

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Tedavi Hizmetleri Genel M¼d¼rl¼ė¼

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOKSİK)
İLAÇLARLA G¼VENLİ ÇALIŞMA REHBERİ

ANKARA-2004

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOKSİK) İLAÇLARLA GÜVENLİ ÇALIŞMA REHBERİ KOMİSYONU

Prof. Dr. Murat TUNCER	Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanı
Prof. Dr. Sema BURGAZ	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Doç. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER	Ankara Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Uzm. Dr. Mehmet DAĞLI	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hemş. Fatma GÜNDOĞDU	Hacettepe Ü. Onkoloji Hastanesi Başhemşiresi
Hemş. Asiye ÖZKAN	Onkoloji Hemşireleri Derneği
Hemş. Sevinç BOZKURT	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hemş. Hatice KILIÇ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

YAYIN ÇALIŞMA GRUBU

O. Gültekin BAYRAKTAR	Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Daire Başkanı
Meral GÜNDÜZ	Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hemşirelik Hizmetleri Daire Başkanlığı
Aslıhan ARDIÇ	Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hemşirelik Hizmetleri Daire Başkanlığı
İlknur YANIKOĞLU	Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Hemşirelik Hizmetleri Daire Başkanlığı

ÖNSÖZ

Görülme sıklığı ve yüksek oranda ölümlere yol açması nedeni ile kanser günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak ön plana çıkmış bulunmaktadır.

Bugün kanser en sık görülen ölüm nedenleri arasında kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almıştır.

Kanser hastalıklarında teşhis ve tedavi imkanlarının artması, yaşam süresinin uzaması, bu alanda sağlık kuruluşlarına olan hasta talebini de artırmıştır.

Ülkemizde kanser bildirimleri çok sağlıklı olmamakla birlikte araştırmalara göre kanser görülme sıklığı kesin rakamı yüz binde 68, tahmini rakam ise yüz binde 235'dir.

Erken tanı ve tedavi ile kanserli hastalarda önemli oranda iyileşme sağlanıyor olması; herkesin kanserle mücadeleye katılmasını, korunma yöntemleri konusunda toplumun ve sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesini ve bilinçlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Kanser tedavisinde ilaçla tedavi uygulamaları (kemoterapi) önemli bir yer tutmakta ve yaygın bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır.

Günümüzde tedavi protokolleri ile belirlenmiş kemoterapi uygulamaları, kanser hastanelerinin yanı sıra diğer hastanelerde, özel klinik ve polikliniklerde hatta sağlık çalışanlarınca evlerde de uygulanabilmektedir.

Bu çerçevede, ilaçla tedavi uygulamalarında kullanılmakta olan antineoplastik ilaçların hazırlanması, depolanması, taşınması, hastaya verilmesi ve atıkların bertaraf edilmesi sırasında sağlık çalışanları bu ilaçların zararlı etkilerine maruz kalabilmektedirler.

Bu nedenle antineoplastik ilaçlarla tedavi uygulamaları sırasında hastaların güvenliğinin yanı sıra bu tedaviyi uygulayan sağlık çalışanlarının da bu ilaçlarla maruziyet riskinden korunması ve güvenli çalışma ortamının sağlanması büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla hazırlanan "Antineoplastik İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi" nin hastalar ve bu alanda çalışan sağlık personeli, özellikle hemşirelerin güvenli çalışma ortamında hizmet vermelerinin sağlanması için önemli bir kaynak olacağı inancıyla bu çalışmada katkısı ve emeği bulunan herkese teşekkür ediyorum.

Uzm. Dr. İsmail DEMİRTAŞ
Tedavi Hizmetleri
Genel Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
İÇİNDEKİLER.....	
GİRİŞ.....	1
Amaç-Kapsam.....	6

BİRİNCİ BÖLÜM

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOKSİK) İLAÇLARIN HAZIRLANMASI SIRASINDA ALINMASI GEREKLİ GÜVENLİK ÖNLEMLERİ.....	7
İlaç Hazırlama Ortamı.....	7
Biyolojik Güvenlik Kabini.....	8
Kişisel Koruyucu Araçlar.....	9
Hazırlık Sırasında Kullanılan Diğer Araç-Gereçler.....	9

İKİNCİ BÖLÜM

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOKSİK) İLAÇLARIN UYGULANMASI SIRASINDA ALINMASI GEREKLİ GÜVENLİK ÖNLEMLERİ.....	10
Uygulama Sırasında Maruziyet Riskleri.....	10
Kişisel Koruyucu Araçlar.....	10

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ATIKLARIN YOK EDİLMESİ.....	11
-----------------------------	----

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

VÜCÜT SIVILARI VE VÜCUT ATIKLARI İLE KONTAMİNASYONLA MARUZİYET DURUMLARI.....	12
Alınacak Önlemler.....	12

BEŞİNCİ BÖLÜM

KAZA VE DÖKÜLMELERDE ALINMASI GEREKLİ GÜVENLİK ÖNLEMLERİ.....	13
Personele Bulaşma Durumu.....	13
Az Miktarda Dökülmelerin Temizlenmesi.....	13
Fazla Miktarda Dökülmelerin Temizlenmesi.....	14
Biyolojik Güvenlik Kabinlerinde Dökülmelerde Kabinin Temizlenmesi.....	14
Dökülmelerde Kullanılacak Malzemeler.....	14

ALTINCI BÖLÜM

DEPOLAMA VE TAŞIMA SIRASINDA ALINMASI GEREKLİ GÜVENLİK ÖNLEMLERİ.....	15
Depolama.....	15
Taşıma.....	15

YEDİNCİ BÖLÜM

TIBBİ İZLEM.....	16
------------------	----

SEKİZİNCİ BÖLÜM

ÇALIŞANLARIN BİLGİLENDİRİLMESİ VE EĞİTİMİ.....	16
--	----

EKLER

Ek 1. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlar.....	17
Ek 2. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması Sırasında Güvenlik Önlemleri İçin Kullanılan Malzemelerin Özellikleri.....	20
Ek 3. Terimler Sözlüğü.....	24
KAYNAKLAR	26

GİRİŞ

İlaçlarla malign hücrelerin büyümelerini durdurma ya da tersine çevirme (kemoterapi) 1940'lı yılların sonunda başlamıştır. Mekloretamin ve türevleri (Azot hardalı) tedavi amacıyla ilk kullanılan ilaçlardır. Halen ülkemizde kemoterapide kullanılan ortalama 70 çeşit antineoplastik ilaç bulunmaktadır ve yılda ortalama 20.000 kanser hastası bu ilaçları kullanmaktadır. Klinikte kullanımı geniş ölçüde olan antineoplastik ilaçlar Ek-1'de verilmiştir. Kanser bildirimlerinin halen yeterli düzeyde olmadığı ülkemizde bu sayının pek gerçekçi olmadığı ve yılda ortalama 75.000 yeni kanser olgusunun görülebileceği bildirilmektedir. Geleceğe yönelik sağlık planlaması içinde, tanı, tedavi ve izleme gerektiren kanser hastası prevalansının yılda ortalama 200.000 olabileceği öngörülmektedir (Kaynak No: 12). Ortaya çıkan kanser olgularının çok büyük bir çoğunluğunda ilaçla tedavi uygulandığı gerçeğinin yanı sıra, antineoplastiklerin bir kısmının organ transplantasyonu ve bazı cilt ve otoimmün hastalıklarda da kullanıldığı göz önüne alındığında ülkemizde yıllık antineoplastik kullanımına ilişkin kabaca bir fikir edinilebilir.

Geniş ölçüde kullanımı olan ve sitotoksik ilaçlar olarak da adlandırılan antineoplastik ilaçların hazırlanması, depolanması, taşınması, hastaya verilmesi ve kullanım sonrası atıkların elden çıkartılmaları ile ilgili yapılan uygulamalarda sağlık çalışanları bu ilaçların yüksek konsantrasyonlarına maruz kalabilirler. Hastanelerde yatak sayısının sınırlı olması ve hastanede kanser tedavisinin maliyeti nedeniyle kemoterapinin artık evlerde de uygulanmaya başladığı göz önüne alındığında kemoterapiyi evde uygulayan sağlık çalışanlarının yanı sıra, hasta yakınlarının da bu ilaçlara maruziyet riski taşıyacakları söylenebilir (**Kaynak No: 5, 23, 37**).

Bir kimyasal bileşik eğer;

1. Mutajenik ve klastojenik etki gösteriyorsa,
2. Deney hayvanlarında, ilaç uygulanan hastalarda ya da her iki grupta da kanserojenik etki, teratojenik etki ya da üreme sisteminde bir bozukluk oluşturuyorsa,
3. Düşük dozlarda deney hayvanlarında ya da hastalarda ciddi organ toksisitesi ya da diğer toksik etkiler gösteriyorsa mesleki riskler ortaya çıkarabilir (**Kaynak No: 4**).

Antineoplastik ilaçların büyük bir kısmı mukoz membran, göz ve deriye son derece irritandır. Bu ilaçların pek çok hayvan türünde kanserojenik ve teratojenik etki gösterdiği ve tedavi dozunda maruziyetlerinde insanlarda kansere neden olduğu bilinmektedir (Şimdiye kadar bilinen 7 çeşit antineoplastik ilaç bulunmaktadır). Bu tip etkilerin yanı sıra antineoplastiklerin gerek deney hayvanlarında ve gerekse uzun süre kemoterapi uygulanan hastalarda kardiyotoksik etki (örn; doksorubisin), pulmoner toksik etki (örn; bleomisin), nefrotoksik etki (örn; sisplatin), ürotoksik etki (örn; siklofosfamid) ve sterilite (örn; sisplatin) şeklinde ortaya çıkan organ harabiyetlerine de neden olduğu iyi bilinmektedir (**Kaynak No: 4, 18, 19**).

Sağlık çalışanları antineoplastik ilaçlara genel olarak üç şekilde maruz kalabilmektedirler:

1. İlaçların hazırlanması sırasında: Eczaneden taşınma ya da sallama sırasında dökülme, saçılma ya da kırıklardan toz partikülleri ve aerosol halde sıvı damlacıklara maruz kalınabilir.

2. İlaçların hastaya verilmesi sırasında: Taşınma sırasında enjektörden sızmalar, enjektördeki havanın dışarı atılması ya da hastaya bağlantı yapmada, setlerin değiştirilmesi ya da çıkarılmasında antineoplastiklerin havada aerosol şekli oluşabilir.

3. Diğer maruziyetler: Atılan boş ilaç kapları diğer bir kontaminasyon kaynağıdır. Bunun dışında son 48 saat içinde antineoplastik ilaç uygulanmış hastaların her türlü atığı ve bu atık ile bulaşmış her türlü malzeme önemli kontaminasyon kaynaklarıdır. Örn; siklofosfamid alan hastalarda yüksek miktarlarda siklofosfamid ve mutajenik aktivite gösteren metabolitlerinin idrar ile vücuttan atılması söz konusudur. Sisplatin uygulanmış hastaların idrarlarında da önemli miktarlarda ilacın kendisi atılmaktadır. Bu nedenle antineoplastiklere maruziyet; ilaç tozları ya da sıvı damlacıkların solunum yolu ile ya da deri teması sonucu olabileceği gibi ilacın gıdalar üzerinde (sağlık çalışanlarının gıdaları) istenmeden ağız yolu ile alımı şeklinde olabilmektedir (**Kaynak No: 4, 27, 32, 34**).

Yaklaşık 20 yıl önce antineoplastik ilaçları hazırlayan ve hastalara uygulayan eczacı ve hemşirelerde olası maruziyet riskine dikkat çekilmiştir. Bu ilgi onkoloji kliniklerinde çalışan hemşirelerin idrar örneklerinde mutajenik aktivitenin ve bu ilaçların kendilerindeki (örn; siklofosfamid, sisplatin gibi) düzeylerde artış göstermesi ile daha da artmıştır. Araştırmalar ile siklofosfamid'in deri yolu ile de önemli ölçüde vücuda girebildiği gösterilmiştir. Daha sonra yapılan sitogenetik çalışmalarda, yeterli korunma önlemi almaksızın çalışan onkoloji hemşirelerinde kromozomlardaki yapısal bozuklukların, mutasyonların, kardeş kromatid değişikliklerinin ve mikroçekirdek sıklığındaki artışların gözlenmeye devam etmesi bu konuya olan ilginin devamını sağlamıştır. Ancak antineoplastik ilacın tipi ve miktarı, maruziyet süresi ve yolu, koruyucu önlemlerin alınması ve bireysel farklılıklar gibi diğer faktörler nedeniyle negatif sonuçların elde edildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Diğer bir çalışmada onkoloji kliniğinde 6, 8 ve 18 yıl süreyle klorambusil ile çalışan üç hemşirede karaciğer harabiyeti belirlenmiştir. Bu üç olgu kesin bir sonuca varmak için yetersiz gibi gözükmekte ise de ancak bu veriler bile yüzlerce ve hatta binlerce kez bu ilaçları hazırlayıp veren sağlık personeli için rahatsız edici bir görünüm ortaya çıkarmaktadır. Bazı antineoplastiklerin insanlarda üreme sisteminde riskler yarattığı düşünülmektedir. İlk trimester süresince kemoterapi gören hamilelerde düşükler ya da sakat doğumlar olduğuna ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Finlandiya'da geriye yönelik yapılan iki çalışmada hamileliklerinin ilk trimesterinde başlıca siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin'e maruz

kalan sađlık personelinde sakat dođum ve dűşűk sıklıđının artıřının ۆnemli olduđu gۆsterilmiřtir **(Kaynak No: 3-5, 11, 13-16, 24-26, 28, 29, 31-34, 36)**.

Hastanelerde (klinik ve gűndűz tedavi ۆnitelerinde), ۆzel polikliniklerde antineoplastik ilaçların rutin kullanımına bağlı olarak gerek bilinen ve gerekse yeni ortaya çıkan mesleki tehlikeler giderek ۆnem kazanmaktadır. Bu nedenle 1980'li yıllardan bu yana başta Amerikan Mesleki Gűvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) olmak ۆzere Dűnya'nın pek çok ۆlkesindeki (ۆrn; Almanya, Avustralya, Danimarka, Finlandiya, Hollanda, İngiltere, İrlanda, İsveç, İtalya, Kanada, Norveç, Suudi Arabistan gibi) ilgili kuruluşlar antineoplastiklerin gűvenli kullanılmalarına ilişkin çalışma kılavuzları ya da yۆnetmelikler yayınlamaktadırlar. Ancak bu gűvenli çalışma rehberlerinin uygulanmasında, sağlık çalışanının hastayı anlamsız yere kaygılandırmakla kendi sağlığını koruyarak çalışması arasındaki hassas dengeyi iyi koruyabilmesinin ۆnemli bir nokta olduğu vurgulanmaktadır **(Kaynak No: 2, 4, 10, 17, 20, 27, 35)**.

Ülkemizde antineoplastik ilaçların sağlık çalışanları tarafından gűvenli kullanılıp kullanılmadığını irdeleyen ve 88 hastanede çalışan 791 hemşire ۆzerinde 1996 yılında yapılan çalışmada, antineoplastik ilaçların hazırlanmasının %80 oranında hemşireler tarafından yapıldığı ve yine %86.2 oranında da ilaç uygulamasını hemşirelerin ۆstlendiđi saptanmıştır. Bu çalışmada hemşirelerin sadece %4.3' ۆnűn antineoplastik ilaçları biyolojik gűvenlik kabinlerinde ya da bozuk prematűre kűvۆzlerinden yapılmış kapalı bir ortamda hazırladıkları belirlenmiştir. Bunun yanısıra aynı çalışmada hemşirelerin tek bir ۆnem aldıklarını belirtmeleri (%60.5) ve en yaygın olarak da eldiven kullandıkları, dۆrt ۆnlemin bir arada kullanılma (gۆzlűk, eldiven, maske ve ۆnlűk) oranının ise %5.4 olduğu saptanmıştır **(Kaynak No: 22)**. Nitekim Ankara İlini kapsayan hastanelerde yapılan biyoizleme çalışmalarında, yeterli gűvenlik ۆnlemleri almaksızın çalışan onkoloji hemşirelerinin idrar ۆrneklelerinde karsinojenik ve mutajenik bileşiklere maruziyetin non-spesifik gۆstergesi olan tiyoeter bileşiklerinin atılımının arttığı, periferal lenfosit ۆrneklelerinde DNA hasarının gۆstergesi olan kromozomal yapı bozukluklarının, kardeş kromatid değişikliği, mikroçekirdek sıklığı ve tek sarmal kırıkları sıklığının arttığı gۆsterilmiřtir **(Kaynak No: 6, 9, 30, 38)**. Bu çalışmalardan birisinde onkoloji hemşirelerinin idrar ۆrneklelerinde 0.02-9.14 µg/24 saat arasında değişen miktarlarda siklofosfamid tespit edilmiştir **(Kaynak No: 8)**. Bu siklofosfamid dűzeylerinin mesleki maruziyete bağlı olarak ortaya çıktığı sۆylenebilir. Siklofosfamid dışında diğer ilaçları kullananlarda da idrar siklofosfamid atılımı tespit edilmiştir. Bu durum siklofosfamid kullanımı dışında muhtemel diğer faktۆrlerin olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, ۆlkemizde antineoplastiklerle uğraşan sağlık alışanlarında yapılan araştırmalar, mesleki maruziyete bağlı (en az bir antineoplastik ilaca maruziyeti saptanan) genotoksik bir hasar oluştuğunu ve çalışma kapsamına alınan hastanelerde antineoplastikleri kullanma pratiklerinin mesleki maruziyeti ۆnlemeye yeterli olmadığını ortaya koymaktadır.

ANTINEOPLASTİK (SİTOTOKSİK) İLAÇLARLA GÜVENLİ ÇALIŞMA REHBERİ

AMAÇ:

Bu Rehberin amacı; antineoplastik (sitotoksik) ilaçların hazırlanması, depolanması, hastaya verilmesi ve atıklarının elden çıkarılmasına ilişkin kuralları belirlemek, sağlık çalışanlarının sağlık ve güvenliğini sağlayacak önerileri sunmaktır.

KAPSAM:

Bu Rehber; antineoplastik (sitotoksik) olarak kabul edilen ilaçların hazırlandığı, kullanıldığı ve atıkların elden çıkarıldığı hastanelerde klinik ve gündüz tedavi ünitelerinde, özel polikliniklerde ya da evlerde gerek bu ilaçların çevreye yayılmasını önlemek ve gerekse bu işle uğraşan sağlık çalışanlarının ve hasta yakınlarının maruziyetlerini azaltmak için güvenli çalışma koşullarını, gerekli araç ve gereçlerin sahip olması gereken özellikleri ve koruyucu önlemlerin yeterliliğine ilişkin tedbirleri kapsar.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçların Hazırlanması Sırasında Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri

1.1. İlaç Hazırlama Ortamı

1.1.1 Sitotoksik ilaçlar Biyolojik Güvenlik Kabinin olduğu, penceresi olan, aydınlık, başka bir amaçla kullanılmayan ayrı bir odada hazırlanmalıdır.

1.1.2. Hazırlama ortamı dışarıya açık, havalandırması olan bir yer olmalıdır.

1.1.3. Sitotoksik ilaçlar, büyük miktarlarda sitotoksik ilaç tedavisi uygulayan ünite ve hastanelerde, merkezi sitotoksik ilaç hazırlama birimlerinde dikey hava akımlı kabinlerde eczacı ya da bu alanda eğitilmiş hemşireler tarafından hazırlanmalıdır. Daha küçük merkezlerde ise korunma önlemleri şu şekilde derecelendirilmelidir.

1.1.3.a. **İleri Düzey Korunma Önlemleri:** Tüm sitotoksiklerin belli bir merkezde hazırlandığı laminar dikey akımlı kabinin bulunduğu ideal bir ortam (merkezi ilaç hazırlama birimi).

1.1.3.b. **Orta düzey Korunma Önlemleri:** Personelin bir siperle korunduğu çalışma ortamını içeren izole bir oda.

1.1.3.c. **Minimal Düzey Korunma Önlemleri:** Personelin kişisel koruyucu önlemleri (gömlük, maske, gözlük, eldiven) maksimum düzeyde alarak korunduğu havalandırılmalı bir oda.

1.1.4. Kabini olmayan özel klinikler ve evde ilaç uygulamalarında ilaç, merkezi ilaç hazırlama birimlerinin bulunduğu sağlık kurumlarında hazırlandıktan sonra, gerekli önlemler alınarak uygulanmalıdır.

1.1.5. Diğer sağlık personelinin ortamla temasını en aza indirmek ve ilaç hazırlayan personelin dikkatinin dağılmasını önlemek için dış ortamla temasın az olacağı biçimde düzenlenmelidir. Bunun için diafon sistemi kurulabilir.

1.1.6. Hazırlık alanında yeme, içme, sigara içme, ciklet çiğneme ve makyaj yapma gibi sindirim yoluyla maruziyeti arttıracak işlemlerden kaçınılmalıdır ve hiçbir şekilde yiyecek bulundurulmamalıdır.

1.1.7. Hazırlama ortamı depo ya da başka amaçlarla kullanılmamalıdır.

1.1.8. Hazırlama ortamında ilaç dökülmesi ya da kazalar gibi acil durumlarda yapılması gereken işlemler, çalışanların görebileceği bir yere asılmalıdır.

1.1. Biyolojik Güvenlik Kabini

1.2.1. İlaç hazırlığı havayı dışarı veren ve geriye hava dönüşü olmayan Sınıf 2 Tip B Biyolojik Güvenlik Kabini ya da Sınıf 3 kabinde hazırlanmalıdır. Kabinlerin özellikleri Ek 2'de verilmiştir.

1.2.2. Kabinlerin bakım sözleşmeleri, kabinin yeri değiştiğinde, teknik sorun çıktığında ve her 6 ayda bir, teknik bakımı yapılacak şekilde düzenlenmelidir.

1.2.3. Kabinler 24 saat çalışır durumda olmalıdır.

1.2.4. Kabinlerin temizliği imalatçının önerilerine göre ya da konu ile ilgili eğitim almış kişiler tarafından yapılmalıdır.

1.2.5. Yüzeyler su ve deterjanla temizlenmelidir.

1.2.6. Yüzey temizliğinde kuvaterner amonyumlu temizleyiciler, alkol ve germisidal preparatlar kullanılmamalıdır. HEPA (high-efficiency particulate air) filtrelerinde risk oluşturması nedeni ile sprey temizleyiciler kullanılmamalıdır.

1.2.7. Temizlik sırasında, dökülmelerde kullanılanlara benzer kişisel koruyucu araçlar giyilmelidir (Bölüm 5'e bakınız.).

1.2. Kişisel Koruyucu Araçlar

1.3.1. İlaç hazırlığında kemoterapi eldiveni, gömleği, yüzü ve gözü koruyacak kemoterapi maskesi ve koruyucu gözlük kullanılmalıdır. Kişisel koruyucu araçların özellikleri Ek 2'de verilmiştir.

1.3.2. İlaçların hazırlanması sırasında kullanılan tüm önlük, eldiven ve ilaçla kontamine olmuş araç gereçler "atıkların yok edilmesi" (Bölüm 3) başlığı altında belirtildiği gibi yok edilmelidir.

1.3. Hazırlık Sırasında Kullanılan Araç-Gereçler

1.4.1. Biyolojik Güvenlik Kabinleri içinde üst tarafı emici altı plastik olup, geçirgen olmayan örtü kullanılmalıdır.

1.4.2. Gün bitiminde ya da herhangi bir dökülme durumunda örtü değiştirilmelidir.

1.4.3. İlaç hazırlığında luer-lock enjektörler (kilitli enjektör sistemi) kullanılmalıdır.

1.4.4. Büyük enjektörler ve bu enjektörlere uygun kalın iğneler kullanılmalıdır. Bunlar Ek 2'de belirtilmiştir.

1.4.5. Hazırlama ortamında sızdırmaya dayanıklı, nem geçirmez, normal çalışma sırasında yırtılma ve patlamayı önleyecek kadar dirençli, üzerinde "Uluslararası Klinik Atıklar" amblemini taşıyan, atığın özelliğine göre değişik renkli, güvenli kapatılabilir, plastik, 50 lt hacminde biriktirme kapları (**Ç.B, Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği**) bulundurulmalıdır.

1.4.6. Kabin içinde kullanılan iğnelerin atılabilmesi için "*Kemoterapi Atık Kutusu*" bulundurulmalıdır.

İKİNCİ BÖLÜM

2. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçların Uygulanması Sırasında Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri

2.1. Uygulama Sırasında Maruziyet Riskleri

2.1.1. İlaç uygulaması sırasında sağlık çalışanları çeşitli durumlarda maruziyet yönünden risk altındadır. Bunlar:

2.1.2. Serum gidişinde bir engel olması durumunda bu engelin giderilmesi sırasında,

2.1.3. Şişe, minibag ya da set değiştirme sırasında,

2.1.4. Enjektör ya da set takma sırasında,

2.1.5. Kullanılan set ya da enjektörlerin hasarlı çıkması durumunda,

2.1.6. Kesicilerle yaralanma durumu da olası maruziyet riskidir.

2.1.7. Kemoterapi uygulamasının konuyla ilgili eğitim almamış sağlık personeli tarafından yapılması.

2.2. Kişisel Koruyucu Araçlar

2.2.1. İlaç uygulama sırasında gömlek, pudrasız lateks eldiven, koruyucu gözlük ve aerosol ilaçlara özgül kemoterapi maskesi kullanılmalıdır. Malzemelerin özellikleri Ek 2'de verilmiştir.

2.2.2. Uygulama sırasında herhangi bir dökülmeye çevrenin kontaminasyonunu önlemek için uygulama alanında altları geçirgen olmayan, sıvıyı emici örtüler kullanılmalıdır.

2.2.3. Koruyucu gözlükler deterjanla temizlenerek bol su ile çok iyi durulanmalıdır.

2.2.4. Uygulama alanlarında deri ve göze ilaç sıçraması durumunda temizlemek için acil setler bulundurulmalı ve konu ile ilgili yapılacak işlemler çalışanların görebileceği bir yere asılmalıdır.

2.2.5. İlaçla kontamine olmuş araç-gerecin atılabilmesi için uygun yerlerde kemoterapi atık kutuları bulundurulmalıdır.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. Atıkların Yok Edilmesi Sırasında Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri

3.1. Kullanılmış eldiven, gömlek ve diğer atık materyaller madde 1.4'de tanımlanan plastik torbalara koyulmalıdır.

3.2. Kullanılan iğneler atılırken, kılıfına geçirilmeye çalışılmamalıdır.

3.3. Kontamine iğne, enjektör ve kesici-delici özellikte olan atık maddeler kemoterapi atık kutusuna konmadan önce kesici-delici maddelere dayanıklı kaplara konulmalıdır.

3.4. Atık kutularının üzerinde "Kemoterapi Atık Kutusu" etiketi olmalıdır.

3.5. İlaçların hazırlandığı ve uygulandığı alanlarda ulaşılabilecek uygun yerlere atık kutuları koyulmalıdır.

3.6. Antineoplastikli atıkların bulunduğu çöp torbaları, tıbbi atık torbalarından farklı bir uyarı işareti ile etiketlenmelidir.

3.7. Antineoplastikli atıklar, yok edilmesi için belediye ilgililerine teslim edilmelidir.

3.8. Atıklar teslim edilinceye kadar kapalı ve güvenli bir alanda tutulmalıdır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. Vücut Sıvıları ve Atıkları ile Kontaminasyonla Maruziyet Durumları

4.1. Alınacak Önlemler

4.1.1. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçlara maruziyette güvenli doz sınırı olmadığından her türlü maruziyet risk olarak kabul edilmelidir.

4.1.2. Tüm sağlık personeli vücut sıvıları ve atıkları ile yapılan her türlü işlemde (idrar, kan analizi, torasentez, parasentez) koruyucu önlem almalıdır.

4.1.3. Antineoplastik (Sitotoksik) ajanların vücuttan atılma süresi ilaca ve kişiye göre değişmekle birlikte genel olarak 48 saatlik bir süre kabul edilmektedir:

4.1.3.a. Antineoplastik (Sitotoksik) ajanların çoğu uygulamadan sonraki 48 saat içinde tamamen idrar yolu ile atılır.

4.1.3.b. Antineoplastik (Sitotoksik) ajanların çoğu uygulamadan sonraki 7 gün içinde tamamen gaita ile atılır.

4.1.4. Vücut sıvıları ile ilgili işlemlerde tüm sağlık personeli ve hastaya bakım veren bireyler eldiven, gömlek giymeli ve gözlük takmalıdır.

4.1.5. Vücut atıklarını tamamen uzaklaştırmak için tuvalet sifonu iki kez çekilmelidir. Sifon olmayan yerlerde bol su dökülmelidir.

4.1.6. İlaç uygulaması yapılan hasta ve hastaya bakım veren bireyler evde almaları gereken önlemler konusunda bilgilendirilmelidir.

BEŞİNCİ BÖLÜM

5. Kaza ve Dökülmelerde Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri

Kurumun sağlık ve güvenlik programları içinde antineoplastik ilaçların kaza ile dökülmesi durumunda alınması gerekli önlemler yer almalı ve kaza ile dökülmelerde uygun işlemler konusunda eğitim almış personel tarafından hemen temizlik yapılmalıdır.

5.1. Personele Bulaşma Durumu

5.1.1. Ek 2'de verilen dökülme seti kullanılmalıdır.

5.1.2. Eldiven ve önlük hemen çıkarılmalıdır.

5.1.3. Etkilenen deri sabun ve bol suyla yıkanmalıdır.

5.1.4. Etkilenen göz musluk altında bol su ile ya da izotonik yıkama solüsyonuyla (% 0.9 luk NaCl) en az 15 dakika süre ile yıkanmalıdır.

5.1.5. Maruziyet durumu, çalışanların tıbbi kayıtlarına kaydedilmelidir.

5.2. Az Miktarda Dökülmelerin Temizlenmesi

5.2.1. Ek 2'de verilen dökülme seti kullanılmalıdır.

5.2.2. 5 ml'den az dökülmelerde temizleme işlemi önlük, eldiven ve gözlük kullanılarak yapılmalıdır.

5.2.3. Dökülen sıvı ilaçlar emici örtü ile toz ilaçlar ıslak emici örtülerle silinerek temizlenmelidir.

5.2.4. Kırılmış cam parçaları küçük bir kürek yardımı ile toplanarak kesici araç-gerecin atıldığı atık kutularına atılmalıdır.

5.2.5. Kontamine olmuş, yeniden kullanılabilir nitelikteki araçlar uygun şekilde temizlendikten sonra tekrar kullanılabilir.

5.3. Fazla Miktarda Dökülmelerin Temizlenmesi

5.3.1. Ek 2'de verilen dökülme seti kullanılmalıdır.

5.3.2. 5 ml'den fazla dökülmelerde emici bezler kullanılmalı ve alan izole edilmelidir.

5.3.3. Toz içerikli dökülmelerin temizliğinde ıslak bez ya da havlu kullanılmalıdır.

5.3.4. Tüm kontamine yüzeyler deterjan ve su ile üç kez temizlenmelidir.

5.3.5. Tüm kontamine emici bezler ve diğer materyaller, kemoterapi atık kutusuna atılmalıdır.

5.4. Biyolojik Güvenlik Kabinlerinde Dökülmelerde Kabinin Temizlenmesi

5.4.1. Ek 2'de verilen dökülme seti kullanılmalıdır.

5.4.2. Madde 5.2 ve 5.3' teki gibi temizleme yapılmalıdır.

5.4.3. 150 ml ya da daha fazla dökülmelerde dökülen alan temizlendikten sonra kabinin tüm yüzeylerinin temizlenmesi gerekmektedir.

5.4.4. Hepa filtrelelere bulaşma olmuşsa, eğitimli personel tarafından temizliği yapılan kadar ya da filtrenin değiştirilmesi gerekiyorsa filtre değiştirilene kadar kabin kullanılmamalıdır.

5.5. Dökülmelerde Kullanılacak Malzemeler

5.5.1. Kaza ve dökülmelerde kullanılacak malzemeler Ek 2'de verilmiştir.

5.5.2. Bu malzemelerin hazırlama ve uygulama alanlarında hazır bir şekilde ulaşılabilir yerlerde bulunması gerekmektedir.

ALTINCI BÖLÜM

6. Depolama ve Taşıma Sırasında Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri

6.1. Depolama

6.1.1. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçların bulunduğu alanlara girişler yetkili personelle sınırlı tutulmalıdır.

6.1.2. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçlar listesi, bu ilaçların dökülme ve kaza ile temasında acil uygulamalara ilişkin bilgilerin yer aldığı rehber çalışanlar tarafından görülebilen yerlere asılmalıdır.

6.2. Taşıma

6.2.1. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçlar hazırlandıktan sonra uygulama alanına götürülürken, temiz plastik torbaların içine yerleştirilerek güvenli bir şekilde kapatılmalı ve yırtılması engellenecek şekilde taşınmalıdır.

6.2.2. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçları taşımadan görevli personel dökülmelerde, bulaşmış alanın işaretlenmesi ve yardım çağırma gibi konularda eğitim almış olmalıdır.

YEDİNCİ BÖLÜM

7. Tıbbi İzlem

7.1. Antineoplastik (Sitotoksik) ilaçlarla çalışma ile ilgili sağlık etkilerinin tanı ve kontrolü için işe yerleştirilmeden önce, çalışırken, periyodik olarak yılda ya da iki yılda bir akut maruziyet durumlarında ve işten çıkışlarda tıbbi değerlendirme yapılmalı ve bunların kaydı tutulmalıdır.

7.2. Tıbbi izlem, öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, kan üre nitrojen (BUN) ve idrar analizini içermelidir.

7.3. Ani maruz kalmalarda, ilaç dökülmelerinde belirtilen (Bölüm 5) önlem ve işlemler yapıldıktan sonra, personel fizik muayeneden geçirilerek gerekli bilgiler personelin tıbbi dosyasına kayıt edilmelidir.

7.4. Gebelik, emzirme ve çocuk sahibi olmak için tedavi gören personel bu süre içinde farklı bir ortamda çalıştırılmalıdır.

SEKİZİNCİ BÖLÜM

8. Çalışanın Bilgilendirilmesi ve Eğitimi

8.1. Personel işe başladığında antineoplastik (sitotoksik) ilaçların zararlı etkileri, alınması gerekli güvenlik önlemleri ve hastane politika-prosedürleri konularında eğitilmelidir.

8.2. Eğitimlerin kaydı tutulmalıdır.

8.3. Eğitim içeriği teorik ve uygulamalı olarak verilmeli ve öncelikle aşağıdaki temel konuları içermelidir:

8.3.1. Kemoterapinin Temel İlkeleri

8.3.2. Kemoterapi Hazırlığı ve Uygulaması Süresince Korunma ve Güvenlik Önlemleri

8.3.3. Kemoterapi Uygulaması (Tedavi öncesi değerlendirme, kemoterapi hazırlığı, taşınması ve depolanması, damar yoluna giriş araçları, ekstrevasyasyon, hipersensitivite ve allerjik reaksiyonların kontrolü)

8.3.4. Kemoterapiye Bağlı Semptomların Yönetimi ve Bakımı

8.3.5. Hasta ve Ailenin Eğitimi

EKLER

EK-1 :Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçların Listesi

Alkilleyici Ajanlar

Busulfan

Dakarbazin

Estramustinfosfat sodyum

Fotemustine

İfosamid

Karboplatin

Karmustin

Klorambusil
Klornafazin
Lomustin(CCNU)
Mekloretamin hidroklorür (Azot Hardalı)
Melfalan
Mileran
Siklofosfamid
Sisplatin
Streptozosin
Teosulfan
Tiotepa
Urasil Hardalı

Antimetabolitler

Azotioprim
Fludarabin
Fluorourasil
Merkaptopürin
Metotreksat
Procarbazin
Sitosin arabinosid (Sitarabin)
Tioguanin

Antibiyotikler

Adriamisin(Doksorubisin)
Bleomisin
Daktinomisin (Aktinomisin D)
Daunorubisin
Epirubisin
İdarubisin
Mitomisin C

Mitotik İnhibitörler

Etoposid
Vinkristin
Vinblastin
Vinerolbin

Diğerleri

Aldeslökin
Amifostin
Aminoglutetimid
Asparaginaz
Dietilstilbestrol
Doksetaksel

Etinil Estradiol
Gemsitabin
Hidroksiüre
İnterferon alfa
İrinotekan HCl trihidrat
Medroksiprogesteron
Megestrol
Mitoksantron
Paklitaksel
Tamoksifen
Topotekan
Tretinoin

Bu liste tam bir liste olmayıp, belli aralıklarla güncelleştirilmelidir.

EK-2: Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçların Hazırlanması ve Uygulanması Sırasında Kullanılan Malzemelerin Özellikleri

1. Biyolojik Güvenlik Kabini

- İlaç hazırlamada Sınıf II Tip B ya da Sınıf III Biyolojik Güvenlik Kabinleri tercih edilmelidir.
- Sınıf II Tip B Kabinler hepa filtreli ve negatif basınçlıdır. Dışarı atılan hava geri dönmez.
- Sınıf III kabinler negatif basınç altındadır. Havanın hepsi hepa ile filtre edilir.
- Her iki kabin de kabin içi havayı dışarıya verdikten sonra geriye hava dönüşü olmadığı için önerilmektedir.
- Diğer kabinlerde geriye hava dönüşü olduğu için ve havanın geri geldiği yol kontamine olduğundan, koruyucu özelliği olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir.

2. Eldivenler

- Antineoplastik (Sitostatik) ilaçların hazırlanması sırasında pudrasız ve lateks olan, normal cerrahi eldivenlerden daha kalın kemoterapi eldivenleri (3-4 mm ya da daha kalın) kullanılmalıdır.
- Pudranın geçirgenliği artırdığı saptandığından uygulamada pudrasız lateks eldivenler kullanılmalıdır
- Eldivenlerde geçirgenlik süre ile bağlantılı olarak arttığından eldivenler saat başı ve ilaç bulaştığında ya da yırtıldığında mutlaka değiştirilmelidir.
- Uygun kalınlıkta kemoterapi eldiveni olmadığı zaman pudrasız çift lateks eldiven kullanılabilir.
- Latekse allerjisi olan personel alta nitril ya da lateks içeriği olmayan bir eldiven giydikten sonra üstüne lateks eldiven giymelidir.
- Eldivenlerin iç tarafı kullanılan malzemeyi rahat tutabilecek şekilde pürtüklü olmalı, çok düz olmamalıdır.

3. Gömlekler

- Koruyucu, atılabilir gömlekler, pamuklu ve sıvı geçirmeyen özellikte uzun kollu, kol manşetleri elastik ya da örgü şeklinde olmalıdır.
- Yapılan çalışmalar yüksek dansiteli polietilen lifli gömleklerin, sitotoksik ilaçların hava yolu ile ya da dökülme durumunda daha fazla koruyucu olduğunu göstermiştir.
- Standart laboratuvar gömlekleri ya da diğer materyallerden yapılmış gömlekler giyilmemelidir.
- Gömlek mesai bitiminde ya da kirlendiğinde atılmalıdır.

4. Koruyucu Maske

- Solunum yolu ile kontaminasyonu önlemek için normal tıbbi maskelerde daha kalın ve yüzün daha geniş bir kısmını örtecek şekilde olmalıdır.
- Cerrahi maske bu özellikleri taşımamaktadır.

5. Koruyucu Gözlük

- Normal gözlüklerden farklı olarak gözün yan taraflarını da koruyacak biçimde olmalıdır.

6. Kemoterapi Atık Kutusu

- Bulunulan ortamla temasın en aza indirildiği, kapalı sistem atık kutuları tercih edilmelidir.

7. Emici Örtüler

- Sıvı emici özelliği olan ancak alt tarafa sıvıyı geçirmeyen özellikte olmalıdır.

7. Kalın İğne ve Luer-lock Enjektörler

- Hazırlama işleminin çabuk olabilmesi için 18 No'lu kalın iğneler kullanılabilir.
- Toz halindeki ilaç fazla miktarda serumla dilüe edilmesi gerekiyorsa tek bir enjektör kullanılarak dilüe edebilmek için 20 cc'lik ya da 50 cc'lik enjektörler kullanılabilir.
- İğne ile enjektör arasındaki bağlantının güvenilir olması için luer-lock enjektörler kullanılmalıdır.

8. Dökülmelerde kullanılacak malzemeler (Dökülme Acil Seti)

- İki çift eldiven,
- Koruyucu atılabilir önlükler,
- Koruyucu gözlük,
- Dökülme işareti,
- Ayakkabı kılıfı (galoş),
- Emici 2 örtü (12x12 cm), 250 ml-1 litre kadar dökülmeler için geniş örtüler,
- Cam kırıkları toplamak için küçük bir kürek ve küçük bir fırça ya da süpürge,
- İki büyük, zararlı ilaç atık torbası,
- Hazırlama ve uygulama alanlarının yakınında, ulaşılabilecek bir yerde sıvı deterjan bulundurulmalıdır.
- Tekrar kullanılabilen malzemeler deterjanlı suyla iyice yıkanıp durulandıktan sonra kullanılmalıdır.
- Bu malzemelerin hepsi bir arada ilgili personelin kolay ulaşabileceği uygun yerlerde bulundurulmalıdır.

10. Biyolojik Güvenlik Kabinlerinin Sınıflandırılması

Sınıf II B tipi ya da Sınıf III kabinleri kabin içindeki havayı dışarı verdiklerinden, çalışan kişiyi koruyucu olmaları nedeniyle antineoplastik ajanların hazırlığında kullanılması önerilmektedir. Aşağıda Sınıf II ve Sınıf III kabinlerine yönelik bilgi verilmiştir;

Sınıf II: Başlıca dört tip Sınıf II Biyolojik Güvenlik Kabini bulunmaktadır. Bu kabinlerde aşağı doğru hava akışı vardır ve HEPA filtreleri bulunmaktadır. Bu kabinler, kabin içindeki havanın yeniden dolaşım miktarına göre, kabin içindeki havanın oda içine ya da dış atmosfere atılmasına göre, pozitif ya da negatif basınçla boruları bulaştırmasına göre farklılaşmaktadır. Aşağıda bu kabinlerin dört tipi tanımlanmaktadır:

- A tipi kabinler: kabin havasının yaklaşık %70'ini HEPA filtresi aracılığıyla tekrar kabin içine geri döndürmekte, geri kalanı HEPA ile filtre edildikten sonra hazırlanan oda içine atılmaktadır. Bulaşmış borular pozitif basınç altındadır.

- B1 tipi kabinler: yüksek hava akımına sahiptir. Kabindeki havanın %30'u geri dönüşlüdür, geri kalanı HEPA ile filtre edildikten sonra dışarı atılır. Biyolojik olarak kirlenmiş tüm yollar negatif basınç altındadır ya da negatif basınç ile çevrilidir.

- B2 tipi kabin sistemleri: kabin içindeki hava HEPA ile filtre edildikten sonra, kabin ya da oda içine geri dönüş olmadan havanın hepsi dışarı atılır. Havanın geri dönüşü olmaması dışında diğer özellikleri B1'e benzer.

- B3 kabinleri: kabindeki havanın yaklaşık %70'nin geri dönüşlü olması nedeniyle A tipi kabinlere benzer. Ancak geri kalan %30'u negatif basınç altında dışarıya ve borulara yollar.

Sınıf III: Bu kabinler, tamamen gaz çıkışına kapalı yapılmıştır. Tüm kabin negatif basınç altındadır ve tüm çalışmalar eldiven takılarak yapılır. Havanın hepsi HEPA ile filtre edilir.

Dikey (vertikal) hava akımlı biyolojik güvenlik kabinleri tercih edilmelidir. Yatay (horizontal) hava akımlı biyolojik güvenlik kabinleri filtre edilen havayı çalışma alanına geri vermesi nedeniyle antineoplastik ilaç hazırlama da kullanılmamalıdır.

EK-3: TERİMLER SÖZLÜĞÜ

Antineoplastik: Malign neoplazmaları ortadan kaldırmak için kullanılan kimyasal bileşikler (ilaçlar).

Genotoksik: Genetik materyalde (DNA) hasar oluşması. Böyle bir hasar mutojenik ve/veya karsinogenik olabilir.

Germisid: Mikropları yok eden, antiseptik.

Güvenli Çalışma: Antineoplastik ilaçların hazırlanması, depolanması, taşınması, hastaya verilmesi ve atıkların elden çıkarılmalarına ilişkin alınması gerekli tüm önlemler.

Kanserojenik Etki: Kimyasal, fiziksel ya da biyolojik etkenler ile malign neoplazma sıklığının artması.

Kardiyotoksik Etki: Kalp hücrelerinde hasar oluşması.

Klastojenik Etki: Kromozom kırılması ve/veya buna bağlı olarak kromozom parçalarındaki kayıp, artma ya da düzensizliklerin olması.

Kemoterapi: Kimyasal bileşikler yardımıyla hastalık tedavisi, ilk olarak bu terim hastaya zarar vermeden hastalık etkenini etkileyen kimyasal bileşiklerin uygulanmasında kullanılmıştır. Sıklıkla ilaçlar (kimyasal bileşikler) ile malign hücrelerin büyümelerini durdurma ya da tersine çevirme işlemi için de kullanılmaktadır.

Mutojenik Etki: Fiziksel, kimyasal ya da biyolojik etkenlerin genetik materyalde kalıcı değişiklikleri (mutasyon) indüklemesi. Mutojenik etki üreme hücrelerinde ya da somatik hücrelerde olabilir.

Nefrotoksik Etki: Böbrek hücrelerinde hasar oluşması.

Pulmoner Toksik Etki: Solunum sistemi hücrelerinde hasar oluşması.

Sağlık Çalışanı: Antineoplastik ilaçların hazırlanması, depolanması, taşınması, hastaya verilmesi ve atıkların elden çıkarılmalarında görevli olan her birey.

Sitotoksik: Hücre yapısı ya da fonksiyonunda hasar oluşturan kimyasal bileşik, sıklıkla bölünmekte olan hücreleri selektif olarak ortadan kaldırmak için kullanılan antineoplastik ilaçları tanımlamak içinde kullanılır.

Teratojenik Etki: Hamilelik döneminin herhangi bir aralığında indüklenip ve doğumda ya da postneonatal dönemde ortaya çıkan morfolojik, biyokimyasal ya da davranışsal anomali oluşması.

Ürotoksik Etki: Üriner sistem hücrelerinde hasar oluşması.

KAYNAKLAR:

1. Abacıoğlu, N., Onursal, E., Hatunoğlu, K., Abacıoğlu, H.: **Türkiye Tıbbi ilaç Rehberi**, Güncel Farmalist 2002, Palme Yayıncılık, 8.Baskı, Ankara,2002.
2. Al-Ghamdi, M.S., Al-Mustafa, Z.H.: **The handling of anticancer drugs in Riyadh and the Eastern Province.** Ann.Saudi Med., 17(2), 257-59, 1997.
3. Anwar, W.A., Salama, S.I., El Serafy, M.M., Hemida, S.A., Hafez, A.S.: **Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs.** Mutagenesis, 9, 315-17, 1994.
4. American Society of Hospital Pharmacists. **ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs**,1996.
5. Anderson, R.W., Puckett, W.H., Dana, W, J., Nguyen, T.V., Theiss, J.C., Mattney, T.S.: **Risk of handling injectable antineoplastic agents.** Am.J.Hosp.Pharm., 39, 1881-87, 1982.
6. Bayhan, A., Burgaz, S., Karakaya, A.E.: **Urinary thioether excretion in nurses at an oncologic department.** J.Clin.Pharm.Therap., 12, 303-6, 1987.
7. Burgaz, S., Özdamar, Y. N., Karakaya, A. E.:**A signal assay for the detection of genotoxic compounds: Application on the of cancer patients on chemotherapy and of nurses handling cytotoxic drugs.** Human Toxicol., 7, 557-60, 1988.
8. Burgaz, S., Karahalil, B., Bayrak, P., Taşkın, L., Yavuzaslan, F., Bökesoy, I., Anzion, R.B.M., Bos, R.P., Platin, N: **Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics.** Mutat.Res., 439, 97-104, 1999.
9. Burgaz, S., Karahalil, B., Canlı, Z., Terzioğlu, F., Ançel, G., Anzion, R.B.M., Bos, R., Hüttner, E.: **Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations.** Human. Exp. Toxicol., 21(3), baskıda, 2002.
10. Directorate of Labour Inspection: **Guidelines concerning the handling of cytostatic agents**,Oslo, Norway, 1980.
11. Ensslin, A.S., Huber, R., Pethran, A., Römmelt, H., Schierl, R., Kulka, U., Fruhmann, G.: **Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies.** Int. Arch.Occup.Environ. Health , 70, 205-8, 1997.
12. Fırat, D., Haytan, M.D.: **Cancer Statistics in Turkey and in the World, 1990-92**, Turkish Association for Cancer Research and Control, 1st Ed., İz Matbaacılık, Ankara, 1995.
13. Fuchs, J., Hengstler, J.G., Jung, D., Hiltl, G., Konietzko, J., Oesch, F.:**DNA damage in nurses handling antineoplastic agents.** Mutat.Res., 342, 17-23, 1995.
14. Fucic, A., Jazbec, A., Mijic, A, Seso-Simic, D., Tomek, R.: **Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs.** Mutat.Res., 416, 59-66, 1998.

15. Grummt, T., Grummt, H.J., Schott, G.: **Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs.** Mutat.Res., 302, 19-24, 1993.
16. Hirst, M., Tse, S., Mills, D.G., Levin.: **Occupational exposure to cyclophosphamide.** Lancet, January 28, 186-88, 1984.
17. **HMSO: Precautions for the safe handling of cytotoxic drugs**, London, Her Majesty's Stationery Office (Guidance Note MS21), 1983.
18. International Agency for Research on Cancer., **IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Some antineoplastic and immunosuppressive Agents.** Vol. 26. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1981 .
19. International Agency for Research on Cancer., **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-Overall Evaluations of Carcinogenicity:An updating of IARC Monographs**, Volumes 1 to 42, Supplement 7, Lyon, 1987.
20. Irish Association for Nurses in Oncology: **Guidelines for the safe handling and administration of cytotoxic drugs**, Dublin, 1990.
21. Kasuba, V., Rozgaj, R., Garaj-Vrhovac, V.: **Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs.** J.Appl.Toxicol., 19(6), 401-4, 1999.
22. Kubilay, G., Fesci, H., Erdem, Y., Yurtsever, S., Kutlutürkan, S., Güner, P., Platin, N.: **Kemoterapi hazırlayan ve uygulayan hemşirelere ilişkin durum değerlendirmesi.** Onkoloji Hemşireliği Derneği Bülteni, 6, 7-15, 1997.
23. Macek, C.: **Hospital personnel who handle anticancer drugs may face risks.** JAMA, 247, 11-12, 1982.
24. Machado-Santelli, G.M., Cerqueira, E.M., Oliveira, C.T., **De Braganca Pereira, A. A.: Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs.** Mutat.Res., 322, 203-208, 1994.
25. Newman, M.A., Valanis, B.G., Schoeny, R.S., Que Hee, S.: **Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses.** Am.J. Public Health, 84, 852-55, 1994.
26. Norppa, H., Sorsa, M., Vainio, H., Gröhn, P., Heinonen, E., Holsti, L., Nordman, E.: **Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs.** Scand.J.Work Environ.Health, 6, 299-301, 1980.
27. **Occupational Health and Safety Administration**, OSHA Instruction TED 1.15. Directorate of Technical Support. Controlling Occupational exposure to Hazardous Drugs., March 2001.
28. Oestreicher, U., Stephan, G., Glatzel, M.: **Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers.** Mutat.Res., 242, 271-77, 1990.
29. Pohlova, H., Cerna, M., Rössner, P.: **Chromosomal aberration, SCE and urine mutagenicity in workers occupationally exposed to cytostatic drugs.** Mutat. Res., 174, 213-17, 1986.
30. Şardaş, S., Gök, S., Karakaya, A. E.: **Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs.** Toxicol.Lett., 55, 11-15, 1991.
31. Sarto, F., Trevisan, A., Tomanin, R., Canova, A., Fiorentino, M.: **Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs.** Am.J.Ind.Med., 18, 689-95, 1990.
32. Sessink, P.J.M., Boer, K. A., Scheefhals, A.P.H., Anzion, R.B.M., Bos, R.P.: **Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and iphosphamide in urine of exposed workers.** Int.Arch.Occup. Environ. Health, 64, 105-12, 1992.
33. Sessink, P.J.M., Cerna, M., Rössner, P., Pastorkova, A., Bavarova ,H., Frankova, K, Anzion, R.B.M., Bos, R.P.: **Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents,** Mutat.Res. 309, 193-199, 1994.
34. Sessink, P.J.M., van de Kerkhof, M.C.A., Anzion, R.B.M, Noordheek, J., Bos, R.P.: **Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by**

determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians : Is skin absorption an important exposure route?, Arch. Environ. Health 49, 165-169, 1994.

35. Skov T. Handling antineoplastic drugs in the European Community countries. Eur.J. Cancer Prev., 2, 43-6, 1993.

36. Sorsa, M., Pyy, L., Salomaa, S., Nylund, L., Yager, J.W.: **Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals.** Mutat.Res., 204, 465-79, 1988.

37. Steven, K.R.: **Safe handling of cytotoxic drugs in home chemotherapy.** Semin. Oncol. Nurs., 5 (Suppl 1), 15-20, 1989.

38. Ündeğer Ü, Başaran N, Kars A, Güç D.: **Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay.** Mutat.Res., 439, 277-85, 1999.