



# Medikal Malzemelerde Kullanılan Di-2-Etilhekzil Fitalatın (DEHP) Ortaya Çıkardığı Hastalık Riskleri

## Health Risks Posed by Use of Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) in Medical Devices

Sevcan Atay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Polivinil klorid plastiklerin esnekliğini sağlamak için, eklenen di-2-etilhekzil fitalat (DEHP) medikal malzemelerin çoğunluğunda kullanılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında DEHP'e maruz kalma karaciğer, böbrekler, akciğerlerde hasar oluşturabileceği gösterilmiştir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında DEHP'e maruz kalma erkek üreme sisteminin gelişimini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi Halk Sağlığı Bildirisi'nde özellikli belli hasta grubunda DEHP içeren polivinil kloridlerin kullanımının engellenmesini önermiştir. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(3):113-7

**Anahtar Kelimeler:** Di-etilhekzil fitalat, polivinil klorid, medikal malzeme

### ABSTRACT

Polyvinyl chloride plastics, made flexible through the addition of di-2-ethylhexyl phthalate, are used in the production of a wide array of medical devices. Animal studies demonstrated that exposure to di-2-ethylhexyl phthalate (DHEP) can damage the liver, kidneys, lungs, and reproductive system, particularly the developing testes of prenatal and neonatal males. Especially early in life di-2-ethylhexyl phthalate exposure may adversely affect male reproductive tract development. Thus, the United States Food and Drug Administration has issued a Public Health Notification on Polyvinyl chloride plastics devices containing di-2-ethylhexyl phthalate, urging health care providers to use di-2-ethylhexyl phthalate -free devices for certain vulnerable patients. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(3):113-7

**Key Words:** Di-ethylhexyl phthalate, polyvinyl chloride, medical device

### Giriş

Polivinil klorür plastikler (PVC) medikal malzemelerin yapımında büyük ölçüde kullanılan maddelerdir. Sağlık sistemi içinde geniş ölçüde kullanılan (kan torbaları, muayene eldivenleri, diyaliz malzemeleri, kateterler gibi) plastiklerin %25'inden fazlası PVC'dir (1). Plastik maddeler doğal olarak sert ve kırılabilir olduğu için yumuşaklığın ve esnekliğin sağlanması, delinme ve kırılmaların önlenmesi için bazı maddelerin ilave edilmesi gerekliliği vardır. PVC'den yapılan medikal malzemelerin yumuşatılmasında ftalat olarak bilinen kimyasal maddeler kullanılır (2). Di-2-etilhekzil

ftalat (DEHP) bu amaçla sık kullanılan ftalat türlerinden biridir. Sağlık sisteminde kullanılan kimyasal maddeler özellikle bebekler ve çocuklar başta olmak üzere insan sağlığını olumsuz etkileyebilir. Medikal aletlerde kullanılan DEHP'de bunlardan biridir. Yüksek oranda lipofilik (yağda çözünen) olan bu madde kolaylıkla lipid içeren solüsyonlara geçebilir. DEHP kan, plazma, intravenöz sıvılar ve parenteral nutrisyon torbaları, enteral beslenme tüpleri, umliikal kateterler, ekstrakorporal membran oksijenasyon dolaşım setleri (ECMO), hemodiyaliz setleri, solunum maskeleri, endotrekal tüpler ve eldivenler gibi çeşitli ürünlerin çoğunda bulunabilir (3).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Sevcan Atay, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 305 42 90 E-posta: sevcanatay@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.07.2012 Kabul tarihi/ Accepted: 28.11.2012

Sağlık sistemi dışında ise insanlar DEHP ya da diğer ftalatlara maruz kalabilirler. DEHP duvar kağıtları, zemin kaplamada kullanılan yapı malzemelerinde, otomobil ve otomobil koltuklarında, sentetik perdeler, yağmurluk ve yağmur botu gibi giysilerde, besin ambalaj malzemelerinde, diş kaşıcılarında çeşitli oyuncaklarda, emzik ve biberon başlıklarına kadar çok çeşitli amaçlarla kullanılır (4,5). U.S. Environmental Protection Agency (EPA) DEHP'nin referans dozunu (RfD) 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  olarak vermektedir. Avrupa Birliği'nde gıda katkı maddeleri ile ilgili bilimsel panel (AFC), DEHP'nin testiküler toksisitesine ilişkin "etki gözlenmeyen düzey değerinin 5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$  olmasını Bu nedenle "tolere edilebilir günlük alım düzeyini" (TDI) 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  olarak belirlemiştir (6). DEHP oral, dermal, inhalasyon yoluyla absorbe edilir ve DEHP'ye parenteral yol ve hemodiyaliz yoluyla da maruz kalınır. PVC medikal malzemelerde kullanılan ftalat sadece DEHP'dir ve kullanım oranı %20-40 düzeyindedir. İnsanlarda oral yoldan alındığında %20-25 oranında absorbe edilir, dermal emilimi ise düşüktür. Ayrıca solunum yoluyla da absorbe olabilir. Ancak gastrointestinal absorpsiyon mekanizması karmaşıktır (6). Bağırsak lümeninde pankretik lipazlar ve intestinal mukozadaki enzimlerle hızla monoester türevi olan toksik metabolite dönüştüğü ve tüm dokulara dağıldığı bildirilmektedir. DEHP metabolitleri idrar ve feçes yoluyla atılır. DEHP'nin yarı ömrü 24 saattir ve %80'i 5-7 gün içinde vücuttan atılır (7,8).

## Di-2-Etilhekzil Fitalatın ve Sağlık Riskleri

Ftalatların hayvan karsinogeni olduğu, fetal ölüm, malformasyon, teratojenite ve özellikle laboratuvar hayvanlarında testiküler hasar ile üreme sistemi üzerinde toksik etkilere neden olabildiği belirlenmiştir (9). Ftalatlarla doğum öncesi dönemde karşılaşıldığında erkek üreme sisteminin gelişimini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Ancak toksisite mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (10). DEHP, endokrin bozucu kimyasal madde olarak değerlendirilmektedir. Özellikle çocukların bu etkiye daha duyarlı olduğu bilinmektedir (11).

PVC'den oluşan medikal malzemelerde kullanılan DEHP'nin 1960'lı yıllarda sıvılara geçtiği ve dokularda depolandığı kaydedilmiştir. DEHP'nin kana filtre olma hızı plastik ile temas eden madde, maddenin ısı, depolanma süresi ve ürünlerdeki DEHP yüzdesi gibi bir çok faktörden etkilenir (2). DEHP, PVC polimerlerine kimyasal olarak bağlanmaz ve ısı, kan, ilaç, sıvı ile temas ettiğinde sızabilir (2). Isı, mekanik sallama, depolama süresi DEHP sızma düzeyini %10-15 değiştirebilir (2,12).

DEHP ile ilişkili 1970'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda diyaliz uygulanan, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon ve exchange tranfüzyon yapılan hastaların kanında ve dokularında DEHP ya da metabolitleri ölçülmüştür (2,13-15). Çok fazla kan transfüzyonu yapılan, ECMO sağlayan aletler kullanılan ve solunum tedavisi uygulanan prematüre yenidoğanlar yüksek DEHP için risk altındadır (15-18) (Tablo I).

Hayvan çalışmaları göstermiştir ki, DEHP karaciğer, böbrek, akciğer ve üreme sisteminde hasara yol açabileceği gibi, özellikle de prenatal ve neonatal gelişimi devam eden erkek bebeklerde testiküler atrofi yapabilmektedir. Food and Drug Administration

(FDA) ve Ulusal Toksikoloji Programı Risk Değerlendirme Merkezi tarafından (National Toxicology Program's Center for Evaluation of Risks) bu hayvan çalışmalarının sonuçlarından bu kimyasal maddelerin insanları da etkileyebileceği sonucu çıkarılmıştır. Özellikle testis, penis ve diğer erkek üreme sistemi öğelerinin gelişimi sırasında bozuklukların, yetişkindeki hasardan çok daha fazla olduğu belirtilmiştir (17).

Son zamanlarda Harvard Halk Sağlığı Okulu'nda da (School of Public Health) araştırmacılar neonatal yoğun bakım ünitelerinde üreme sistemine ilişkin yoğun maruziyet olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar yoğun bakımda tedavi gören yenidoğanların idrarlarında DEHP metabolitlerini ölçmüşler ve PVC içeren aletlerin kullanımı arttıkça bebeklerdeki DEHP düzeyinde artışını belirlemişlerdir. PVC içeren medikal aletler ile tedavi edilen bebeklerin ortalama DEHP düzeylerinin normal popülasyondan 25 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (19).

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

### Intravenöz Sıvılar (IV)

FDA/CDRH PVC içinde bulunan IV sıvılardan (serum fizyolojik, %5 dekstroz, ringer laktat) DEHP sızma miktarının zarar vermeyecek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Ama depolama süresi arttıkça ve sıvılara ilaç eklendiğindeki DEHP sızma miktarını belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Çoğunlukla multivitamin gibi bazı ilaçlar bir arada verildiği zaman sızan DEHP miktarı kat kat artmaktadır (20).

### Total Parenteral Nutrition (TPN)

TPN karışımı alan erişkin hastaların alacakları DEHP miktarının az olacağı tahmin edilmesine rağmen, yenidoğanlar için DEHP sızma miktarı açık değildir. Özellikle solüsyonda lipit varsa DEHP sızma riskinin yüksek olacağı tahmin edilmektedir (20). DEHP içeren infüzyon setleri ile TPN alan hastalarda kolestazın arttığı saptandığından prematüre ve yenidoğanlarda DEHP içermeyen infüzyon setlerinin kullanımı önerilmektedir (21).

### Kan Transfüzyonu

Kısa sürede fazla miktarda tranfüzyon yapılan hastalarda (örn. travma veya ameliyat) ve neonatal yoğun bakımda sürekli tranfüzyon yapılan bebeklerde alınan DEHP miktarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber en fazla DEHP sızmasının bebek vücuduna exchange tranfüzyon ile geçebildiği belirtilmiştir (20).

### Çözücü ile Seyretilen Lipofilik İlaçların Intravenöz Uygulanmaları

PVC içeren infüzyon torbalarındaki solüsyonlar içerisine hazırlanan bazı kemoterapi ilaçlarına (paklitaksel, dosetaksel,

etiposid ve tenispid) DEHP salgılanma riski bulunmaktadır. DEHP salgılanma derecesi yüze temas süresi ile ilişkilidir (20).

Sekiz saatlik dozetaksel 250 ml PVC solüsyonunda DEHP düzeyi 40 µg/ml ve oda ısısında 48 saat PVC torbasında tutulduğunda IV solüsyona 52 mg DEHP salgılandığı belirlenmiştir (22). Aynı zamanda DEHP'nin serum fizyolojik ile hazırlanan infüzyonlarda kristalleşmeye yol açtığı belirlenmiştir (21). Bu ilaçlar PVC içermeyen setlerle ve sıvılarla hazırlanıp uygulandığında DEHP maruziyetinin minimal olduğu belirtilmiştir (20).

FDA/CDRH tarafından belli medikal malzemelerin kullanıldığı çocukların DEHP'nin etkisi ile risklerinin arttığı sonucuna varılmıştır (20). Bunların nedenleri:

1) Yapılan bazı işlemler nedeniyle çocukların daha fazla DEHP alması,

2) Çocuklar ve yetişkinler arasında farmakokinetik farklılıklar nedeniyle DEHP emiliminin artması,

3) Farmakodinamik olarak DEHP'nin istenmeyen etkilerine çocukların daha duyarlı olması şeklinde bildirilmiştir (17,20).

### Di-2-Etilhekzil Fitalatın ile Karşılaşmanın Önlenmesi

DEHP içeren malzemelerin yerine özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde alternatif malzemeler tercih edilmelidir. Bazı kemoterapi ilaçları (paklitaksel, dozetaksel, etiposid ve tenispid) için ise kısa sürede uygulamalarda

**Tablo I.** Yetişkin ve yenidoğanda bazı girişimlerin tahmin edilen Di-2-Etilhekzil Fitalatın 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 sikle cell anemiyi düzeltmek için yapılan transfüzyon	0,12			
Kardiyopulmoner bypass				
Koroner arter bypass grefti	1	0,6		
ECMO			14	0,6
Aferez	0,03			
Hemodiyaliz	0,36			
Periton Diyalizi	< 0,01			
Enteral Beslenme	0,14	0,014	0,14	0,014

DEHP: Di-2-Etilhekzil Fitalatın düzeyleri, ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyon dolaşım setleri

**Tablo II.** Di-2-Etilhekzil Fitalatın sızdırdığı bilinen bazı malzemeler

IV sıvı torbaları	Ventilatör tüpleri
IV infüzyon setleri	Endotrekeal tüpler
Nazogastrik tüpler	Kan torbaları
Enteral ve Parenteral Beslenme torbaları	Üriner kateterler
PVC muayene eldivenleri	Aspirasyon kateterleri
Göğüs tüpü	Nazal kanül
Hemodiyaliz iğneleri	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyon tüpü (ECMO)
Kardiyopulmoner bypass (CPB) tüpleri	Exchange transfüzyon malzemeleri

PVC ile uygulamanın güvenli olabileceği ama uzun süreli uygulamalarda PVC olmayan infüzyon torbalarının kullanılması önerilmektedir (22).

Bazı hükümetlerin politikaları ile hastaların bakımı sırasında aldıkları DEHP miktarını azaltma girişimleri başlatılmıştır. FDA, DEHP içeren PVC'lerin yerine özel hasta grupları (prematürel, yenidoğan özellikle erkek yenidoğan, hamile ve emziren anneler) için alternatif aletlerin kullanılmasını önermektedir (20). "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 araçların uzun süre kullanıldığı hastalardır. Ayrıca FDA tarafından, DEHP sızdırma riski fazla olan malzemeler belirlenmiştir (Tablo II).

Kanada sağlık sisteminde DEHP içeren malzemeler hamile ve emziren annelerde, bebeklerde, puberte öncesi erkek çocuklarda, kalp transplantasyonu ya da kardiyak bypass yapılan hastalarda önerilmemektedir (23). Amerika Birleşik Devletleri'nin çeşitli hastanelerinde hasta güvenliği için DEHP içeren torbalar kullanım dışına çıkarılmıştır (24).

Ülkemizde ise 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 ftalatlar 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 Mükerrer sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tehlikeli Maddelerin ve Müstahzarların 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 Müstahzarların Sınıflandırılması, Ambalajlanması ve Etiketlenmesi Hakkında Yönetmeliğe göre kanserojen, mutajen veya üreme üzerine toksik etki gösteren kategori 1 ve 2 grubu ftalatlar içermesi durumunda, tıbbi cihaz üzerinde ve/veya her bir parçanın paketi üzerinde veya gerektiğinde satış paketi üzerinde tıbbi cihazın ftalat içerdiğini gösterir etiketleme yapılmalıdır" (25).

## Sonuç

Yapılan çalışmalar doğrultusunda riskleri belirlenmiş PVC/DEHP içeren malzemelerin başlangıçta tanımlanmaları gereklidir. Malzemeler tanımlandıktan sonra ise özellikle riskli gruplar için bu malzemelerin alternatiflerinin kullanılması gereklidir. Bireylerin DEHP ile karşılaşmalarını en aza indirmek için uygulamada mümkün olduğunca PVC olmayan torbalar tercih edilmelidir (24).

**Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.**

## Kaynaklar

1. Huber W, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R. Hepatocarcinogenic potential of DEHP in rodents and its implications on human risk. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 365-481.
2. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health Risks Posed by Use of Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP) in PVC Medical Devices: A Critical Review. *American Journal Of Industrial Medicine* 2001; 39: 100-11.
3. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, Huttner K, Hu H. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspective* 2005; 113: 1222-5.
4. Hall AG. Nurses. Taking Precautionary Action on a Pediatric Environmental Exposure: DEHP. *Pediatric Nursing* 2006; 32: 91-4.
5. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. *Chimica Acta* 2005; 361: 20-9.
6. 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.
7. Simmchen J, Ventura R, Segura J. Progress in the Removal of Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate as Plasticizer in Blood Bags. *Transfusion Medicine Reviews* 2012; 26: 27-37.
8. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Sciences. Center for the evaluation of risks to human reproduction. Draft 2006. NTP Brief on the potential human reproductive and developmental effects of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
9. Kai H, Shono T, Tajiri T, Suita S. Long-term effects of intrauterine exposure to mono-n-butyl phthalate on the reproductive function of postnatal rats. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 429-33.
10. National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction NTP-CERHR Expert Panel Report NPT-CERHR-DEHP-00 (National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, Washington DC; USA, 2000).
11. Erkekoğlu B, Giray B, Durmaz E, et al. Fitalat teması ile plazma amilaz ve lipaz düzeyleri arasındaki ilişkinin pubertal jinekometri hastalarında değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2010; 45: 366-70.
12. Latini G, Avery GB. Materials degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary disease (letter). *Acta Paediatr* 1999; 88: 1174-5.
13. Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G, Kreuder J, Younossi-Hartenstein A. DEHP 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.
14. 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.
15. 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.
16. Plonait SL, Nau H, Maier RF, Wittfoht W, Obladen M. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl) phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion* 1993; 33: 598-605.

17. DiGangi J, Schettler T, Cobbing M, Rossi M. Aggregate exposures to phthalates in humans. Report published by Health Care Without Harm. 2002. Erişim tarihi 10, Temmuz 2012, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Dec02/120502/02d-0325-c000018-02-vol1.pdf>.
18. U.S. Department of Health and Human Services Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Toxicology Program. NTP-CERHR expert panel report on di(2-ethylhexyl) phthalate. 2005 erişim tarihi 10 Temmuz 2012. [http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/phthalates/dehp/DEHP\\_Report\\_final.pdf](http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/phthalates/dehp/DEHP_Report_final.pdf).
19. Green R, Hauser R, Calafat A. Use of di(2-ethylhexyl) phthalatecontaining medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113: 1222-5.
20. 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, September 2001. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080457.pdf>.
21. Rettberg H, Hannman T, Subotic U, et al. Use of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Containing Infusion Systems Increases the Risk for Cholestasis. *Pediatrics* 2009;124:710-16.
22. 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.
23. Health Canada (2003). Draft position statement on DEHP in medical devices for stakeholder consultation. Canadian Government Agency Expert Panel Position. Erişim Tarihi Aralık 2010. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/sci-consult/dehp\\_position\\_draft\\_ebauche\\_e.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/sci-consult/dehp_position_draft_ebauche_e.htm)
24. Latini G, Felice C, Verrotti A. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health *Reproductive Toxicology* 2004;19: 27-33.
25. Resmi Gazete. Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz yönetmeliği 7 Haziran 2011; sayı :27957.