

TÜRKİYE'DE ÜRETİLEN PLASTİK TIBBİ GEREÇLERDE ETİLEN OKSİT KALINTILARININ TAYİNİ

DETERMINATION OF ETHYLENE OXIDE RESIDUES IN PLASTIC MEDICAL DEVICES MANUFACTURED IN TURKEY

Neşet ÖZTÜRK* – Ali Yılmaz ERKOL* – Nesrin ARDAGIL*

SUMMARY

Ethylene oxide residue levels in disposable syringes manufactured in Turkey have been determined. In residue analyses, exhaustive extraction and simulated – use extraction methods have been applied to extract ethylene oxide adsorbed on plastics materials. After oxidizing to formaldehyde by periodate, residual ethylene oxide has been determined colorimetrically by measuring the absorbance of the coloured reaction product with chromotropic acid.

The factors which affect the radiation and the ethylene oxide sterilization techniques have been compared. Considering serious problems which appear in ethylene oxide sterilization, it has been concluded that the radiation process is a reliable alternative.

ÖZET

Türkiye'de üretilen plastik enjektörlerde etilen oksit kalıntı seviyeleri tayin edilmiştir. Kalıntı analizlerinde plastik malzemelerde adsorbe olmuş etilen oksidin ekstraksiyonu için toplam ekstraksiyon ve kullanımı simüle edici ekstraksiyon yöntemleri uygulanmıştır. Periyodatla formaldehite yükseltgindikten sonra kromotropik asitle verdiği reaksiyon ürününün absorbanansı ölçülerek etilen oksit kalıntısı kolorimetrik olarak tayin edilmiştir.

Ayrıca, etilen oksit ve radyasyon sterilizasyonunu etkileyen faktörler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, etilen oksit sterilizasyonunda ortaya çıkan ciddi problemler gözönüne alınarak, radyasyon prosesinin güvenilir bir alternatif olduğu açıklanmıştır.

GİRİŞ

Bir defa kullanılıp atılan plastik tıbbi gereçler etilen oksit (ETO) veya gamma radyasyonu ile steril edilmektedir. Sterilizasyon prosesinde hangi yöntem uygulanırsa uygulansın, steril üründe toksisite oluşmadığından emin olunması önemlidir. Sterilizasyon ajanlarının kalıntı toksisite açısından kıyaslanması ilginç olacaktır.

* TAEK, Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, İSTANBUL.

ETO prosesinde, adsorblanan ETO ve onun reaksiyon ürünü olan etilen klorohidrinin (ETCH) toksik olduğu, DNA hasarına ve kanser insidansının artmasına yol açtığı bildirilmiştir (1). Tıbbi gereçlerde müsaade edilen ETO ve ETCH kalıntı seviyeleri çok düşüktür. Örneğin, ABD'de "intrauterine" gereçlerde ETO için limit 5 ppm ve ETCH için 10 ppm'dir. Fransa ve Japonya'da müsaade edilen ETO seviyesi 2 ppm gibi çok düşük bir değerdir (2, 3).

Müsaade edilen seviyelerin üzerindeki kalıntılar klinik komplikasyonlara neden olabilir (4). Örneğin, kalp ve akciğer bypass makinalarının plastik hortumlarından kan geçtiğinde hemoliz vukubulur.

Bundan dolayı, ETO ile steril edilen gereçlerde, imalatçı tarafından kalıntıların dikkatli ve düzenli olarak ölçülmesi gerekmektedir. Bu data, gerekirse kullanıcıya da verilmelidir.

Kalıntı tayininde kullanılan başlıca yöntemler arasında titrimetrik, gravimetrik, kolorimetrik ve gaz kromatografik yöntemler sayılabilir. Fransız ve İtalyan Farmakopelerinde açıklanan kolorimetrik yöntemler örneğin sulu ekstraksiyonu ile başlar. ETO hidroliz sonucu etilen gliköle (EG) dönüştürülür. Periyodik asitle formaldehite yükseltgendikten sonra, kromotropik asitle renkli bir reaksiyon ürünü oluşturulur ve morötesi – görünür spektrofotometrisi ile kantitatif tayin yapılır (5, 6).

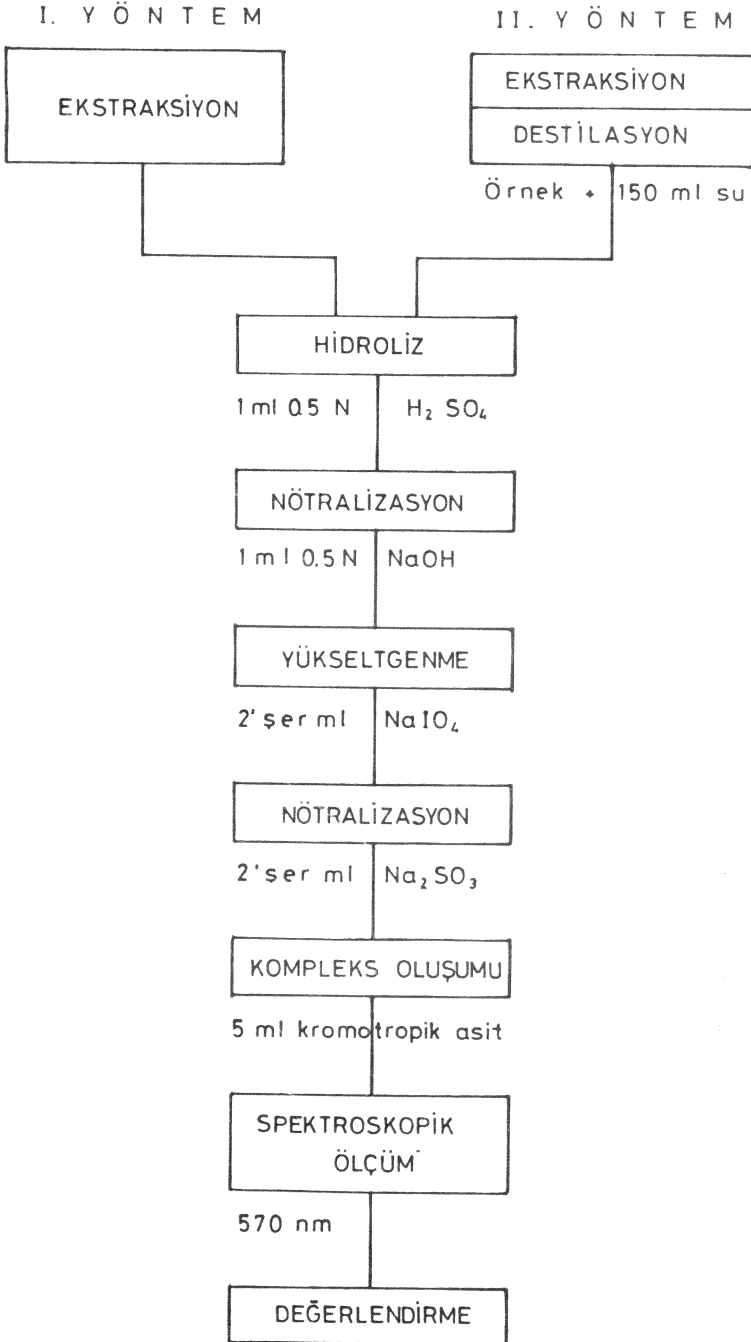
Bu çalışmada, Türkiye'de üretilen plastik enjektörlerdeki ETO kalıntı seviyeleri kolorimetrik yöntemle tayin edilmiştir.

DENEYSEL BÖLÜM

Kalıntı analizlerinde plastik malzemede adsorbe olmuş ETO'in ekstraksiyonu için toplam ekstraksiyon ve* kullanımı simüle edici ekstraksiyon yöntemleri uygulanmıştır. Birinci yöntemde enjektörler parçalara ayrılarak su dolu balon içinde destile edilmiştir. İkinci yöntemde ise enjektörlere sülfürik asitli destile su doldurulmuş ve kaynamakta olan benmaride bir süre bekletilmiştir.

Ekstrakte edilen ETO hidrolizle (EG)'e dönüştürülmüş ve periyodatla formaldehite yükseltgenmiştir. Formaldehitin kromotropik asitle verdiği reaksiyon ürününün 570 nm'deki absorbansı ölçülmüş ve önceden belirlenen kalibrasyon eğrisi kullanılarak, ETO miktarları tayin

edilmiştir. Kalıntı analizlerinde uygulanan yöntemlerin akış diyagramı Şekil-1'de gösterilmiştir.

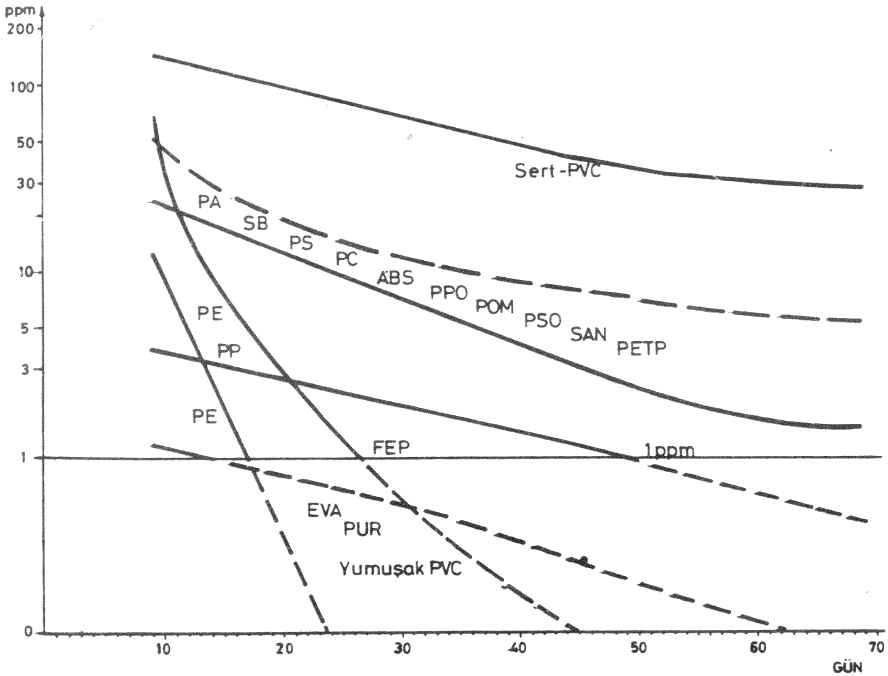


Şekil - 1 : ETO analizi akış diyagramı.

TARTIŞMA

ETO plastik tıbbi gereçlerin sterilizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu prosesin en önemli dezavantajı ETO'in plastikler, elastomerler ve ilaçlar gibi birçok malzeme tarafından tutulması ve sterilizasyondan uzun bir süre sonra bile adsorblanan gaz miktarının yüksek olabilmesidir. Bu nedenle, steril gereçler insan dokusu ile temas ettirilmeden önce ETO kalıntısını güvenli bir seviyeye düşürmek kesinlikle gereklidir.

Sterilizasyonun son aşaması havalandırmayı içerir, fakat mutlak dezorpsiyon nadiren gerçekleştirilir. Plastiklerin dezorpsiyon kinetikleri Şekil: 2'de gösterilmiştir. Poliüretan, yumuşak PVC, polipropilen, etilen vinil asetat, polietilen, teflon, lateks ve silikonda ETO çıkışı hızlı olmasına karşın, selüloz asetat, ABS, polikarbonat, poliasetat, poliamid ve sert PVC'de ise altı ay ile bir yıllık depolama sürelerinden sonra bile ETO kalıntılarına rastlanabilmektedir.



Şekil - 2 : Plastik Malzemelerin ETO Dezorpsiyonu.

ETO dezorpsiyon hızını etkileyen faktörler şunlardır:

1. Tıbbi gereçlerin yapıldığı malzemelerin cinsi,
2. Polimerlere ilave edilen kimyasal katkı maddeleri,
3. Paketleme malzemesinin cinsi,
4. Depolama sıcaklığı.

ETO ekstraksiyonu için uyguladığımız toplam ekstraksiyon yönteminde, tıbbi gereçteki toplam kalıntı miktarı tayin edilmiştir. Kullanımı simüle edici ekstraksiyonda ise hastaya transfer edilen kalıntı miktarı saptanmıştır.

Kalıntı analizleri enjektörlerin sterilizasyonundan kısa bir süre sonra yapılmasına rağmen, bulunan ETO değerleri çok düşüktür. Bunun nedeni, enjektör yapımında kullanılan polietilen ve polipropilenin ETO dezorpsiyon hızınının yüksek oluşuna bağlanabilir.

Türkiye'de kullanımı 1986 yılından beri zorunlu olan plastik enjektörlerden başka infüzyon setleri, kateterler, ameliyat eldivenleri ve iplikleri, tıbbi hortumlar, hijyenik 'pad'ler, bandajlar, kan torbaları, kelebek setleri, drenaj setleri, prezervatifler, açık kalp cerrahisi için hortum setleri, vs. gibi bir defa kullanılıp atılan tıbbi gereçler ülkemizde endüstriyel skalada üretilmektedir. Bu gereçlerin imalatında kullanılan bazı malzemelerde (PVC, polikarbonat, ABS, poliamid, vb.) ETO dezorpsiyonu yavaş olduğundan, ETO, ETCH ve EG kalıntılarının tespit edilmesinin gerekliliği açıktır. İmalatçılar mevcut tayin yöntemlerinden kendileri için en uygun olanı seçmeli, hassas bir şekilde işletme koşullarını saptamalı ve rutin bazda onlara sıkı bir şekilde bağlı kalmalıdır. Steril malzemelerdeki kalıntı seviyeleri yeterli havalandırma ile mutlaka insan sağlığına zarar vermeyecek miktarlara düşürülmelidir.

ETO ve radyasyonla sterilizasyon proseslerini etkileyen faktörlerin mukayesesi Tablo-I'de verilmiştir. Bu tabloda da görüleceği gibi ETO prosesinde birçok parametrenin aynı zamanda kontrol edilmesi gereklidir.

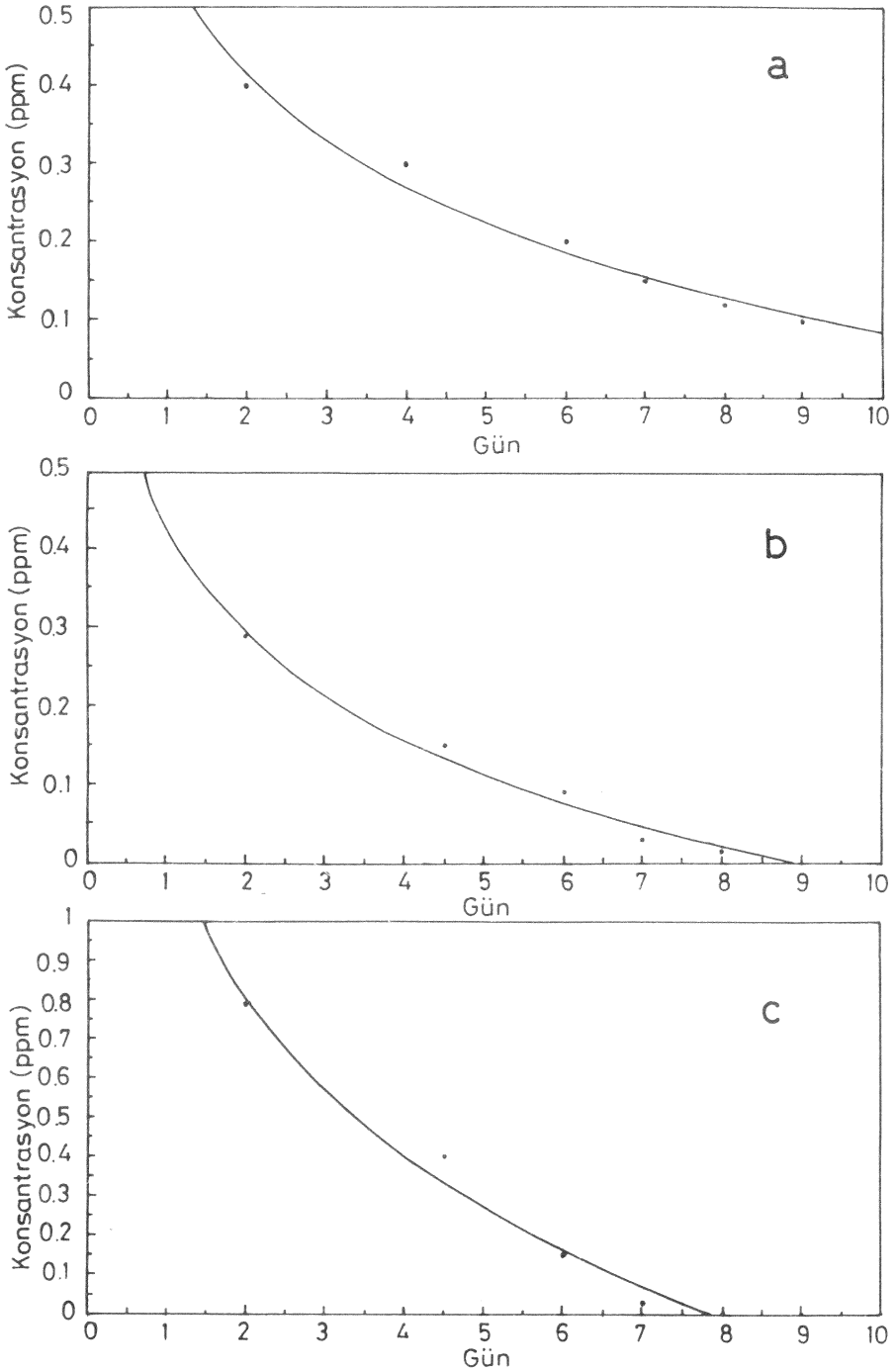
Radyasyon sterilizasyonu ise sağlık kurumları tarafından, tıbbi gereçlerin sterilizasyonunda Dünya çapında tercih edilen yöntem olmuştur. Bu yöntemle steril edilen ürünler kesinlikle radyoaktif olmaz. Yapılan incelemelerde, uygun plastiklerden imal edilen tıbbi gereçlerin radyasyonla steril edildiğinde, herhangi bir toksisite içermediği ve kullanımlarının son derece güvenli olduğu kanıtlanmıştır.

TABLO – I : Etilen oksit ve radyasyon sterilizasyonunu etkileyen faktörlerin mukayesesi

Faktör	Etilen oksit	Radyasyon
1 – Proses parametreleri	Sıcaklık Zaman Rutubet ETO konsantrasyonu Vakum/Basınç	Zaman
2 – Sterilizasyon ajanının adsorblanması	Evet	Hayır
3 – Proses sonrası işlemler	Havalandırma	Yok
4 – Kalıntı toksisite	Mevcut: Etilen oksit, Etilen glikol ve Etilen klorohidrin	Yok
5 – Ürünle etkileşme	Hidroksi etilasyon	Hassas ürünlerde radyoliz
6 – Sterilite testi	Gerekli	Gerekli değil
7 – Karantina	14 gün (minimum)	Uygun değil
8 – Ürün yoğunluğu	Etkiler	Bir dereceye kadar etkiler
9 – Nüfuz etme problemleri	Mevcut	Yok
10 – Ambalaj seçimi	Özel ve kısıtlı	Geniş
11 – Proses tipi	Batch	Batch ve sürekli
12 – Çevre kirliliği	Evet	Yok
13 – Güvenirlik	Orta – iyi	Mükemmel

SONUÇ

Toplam ekstraksiyon ve kullanımı simüle edici ekstraksiyon yöntemleri ile enjektörlerde yapılan ETO kalıntı analiz sonuçları Şekil : 3'de gösterilmiştir. Polietilen ve polipropilenden imal edilen bu enjektörlerde ETO çıkışı hızlı olup, Şekil : 2'de gösterilen değişik cins plastik malzemelerin ETO dezorpsiyon kinetikleri ile kıyaslandığında sonuçların beklenen düzeyde olduğu görülmüştür. Büyük hacimli enjektörlerdeki ETO kalıntı miktarları, doğal olarak küçük hacimdekine kıyasen daha fazla bulunmuştur. Enjektörlerdeki kalıntı miktarları, belli bir süre sonra kolorimetrik yöntemin dedeksiyon limitleri altına düştüğünden ölçümlere devam edilememiştir.



Şekil - 3 : Enjektörlerdeki etilen oksit miktarlarının zamanla değişimi. II. Yöntem:
(a) 2 cc; I. Yöntem : (b) 2 cc ; (c) 5 cc.

Sonuç olarak, ETO kalıntı miktarları ölçülen enjektörlerde, gelişmiş ülkelerde belirlenen müsaade edilen düzeylerin üstünde ETO kalıntısına rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. *Federal Register*, **48** (78), 17292 (1983).
2. Lacomme, M., Lemoan, G., and Chaigneau, M. : *Ann. Farm. Fr.*, **33**, 337 (1975).
3. Oba, T.K.: *Chem. Abstr.*, **80**, 100184 h (1974).
4. Hervey, S.C : "Remington's Pharmaceutical Science (16 th Ed.)", A. Osol (ed.), Mack, Pub. Co., Easton, Pa. USA, s.1102, (1980).
5. *Tıbbi Malzeme Etilen Oksit Kalıntısının Tayini - Kolorimetrik Metot*, Türk Standartları Enstitüsü, UDK 615.46 : 547.422, 22 - 31.
6. "Residual Ethylene Oxide Detection", Nell'ambito della Mostra Hospital'84, (25 - 29 Feb., 1984).