarına göre günlük DEHP alımı Tablo 2.2'de gösterilmiştir (25). Bu çalışmalarda üretim ve tüketim şekillerinde ülkeler arası farklılıklar olması nedeniyle farklı sonuçlar olmaktadır.

Toplumun her yaş grubu eklenince insanlarda ortalama günlük kilo başına 3-30 µg DEHP'e maruz kaldığı hesaplanmaktadır. Bu hesaba iş yerinde karşılaşım, medikal etkilenim ve çocukların plastik oyuncaklar ile teması dahil edilmiştir. Bu değeri en fazla etkileyen oral yolla alınan gıda maddeleri olmaktadır (3,26). Amerika Çevre Koruma Örgütü ve Avrupa Birliği sırasıyla ortalama 20 µg/kg ve 37 µg/kg günlük DEHP alımının tolere edilebilecek değerler olduğunu açıklamışlardır (27,28). Birleşmiş Milletler Çevre Koruma Topluluğu (United States Environmental Protection Agency; EPA) DEHP'in oral referans dozunu (RfD) 20 µg /kg/gün olarak vermektedir (29).

Tablo 2. 2. Yaş gruplarına göre tahmini günlük DEHP alımı

Yaş grubu	Günlük ortalama DEHP alımı (µg/kg/gün)
Yetişkin (20-70 yaş)	8,2
Genç (12-19 yaş)	10
Çocuk (5-11 yaş)	18,9
Oyun çocuğu (7 ay-4 yaş)	25,8
Süt çocuğu (0-6 aylık)	
Formula mama	5,0
Anne sütü	7,3

İnsanlarda DEHP teması plasental transfüzyon yoluyla daha in utero dönemde başlar (12). Yenidoğan bebekler anne sütü yoluyla yüksek miktarlarda DEHP alabilirler (30). Mamayla beslenen bebeklerde de yüksek DEHP düzeyleri saptanmıştır (31).

Süt çocuğu ve oyun çocuklarında (0-4 yaş arası) kilogram başına günlük DEHP alımı daha yüksek olmaktadır. Bu grubun kilo başına daha fazla kalori tüketmesi, diyetinde daha fazla süt ürünleri ve yağlı gıdalar olması, dakikada yaptığı solunum sayısının erişkinlerden daha fazla olması ve plastik oyuncakları özellikle ağza götürerek temas nedeniyle karşılaşmanın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe etkilenebilirlik azalmaktadır (26).

2.2.1. DEHP biyotransformasyonu:

DEHP'a ait yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda çalışılması etik olarak mümkün değildir. Sadece kazara bu madde ile karşılaşan veya gönüllü olarak alan kişilerde çalışmalar yapılabilmektedir. Bu nedenle DEHP'ın metabolik yolağıyla ilgili birçok bilinmeyen nokta bulunmaktadır. Asıl temas yolunun oral yol olması (%90) nedeniyle bu konuda çalışmalara daha sıklıkla rastlanılmaktadır (32).

Emilim

İnsanlarda oral yolla alınan DEHP'ın gastrointestinal sistemden yaklaşık %20'si kadar emilebildiği düşünülmektedir. Deriden Emilim azdır. Hayvan çalışmalarında oral yoldan, deriden ve solunum yolu ile emilebildiği gösterilmiştir (24). Doğrudan kan yolu ile alım ise tıbbi tedaviler sırasında kullanılan alet veya kan torbaları ile transfüzyon sırasında olabilmektedir. Oral alınan DEHP ince bağırsakta pankreatik lipaz enzimi ile hidroliz edilerek MEHP veya 2-etilhexanole çevrilerek emilir. Hayvan deneylerinde farklı hayvan türlerinde farklı derecelerde emilim olabileceği ayrıca genç hayvanlarda yaşlılara göre bağırsaktan emiliminin fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda çok fazla DEHP alımında bir miktar DEHP'ın doğrudan emilimi söz konusudur. Lipaz enzimi az olanlarda DEHP'ten MEHP veya 2-etilhexanole dönüşümün az olabileceği ve bu sayede daha az toksik madde emilimi olabileceği düşünülmektedir. Solunum yolu ile emilimin varlığını doğrudan gösteren insan çalışması yoktur; ancak 1988'de Roth ve ark.'nın solunum cihazına bağlı infantlarda idrar ve akciğer

dokusunda yaptığı çalışmada akciğerde DEHP saptanması, bu yol ile de emilim olabileceğini düşündürmüştür (23).

İnhale edilmiş olan fitalatların emilimini gösterebilmek için uygun çalışma yöntemi olmasa da PVC içeren entübasyon tüpleriyle ventile edilen çocukların ve meslekleri dolayısıyla fitalatlara maruz kalan işçilerin incelenmesiyle akciğerlerden emilim olduğu saptanmıştır. Bu çocukların ve işçilerin idrarlarında aşırı oranda artan MEHP ve ikincil metabolitler inhalasyon yoluyla da alımın olabileceğini göstermiştir (33).

Endotrakeal tüpler hem erişkinde hem de çocuklarda kullanılan hayat kurtarıcı tıbbi malzemelerdendir. Özellikle perinatal bakımda mekanik ventilasyon gibi destek tedavilerindeki gelişmeler yüksek riskli yenidoğanların yaşam şanslarını arttırmıştır. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon, özellikle inflamasyona yol açmaları nedeniyle bronkopulmoner displazi gibi pulmoner hastalıklarla ilişkilidir. Endotrakeal tüpler PVC'den yapılmışlardır. Yumuşatılarak tıbbi kullanıma uyumlu hale getirilebilmeleri için yapılarına DEHP eklenir. DEHP lipofilik olması ve kimyasal olarak bağlı olmaması nedeniyle kolayca ayrılarak özellikle lipid içeren vücut sıvılarına karışırlar. Klinik olarak DEHP'in ayrışması, endotrakeal tüplerde sertleşme ve renk değişikliği şeklinde görülür. Latini ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada endotrakeal tüplerin yalnızca birkaç saat kullanılmasıyla bile bu değişimlerin olduğunu göstermişlerdir (34). Aynı yazarlar 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında ise endotrakeal tüplerdeki DEHP miktarını %7 olarak tespit etmişler ve kullanım sonucunda %1,5 oranında DEHP'in (mevcut DEHP'in %20'si) tüpten ayrılmış olduğunu belirlemişlerdir (35). Bu ayrışma miktarında pH, ısı, vücut sıvısının tüpün içinden geçiş hızı ve tüpün çapı rol oynar. Renk değişikliği, vücut sıvılarıyla daha yoğun temas nedeniyle özellikle kullanılan tüplerin iç yüzeyinde daha belirgindir. Respiratuar distress sendromu olan çocuklarda mekanik ventilasyon hayat kurtarıcıdır. Ancak endotrakeal tüplerden olan bu ayrışma entübe hastalardaki akciğer hasarında rol oynayabilir. Magliozzi ve ark. hayvanlarda yaptıkları çalışmada insanlardaki bronkopulmoner displaziye (BPD) benzeyen akciğer hasarı ile DEHP arasında bir ilişki göstermişlerdir (36). Bu bulgular ışığında daha az invazif ventilasyon yaklaşımıyla birlikte bakımın iyileştirilmesi, mekanik ventilasyonla ilişkili akciğer hasarını ve BPD gelişimi riskini azaltabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebekler, FDA'ya göre DEHP temasına yol açabilecek pek çok tıbbi malzemeyle girişim yapılması nedeniyle özellikle yüksek riskli olarak kabul edilen gruptur. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olması nedeniyle, günümüzde yaygın kullanılan tıbbi malzemelerin yerine zaten mevcut olan DEHP içermeyen daha güvenli

olanlarının kullanılması uygun olur. Aynı durumun umbilikal arter ve ven kateterleri, periferik yolla takılan santral ven kateterleri ve periferik damar yolu malzemeleri için de geçerli olduğu düşünülmektedir.

DEHP'in insanlarda deriden emilimine ait az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birçoğu hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte DEHP'in insanlarda özellikle etanol varlığında deriden emiliminin olabileceği belirtilmektedir. Wester ve ark.'nın 1998 yılında gönüllü kişilerde yaptığı bir çalışmada, bu kişilerin ön koluna 24 saat boyunca etanol içinde çözünür halde radyonükleer DEHP uygulanmış ve maddenin %1,8'nin emildiği ve yaklaşık yedi gün boyunca idrar ile atılımının olduğu gösterilmiştir (23).

DEHP'in doğrudan olarak kana karışması, en çok plastik torbalar içindeki kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında olmaktadır. Kanda eliminasyonunun çok kısa zamanda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Trombosit transfüzyonu sonrasında yarı ömrü ortalama 28 dakikadır. Hemodiyalize giren kişilerde ise DEHP'in yarı ömrü 5-7 saattir (23,24).

Dağılım

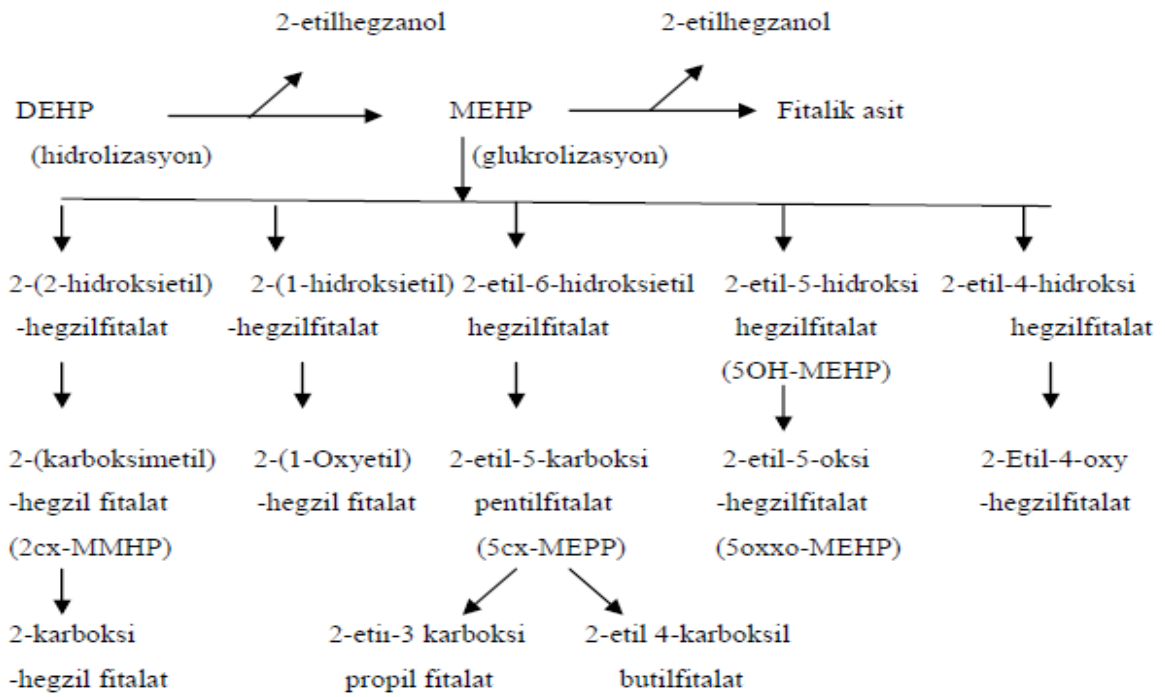
İnsanlarda yapılan otopsilerde yağ dokusunda ve böbrek dokusunda DEHP'in varlığı gösterilmiştir. Lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokusunda depolandığı düşünülmektedir (36). Gebe hayvanlara DEHP uygulaması ile yavrularında doğumsal malformasyonların görülmesi plasental geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Anne sütüne de geçiş gösterilmiştir (24).

Fitalatların %80'i kanda lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Albumin ile zayıf bağ yaparlar. DEHP'in ana metabolit olan MEHP lipoproteinlere bağlanmaz, serbest halde veya albumine bağlı halde bulunur. Fare deneylerinde tek doz, işaretlemiş iv DEHP uygulamasından 24 saat sonra, madde metabolitlerinin idrar ve feçes ile atıldığı gösterilmiş, safra yolunda da bu maddenin bulunabileceği belirtilmiştir (23).

Metabolizma ve Eliminasyon

DEHP ince bağırsak ve pankreas başta olmak üzere karaciğer, böbrek, deri, akciğer ve plazmada bulunan lipaz enzimi ile ana metaboliti olan MEHP'e dönüşür. MEHP'in önemli bir kısmı ileri metabolizma ile farklı sayıda oksidatif reaksiyondan geçerek en az 30 metabolite ayrılır (Şekil 2.2). Bu metabolitlerin yaklaşık %65'i glukuronik asid ile konjuge halde idrar yolu ile vücuttan atılır. Diğer metabolitler ve nonkonjuge DEHP feçes yolu ile atılmaktadır. İnsanlarda feçes ile atılan metabolitlere yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (23).

Glukuronidasyon mekanizması bebek 3 aylık olana dek immatürdür. Bu nedenle oldukça önemli olan bu atılım yolu yenidoğan bebeklerde etkin bir şekilde kullanılamaz. Ayrıca erken süt çocukluğu döneminde glomerüler filtrasyon hızının düşük olması nedeniyle renal temizlenme de az olacağından toksik etki daha fazla olabilir. Prematüre bebekler ise hem bu fonksiyonların daha immatür olması hem de fitalatlara maruz kalabilecekleri girişimsel işlemlerle daha fazla oranda karşılaşmaları nedeniyle en yüksek riskli grubu oluşturur (38).



Şekil 2. 2. DEHP metabolizması ve bazı önemli metabolitleri (Koch ve ark.'dan alınmıştır (37))

2.2.2. Toksik etkileri

Hayvan çalışmalarında fitalat maruziyetinin böbrek ve tiroid sorunları, kanser gelişimi gibi pek çok olumsuz etkisi gösterilmiştir. Ancak en önemli etkilenme üreme sisteminde ve gelişim üzerinde olmuştur. Tiroid sinyal sistemi, immün fonksiyonlar ve metabolik homeostaz üzerine etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (39,40).

Günümüzdeki genel kabul gören yaklaşım DEHP, DBP ve benzil bütıl fitalatın normal gelişim ve üremeyi bozma potansiyelinin olduğudur (41). Bu fitalatlar androjen sinyal yolağını bozarak bu duruma neden olurlar. Bu anti-androjenik durum klinikte androjen-bağımlı olan anogenital mesafenin azalması olarak karşımıza çıkar. Anogenital mesafe, anüsten genital çıkıntıya kadar olan mesafedir. Normalde erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha uzundur. Daha uzun olmasından dihidrotestosteron sorumludur. Anogenital mesafe, fitalat, vinklozilin ve flutamid gibi antiandrojenlerle fetal dönemdeki teması göstermede oldukça duyarlıdır. Ema ve ark.'nın yaptığı çalışmalarında fitalatların prenatal olarak uygulanmasının dihidrotestosteronu azalttığını göstermişlerdir (42).

Testis, epididimis, vas deferens, seminal veziküller ve prostatta değişiklikler, hipospadias, kriptoorşidizm ve sperm üretiminde azalma bulguları toplamına 'Fitalat sendromu' denir (43). Bu postnatal değişikliklerden önce, testosteron ve insülin benzeri faktör 3'ün yapımında azalmaya sebep olan fetal Leydig hücre disfonksiyonu görülür (44).

2.2.3. DEHP'in sistemlere toksik etkileri:

Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

İnsan kalp kasının kasılmasının incelendiği in vitro çalışmalarda atrial trabekula üzerinde MEHP'in doz bağımlı negatif inotropik etkisi olduğu belirtilmiştir (45,46). Bundan çıkarılacak sonuç ise yüksek dozlarda serum MEHP düzeylerinin kardiotoksisiteye neden olabileceğidir. Fakat başka bir çalışmada ise ECMO aletine bağlı 18 infantın plazma DEHP seviyeleri çok yüksek saptanmış olmasına rağmen kardiyak fonksiyonlarda herhangi bir etkilenme görülmemiştir (47).

Solunum sistemi üzerine etkisi

Özellikle evlerde duvar ve yer kaplama ürünlerinde DEHP içeren PVC malzemeleri kullanılmaktadır. İç mekanda DEHP, ev tozlarında ve ev içi havasında saptanmıştır (48).

PVC malzemelerinden ortaya çıkan fitalatlar havayolu enflamasyonuna ve artmış bronşial obstruksiyona–astıma yol açabilirler. DEHP'in ana metaboliti olan MEHP'in sıçanlarda bronşiyal duyarlılığı artırdığı belirtilmiştir (24). Başka bir çalışmada da MEHP'in

prostaglandinler ve diğer bazı enflamatuvar mediyatörlere benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir (49).

Nielsen ve ark. PVC malzeme yapılan bir işyerinde ortalama 8 yıldır görev alan (1-21 yıl) 44 kişi içeren küçük bir grup ile 5 tane sağlıklı laboratuvar çalışanı üzerinde yaptıkları bir çalışmada PVC malzeme yapılan işyerinde çalışanlarda artmış periferik nöropati, obstruktif akciğer hastalığı ve azalmış akciğer fonksiyon kapasitesi ile sonuçlanmıştır. Vaka grubunun düşük sayıda kişi ile yapılmış olması bu çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır (50).

Jaakola ve ark. yaptıkları çalışmada evlerinde PVC'den yapılmış ürünleri kullananların, evlerinde tahta veya parke zemini olan, duvarı boyalı olanlara göre daha fazla astım riski altında olduğunu belirtilmişlerdir (51). Başka bir çalışmada ise 1 ile 7 yaş arası 2568 Finli çocukta plastik duvar maddeleri ile solunum sağlığı arasındaki ilişkinin incelenmesinde alt solunum yolu obstrüksiyon bulguları ile plastik duvar maddeleri arasında ilişki görülmüş, fakat üst solunum yolu bulguları ile ilişki bulunamamıştır (52).

Bornehag ve ark. tarafından 1-6 yaşları arasında toplam 10852 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, alerjik semptomlar ile ev tozlarındaki fitalat oranları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (53).

Gastrointestinal sistem üzerine etkisi

DEHP, reversibl olarak intersellüler 'gap junctional' bağlantısını inhibe ettiği bunun sonucunda da hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozise etkisi olabilmektedir (54). Yapılan hayvan çalışmalarında oral yol ile uzun süreli DEHP alımı ile karaciğerin ağırlığında artma, morfolojik değişiklikler ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler gözlenmiştir (23).

Uzun süreli DEHP'in oral alım ile sıçan ve farelerde karaciğerde adenom ve hepatosellüler kansere yol açtığı gösterilmiştir. İnsan hepatositlerinde ise DEHP'in peroksisomlarda belirgin artışa yol açmadığı belirtilmektedir. Bu konuda türler arası farklılık önem taşımaktadır (23).

İnsanlarda akut yüksek dozda oral alımlarda şimdiye kadar tek seferde 5 ile 10 gram DEHP içen 2 kişide hafif karın ağrısı ve ishal görülmüş, başka bulgu gözlenmemiştir (55). Bir çalışmada diyetinde 3000 mg/kg/gün DEHP olan sıçanlarda 108 hafta sonunda pankreas dokusunda psödoduktal lezyonlar saptanmıştır (56).

Hematopoetik sistem üzerine etkisi

On üç hafta boyunca 375 mg/kg/gün DEHP verilen sıçanlarda eritrosit ve hemoglobin düzeylerinde belirgin azalma görülmüştür. Aynı sürede ancak 37 mg/kg/gün dozunda DEHP verilen grupta kan değerlerinde belirgin bir değişme gözlenmemiştir (57). Bu nedenle DEHP'in hematopoetik sistem üzerindeki etkileri, süre ve dozu önemli olduğu görülmüştür.

FDA tarafından yapılan bir açıklamada kardiyovasküler sistemi ilgilendiren operasyonlarda DEHP içeren malzemeler kullanılması trombosit aggregasyonu ve kompleman aktivasyonunu arttırdığı, PVC-DEHP içermeyen malzemeler kullanıldığında bu değerlerde bozulma olmadığı belirtilmiştir (15).

Renal etkisi

Uzun süreli hemodiyaliz yapılan hastalarda ortaya çıkan polikistik böbrek hastalığı ile DEHP düzeyi arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (58,59).

Hayvan çalışmalarında 5-14 gün boyunca 1000-1200 mg/kg/gün oral DEHP verilen sıçanların böbrek ağırlığında orta derecede bir artış görülmüştür (60). Başka bir çalışmada ise 14 gün boyunca 2000 mg/kg/gün DEHP verilmiş fakat böbrek ağırlığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (61).

Sıçanlarda DEHP ile kronik etkileşimi analiz eden çalışmalarda böbrek ağırlığında ve renal tubul pigmentasyonunda artış tespit edilmiştir. Ayrıca kronik ilerleyici nefropati oranı ve erkek sıçanlarda renal papillada minerilizasyon görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir (23).

30 hafta boyunca 1436 mg/kg/gün dozunda DEHP verilen farelerde böbrek ağırlığında belirgin bir artış saptanmış; ancak histopatolojik incelenmesinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir (62).

Nörolojik sistem üzerine etkisi

Yapılan bir araştırmada 344 sıçana 5000 mg/kg tek doz veya 1500 mg/kg/gün DEHP 14 gün süresince verilmiş ve otonomik, sensorimotor ve nöromusküler fonksiyonları değerlendirilmiş ve herhangi bir nörodavranışsal toksisite görülmemiş, fakat 5000 mg/kg verilen grupta halsizlik, yorgunluk belirtileri gözlemlenmiştir (63).

İn vitro yapılan hayvan çalışmalarında nörohipofizyal sinir ucunda intraselüler kalsiyum artışı olduğu gösterilmiştir (64). Ancak canlı hayvanlarda gözlemlenen belirgin bir değişiklik olmamış bu sebeple DEHP'in nörotoksik olduğu kanıtlanamamıştır (23).

Endokrin sistemi üzerine etkisi

Meeker ve ark. 408 erkek hastada gerçekleşen bir çalışmada idrar MEHP miktarının serbest T4 ve/veya total T3 seviyeleriyle ilişkili olduğunu, MEHP miktarı arttıkça serbest T4 ve T3 seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir (39).

Adrenal bezlerle ilgi yapılan bir çalışmada tek bir defa 5000 mg/kg veya 1500 mg/kg/gün toplam 14 gün DEHP verilen sıçanların adrenal ağırlıklarında bir değişiklik gözlenmemiştir (65). Diğer bir çalışmada ise, 2 yıl boyunca 647 mg/kg/gün DEHP verilen sıçanlarda ön hipofiz bezinde hipertrofi gözlenmiştir (30).

Vücut ağırlığına etkisi

Birçok çalışma sıçanlarda yapılmış ve 5 gün veya daha uzun sürede 1000 mg/kg/gün dozunda DEHP alan hayvanlarda kilo kaybı görülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştıklarında aralarında ağırlıklar arasında %10'dan daha fazla bir fark bulunmuş ve bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (23,60,66). Benzer durum maymunlarda (61), domuzlarda (23,67) ve tavşanlarda (67) yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.

Üreme sistemi üzerine etkisi

Yapılan in vitro çalışmalarda DEHP ile MEHP karşılaştırıldığında MEHP'in testis üzerine çok daha toksik olduğu gözlenmiştir. Bu toksitenin önemli bir noktası etkinin gelişim basamaklarındaki zamanlaması ve uygulanan dozudur. İnsanlarda fetal Leydig hücreleri 8. intrauterin haftada değişime uğrar ve doğumdan sonraki birkaç haftaya kadar durup kaybolurlar. Pubertenin başlamasıyla mezenkim orijinli hücreler çoğalıp erişkin tip Leydig hücrelerini meydana getirirler (68). Fitalatlar fetal ve erişkin tip Leydig hücrelerini farklı şekillerde etkiler. Örneğin; yüksek dozlardaki fitalat hem fetal hem de erişkin tip Leydig hücrelerinde testosteron yapımını engeller. Oysaki düşük dozlardaki fitalat maruziyeti erişkin tip Leydig hücrelerinin sayısını arttırarak testosteron yapımını arttırır ve pubertenin başlangıcını baskın hale getirebilir. Fitalatların Leydig hücreleri üzerine metabolizma, hücre

büyümesi ve stres yanıtını ayarlayan genleri düzenleyen ‘peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)’ aktivasyonu ile toksisiteye neden olabileceği düşünülmektedir (69).

DEHP Leydig hücrelerinde steroidojenik enzim aktivitesi ve mitokondri membranından kolesterol taşınmasını düzenleyen genleri bozarak testosteron yapımını azaltır ve androjen bağımlı yapıların gelişiminde problemler ortaya çıkar (69,70).

Steroidogeneizde yarattığı sorunlar yanında fitalatlar ayrıca insülin benzeri faktör 3 (insl3) geninin ekspresyonunu da azaltırlar (71,72). İnsülin benzeri faktör 3 proteini androjenlerle beraber testislerin skrotuma normal inişinde rol oynar. Fitalatlar insülin benzeri faktör 3 genini etkiliyerek kriptoorşidizme neden olur.

Yapılan birçok hayvan çalışmasında DEHP’in azalmış testis ağırlığına ve tubuler atrofiye neden olduğu ve testislerin primer hedef doku olduğu gösterilmiştir (55,57,73). DEHP’in primer hedefi aynı zamanda spermatogenezin başladığı ve devam ettirildiği yer olan Sertoli hücreleridir (23).

DEHP’in aynı zamanda üreme sisteminin diğer kısımları olan vezikula seminalis, epididymis ve prostat bezinin de ağırlıklarında azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (74). Pubertal hayvanlar erişkin hayvanlara göre testiküler toksisiteye daha duyarlıdır (66,75). Puberteden önce DEHP teması kesilirse değişiklikler reversibl olarak gözlenir.

Dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarında ise fitalatların plazma östradiol konsantrasyonunda azalmaya yol açtıkları gözlemlenmiştir. Sıçanlara in vivo olarak 2 gr/kg’den DEHP verildiğinde serum östradiol düzeylerinde düşüş olmuş, siklus süreleri uzamış ve anovulasyon ile sonuçlanmıştır (76). Anovulasyon sonucu korpus luteum olmamış ve foliküller kistik olarak tespit edilmiştir. Overlerdeki östradiol üretim yeri preovulatuvar foliküllerdir. DEHP verilen sıçanlarda bu foliküllerde bulunan granüloza hücreleri kontrollere göre daha küçük olarak gözlemlenmiştir. Bu durum DEHP’in hedefinin granüloza hücreleri olduğunu göstermektedir. DEHP östradiol/östron oranını azaltır, östradiol miktarındaki azalmanın, artmış östrojen metabolizmasına bağlı olduğunu gösterir (77). Aynı zamanda DEHP’in ana metaboliti olan MEHP de östradiol üretimini de azaltabilir. Ovulasyon öncesindeki lüteinizan hormon (LH) pikinin olabilmesi için yeterli bir östradiol üretimi gerekmektedir.

DEHP ve MEHP dişi sıçanlarda hipoöstrojenik, hipoprogestinek, anovulatuvar sikluslara neden olmaktadır. Ancak 13 haftalık yüksek dozda DEHP verilen farelerin over, uterus veya vajinasında belirgin bir değişiklik görülmemiştir (23).

Kaul ve ark. DEHP'in toksik etkilerini, gebe sıçanlarda ve fetüslerinde göstermişlerdir. DEHP implantasyon kusuru, gebelik ürününün rezorbe olması, fetal ağırlığın azalması ve malformasyon sıklığında artış gibi gelişimsel toksisitelere yol açmıştır. Bu etki doza ve maruz kalma anına bağlıdır ve en sık 70 mg/kg/gün seviyesinin üzerine çıktığında izlenmiştir (78).

Tomita ve ark. yaptıkları çalışmada DEHP ile temas gebeliğin başında olduğunda ölüm ve malformasyon oranının yüksek olduğu daha sonraki dönemlerde ise etkinin azaldığı saptanmıştır (79).

Hamilelikte DEHP uygulanan sıçanların yavrularında penil morfolojik anomaliler (hipospadias), kriptorşidizm, testiküler ve epididimal atrofi veya agenesis, küçük veya hiç olmayan aksesuar seks organları, anogenital mesafede azalma, kalıcı meme büyümesi veya kadınsı meme başı gibi androjene duyarlı organlarda etkilenim olduğu gösterilmiştir (80). Çalışmalarda DEHP'in androjen reseptör antagonisti özelliğine bağlı olmaksızın, in utero fetal testosteron seviyelerini azaltması nedeniyle bu tip etkilere sebep olabileceği belirtilmektedir (81).

Anogenital açıklık ve fitalat monoesterleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı ve 2-36 ay arasında toplam 134 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada idrarda bakılan dokuz fitalat monoesteri (üç tanesi DEHP'in metaboliti) arasından dört fitalat monoesteri düzeyleri ve anogenital açıklık arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir. Fakat MEHP ile anogenital açıklık arasında ise bir ilişki bulunamamıştır. Örneklem grubunun dar olması nedeniyle ilişkinin gösterilememiş olabileceği belirtilmiştir (82).

İnsanlarda üreme sistemi üzerindeki etkilerini araştıran en önemli çalışmalardan birisi 1997-2001 yılları arasında Finlandiya ve Danimarka'da yapılmıştır. Kriptorşidizm prevelansı, coğrafi dağılım ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla annelere anket yapılmış ve DEHP'in günlük tahmini alımları hesaplanmıştır. Doğumdan sonra 1-3 ay arasında anne sütü, anne ve bebekten kan numuneleri alınmıştır. Anne sütündeki MEHP ve diğer fitalatların monoesterleri ile kriptorşidizm arasında ilişki kurulamamıştır (30).

Sperm kalitesi

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada fitalatların sperm sayısında belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (83).

Testiküler kanser

Sıçanlar üzerine yapılan bir çalışmada uzun süreli DEHP alımının testis kanserine yol açabileceği gösterilmiştir (84). İnsanlarda yapılan iki çalışmada ise DEHP etkilenimi ile testis kanseri arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır (32).

Endometriosis

Cobellis ve ark. İtalya’da yaptıkları vaka kontrollü çalışmalarında histolojik olarak gösterilmiş 35 endometriosis vakasında, kan plazma DEHP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştıklarında anlamlı derece yüksek bulunmuş ve DEHP’in östrojen reseptör aktivasyonu ile endometriyozis patogenezinin sorumlu olabileceği tespit edilmiştir (85).

Reddy ve ark. endometriosis tanısı almış 49 infertil kadın ile yaptıkları çalışmada kan DEHP düzeyleri ölçülmüş ve DEHP değeri endometriosis olan kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DEHP’in endometriosis etiyolojisinde rolü olabileceği bir kez daha gösterilmiştir (86).

Fetal etkilenim

Hayvan çalışmalarında gebelikte DEHP’in oral alım ile gelişimsel etkilenme ve teratojenite gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, artmış abortus riski, hidronefroz, kardiyovasküler malformasyonlar, nöral tüpte etkilenme ve kuyruk anomaliler gözlemlenmiştir (23,32).

İtalya’da Latini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 84 yenidoğanın kordon kanında serum DEHP ve MEHP düzeyleri incelenmiştir. Yenidoğanların ortalama doğum haftası 38,4 (27-44) ve ortalama doğum ağırlıkları 3220 gram (1150-4350) olarak tespit etmişler ve 65 (% 77) bebeğin kanında DEHP ve MEHP ölçülmüştür. Doğum haftası, MEHP pozitif olanlar bebeklerde daha düşük olarak bulunmuştur. Düşük doğum haftasının DEHP’in indüklediği intrauterin enflamatuvar süreçlerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (87).

Pubertal gelişim üzerine etkisi

Porto Rico’da Colon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada prematür telarş görülen kız çocuklarının kan fitalat düzeyleri değerlendirilmiştir. Yaşları 6 ay ile 8 yaş arasında değişen toplam 41 kız ile sağlıklı benzer yaş aralığında 35 kontrol vakası incelenmiştir. Prematür telarş olan vaka grubunda DEHP ve MEHP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DEHP’in bilinen östrojenik ve antiandrojenik etkinliği nedeniyle gelişim döneminde kızlarda meme büyümesine neden olabileceği belirtilmiştir (88).

Buna benzer bir çalışma Durmaz ve ark. tarafından pubertal jinekomastili çocuklarda yapılmıştır. Bu çalışmada pubertal jinekomastisi olan grubun kan DEHP ve MEHP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DEHP miktarındaki 1 µg/ml’lik artışın pubertal jinekomasti riskini 3 kat artırırken, MEHP artışının ise 25 kat arttırdığını göstermişlerdir (89).

Çinli bir araştırmacı grup tarafından yapılan bir diğer araştırmada ise, 110 puberte prekokslu kız çocuğu ile 100 sağlıklı kız çocuğundan oluşan kontrol grubunda DEHP düzeyleri araştırılmış, puberte prekokslu kız çocuklarında DEHP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda DEHP düzeyi yüksek olarak saptananların over ve uterus boyutlarının daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum büyümenin hızlı olduğu çağda fitalatlara temasın östrojenik veya anti-adrojenik etkilerin sebebi olabileceği düşündürmüştür (90).

2.3. DEHP ve Sağlık Riskleri

DEHP inhalasyon, oral ve dermal yoluyla emilir ve DEHP’e parenteral ve hemodiyaliz yoluyla da maruz kalınır. PVC medikal malzemelerde kullanılan fitalat genellikle DEHP’tir ve kullanım oranı %20-40 düzeyindedir. İnsanlarda oral yoldan alındığında %20-25 oranında emilir oysaki dermal emilimi çok düşüktür (91).

Medikal malzemelerinde kullanılan DEHP’in 1960’lı yıllarda sıvılara geçebildiği ve dokularda depolandığı kaydedilmiştir. DEHP’in kana geçebilme hızı; plastik ile temas eden madde, maddenin ısısı ve üründeki DEHP yüzdesi gibi birçok faktöre bağlıdır. DEHP, PVC polimerleri ile kimyasal bağ yapmaz ve ısı, kan, ilaç ve sıvı ile temas ettiğinde salınır. Isı, mekanik sallama, depolama süresi DEHP salınma düzeyini %10-15 kadar arttırabilir (4,34).

DEHP ile ilgili 1970 yılından itibaren yapılan çalışmalarda diyaliz uygulanan, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon ve exchange tranfüzyon yapılanların kanında ve

dokularında DEHP ya da metabolitleri ölçülmüştür (4,92-94). Fazla kan transfüzyonuna maruz kalan, ECMO sağlayan aletler kullanılan ve solunum tedavisi gören prematüre yenidoğanlar DEHP için yüksek risk grubundadır (94-97). (Tablo 2.3)

Yapılan hayvan çalışmalarında DEHP karaciğer, böbrek, akciğer ve üreme sistemine zararlı etkilere neden olabilirken, özellikle de prenatal ve neonatal gelişimi devam eden erkek yavrularında testiküler atrofi yapabilmektedir. FDA ve Ulusal Toksikoloji Programı Risk Değerlendirme Merkezi tarafından (*National Toxicology Program's Center for Evaluation of Risks*) bu hayvan çalışmalardan ortaya çıkan sonuç, bu kimyasal maddelerin insanları da etkileyebileceğidir. Özellikle testis, penis ve diğer erkek üreme sistemi kısımlarının gelişimi sırasında ortaya çıkan bozuklukların, yetişkin bireylerde meydana gelen hasardan çok daha fazla olduğu belirtilmiştir (96).

Harvard Halk Sağlığı Okulu'nda da (*School of Public Health*) araştırmacılar neonatal yoğun bakım ünitelerindeki hastaları incelemişler ve DEHP'e yoğun maruziyet olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar yoğun bakımda tedavisi devam eden yenidoğanların idrarlarında DEHP metabolitlerini ölçmüşler ve PVC içeren aletlerin kullanımı arttıkça bebeklerdeki DEHP düzeyinde artış olduğunu belirlemişlerdir. PVC içeren medikal malzemeler ile tedavi edilen bebeklerin ortalama DEHP düzeylerinin normal popülasyondan 25 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (13).

Tablo 2.3. Yetişkin ve yenidoğanda bazı girişimlerdeki tahmini DEHP düzeyleri [DEHP dozu (mg/kg/gün)]

	Yetişkin (70kg)	Tolere edilebilecek doz	Yenidoğan (4kg)	Tolere edilebilecek doz
IV Solüsyonlar	0,005	0,6	0,05	
Firma önerisine göre hazırlanmış sıvılar	0,05		0,03	
Oda ısısında 48 saat bekletilen karışık sıvılar	0,74			
TPN Solüsyonları				
Lipitsiz	0,03		0,03	
Lipit eklenmiş	0,18	0,6	2,5	0,6
Sadece lipit	0,04			
Kan Transfüzyonu				
Travma	8,5	0,6		
Transfüzyon/ECMO yetişkin	3,0	0,6		
Exchange Transfüzyon/yenidoğan			22,6	0,6
Eksiği gidermek için yenidoğan yoğun bakımdaki transfüzyon			0,65	0,6
Kemoterapi alan ya da sicle cell anemiyi düzeltmek için yapılan transfüzyon	0,12			
Kardiyopulmoner bypass				
Koroner arter bypass grefti	1	0,6		
ECMO			16	0,6
Aferez	0,03			
Hemodiyaliz	0,36			
Periton Diyalizi	< 0,01			
Enteral Beslenme	0,14	0,014	0,14	0,014

FDA/Radyolojik Sağlık ve Aletler Merkezi (*Center for Devices and Radiological Health*) (CDRH) yayınladığı kılavuzda DEHP riski taşıyan uygulamaları aşağıdaki gibi sıralamıştır:

İntravenöz Sıvılar (IV)

FDA/CDRH, PVC içinde bulunan iv sıvılardan (serum fizyolojik, %5 dekstroze, ringer laktat) DEHP salgılanma miktarının zarar vermeyecek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Fakat depolama süresi arttıkça ve sıvılara ilaç eklendiğindeki DEHP salgılanma miktarını belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Çoğunlukla multivitamin gibi bazı ilaçlar bir arada verildiği zaman salınımın DEHP miktarı kat kat artmaktadır (15).

Kan Transfüzyonu

Kısa sürede fazla miktarda transfüzyon uygulanan hastalarda (örneğin travma veya ameliyat) ve neonatal yoğun bakımda devamlı transfüzyon yapılan bebeklerde alınan DEHP miktarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber en fazla DEHP salgılanmasının bebek vücuduna exchange transfüzyon ile gerçekleşebileceği belirtilmiştir (15).

Total Parenteral Nutrisyon (TPN)

TPN karışımı alan erişkin hastaların maruz kalacakları DEHP miktarının az olacağı tahmin edilmesine rağmen, yenidoğanlar için DEHP salgılanma miktarı belli değildir. Özellikle solüsyonda lipid varsa DEHP salgılanma oranının daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (15). DEHP içeren infüzyon setleri ile TPN alan hastalarda, kolestazın arttığı gösterilmiş; prematüre ve yenidoğanlarda DEHP içermeyen infüzyon setlerinin kullanımı önerilmiştir (98).

Çözücü ile seyreltilen lipofilik ilaçların intravenöz uygulamaları

PVC içeren infüzyon torbalarındaki solüsyonlar içinde hazırlanan bazı kemoterapi ilaçlarına (paklitaksel, dosetaksel, etiposid ve teniposid) DEHP salgılanma riski bulunmaktadır. DEHP salgılanma oranı yüzeye temas zamanı ile ilişkilidir (15).

Sekiz saatlik dosetaksel 250 ml PVC solüsyonunda DEHP düzeyi 40 µg/ml ve oda ısısında 48 saat PVC torbasında tutulduğunda IV solüsyona 52 mg DEHP salgılandığı gösterilmiştir (99). Ayrıca DEHP'in serum fizyolojik ile hazırlanan infüzyonlarda kristalleşmeye yol açtığı tespit edilmiştir (98). Kemoterapi ilaçları PVC bulunmayan setlerle hazırlanıp yapıldığında DEHP ile karşılaşmanın minimum düzeyde olduğu belirtilmiştir (15).

FDA/CDRH tarafından belirli medikal aletlerin kullanıldığı çocuklarda DEHP'in etkisi ile risklerinin yükseldiği kanısına varılmıştır (15). Bunun sebebi ise:

- 1) Yapılan bazı işlemler sonucu çocukların daha fazla DEHP'e maruz kalması,
- 2) Çocuklar ve yetişkinler arasında farmakokinetik farklılıklar sonucu çocuklarda DEHP emiliminin daha fazla olması,
- 3) Farmakodinamik olarak DEHP'in yan etkilerine karşı çocukların daha hassas olması şeklinde bildirilmiştir (15,96).

2.4. DEHP ile ilgili yasal sınırlamalar ve öneriler

Bazı hükümetlerin çıkardıkları kararlar ile hastaların sağlık tedavileri süresince aldıkları DEHP miktarını azaltma girişimleri başlatılmıştır.

FDA, DEHP içeren PVC'lerin yerine özel hasta grupları (prematüreler, yenidoğan özellikle erkek yeni doğan, hamile ve emziren anneler) için alternatif DEHP içermeyen malzemelerin kullanılmasını tavsiye etmektedir (15). “*FDA Public Health Notification*” hastane ortamında DEHP riski için iki grup belirlemiştir. Bunlar birincisi erkek fetus, erkek yenidoğan ve peripubertal erkekler; ikincisi ise DEHP içeren aletlerin uzun zaman kullanıldığı hastalardır. Ayrıca FDA tarafından, DEHP salgılama riski fazla olan malzemeler belirlenmiştir. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. DEHP sızdırdığı bilinen bazı malzemeler

IV sıvı torbaları	Ventilatör tüpleri
IV infüzyon setleri	Endotrakeal tüpler
Nazogastrik tüpler	Kan torbaları
Enteral ve parenteral Beslenme torbaları	Aspirasyon kateterleri
Göğüs tüpleri	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyon Tüpü (ECMO)
Hemodiyaliz iğneleri	Exchange tranfüzyon malzemeleri
Kardiyopulmoner bypass (CPB) tüpleri	Nazal kanül

Kanada’da sağlık sektöründe DEHP bulunan aletler hamile ve emziren annelerde, bebeklerde, puberte öncesi erkek çocuklarda, kalp transplantasyonu ya da kardiyak bypass yapılan hastalarda tavsiye edilmemektedir (16).

Amerika Birleşik Devletleri’nin çeşitli hastanelerinde hasta güvenliği için DEHP içeren torbalar kullanım dışına çıkarılmıştır (100).

T.C. Sağlık Bakanlığı ‘Oyuncak ve Çocuk Bakım Eşyalarındaki Fitalatlar Hakkında Tebliği’ (2005) adı altında üç yaşından küçük çocukların ağızlarına götürebilmesi muhtemel olan ve ağırlığının % 0,1’inden fazlasını DINP, DEHP, DNOP, DIDP, DBP ve BBzP’den bir veya birkaçının oluşturduğu kısmen ya da tamamen yumuşak PVC’den üretilen oyuncaklar ile çocuk bakım eşyalarında kullanılmasında sınırlama getirildiğini 20.10.2005 tarih ve 25972 sayılı Resmi Gazetede yayınlamıştır. Ayrıca Bakanlığın Kozmetik Yönetmeliği’nde yer alan Ek-II’de kozmetik ürünlerinin içermemesi gereken maddeler listesinde DEHP, BBzP ve DBP bulunmaktadır (101).

Resmi Gazete’nin 7 Haziran 2011 tarih ve 27957 sayılı Sağlık Bakanlığı’nın Tıbbi Cihaz yönetmeliğinin 7. maddesinde “Kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikler” başlığı altında fitalatlar aşağıdaki gibi tarif edilmektedir. “Tıbbi cihazlar, kendisinden sızan maddelerin meydana getirebileceği tehlikeleri asgariye indirebilecek şekilde tasarlanmalı ve imal edilmelidir. 26/12/2008 tarihli ve 27092 Mukerrer sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tehlikeli Maddelerin ve Mustahzarların Sınıflandırılması, Ambalajlanması ve Etiketlenmesi Hakkında Yönetmeliğe göre kanserojen, mutajen veya üreme üzerine toksik etki gösteren maddelere özel önem verilir”.

“İlaçları, vücut sıvılarını veya diğer maddeleri vücuda uygulamayı ve/veya vücuttan uzaklaştırmayı amaçlayan bir tıbbi cihazın veya tıbbi cihazın bir parçasının ya da bu tür vücut sıvılarını veya maddeleri taşıma ve depolama amaçlı tıbbi cihazların Tehlikeli Maddelerin ve Mustahzarların Sınıflandırılması, Ambalajlanması ve Etiketlenmesi Hakkında Yönetmeliğe göre kanserojen, mutajen veya üreme üzerine toksik etki gösteren kategori 1 ve 2 grubu fitalatlar içermesi durumunda, tıbbi cihaz üzerinde ve/veya her bir parçanın paketi üzerinde veya gerektiğinde satış paketi üzerinde tıbbi cihazın fitalat içerdiğini gösterir etiketleme yapılmalıdır” (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul” onayı (Ek.1) alındıktan sonra anket çalışması olarak planlandı. Türkiye’deki Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dallarında görev yapan; öğretim üyelerine, uzmanlara ve uzmanlık öğrencilerine 4 bölümden oluşan ve 20 soru içeren web bazlı anket soruları (Ek.2) e-mail ile 23.12.2015 tarihinden itibaren 1’er ay arayla 3 defa yollandı. Katılımın zorunlu olmadığı özellikle belirtildi. Çalışma tarihinden sonra yanıtlanan anketler, gönderme işlemi sırasında veya elektronik posta gönderildikten sonra hata bildirimi olan adresler çalışmadan çıkartıldı.

Katılımcılara DEHP ismini duyup duymadıkları, DEHP’in neden olabileceği zararlı etkileri bilip bilmedikleri, ameliyathane ve yoğun bakımda kullanılan tıbbi malzemelerin seçiminde DEHP’in etkisi olup olmadığı ile ilgili 4 gruptan oluşan (A-D) toplam 20 soru soruldu.

Anket sorularının gruplaması;

1-A bölümü; demografik veriler ve çalışma yeri ile ilişkili verilerin toplandığı 6 soruyu,

2-B bölümü; DEHP ismini duyup duymadıkları ve DEHP içeren ürünler hakkında verilerin toplandığı 6 soruyu,

3- C bölümü; ameliyathane ve yoğun bakımda kullanılan tıbbi malzemelerin seçiminde DEHP'in varlığının etkisi olup olmadığı hakkındaki verilerin toplandığı 2 soruyu,

4-D bölümü ise; DEHP'in neden olabileceği zararlı etkileri ve yasal düzenlemeler hakkında verilerin toplandığı 6 soruyu içermektedir.

Anket sorularına verilen yanıtlar SPSS bilgisayar programına yüklenerek kontrolleri yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Ankette yöneltilen sorulara verilen yanıtlardan elde edilen veriler Windows için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 15.0 versiyon paket programı kullanılarak analiz edildi. Sıklık belirten veriler frekans (n) ve yüzde (%) ile gösterildi. Devamlı değerler alan veriler ortalama $\pm$ standard sapma (Ort $\pm$ SD) olarak gösterildi. Sıklık belirten verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi istatistiksel metod olarak kullanıldı. Devamlı değerler alan verilerin dağılım paternlerinin normalite testleri ile belirlenmesi ardından, karşılaştırılmalarında dağılım paternine ve grup sayısına uygun olacak şekilde Kruskal Wallis, ManWhitney U, Student t testi ve ANOVA testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

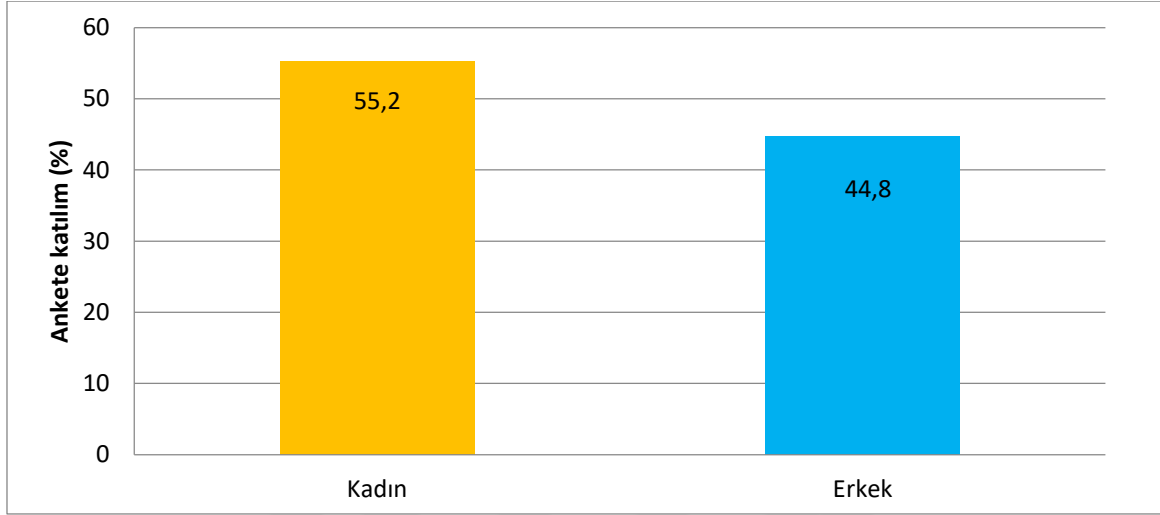
4. BULGULAR

Yaptığımız anket çalışması 23.12.2015 tarihinden başlamak üzere Türkiye'deki Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dallarında görev yapan; öğretim üyelerine, uzmanlara ve uzmanlık öğrencilerine olmak üzere toplamda 2343 kişiye bir ay arayla e-mail yoluyla 3 kez yollandı. Çalışmamıza geçersiz e-mail adresleri olanlar ve 01.03.2016 tarihinden sonra gelen yanıtlar dahil edilmedi.

Anket sorularını gönderdiğimiz 2343 anesteziyologtan anketimize zamanında yanıt veren 270 (%11,52) anesteziyologların verileri değerlendirildi.

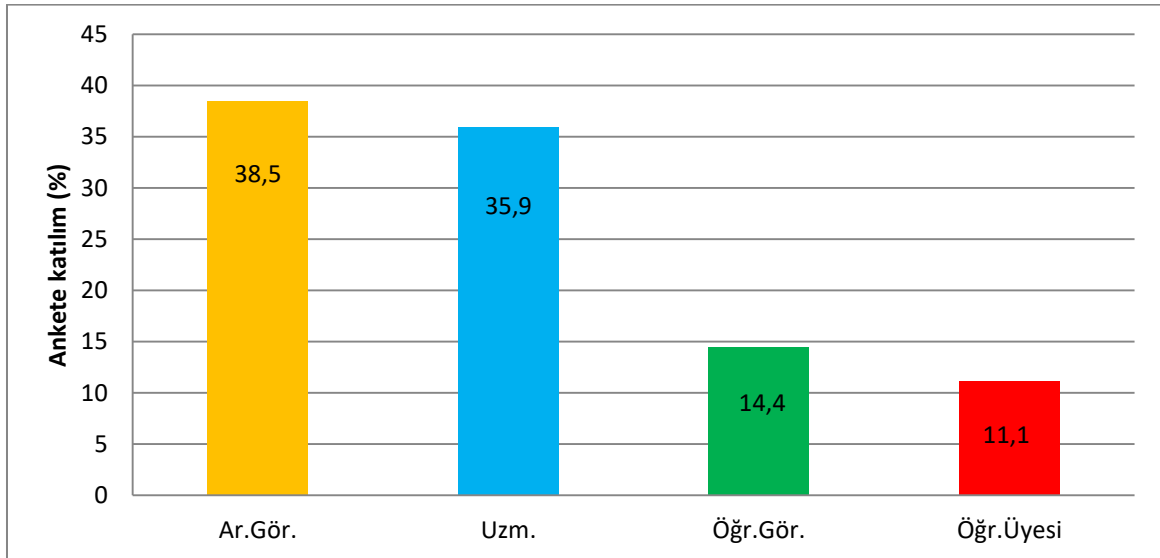
Demografik Veriler;

Ankete yanıt veren 270 katılımcının; 149'unun kadın, 121'inin erkek ve yaş ortalamasının; $38,12 \pm 9,59$ yıl olduğu tespit edildi. (Grafik 4.1.)



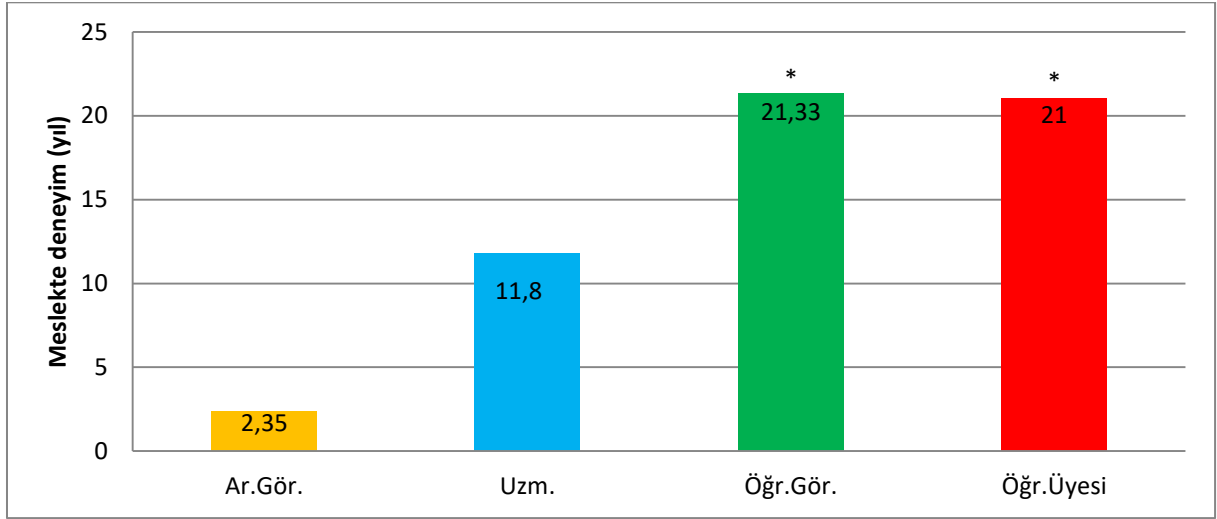
Grafik 4.1. Anketi yanıtlayanların cinsiyete göre dağılımları

Araştırma Görevlilerinin (n=104) ve Uzman Doktor'ların (n=97) anketimize daha fazla yanıt verdikleri tespit edildi.(Grafik 4.2.)



Grafik 4.2. Anketi yanıtlayanların akademik kadroya göre dağılımı

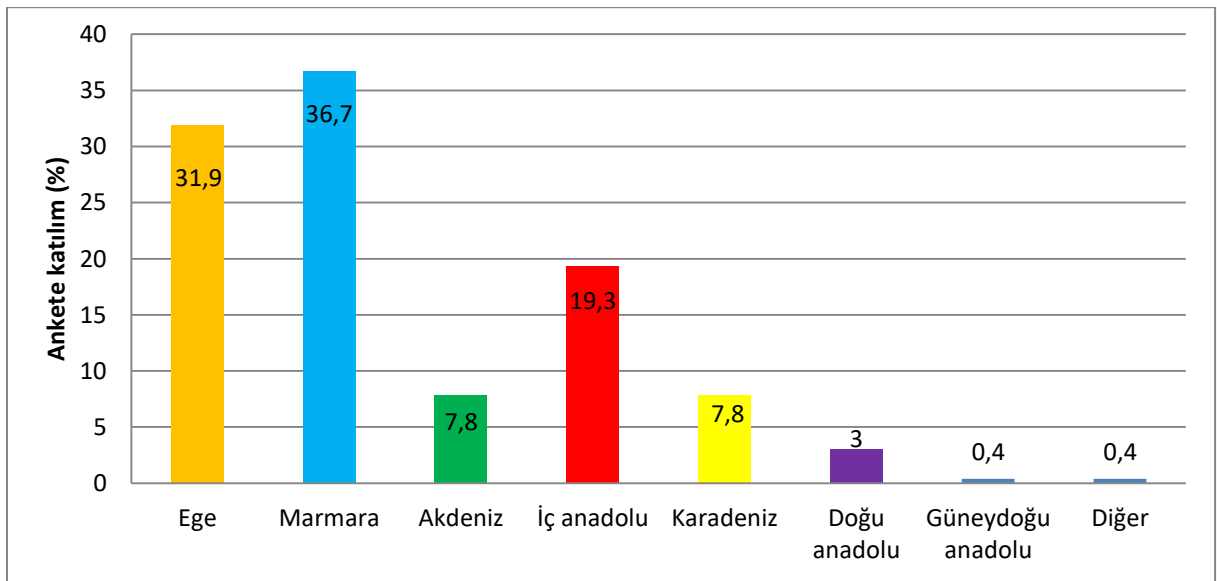
Anketi yanıtlayanların ortalama mesleksi deneyiminin $10,56 \pm 9,44$ yıl olduğu bulundu. Araştırma görevlilerinin ortalama mesleksi deneyiminin $2,35 \pm 1,13$ yıl olduğu tespit edilirken, uzmanların $11,80 \pm 6,46$, öğretim görevlisi $21,33 \pm 9,27$ ve öğretim üyelerinin $21,00 \pm 7,57$ yıl olduğu görüldü. Dolayısıyla öğretim görevlilerin ve öğretim üyelerinin daha deneyimli olduğu saptandı. ($p=0,0001$), (Grafik 4.3.)



* $p=0,0001$

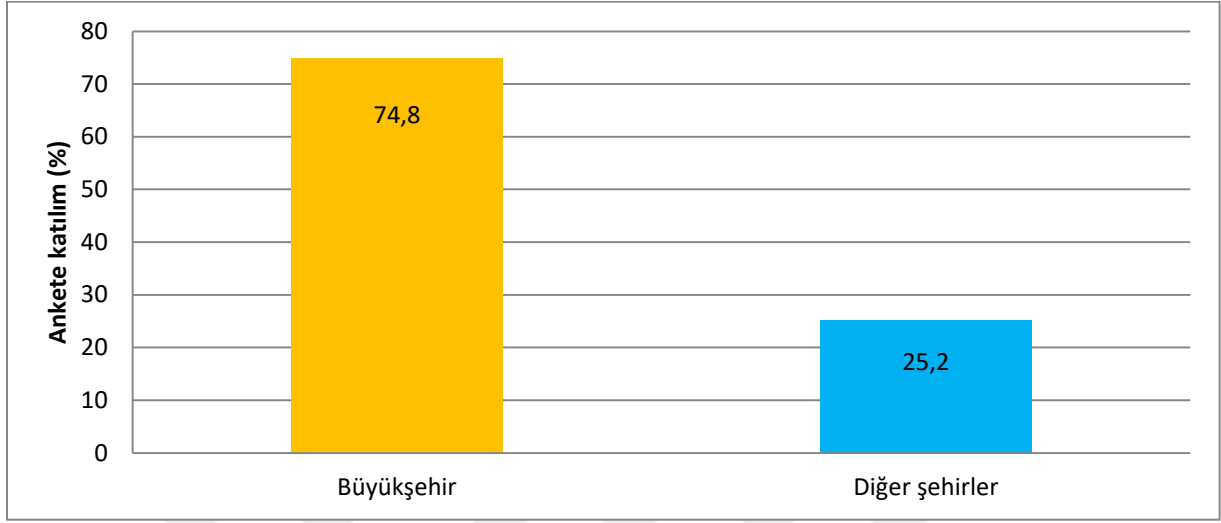
Grafik 4.3. Akademik kariyere göre mesleksi deneyimin dağılımı

Anketi yanıtlayanların en fazla Marmara ($n=99$), Ege ($n=86$) ve İç Anadolu ($n=52$) bölgesinden olduğu saptandı. (Grafik 4.4.)



Grafik 4.4. Anketi yanıtlayanların bölgelere göre dağılımı

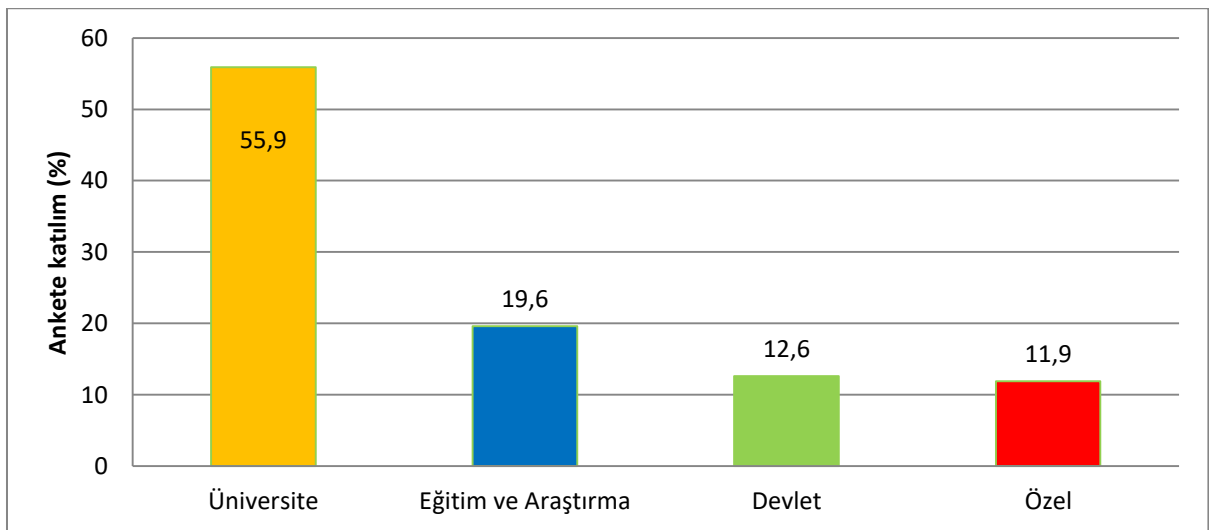
Anketi yanıtlayan anesteziistlerin büyük çoğunluğunun büyükşehirlerde yaşadığı (n=202) tespit edildi (Grafik 4.5.)



Grafik 4.5. Anketi yanıtlayanların şehirlere göre dağılımı

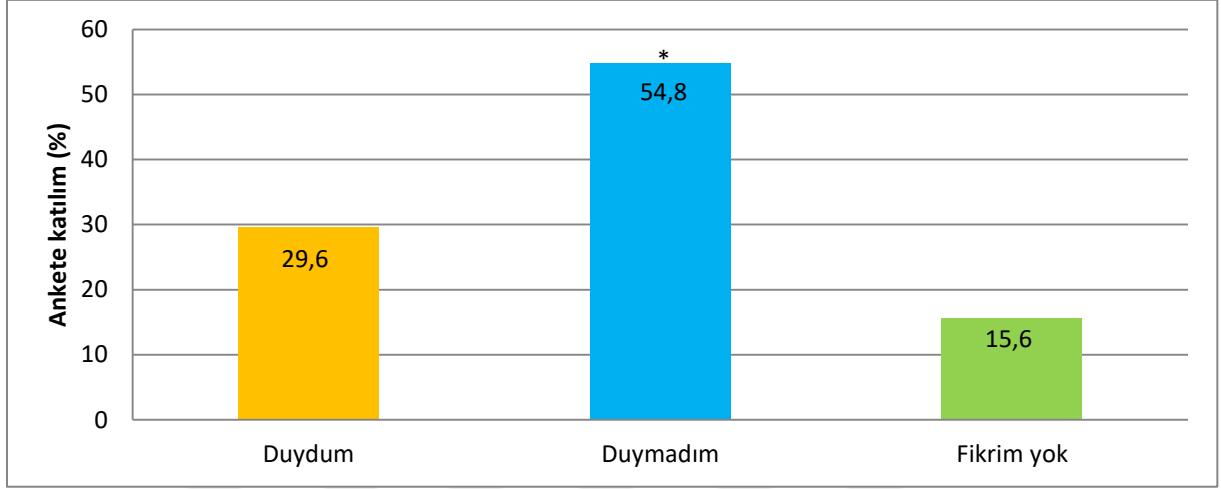
Katılımcıların %88,9'u (n=240) Ankara ve batısındaki illerde görev yaparken; %11,1'i (n=30) doğudaki illerde görev yapmaktaydı.

Anketi yanıtlayan anesteziistlerin çoğunluğunun üniversite hastanelerinde çalıştığı görüldü. (Grafik 4.6.)



Grafik 4.6. Anketi yanıtlayanların hastanelere göre dağılımı

Anketi yanıtlayanların DEHP ismini duyup duymadıkları sorusuna verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde; %70,4'ünün DEHP ismini duymadığı veya fikrinin olmadığı tespit edildi. ($p=0,0001$), (Grafik 4.7.)



* $p=0,0001$

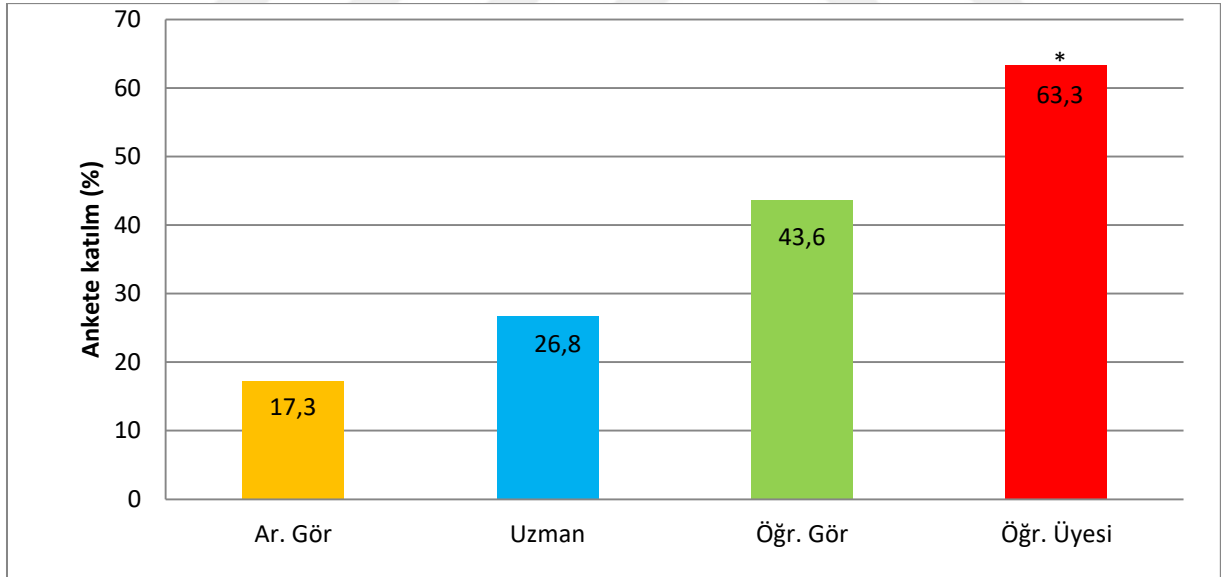
Grafik 4.7. Anketi yanıtlayanların DEHP ismini duyma oranları

Akademik kariyere göre DEHP ismini duyma oranları karşılaştırıldığında; araştırma görevlilerinin ve uzmanların çoğunluğu DEHP ismini hiç duymadığı, öğretim üyelerinin ise çoğunlukla DEHP ismini duydukları saptanmıştır. ($p=0.0001$), (Tablo 4.1, Grafik 4.8.)

Tablo 4.1. Akademik kariyere göre DEHP ismini duyma oranları

	Araştırma Görevlisi	Uzman Doktor	Öğretim Görevlisi	Öğretim Üyesi	Toplam
DEHP'yi duyan	%17,3 (n=18)	%26,8 (n=26)	%43,6 (n=17)	%63,3* (n=19)	%29,6 (n=80)
DEHP'yi duymayan	%61,5 (n=64)	%61,9 (n=60)	%43,6 (n=17)	%23,3 (n=7)	%54,8 (n=148)
DEHP konusunda fikri olmayan	%21,2 (n=22)	%11,3 (n=11)	%12,8 (n=5)	%13,3 (n=4)	%15,6 (n=42)
Toplam	%100 (n=104)	%100 (n=97)	%100 (n=39)	%100 (n=30)	%100 (n=207)

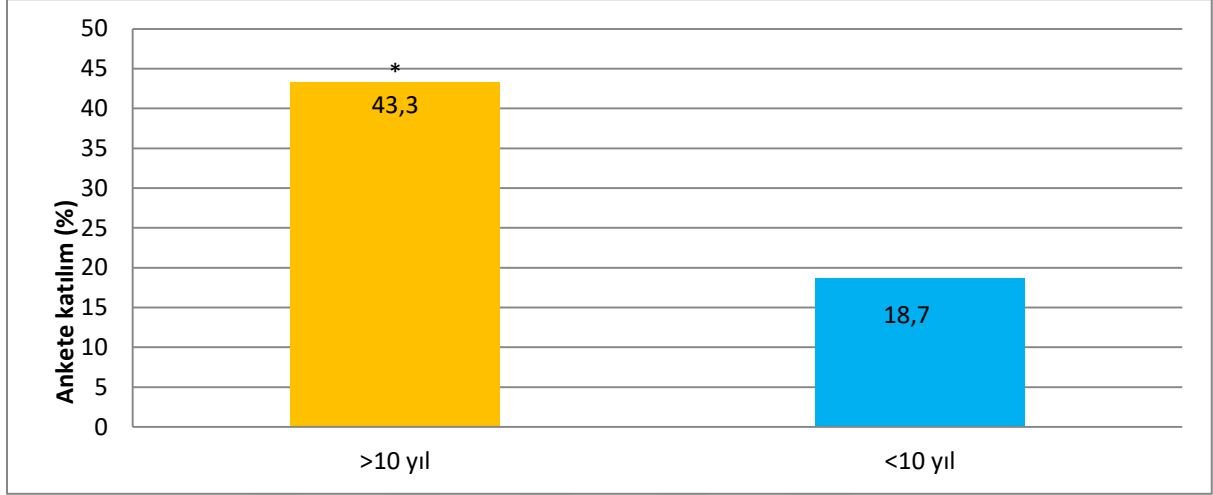
* $p=0,0001$



* $p=0,0001$

Grafik 4.8. Akademik kariyere göre DEHP ismini duyma oranları

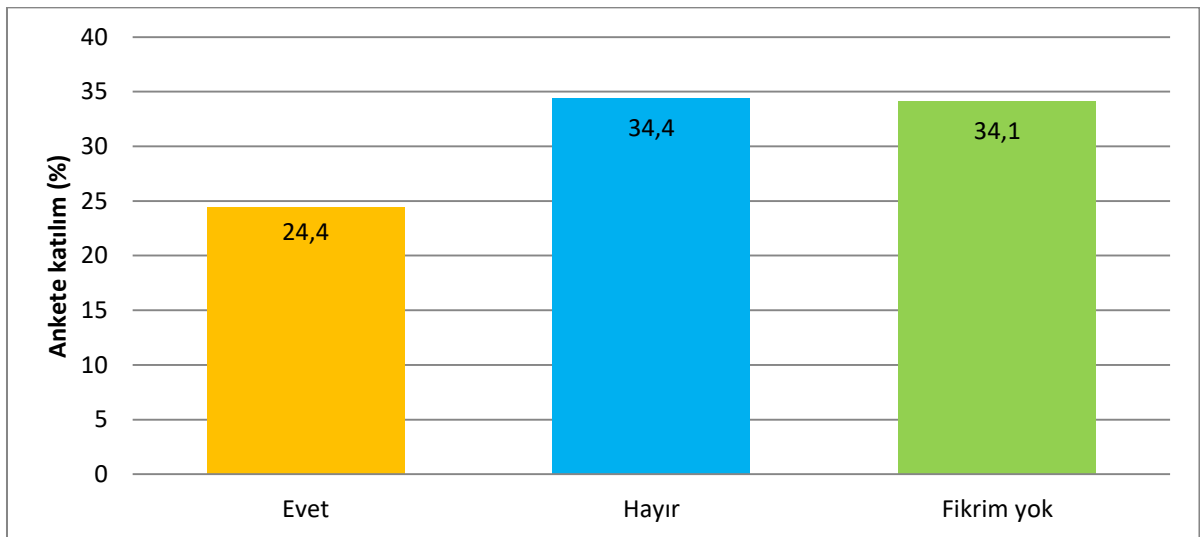
Mesleksel deneyime göre anketi yanıtlayanların 120'sinin >10 yıl, 150'sinin <10 yıl çalıştığı tespit edildi. Çalışma süresi arttıkça DEHP'i duyma oranının yükseldiği saptandı. ($p=0.0001$) (Grafik 4.9.)



* $p=0,0001$

Grafik 4.9. Mesleksel deneyim yılına göre DEHP ismini duyma oranları

Anketi yanıtlayanlar içinde DEHP'in nerede kullanıldığını bilmeyenlerin ve fikrim yok diyenlerin oranının %68,5 olduğu saptandı. (Grafik 4.10.)



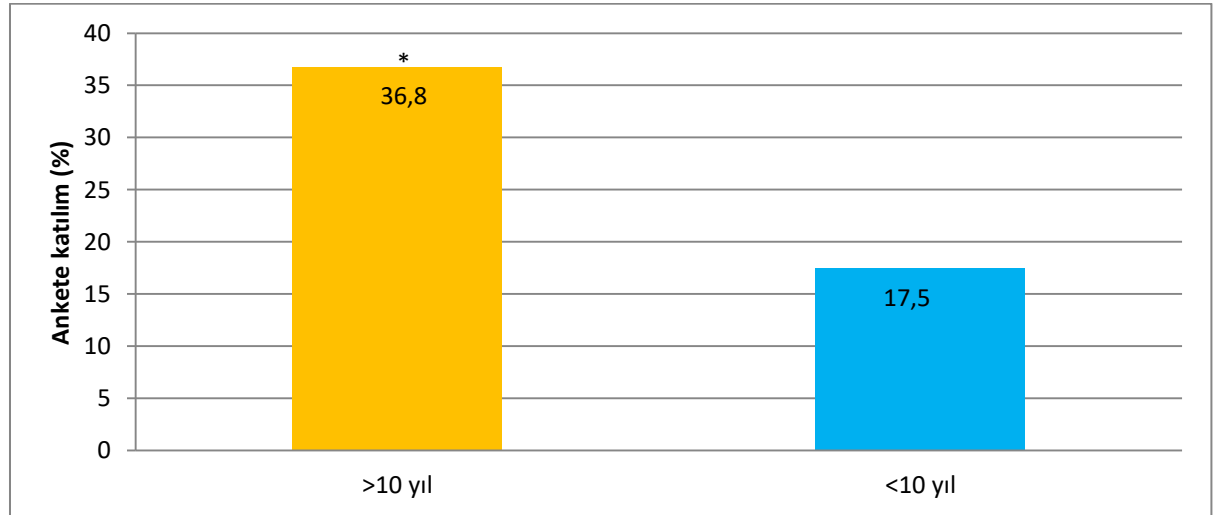
Grafik 4.10. DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları

Çalışma süresi fazla olan katılımcıların DEHP'in nerede kullanıldığını daha fazla oranda bildiği belirlendi. ($p=0.0001$) (Tablo 4.2., Grafik 4.11.)

Tablo 4.2. Çalışma sürelerine göre DEHP'in nerede kullanıldığını bilme oranları

	>10 yıl çalışma süresi	<10 yıl çalışma süresi	Toplam
DEHP'in nerede kullanıldığını bilenler	%36,8* (n=42)	%17,5 (n=24)	%26,3 (n=66)
DEHP'in nerede kullanıldığını bilmeyenler	%37,7 (n=43)	%36,5 (n=50)	%37,1 (n=93)
DEHP'in nerede kullanıldığını fikrim yok diyenler	%25,4 (n=29)	%46,0 (n=63)	%36,7 (n=92)
Toplam	%100 (n=114)	%100 (n=137)	%100 (n=251)

* $p=0.0001$



* $p=0,0001$

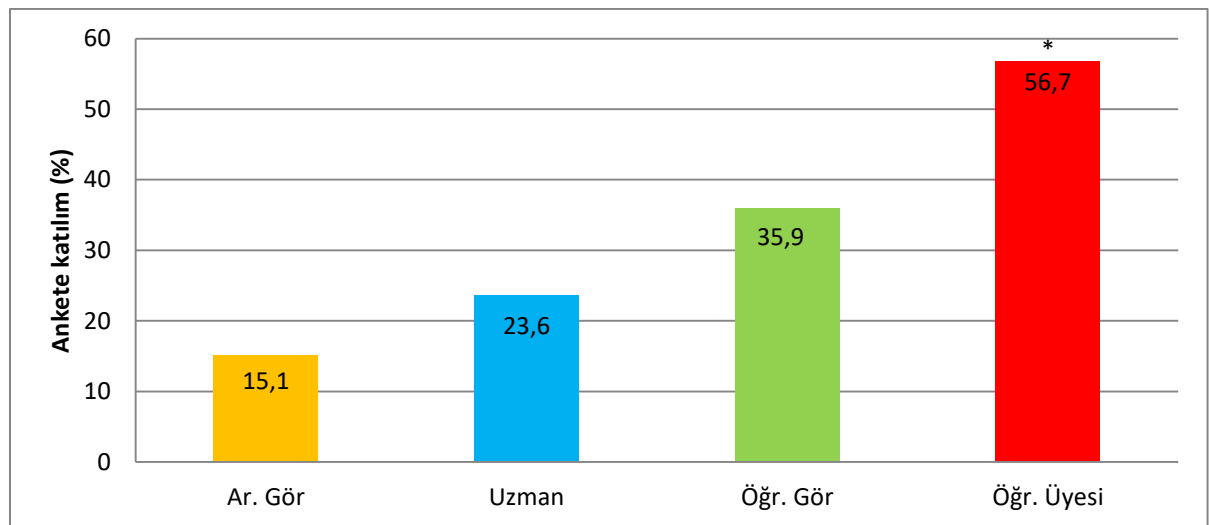
Grafik 4.11. Çalışma sürelerine göre DEHP'in nerede kullanıldığını bilme oranları

Akademik kariyere göre DEHP'in kullanma yerini bilme oranının, araştırma görevlilerinde en düşük olduğu ve meslekte deneyimde olduğu gibi akademik kariyer arttıkça DEHP'i nerede kullanıldığını bilme oranının yükseldiği saptandı. ($p=0.0001$) (Tablo 4.3., Grafik 4.12.)

Tablo 4.3. Mesleksel kariyere göre DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları

	Araştırma Görevlisi	Uzman Doktor	Öğretim Görevlisi	Öğretim Üyesi	Toplam
Bilenler	%15,1 (n=14)	%23,6 (n=21)	%35,9 (n=14)	%56,7* (n=17)	%26,3 (n=66)
Bilmeyenler	%36,6 (n=34)	%39,3 (n=35)	%35,9 (n=14)	%33,3 (n=10)	%37,1 (n=93)
Fikrim yok diyenler	%48,4 (n=45)	%37,1 (n=33)	%28,2 (n=11)	%10,0 (n=3)	%36,7 (n=92)
Toplam	%100 (n=93)	%100 (n=89)	%100 (n=39)	%100 (n=30)	%100 (n=251)

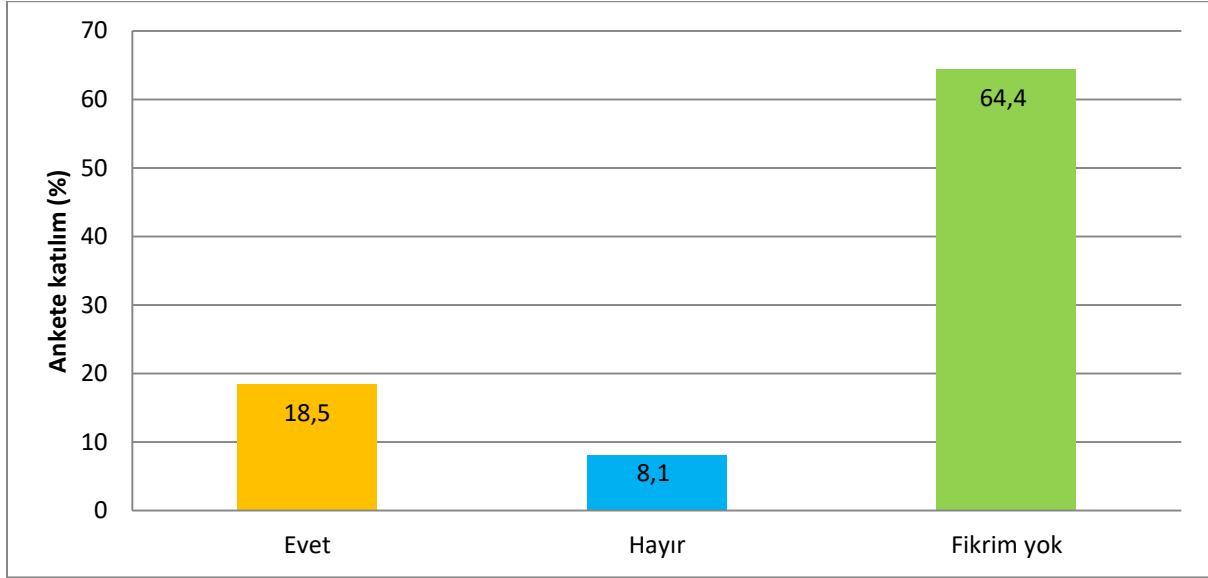
* $p=0.0001$



* $p=0,0001$

Grafik 4.12. Mesleksel kariyere göre DEHP'nin nerede kullanıldığını bilme oranları

‘DEHP içeren malzeme/malzemeler kullanıyor musunuz?’ sorusuna katılımcıların %18,5’u (n=50) evet cevabı verirken, %8,1’i (n=22) hayır cevabını işaretlemiş, %64,4’ünün (n=174) ise fikrim yok olarak yanıtladığı saptanmıştır. (Grafik 4.13.)

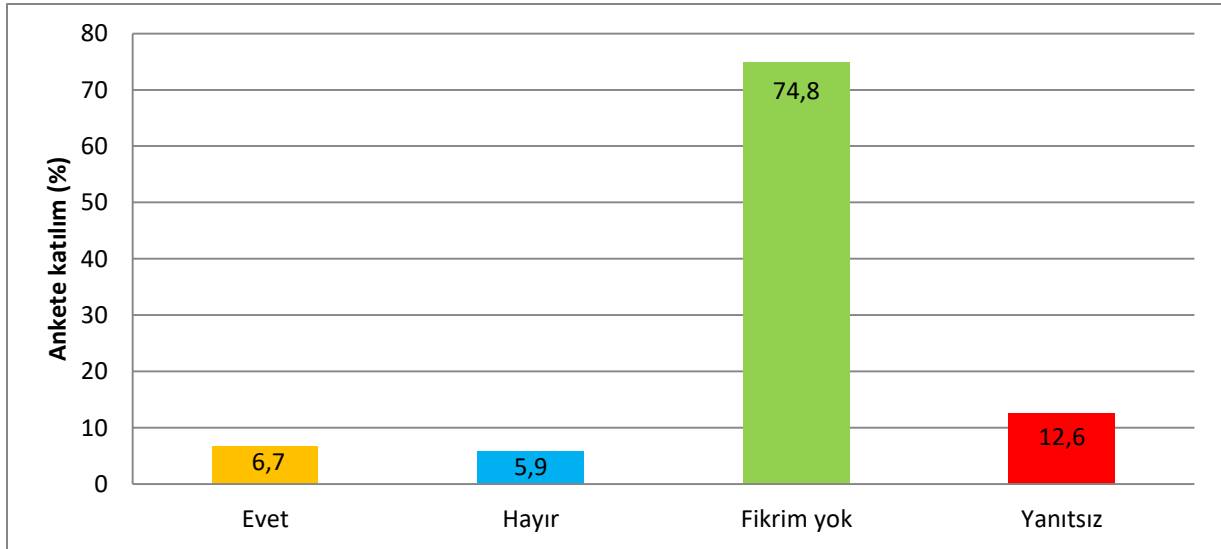


Grafik 4.13. DEHP içeren malzeme/malzemeler kullanımı

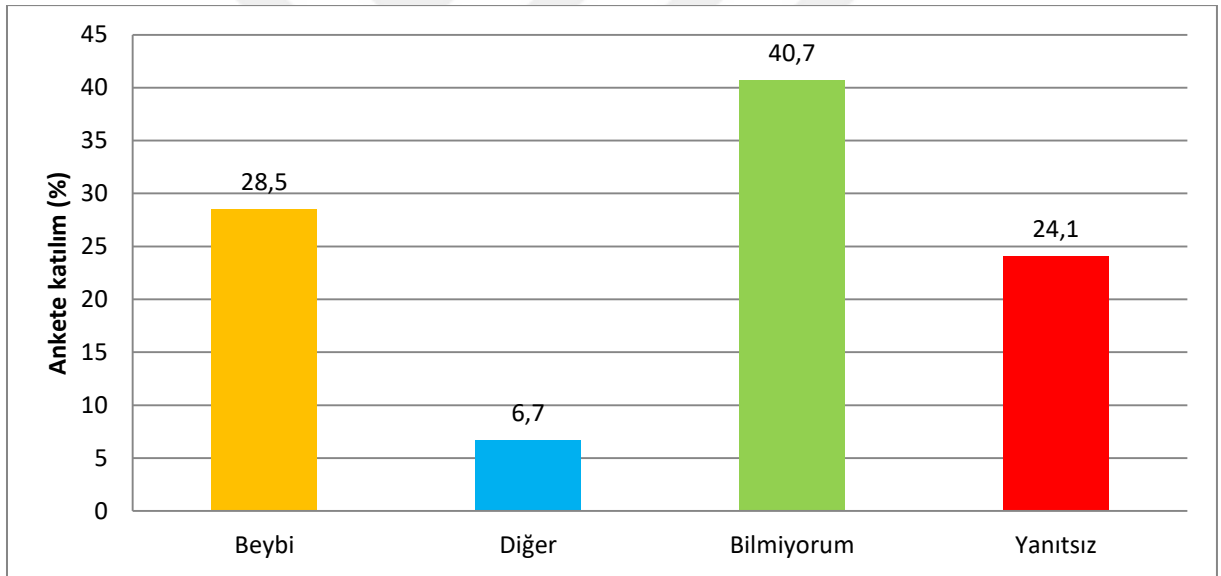
Kullanılan ürünlerde DEHP içeriği konusundaki farkındalığı sorguladığımızda; Muayene eldivenleri DEHP içermemesine rağmen; muayene eldivenlerinin DEHP içerdiğini işaretleyenlerin %6,7 (n=18), muayene eldivenleri DEHP içermiyor diyenlerin % 5,9 (n=16), fikrim yok diyenlerin %74,8 (n=202) olduğu görüldü. Anketlere verilen yanıtlar incelendiğinde en çok kullanılan muayene eldiven markasının *Beybi* (%28,5) olduğu tespit edildi. (Tablo 4.4., Grafik 4.14., Grafik 4.15.)

Tablo 4.4. Muayene eldivenlerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Muayene eldivenleri	% 6,7 (n=18)	%5,9 (n=16)	%74,8 (n=202)	%12,6 (n=34)	%35,2 (n=95)	Beybi-%28,5 (n=77)



Grafik 4.14. Muayene eldivenleri DEHP içeriyor mu?

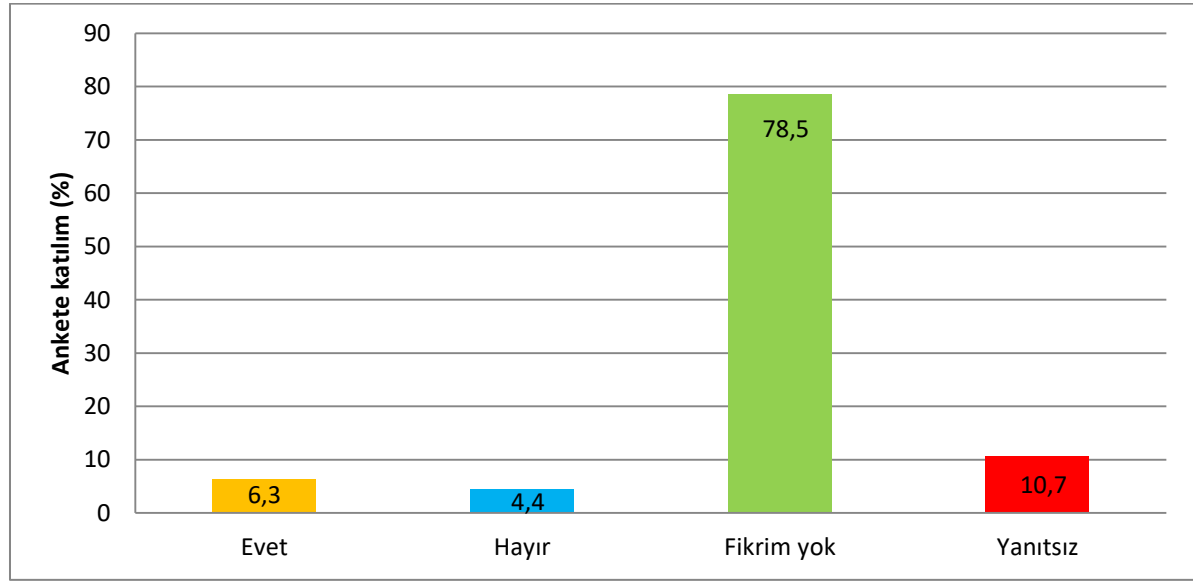


Grafik 4.15. Muayene eldivenlerinin marka bilinirliği

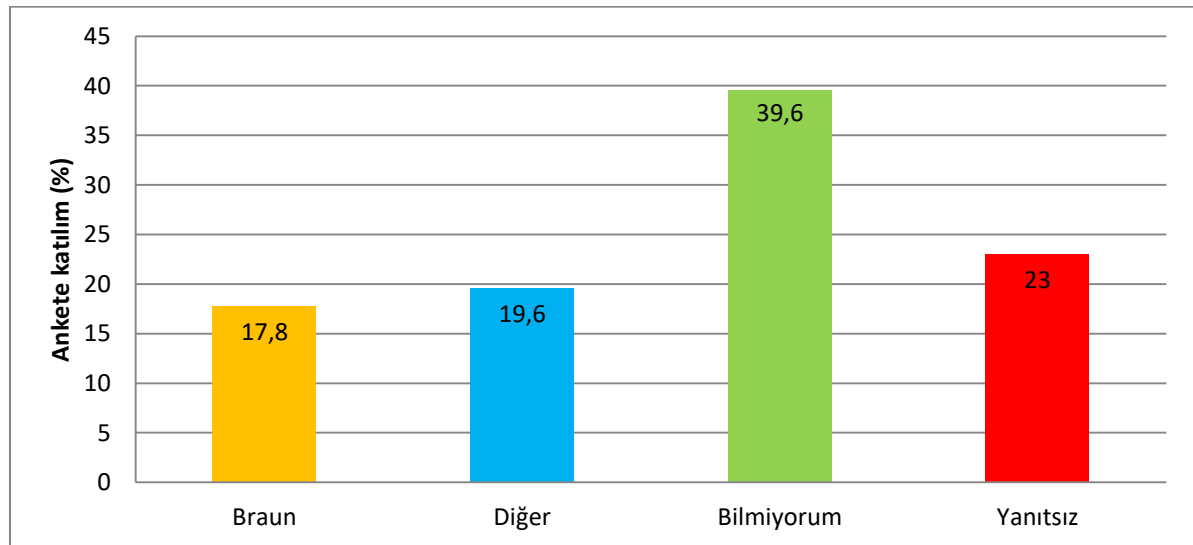
İntravenöz ve arter kanülleri markaya bağlı olarak çoğunlukla DEHP içermektedir. Anketi yanıtlayanların “İntravenöz/arter kanüllerinde DEHP olup olmaması” konusunda sorulan soruya; %6,3’ünün (n=17) evet içeriyor, %4,4’ünün (n=12) hayır içermiyor cevabını işaretlediği, %78,5’unun (n=212) ise fikrim yok olarak yanıtladığı tespit edildi. En çok tercih edilen intravenöz/arter kateter markası %17,8 ile *Braun* olarak görüldü. (Tablo 4.5., Grafik 4.16., Grafik4.17.)

Tablo 4.5. İntravenöz/arter kanülü DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
İntravenöz/ arter kanülü	%6,3 (n=17)	%4,4 (n=12)	%78,5 (n=212)	%10,7 (n=29)	%37,4 (n=101)	Braun- %17,8 (n=48)



Grafik 4.16. İntravenöz/arter kanülü DEHP içeriyor mu?

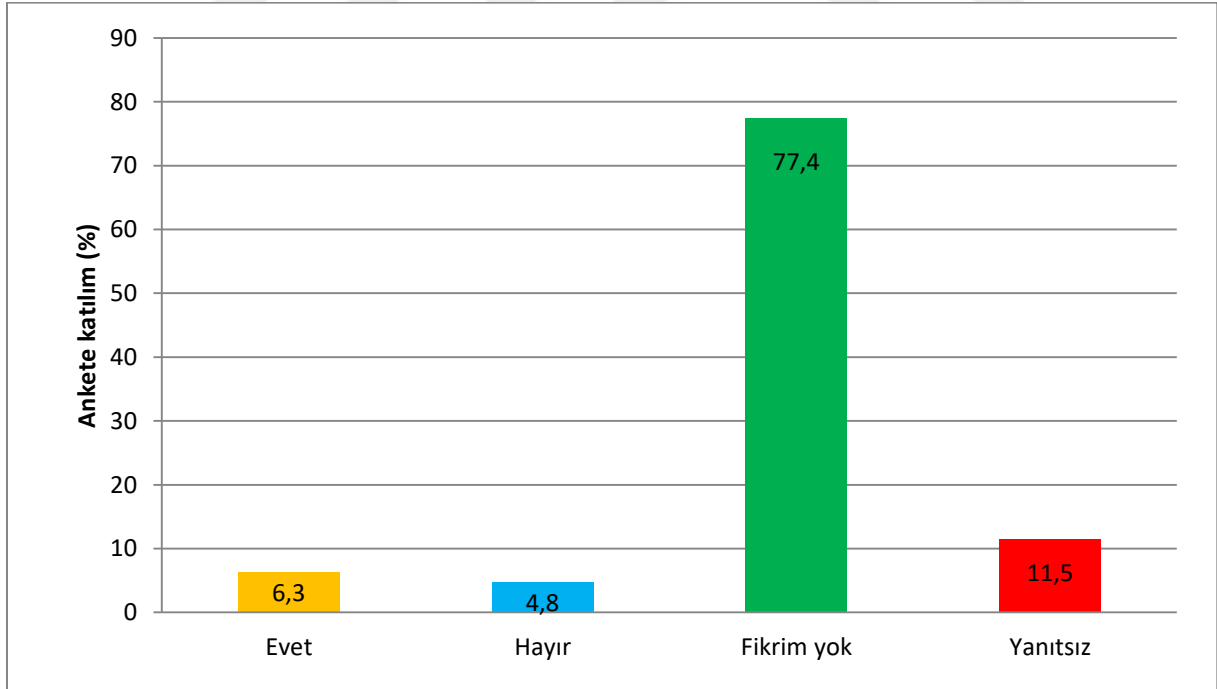


Grafik 4.17. İntravenöz/arter kanülünün marka bilinirliği

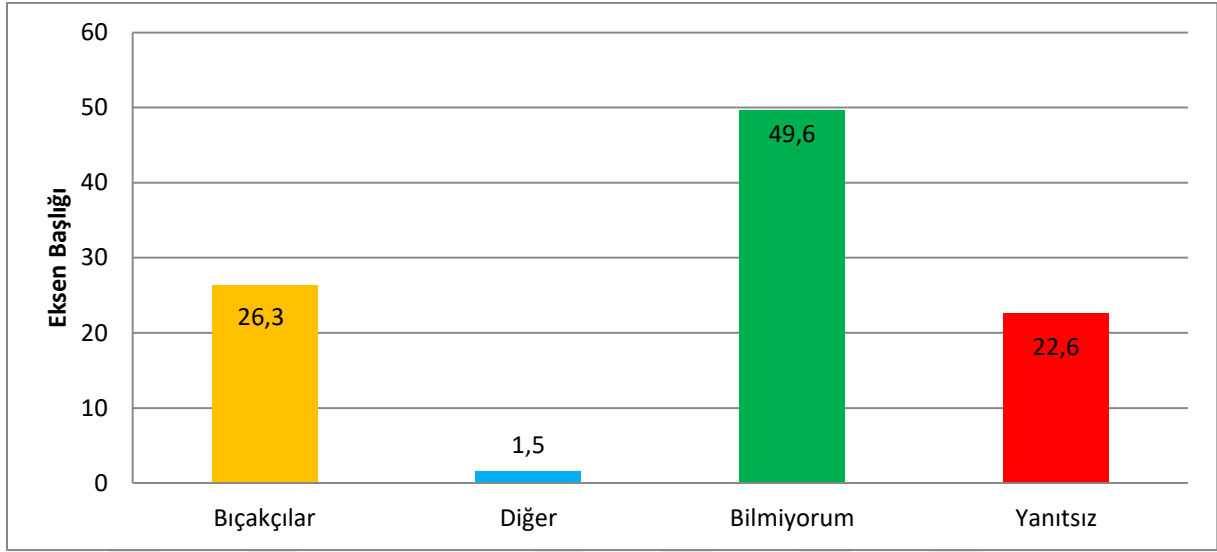
Aspirasyon ve nazogastrik sonda genellikle DEHP içermektedir. Kullandığımız aspirasyon/nazogastrik sondaların DEHP içerip içermediğini sorguladığımızda; %6,3'ü (n=17) evet, %4,4'ü (n=12) hayır cevabı verirken %77,4'ünün (n=209) ise fikrim yok yanıtı verdiği görüldü. En çok tercih edilen marka %26,3 ile *Bıçakçılar* olduğu saptandı. (Tablo 4.6., Grafik 4.18., Grafik 4.19.)

Tablo 4.6. Aspirasyon ve nazogastrik sondaların DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Aspirasyon ve nazogastrik sonda	%6,3 (n=17)	%4,8 (n=13)	%77,4 (n=209)	%11,5 (n=31)	%27,8 (n=75)	Bıçakçılar- %26,3 (n=71)



Grafik4.18. Aspirasyon ve nazogastrik sondalar DEHP içeriyor mu?

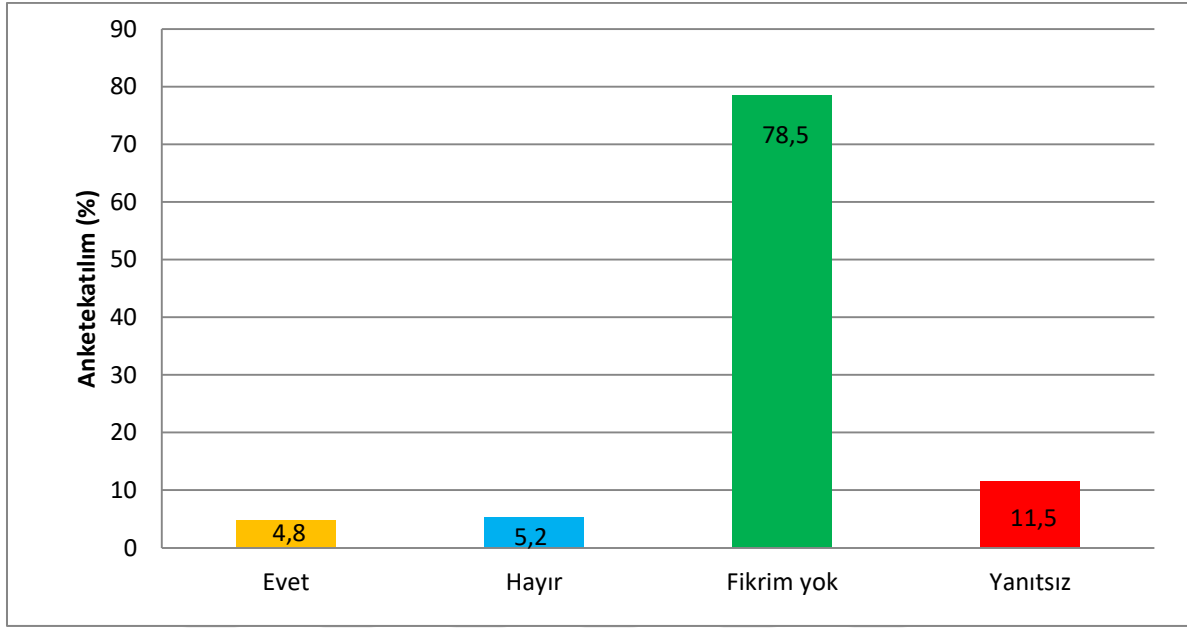


Grafik 4.19. Aspirasyon ve nazogastrik sondaların marka bilinirliği

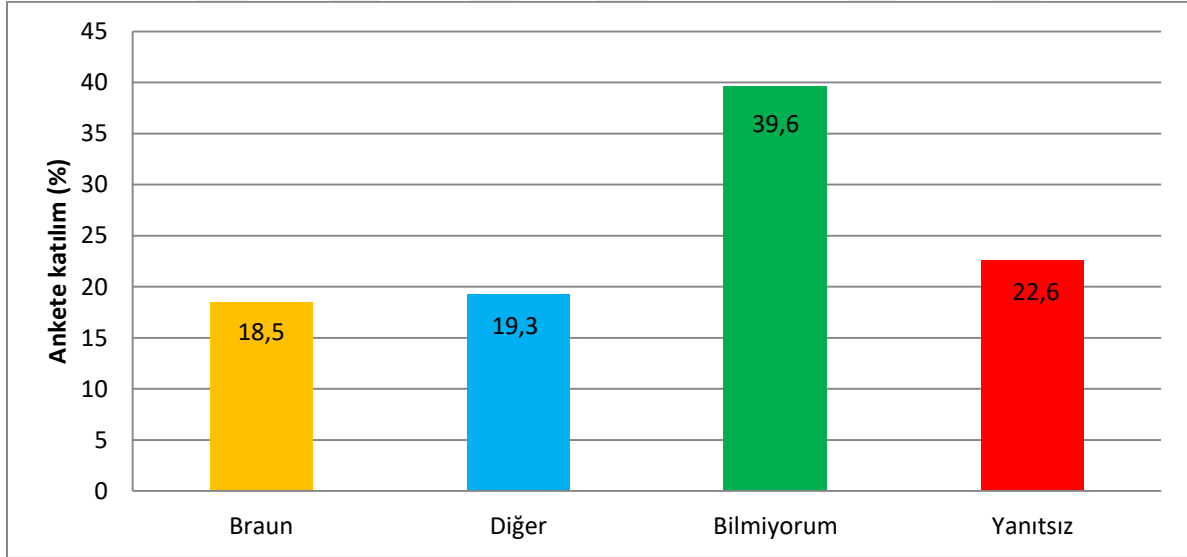
Genellikle periferik ve santral venöz kateterler DEHP içermektedir. Kullandığınız periferik ve santral venöz kateterlerin DEHP içerip içermemeleri konusundaki soruya katılımcıların verdikleri cevaplarda; %4,8'inin (n=13) evet, %5,2'sinin (n=14) hayır dediği, %78,5'inin (n= 212) ise fikrim yok olarak soruyu yanıtladığı tespit edildi. Ankete verilen yanıtlara göre en çok tercih edilen marka %18,5 ile *Braun* olarak bulundu. (Tablo 4.7., Grafik 4.20., Grafik 4.21.)

Tablo 4.7. Periferik ve santral venöz kateterlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Periferik ve santral venöz kateter	%4,8 (n=13)	%5,2 (n=14)	%78,5 (n=212)	%11,5 (n=31)	%37,8 (n=102)	Braun-%18,5 (n=50)



Grafik4.20. Periferik ve santral venöz kateterler DEHP içeriyor mu?

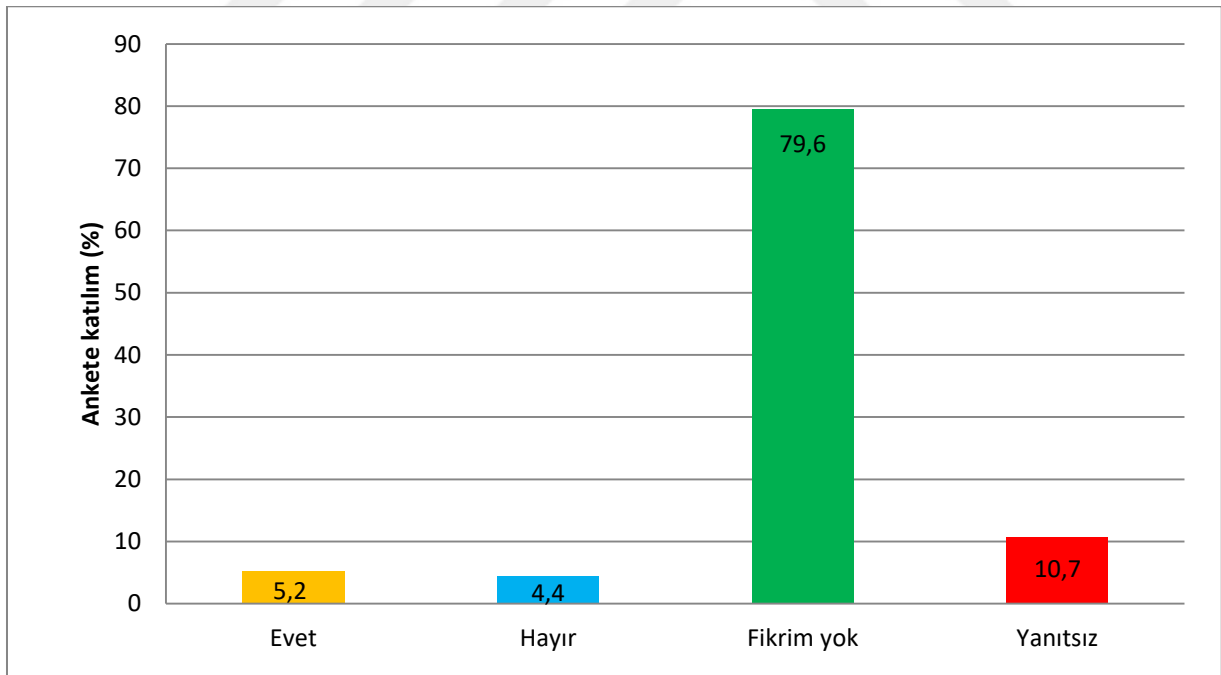


Grafik 4.21. Periferik ve santral venöz kateterlerin marka bilinirliğı

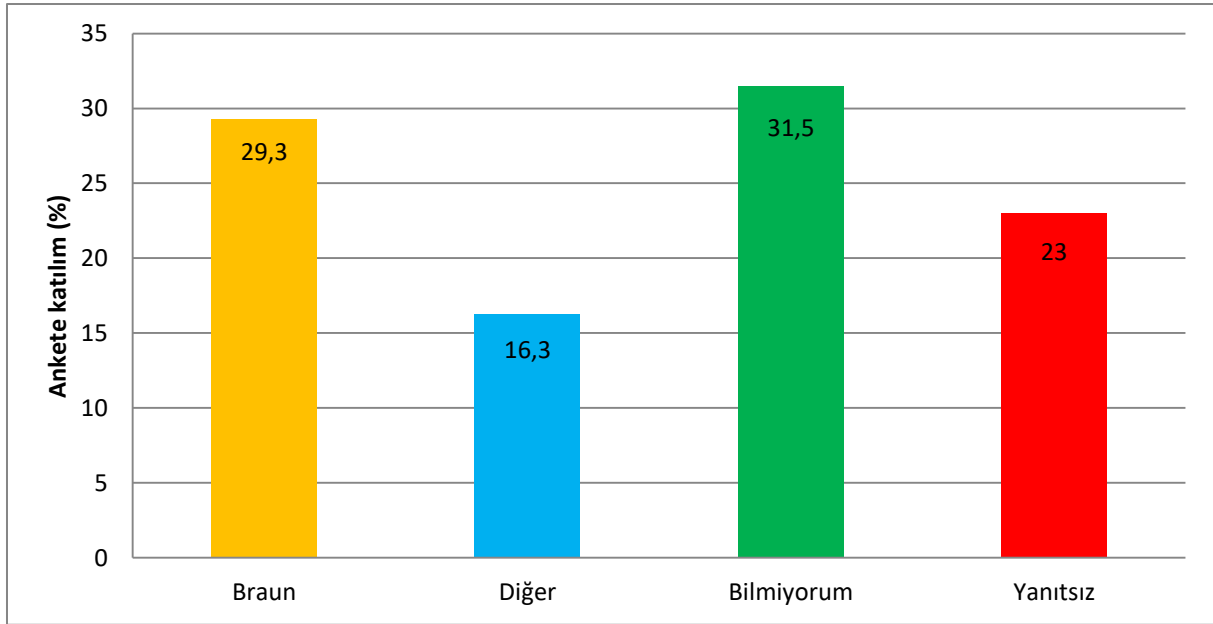
Epidural setler genellikle DEHP içermektedir. Kullandığınız epidural setlerin DEHP içerip içermediğini sorguladığımızda; %5,2'si (n=14) evet, %4,4'si (n=12) hayır cevabı verirken, %79,6'sının (n=215) ise fikrim yok yanıtı verdiği görüldü. En çok tercih edilen marka %29,3 ile *Braun* bulundu. (Tablo 4.8., Grafik 4.22., Grafik 4.22., Grafik 4.23.)

Tablo 4.8. Epidural setlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Epidural set	%5,2 (n=14)	%4,4 (n=12)	%79,6 (n=215)	%10,7 (n=29)	%45,6 (n=123)	Braun-%29,3 (n=79)



Grafik 4.22. Epidural setler DEHP içeriyor mu?

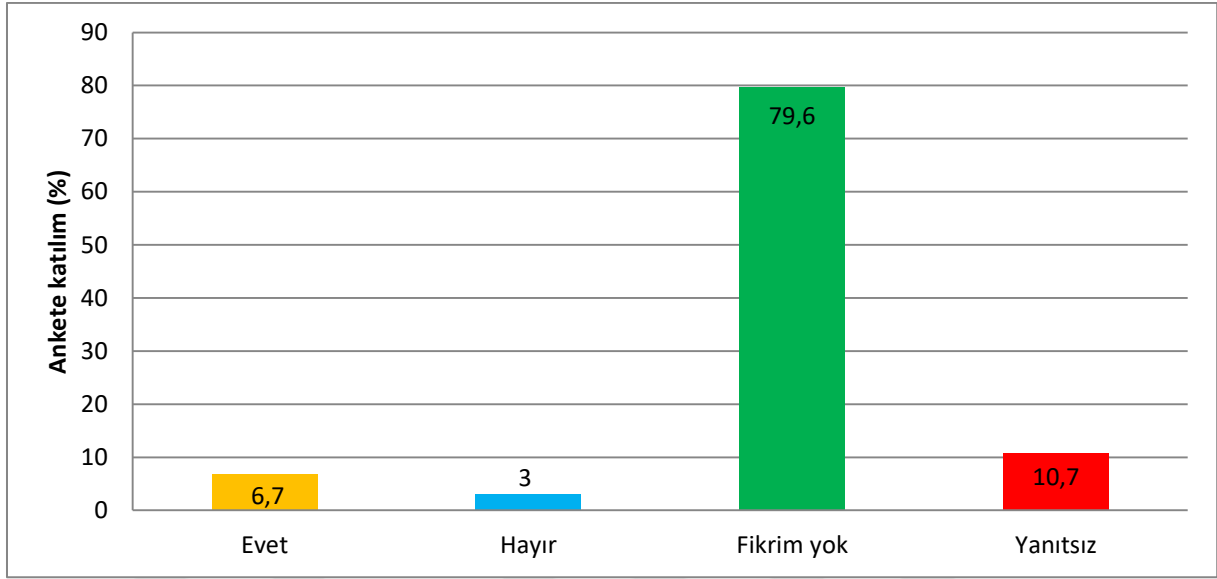


Grafik 4.23. Epidural setlerin marka bilinirliği

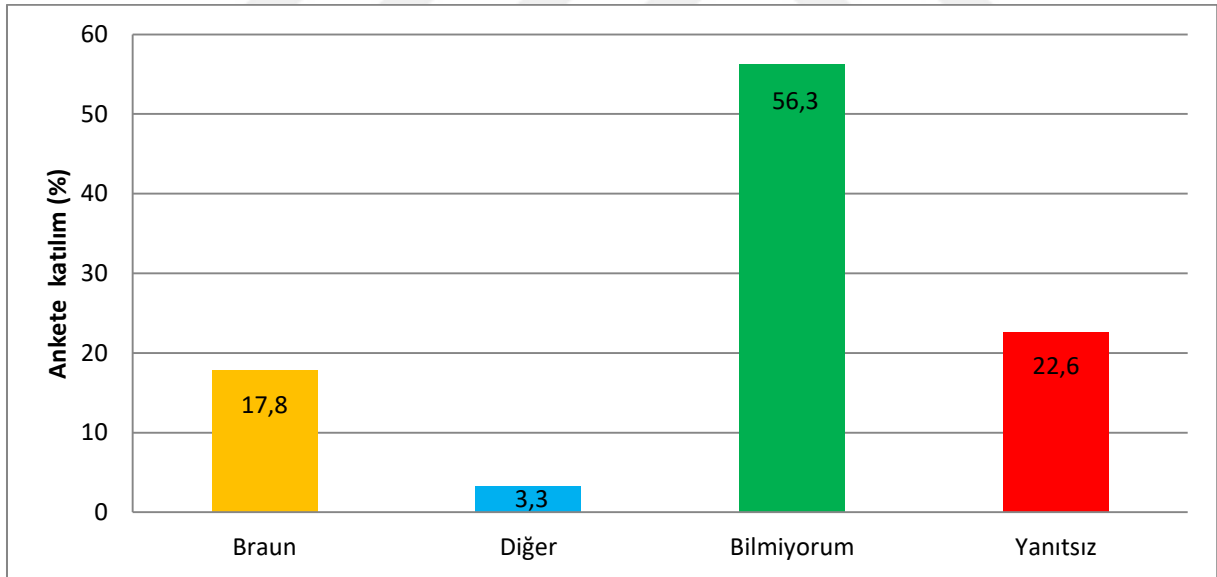
Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'lerin genellikle DEHP içermektedir. Kullandığınız damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'lerin DEHP içerip içermediğini sorguladığımızda; %6,7'si (n=18) evet, %3,0'ü (n=8) hayır cevabı verirken %79,6'sı (n=215) ise fikrim yok olarak yanıt verdi. En çok tercih edilen marka %17,8 ile *Bıçakçılar* bulundu. (Tablo 4.9., Grafik 4.24., Grafik 4.25.)

Tablo 4.9. Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'lerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet-DEHP içeriyor	Hayır-DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Damla ayar seti/ağrı infüzyon seti/venöz uzatma line	%6,7 (n=18)	%3,0 (n=8)	%79,6 (n=21)	%10,7 (n=29)	%21,1 (n=57)	Bıçakçılar -%17,8 (n=48)



Grafik4.24. Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'ler DEHP içeriyor mu?

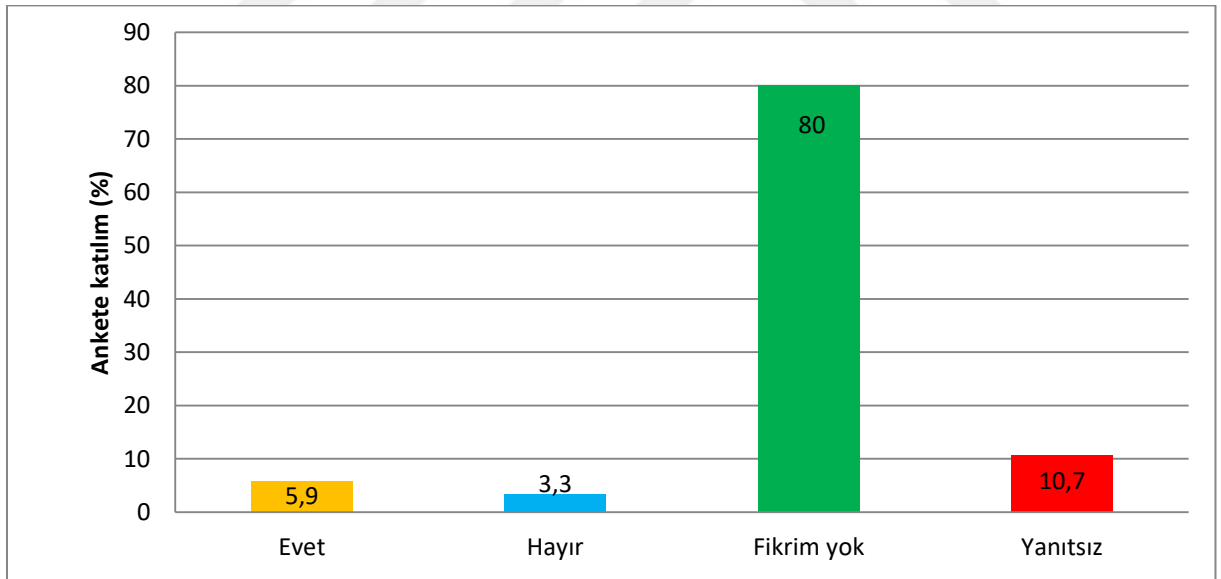


Grafik 4.25. Damla ayar seti/ağrı infüzyon setleri/venöz uzatma line'lerin marka bilinirliği

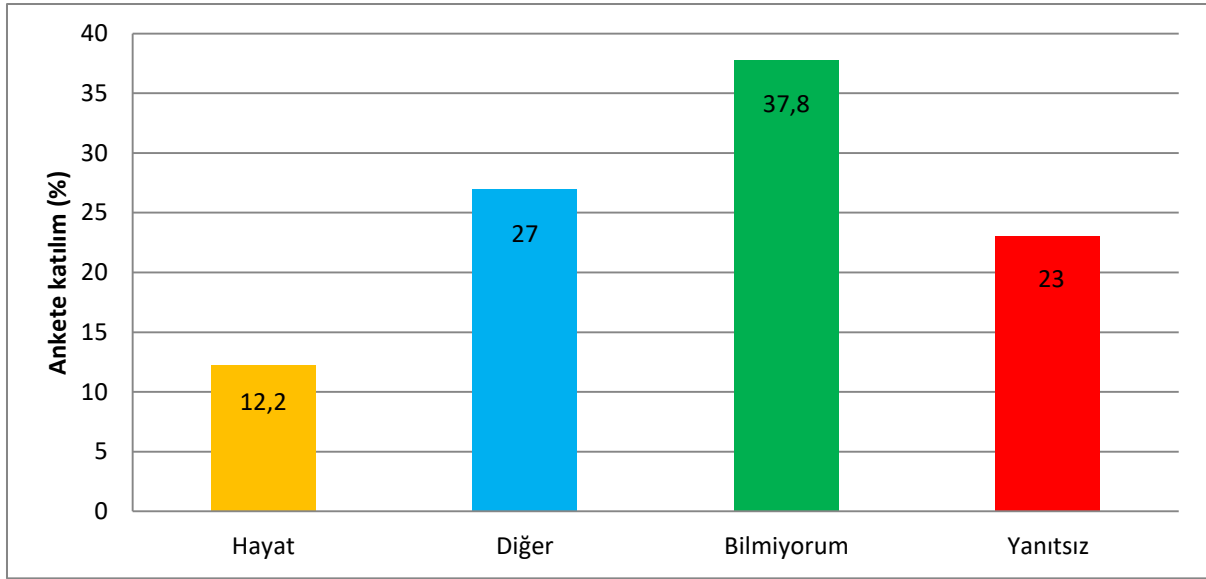
Enjektörler genellikle DEHP içermektedir. Kullandığınız enjektörlerin DEHP içerip içermediğini sorguladığımızda; %5,9'u (n=16) evet, %3,3'ü (n=9) hayır cevabı verirken, %80'i (n=209) fikrim yok olarak cevap verdi. En çok tercih edilen enjektör markası %12,2 ile *Hayat* bulundu.(Tablo 4.10., Grafik 4.26., Grafik 4.27.)

Tablo 4.10. Enjektörlerin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Enjektör	%5,9 (n=16)	%3,3 (n=9)	%80 (n=216)	%10,7 (n=29)	%39,2 (n=106)	Hayat-%12,2 (n=3)



Grafik4.26. Enjektörler DEHP içeriyor mu?

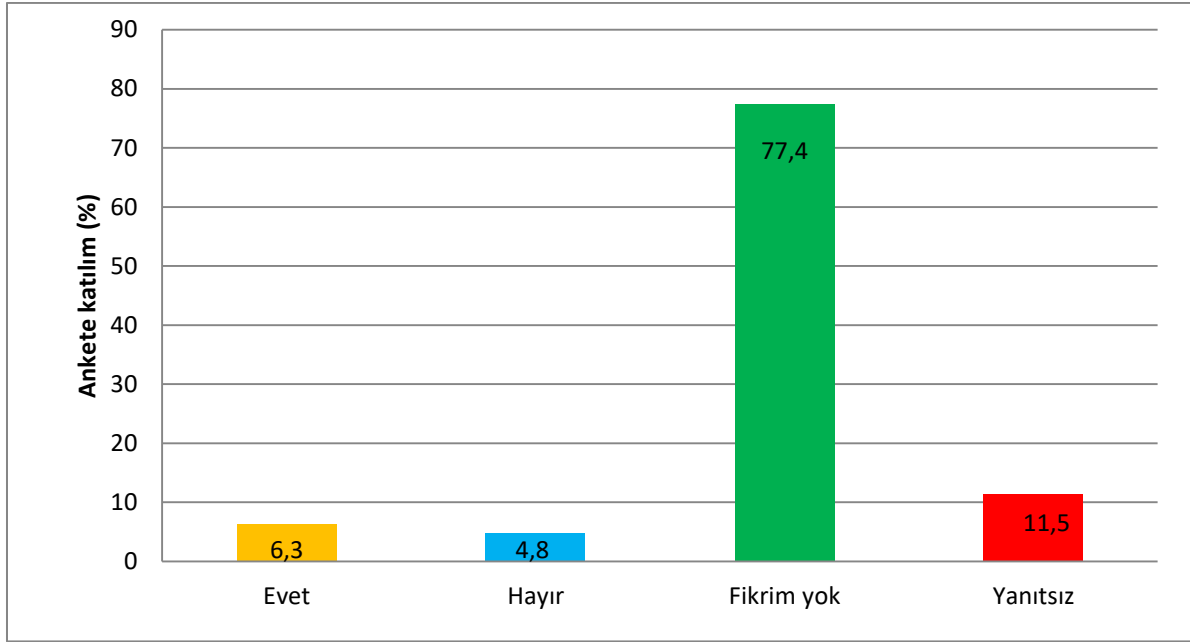


Grafik 4.27. Enjektörlerin marka bilinirliği

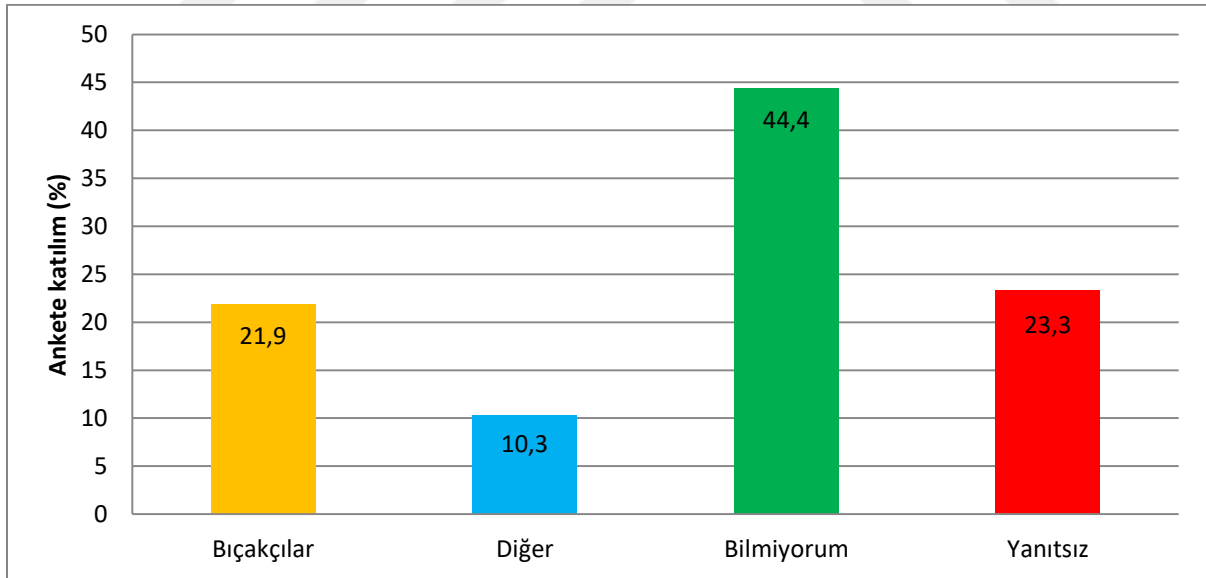
Endotrakeal tüpler çoğunlukla DEHP içermektedir. Katılımcılara “Kullandığınız Endotrakeal tüplerin (çift/tek lümenli) DEHP içerip içermediği” sorusuna; %6,3’ünün (n=17) evet içeriyor, %4,8’i (n=13) hayır içermiyor cevabını işaretlediği, %77,4’ünün (n=209) ise fikrim yok olarak yanıtladığı tespit edildi. En çok tercih edilen marka %21,9 ile *Bıçakçılar* olarak görüldü. (Tablo 4.11., Grafik 4.28., Grafik 4.29.)

Tablo 4.11. Endotrakeal tüplerin (çift/tek lümenli) DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Endotrakeal tüpler (çift lümenli/tek lümenli)	%6,3 (n=17)	%4,8 (n=13)	%77,4 (n=209)	%11,5 (n=31)	%32,2 (n=87)	Bıçakçılar- %21,9 (n=59)



Grafik 4.28. Endotrakeal tüpler (çift/tek lümenli) DEHP içeriyor mu?

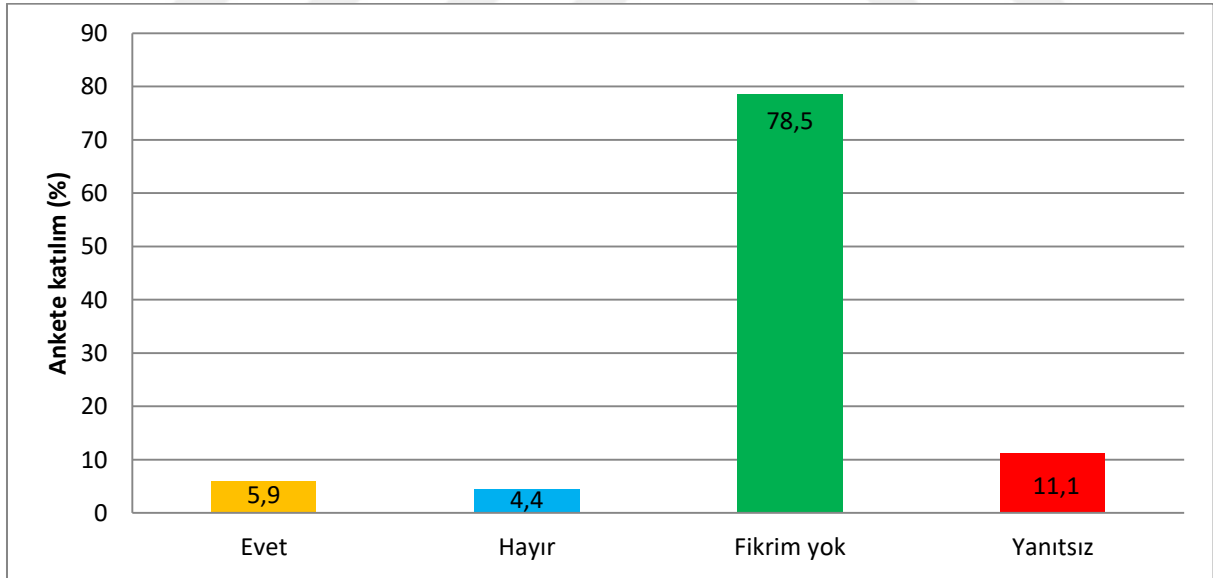


Grafik 4.29. Endotrakeal tüplerin (çift/tek lümenli) marka bilinirliği

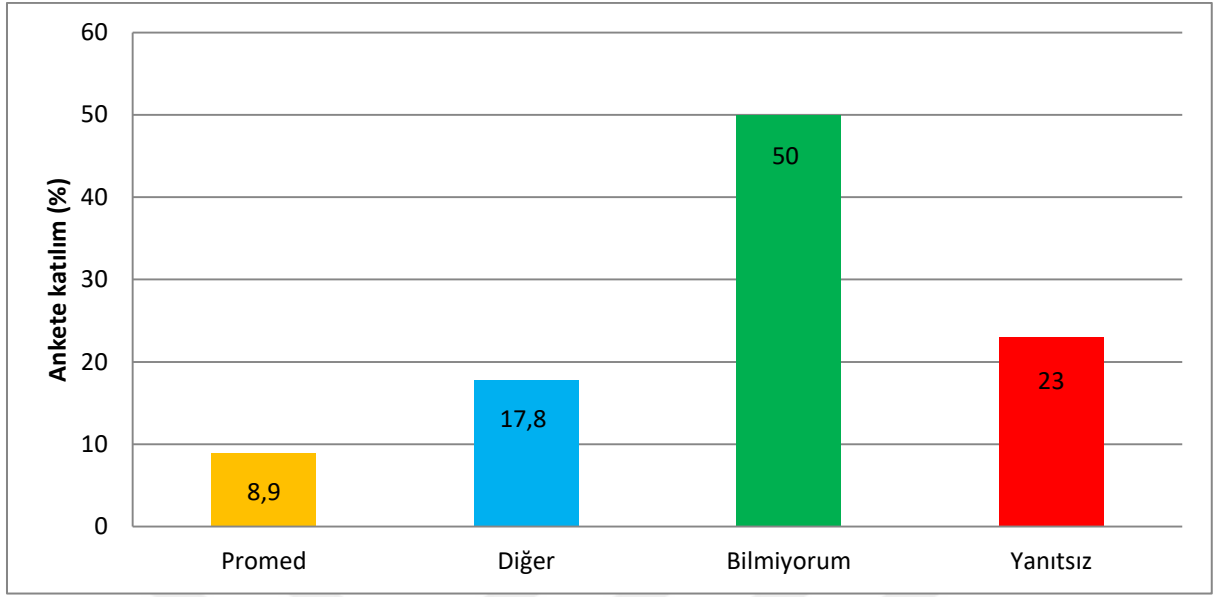
LMA'lar çoğunlukla DEHP içermektedir. Lareneal maskelerin (LMA) DEHP içerip içermedikleri konusunda katılımcılara yöneltilen soruya %5,9'unun (n=16) evet, %4,4'ünün (n=12) hayır içermiyor cevabını işaretlediği, %78,5'inin (n=212) ise fikrim yok olarak yanıtladığı tespit edildi. En çok tercih edilen LMA marka % 8,9 ile *Promed* olarak görüldü. (Tablo 4.12., Grafik 4.30., Grafik 4.31.)

Tablo 4. 12. LMA'ların DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Lareneal maske	%5,9 (n=16)	%4,4 (n=12)	%78,5 (n=212)	%11,1 (n=30)	% 27 (n=73)	Promed-%8,9 (n=24)



Grafik 4.30. LMA'lar DEHP içeriyor mu?

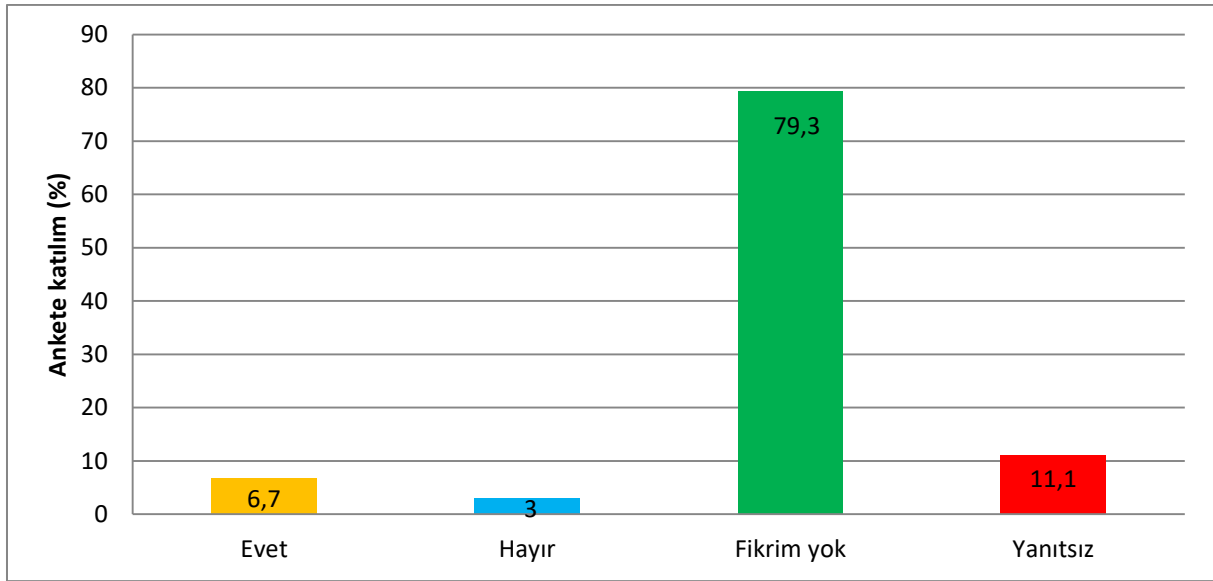


Grafik 4.31. LMA'ların marka bilinirliği

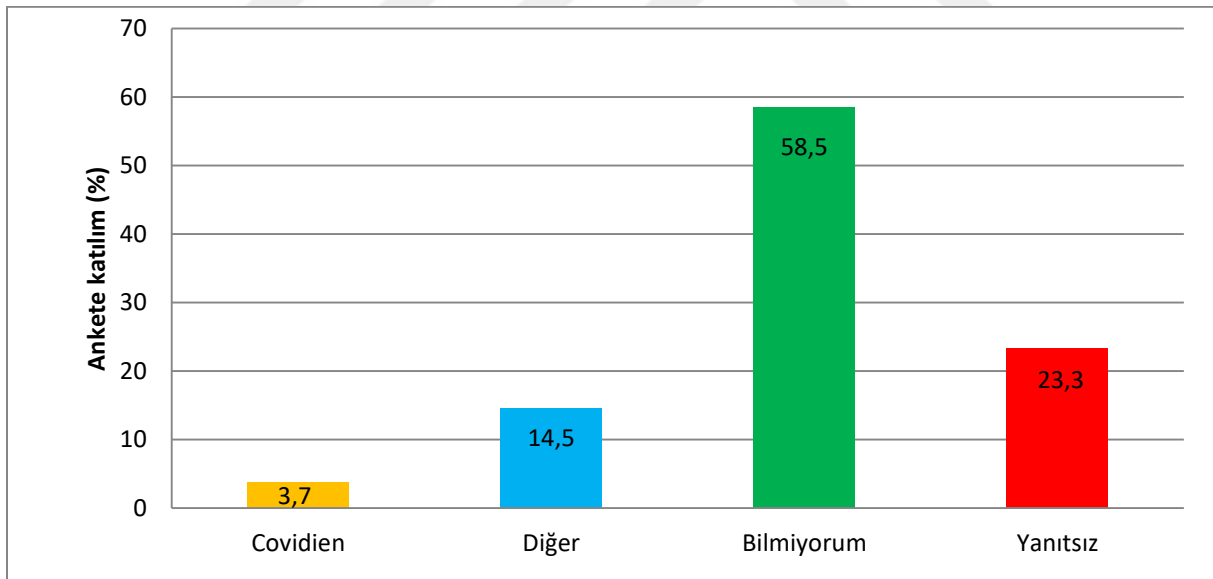
Ventilatör devreleri ve solunum maskeleri genellikle DEHP içermektedir. Katılımcılara “kullandığınız ventilatör devrelerinin/solunum maskelerin DEHP içerip içermediği” sorulan soruya %6,7’si (n=18) evet, %3’ü (n=8) hayır içermiyor ve %79,3’ü (n=214) fikrim yok olarak soruyu yanıtladığı görüldü. En çok tercih edilen marka ise %3,7 ile Covidien oldu. (Tablo 4.13., Grafik 4.32., Grafik 4.33)

Tablo 4.13. Ventilatör devrelerinin/solunum maskelerinin DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet-DEHP içeri yor	Hayır-DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Ventilatör Devresi/ solunum maskesi	%6,7 (n=18)	%3,0 (n=8)	%79,3 (n=214)	%11,1 (n=30)	%16,3 (n=44)	Covidien- %3,7 (n=10)



Grafik 4.32. Ventilator devreleri/solunum maskeleri DEHP içeriyor mu?

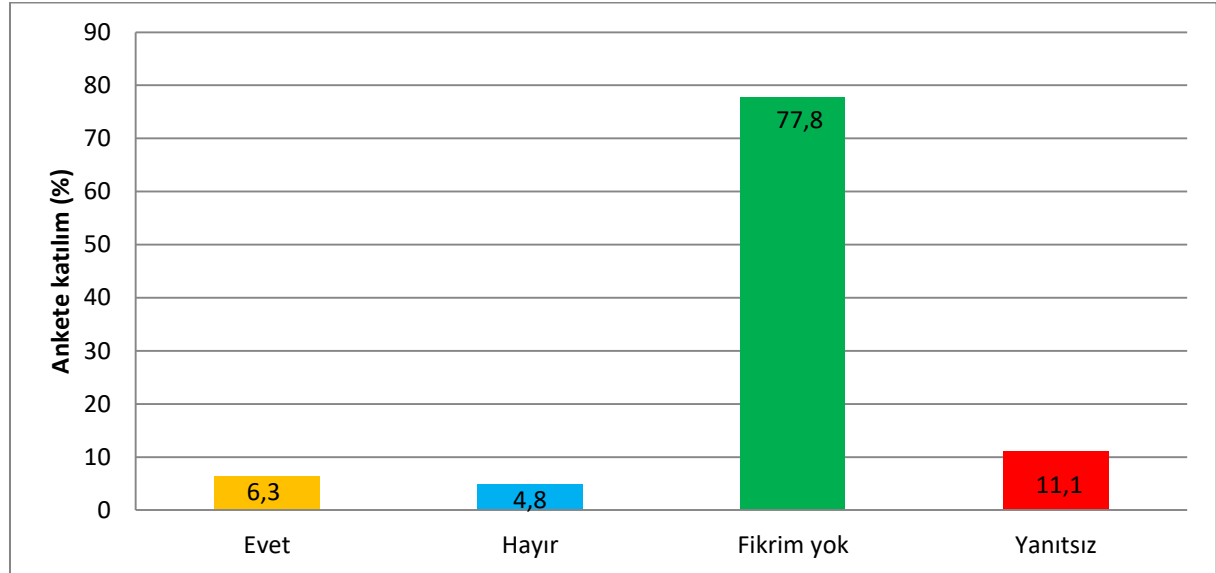


Grafik 4.33. Ventilator devrelerinin/solunum maskelerinin marka bilinirliğı

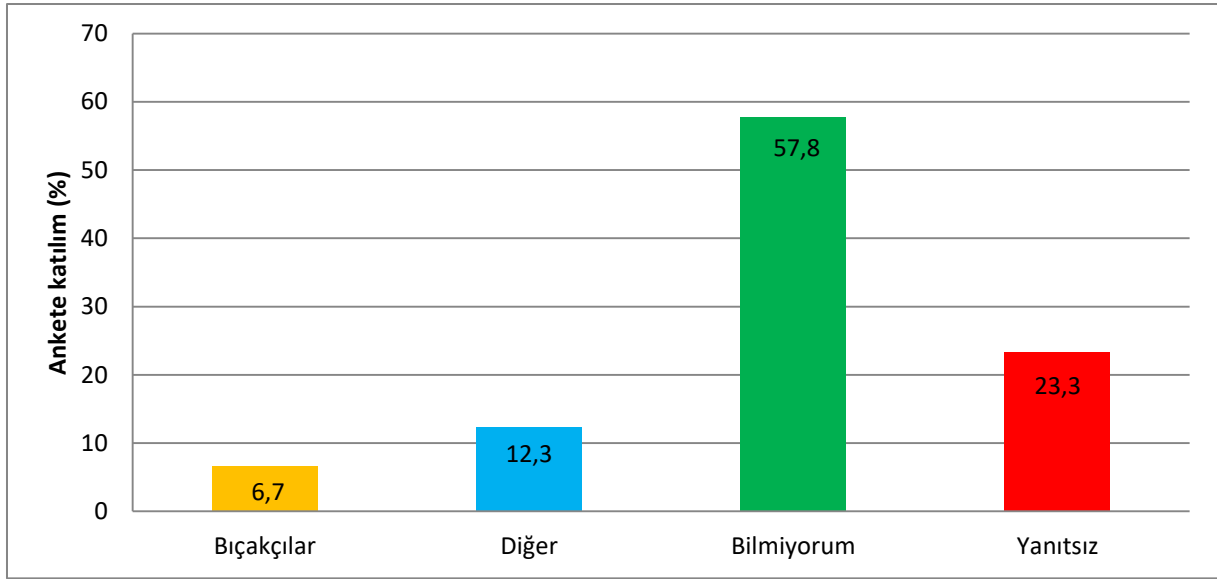
Kan ve serum setleri, üçlü musluk ve kan torbaları çoğunlukla DEHP içermektedir. Kullandığınız kan ve serum setlerinin, kan torbasının ve üçlü muslukların DEHP içerip içermediğini sorguladığımızda; %6,7'si (n=17) evet, %4,8'i (n=13) hayır içermiyor cevabı verirken %77,8'i (n=210) ise fikrim yok olarak cevap verdi. En çok tercih edilen marka %6,7 ile *Bıçakçılar* bulundu. (Tablo 4.14., Grafik 4.34., Grafik 4.35.)

Tablo 4.14. Kan ve serum setlerinin, kan torbasının ve üçlü muslukların DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Kan ve serum seti, kan torbası, üçlü musluk	%6,3 (n=17)	%4,8 (n=13)	%77,8 (n=210)	%11,1 (n=30)	%19 (n=51)	Bıçakçılar- %6,7 (n=18)



Grafik 4.34. Kan ve serum setleri, kan torbaları ve üçlü musluklar DEHP içeriyor mu?

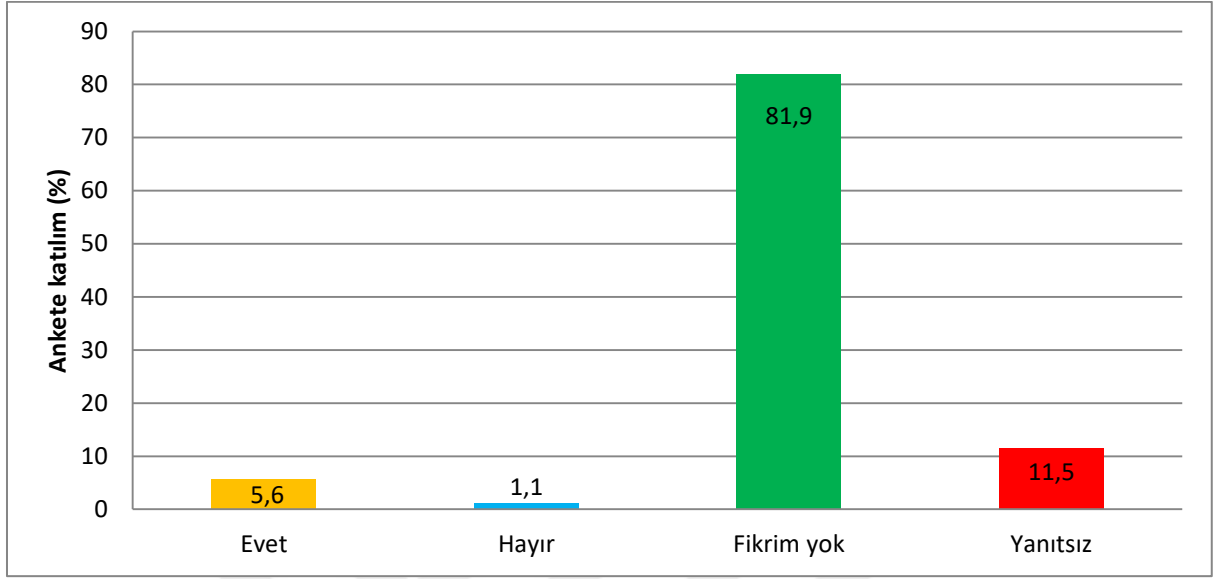


Grafik 4.35. Kan ve serum setlerinin, kan torbalarının ve üçlü muslukların marka bilinirliği

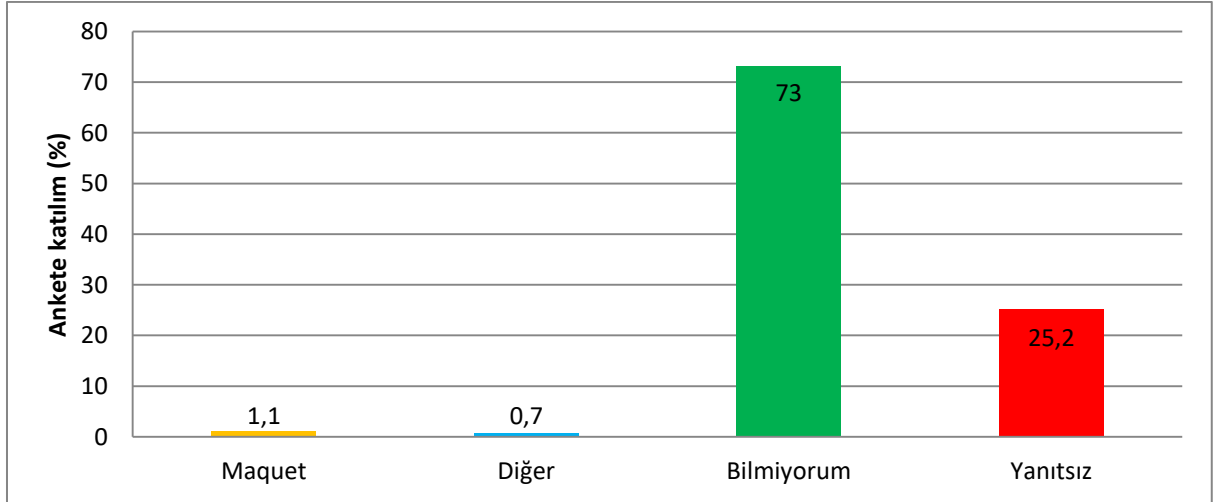
Diyaliz malzemeleri, ECMO setleri ve sıcak kemoterapi cihaz setleri DEHP içermektedir. Diyaliz malzemeleri, ECMO setlerinde, sıcak kemoterapi cihaz setlerinde DEHP'in varlığını sorguladığımızda; %5,6'sı (n=15) evet, %1,1'i (n=3) hayır cevabı verirken %81,9'u (n=221) fikrim yok olarak yanıtladı. Diyaliz malzemelerinde en çok tercih edilen marka ise %1,1 ile Maquet olduğu tespit edildi. (Tablo 4.15., Grafik 4.36., Grafik 4.37)

Tablo 4.15. Diyaliz malzemeleri, ECMO setlerinde, sıcak kemoterapi cihaz setlerinde DEHP içeriği ve marka bilinirliği

Ürün	Evet- DEHP içeriyor	Hayır- DEHP içermiyor	Fikrim yok	Soruyu yanıtlamayan	Marka bilinirlik	En çok kullanılan marka
Diyaliz malzemeleri/ ECMO seti/ sıcak kemoterapi cihazı setleri	%5,6 (n=15)	%1,1 (n=3)	%81,9 (n=221)	%11,5 (n=31)	%1,8 (n=5)	Maquet-%1,1 (n=3)

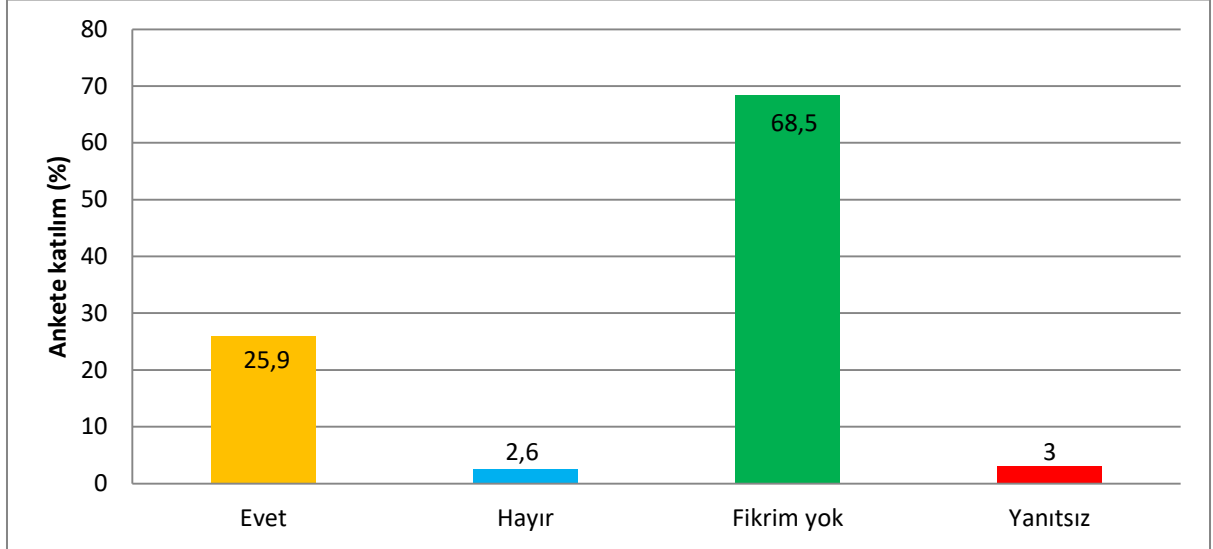


Grafik 4.36. Diyaliz malzemeleri, ECMO setleri, sıcak kemoterapi cihaz setleri DEHP içeriyor mu?



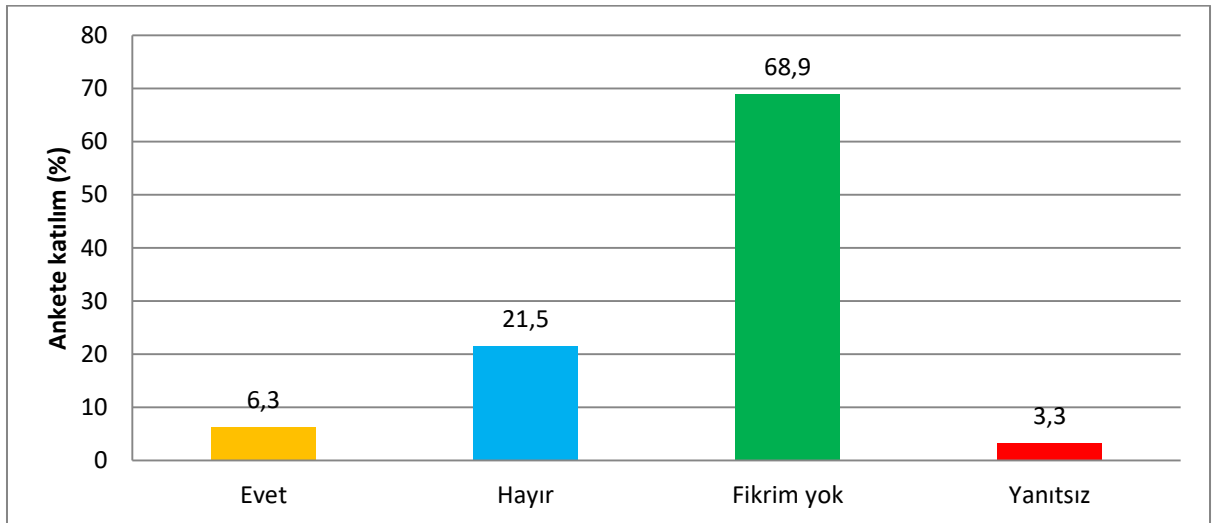
Grafik 4.37. Diyaliz malzemelerinin, ECMO setlerinin ve sıcak kemoterapi cihaz setlerinin marka bilinirliği

Değişik plastik üreticilerinin ürünlerinde farklı miktarlarda DEHP kullandıkları bilinmektedir. Sizce DEHP içeriği açısından plastik malzeme üreten firmalar arasında farklılıklar var mıdır diye sorduğumuzda anketi yanıtlayanların; %25,9'u (n=70) evet, %2,6'sı (n=7) hayır cevabı verirken %68,5'i (n=185) fikrim yok olarak yanıtladı



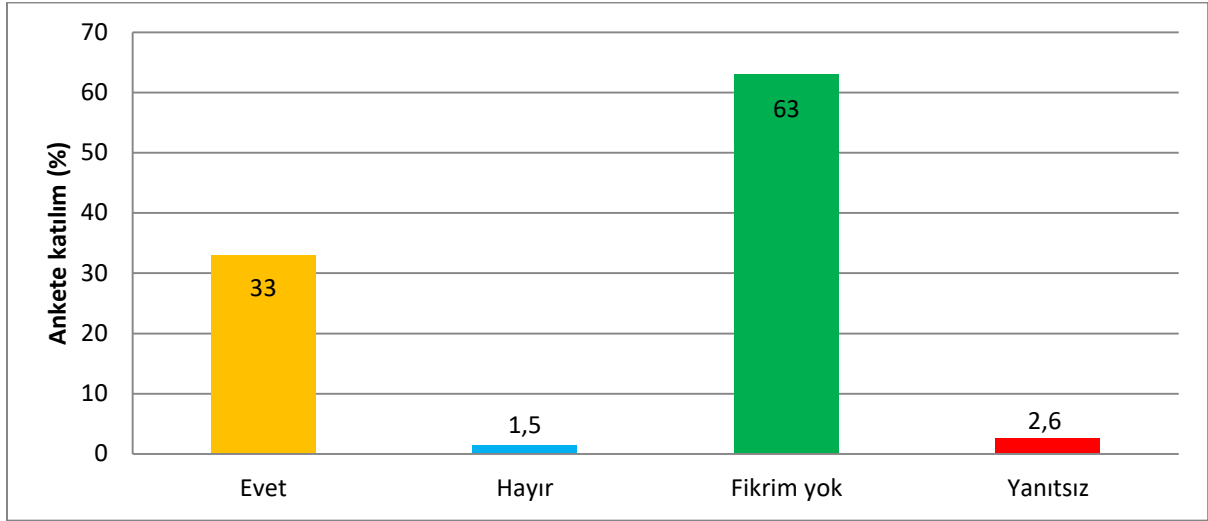
Grafik 4.38. DEHP içeriği açısından plastik malzeme üreten firmalar arasında farklılıklar var mı?

Özel ve resmi hastanelerin çoğunda satın alma komisyonlarının alınan ürünlerdeki DEHP içeriği ve toksisitesi hakkında bilgileri olmadığı düşünülmektedir. Hastanenizde tıbbi malzeme seçiminde veya alımında DEHP içerip içermediği kontrol edilmekte midir diye sorduğumuzda %6,3'ü (n=17) evet, %21,5'i (n=58) hayır cevabı, %68,9'u (n=186) ise fikrim yok olarak cevap verdi.



Grafik 4.39. Hastanenizde tıbbi malzeme seçiminde veya alımında DEHP içerip içermediği kontrol edilmekte midir?

Anestezi alan ve yoğun bakımlarda izlenen hastaların DEHP'e maruz kaldığı bilinmektedir. Sizce anestezi alan veya yoğun bakımda izlenen hastalar DEHP'e maruz kalmakta mıdır diye sorduğumuzda katılımcıların %33'ü (n=89) evet , %1,5'i (n=4) hayır cevabı, %63'ü (n=170) ise fikrim yok olarak soruyu yanıtladı.

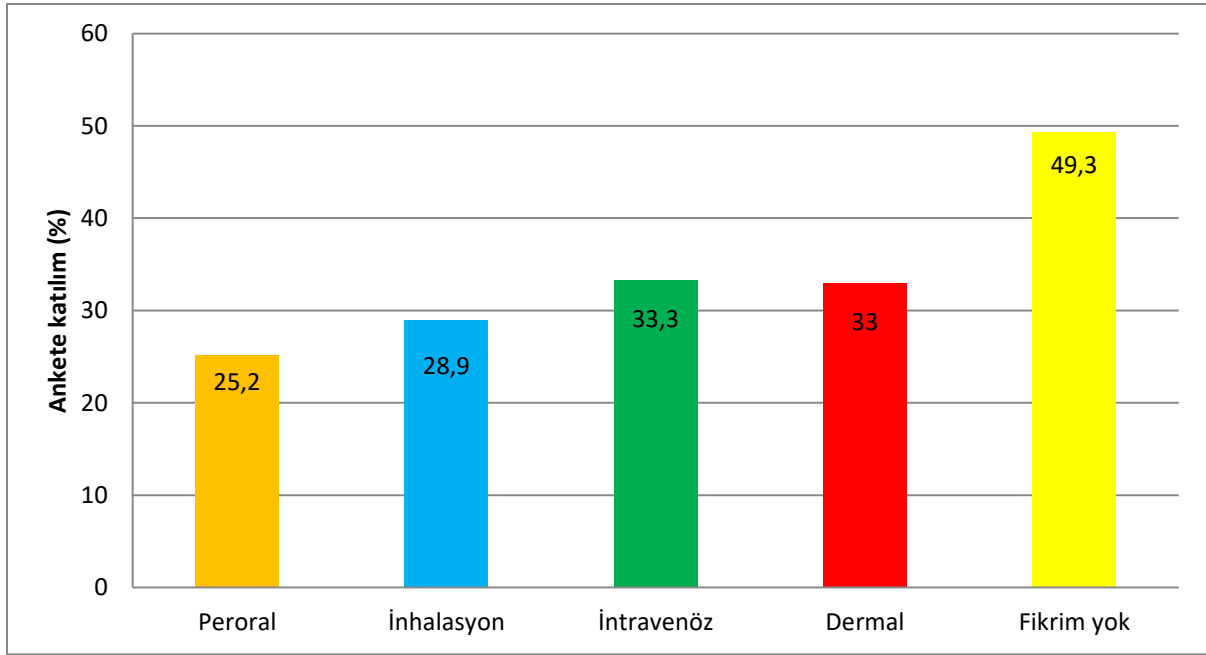


Grafik 4.40. Anestezi alan veya yoğun bakımda izlenen hastalar DEHP'e maruz kalmakta mıdır?

DEHP; po, iv, inhalasyon, dermal yollardan bulaşmaktadır. Sizce anestezi uygulamalarında DEHP'e hangi yolla maruziyet söz konusudur diye sorguladığımız ve birden fazla şıkkın işaretlenebildiği anket sorusuna verilen yanıtlar tablo ve grafik olarak aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.16., Grafik 4.41.)

Tablo 4.16. DEHP'e maruziyet yolları

Peroral	İnhalasyon	İntravenöz	Dermal	Fikrim yok
%25,2 (n=68)	%28,9 (n=78)	%33,3 (n=90)	%33 (n=89)	%49,3 (n=133)

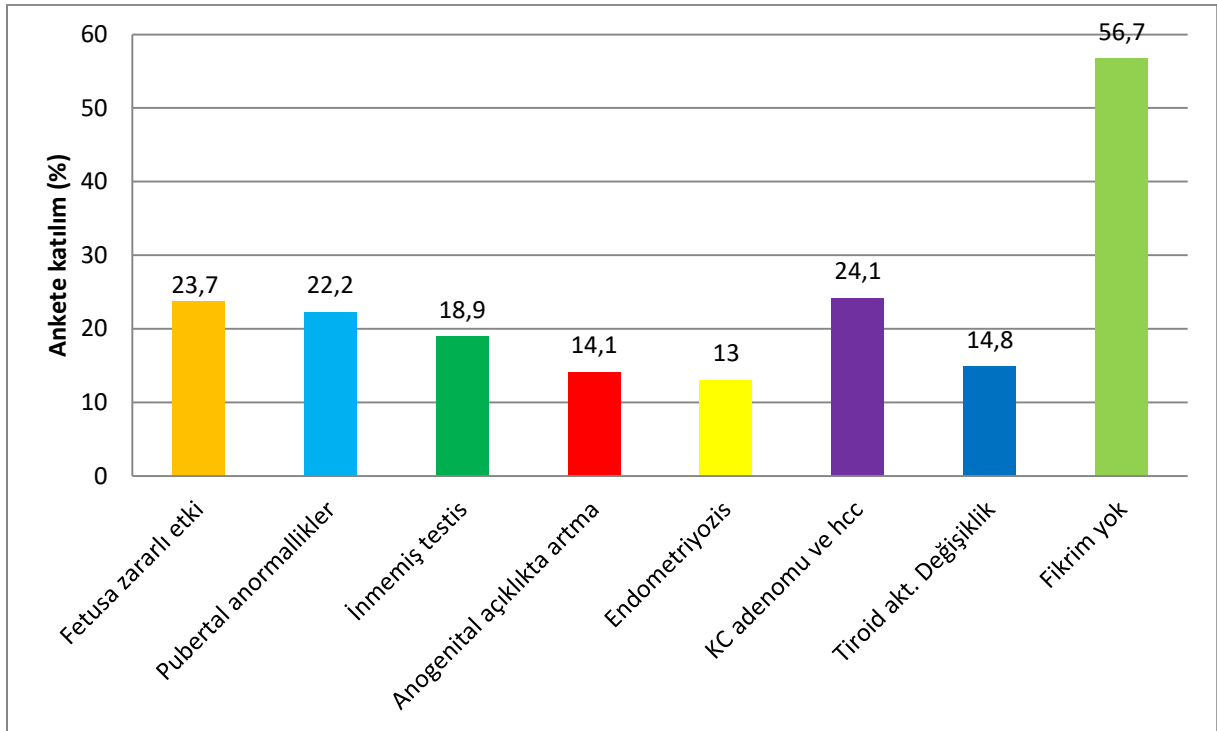


Grafik 4.41. Anestezi uygulamalarında DEHP'e hangi yolla maruziyet söz konusudur?

DEHP'e maruz kalmak Tablo 4.17'de belirtilen tüm anormalliklere sebep olmaktadır. Ankete katılanların DEHP maruziyeti hangi/hangilerine neden olabilir sorusuna verdikleri yanıtlar Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 17. DEHP maruziyetinin etkileri

Fetusa zararlı etkiler	%23,7 (n=64)
Pubertal gelişimde anormallikler	%22,2 (n=60)
İnmemiş testis, hipospadias gelişimi	%18,9 (n=51)
Anogenital açıklıkta artma	%14,1 (n=38)
Endometriozis	%13 (n=35)
Karaciğer adenomu ve HCC gelişimi	%24,1 (n=65)
Tiroid yapısını ve aktivitesinde değişiklik	%14,8 (n=40)
Fikrim yok	%56,7 (n=153)

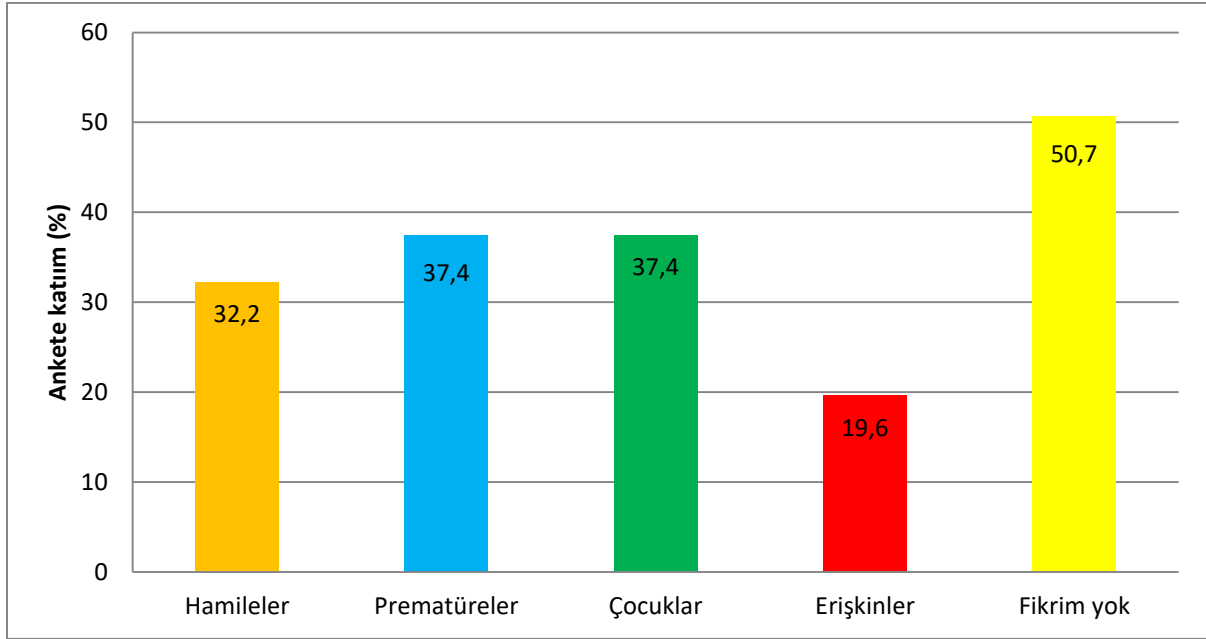


Grafik 4.42. DEHP maruziyeti hangisine/hangilerine neden olabilir?

Anestezi alan herkes DEHP'e maruz kalmaktadır. Ancak, en fazla DEHP maruziyeti olan grup prematürelerdir. Ankete katılanların hangi hasta gruplarında DEHP maruziyeti daha fazladır sorusuna verdikleri yanıtlar tablo olarak gösterilmiştir. (Tablo 4.18.)

Tablo 4.18. Hangi hasta gruplarında DEHP maruziyeti daha fazladır sorusuna verdikleri yanıtlar

Hamileler	Prematüreler	Çocuklar	Erişkinler	Fikrim yok
%32,2 (n=87)	%37,4 (n=101)	%37,4 (n=101)	%19,6 (n=53)	%50,7 (n=137)

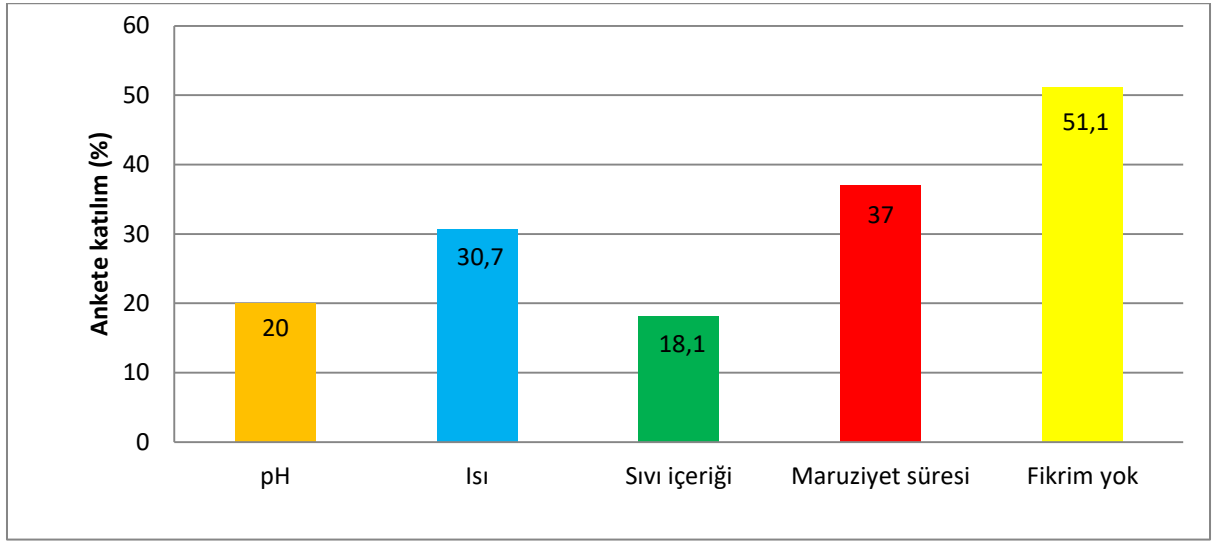


Grafik4.43. Anestezi alanında hangi hasta grupları DEHP'ten daha fazla maruziyeti söz konusudur?

PVC içerisindeki DEHP'in salınımı; pH, ısı, içinden geçen sıvı içeriği ve maruziyet süresinden etkilenmektedir. Katılımcılara kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı hangisinden/hangilerden etkilenir sorusuna verdikleri yanıtlar aşağıda tablo olarak gösterildi.(Tablo 4.19.)

Tablo 4.19. Kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı nelerden

pH	Isı	Sıvı içeriği	Maruziyet süresi	Fikrim yok
%20,0 (n=54)	%30,7 (n=83)	%18,1 (n=49)	%37,0 (n=100)	%51,1 (n=138)

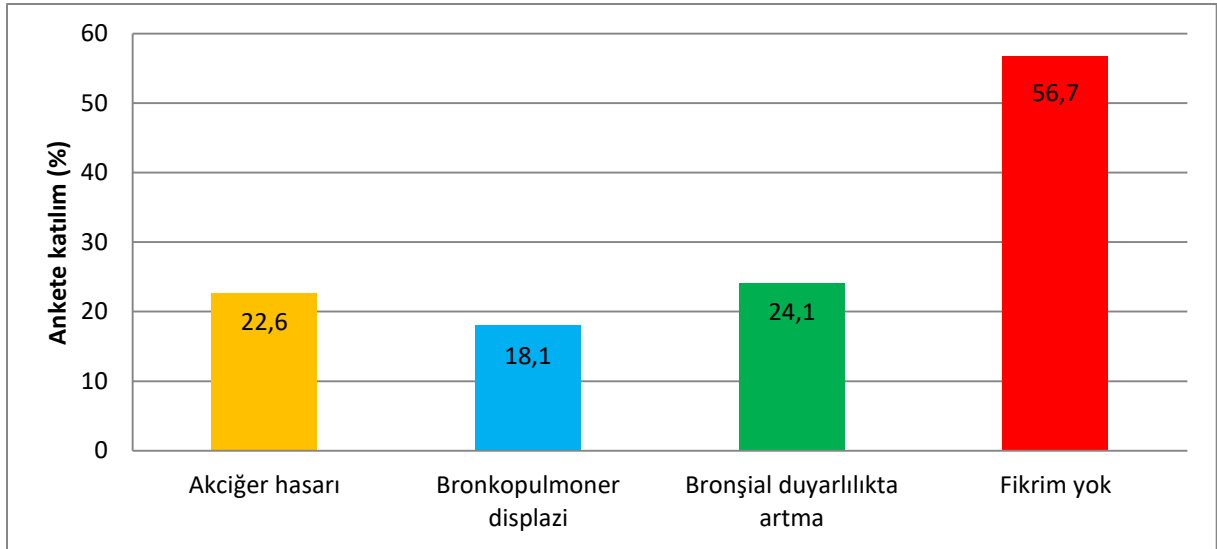


Grafik 4.44. Kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı hangisinden/hangilerinden etkilenir?

DEHP maruziyeti; akciğerde hasar, bronkopulmoner displazi, bronşial duyarlılıkta artma oluşturabilmektedir. Katılımcılara DEHP salınımı akciğerde hangisine/hangilerine sebep olur diye sorduğumuzda aldığımız yanıtlar aşağıda tablo olarak gösterildi. (Tablo 4.20)

Tablo 4.20. DEHP salınımı akciğere etkileri

Akciğer hasarı	Bronkopulmoner displazi	Bronşial duyarlılıkta artma	Fikrim yok
%22,6 (n=61)	%18,1 (n=49)	%24,1 (n=65)	%56,7 (n=153)

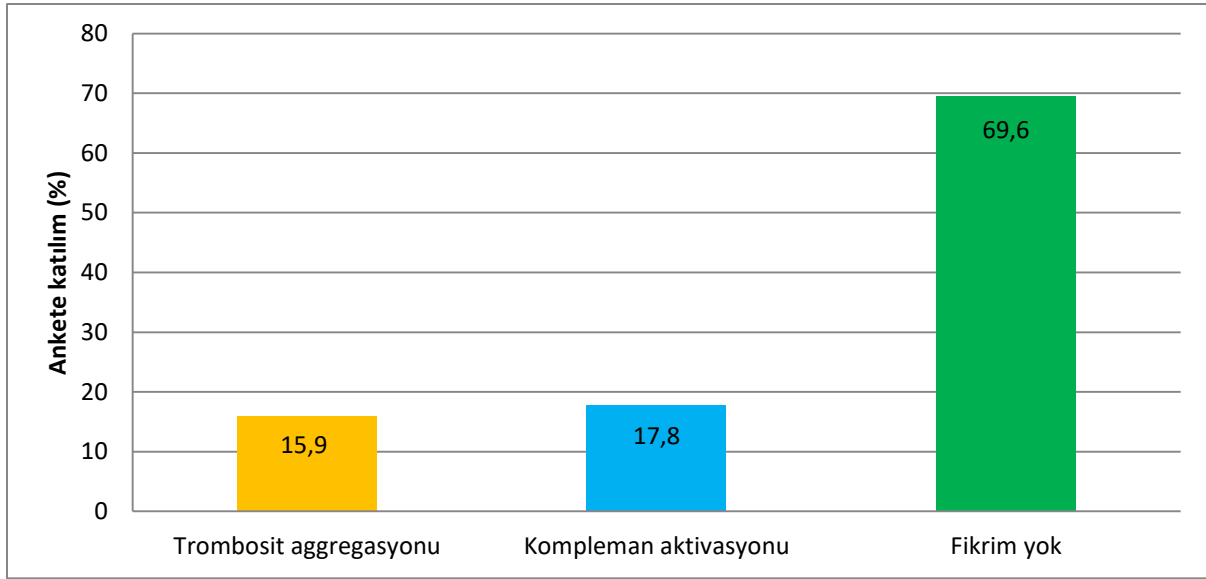


Grafik 4.45. DEHP salınımı akciğerde hangisine/hangilerine sebep olur?

DEHP içeren malzemelerin kullanımı kardiyovasküler sistemde trombosit aggregasyonuna ve kompleman aktivasyonuna sebep olabilir. Anketi yanıtlayanların ‘Sizce kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ameliyatlarda DEHP içeren aletlerin kullanımı sırasında ne gibi komplikasyonlar beklenmelidir’ sorusuna verilen yanıtlar aşağıdaki tabloda gösterildi. (Tablo 4.21.)

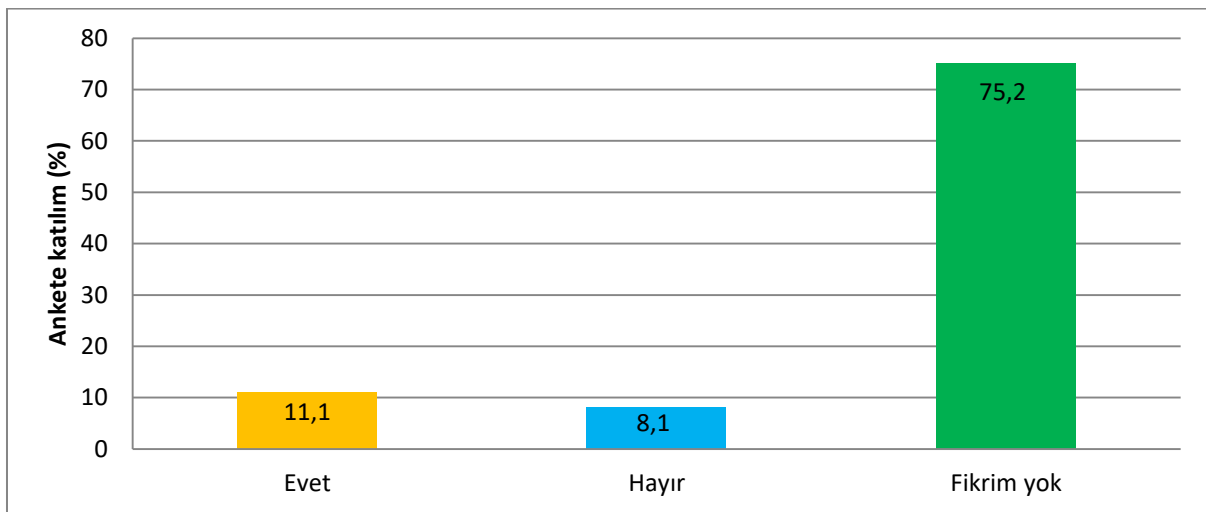
Tablo 4.21. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ameliyatlarda DEHP içeren aletlerin kullanımının komplikasyonları

Trombosit aggregasyonu	Kompleman aktivasyonu	Fikrim yok
%15,9 (n=43)	%17,8 (n=48)	%69,9 (n=188)



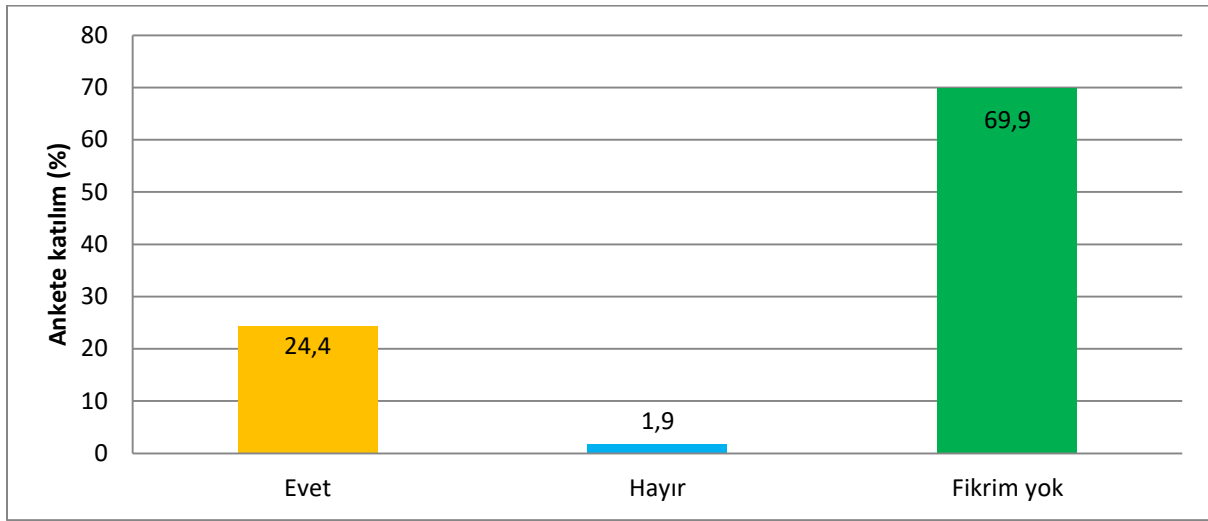
Grafik 4.46. Kardiovasküler sistem ameliyatlarında DEHP içeren aletlerin kullanımı sırasında ne gibi komplikasyonlara neden olur?

DEHP konusunda Sağlık Bakanlığının iki adet tebliği bulunmaktadır (2005, 2011). Katılımcılara DEHP konusunda Sağlık Bakanlığının herhangi bir tebliği var mıdır diye sordüğümüzda verilen yanıtlar; %11,1'i (n=30) evet, %8,1'inin (n=22) hayır dediği %75,2'si (n=203) ise fikrim yok olarak yanıtladığı tespit edildi. (Grafik 4.47.)



Grafik 4.47. DEHP konusunda Sağlık Bakanlığının tebliği var mıdır?

Food and Drug Administration (FDA) değişik yıllarda DEHP konusunda uyarıları vardır (2001, 2008, 2010). Katılımcıların DEHP konusunda *Food and Drug Administration* (FDA)'ın herhangi bir tebliği var mıdır diye sorduğumuzda aldığımız yanıtlar; %24,4'ü (n=66) evet, %1,9'u (n=5) hayır derken, %69,9'u (n=188) fikrim yok olarak yanıt verdi. (Grafik 4.48.)



Grafik 4.48. DEHP konusunda FDA'nın herhangi bir tebliği var mıdır?

5. TARTIŞMA

Amerikan patent dairesi başkanı olan Charles Duelle atfedilen “*Artık yeni hiçbir şey yok. İcat edilebilecek her şey keşfedildi*” sözünün aksine, insan yaşamını kolaylaştırmayı hedefleyen endüstri her geçen gün hızla gelişmektedir. Bu gelişim nükleer enerji gibi insanlık tarihine olumlu katkılarda bulunurken, atom bombası gibi insanlığı yok etme sınırlarından geçmektedir. Gelişim insanların yaşamında görülmemiş kolaylıklar sağlarken canlıların yeni toksik sentetik kimyasallar ile karşı karşıya kalmasına da sebep olmaktadır. Avrupa Birliği’nin 2002 yılında yayınlanan raporunda, yüzlerce kimyasal madde içinde “çevre ve insan sağlığına” zararı net olarak gösterilmiş 60 madde arasında fitalatların da olduğu bildirilmiştir (1). Otomotiv, inşaat ve yapı malzemeleri, giyim, ambalaj malzemeleri gibi sanayi sektörlerinde oyuncaklar ve biberon gibi bebek eşyalarında, kozmetik ürünlerde, medikal malzemelerdeki PVC türevlerinin içinde “fitalatlar” yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3).

Fitalatlar; sert ve kırılğan olan PVC’nin yumuşaklığının, esnekliğinin sağlanması, delinme ve kırılmaların önlenmesi amacıyla plastiklere eklenmektedir (4). En yaygın kullanılan 8 fitalatın içinde en sık kullanılanı DEHP ‘tir (5). 1950 yılında 1,5 milyon ton olan PVC üretimi, 2012 yılında 288 milyon tona, DEHP üretimi de bu üretim artışına paralel olarak yaklaşık iki milyon tona ulaşmıştır (6). Giderek artan DEHP kullanımı sonucunda tüm canlılar direkt olarak cilt ve solunum yoluyla, indirekt olarak bitki ve hayvansal gıdalarla artan bir DEHP maruziyetiyle karşı karşıyadır. Diğer bir tehlike ise fitalatların plasentayı geçerek fetal etkilenmeye yol açmasıdır (12). DEHP stabil bir malzeme değildir; metabolizması sonucunda daha toksik olan MEHP’e dönüşmektedir (24,45,46,49).

DEHP; intravenöz sıvı ve parenteral nutrisyon torbaları, enteral beslenme tüpleri, umbilikal kateterler, ECMO setleri, hemodiyaliz setleri, solunum maskeleri, endotrakeal tüpler, eldivenler gibi medikal ürünlerin çoğunda bulunmaktadır (13). DEHP, fitalatlı malzemelerin kullanımı sırasında kullanan sağlık personeline ve hastalara bulaşmaktadır. Sağlık alanında fitalatlı malzemeleri ameliyathanelerde ve yoğun bakımlarda en sık kullanan hekim grubunun başında anesteziistler gelmektedir. Bu nedenle anesteziistler fitalatlara karşı daha bilinçli olmak zorundadır.

Literatür taramalarında “anestezistlerin 1-DEHP, 2-DEHP içeren malzeme ve cihazlar, 3-DEHP’in insan sağlığına etkileri 4-DEHP konusunda ulusal ve uluslararası kuruluşların çabaları” konularındaki bilgilerini sorgulayan bir araştırmaya rastlamadık. Bu nedenle ülkemizdeki tüm anestezistlere “DEHP konusundaki bilgilerini sorgulayan ve DEHP konusundaki farkındalıklarını arttırmayı hedefleyen” anketimizi elektronik posta yoluyla gönderdik.

Hedeflediğimiz 2343 anestezistin ~%12’sinden yanıt alabildik. Anketi yanıtlayanların çoğunluğunu kadın katılımcıların oluşturduğunu, en fazla Marmara Bölgesi’nden yanıt alındığını, katılımcıların %75’e yakınının Ankara ve batısındaki büyük şehirlerde yaşadığını tespit ettik. Anketimize ve DEHP konusuna duyarlılığın %50’den fazlasının üniversitelerdeki anestezistlerin oluşturduğunu saptadık.

Anketimize katılan 270 anestezistin yanıtları değerlendirildiğinde anketin en önemli sonucu; anestezistlerin ~%70’inin DEHP ismini hiç duymadıkları, ~%75’nin DEHP’in nerede kullanıldığını bilmedikleri, tıbbi malzeme ve cihazlar tek tek sorgulandığında %90-95’inin kullandıkları tıbbi malzemelerin DEHP içerip içermediğini bilmediklerinin tespit edilmesi idi. Bu araştırmanın diğer bir ilginç saptaması ise; anestezistlerin %70-99’unun kullandıkları malzemelerin markasını bilmemeleriydi. Anketimizin üçüncü temel saptaması; plastik malzeme üreticileri arasında DEHP içeriğinin farklılıklarını anestezistlerin %75’nin bilmediği ve tıbbi malzeme seçimi ve alımından %93,7’sinin fikrinin olmamasıydı. Dördüncü temel saptamamız; DEHP’in insanlara nereden bulaştığı, salınımını nelerin etkilediği, hangi hasta gruplarının daha tehlikede olduğu ve insan vücuduna etkileri konusunda anestezistlerin %50’den fazlasının hiç fikrinin olmamasıydı. Beşinci temel saptamamız ise; anestezistlerin %70’ten fazlasının DEHP konusunda yapılan ulusal ve uluslararası uyarılardan haberinin olmamasıydı. Tüm bunların yanında, akademik kariyer ve meslekte deneyim süresi arttıkça DEHP ismini duyma oranının yükseldiğinin saptanması beklenen ve tahmin edilebilir bir sonuçtu.

Anket sorularını 3’er defa *gmail* aracılığıyla hedeflediğimiz 2343 anesteziste göndermemize rağmen yanıtlayan anestezist sayısı beklediğimizden daha düşük (n=270, ~%12) olarak gerçekleşti. Soru sayısını sınırlamamıza rağmen katılımın düşük olmasının birçok nedeni olabilir. Gönderdiğimiz maillerin bir kısmının işletim sistemleri tarafından spam olarak algılanmış olabileceğini, bir kısmının mail adreslerindeki yanlışlıklar sebebiyle alıcıya ulaşamadığını düşünüyoruz. Diğer taraftan son dönemlerde klinik araştırma yapmanın

zorlukları nedeniyle araştırmacıların anket çalışmalarına daha sık yönelmeleri anket araştırmalarını yanıtlama oranını azaltmış olabilir. Diğer bir neden ise konuya ilginin az olması ve anesteziistlerin artan iş yüklerinden dolayı yeterli süreyi bulamamalarından kaynaklanabilir. Yine de üniversiteler, eğitim ve araştırma hastaneleri, devlet hastanelerinin ve özel hastanelerin katılımları göz önüne alındığında anesteziistlerin görüşleri hakkında bilgi verebileceğini düşünüyoruz. Spam vb. sorunlarının aşılabilmesi için son dönemlerde sık olarak başvurulduğunu izlediğimiz meslek kuruluşumuz olan “Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği” (TARD) aracılığıyla anestezi camiasının büyük çoğunluğuna ulaşmanın daha iyi bir yöntem olacağını düşünüyoruz.

Son dönemlerde içme sularının depolandığı plastik kaplar, değişik plastiklerin zararlı etkileri konusunda yazılı ve görsel basında yazılar çıkmasına rağmen anket verilerimize göre anesteziistlerin %70’inin DEHP ismini hiç duymamış olması ve kullandıkları malzeme bilgilerinin yetersiz olduğunun saptanması beklentilerimizin çok üzerindeydi. DEHP içeren malzemeler ve cihazlar sağlık sektörünün tüm alanlarında değişik branşlardan hekimler tarafından kullanılmaktadır. DEHP maruziyeti, en fazla yoğun bakımlar (23,24) ve ameliyathanelerde yaşanmaktadır (34). Bunların dışında diyaliz üniteleri (23,24), beslenme üniteleri (15,24,98), kan bankaları (15,24,94,97) ve onkoloji bölümleri (15,98,99) gibi alanlarda DEHP maruziyeti yüksektir. Yaptığımız literatür taramalarında bu alanlarda çalışan hekimlerin ve diğer sağlık personelinin DEHP konusundaki bilgilerini araştıran bir çalışmaya ulaşamadık. Ancak bu alanlarda DEHP maruziyetini araştıran az sayıda hayvan ve insan araştırmasına rastladık (3,26,33,102,103). Bu nedenle sağlık personelinin DEHP konusunda bilgi, deneyim ve duyarlılıklarının yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Anket sonuçlarımız da bu verileri doğrulamaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) ana sayfasında görevinin “İlaç, tıbbi cihaz ve kozmetik ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici politikalar geliştirerek ve uygulayarak insan sağlığına hizmet etmek” olduğu belirtilmiştir (104). Aynı kurum hedefini: “Sağlığa odaklı bilimselliği esas alan, mükemmelliği hedefleyen, uluslararası alanda öncü ve referans kurum olmak” olarak tanımlamıştır. Görev alanına ait yazının 5. Maddesinde: ‘Görev alanına giren ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlerin piyasa gözetimi ve denetimini yapmak, gerektiğinde toplatmak, imha etmek veya ettirmek, piyasadaki ürünler için güvenlik bildirim yöntemlerini belirlemek, gerekli bildirimleri yapmak, laboratuvar analizlerini yapmak veya yaptırmak’ olduğu bildirilmiştir (105). Bu yazılardan

anlaşılacağı gibi bir malzeme veya ilacın ruhsatlandırılması, denetlenmesi ve kontrolü Sağlık Bakanlığının denetimi altındadır.

Hastanelerde alım-satım komisyonları başhekimliğe bağlı olarak çalışmaktadır. Bu komisyonlarda doktorlar, hemşireler ve teknik elemanlar görev almaktadır. Bu komisyonların günümüz şartlarında temel görevleri en ucuz ve en kaliteli malzemeleri zamanında alıp ilgili hekimlerin kullanımına sunmaktır. Hastanelerde alım-satım kurullarında görev alan hekimlerin tıbbi malzemeler konusundaki bilgisinin anketimize yanıt veren hekimlerden farklı olmadığını düşünüyoruz. Kullandığımız malzemelerin içeriğini %90'lar düzeyinde bilmememiz ve halen DEHP içeren malzemeleri kullanmakta oluşumuzu bunun doğal bir sonucu olduğu düşüncesindeyiz.

Hangi branştan olursa olsun tüm sağlık personelinin görevi; Hipokrat'a atfedilen 'primum non nocere' yani 'önce zarar verme' deyiminde özetlenmiştir. Bu durumda sağlık personeline düşen görev; hastalara ve kendisine zarar vermemesi için tedavi yöntemleri, kullandığı ilaçlar, malzemeler ve cihazların seçiminde yeterli bilgiye sahip olmasıdır. DEHP içeren toksik ürünlerin üretiminin engellenmesi, ruhsatlandırılmaması Sağlık Bakanlığı düzeyinde önlenenebilir. Bu aşamalardan geçebilen toksik ürünlerin hastanelere girişi daha alım-satım aşamasında engellenebilir. Bunun başarılabilmesinin birinci yolu, ilaç-malzeme-cihaz konularında Sağlık Bakanlığı gibi ithal izni, kullanım ruhsatı ve sağlığa uygunluk belgeleri veren ulusal birimlerin duyarlılaştırılmasıdır. İkinci yolu, başhekimlik düzeyinde alım-satım-kabul ve tıbbi malzeme-cihaz teknik şartname komisyonlarında görev alan hekimlerin bilinçlendirilmesidir. Üçüncü yolu ise meslek örgütleri, hasta güvenliği kuruluşları vb. aracılığıyla tüm sağlık personelinin bilinçlendirilmesi ve duyarlılaştırılmasıdır.

Sağlık Bakanlığının 2005 ve 2011 yıllarında DEHP ile ilgili 2 adet tebliğine (17,101) rağmen çalışmamıza katılan anesteziistlerin sadece %11'inin DEHP ile ilgili bilgisinin olması ilginçtir. FDA gibi uluslararası kuruluşların tekrarlayan duyurularından (15) ise anesteziistlerin biraz daha fazlasının (%24,4) haberi vardı. DEHP konusunda bilgisi olan hekimlerin daha çok üniversitelerdeki deneyimli akademisyenlerden oluştuğu düşünüldüğünde geniş halk kitlelerine hizmet veren devlet hastanelerinin bu konuda daha yetersiz olacağı anlaşılmaktadır. Resmi Gazete'de 7 Haziran 2011 tarihinde yayınlanan Sağlık Bakanlığı tebliğinde, Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin 7. maddesinde fitalatlar tarif edilmekte ve "*ürününün etiketi üzerinde fitalat bulunduğu belirtilmelidir*" ifadesi yer almaktadır. Oysa hastanemizde ve başka hastanelerde tüketilen tıbbi ürünlerin birçoğunun DEHP içermesine rağmen ambalajının

üzerinde DEHP içerdiğine dair bir işaret saptanamamıştır. Bu olgular denetim ve standartların yeterli olmadığını göstermektedir. Bu konuda daha ciddi ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır. FDA, DEHP içeren PVC'lerin yerine özel hasta grupları (prematüreler, özellikle erkek yenidoğan, hamile ve emziren anneler vb.) için DEHP içermeyen (alternatif kimyasalları içeren örneğin trioktil trimellitat ve dietil hekzil adipat gibi) malzemelerin kullanılmasını tavsiye etmektedir (15,106). Yapılan araştırmalar doğrultusunda PVC/DEHP içeren malzemelerin başlangıçta tanımlanmaları, özellikle riskli gruplar için bu malzemelerin alternatiflerinin kullanılması önerilmektedir. Bireylerin DEHP ile karşılaşmalarını en aza indirmek için uygulamada mümkün olduğunca PVC içermeyen malzemeler tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir (100). Bu önlemlerin yerine getirilebilmesinin ise ancak ve ancak bilgilendirilmiş duyarlı hekimlerle sağlanabileceği açıktır.

“Avrupa Kimyasallar Ajansı Sosyo-Ekonomik Analiz Komitesi” 2015 yılında AB'nin “Kimyasalların Kayıt Edilmesi, Değerlendirme, Yetkilendirilmesi ve Kısıtlanması” (REACH) yasasında yer alan kimyasalların çoğunun kullanımını kısıtlamaya yönelmiştir. Özellikle butil benzil fitalat (BBzP), di(2-etilheksil) fitalat (DEHP), dibütil fitalat (DBP) ve di izo bütil fitalat (DIBP) adlı 4 fitalatı yasaklamayı hedeflemektedir. Çoğu ürünlerde yaygın olarak kullanılan plastikleştiriciler, ağırlıkça % 0,1'den fazla seviyelerde bulunması yasaklanmaktadır (107).

Kanunların çıkarılması, yasaklar getirilmesi sorunu çözmediği açıktır. Bu konuda FDA gibi uluslararası kuruluşların, Sağlık Bakanlığı, çevre ve meslek kuruluşları gibi ulusal otoritelerin ve biz hekimlerin daha fazla çaba harcamamız gerekmektedir. Endüstriyel kuruluşların üstüne düşen görev ise insan ve hayvan sağlığına zarar vermeyecek, çevreyi yaşanmaz hale getirmeyecek ürünlerin üretimi olmalıdır. Yoksa çok geç olacaktır.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLIKLARI

1-Katılımcı sayısının düşük olması verilerimizin Türkiye genelinde görev yapan tüm anesteziistlerin görüş ve bilgilerini yeterince yansıtamayabileceğidir.

2-Daha önce yapılmış benzer çalışmaların olmaması nedeniyle verilerimizin karşılaştırmamasıdır.

7. SONUC

Bu araştırmanın verilerine göre Türkiye’de çalışmakta olan anesteziistlerin büyük çoğunluğunun DEHP konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgi yetersizliğine bağlı olarak hekimler ve hastalar toksik etkileri olan kimyasallarla karşı karşıya kalabilir. Bu durumun önlenmesi için endüstriyel kuruluşlardan sağlık kuruluşlarına kadar multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖNERİLER

1-Uluslararası kuruluşların önerilerinin daha yakından izlenerek hastaların ve sağlık personelinin güvenliğinin artırılması,

2-Sağlık Bakanlığı gibi ulusal birimlerin uluslararası öneriler doğrultusunda birimlerini eğitmesi ve çıkardığı kararnameleri daha yakından denetlemesi,

3-Hastanelerde duyarlılaştırılmış ve eğitilmiş alım-satım komisyonları aracılığıyla zararlı olabileceği düşünülen malzeme ve ürünlerin hastanelere sokulmasının önlenmesi,

4-Bilimsel kuruluşlar ve meslek örgütleri aracılığıyla tüm sağlık personelinin hasta güvenliği konusunda eğitiminin tamamlanması,

5-Üretici firmaların toksik ürünlerden uzak durmaları ve toksik olmayan ürünlerin geliştirilmesinin desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002) Toxicological profile for di(2-ethylhexyl) phthalate. URL: www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf
2. Hall AG. Nurses: Taking precautionary action on a pediatric environmental exposure: DEHP. *Pediatric Nursing* 2006; 32: 91-3
3. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clin Chim Acta* 2005; 361: 20-9
4. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, et al. Health risks posed by use of Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) in PVC Medical Devices: A critical review. *Am J Ind Med* 2001; 39: 100-11
5. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210: 623–34
6. Bradbury J. UK panics over phthalates in babymilk formulae. *Lancet* 1996; 347: 1541
7. Wensing M, Uhde E, Salthammer T. Plastics additives in the indoor environment-Flame retardants and plasticizers. *Sci Total Environ* 2005; 339:19-40
8. Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl* 2006; 29: 134–9
9. Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates—determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res* 2003; 93: 177– 85
10. Lottrup G, Andersson AM, Leffers H, Mortensen GK, et al. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. *Int J Androl* 2006; 29: 172–80

11. Silva MJ, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL, et al. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004; 72: 1226–31
12. Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, et al. In utero exposure to phthalates and fetal development. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2527–34
13. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1222-5
14. Erkekoğlu P, Giray B, Durmaz E ve ark. Fitalat teması ile plazma amilaz ve lipaz düzeyleri arasındaki ilişkinin pubertal jinekomasti hastalarında değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2010; 45: 366-70
15. Food and Drug Administration (FDA) Safety Assessment: Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. Center for Devices and Radiological Health. URL: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf>
16. Draft position statement on DEHP in medical devices for stakeholder consultation. Canadian Government Agency Expert Panel Position. Health Canada (2003) URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/accountability-performance-financial-reporting/evaluation-reports/evaluation-medical-devices-program-1999-2000-2011-2012.html>
17. URL: <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110607.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110607.htm>
18. Cousins I, Mackay D. Correlating the physical and chemical properties of phthalate esters using the 'three solubility' approach. *Chemosphere* 2000; 41: 1389-99

19. European commission, CAS No: 117-81-7. BIS (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/060d4981-4dfb-4e40-8c69-6320c9debb01>
20. European Commission, Joint Research Centre Institute of Health and Consumer Protection (IHCP), Toxicology and Chemical Substances (TCS), European Chemicals Bureau (ECB), Summary risk assessment report. 2008. URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
21. ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Di-n-butyl phthalate. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp135.pdf>
22. Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere* 1997; 35: 667–749
23. U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological profile for di(2ethylhexyl) Phthalate. September 2002
24. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 2005; 62: 806-18
25. Clark K, Cousins IT, Mackay D. Assessment of critical exposure pathways. C. A. Staples, ed. In: *The Handbook of Environmental Chemistry*. Ed. New York: Springer; 2003: 227-62
26. Shea KM, American Academy of Pediatrics of Committee on Environmental Health . Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics* 2003; 111: 1467-74
27. Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206: 77–83

28. CSTEE (Scientific Committee for Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). Opinion on Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. November 1998 URL: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out32_en.pdf
29. URL: <http://www.epa.gov/iris/subst/0014.htm>
30. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 270–6
31. Petersen JH, Breindahl T. Plasticizers in total diet samples, baby food and infant formulae. *Food Addit Contam* 2000; 17: 133–41
32. Shelby MD. NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP) *NTP CERHR MON* 2006 (PMID:19407857)
33. Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): A cross section study in China. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1643–48
34. Latini G, Avery GB. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1174-5
35. Latini G, Felice C, Del Vecchio A, Barducci A, et al. Di-(2Ethylhexyl)Phthalate leakage and color changes in endotracheal tubes after application in high-risk newborns. *Neonatology* 2009; 95: 317-23
36. Magliozzi R, Nardacci R, Scarsella G, Di Carlo V, et al. Effects of the plasticiser DEHP on lung of newborn rats: catalase immunocytochemistry and morphometric analysis. *Histochem Cell Biol* 2003; 120: 41-9

37. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium labelled DEHP. *Archives of Toxicology* 2005; 79: 367–76
38. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans: Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharm* 1999; 36: 439-52
39. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1029–34
40. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, et al. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 876–82
41. Fabjan E, Hulzebos E, Mennes W, Piersma AH. A category approach for reproductive effects of phthalates. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36: 695–726
42. Ema M, Miyawaki E. Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 189–94
43. Welsh M, Saunders PTK, Fiskens M, Scott HM, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. [*J Clin Invest*](#) 2008; 118: 1479–90
44. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human ‘testicular dysgenesis syndrome’: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003; 18: 1383–94
45. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M, et al. Perioperative exposure to plasticizers in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 900-5

46. Barry YA, Labow RS, Keon WJ, Tocchi M. Atropine inhibition of the cardiodepressive effect of mono(2-ethylhexyl)phthalate on human myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 106: 48-52
47. Karle VA, Short BL, Martin GR, Bulas D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 1997; 25: 696-703
48. Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated european investigations of semen quality: Results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006; 29: 54-60
49. Oie L, Hersoug LG, Madsen JO. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 1997;105: 972-78
50. Nielsen J, Akesson B, Skerfving S. Phthalate ester exposure—air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985; 46: 643-7
51. Jaakkola JJK, Oie L, Nafstad P, Botten G, et al. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 1999; 89: 188-92
52. Jaakkola JJK, Verkasalo PK, Jaakkola N. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am J Public Health* 2000; 90: 797-9
53. Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested casecontrol study. *Environ Health Perspect* 2004;112: 1393-7
54. Trosko JE, Chang C-C, Upham B, Wilson M. Epigenetic toxicology as toxicantinduced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication. *Toxicol Lett* 1998; 102: 71-8

55. Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HJ. Acute and subacute toxicity of di(2ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J. Ind. Hyg. Toxicol* 1945; 27: 130-5
56. Rao MS, Yeldandi AV, Subbarao V. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F-344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 30: 85-9
57. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli V, et al. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997; 35: 225-39
58. Bommer J, Ritz E, Andrassy K. Side effects due to material used in hemodialysis equipment. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1985; 14: 409-38
59. Crocker JF, Safe SH, Acott P. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *J Toxicol Environ Health* 1988; 23: 433-44
60. Dostal LA, Jenkins WL, Schwetz BA. Hepatic peroxisome proliferation and hypolipidemic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87: 81-90
61. Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, et al. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect* 1986; 65: 299-308
62. Maruyama H, Amanuma T, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, et al. Inhibition by catechol and di(2ethylhexyl)phthalate of pancreatic carcinogenesis after initiation with Nnitrosobis (2-hydroxypropyl) amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1193-6
63. Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45: 173-210
64. Tully K, Kupfer D, Dopico AM, Treistman SN. A plasticizer released from IV drip chambers elevates calcium levels in neurosecretory terminals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 168: 183-8

65. Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE. The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate in fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health* 1982; 10: 797-815
66. Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di(2 ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 91: 315-25
67. Parmar D, Srivastava SP, Seth PK. Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on hepatic mixed function oxidases in different animal species. *Toxicol Lett* 1988; 40: 209-17
68. Ariyaratne HB, Chamindrani Mendis-Handagama SM. Changes in the testis interstitium of Sprague Dawley rats from birth to sexual maturity. *Biol Reprod* 2000; 62: 680–90
69. Schultz R, Yan W, Toppari J, Völkl A, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha messenger ribonucleic acid and protein in human and rat testis. *Endocrinology* 1999; 140: 2968–75
70. Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, et al. Modulation of rat leydig cell steroidogenic function by di(2ethylhexyl)phthalate. *Biol Reprod* 2001; 65: 1252–9
71. McKinnell C, Sharpe RM, Mahood K, Hallmark N, et al. Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di-(n-Butyl) phthalate. *Endocrinology* 2005; 146: 4536–44
72. Wilson VS, Lambright C, Furr J, Ostby J, et al. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the fetal rat testis. *Toxicol Lett* 2004; 146: 207-15
73. Oishi S. Prevention of di(2-ethylhexyl)phthalate-induced testicular atrophy in rats by coadministration of the vitamin B12 derivative adenosylcobalamin. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; 26: 497-503

74. Lamb JC, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, et al. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 88: 255-69
75. Andrade AJM, Grande SW, Talsness CE, Grote K, et al. A dose– response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): Non-monotonic dose–response and low dose effects on rat brain aromatase activity. *Toxicology* 2006; 227: 185 -92
76. Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 128: 216– 23
77. Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 139–45
78. Kaul AF, Souney PF, Osathanondh R. A review of possible toxicity of di-2ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: affects on reproduction. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 16: 689-92
79. Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y, Tutikawa K. Fetotoxic effects of mono-2ethylhexyl phthalate (MEHP) in mice. *Environ Health Perspect* 1986; 65: 249-54
80. Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M et al. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58: 350– 65
81. David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di(2 ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 2000; 55: 433-43
82. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SR, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1056-61

83. Jarfelt K, Dalgaard M, Hass U, Borch J, et al. Antiandrogenic effects in male rats perinatally exposed to a mixture of di (2ethylhexyl) phthalate and di (2-ethylhexyl) adipate. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 505–15
84. Voss C, Zerbán H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2005; 206: 359-71
85. Cobellis L, Latin G, DeFelice C, Razzi S, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1512–15
86. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113: 515-20
87. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, et al. Exposure to Di (2-ethylhexyl) phthalate in humans during pregnancy. *Biology of the neonate* 2003; 83: 22-4
88. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900
89. Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, Giray B, et al Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 2010; 125: 122-9
90. Qiao L, Zheng L, Cai D. Study on the di-n-butyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate level of girl serum related with precocious puberty in Shanghai. *Wei Sheng Yan Jiu* 2007; 36: 93-5
91. Erkekoğlu P. Selenyum Eksikliği Olan ve Selenyum Suplementasyonu Yapılan Sıçanlarda Di-2-(Etilhekzil)Fitalat'ın (DEHP) Reprodüktif Toksisitesinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Doktora Tezi, Ankara, 2009

92. Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, et al. Di-(2-ethylexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 41-6
93. Sjöberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP. Exposure of newborn infants to plasticizers: Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 1985; 25: 424-8
94. Sjöberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP. Dispositions of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 430-6
95. Plonait SL, Nau H, Maier RF, Wittfoht W, et al. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl) phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion* 1993; 33: 598-605
96. DiGangi J, Schettler T, Cobbing M, Rossi M. Aggregate exposures to phthalates in humans. *Washington, DC: Health Care Without Harm*. 2002.
97. Kavlok R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, et al. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. [*Reprod Toxicol*](#) 2002; 16: 529-653
98. von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, Brade J, et al. Use of Di(2Ethylhexyl) Phthalate containing infusion systems increases the risk for cholestasis. *Pediatrics* 2009; 124: 710-16
99. Mazzo DJ, Nguyen-Huu JJ, Pagniez S, Denis P. Compatibility of docetaxel and paclitaxel in intravenous solutions with polyvinyl chloride infusion materials. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 566-9

100. Latini G, Felice CD, Verrotti A. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 27-33
101. URL:
<http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/10/20051020.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/10/20051020.htm>
102. Tasdogen A, Erkin Y, Gonullu E, Duru LS. Effects of line type blood-liquid warmer on two different infusion sets. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 362-5
103. Erkin Y, Tasdogen A, Gonullu E. Is there risk of emboli during infusion with line type blood-liquid warmers? *Rev Bras Anesthesiol* 2013; 63: 389-92
104. URL: <http://www.titck.gov.tr/Kurumsal>
105. URL: <http://www.titck.gov.tr/Kurumsal/GorevAlanlari>
106. Chiellini F, Ferri M, Morelli A, Diapola L, et al. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. *Progress in Polymer Science* 2013; 38: 1067–88
107. URL: <http://www.kimyahaberleri.com/avrupa-birligi-dort-ftalatli-kimyasali-daha-kisitlamaya-hazirlaniyor/>

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 855

20.11.2015

Sayın Yard.Doç.Dr.Aydın TAŞDÖĞEN,

Kurulumuz tarafından 19.11.2015 tarih ve 2357-GOA protokol numaralı 2015/26-09 karar numarası ile görüşülen "Türkiye'de Anestezi Uzmanlarının Dietilhekzil Fitalat (DEHP) Hakkında Bilgi ve Farkındalık Anket Çalışması " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2357 -GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye’de Anestezi Hekimlerinin Dietilhekzil Fitalat (DEHP) Hakkında Bilgi ve Farkındalığı: Anket Çalışması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÖNVAN/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Yard.Doç.Dr.Aydın TAŞDÖĞEN DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/26-09	Tarih: 19.11.2015
	Yard.Doç.Dr.Aydın TAŞDÖĞEN'in sorumlusu olduğu "Türkiye'de Anestezi Hekimlerinin Dietilhekzıl Fitalat (DEHP) Hakkında Bilgi ve Farkındalık Anket Çalışması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN INTILPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Fakültesi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

EK 2.

Türkiye’de Anestezi Hekimlerinin Dietilheksil Fitalat (DEHP) Hakkında Bilgi ve Farkındalığı: Anket Çalışması

Endüstriyel hızlı gelişim, her geçen yıl canlıların yeni sentetik kimyasal maddeler ile etkilenmesine sebep olmaktadır. Bu konu ile ilgili yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına zararı net olarak gösterilmiş 60 madde bulunmaktadır. Bu maddeler arasında yer alanlardan biri de fitalatlardır.

Polivinil klorür plastikler (PVC), birçok malzemenin yapımında büyük ölçüde kullanılan bir maddedir. Ülkemizdeki ameliyathane ve yoğun bakımlarda kullanılan tıbbi malzemelerin birçoğu PVC plastiklerden yapılmaktadır.

Plastik maddeler doğal olarak sert ve kırılğan olduğundan yumuşaklığın ve esnekliğin sağlanması, delinme ve kırılmaların önlenmesi için bazı maddelerin ilave edilmesi gerekliliği vardır. PVC’den yapılan malzemelerin yumuşatılması ve kayganlığının sağlanması amacıyla fitalatlar kullanılır.

Sayın Anestezi hekimi, bu anket herhangi bir sınav niteliği taşımamaktadır. Sağlık Bakanlığı ya da herhangi başka bir kamu kurumu ile bağlantılı değildir. Sadece ülkemizdeki anestezi hekimlerinin kullandıkları tıbbi malzeme içeriği ile ilgili farkındalığı değerlendirmeyi ve bilgiyi artırmayı amaçlamaktayız. Anketimize katılmayı kabul edip, ülkemizde anestezi alanında bilgi birikimimizin artmasına, hastalarımıza daha güvenli ve daha sağlıklı anestezi hizmeti vermemizi sağlayacak katkılarınız için en derin teşekkürlerimizi sunarız.

A1. Yaşınız:

A2. Cinsiyetiniz:

☐ Kadın

☐ Erkek

A3. Akademik kariyeriniz:

- ☐ Araştırma Görevlisi
- ☐ Uzman
- ☐ Öğretim görevlisi
- ☐ Öğretim üyesi

A4. Anestezi alanında çalıştığınız süre (yıl):

A5. Çalıştığınız il:

A6. Çalışmakta olduğunuz kurum:

- ☐ Devlet Hastanesi
- ☐ Üniversite Hastanesi
- ☐ Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- ☐ Özel Hastane
- ☐ Diğer ()

B1. DEHP ismini hiç duydunuz mu?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Fikrim yok

Cevabınız “Hayır veya Fikrim yok” ise B3.1. ile B3.12. arasındaki sorularda sadece kullandığınız malzemelerin firma ismini yazınız, anketi sonlandırınız.

B2. DEHP’ in nerede kullanıldığını biliyor musunuz?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Fikrim yok

B3. DEHP içeren malzeme/malzemeler kullanıyor musunuz?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Fikrim yok

B3.1. Kullandığınız “muayene eldivenleri” DEHP içeriyor mu?

- ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Fikrim yok
- *** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.2. Kullandığınız “Branül” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.3. Kullandığınız “Nazogastrik sonda” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.4. Kullandığınız “Santral venöz kateter” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.5. Kullandığınız “Epidural set” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.6. Kullandığınız “Dosiflow” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.7. Kullandığınız “Enjektör” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.8. Kullandığınız “Endotrakeal tüpler” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.9. Kullandığınız “Larengeal maske” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.10. Kullandığınız “Ventilatör Devresi” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.11. Kullandığınız “Kan ve Serum seti” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B3.12. Kullandığınız “Diyaliz malzemeleri”, “ECMO seti” DEHP içeriyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

*** Firma adı:

Bilmiyorum : ☐

B4. Sizce DEHP içeriği açısından plastik malzeme üreten firmalar arasında farklılıklar var mıdır?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

B5. Hastanenizde tıbbi malzeme seçiminde veya alımında DEHP içerip içermediği kontrol edilmekte midir?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

B6. Sizce anestezi alan veya yoğun bakımda izlenen hastalar DEHP’e maruz kalmakta mıdır?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Fikrim yok

C1. Sizce anestezi uygulamalarında DEHP’e hangi yolla maruziyet söz konusudur? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

☐ Peroral

☐ İnhalasyon

☐ İntravenöz

☐ Dermal

☐ Fikrim yok

C2. Sizce DEHP maruziyeti aşağıdakilerden hangisine/hangilerine neden olabilir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

- ☐ Fetuse zararlı etkiler
- ☐ Pubertal gelişimde anormallikler
- ☐ İnmemiş testis, hipospadias gelişimi
- ☐ Anogenital açıklıkta artma
- ☐ Endometriosis
- ☐ Karaciğer adenom ve hepatosellüler kanser gelişimi
- ☐ Tiroid yapısını ve aktivitesinde değişiklik
- ☐ Fikrim yok

D1. Sizce hangi hasta/hastalar anestezi uygulamalarında DEHP maruziyeti riski taşır? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

- ☐ Hamileler
- ☐ Prematüreler
- ☐ Çocuklar
- ☐ Erişkinler
- ☐ Fikrim yok

D2. Sizce kullanılan malzemelerden DEHP salınma oranı hangisi/hangilerinden etkilenir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

- ☐ pH
- ☐ Isı
- ☐ Sıvı içeriği
- ☐ Maruziyet süresi
- ☐ Fikrim yok

D3. Sizce DEHP salınımı akciğerlerde hangisine/hangilerine sebep olabilir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

- ☐ Akciğer hasarı
- ☐ Bronkopulmoner displazi
- ☐ Bronşial duyarlılıkta artma
- ☐ Fikrim yok

D4. Sizce kardiyovasküler sistemi ilgilendiren ameliyatlar sırasında DEHP içeren aletlerin kullanımı sırasında ne gibi komplikasyonlar beklenmelidir? (Birden fazla şık işaretlenebilir)

- ☐ Trombosit agregasyonu
- ☐ Kompleman aktivasyonu
- ☐ Fikrim yok

D5. Sizce DEHP konusunda Sağlık Bakanlığının herhangi bir tebliği var mıdır?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Fikrim yok

D6. Sizce DEHP konusunda *Food and Drug Administration* (FDA) 'ın herhangi bir tebliği var mıdır?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Fikrim yok

İlginize ve zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.