



TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

ONKOLOJİ HEMŞİRELERİNDE SİTOSTATİK
ANTİKANSER İLAÇLARA MESLEKİ
MARUZİYETİN İNCELENMESİ VE DNA
HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PROJE NO. SBAG-AYD-197

V

2001-2

51

Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu

Health Sciences Research Committee

**ONKOLOJİ HEMŞİRELERİNDE SİTOSTATİK
ANTİKANSER İLAÇLARA MESLEKİ
MARUZİYETİN İNCELENMESİ VE DNA
HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

PROJE NO. SBAG-AYD-197

V

2001-2

51

1-21 Ek1

**PROF.DR. NURGÜN PLATİN
PROF.DR. SEMA BURGAZ
PROF.DR. İŞİK BÖKESÖY
PROF.DR. LALE TAŞKIN**

**TEMMUZ 1999
ANKARA**

ÖNSÖZ

Ülkemizde sağlık personelinin çoğunun ve özellikle hemşirelerin, antikanser ilaçlarının hazırlanması ve hastaya uygulanması sırasında yeterli bilgiye sahip olmadıkları ve gerekli güvenlik önlemlerini almadıkları gözlemlenmekte ve bilinmektedir [23]. Ülkemizde bu konuda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada antikanser ilaçlarla çalışan hemşirelerde genotoksik maruziyet riskinin arttığı gösterilmiştir [5]. Ancak, yapılan bu araştırmalarda bu bireylerin biyolojik sıvılarında spesifik olarak antikanser ilaçlara maruz kalmanın analizi yapılmamıştır.

Bu araştırmanın sonuçlarına dayanarak çalışmaları sırasında antikanser ilaçlara maruz kalan hemşirelerin özel olarak bu ilaçlara maruz kalma düzeylerinin ölçülmesi ve çalışma koşullarına bağlı olarak riskli grupların belirlenmesi sağlanmıştır.

Ayrıca bu çalışma sonuçları dünyada benzer iş ortamında çalışan sağlık personeli üzerinde yapılmış araştırma sonuçları ile karşılaştırılarak bu alandaki potansiyel kanser riskinin değerlendirilmesinde önemli bir veri sağlanmıştır.

Projenin TÜBİTAK Araştırma Altyapısını Destekleme Programı çerçevesinde desteklenmiş olmasına rağmen, çeşitli idari ve zamanlama güçlükleri nedeni ile verilen desteğin kullanılması mümkün olamamıştır. Ancak çalışmanın parasal desteği Onkoloji Hemşireliği Derneği tarafından sağlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT	v
GİRİŞ	1
AMAÇ	3
GEREÇ VE YÖNTEM	4
BULGULAR	7
TARTIŞMA	11
SONUÇLAR	16
KAYNAKLAR	17
EK 1 – ANKET FORMU	22
EK 2 – YAYINLANAN MAKALE	26
EK 3 – ETİK KURUL İZİNİ	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deney ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri	5
Tablo 2. Deney Grubu için Maruz Kalma Parametrelerinden Bazılarının İdrarda Siklofosfamid Atılımı ile İlişkisi	8
Tablo 3. Deney ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Lenfositlerinde Mikroçekirdek sıklıkları ...	9
Tablo 4. Deney ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Bukkal Mukoza Hücrelerinde Mikroçekirdek Sıklıkları	9

ÖZ

Bu çalışmada Ankara'nın çeşitli hastanelerindeki onkoloji kliniklerinde çalışan 26 hemşirenin deney grubu ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 14 kişilik kontrol grubunun idrarlarında atılan siklofosfamid (CP) miktarına ve periferik lenfositlerde ve bukkal epitel hücrelerinde mikroçekirdek (MN) sıklığına bakılmıştır. İlaça maruz kalan 25 hemşireden 20'sinin idrarında günde 0,02-9,14 µg CP bulunduğu belirlenmiştir. Bu sonuç CP (ve diğer antineoplastik ilaçlar) ile çalışan hemşirelerin idrarlarında bu bileşiğe rastlanabildiğini göstermektedir. Deney grubundaki hemşirelerde ve kontrol grubundaki bireylerde periferik lenfositlerdeki MN sıklığının (%) ortalama değerleri (\pm standart sapma) sırası ile 0,61 (\pm 0,32) ve 0,28 (\pm 0,16) olarak belirlenirken ($p < 0,01$); bu gruplardaki bukkal epitel hücrelerindeki MN sıklığının (%) ortalama değerleri (\pm standart sapma) sırası ile 0,16 (\pm 0,19) ve 0,08 (\pm 0,08) olarak bulunmuştur ($p > 0,05$). Çalışmada ele alınan idrar ve sitogenetik parametrelerin yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, çalışma süresi (yıl olarak), kullanılan korunma yöntemleri, ilaçların uygulanma sıklığı gibi etmenlerden etkilenmediği belirlenmiştir. Ayrıca hemşire grubunda idrarda atılan CP ile sitogenetik bulgular arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgular, hemşirelerin en az bir antineoplastik ajana karşı (bu çalışmada marker olarak kullanılan CP) mesleki maruziyetlerinin söz konusu olduğunu ortaya koymaktadır. Yine bu bulguya dayanarak, araştırmanın yapıldığı Ankara'nın bazı hastanelerinde halen antineoplastik ilaçlarla çalışılırken alınan koruyucu önlemlerin maruziyeti önlemede yeterli olmadıkları söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Antineoplastik İlaçlar, Mesleki Maruziyet, Mikroçekirdek, Bukkal Hücre, Lenfosit, Siklofosfamid Atılım Hızı.

ABSTRACT

In this study, urinary cyclophosphamide (CP) excretion rate, as well as micronuclei (MN) in peripheral lymphocytes and in buccal epithelial cells were determined for 26 nurses handling antineoplastics and 14 referents matched for age and sex. In urine samples of 20 out of 25 exposed nurses, CP excretion rate was found in a range of 0.02-9.14 $\mu\text{gCP}/24\text{h}$. Our results of the analyses of CP in urine demonstrate that when the nurses were handling CP (and other antineoplastic drugs) this particular compound was observed in urine. The mean values (\pm SD) of MN frequencies (%) in peripheral lymphocytes from the nurses and controls were 0.61 (\pm 0.32) and 0.28 (\pm 0.16), respectively ($p < 0.01$). The mean value (\pm SD) of MN frequency (%) in buccal epithelial cells of nurses was 0.16 (\pm 0.19) and also mean MN frequency in buccal epithelial cells for controls was found to be as 0.08 (\pm 0.08), ($p > 0.05$). Age, sex and smoking habits have not influenced the parameters analyzed in this study. Handling time of antineoplastics, use of protective measures and handling frequency of drugs have no effect on urinary and cytogenetic parameters analyzed. No correlation was found between the urinary CP excretion and cytogenetic findings in nurses. Neither could we find any relationship between two cytogenetic endpoints. Our results have identified the possible genotoxic damage on oncology nurses related to occupational exposure to at least one antineoplastic agent, which is used as a marker for drug handling. As a whole, there is concern that the present handling practices of antineoplastic drugs used in several hospitals in Ankara will not be sufficient to prevent exposure.

Keywords: Antineoplastic Drug, Occupational Exposure, Micronucleus, Buccal Cell, Lymphocyte, Cyclophosphamide Excretion Rate

GİRİŞ

Hemşireler tedavi kurumlarında sitotoksik ilaçların saklanması, hazırlanması, hastaya uygulanması ve atıklarının yok edilmesi aşamalarında önemli sorumluluklara sahiptirler. Ancak, Türkiye genelinde 1997 yılında antikanser tedavi yapılan Üniversite, Sosyal Sigortalar Kurumu ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı 88 hastanede, sitotoksik ilaç hazırlayan ve/veya uygulayan toplam 791 hemşire üzerinde anket yöntemi ile verilerin toplandığı bir çalışmada, hemşirelerin antikanser ilaçların kullanımındaki bu üç aşamaya yönelik yeterli bilgiye sahip olmadıkları ve gerekli güvenlik önlemleri almadıkları hatta çalışma ortamı ve koşulları gereği kendilerini ve çevreyi bu ilaçlarla daha fazla kontamine edebildikleri belirlenmiştir [23]. Oysa 1980'lerde hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, çalışanların çalışma ortamlarındaki sağlıklarını korumak amacıyla, sitotoksik ilaçların hazırlanma ve hastaya uygulanmaları ve atıklarının yok edilmesi ve bu personelin eğitimlerine ilişkin, standartların oluşturulmasına gereksinim duyulmuştur. Konuya yönelik olarak ABD'de OSHA (Occupational Safety and Health Administration) [30] ve ASHP (American Society of Hospital Pharmacy) gibi kuruluşlarla ve Almanya'da GefStoff V (Hazardous Agents Regulation) [31] gibi yönetmeliklerle günümüzde bu anlayış "çalışanların sağlığı" ya da "çalışma sağlığı" olarak uluslararası bir anlayış kazanmıştır.

Diğer taraftan antineoplastik ilaçların rutin kullanımına bağlı olarak daha önce bilinen ve yeni ortaya çıkan mesleki tehlikeler son 15 yılda giderek önem kazanmıştır [18,20,24]. Bu ilaçların büyük bir kısmının pek çok deney hayvanında mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etki gösterdiği ve terapötik düzeyde maruz kalma ile insanlarda kansere yol açtıkları belirlenmiştir [15, 18,19,51].

Son yıllarda yapılan çalışmalar ise, insanlarda mutajenik ve karsinojenik bileşiklere maruziyeti saptayarak, erken ortaya çıkabilen advers etkileri belirleyebilecek ve sağlık risklerini

GİRİŞ

Hemşireler tedavi kurumlarında sitotoksik ilaçların saklanması, hazırlanması, hastaya uygulanması ve atıklarının yok edilmesi aşamalarında önemli sorumluluklara sahiptirler. Ancak, Türkiye genelinde 1997 yılında antikanser tedavi yapılan Üniversite, Sosyal Sigortalar Kurumu ve Sağlık Bakanlığı'na bağlı 88 hastanede, sitotoksik ilaç hazırlayan ve/veya uygulayan toplam 791 hemşire üzerinde anket yöntemi ile verilerin toplandığı bir çalışmada, hemşirelerin antikanser ilaçların kullanımındaki bu üç aşamaya yönelik yeterli bilgiye sahip olmadıkları ve gerekli güvenlik önlemleri almadıkları hatta çalışma ortamı ve koşulları gereği kendilerini ve çevreyi bu ilaçlarla daha fazla kontamine edebildikleri belirlenmiştir [23]. Oysa 1980'lerde hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, çalışanların çalışma ortamlarındaki sağlıklarını korumak amacıyla, sitotoksik ilaçların hazırlanma ve hastaya uygulanmaları ve atıklarının yok edilmesi ve bu personelin eğitimlerine ilişkin, standartların oluşturulmasına gereksinim duyulmuştur. Konuya yönelik olarak ABD'de OSHA (Occupational Safety and Health Administration) [30] ve ASHP (American Society of Hospital Pharmacy) gibi kuruluşlarla ve Almanya'da GefStoff V (Hazardous Agents Regulation) [31] gibi yönetmeliklerle günümüzde bu anlayış "çalışanların sağlığı" ya da "çalışma sağlığı" olarak uluslararası bir anlayış kazanmıştır.

Diğer taraftan antineoplastik ilaçların rutin kullanımına bağlı olarak daha önce bilinen ve yeni ortaya çıkan mesleki tehlikeler son 15 yılda giderek önem kazanmıştır [18,20,24]. Bu ilaçların büyük bir kısmının pek çok deney hayvanında mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etki gösterdiği ve terapötik düzeyde maruz kalma ile insanlarda kansere yol açtıkları belirlenmiştir [15, 18,19,51].

Son yıllarda yapılan çalışmalar ise, insanlarda mutajenik ve karsinojenik bileşiklere maruziyeti saptayarak, erken ortaya çıkabilen advers etkileri belirleyebilecek ve sağlık risklerini

hesaplayabilecek çeşitli biyoizleme yöntemleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Biyoizleme ya da biyolojik izleme, genel olarak çeşitli biyolojik sıvılarda internal maruz kalma ve maruz kalma sonucu oluşan biyolojik etkiyi ölçme olarak tanımlanmaktadır [8]. Yaklaşık 20 yıl önce antineoplastik ilaçları hazırlayan ve uygulayan eczacı ve hemşirelerde, olası maruz kalma riskine ilgi duyulmuştur. Bu ilgi, onkoloji kliniklerinde çalışan hemşirelerin idrarlarında mutojen maddelerin ve buna neden olan ilaçların (örneğin siklofosamid), düzeylerinin artış göstermesi ile daha da pekişmiştir [4,16,27]. Daha sonra bu ilaçlara maruz kalma ile oluşan biyolojik etkiyi belirlemek üzere yapılan sitogenetik çalışmalarda, yeterli korunma önlemi olmaksızın çalışan onkoloji hemşirelerinin periferik lenfositlerinde ve bukkal mukoza epitel hücrelerinde kromozomal aberasyonlar, mutasyonlar, kardeş kromotid değişimi ve mikroçekirdek sıklığındaki artışların gözlenmesi, konuya olan ilginin sürmesini sağlamıştır [1,14,25,28,29,50]. Ancak benzer nitelikte yapılan diğer bazı çalışmalarda da negatif sonuçlar elde edilmiştir [7,21,33]. Bu farklı sonuçların, kullanılan antineoplastik ilaç tipi ve miktarı, maruz kalma süresi ve yolu, koruyucu önlemlerin alınması ve bireysel farklılıklardan kaynaklandığı ortaya konulmuştur. Ülkemizde antineoplastik ilaçların güvenli kullanıma durumlarını ortaya koyan daha önceki çalışmalarda, onkoloji hemşirelerinin potansiyel risk grubu oluşturduğu belirlenmiştir [2,5,47,49]. Ancak söz konusu bu çalışmalarda hemşirelerin spesifik olarak antineoplastik ilaçlara maruz kalmaları belirlenmemiştir.

AMAÇ

Bu araştırmada mesleği gereği antikanser ilaçlarla çalışan sağlık personelinden özellikle hemşirelerin,

- Bu ilaçların dermal/inhalasyon ile absorbsiyonlarını belirlemek üzere 24 saatlik idrar örneklerinde siklofosfamid düzeylerine,
- Bu ilaçlara potansiyel maruziyet nedeni ile oluşan DNA hasarının belirlenmesi amacı ile periferal lenfositlere ve bukkal epitel hücrelerinde, olası kanser gelişme riskinin en iyi göstergesi olduğu düşünölen [41] mikroçekirdek sıklıklarına bakılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın deney ya da maruz kalan gurubu (hemşireler), Ankara'nın çeşitli hastanelerinin, onkoloji servislerinde en az bir yıldan beri, günde 4-5 kez antineoplastik ilaçları, en az korunarak hazırlayan ve/veya hastalara uygulayan toplam 26 hemşireden oluşmuştur. Bu ilaçların hazırlandığı odalar genellikle hemşirelerin yeme, içme, makyaj yapma ve dinlenme gibi etkinlikleri için ortak kullanılan odalar olup hiçbirinde güvenlik kabini bulunmamaktadır.

İlaçların hazırlandığı alan düzenli olarak sıvı deterjan ile temizlenmekte, ortama yönelik genel temizlik 1-2 ayda bir yapılmaktadır. Deney grubunun çalıştığı bölümlerde günde ortalama 30g siklofosfamid hazırlandığı belirlenmiştir. Siklofosfamide ek olarak hemşireler ifosfamid, sisplatin, 5-Floraurasil, eteposit, doksorubusin, metatraksat ve vinkristin gibi sitotoksik ilaçları da günboyu kullandıkları saptanmıştır. Bu hemşirelerin %50.0'si işlem sırasında eldiven ve maske giydiklerini belirtmişlerdir. Ancak aynı maske ve eldiveni günboyu kullandıklarını da vurgulamışlardır (eldiven delinince değiştirilmektedir). Hemşirelerin yaklaşık %23.0'ünün ise maske ya da eldiven kullanmadıkları belirlenmiştir.

Kontrol grubu ise (n=14) mesleki olarak genotoksik ajanlara maruz kalmayan hemşire ve sekreterlerden oluşmuştur. Deney ve kontrol gruplarının her ikisine de araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yazılı onamları alınmıştır. Yine her iki gruptan tıbbi, ailesel, mesleki ve beslenme öyküleri ve bilinen sitogenetik etkilenme yollarına, ilişkin ayrıntılı verilerden oluşan bir anket formu doldurmaları istenmiştir (EK 1).

Anket formu ile elde edilen verilerden deney ve kontrol gruplarının özellikleri incelendiğinde; her iki grupta da en son geçirilen hastalıklar ve oral kontraseptif kullanımı yönünden bir fark bulunmamıştır. Deney grubundaki hemşireler kontrol grubuna göre sayısal

olarak daha fazla radyodiagnostik testler yaptırmışlarsa da bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Deney grubunda 6, kontrol grubunda bir kişi araştırmanın yapıldığı tarihten bir ay önce Hepatit B' ye karşı aşılanmışlardır.

Tablo 1'de deney ve kontrol gruplarının ana özellikler yönünden dağılımları verilmektedir.

Tablo 1. Deney ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Parametre	Deney	Kontrol
N	26	14
Yaş (ort.±ss, yıl)	29.84±6.23	28.14±6.62
Maruz kalma süresi (ort.±ss, yıl)	5.04±4.45	-
(Aralık, yıl)	1-19.5	-
Sigara içme alışkanlığı	% (n)	% (n)
İçmeyenler	42 (11)	78 (11)
İçenler	58 (15)	22 (3)
1-10 sigara/gün	33 (5)	67 (2)
11-20 sigara/gün	67 (10)	33 (1)

İdrar Örneklerinde Siklofosfamid (SF) Düzeyinin Belirlenmesi

İdrarda bulunan metabolize olmamış SF düzeyi deri, solunum ya da oral yolla vucuda giren ve absorbe olan ilaç miktarını gösterdiğinden araştırmanın deney grubunun idrar örneklerinde siklofosfamid düzeylerine bakılmıştır. Bu amaçla bu gruptan dört çalışma gününün ardından 24 saatlik idrar toplanmıştır. İdrarın toplandığı gün, hemşirelerden günboyu toplanan idrarların miktar ve zamanları ve yine aynı günboyu çalışma ortamında yaptıkları tüm etkinlikleri günlük tutarak kaydetmeleri istenmiştir. Buzdolabı koşullarında toplanan bu idrarlar daha sonra -20°C de depolanarak Hollanda Nijmegen Üniversitesi laboratuvarına, GC-MS (gaz kütle spektrometrik

analiz) yöntemi kullanılarak [36], siklofosfamid düzeyleri belirlenmek üzere gönderilmiştir (Ayrıntılı analiz bilgisi için Bkz. EK 2, s.99).

Periferik Lenfositlerde Mikroçekirdek Sıklıklarının Belirlenmesi

Periferik lenfositlerde mikroçekirdek sıklıklarının belirlenmesi için deney ve kontrol gruplarının her ikisinden de, çalışma gününün sabahında heparinli tüpe, venöz kan örneği alınmıştır. Kan örneklerinde mikroçekirdek sayımı her bireyde 1000 hücrede [13] aynı kişi tarafından “kör okuma” yöntemi ile yapılmıştır (Ayrıntılı analiz bilgisi için Bkz. EK 2, s.99).

Bukkal Mukozadaki Döküntü Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek Analizi

Bukkal mukozadaki döküntü epitel hücresinde mikroçekirdek analizi deney ve kontrol gruplarının her ikisinden de, çalışma gününün sabahında, kişiler ağızlarını su ile çalkaladıktan sonra, nemli tahta abeslang ile sağ ve sol her iki yanak içinden, süprüntü alınarak lam üzerine sürülmüştür. Mikroçekirdek sayımı her bireyde 1000 hücrede, aynı kişi tarafından “kör okuma” yöntemi ile yapılmıştır (Ayrıntılı analiz bilgisi için Bkz. EK 2, s.99).

BULGULAR

Deney ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet yönünden eşleşmiş ancak (Tablo 1) sigara içme alışkanlığı yönünden deney grubunun, içenlerin lehine bir durum sergilediği görülmüştür. Tablo 2 de deney grubunun antineoplastik ilaçları hazırlama, hastaya uygulama, atıklarını temizleme ve ilgili diğer özellikleri ve idrarda siklofosfamid atılım oranları verilmektedir.

İdrarda SF atılım oranları 0-9.14 µg/24saat arasında değişim göstermiştir. Siklofosfamid ile çalışan hemşirelerin idrarlarında atılan miktar daha yüksek bulunmuştur. Ancak atılan siklofosfamid miktarı ile ilacın ele alınış biçimi (hazırlama, uygulama ya da atıkların yok edilmesi), sıklığı ve bu ilaçlara maruz kalma süresi (yıl olarak) arasında bir ilişki saptanamamıştır. Maske ve eldiven kullanımı ile idrarda SF atılımı arasında da bir ilişki belirlenememiştir. Ancak SF ile çalışmayan hemşirelerin idrarlarında bu ilacı atıkları belirlenmiştir. İdrarlarında SF belirlenmeyen hemşireler ise SF ile hiç çalışmayan hemşirelerdir. Eldiven ve/veya maske kullanımı ile idrarda SF atılımı arasında da bir ilişki saptanamamıştır.

Mikroçekirdek, kromatid/kromozom parçalarından ya da kromozomların anafazda geri kalmasından oluştuğundan, genelde kromozom parçalarını simgeler. Kromozom hasarlarının bir göstergesi olarak da kullanılır [10]. Mikroçekirdek testi, insan lenfositleri ve döküntü epitel hücrelerinde (idrarda epitel, bukkal ve nazal epitel hücreleri gibi) mutajenik ve karsinojenik kimyasal bileşiklere maruz kalma ve iyonize radyasyonun meydana getirdiği kromozom hasarının kantitatif bir ölçümü olarak pek çok çalışmada kullanılmaktadır [6,17,32,44]. Deney ve kontrol gruplarındaki bireylerin periferik lenfositlerinde ve bukkal epitel hücrelerinde gerçekleştirilen mikroçekirdek sıklığı analiz sonuçları Tablo 3 ve 4 de verilmektedir.

Tablo 2. Deneç Grubu için Maruz Kalma Parametrelerinden Bazılarının İdrarda Siklofosfamid Atılımı ile İlişkisi

Denek No.	Anti-neoplastik ilaçları (hazırlıyor / uyguluyor / artıklarını temizliyor)	Sigara içme alışkanlığı (sigara / gün)	Sitostatik ilaçlarla çalışma (yıl)	Anti-neoplastik ilaçlarla çalışma sıklığı (kez/gün)	Eldiven / maske kullanımı	En sık Kullanılan antineoplastik ilaçlar	İdrarda SF atılım oranı (µg / 24saat)
1	+/+/-	1-10	5	5	+/+	IP,AD,EP	0.16
2	+/+/+	1-10	2	3	+/-	IP,EP,VC	- ^b
3	+/+ /-	11-20	1.5	5	-/+	CP,ET,AD	9.14
4	+/+/+	1-10	2	1.5	+/+	AD,HX,Cis	- ^b
5	+/+/-	11-20	6	5	-/-	CP,5-FU,Cis	3.51
6	+/+/-	içmiyor	4	1	+/+	CP,IP,Cis	0.11
7	+/+/+	11-20	10	5	-/-	AD,Cis,CP	2.00
8	+/+/+	11-20	2	1.5	+/+	AD,MT,IP	- ^b
9	+/+/-	içmiyor	3	4-5	+/+	Cis,5-FU,AD	- ^b
10	+/+/-	içmiyor	2.5	3-4	+/+	Cis,AD,IP	- ^b
11	+/+/+	içmiyor	3	5	+/-	AD,F-FU,CP	3.93
12	+/+/+	1-10	11	5	+/-	AD,Cis,MT,5-FU,CP	0.68
13	+/+/+	11-20	3	4-5	-/-	IP,EP	0.35
14	+/+/+	içmiyor	4	2-3	-/-	IP,EP,VC	0.06
15	+/+/+	içmiyor	5	4-5	+/-	AD,CP,Cis	0.06
16	+/+/-	içmiyor	3	3	+/+	CP,VC,AD	0.09
17	+/+/+	içmiyor	5	5	+/+	CP,AD,IP	0.03
18	+/+/-	11-20	6	5	-/-	CP,5-FU,Cis	1.27
19		1-10	2-3	2-3			- ^a
20	+/+/+	11-20	2	9	+/+	Cis,EP,CP,IP,AD	2.31
21	+/+/+	içmiyor	3	9	+/+	CP,HX,AD,Cis,EP	1.07
22	+/+/-	11-20	6	4-5	+/+	Cis,5-FU,IP	0.02
23	+/+/+	içmiyor	12	15	+/+	Cis,VP,IP	0.97
24	+/+/+	11-20	19.5	20	+/-	5-FU,CP,IP,EP,Cis	4.30
25	-/+ /+	11-20	15	20	-/-	5-FU,CP,IP,EP,Cis	0.08
26	+/+/+	içmiyor	2	5-6	+/+	Cis,5-FU,IP	0.31

^a Analiz edilmedi

^b Belirlenmedi

Kısaltmalar: 5-Fu, 5-Flourourocil; CP, Cyclophosphamide; MX, Methotrexate; AD, Adriamycin; EP, Etoposide; VC, Vincristine; Cis, Cis-platinum; IP, İphosphamide.

Tablo 2. Deney Grubu için Maruz Kalma Parametrelerinden Bazılarının İdrarda Siklofosfamid Atılımı ile İlişkisi

Denek No.	Anti-neoplastik ilaçları (hazırlıyor / uyguluyor / artıklarını temizliyor)	Sigara içme alışkanlığı (sigara / gün)	Sitostatik ilaçlarla çalışma (yıl)	Anti-neoplastik ilaçlarla çalışma sıklığı (kez/gün)	Eldiven / maske kullanımı	En sık Kullanılan antineoplastik ilaçlar	İdrarda SF atılım oranı (µg / 24saat)
1	+ / + / -	1-10	5	5	+ / +	IP,AD,EP	0.16
2	+ / + / +	1-10	2	3	+ / -	IP,EP,VC	- ^b
3	+ / + / -	11-20	1.5	5	- / +	CP,ET,AD	9.14
4	+ / + / +	1-10	2	1.5	+ / +	AD,HX,Cis	- ^b
5	+ / + / -	11-20	6	5	- / -	CP,5-FU,Cis	3.51
6	+ / + / -	içmiyor	4	1	+ / +	CP,IP,Cis	0.11
7	+ / + / +	11-20	10	5	- / -	AD,Cis,CP	2.00
8	+ / + / +	11-20	2	1.5	+ / +	AD,MT,IP	- ^b
9	+ / + / -	içmiyor	3	4-5	+ / +	Cis,5-FU,AD	- ^b
10	+ / + / -	içmiyor	2.5	3-4	+ / +	Cis,AD,IP	- ^b
11	+ / + / +	içmiyor	3	5	+ / -	AD,F-FU,CP	3.93
12	+ / + / +	1-10	11	5	+ / -	AD,Cis,MT,5-FU,CP	0.68
13	+ / + / +	11-20	3	4-5	- / -	IP,EP	0.35
14	+ / + / +	içmiyor	4	2-3	- / -	IP,EP,VC	0.06
15	+ / + / +	içmiyor	5	4-5	+ / -	AD,CP,Cis	0.06
16	+ / + / -	içmiyor	3	3	+ / +	CP,VC,AD	0.09
17	+ / + / +	içmiyor	5	5	+ / +	CP,AD,IP	0.03
18	+ / + / -	11-20	6	5	- / -	CP,5-FU,Cis	1.27
19		1-10	2-3	2-3			- ^a
20	+ / + / +	11-20	2	9	+ / +	Cis,EP,CP,IP,AD	2.31
21	+ / + / +	içmiyor	3	9	+ / +	CP,HX,AD,Cis,EP	1.07
22	+ / + / -	11-20	6	4-5	+ / +	Cis,5-FU,IP	0.02
23	+ / + / +	içmiyor	12	15	+ / +	Cis,VP,IP	0.97
24	+ / + / +	11-20	19.5	20	+ / -	5-FU,CP,IP,EP,Cis	4.30
25	- / + / +	11-20	15	20	- / -	5-FU,CP,IP,EP,Cis	0.08
26	+ / + / +	içmiyor	2	5-6	+ / +	Cis,5-FU,IP	0.31

^a Analiz edilmedi

^b Belirlenmedi

Kısaltmalar: 5-Fu, 5-Flourourocil; CP, Cyclophosphamide; MX, Methotrexate; AD, Adriamycin; EP, Etoposide; VC, Vincristine; Cis, Cis-platinum; IP, İphosphamide.

Tablo 3. Deney ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Lenfositlerinde Mikroçekirdek Sıklıkları

Grup	N	Mikroçekirdek sıklığı (%) (ort.±ss)	Aralık
Deney	23*	0.61±0.32 ^a	0.10-1.20
Sigara içenler	13	0.61±0.32 ^{b,e}	0.20-1.20
Sigara içmeyenler	10	0.61±0.33 ^{c,e}	0.10-1.10
Kontrol	13*	0.28±0.16 ^a	0.00-0.50
Sigara içenler	3	0.33±0.21 ^{b,d}	0.10-0.50
Sigara içmeyenler	10	0.26±0.16 ^{c,d}	0.00-0.40

^a p<0.01; ^b p>0.05; ^c p<0.01; ^d p>0.05; ^e p>0.05

* Kontrol grubunda 1, deney grubunda 3 bireyin mikroçekirdek verisi yoktur.

Tablo 4. Deney ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Bukkal Mukoza Hücrelerinde Mikroçekirdek Sıklıkları

Grup	N	Mikroçekirdek sıklığı (%) (ort.±ss)	Aralık
Deney	25*	0.16±0.19 ^a	0.10-1.20
Sigara içenler	14	0.18±0.21 ^{b,e}	0.20-1.20
Sigara içmeyenler	11	0.13±0.16 ^{c,e}	0.10-1.10
Kontrol	14	0.08±0.08 ^a	0.00-0.50
Sigara içenler	3	0.07±0.05 ^{b,d}	0.10-0.50
Sigara içmeyenler	11	0.08±0.09 ^{c,d}	0.00-0.40

^a p>0.05; ^b p>0.05; ^c p>0.05; ^d p>0.05; ^e p>0.05;

* Deney grubunda bir kişiden bukkal epitel örneği alınamamıştır.

Deney grubundaki bireylerin kontrol grubundaki bireylere göre periferik kan lenfositlerinde mikroçekirdek sıklıklarının önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.01). Yine deney ve kontrol grupları arasında sigara içmeyenler yönünden de önemli bir fark olduğu saptanmıştır (p<0.01). Her iki grubun sigara içenlerde daha yüksek bir sıklık belirlenmişse de bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0.05).

Deney grubundaki bireylerde bukkal mukoza hücrelerinde kontrol grubundaki bireylere göre bir artma eğilimi gözlenmekteyse de, bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Aynı şekilde her iki gruptaki sigara içenler ve içmeyenler arasında bir fark olduğu görülmekteyse de bu fark da istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Yapılan analizler sonunda olası korelasyonlara bakılmıştır. Bu aşamada elde edilen bulgular ise şöyledir:

a. Deney grubunda periferik lenfositlerdeki ve bukkal mukoza döküntü hücrelerindeki mikroçekirdek sıklıkları ile idrarda atılan SF miktarı arasında bir korelasyon belirlenmemiştir.

b. Deney ve kontrol grupları arasında periferik lenfositlerdeki ve bukkal mukoza döküntü hücrelerindeki mikroçekirdek sıklıkları arasında bir korelasyon belirlenmemiştir.

c. Antineoplastik ilaçlara maruz kalma süresi (yıl), maruz kalma sıklığı (günde) ve korunmak için kullanılan araç-gereç ile periferik lenfositlerdeki ve bukkal mukoza döküntü hücrelerindeki mikroçekirdek sıklıkları arasında da bir korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu araştırma siklofosfamid ile çalışan 25 hemşireden 20'sinin idrarında günde 0.02-9.14 µg SF atımı belirlenmiştir. Bu oran Hirst ve arkadaşları [16] tarafından iki hemşirenin idrarlarında 0.35-9.08 µg/gün (bu iki hemşire rutin çalışmaları sırasında herhangi bir koruyucu önlem almadan çalışmışlardır) olarak saptanmıştır. Yine idrarda atılan siklofosfamid oranı Hollanda'lı 11 çalışanın 3'ünde 0.1-0.5 µg/gün (bu kişilerin çoğu hemşire ve eczane teknisyeni olmak üzere) ve Çek Cumhuriyeti'nde ise 11 sağlık çalışanın 8'inde daha yüksek bir oranda atıldığı (0.1-2.9 µg/gün) belirlenmiştir [38]. Bu çalışmalardaki bireylerin çoğu bu ilaçları hazırlarken eldiven, maske ve özel giysiler giyerek, laminar akımlı kabinler kullanırken yapılan bu araştırmada, deney grubundaki bireylerin bu önlemleri almadıkları ve Sessink ve arkadaşlarının [35,37] ve OSHA tarafından da [30] önerilen ortama yönelik temizlik yöntemlerinin uygulanmadığı saptanmıştır. Ayrıca siklofosfamid ile çalışan deney grubu bireylerinin idrarda daha yüksek olan siklofosfamid atılım oranları, bu ilaç ile çalışma ve mesleki maruz kalma arasında doğrudan bir ilişkinin olduğunu belirtmektedir. Diğer taraftan, siklofosfamid dışında diğer antineoplastik ilaçlarla çalışan hemşirelerin idrarlarında da siklofosfamid atılımının belirlenmesi, eldiven ve maske kullanımı ile idrarda atılan siklofosfamid miktarları arasında bir ilişkinin bulunamaması, bu ilaçlarla çalışıyor olmanın ötesinde, çalışma ortamında alınan önlemler ya da hijyenik koşullar konusunda daha ileri çalışmaların yapılma gereksinimini ortaya koymaktadır.

Antineoplastik ilaçlarla çalışan personelin periferik lenfositlerinde meydana gelen sitogenetik değişiklikler konusunda literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda herhangi bir sitogenetik etki belirlenmezken [3,9,21,33,39,40,45], bazılarında da antineoplastik ilaçlarla çalışıyor olma ve mesleki olarak maruz kalma arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir [1,14,21,22,29,46,48]. Ancak bu araştırmaların sonuçları yöntem farklılıkları nedeni ile

karşılaştırılmamaktadır. Ayrıca bu çalışmaların ikisi dışında [2,21] hiçbirinde belirli antineoplastik ilaçlara maruz kalmaya ilişkin veriler belirtilmemektedir.

Sitogenetik değişikliklerin cinsiyet, sigara içme alışkanlığı, yaş ve bazı teknik farklılıklardan (örneğin alınma saati, kültür ortamının özelliği, sitokalzinli ya da sitokalzinsiz) etkilendiği de bilinmektedir [11]. Bu araştırmada yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı mikroçekirdek sıklığını etkilemediği görülmüştür. Ancak elde edilen sonuçlara göre etkileyen faktörler kontrol altına alındığı durumlarda da antineoplastik ilaçlara mesleki olarak maruz kalma ile periferik lenfositlerde sitogenetik hasar önemli ölçüde başlamaktadır. Bazı antineoplastik ilaçlar mikroçekirdek sıklığını önemli ölçüde artırırlar. Bu ilaçlardan adriamisin ve siklofosfamid kromozomal kırılma ya da yeniden yerleşme (rearrangement); metatraksat, kromozomal kırılma; vinkristin ise dönme bozukluğuna bağlı olarak tüm kromozomun kaybı gibi etkilerle buna neden olmaktadır [32].

Sitogenetik alanda Stich ve Rosin [42] ilk kez epitel hücrelerindeki kromozomal hasarı ölçmek için mikroçekirdek testinin döküntü hücrelere uyarlanmasını önermişlerdir. Bu yöntemde lenfositlerin uyarılmasına gerek vardır (epitel hücrelerinin uyarılmasına ise gerek yoktur). Döküntü hücrelerindeki mikroçekirdekler, 1-3 hafta önceki, bölünen basal tabakada oluşan genotoksik olayları yansıtmaya özelliğine sahiptirler [43]. Döküntü hücrelerdeki mikroçekirdek sayısındaki artış, bireydeki özefagus, mesane, serviks [6,44] ve ağız boşluğu [42] kanserleri riskinin arttığına bir belirtisidir.

Bukal epitel hücrelerde mikroçekirdek sayısı deney grubunda kontrol grubuna göre ortanca sıklık iki katı daha fazla ise de (deney grubu % 0.16, kontrol grubu % 0.08) bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamaktadır.

Bu çalışmada bukal epitel hücrelerdeki mikroçekirdek sayısı yönünden her iki gruptaki

sigara içenler ile içmeyenler arasında da istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Oysa, Stich ve Rosin yaptıkları çalışmalarında ancak günde en az bir paket sigara içen ve aynı zamanda günde en az 150 ml ethanol tüketen bireylerde bukkal hücre mikroçekirdek sayısında artış belirlemişlerdir [43]. Fontham ve arkadaşları ise [12] ne kadar sigara içtikleri önemli olmaksızın, sigara içen ve içmeyen bireylerde önemli ölçüde bir fark olduğunu belirlemişlerdir. Machado-Santelli ve arkadaşlarının [25] çalışmasında ise onkoloji hemşirelerinde bukkal hücre mikroçekirdek sayısı yönünden, sigara içme arasında bir ilişki belirlememişlerdir. Bu araştırmada elde edilen bulgular sigara içme yoğunluğu, analiz edilen hücre sayısı, testin duyarlılığını kaydetme kriterlerindeki farklılıklar nedeni ile daha önceki araştırma bulguları ile karşılaştırılamamaktadır. Sigara içme ile hücre mikroçekirdek sıklığı arasında bir ilişkinin belirlenememesi, belirtilen bu nedenlere bağlı olma ile açıklanmaktadır.

Diğer taraftan Machado-Santelli ve arkadaşları [25] antineoplastik ilaçlarla çalışan hemşirelerin bukkal hücrelerinde mikroçekirdek sayısında önemli bir artış saptanmışlardır. Sarto ve arkadaşları [34] ise ilk kez antineoplastik kemoterapi alan yedi hastanın yanak hücrelerinde mikroçekirdek sayısında önemli bir artış belirlemişlerdir. Yapılan bu araştırmanın bulgusu, bukkal mukoza mikroçekirdeklerinin antineoplastiklere maruz kalma ile oluşabilecek olası kromozomal hasarı belirlemede, lenfositlerdeki mikroçekirdeklere göre daha düşük etkide oldukları biçiminde olup Sarto ve arkadaşlarının bulgusu ile aynı doğrultudadır.

Ayrıca, Machado-Santelli ve arkadaşlarının [25] önerdiklerine ters olarak yetersiz korunma önlemleri ile antineoplastik ilaçlara inhalasyon yolu ile maruz kalmada, bukkal mukoza hücrelerinin doğrudan hedef doku olmayabileceği ya da bukkal mukoza hücrelerinin antineoplastiklere maruz kalma ile oluşabilecek kromozomal hasarı göstermede periferik lenfositler kadar etkili olmayabileceği düşünülmüştür [34]. Diğer taraftan bukkal hücrelerdeki mikroçekirdek sayıları nedeniyle de antineoplastik ilaçlara maruz kalma tümü ile göz ardı

edilemez. Yapılan bu çalışmada deney grubundaki bireylerde idrarla atılan siklofosfamid ile sitogenetik bulgular arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak, bu araştırmada elde edilen bulgular Sessink ve arkadaşlarının [38]; idrarla atılan siklofosfamid halenki maruz kalmayı belirtirken, mikroçekirdek sıklığı ise yakın bir geçmişteki maruz kalmayı belirttiğine yönelik görüşleri ile uyumludur [34]. Periferik lenfositlerde de bukkal mukozada mikroçekirdek sıklığı yönünden bir korelasyon bulunamaması mikroçekirdek oluşumundaki kinetik farklılık ya da hedef hücrelerle karşılaşma farklılıkları ile açıklanabilmektedir.

Bu araştırmada elde edilen sonuçlar ve diğer araştırmaların sonuçları [9,13,16,33] deney grubunun belirlenen (marker olarak) en az bir antineoplastik ilaca karşı mesleki maruz kalmaya bağlı bir genotoksik hasar yaşadıklarını tanımlamaktadır. Bu bağlamda, bu araştırmanın yapıldığı Ankara'nın bazı hastanelerinde halen antineoplastik ilaçlarla çalışırken alınan koruyucu önlemlerin, bu ilaçlara maruz kalmayı önlemede yeterli olmadıkları görülmüştür.

Bu araştırma ile hemşirelerin, antineoplastik ilaçlara, özellikle de siklofosfamide, maruz kalma düzeylerinin biyolojik izleme yöntemi ile belirlenmesi üzerine bu grubun risk grubu olduğu görülmüştür. Araştırma sonuçlarına bağlı olarak hemşirelere ve/veya diğer risk gruplarına bu ilaçları hazırlarken;

- Biyolojik güvenlik kabini kullanmaları,
- Biyolojik güvenlik kabini kullanılmadığı durumlarda ya da bu kabinler sağlanana dek "minimum bireysel korunma" önlemleri alınarak (gömlek, gözlük, maske, eldiven-cerrahi lateks eldiven) çalışmaları ve
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration) kurallarına uymaları ve gerekiyorsa bu kurallar doğrultusunda çalışma koşullarını yeniden düzenlemeleri konularında bilinçlendirici ve destekleyici girişimlerde bulunmaları ve
- Antineoplastik ilaçların hastanelerde, eczaneye bağlı bir yerde, eczane teknisyenleri

tarafından (tek bir ortamda) hazırlanmaları anlayışının yaygınlaştırılması için çalışmaların yürütülmesi

bu araştırmanın önerileri arasında yer almaktadır.

1. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

2. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

3. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

4. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

5. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

6. Araştırmanın sonuçları, öğretmenlerin

SONUÇLAR

Bu çalışmada varılan üç temel sonuç aşağıda verilmektedir.

1. Bukkal hücre ve periferik lenfositlerdeki mikroçekirdek sıklığı ile idrarda atılan CP miktarı arasında bir ilişki saptanmamıştır.
2. Onkoloji hemşireleri ile kontrol grubu arasında bukkal hücre ve periferik lenfositlerindeki mikroçekirdek sıklıkları arasında bir ilişki saptanmamıştır.
3. Antineoplastik ilaçlarla çalışma süresi (yıl olarak) uygulama sıklığı ve koruyucu önlem alma durumu ile sitogenetik artık ürün arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. 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: 315-317, 1994.
2. Bayhan, A., Burgaz, S., Karakaya, A.E.: Urinary Thioether Excretion in Nurses at an Oncology Department, *J. Clin. Pharm. Therap.*, 12: 303-306, 1987.
3. Benhamou, S., Callais, F., Sancho-Garnier, H., Min, S., Cartois, Y.A., Festy, B., Mutagenicity in Urine From Nurses Handling Cytostatic Agents, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22: 1489-1493, 1986.
4. Boss, R.P., Leenars, A.O., Theuws, J.L., Henderson, P.T., Mutagenicity of Urine From Nurses Handling Cytostatic Drugs Influence of Smoking, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 50: 359-369, 1982.
5. Burgaz, S., Özdamar, Y.N., Karakaya, A.E., A Single Assay for the Detection of Genotoxic Compounds: Application on the Urine of Cancer Patients on Chemotherapy and of Nurses Handling Cytotoxic Drugs, *Human Toxicol.*, 7: 557-560, 1988.
6. Burgaz, S., İscan, A., Büyükbingöl, Z.K., Bozkurt, A., Karakaya, A.E., Evaluation of Micronuclei in Exfoliated Urethelial Cells and Urinary Thioether Excretion of Smokers, *Mutat. Res.*, 335: 163-169, 1995.
7. Cooke, J., Willams, J.W., Morgan, R.J., Cooke, P., Calvert, R.T.: Use of Cytogenetic Methods to Determine Mutagenic Changes in the Blood of Pharmacy Personnel and Nurses Who Handled Cytotoxic Agents, *Am. J. Hos. Pharm.*, 48: 1199-1205, 1991.
8. De Flora, S., Development and Application of Biomarkers Exploitable for Human Exposure Monitoring, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 10: 211-214, 1990.
9. Ensslin, A.S., Huber, R., Pethan, A., Römmelt, H., Schierl, R., Kulka, U., Fruhmann, G., Biological Monitoring of Hospital Pharmacy Personnel Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs: Urinary Excretion and Cytogenetics Studies, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70: 205-208, 1997.
10. Fenech, M., Morley, A.A., Measurement of Micronuclei in Lymphocytes, *Mutat. Res.*, 147: 29-36, 1985.

11. Fenech, M., The Cytokinesis-Block Micronucleus Technique: A Detailed Description of The Method and Its Application to Genotoxicity Studies in Human Populations, *Mutat. Res.*, 285: 35-44, 1993.
12. Fontham, E.P., Correa, P., Roderigues, E., Lin, Y., Validation of Smoking History With the Micronuclei Test, in: D. Haffman, C., Harris (Ed.), *Mechnisms of Tobacco Carcinogenesis*. Banbury Report Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. , 1986, pp. 113-119.
13. Gantenberg, H.W., Wuttke, K., Streffer, C., Müller, W.V., Micronuclei in Human Lymphocytes Irradiated in Vitro or in Vivo, *Radiation Res.*, 128: 276-281, 1991.
14. 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.
15. Harris, C.C., The Cancinogenicity of Anticancer Drugs: A Hazard in Man, *Cancer*, 37: 1014-1023, 1976.
16. Hirst, M., Tse, S., Mills, D.G., Lewin, L., Occupational Exposure to Cyclophosphamide, *Lancet*, 28: 187-189, 1984.
17. Heddle, J.A., Cimino, M.C., Hayashi, M., Romagna, F., Shelby, M.D., Tucker, J.D., Vanparys, P., Macgregor, J.T., Micronuclei as an Index of Cyto Genetic Damage: Past, Present and Future, *Environ. Mol. Mutagen.*, 18: 177-291, 1991.
18. International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Cancinogenic Risks to Humans-Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Vol. 26, Lyon 1981.
19. International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human-Overall Evaluation of Carcinogenicity: An updating of IARC Monographs, Vol. 1-42 Supplement, Lyon, 1987.
20. Kaljer, G.P., Underberg, W.J.M., Beijnen, J.H., The Risks of Handling Cytotoxic Drugs, *Pharm. Weekby (Sci)*, 12: 217-227, 1996.
21. Krepinsky, A., Bryant, D.W., Davison, L., Young, B., Heddle, J., Mc Calla, D.R., Douglas, G., Michalko, K., Comparison of Three Assays for Genetic Effects of Antineoplastic Drugs on Cancer Patients and Their Nurses., *Environ. Mol. Mutagen.*, 15: 83-92, 1990.
22. Kevekordes, S., Gebel, T.W., Hellwig, M., Damas, W., Dunkelberg, H., Human Effect

Monitoring in Cases of Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs: a Method Comparison, *Occup. Environ. Med.*, 55: 145-149, 1998.

23. Kublay, G., Fesci, H., Erdem, Y., Yurtsever, S., Kutlutürkan, S., Güner, P., Platin, N., Kemoterapikleri Hazırlayan ve Uygulayan Hemşirelere İlişkin Durum Değerlendirmesi, II. Ulusal Toksikoloji Kongresi, Belek, Antalya, 2-6 Nisan 1997.

24. Macek, C., Hospital Personnel Who Handle Anticancer Drugs May Face Risks, *JAMA*, 247: 11-12, 1982.

25. Machado-Santelli, G.M., Cerqueira, E.M., Oliveria, C.T., De Braganca Pereira, A.A., Biomonitoring of Nurses Handling Antineoplastic Drugs, *Mutat. Res.*, 322: 203-208, 1994.

26. Mainer, P., Schmid, W., Ten Model Mutagens Evaluated By The Micronucleus Test, *Mutat. Res.*, 40: 325-338, 1976.

27. Newman, M.A., Valanis, B.G., Schoeny, R.S., Que, H.S., Urinary Biological Monitoring Markers of Anticancer Drug Exposure in Oncology Nurses., *Am. J. Public Health*, 84: 852-855, 1994.

28. Norppa, H., Sorsa, M., Vainio, H., Gröhn, P., Heinonen, E., Holsti, L., Nordman, E., Increased Sister Chromatid Exchanges Frequencies in Lymphocytes of Nurses Handling Cytostatic Drugs, *Scand. J. Work Environ. Health*, 6: 299-301, 1980.

29. 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: 271-277, 1990.

30. OSHA Work Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (antineoplastic) Drugs, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 43: 1193-1204, 1986.

31. ____ Safe Handling of Cytotoxic Agents, ASTA Medica Oncology, Germany, April 1999.

32. Sarto, F., Finotlo, S., Giacomelli, L., Mazzetti, D., Tomanin, R., Levis, A.G., The Micronucleus Assay in Exfoliated Cells of the Human Buccal Mucosa, *Mutagenesis*, 2: 11-17, 1987.

33. Sarto, F., Trevisan, A., Tomanin, R., Canova, A., Fiorentino, M., Chromosomal Aberrations, Sister Chromatid Exchange and Urinary Thioethers in Nurses Handling Antineoplastic Drugs, *Am. J. Ind. Med.*, 18: 689-695, 1990.

34. Santo, F., Tomanin, R., Giacomelli, L., Canova, A., Raimondi, F., Ghiotto, C., Fiorentio, M.V., Evaluation of Chromosomal Aberrations in Lymphocytes and Micronuclei in Lymphocytes, Oral Mucosa and Hair Root Cells of Patients under Antineoplastic Therapy, *Mutat. Res.*, 228: 157-169, 1990.
35. 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: 105-112, 1992.
36. Sessink, P.J.M., Scholtes, M., Anzion, R.B.M., Bos, R.P., Determination of Cyclophosphamide in Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry, *J. Chromatog. Biomed. Appl.*, 616: 333-337, 1993.
37. Sessink, P.J.M., Van de Kerkhof, M.C.A., Anzion, R.B.M., Noordheek, J., Bos, R.P., Environmental Contamination and Assessment to 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.
38. 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.
39. 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: 465-479, 1988.
40. Sorsa, M., Pyy, L., Exposure Assessment of Workers in The Production of Cyclophosphamide, *Pol. J. Occup. Med.*, 3: 185-189, 1990.
41. Stich, H.F., Curtis, J.F., Parida, B.B., Application of the Micronucleus Tests to Exfoliated Cell of High Cancer Risk Group. Tobacco Chewers", *Int., J. Cancer*, 30: 553-559, 1982.
42. Stich, H.F., Rosin, M.P., Quantitating the Synergistic Effect of Smoking and Alcohol Consumption with The Micronucleus Test on Human Buccal Mucosa Cells, *Int., J. Cancer* 31: 305-308, 1983.

43. Stich, H.F., Rosin, M.P., Micronuclei in Exfoliated Human Cells as an Internal Dosimeter for Exposures to Carcinogens, in: H.F. Stich (Ed.). *Carcinogens and Mutagens in The Environment*, Vol. 11, CRC Press, Boca Raton, 1983, pp. 17-25.
44. Stich, H.F., Rosin, M.P., Micronuclei in Exfoliated Human Cells as a Tool for Studies in Cancer Risk and Cancer Environment., *Cancer Lett.*, 22: 241-253, 1984.
45. Stiller, A., Obe, G., Boll, I., Pribilla, W., No Elevation of the Frequencies of Chromosomal Aberrations as a Consequence of Handling Cytostatic Drugs. Analyses with Peripheral Blood and Urine of Hospital Personnel, *Mutat. Res.*, 121: 253-259, 1983.
46. Şardaş, S., Gök, S., Karakaya, A.E., Sister Chromatid Exchange in Lymphocytes of Nurses Handling Antineoplastic Drugs, *Toxicol. Lett.*, 55: 311-315, 1991.
47. Tardat, S., Gök, S., Karakaya, A.E., Sister Chromatid Exchanges in Lymphocytes of Nurses Handling Antineoplastic Drugs., *Toxicol. Lett.*, 55: 311-15, 1991.
48. Thiringer, G., Granung, G., Holmen, A., Högstedt, B., Jarvholm, B., Jönsson, D., Persson, L., Wahlström J., Westin, J., Comparison of Methods for the Biomonitoring Antitumor Drugs, *Scand. J. Work Environ. Health*, 17: 133-138, 1991.
49. 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: 277-285, 1999.
50. Waksvik, H., Klepp, O., Brogger, A., Chromosome Analysis of Nurses Handling Cytostatic Agents, *Cancer Treat. Rep.*, 65: 607-610, 1981.
51. Wall, R.L., Clausen, K.P. Carcinoma of the Urinary Bladder in Patients Receiving Cytophosphamide, *New England Journal of Medicine*, 293: 271-273, 1977.

EK 1 – ANKET FORMU

16. Herhangi bir nedenle radyoterapi yada kemoterapi tedavisi aldınız mı?

Kemoterapi

Evet () Hayır ()

Neden?.....
Ne zaman?.....
Sıklığı?.....
Süresi?.....

Radyoterapi

Evet () Hayır ()

Neden?.....
Ne zaman?.....
Sıklığı?.....
Süresi?.....

17. Gebelik ve Doğum Öyküsü:

	<u>Normalde</u>				<u>KT hazırlar yada uygularken</u>			
	Yok	1	2	3ve üz	Yok	1	2	3 ve üz.
Toplam gebelik sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Yaşayan çocuk sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Prematür doğum sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Düşük sayısı:								
İsteyerek: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Kendiliğinden: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Düşük doğ. ağır. bebek: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Anomalili bebek sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Ektopik gebelik sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()
Ölü doğum sayısı: ()	()	()	()	()	()	()	()	()

18. Kemoterapi Hazırlama ve Uygulama Durumu:

Süresi:

- () 1 yıldan az
() 1-3 yıl
() 4-6 yıl
() 7 yıl ve üzeri

Sıklığı:

- Hergün.....Adet.....
Haftada.....Adet.....
15 günde 1.....Adet.....
Ayda 1.....Adet.....

19. Çalıştığınız üniteadaki kemoterapi ilaçlarının;

	<u>Hazırlama yeri</u>	<u>Uygulama yeri</u>
-Ayrı özel bir oda	()	()
-Tedavi odası	()	()
-Hasta odası	()	()
-Aspiratörlü özel kabin	()	()
-Diğer(Açıklayınız)

20. En çok kullandığınız 3 kemoterapik ilacın isimlerini kullanım sıklığınıza göre belirtiniz?

- 1-
2-
3-

21. İlaçların hazırlandığı / uygulandığı oda başka amaçlarla da kullanılıyor mu ?

Evet () Hayır ()

22. Evet ise hangi amaçlarla kullanıldığını belirtiniz ?

	<u>Hazırlama</u>	<u>Uygulama</u>
.Yemek-İçmek	()	()
.Sigara	()	()
.Dinlemek	()	()
.Giyinme - Soyunma	()	()
.Makyaj yapma	()	()
.Diğer	()	()

NO:

1. Adınız Soyadınız:

2. Doğum yeri ve yılınız:

3. Cinsiyetiniz:

4. Mesleğiniz:

Ne kadar süredir bu meslekte çalışıyorsunuz:

Mesleki olarak hangi kimyasal maddelere maruz kalıyorsunuz:

5. Daha önce çalıştığınız işyeri var mı? Hangisi ve süresi nedir?

6. Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim	()	Eskiden içerdim	()
Halen içiyorum	()	1 yıl önce bıraktım	()
1-20 sigara / gün	()	5 yıl önce bıraktım	()
11-20 sigara / gün	()	10 yıl önce bıraktım	()
20-.....sigara / gün	()		

Sigara içme süresi :

1 yıldır içiyorum	()	2-5 yıl	()	5 yıl ve daha fazla	()
-------------------	-----	---------	-----	---------------------	-----

Bulduğunuz ortamda sigara içiliyor mu ?

Evet () Hayır ()
Miktarı.....

7. Alkol kullanıyorsunuz mu?

Evet () Hayır ()
Miktarı.....

8. Kahve içme alışkanlığınız var mı?

Evet () Hayır ()
Günde 1 fincan..... ()
2 fincan..... ()
3 ve daha fazla fincan.. ()

9. Çay içme alışkanlığınız var mı?

Evet () Hayır ()
Günde 1 fincan..... ()
2 fincan..... ()
3 ve daha fazla fincan.. ()

10. Aile bireylerinizde veya sizde herhangi bir genetik hastalık var mı?

Evet () Hayır ()
Nedir?.....

11. Son bir ayda herhangi bir hastalık geçirdiniz mi?

Evet () Hayır ()
Nedir?.....

12. Son bir ayda herhangi bir aşı oldunuz mu?

Evet () Hayır ()
Nedir?.....

13. Son 3 ayda röntgen çektirdiniz mi?

Evet () Hayır ()
Vücudunuzun hangi bölümüne ? Ne sıklıkta?

14. Oral kontraseptif kullanıyorsunuz mu?

Evet () Hayır ()
Hangisi? Ne kadar süredir?

15. Çalışma ortamınızdan kaynaklanan herhangi bir sağlık şikayetiniz oldu mu? Nedir?

23.Kemoterapi hazırlarken önlem alıyor musunuz ?

Evet () Hayır ()

24.Kemoterapi hazırlarken yada uygularken sürekli aldığınız önlemler aşağıdakilerden hangileridir?

	<u>Hazırlarken</u>	<u>Uygularken</u>
.Maske	()	()
.Eldiven	()	()
.Gömlük	()	()
.Gözlük	()	()
.Kabin	()	()
.Kemoterapik ajan bulaştığı zaman El yıkama	()	()
.Diğer(Açıklayınız)

25.Kemoterapi hazırlarken / uygularken kendinizi korumak için kullandığınız malzemeleri ne sıklıkta değiştiriyorsunuz ?

	<u>Hazırlarken</u>	<u>Uygularken</u>
.Eldiven ()	()	()
.Maske	()	()
.Gözlük	()	()
.Önlük	()	()
.Diğer	-----	-----

26.Kemoterapi hazırlarken ilacın dökülmesi , sıçraması ,durumunda yada bunlardan kuşkulandığınızda ne yaparsınız ?

Ortama Yönelik

Kendinize Yönelik

27.Enjektörün havasını nerede / nereye çıkarıyorsunuz ?

Hazırlarken

Uygularken

28.Kemoterapi uygulama sırasında ilacın dışarı sızması , dökülmesi halinde ne tür önlemler alıyorsunuz ?

Çevreye Yönelik

Kendinize Yönelik

29.Hastanın atıklarıyla (Kan, idrar, kusmuk) ilgili bir işlem yapmanız gerekiyor mu ?

Evet () Hayır ()

Evet ise ;Ne sıklıkta.....

30.Bu işlemleri yaparken ne tür önlemleri alıyorsunuz ?

31.İlaçları hazırladığınız alanı / yeri / ne ile ve ne sıklıkta temizliyorsunuz ?

Temizleme Sıklığı

Kullanılan Madde

32.Kemoterapi hazırlamada / uygulamada kullanılan malzeme atıklarını ne yapıyorsunuz (Açıklayınız)