SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE YAYGIN OLARAK KULLANILAN SİTOTOKSİK İLAÇLARIN AMBALAJLARINDA BULUNAN ÜRETİM KAYNAKLI İLAÇ KALINTILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Orhan ZİYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Merve GÜDÜL BACANLI

Farmasötik Toksikoloji
Yüksek Lisans Tezi

ANKARA

Eylül/2024

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

• Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,

• Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

• Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

• Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

• Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,

• Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Orhan ZİYA

17.08.2024

ÖZET

Amaç: Tehlikeli ilaçlar olarak nitelendirilen kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçların birçok sağlık riskine neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tez kapsamında da Türkiye'de sıklıkla kullanılan sitotoksik ilaçların flakon yüzeylerinde üretim kaynaklı ilaç kalıntısının kantitatif analizinin yapılarak üretici firmaların üretim güvenliği konusunda yönlendirilmesi, ilaç üretiminden hazırlanmasına kadar olan süreçte görevli personel için sağlık riskinin ortaya konması/riske dikkat çekilmesi ve güvenlik önerilerinde bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli sitotoksik ilaçların üretim kaynaklı flakon yüzey kontaminasyonunun belirlenmesi için farklı firmalara ait belirlenen sayıdaki ilaç flakonunun yüzeyinde amacıyla %10 metanol ve %90 amonyum asetat 5 mmol/L çözeltisi ile ıslatılan/nemlendirilen yüzey silme mendilleri kullanılarak numune alınmış ve ilaç kontaminasyon düzeylerinin belirlenmesi için sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi/kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Analizler sonucunda altmış beş numunenin ilaç flakonundan alınan numunenin kırk beşinde (%69,23) istatistiksel olarak anlamlı ölçülebilir düzeyde ilaçların kendi etken maddeleri ile kontaminasyon tespit edilmiştir. 5-Fluorourasil 1000 mg ve 5000 mg dozlu sekiz ilaç numunesinin tamamında (%100), doksorubisin 50 mg etken maddesi içeren on dört ilaç numunesinin altısında (%42,86), etoposid 100 mg etken maddeli on beş ilaç numunesinin beşinde (%33,33), gemsitabin 1000 mg etken maddesi içeren dört farklı üreticiden alınan on yedi ilaç numunesinin tamamında (%100), ifosfamid 1000 mg etken maddeli aynı üreticiden alınan beş ilaç numunesinin birinde (%20), siklofosfamid 1000 mg etken maddesi içeren aynı üreticiden alınan altı ilaç numunesinin dördünde (%66,67) ilgili etken maddeler ile kontaminasyon tespit edilmiştir. Yetmiş beş numunenin otuz yedisinde (%49,33) ise numunenin alındığı ilacın etken maddesinden farklı olarak en az bir etken madde ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Analiz sonuçlarına istinaden Türkiye piyasasında kullanılan alt farklı etken maddeli ilacın flakon yüzeyinde yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilacın etken maddesi ve üretim süreci kaynaklı diğer sitotoksik ilaç etken maddeleri ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon tespit edilmeyen ilaç flakonlarının varlığı üretim aşamasının gerekli önlemlerin alınması durumunda kontaminasyonun çok yüksek oranda engellenebileceğini göstermektedir. Resmi otoriteler tarafından üretim aşaması ile ilgili düzenleyici mevzuatların oluşturularak gerekli kontrollerin yapılması ve üretici firmalar tarafından mevzuatlar doğrultusunda üretim yapılması durumunda sitotoksik/tehlikeli ilaçlarla çalışan personel için riskin en aza indirilebileceği veya ortadan kaldırılabileceği değerlendirilmektedir. Kontaminasyon yaygınlığının kesin olarak ortaya konabilmesi açısından çalışmada kullanılan altı etken maddenin dışındaki etken maddeli sitotoksik/tehlikeli ilaçlarla da çalışma yapılması ihtiyacı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik ilaç, flakon kontaminasyonu, çapraz kontaminasyon, mesleki maruziyet, silme örnekleme, LC-MS/MS

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP – 2023/080) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Purpose: It is known that cytotoxic drugs used in cancer treatment, which are characterized as dangerous drugs, cause many health risks. Therefore, in this thesis, it was aimed to conduct quantitative analysis of production-induced drug residue on the vial surfaces of cytotoxic drugs, which are frequently used in Turkey, to guide the manufacturing companies on production safety, to reveal the health risk for the personnel involved in the process from drug production to preparation, to draw attention to the risk and to make safety recommendations.

Materials and Methods: In order to determine the production-related vial surface contamination of cytotoxic drugs containing 5-fluorouracil, doxorubicin, etoposide, gemcitabine, ifosfamide and cyclophosphamide active ingredients, samples were taken from the surface of a determined number of drug vials belonging to different companies using surface wiping wipes wetted/moistened with 10% methanol and 90% ammonium acetate 5 mmol/L solution and quantification was performed using liquid chromatography-mass spectroscopy/mass spectroscopy (LC-MS/MS) method to determine drug contamination levels.

Results: As a result of the analyzes, forty-five of the sixty-five samples taken from drug vials (%69.23) were detected to have statistically significant measurable contamination with the drugs' own active ingredients. Contamination with the relevant active ingredients was detected in all eight drug samples with 1000 mg and 5000 mg doses (%100), in six of fourteen drug samples containing doxorubicin 50 mg active ingredient (%42.86), in five of fifteen drug samples containing 100 mg active ingredient etoposide (33.33), in all seventeen drug samples containing 1000 mg active ingredient gemcitabine (100%) taken from four different manufacturers, in one of five drug samples containing 1000 mg active ingredient ifosfamide (20%) taken from the same manufacturer, and in four of six drug samples containing 1000 mg active ingredient cyclophosphamide (66.67%) taken from the same manufacturer. In thirty-seven of seventy-five samples (49.33%), statistically significant cross-contamination was detected with at least one active substance different from the active substance of the drug from which the sample was taken.

Conclusion: Based on the analysis results, a statistically significant level of cross-contamination was detected on the vial surface of the drug with six different active ingredients used in the Turkish market with the active ingredient of the drug and other cytotoxic drug active ingredients originating from the production process. The presence of drug vials in which no contamination was detected indicates that contamination can be prevented to a very high extent if the necessary precautions are taken during the production phase. It is evaluated that the risk for personnel working with cytotoxic/hazardous drugs can be minimized or eliminated if the regulatory legislations related to the production phase are established by the official authorities and the necessary controls are carried out and the production is carried out in accordance with the legislations by the manufacturing companies. In order to precisely demonstrate the prevalence of contamination, there is a need to conduct studies with cytotoxic/hazardous drugs with active ingredients other than the six active ingredients used in the study.

Keywords: Antineoplastic drug, vial contamination, cross-contamination, occupational exposure, swab sampling, LC-MS/MS

This study was supported by the University of Health Sciences Scientific Research Projects Unit (BAP – 2023/080)**.**

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım esnasında gerekli her türlü desteği sağlayan Gülhane Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN'a, yüksek lisans eğitimim ile tez çalışmamın her aşamasında desteğini aldığım ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Onur ERDEM'e,

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bana her aşamada yol gösteren, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve beni yönlendiren, çalışmalarımın her aşamasını büyük bir titizlikle inceleyen, çalışma süresince beni motive eden ve destekleyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Merve GÜDÜL BACANLI'ya,

Yüksek lisans tezinin analiz çalışmalarının yapılmasını sağlayan, bana yardımcı olan ve yönlendiren Sayın Prof. Dr. Emirhan NEMUTLU ve Sayın Doç. Dr. Tuba REÇBER'e,

Beni her zaman daha iyisi için yönlendiren, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi'nde yüksek lisans yapmam için destekleyen ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cansel KÖSE ÖZKAN'a,

Tezin her aşamasında rahatsız ettiğim, danıştığım, destek aldığım ve beni yönlendiren sevgili dostlarım Doç. Dr. Mert İLHAN ve Dr. Öğr. Üye. Miray İLHAN'a,

Sevginin, doğruluğun ve dürüstlüğün önemini aşılayarak beni yetiştiren ve her zaman destekleyen sevgili anne ve babam Mustafa-Hena ZİYA'ya, her zaman yanımda olan ve destekleyen kardeşim Sefa ZİYA ve değerli eşi Elçin ZİYA'ya, manevi desteğini hiç esirgemeyen sevgili dostum Mert ERK'e ve son olarak bu tezin tamamlanmasında elinden gelen her türlü desteği sağlayan ve bana yoldaş olan kıymetli eşim Kübra ZİYA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP – 2023/080) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT vi
TEŞEKKÜR viii
İÇİNDEKİLER ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR xiv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tehlikeli İlaçlar 3
2.2. Kanser Tedavisinde Tehlikeli İlaç Kullanımı 5
2.3. Tehlikeli İlaçlarla Çalışma Standartları 6
2.4. Tehlikeli İlaçlarla Çalışmada Risk Yönetimi 8
2.5. Tehlikeli İlaçlarla Güvenli Çalışma Önerileri 12
2.6. Tehlikeli İlaçlara Mesleki Maruziyet ve Olası Sonuçları 18
2.7. Tehlikeli İlaçlara Maruziyet Yolları 21
2.8. Tehlikeli İlaçlarla Kontaminasyon Çalışmaları 23
2.8.1. Biyolojik İzlem Çalışmaları 23
2.8.2. Çevresel İzleme 23
2.8.2.1. Tehlikeli İlaç Hazırlama ve Uygulama Ortamı Hava Ölçümü 23
2.8.2.2. Tehlikeli İlaç Hazırlama ve Uygulama Ortamı Yüzey Ölçümü 24
2.8.2.3. İlaç Flakon Yüzey Ölçümü 26
2.9. Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi/Kütle Spektropisi (UPLC-MS/MS) 40
3. GEREÇ VE YÖNTEM 42
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 42
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler 42
3.3. Hazırlanan Çözeltiler 43
3.3.1. Nemlendirme ve Standart Çözelti 43
3.3.2. Kalibrasyon Standart Çözeltisi 43
3.3.2.1. 5-Fluorourasil Çözeltisi 43
3.3.2.2. Gemsitabin Çözeltileri 43
3.3.2.3. Doksorubisin 44

3.3.2.4. Etoposid 44
3.3.2.5. Siklofosfamid 44
3.3.2.6. İfosfamid 44
3.4. Yöntem 44
3.4.1. Çalışılacak Antineoplastik İlaçlarının Belirlenmesi 44
3.4.2. Numunelerin Toplanması 47
3.4.3. Analiz Yönteminin Belirlenmesi 50
3.4.4. Analiz Koşullarının Optimizasyonu 51
3.4.5. Analiz Koşulları 51
3.4.6. Yöntemin Kalibrasyon Çözeltilerine ve Numunelere Uygulanması 56
3.4.6.1. Kalibrasyon Standart Çözeltileri ile Numune Alma Yönteminin Uygulanması 56
3.4.6.2. Yöntemin Numunelere Uygulanması 56
3.4.6.3. Veri Analizi 57
4. BULGULAR 58
4.1. 5-Fluorourasil 58
4.2. Doksorubisin 60
4.3. Etoposid 62
4.4. Gemsitabin 65
4.5. İfosfamid 68
4.6. Siklofosfamid 69
4.7. Çapraz Kontaminasyon 71
4.8. Genel Değerlendirme 88
5. TARTIŞMA 94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 105
KAYNAKLAR 107
EK-1 114
ÖZGEÇMİŞ 115

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 2.1. Tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların NIOSH tarafından sınıflandırması 4

Çizelge 2.2. Tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların IARC sınıflandırması 5

Çizelge 2.3. Delporte ve ark. (1999) çalışmasına ait sonuçlar..... 27

Çizelge 2.4. Nygren ve ark. (2002) çalışmasına ait sonuçlar..... 27

Çizelge 2.5. Favier ve ark. (2003) çalışmasına ait sonuçlar..... 29

Çizelge 2.6. Mason ve ark. (2003) çalışmasına ait sonuçlar..... 31

Çizelge 2.7. Hedmer ve ark. (2005) çalışmasına ait sonuçlar..... 31

Çizelge 2.8. Connor ve ark. (2005) çalışmasına ait sonuçlar..... 33

Çizelge 2.9. Touzin ve ark. (2008) çalışmasına ait sonuçlar 34

Çizelge 2.10. Schierl ve ark. (2010) çalışmasına ait sonuçlar 35

Çizelge 2.11. Hilliquin ve Bussieres (2018) çalışmasına ait sonuçlar..... 37

Çizelge 2.12. Hao ve ark. (2022) çalışmasına ait sonuçlar..... 38

Çizelge 2.13. Cotteret ve ark. (2022) çalışmasına ait sonuçlar..... 39

Çizelge 3.1. Çalışmaya dahil edilen etken madde listesi ve Türkiye'de en çok kullanılan ilaç dozları..... 47

Çizelge 3.2. Çalışma kriterleri doğrultusunda Türkiye piyasasında bulunan ve numune alınan ilaç listesi..... 48

Çizelge 3.3. LC-MS/MS yönteminde uygulanan MRM koşulları. 52

Çizelge 4.1. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu 59

Çizelge 4.2. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı..... 59

Çizelge 4.3. Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu 61

Çizelge 4.4. Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı..... 62

Çizelge 4.5. Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu..... 64

Çizelge 4.6. Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı..... 65

Çizelge 4.7. Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu 67

Çizelge 4.8. Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı..... 68

Çizelge 4.9. İfosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu..... 68

Çizelge 4.10. İfosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı..... 68

Çizelge 4.11. Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu 70

Çizelge 4.12. Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı 70

Çizelge 4.13. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 73

Çizelge 4.14. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 73

Çizelge 4.15. Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 75

Çizelge 4.16. Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 75

Çizelge 4.17. Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 78

Çizelge 4.18. Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 79

Çizelge 4.19. Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 82

Çizelge 4.20. Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 83

Çizelge 4.21. Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 84

Çizelge 4.22. Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 84

Çizelge 4.23. Oksaliplatin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu 86

Çizelge 4.24. Oksaliplatin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı 87

Çizelge 4.25. Üretici firmalar tarafından etken madde bazlı ruhsatı bulunan ilaç sayısı ile çalışmaya dahil edilen ilaç sayısı karşılaştırması..... 88

Çizelge 4.26. Üretici firmalar tarafından piyasaya arz edilen etken madde ve çalışmaya dahil edilme durumu 89

Çizelge 4.27. 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli ilaç numunelerine ilişkin flakon yüzey kontaminasyonu analizleri özeti..... 92

Çizelge 4.27. (Devam) 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli ilaç numunelerine ilişkin flakon yüzey kontaminasyonu analizleri özeti..... 93

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1. Kontrol hiyerarşisi 10
Şekil 3.1. İlaç flakon ölçüm kısımları 49
Şekil 3.2. Doksorubisin etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram 52
Şekil 3.3. Siklofosfamid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram53
Şekil 3.4. İfosfamid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram..... 53
Şekil 3.5. Gemsitabin etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram... 54
Şekil 3.6. Etoposid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram 54
Şekil 3.7. 5-Fluorourasil etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram 55
Şekil 3.8. Amantadin (internal standart) etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram 55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHFS	Amerikan Hastane Formüler Servisi
ASHP	Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Topluluğu
ATC	Anatomik ve Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi
CSTD	Kapalı Sistem Transfer Cihazı
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GC	Gaz Kromatografisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi–Kütle Spektrometrisi
GMP	İyi Üretim Uygulamaları
HEPA	Yüksek Verimli Partikül Yakalayıcı
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
HPLC-MS/MS	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi-Kütle Spektroskopisi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi
ICP-MS	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometresi
ISO	Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu
KKE	Kişisel Koruyucu Ekipman
KT	Kullanım Talimatı
KÜB/	Kısa Ürün Bilgisi
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi/Kütle Spektroskopisi
LOD	Tayin Limiti
MRM	Çoklu reaksiyon izleme
NIOSH	Amerika Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü
OEL	Mesleki Maruziyet Sınır Değeri
OHD	Onkoloji Hemşireliği Derneği
OSHA	Amerika Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi
R	Risk
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
UPLC-MS/MS	Ultra Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri
USP	Birleşik Devletler Farmakopesi

1. GİRİŞ

2020 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada meydana gelen her altı ölümünden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir (1). Ülkemizde 2023 yılında yayımlanan Türkiye İstatistik Kurumu 2021 yılı "nedenlere göre ölüm oranı" verilerinde "iyi huylu ve kötü huylu tümörler" %14'lük bir oran ile ölüm nedenleri sıralamasında 2. sırada yer almaktadır (2). Genel olarak kemoterapi ile kanser tedavisi sırasında kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunu antineoplastik ilaçlar oluşturmaktadır (3). Antineoplastik ilaçlar, tehlikeli ilaçlar sınıfında yer alması nedeniyle bu ilaçların üretimi, depolanması, hazırlanması, uygulaması ve atıklarının imhası aşamasında hem canlı sağlığı hem de çevresel bulaş riski açısından belirli standartlara göre hareket edilmelidir (4). Sitotoksik ilaçların genel hazırlama ve uygulama alanlarının sağlık tesisleri olması nedeniyle bu ilaçlarla çalışan sağlık personelinin iyi eğitilmiş olması ve belirlenen kurallara uygun olarak çalışması gerekmektedir. Ancak literatürde de belirtildiği gibi sağlık personelinin sitotoksik ilaçların riskleri konusunda yeterli bilgiye sahip olmaması veya yeterli bilgi düzeyine sahip olsa dahi çalışma kurallarına yeteri kadar dikkat etmemesi bu ilaçların sağlık personelinin sağlığı açısından risk oluşturması bakımından oldukça önemlidir (5).

1990'lı yıllardan itibaren sitotoksik ilaç bulaşı nedeniyle sağlık personellerinde meydana gelen toksik etkiler ortaya konmakla beraber bulaş düzeyi ölçüm metotları da geliştirilmeye başlanmıştır (6-11). 2000'li yıllarda üretim aşamasından kaynaklanan ilaç flakon yüzeylerinde sitotoksik ilaç kalıntılarına ve buna bağlı bulaş riskine dikkat çekilmiştir. Bu bağlamda üretim sonrası ilaç flakon yüzeylerindeki ilaç kalıntısının belirlenmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda yüzey kontaminasyonu ile toksik etki arasında doğrusallık gösterilmese de bu bulaş tipi ciddi risk faktörleri arasında sayılmaktadır (12-14).

Bu bilgilerden hareketle bu tez çalışması kapsamında sitotoksik ilaçların flakon yüzeylerinde imalat/üretim kaynaklı ilaç kalıntısının kantitatif analizinin yapılarak, analiz sonucuna göre aynı etken maddeli ilaçlara sahip üreticilerin birbirleri ile ve yayınlardaki veriler ile karşılaştırılması, üretici firmalara bilgi

verilmesi ve gerekli ise firmaların üretim güvenliği konusunda yönlendirilmesi; analiz sonucuna göre üretim aşamasında ve transferinde görevli kişilerin, depo, ecza deposu, eczane, hastane deposu, hastane eczanesi, ilaç hazırlama vb. alanlarda görevli personel ile taşıma personeli için güvenlik önerilerinde bulunulması amaçlanmıştır. Değerlendirmenin yapılabilmesi için sağlık tesislerinde kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan sitotoksik ilaçların (5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid) olası kalıntılarının uygun çözücü ile ambalaj yüzeyinden numuneleri alınmış ve numunelerde Ultra Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometri (UPLC-MS/MS) yöntemi ile miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tehlikeli İlaçlar

"Tehlikeli ilaçlar" terimi ilk olarak 1990 yılında Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Topluluğu (ASHP) tarafından gerçekleştirilmiştir. Tanımda;

1. Genotoksik (Örneğin, kısa süreli test sistemlerinde mutajenik ve klastojenik),
2. Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) raporlarına göre, hayvan modellerinde, hasta popülâsyonunda veya her ikisinde de karsinojenik,
3. Hayvan çalışmalarında veya hasta insan çalışmalarında teratojenik,
4. Hayvan çalışmalarında veya hasta insan çalışmalarında ciddi organ ya da diğer düşük dozda toksik etki oluşturan ilaçlar tehlikeli ilaçlar olarak belirtilmektedir (15).

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Topluluğu (ASHP)'nun 1990 yılındaki tehlikeli ilaç tanımı 2004 yılında Amerika Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH) tarafından yayınlanan Sağlık Ortamlarında Antineoplastik ve Diğer Tehlikeli İlaçlara Mesleki Maruziyetin Önlenmesi Uyarı Bülteni ile NIOSH Tehlikeli İlaçlar Çalışma Grubu tarafından revize edilmiştir. Tehlikeli olarak kabul edilen ilaçlar, insanlarda veya hayvanlarda aşağıdaki altı özellikten bir veya daha fazlasını sergileyen ilaçları içerir:

1. Karsinojenite
2. Teratojenite veya diğer gelişimsel toksisite
3. Üreme toksisitesi
4. Düşük dozlarda organ toksisitesi
5. Genotoksisite
6. Mevcut ilaçları taklit eden yeni ilaçların yapı ve toksisite profilleri (16).

Ayrıca 2004 yılında NIOSH tarafından yayınlanan uyarı bülteni ile "Antineoplastik ve Diğer Tehlikeli İlaçlar Listesi" yayımlanmıştır (16).

2004'ten 2012'ye kadar NIOSH, tehlikeli ilaçların kullanımında standart veya evrensel önlemlerin alınmasını tavsiye etmiştir. 2014 yılında, listeye çok sayıda antineoplastik olmayan ilaç ve tablet ve/veya kapsül formundaki ilaçların

eklenmesiyle birlikte, NIOSH tek bir yaklaşımın ilaçlara yönelik çeşitli potansiyel mesleki maruziyetleri kapsayamayacağını belirtmiştir (17). Bu değişiklik ile 2014 NIOSH tehlikeli ilaç listesi için yeni bir format geliştirilmiş ve ilk kez tehlikeli ilaçlar 3 gruba ayrılmıştır:

• Grup 1: Antineoplastik ilaçlar (AHFS Sınıflandırması 10:00) [ASHP/AHFS DI 2016]. Bu ilaçların birçoğu duyarlı popülasyon için üreme riski de oluşturabilir.

• Grup 2: Tehlikeli ilaçlar için NIOSH kriterlerinden 1 veya daha fazlasını karşılayan antineoplastik olmayan ilaçlar. Bu ilaçlardan bazıları duyarlı popülasyon için üreme riski de oluşturabilir.

• Grup 3: Aktif olarak gebe kalmaya çalışan kadınlar ve üreme çağındaki erkekler ile hamile veya emziren kadınlar için öncelikle üreme riski oluşturan ilaçlar (bu ilaçların anne sütünde bulunma olasılığı) (17).

Liste 2016 yılında genel olarak güncellenerek tekrardan yayınlanmış olup düzenli olarak listeye eklenen ve çıkarılan ilaçların duyuruları yapılmaktadır (3). Yayınlanan listede ağırlıklı olarak antineoplastik ilaçlar yer almakta ve listenin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çizelge 2.1'de tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların NIOSH sınıflandırması verilmiştir.

Çizelge 1.1. Tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların NIOSH tarafından sınıflandırması (3)

Etken Madde	**NIOSH Sınıflandırması**	**AHFS sınıflandırması***	**FDA Gebelik Kategorisi**
5-Fluorourasil	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Doksorubisin	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Etoposid	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Gemsitabin	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
İfosfamid	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Oksaliplatin	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Siklofosfamid	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D
Sisplatin	Grup -1	Antineoplastik Ajan	D

* Amerikan Hastane Formülleri Servisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından İnsanlar İçin Kanserojen Tehlikelerin Tanımlanmasına İlişkin Monograflarda ise 4 sınıflandırma bulunmaktadır (18):

Grup 1: İnsanlar için karsinojenler – 128 madde

Grup 2A: İnsanlar için muhtemelen karsinojen – 95 madde

Grup 2B: İnsanlar için karsinojen olma ihtimali olanlar – 323 madde

Grup 3: İnsanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmayanlar – 500 madde (18)

Çizelge 2.2'de tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların IARC sınıflandırması verilmiştir. Bu etken maddelerden gemsitabin ve oksaliplatin etken maddeleri IARC sınıflandırmasında yer almamaktadır.

Çizelge 2.2. Tez çalışması kapsamında bulaş değerlendirmesi yapılan sitotoksik ilaçların IARC sınıflandırması (19)

Etken Madde	Grup
5-Fluorourasil	3
Doksorubisin	2A
Etoposid	1
İfosfamid	3
Siklofosfamid	1
Sisplatin	2A
Gemsitabin	-
Oksaliplatin	-

2.2. Kanser Tedavisinde Tehlikeli İlaç Kullanımı

Gelişmiş ülkelerde hastalık kaynaklı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi, normal sınırlarının ötesine geçerek vücudun bitişik kısımlarını istila etmesi ve/veya diğer organlara yayılmasıyla vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda başlayabilen geniş bir hastalık grubudur. Hastalığın ikinci sürecine metastaz adı verilir ve kanserden ölümün önemli bir nedenidir (1, 20). Neoplazma ve kötü huylu

tümör, kanserin diğer yaygın isimleridir. Kanser 2020'de yaklaşık on milyon ölüme, yani neredeyse altı ölümden birine neden olmuştur (1).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2022 yılına ilişkin olarak yayınlanan Global Kanser Gözlemevi verilerinde dünya genelinde tahmini olarak yaklaşık yirmi milyon yeni kanser vakasının görüldüğü belirtilmiştir. 2022 yılında Türkiye'de yaklaşık iki yüz kırk bin kişiye yeni kanser tanısı konulmuştur (21). 2045 yılında dünya genelinde yeni kanser vakası tahmini olarak yaklaşık otuz üç milyon olması beklenirken Türkiye'de yeni kanser vakası sayısının yaklaşık dört yüz yirmi bin olması beklenmektedir (21).

Ölüm nedenlerinin başında gelen kanserin temel tedavi yöntemlerinden en önemlisi antineoplastik ilaçlar kullanılarak yapılan kemoterapidir (1, 22). Artan hasta sayısı ile beraber kullanılacak ilaç sayısı da artmaktadır (23). Sağlık Bakanlığı tarafından 2022 yılında yayımlanan Sağlık İstatistiği Yıllığında "Anatomik ve Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (ATC) - Antineoplastik ve İmmunmodulator Ajanlar" bazında ilaç tüketimi 2017 yılında 10,2 milyon adet iken 2022 yılında 14,2 milyon adede ulaşarak %39 oranında artış göstermiştir (24). Bu ilaçlar da "tehlikeli ilaç" sınıflandırmasında yer almaktadır.

2.3. Tehlikeli İlaçlarla Çalışma Standartları

1983-1984 yıllarında ASHP tarafından tehlikeli ilaçlara ilişkin ilk defa "Sitotoksik İlaçların Güvenli Kullanımı" kılavuzu yayınlanmıştır. 1985 ve 1990 yıllarında sırasıyla "Hastanelerde Sitotoksik İlaçların Kullanımı" ve "Sitotoksik ve Tehlikeli İlaçların Kullanımı"na ilişkin teknik bültenler de ASHP tarafından yayımlanmıştır. Tehlikeli ilaç terimi ASHP tarafından ilk defa kullanılmış ve ASHP'nin ilgili kılavuzu 2006 ve 2018 yıllarında revize edilmiştir (15, 25, 26).

Amerika Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) 1986 ve 1995 yıllarında tehlikeli ilaçlara mesleki maruziyetin kontrolüne ilişkin kılavuzlar yayınlanmıştır. 2004 yılında NIOSH tarafından Sağlık Hizmetleri Ortamlarında Antineoplastik ve Diğer Tehlikeli İlaçlara Mesleki Maruziyetin Önlenmesi Kılavuzu yayınlanmıştır (16).

2007 yılında Birleşik Devletler Farmakopesi (USP) bölüm 797 NIOSH 2004 kılavuzu ile uyumlulaştırılması için revize edilmiş ve 2016 yılında USP 800 Tehlikeli İlaçlar - Sağlık Hizmeti Ortamlarında Kullanımı Standartları yayınlanmıştır (25). 2023 yılında NIOSH tarafından risk yönetimi bilgilerini ve çalışanların sağlık hizmeti ortamlarında tehlikeli ilaçları kullanırken karşılaşabilecekleri olası senaryoları açıklayan "Tehlikeli İlaç Maruziyetlerini Yönetme: Sağlık Hizmetleri Ortamları İçin Bilgiler" rehberi yayımlanmıştır (27).

Türkiye'de ise ulusal olarak 2003 yılında Onkoloji Hemşireliği Derneği (OHD) tarafından "Antineoplastik İlaçların Güvenli Kullanım Standartları Rehberi" (28), 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi" (29) ve 2016 yılında Tüm Kamu Eczacıları Derneği tarafından "Onkolojide Tehlikeli İlaçlarla Güvenli Çalışma ve Eczacılık Uygulamaları Rehberi" (30) yayımlanmıştır.

2005 yılında Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "Antineoplastik İlaç Hazırlama Merkezi Kurulması" konulu genelge yayınlanmış, antineoplastik ilaç hazırlama süreci ve antineoplastik ilaç hazırlama merkezleri standardize edilmiştir. Güvenlik önlemleri ve kurulacak merkezlere ilişkin detaylı kurallar konulmuştur.

2011 yılında Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "2011 – 2023 Türkiye'de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri" çalışması yayınlanmış ve "Kanser Hastaları için Merkezi Sistem Kemoterapi İlaç Hazırlama Üniteleri" ile kemoterapi ilaç hazırlama cihazlarına yer verilmiştir (31).

Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü tarafından 2016 yılında "Kemoterapi Ünitesi ve Kemoterapi İlaçlarının Sunumuna İlişkin Talimat" yayınlanmış ve 2019 yılında revize edilmiştir (32).

Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü tarafından 2016 yılında Verimlilik Yerinde Değerlendirme Rehberi'nde gerçekleştirilen güncelleştirme ile Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü'ne antineoplastik ilaç hazırlaması yapılan sağlık tesislerinde antineoplastik ilaç hazırlama süreçlerinin

ulusal standartlara uygunluğu düzenli olarak kontrol edilmeye başlanmıştır. Kontrol süreci aşağıda yer alan unsurları kapsamaktadır (33):

- Antineoplastik ilaçların sağlık tesisine kabul süreci,
- İlaçların sağlık tesisinde depolanma süreci,
- İlaç hazırlama ünitesi sorumlusu ve görevleri,
- Güvenlik önlemleri uyumu,
- İlaç hazırlama ünite ve alan standartları uygunluğu,
- İlaç hazırlama cihazlarının/sistemlerinin uygunluğu ve çalışma süreci,
- İlaç hazırlama süreci,
- İlaç transfer süreci,
- İlaç uygulama süreci,
- Tehlikeli atık yönetim süreci.

2019 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan "Sağlıkta Kalite Standartları" rehberinde "Kemoterapi Hizmetleri"ne yönelik standartlar oluşturulmuş ve ilgili hizmeti veren tüm sağlık hizmet sunucularında rehber doğrultusunda ilgili Genel Müdürlük tarafından kontrol süreci başlatılmış olup mevcut durumda da süreç devam etmektedir (34).

2.4. Tehlikeli İlaçlarla Çalışmada Risk Yönetimi

Risk, bir etkene belirli koşullarda maruz kalmaya bağlı olarak oluşabilecek zarar, hastalık veya ölüm olasılığı olarak belirtilmektedir (20). Mesleki riskler, çalışanların işyerindeki tehlikelere maruz kalmaları sonucunda ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin potansiyelini ve şiddetini içerir (35).

Risk (R) = f (Tehlike x Maruz Kalma) ⟶ Maruz Kalma = Doz x Zaman (20)

Eşitlik 2.1. Risk Hesaplaması

Eşitlik 2.1'den de anlaşılacağı üzere tehlikeli ilaçların etkilerinin belirli olması risk yönetiminde maruz kalmayı ortadan kaldırmak veya kabul edilebilir düzeye indirmeyi amaçlamaktadır (20, 35). Sağlık hizmeti ortamlarında tehlikeli

ilaçlara maruziyetin kontrolüne yardımcı olacak çok az sayıda mesleki maruziyet limiti (OEL) bulunmaktadır (3, 35).

Bu açıdan etkili risk yönetimi dört başlıkta değerlendirilmiştir:

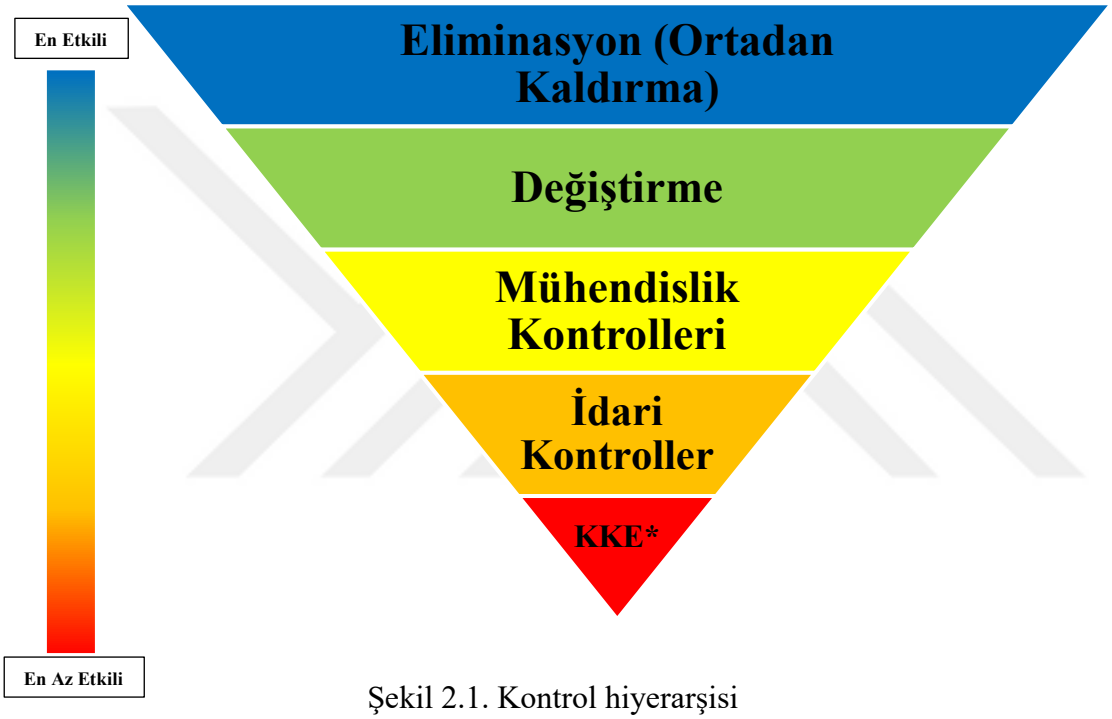
- Tehlikenin tanımlanması, sağlık tesisinde tehlikeli olarak kabul edilecek ilaçlara ilişkin değerlendirme yapılmalı ve sağlık tesisinde kullanımı olan tehlikeli ilaçların listesi çıkarılmalıdır. Tehlikeli ilaç değerlendirmesi yapılırken ulusal (otoriteler tarafından yayınlanan ilaca ilişkin kısa ürün bilgisi (KÜB)/kullanım talimatı (KT), talimat veya rehberler) ve uluslararası rehber veya yayınlardan (IARC monografları, vb.) yararlanılmalıdır.

- Maruziyet değerlendirmesi, bilinen tehlikeli ilaçların bir envanterini içermeli ve ilaçlarla veya potansiyel olarak kontamine olmuş çalışma alanlarıyla kimlerin temas edebileceğini belirlemelidir. Maruz kalma potansiyelinin değerlendirilmesinde kimyasal özellikler (buhar basıncı gibi), her bir dozaj formülasyonunun türü, dozaj formülasyonunda yapılabilecek olası manipülasyonlar ve bu ilaçlarla çalışırken kullanılan iş prosedürleri dikkate alınmalıdır.

- Risk değerlendirmesi, sağlık tesisi yöneticileri/sorumluları tarafından tehlikeli ilaçların kullanımıyla ilişkili riskleri analiz etmelerini ve değerlendirmelerini önermektedir. Bu husus sağlık tesisine özgü risk değerlendirmesi olarak adlandırılır. Çalışanlara yönelik riskler tehlike, olumsuz sağlık sonuçlarının ortaya çıkma olasılığı ve sağlık etkilerinin ciddiyeti faktörleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

- Risk yönetim planı oluşturulması, tehlike tanımlaması, maruziyet değerlendirmesi ve risk değerlendirmesi ile oluşturulur ve maruziyetleri azaltmak ve çalışanlara yönelik riskleri azaltmak için müdahale noktalarını belirler. Bir risk yönetim planı tipik olarak maruziyet kaynaklarına ve risk değerlendirmesinde belirlenen risklere dayalı olarak mühendislik kontrolleri, idari kontroller, kişisel koruyucu ekipman, periyodik maruziyet değerlendirmeleri ve tıbbi gözetim uygulama araçlarını içermelidir (35).

Ulusal ve uluslararası rehberlerle sürecin standart hale getirilmesi ile beraber sağlık tesisinin ve sağlık personelinin kurallara/uygulamalara uyumu tehlikeli ilaç kontaminasyonu için önem arz etmektedir (5, 36, 37). Sağlık tesislerinde tehlikeli ilaçlar ile kontaminasyonun azaltılması/engellenmesi amacıyla "Kontrol Hiyerarşisi" uygulanması önerilmektedir (35). Kontroller hiyerarşisi, tehlikeleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için beş eylem seviyesine sahiptir. Genel etkililiğe dayalı olarak tercih edilen eylem sırası Şekil 2.1'de verilmiştir (35, 38).



Şekil 2.1. Kontrol hiyerarşisi

*Kişisel Koruyucu Ekipman

Şekil 2.1'de verilen kontrol hiyerarşisi basamakları tek tek irdelenecek olursa:

1. Eliminasyon (ortadan kaldırma), tehlike kaynağının ortadan kaldırılması ve/veya iş sürecini değiştirmeyi içerir.

2. Değiştirme, tehlikenin kaynağına göre daha güvenli bir alternatif kullanılmasıdır.

3. Mühendislik kontrolleri, Mühendislik kontrolleri, tehlikeli ilacın ortadan kaldırılması mümkün olmadığında ve daha az tehlikeli ikameler mevcut olmadığında veya uygulanması pratik olmadığında kullanılır. Tehlikeli bir ilacı iş ortamından uzaklaştırarak maruziyeti azaltmak için uygulanır. Ekipman veya çalışma alanının değiştirilmesi, koruyucu bariyerlerin kullanılması, havalandırma, uygun kurulum, denetim, önleyici bakım ve onarım gerektirir.

4. İdari kontroller, bir kuruluş içindeki güvenlik ve sağlık kültürünün bir parçası olduklarında ve bu kültür tarafından desteklendiklerinde çok daha etkili olurlar. İdari kontroller işyeri kirleticilerinin havadaki ve yüzeydeki konsantrasyonunu azaltabilir veya çalışanları işyeri kirletici kaynaklarından uzaklaştırabilir ve böylece çalışanların olası maruziyetini azaltabilir. İdari kontroller tehlikelere maruz kalma süresini, sıklığını veya yoğunluğunu azaltan iş uygulamalarını belirler. İdari kontroller şunları içerebilir:

- İş süreci eğitiminde çalışanlar tehlikeli ilaçlarla çalışmadan önce eğitim almalı ve çalışanların yetkinlikleri gösterilmelidir. Sağlık tesisine yeni tehlikeli ilaçlar getirdiğinde çalışanlar sık sık eğitilmeli ve bilgilendirilmelidir. Eğitim plan dahilinde sürekli olmalıdır.

- Personelin tehlikeli ilaçlarla çalışma süresi sınırlandırılmalıdır. Rotasyonlu çalışma imkânı sağlanmalıdır.

- Tehlikeli ilaçlarla çalışan personel için dinlenme sürelerinin oluşturulmasına özen gösterilmelidir.

- Tehlikeli ilaç depolama, hazırlama ve uygulama alanlarına erişim sınırlandırılmalıdır. Bu alanlara tehlikeli ilaç uyarısı tabelası asılmalıdır.

- Temizlik ve dekontaminasyon süreci belirlenmeli, personel bu konuda eğitilmeli ve temizlik işlemleri etkin olarak uygulanmalıdır.

- Çalışanların tehlikeli ilaçlarla çalıştığı alanlarda yiyecek ve içecek tüketmesi ile kozmetik ürün uygulaması engellenmelidir. Yemek yemeden, bir şey içmeden,

tuvaleti kullanmadan, kozmetik ürünlerini çıkarmadan/uygulamadan ya da işyerinden ayrılmadan önce ellerin su ve sabunla yıkanması zorunlu kılınmalıdır.

- Tehlikeli ilaç çalışma alanlarında dökülme müdahale kitleri bulundurulmalıdır. Personel bu kitlerin kullanımı konusunda eğitilmeli ve dökülme müdahale tatbikatı yaptırılmalıdır.

- Tehlikeli ilaca ilişkin belirlenen standartlara uyum konusunda kontroller gerçekleştirilmeli ve aksaklık yaşanan konularda düzenleyici faaliyetler oluşturulmalıdır.

5. Tehlikeli ilaç ile çalışan personelin maruziyetini engellemek için kullanılan malzemeler olan KKE'nin özelliklerini ve sınırlamalarını bilmek ve kullanıcıyı tehlikeli ilaç maruziyetinden korumak için tasarlanan bu malzemelerin tehlikeli ilaçlarla çalışan personel tarafından doğru şekilde kullanıldığından emin olmak önemlidir. Tehlikeli ilaçlarla çalışan personelin eldiven, önlük/tulum, maske, gözlük/siperlik, baş, saç, ayakkabı ve kol kılıfları gibi KKE'leri kullanması gerekir.

2.5. Tehlikeli İlaçlarla Güvenli Çalışma Önerileri

Sağlık tesislerinde tehlikeli ilaçlarla güvenli çalışmanın sağlanabilmesi amacıyla ulusal ve uluslararası birçok talimat, rehber ve standart bulunmaktadır. Bu talimat, rehber ve standartlarda tehlikeli ilaçların sağlık tesisine kabulünden tehlikeli atıkların imhasına kadar olan süreç tanımlanmıştır.

Tehlikeli ilaçlarla güvenli çalışmanın sağlanması için talimat, rehber ve standartlarda belirtilen başlıca hususlar şunlardır (4, 15, 25, 29-35, 39):

- Sağlık tesisine teslim edilmek üzere tehlikeli ilaçların paketlenmesi /kolilenmesi aşamasında ilgili paket/koliye çapraz kontaminasyona sebebiyet vermemek adına sadece tehlikeli ilaç konulmalıdır. Pakette/kolide tehlikeli olmayan ilaca yer verilmemelidir.

- Sağlık tesisinde diğer ilaçlardan ayrı olarak tehlikeli ilaçları alınacağı ve kontrol edileceği bir teslimat alanı olmalıdır.

- Sağlık tesisinde tehlikeli ilaçlar kontrolünü zorlaştıracak birden fazla alan yerine tek bir alanda muhafaza edilmelidir.

- Tehlikeli ilaç saatte en az 12 hava değişimi olan, dışarıdan havalandırılan, negatif basınçlı bir odada saklanmalı ayrıca bu alanlar sürekli personel çalışma alanı olmamalıdır.

- Soğuk zincire tabi tehlikeli ilaçların içinde muhafaza edilecekleri medikal buzdolapları saatte en az 12 hava değişimi olan, dışarıdan havalandırılan, negatif basınçlı bir odada saklanmalıdır.

- Teslim alma ve depolama alanlarında tehlikeli ilaç uyarı işareti/tabelası yer almalıdır.

- Depolama alanında ilaçların yerleştirildikleri raflar güvenli olmalı, ilaçların düşüp kırılmasına karşı gerekli önlem alınmış olmalıdır (rafların ön kısımlarının yükseltili olması vb.).

- Teslim alma ve depolama süreçlerinde mutlaka belirli standartlara sahip KKE kullanılmalıdır.

- Sağlık tesisi özelinde tehlikeli ilaç listesi hazırlanmalı, personele tehlikeli ilaç, ilaç listesi ve tehlikeli ilaç dökülme durumunda müdahale konusunda eğitim verilmelidir.

- Eğitimler en az yılda bir defa tekrarlanmalı, ihtiyaç durumunda veya tehlikeli ilaçlarla yeni çalışmaya başlayan personele ayrıca eğitim verilmelidir.

- Sağlık tesisinde tehlikeli ilaç transferi ve tehlikeli ilaç dökülme durumunda müdahale konusunda eğitilmiş personel tarafından yapılmalı, transfer sürecinde dökülme kiti bulunmalı ve transfer aracının üzerinde tehlikeli ilaç ibaresi/etiketi bulunmalıdır.

- Tehlikeli ilaç teslim alma, depolama, hazırlama, uygulama ile atık depolama ve imha alanlarına erişim sınırlandırılmalı, bu alanlarda görev yapmayan personelin alanlara girişi engellenmelidir.

- Tehlikeli ilaç teslim alma, depolama, hazırlama, uygulama ile atık depolama ve imha alanlarında yeme ve içme eylemlerine izin verilmemeli/yeme ve içme eylemleri yasak olmalıdır.

- Tehlikeli ilaç teslim alma, depolama, hazırlama, uygulama ile atık depolama ve imha alanlarında çalışan personel makyaj yapmamalı/makyaj yapmalarına izin verilmemelidir.

- Tehlikeli ilaç hazırlanması (steril birleştirme) işlemi bir klinik alan tasarımı dahilinde antineoplastik/kemoterapi ilaç hazırlama ünitesinde gerçekleştirilmeli, bu ünite diğer alanlardan ayrılmış ve erişimi sınırlandırılmış bir alan olmalıdır.

- İlaç hazırlama ünitesi en az 2 alandan oluşmalı, bu alanlar ilacın hazırlandığı cihazın yer aldığı ve ilacın tehlikesine karşın çalışanı ve çevreyi korumayı amaçlayan bir temiz oda olmalı, bu temiz oda aşağıda yer alan standartları karşılamalıdır.

- ISO 7 standardında hava kalitesinin sağlandığı, HEPA filtrasyonun olduğu, diğer alanlara göre negatif basınçlı olmalıdır.

- Havalandırma sistemi sağlık tesisi havalandırma sisteminden ayrılmış ve kirli havanın atıldığı egzoz çıkışı binada risk oluşturmayacak şekilde konumlandırılmalıdır.

- Temiz oda iç yüzey kaplaması ilaç birikimine izin vermeyen, girinti-çıkıntısı az, kolay temizlenebilir yapıda olmalıdır.

- Temiz oda ile dış alan arasında ilaç, sarf malzeme ve nihai ürünün giriş çıkışının sağlandığı malzeme geçiş kutusu bulunmalı, bir giriş bir de çıkış malzeme geçiş kutusu bulunmalıdır.

- Temiz odanın girişinden önce bir giriş alanı/odası bulunmalı, bu alanın hava basıncı ve kalitesi temiz odaya göre daha az ancak dış ortama göre daha fazla olmalıdır.

- Temiz odanın giriş kapısı giriş alanının giriş kapısı ile kontrollü olarak çalışmalı, bir kapı açıkken diğer kapı açılamamalı, malzeme geçiş kutusu kapıları içinde aynı çalışma mantığı olmalıdır.

- Temiz oda ve giriş odasının bulunduğu alana yakın bir alanda temiz oda girişinden önce el hijyeninin sağlanabileceği lavabo bulunmalı, ayrıca göz yıkaması içinde bir alan bulunmalı, bu alanların varlığı su kaynakları ve drenaj sistemi gerekli ISO sınıflandırmasını etkilememelidir.

- Tehlikeli ilaç hazırlama işlemi temiz oda içerisinde yerleştirilmiş Sınıf II B2 veya Sınıf III biyogüvenlik kabinlerinde sağlanmalı, bu biyogüvenlik kabinleri temiz odaya göre daha yüksek derecede negatif basınçlı hava ile çalışmalı, biyogüvenlik kabinlerinde dış ortamdan alınan hava HEPA filtrelerden geçirilerek kabin içerisine verilmeli ve kirlenen hava tekrardan HEPA filtreden geçirilerek dış ortama atılmalı, kabin içerisindeki hava kalitesi ISO 5 sınıfında olmalıdır.

- Temiz odanın ve biyogüvenlik kabinin periyodik kontrolleri ve bakımları standartlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

- Temiz oda ve biyogüvenlik kabininde kullanılan HEPA filtrelerin periyodik kontrolleri standartlara uygun olarak yapılmalı ve değişim sürelerinde değişimi sağlanmalıdır.

- Temiz odanın ve biyogüvenlik kabinin çalışma değerlerinin (basınç, hava sirkülasyon hızı, ortam sıcaklığı vb.) kontrol edildiği paneller/ekranlar bulunmalı, veriler bu ekranlardan/panellerden takip edilebilmelidir.

- Tehlikeli ilacın hazırlanması sırasında personel tüm KKE'yi kullanmış olmalı ve ilaç hazırlama işleminde kapalı sistem transfer cihazı ve setleri kullanılmalı, ilaç hazırlama sırasında eldivenler belirli periyotlar ile sürekli değiştirilmelidir.

- Hazırlama işlemi sırasında sızdırmazlığından emin olunan sarf malzemeler kullanılmalı, hazırlama işlemi biyogüvenlik kabini içerisinde hava akışını engellemeyecek şekilde, sızdırmaz örtü üzerinde gerçekleştirilmelidir.

- Hazırlama işlemi tamamlanan tehlikeli ilaçların sızdırıp sızdırmadıkları, kontamine olup olmadıkları kontrol edilmeli kontrolden geçen nihai ürünün uygun şekilde etiketlendiğinden (hasta bilgisi, ilaç etken maddesi, dozu, hazırlandığı çözücü, uygulama yolu, uygulama süresi, hazırlanma zamanı, hazırlandıktan sonra stabil kaldığı süre vb.) emin olunmalıdır.

- Tehlikeli ilaç ile çalışma süresince tüm KKE'nin düşük düzeyde de olsa kontamine olduğu değerlendirilmeli ve kontamine olduğu düşünülen ve tekrar kullanımı olmayan tüm malzemeler tehlikeli atık olarak imha edilmelidir.

- Kontamine olan tekrar kullanılabilir malzemeler uygun dekontaminasyon işleminden sonra tekrardan kullanıma sunulmalıdır.

- Sağlık tesislerinde tehlikeli ilaçların yönetimine (teslim alma, depolama, elleçleme, ilaç hazırlama, transfer, bertaraf/imha vb.) ilişkin standart prosedürler oluşturulmalı, personelin bu prosedürlere hâkim olması sağlanmalıdır.

- Sağlık tesisinde tehlikeli ilaçlar ile çalışan her personele eğitim verilmeli ve eğitimden sonra personelin konuya ilişkin yeterliliği sorgulanmalı, personelin yeterliliğinden emin olduktan sonra ilgili alanda görev alması sağlanmalıdır.

- Verilecek eğitimler iş bölümlerine göre ilgili işin tanımına uygun olarak hazırlanmalı, süreçte gerçekleşecek değişikliklere göre personele tekrardan eğitim verilmeli ve yeterlilikleri kontrol edilmelidir.

- Tüm eğitimler ve yeterlilik durumları 12 ayda bir tekrarlanmalı/kontrol edilmeli ve eğitim en az şu başlıkları içermelidir: sağlık tesisi özelinde tehlikeli ilaç listesi ve risklere genel bakış, tehlikeli ilaçlarla çalışmaya ilişkin sağlık tesisi ihtiyaçlarına uygun olarak hazırlanan prosedürler, KKE'nin doğru kullanımı, ekipman ve cihazların doğru kullanımı (mühendislik kontrolleri), dökülme yönetimi, tehlikeli ilaçların ve kontamine olmuş sarf malzemelerinin imhası sağlanmalıdır.

- Atık yönetimi ve imha sürecine ilişkin detaylı prosedürler olmalı ve personel bu konuda eğitilmeli, atık kovaları sızdırmaz özellikte ve tekrardan açılmayacak şekilde kapatılabilecek özellikte olmalıdır.

- Tehlikeli ilacın hazırlandığı alanlar ve tekrar kullanılabilir malzemeler uygun şekilde deaktive ve dekontamine edilmesi sonrasında eğitimli personel tarafından temizlenerek dezenfekte edilmelidir.

- Seçilen deaktive edici, dekontamine edici, temizleyici ve dezenfekte edici maddeler tehlikeli ilaçların türü, yerin konumu ve yüzey malzemeleri için uygun çözeltilerle ıslatılmış mendillerle yapılmalıdır.

- Sağlık tesisinde tehlikeli ilaçlar ile çalışan personelde olumsuz sağlık etkilerini en aza indirmek için personel tıbbi gözleme tabi tutmalı ve tıbbi gözlem programına kaydedilmelidir. Bu tıbbi gözlem programı ise şunları içermelidir:

  - İş görevleri temelinde tehlikeli ilaçlara maruz kalma potansiyeli olan çalışanların belirlenmesi,

  - Çalışanların kişisel tıbbi bilgilerinin gizliliğini koruyarak tıbbi gözetimi gerçekleştirmek için kurum tabanlı veya hizmet alımı bir takip sistemi kullanması,

  - Bir çalışanın sağlık durumu ve tıbbi geçmişine ilişkin ilk başlangıç değerlendirmesi, toplanan veri unsurları doğrultusunda tehlikeli ilaç maruziyeti değerlendirmek için tıbbi (üreme dahil) geçmiş ve iş geçmişi, fizik muayene ve laboratuvar testleri,

  - Veri toplama unsurlarını kullanarak periyodik gözetim yoluyla çalışanların ileriye dönük olarak takibi,

  - Hata tespiti için veri izlenmesi,

  - Toksisiteye işaret eden sağlık değişiklikleri gösteren veya akut maruziyeti bulunan çalışanlar için bir takip planı geliştirilmesi, tüm sistemlerin uygun ve doğru bir şekilde uygulandığından emin olmak için mevcut mühendislik ve idari kontrollerin yapılması ve ekipmanın değerlendirilmesi,

  - Bir çalışanın sağlık tesisinde görevi sona erdiğinde, çalışanın tıbbi, üreme ve maruziyet geçmişine ilişkin bilgileri belgelemek için çıkış muayenesi.

- Takip planı kapsamında ise aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmelidir:

  - Maruziyet gerçekleşmesi durumunda maruziyet nedenine ilişkin değerlendirme, gizli veri tabanına kayıt ve olay raporu oluşturulması,

  - Rutin kontroller, kontrol raporlarının standartlar ile karşılaştırılması, çevresel örneklem gerçekleştirilmesi,

  - Mühendislik kontrollerinin uygun koşullarda olduğu doğrulanması ve belgelenmesi,

  - Çalışanların belirlenen prosedürlere uyumu ve KKE kullanım uyuncunun belirli periyotlar ile gözlenmesi ve belgelenmesi,

  - Çalışanların daha fazla maruz kalmasını önleyecek bir eylem planı geliştirilmesi ve belgelenmesi.

- Sağlık tesisinde maruziyetin takibi için belirlenen alanlarda yüzey kalıntısı için çevresel silme örneklemesi rutin olarak yapılmalıdır (örneğin, başlangıçta bir ölçüt olarak ve en az her 6 ayda bir veya gerektiğinde daha sık). Yüzey silme örneklemesi şunları içermelidir:

  - Biyogüvenlik kabini yüzeyi,

  - Malzeme geçiş kutusu/geçiş alan yüzeyleri,

  - Biyogüvenlik kabini yakınındaki hazırlama veya çalışma alanlarındaki yüzeyler,

  - Biyogüvenlik kabinine bitişik alanlar (örneğin, doğrudan biyogüvenlik kabininin zemini, hazırlama ve dağıtım alanı),

  - Tehlikeli ilaçlar çalışma alan yüzeyleri,

  - İlaç uygulama alanları.

2.6. Tehlikeli İlaçlara Mesleki Maruziyet ve Olası Sonuçları

Tehlikeli ilaçlarla güvenli çalışma rehberleri ve kontrol mekanizmalarına rağmen özellikle tehlikeli ilaçlarla çalışan sağlık personelinde tehlikeli ilaçlara maruziyetin istenilen düzeyde engellenemediği belirtilmektedir (36, 37, 40). 1980 ile 2003 yılları arasında yapılan birçok uluslararası çalışma, tehlikeli ilaçlar ile çalışan eczane personeli ve hemşirelerde bu ilaçlara maruziyetin yüksek olduğunu ve bazı çalışmalarda bu oranın %75'i hatta %90'ı aştığını bildirmektedir (7, 8, 11, 41). Ülkemizde tehlikeli ilaçlara maruziyet ile ilgili istatistiksel veri bulunmamakla beraber ABD'de tehlikeli ilaçlara maruz kalan sağlık çalışanlarının mevcut sayısının 8,5 milyonu aştığı belirtilmektedir (35).

2005 yılında yayınlanan raporda eczane personeli ve diğer sağlık çalışanlarının kemoterapi ve diğer tehlikeli ilaçlara maruz kalma potansiyelinin son yıllarda arttığı ve bu artışın temel nedenleri arasında kanserli insan sayısındaki artış, kemoterapi ilaçlarının daha fazla kombinasyonunun kullanılması, kemoterapi ilaçlarının kanser dışı kullanımları, daha etkili ilaçların geliştirilmesi, özel tedavi prosedürleri ve veteriner onkolojisinde artışlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin yer aldığı belirtilmiştir (42).

Antineoplastik ilaçların toksisitesi, 1940'lı yıllarda tanıtıldıklarından beri iyi bilinmektedir. Antineoplastik ilaçların çoğu, etki mekanizmaları açısından seçici olmadığından, kanserli hücrelerin yanı sıra kanserli olmayan hücreleri de etkiler ve birçok istenmeyen etkiye neden olur (43). Tehlikeli ilaçlara maruz kalma, kanser riskinde artış, DNA hasarı artışı, karaciğer veya sinir sistemi gibi organlar veya organ sistemlerinde hasar riski, gebe kalma, fetüs sağlığı ve sağlıklı bebek sahibi olmada riskler gibi birçok olumsuz etkisiyle ilişkilendirilmektedir. Emziren annelerde maruziyete bağlı ilaçlar anne sütüne geçerek çocuklarına da zarar verebilir (27).

Çalışanlar, üretimden nakliye ve dağıtıma, sağlık hizmetleri veya evde bakım ortamlarında kullanıma ve atık imhasına kadar bir ilaca yaşam döngüsü boyunca maruz kalabilir. Bu çalışanlar arasında sevkiyat ve alım personeli, eczacılar ve eczane teknisyenleri, hemşireler, doktorlar, ameliyathane personeli, çevre hizmetleri personeli ve tehlikeli ilaçların kullanıldığı veterinerlik uygulamalarında çalışanlar yer almaktadır (16).

1979 yılında sağlık çalışanlarının tehlikeli ilaçlara mesleki maruziyetini belgeleyen ilk kanıt, Falck ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. On dört antineoplastik ilaçları hazırlayan ve uygulayan hemşirelerin idrarlarında mutajenik madde düzeyleri, maruz kalmayan çalışanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Hafta sonu boyunca azalan çalışma haftası boyunca ilave maruz kalma ile birlikte idrarda yer alan mutajenik madde düzeyinde azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgunun sağlık açısından sonuçları bilinmemekle birlikte, hemşirelik personelinin mesleki olarak mutajenik antineoplastik ilaçlara maruz kaldığını düşündürdüğü ifade edilmiştir (44).

1982 yılında ABD'de yapılan bir çalışma, enjekte edilebilir antineoplastik ajanlar hazırlayan eczane personelinin yatay akışlı bir kabin kullandıklarında (eldiven veya maske kullanmalarına bakılmaksızın) idrarlarında tespit edilebilir konsantrasyonlarda mutajenik madde bulunduğunu, aynı personelin eldiven giymesi ve dikey akışlı Sınıf II biyolojik güvenlik kabinleri kullanması durumunda ise idrarda mutajenik madde tespit edilmediğini göstermiştir (45).

İşyerinde rutin olarak tehlikeli ilaçlara maruz kalan hemşireler, eczacılar ve eczane teknisyenleri gibi sağlık çalışanlarında boğaz ağrısı, kronik öksürük, enfeksiyonlar, baş dönmesi, göz tahrişi ve baş ağrıları dahil olmak üzere bir dizi semptomun görülme sıklığında önemli artışlar bildirmiştir (46).

Sağlık çalışanlarında yapılan üreme çalışmaları, sitotoksik ilaçlara mesleki maruziyetten kaynaklanan fetal anormallikler, fetal kayıp ve doğurganlık bozukluğunda artış olduğunu göstermiştir (9, 10, 47, 48). Çeşitli çalışmalar mutajenik maddelere maruziyetin kişilerde spontan düşük ve fetal malformasyon oluşum riskini arttığını göstermiş (44, 49, 50) ve ABD ve Avrupa'da 1966 ile 2004 yılları arasında gerçekleştirilen on dört çalışmanın meta-analizinde kadın sağlık çalışanlarında antineoplastik ilaçlara maruz kalma ile spontan düşükler arasında bir ilişki tespit edilmiştir (51). 1973 ile 1980 yılları arasında Finlandiya'daki on yedi hastanede hemşirelerin fetal kaybı ile mesleki olarak antineoplastik ilaçlara maruz kalma arasındaki ilişki incelendiğinde gebeliğin ilk üç ayında fetal kayıp ile mesleki antineoplastik ilaçlara maruz kalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. Analizler fetal kayıp ile siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin

maruziyeti arasında ilişkiler olduğunu düşündürse de birçok hemşire bu ajanlardan birden fazlasını kullandığını bildirdiği için her bir ilacın bağımsız etkisi özel olarak tanımlanamamıştır (47). Benzer şekilde Fransa'da yer alan dört hastanede gerçekleştirilen çalışmada spontan düşük sıklığının antineoplastik ilaçlara maruz kalan gebeliklerde maruz kalınmayan gebeliklere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermiştir (52).

1943-1987 yılları arasında Danimarka'da sitotoksik ilaçlara maruz kalan onkoloji hemşirelerinde lösemi oluşma riskinin de önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (53).

2.7. Tehlikeli İlaçlara Maruziyet Yolları

Amerika Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH) tarafından tehlikeli ilaçlarla çalışma sürecinde personelin maruz kalma potansiyeli, her çalışma ortamının kendine has çeşitli faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Maruz kalma potansiyelini etkileyen faktörler aşağıdaki hususları içermektedir:

(1) ilacın dozaj şekli,

(2) maruziyet yolları,

(3) görevin sıklığı ve süresi,

(4) iş uygulamaları,

(5) mühendislik kontrolleri, idari kontroller veya KKE gibi maruziyeti önleyici unsurların varlığı veya yokluğu (27).

Sağlık çalışanları aşağıdaki faaliyetler sırasında inhalasyon, oral ya da dermal maruziyet yoluyla tehlikeli ilaçlara maruz kalabilmektedirler:

• Toz halindeki ilaçların sulandırılması ya da konsantre sıvı formundaki ilaçların seyreltilmesi,

• Tehlikeli ilaçla dolu enjektörlerdeki havanın tahliye edilmesi,

• Tehlikeli ilaçların intramüsküler (i.m.), subkutan (s.c.) ya da intravenöz (i.v.) yollardan verilmesi,

• Oral alım için tabletlerin sayılması, sıvı formlar hazırlamak için tabletlerin kırılması ya da özel kapsüller hazırlamak için toz formların birleştirilmesi,

• İlaç hazırlanması sırasında oluşan aerosoller,

• İlaç şişelerinin dış yüzeylerinde, çalışma yüzeylerinde ve zeminlerde ölçülebilir konsantrasyonlarda bulunan ilaç kalıntıları ile temas,

• Hasta vücut sıvılarına ya da vücut sıvıları ile kontamine olmuş giysiler, yatak örtüleri, çarşaflar ve diğer malzemelere temas,

• Ameliyathanede bazı özel prosedürlerin (intraoperatif intraperitoneal kemoterapi gibi) uygulanması,

• Kullanılmayan tehlikeli ilaçların, tehlikeli ilaçlarla kontamine atıkların ya da tehlikeli atık konteynerlerinin taşınması,

• İlaç hazırlanan alanların ya da klinik alanların dekontamine edilmesi,

• Tehlikeli ilaçlarla kontamine olan kişisel koruyucu ekipmanların çıkarılması ve atılması,

• Tehlikeli ilaçların depolama, hazırlama, taşıma veya uygulaması sırasında kazara kırılması veya dökülmesi,

• Hazırlanan nihai solüsyonların veya uygulama setlerinin sızdırması veya damlatması.

İnhalasyon ve dermal maruziyetin sitotoksik ilaçlara en muhtemel maruz kalma yolları olduğu ancak kontamine elin ağız ile teması, iğne batması ya da enjeksiyon yolu ile maruziyetin de mümkün olduğu ifade edilmiştir (16, 35).

Amerika Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA), iş yerlerinde ve çalışma alanlarında dermal absorpsiyonun çalışan tarafından fark edilmeden

gerçekleşebileceği, bu durumun özellikle tehlikeli olan ve çalışma yüzeylerinde uzun süre kalan uçucu olmayan kimyasallar için geçerli olduğunu ifade etmiştir (54).

2.8. Tehlikeli İlaçlarla Kontaminasyon Çalışmaları

2.8.1. Biyolojik İzlem Çalışmaları

1997 yılında Nygren ve ark. tarafından yapılan çalışmada antineoplastik ilaç çalışma odası havasındaki ve kanser hastalarına bakan sağlık personelinden alınan kan ve idrar örneklerindeki ilaç düzeyleri ile ilaç hazırlama alanında görev alan hemşireler ile tedavi aşamasında görev alan hemşirelerin kan ve idrar örneklerindeki ilaç düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmuş ve tedavi aşamasında görev alan hemşirelerde ilaç düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (59).

Mason ve ark. tarafından antineoplastik ilaçların hazırlanmasında görev alan iki Birleşik Krallık hastane eczane biriminde çevresel ve biyolojik izlem çalışmasında standartlara uygun ortamda ilaç hazırlamada görevli personelin idrarında düşük düzeyde de olsa platin grubu ilaca rastlanmıştır (55).

Sophie Ndaw ve Aurélie Remy tarafından 2017 yılında Fransa'da bulunan on iki hastanede tehlikeli ilaçlarla çalışan 250 personel ile yapılan biyolojik izlem çalışmasında bin yedi yüz üç idrar örneği incelenmiş ve bu örneklerin %15'inde ölçülebilir düzeyde tehlikeli ilaç kalıntısına rastlanılmıştır. En az bir idrar örneğinde tehlikeli ilaç rastlanan personel sayısı oranı %53 olarak bulunmuştur. Düzeylerin en düşük olduğu iki sağlık tesisi dikkate alınmadığında geri kalan on sağlık tesisinde idrar örneğinde tehlikeli ilaç rastlanan personel sayısı oranı ise %42 ile %80 arasında saptanmıştır (56).

2.8.2. Çevresel İzleme

2.8.2.1. Tehlikeli İlaç Hazırlama ve Uygulama Ortamı Hava Ölçümü

Hava örnekleme sonuçları genellikle ölçülebilir tehlikeli ilaçların çok düşük konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir. Ancak, örnekleme yöntemlerinin sadece

partikül olarak değil, aynı zamanda HEPA filtrelerden süblimasyon yoluyla yayılan gaz formunda da bulunan ilaçları yakalamak için yeterince etkin olmadığını gösteren kanıtlar nedeniyle sorgulanmıştır (57, 58).

1997 yılında Nygren ve ark. tarafından antineoplastik ilaç çalışma odası havasından alınan örneklerde ve kanser hastalarına bakan sağlık personelinden alınan kan ve idrar örneklerinde platinin seçici olarak belirlenmesi yoluyla mesleki maruziyetin değerlendirilmesi için çalışma gerçekleştirmiştir. Sisplatin etken maddeli ilacın hazırlanması ve uygulanması ile hastaların tedavisi sırasında ortam havasından alınan toplam 300'den fazla filtre örneği hazırlama ve uygulama olmayan diğer alanlardaki verilerle kıyaslandığında anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (59).

2011 yılında Odraska ve ark. tarafından Masaryk Memorial Kanser Enstitüsü'nde (Brno, Çek Cumhuriyeti) siklofosfamid ile yüzey ve hava kaynaklı kontaminasyonu araştırılmıştır. Çalışmada, hastane eczanesi ve poliklinik genelinde yaygın yüzey kontaminasyonu tespit edilmesine rağmen, havadan kontaminasyon sadece ara sıra ve düşük konsantrasyonlarda meydana gelmiştir; 4,3 ng/m^3'e kadar gaz halinde siklofosfamid konsantrasyonları sadece poliklinikte tespit edilmiştir (60).

2.8.2.2. Tehlikeli İlaç Hazırlama ve Uygulama Ortamı Yüzey Ölçümü

Tehlikeli ilaç hazırlama ve uygulama işlemi gerçekleştirilen sağlık tesislerinde tehlikeli ilaçlar ile çalışan personelin maruziyetinin sınırlandırılması ve/veya ortadan kaldırılması için mevcut düzenlemeler düzenli olarak çalışma ortamı yüzey kontaminasyonunun takibini önermektedir (4, 35, 39).

Belirli tehlikeli ilaç belirteçleri için hassas testlerin geliştirilmesiyle birlikte, geçtiğimiz birkaç on yılda, biyogüvenlik kabinleri ve tezgahlar gibi çalışma yüzeylerinden ve zeminler ve kapı kolları gibi daha geniş çalışma ortamından alınan silme örneklerini kullanarak tehlikeli ilaç çalışma ortamlarını değerlendirmek için büyük bir çaba sarf edilmiştir. Bu çalışmalarda sıklıkla yaygın kontaminasyon tespit edilmiştir (61-64). Ölçülen ilaç konsantrasyonları genellikle yüksek olmamakla birlikte, pozitif (ölçülebilir) sonuçların sıklığı, yaygın kontaminasyona ve

dolayısıyla çalışanlar için maruz kalma risklerine işaret etmektedir. Örneğin, ABD ve Kanada'da yapılan çok sahalı bir çalışmada eczanelerdeki numunelerin %75'inde ve hemşirelik tedavi alanlarındaki numunelerin %65'inde tehlikeli ilaçların ölçülebilir sonuçlarına rastlanmıştır (64).

Pek çok çalışma, tehlikeli ilacın hazırlık ve uygulama aşamaları sırasında meydana gelen kontaminasyonun varlığını belgelese de hastane eczanelerinde ilaç hazırlamadan önce meydana gelen kontaminasyon hakkında daha az veri bulunduğu ve ambalajın açılması sırasında şişelerde bulunan kontaminasyonun, eczane çalışma yüzeylerinde bulunanlar da dahil olmak üzere sonraki sürecin geri kalanında mevcut olan kontaminasyon kadar önemli olduğu belirtilmiştir (65).

2013 yılında yayınlanan çalışmada, Almanya'da 130 eczane, sırasıyla beş ve iki silme örnekleme döngüsü gerçekleştiren çalışma ve kontrol grubuna ayrılarak belirlenen alanlardan toplanan 1269 silme örneğinden 774'ünün (%61) analiz edilen sitotoksik ilaçlardan (siklofosfamid, dosetaksel, etoposid, 5-Fluorourasil, gemsitabin, ifosfamid, metotreksat ve paklitaksel) en az biriyle kontamine olduğu tespit edilmiştir. Temizlik prosedürlerinin ilaç kontaminasyonunda (siklofosfamid ve 5-Fluorourasil) anlamlı bir azalma gözlemlendiği belirtilmiştir. Eczanelerde Mendil Örneklemesi İzleme-Etki Çalışması yönteminin kontaminasyon kontrolü için güvenilir ve uygun maliyetli bir araç olduğu belirtilmiştir. Kontaminasyon değerlerinin maddeden bağımsız performansa dayalı 0,1 ng/cm^2 kılavuz değeri olması gerektiği belirtilmiştir (66).

2020 yılında yayınlanan Avrupa Birliğine üye on bir ülkede bulunan on beş sağlık tesisinde 2013-2015 yılları arasında yürütülen çok merkezli çalışmada sağlık tesislerinin ilaç hazırlama ve uygulama alanlarındaki ilaç kontaminasyonunun ve kontaminasyon düzeyinin belirlenmesi için uygun çözücülerle ıslatılmış mendiller ile yüzey örnekleri alınmış ve analizleri gerçekleştirilmiştir. Tüm hastanelerdeki hazırlama ve uygulama alanlarında yüzey kontaminasyonunun varlığını gösterilmiş ve örneklenen yüzeylerde ölçülebilir miktarlarda en az bir etken madde tespit edilmiş, bin beş yüz doksan beş sonuçtan üç yüz yirmi dördü kontaminasyon açısından pozitif çıkmıştır (%20). Çarpıcı konulardan birisi ise on beş hastanenin

on birinde (%73), numune alma gününde hazırlanmamış veya uygulanmamış maddelerin tespit edilmesidir (67).

2.8.2.3. İlaç Flakon Yüzey Ölçümü

1999 yılında Delporte ve ark. tarafından Belçika'da yapılan çalışmada 5-Fluorourasil etken maddeli üç farklı firmaya ait doksan ilaç flakonunun yüzey kontaminasyonu incelenmiştir. Üç flakonda (%3) ölçülebilir limitler dahilinde kontaminasyon tespit edilmiştir. Flakon/ampul yüzey kontaminasyonunda en sık rastlanan nedenlerin dolum işlemi sırasında sıçrama ve köpürme olduğu diğer kontaminasyon nedenlerinin ise dondurarak kurutma sırasında flakonların kırılması, konveyörler ve döner tablalar üzerindeki çarpışmalar veya nakliye sırasında olabilecek kazalar olarak belirtilmiştir. Üreticiler tarafından bu kontaminasyonu önlemek için alınan ihtiyati tedbirlerin muhtemelen farklı olduğu ve aynı etkinliğe sahip olmadığı da ifade edilmiştir. Ayrıca tespit aralığının µg düzeyinden başlaması nedeniyle yayınlanmış olan çalışmalara göre çok yüksek düzeyde kontaminasyon tespit edilmekle beraber 1 µg altındaki kontaminasyon varlığının tespit edilememesi sebebiyle kontaminasyon oranı düşük çıkmıştır. Etken madde varlığı değerlendirildiğinde ise kontaminasyon oranı %33 olarak saptanmıştır (12). Çalışmaya ait sonuçlar Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Nygren ve ark. tarafından 2002 yılında yayımlanan çalışmada üç üreticiye ait sisplatin etken maddeli iki farklı ilaç ambalajından rastgele birer flakon alınmış ve flakon yüzeyi ile flakon kapaklarındaki ilaç kontaminasyon düzeyleri analiz edilmiştir. Altı numunenin ikisinde kontaminasyon düzeyleri 58 ng (flakon 37 ng, kapak 21 ng) ve 101.5 (flakon 99 ng, kapat 2.5 ng) olarak tespit edilmiştir. Numunelerin %33'ünün flakon yüzeyinde ve %15'inin kapağında yüksek düzey sisplatin kontaminasyonu bulunmuştur. Havadan ilaç yayılımı ve sızıntı nedeniyle dermal maruziyetin yanı sıra, ilaç maddesinin flakonların dışındaki kontaminasyonunun da olası bir dermal maruziyet kaynağı olarak düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir (13). Çizelge 2.4'te çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 2.3. Delporte ve ark. (1999) çalışmasına ait sonuçlar (12)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon İçindeki Aktif Form	Alınan Numune Sayısı	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)	Ölçülebilir Limitin Altında Olup Etken Madde Tespit Edilen Flakon Sayısı
5-Fluorourasil	3	500	Sıvı	30				4
		500	Sıvı	30				13
		500- 1000	Sıvı	30	9.800	4800 - 18100	10	10

Çizelge 2.4. Nygren ve ark. (2002) çalışmasına ait sonuçlar (13)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Numune Alınan Üretici	Numune Sayısı	Flakon Yüzeyindeki Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakon Kapağındaki Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Sisplatin	3	A	1	0,2	1,5
		A	1	37,0	21,0
		B	1	1,7	2,6
		B	1	99,0	2,5
		C	1	4,8	0,8
		C	1	6,2	0,6

2003 yılında Favier ve ark. tarafından 5-Fluorourasil, etoposid, siklofosfamid, ifosfamid, doksorubisin ve dosetaksel etken maddeli ilaçların flakon yüzeylerinde bulunan kontaminasyon varlığını ve miktarını belirlemek için gerçekleştirilen çalışmada test edilen tüm flakon örneklerinde kontaminasyon bulunmuş ve dört antineoplastik ajan için flakon yüzeyinde ortalama 100 ng'ın üzerinde miktarda kontaminasyon saptanmıştır. Çalışmada, dış ambalajların imhası ve özellikle merkezi ilaç hazırlama ünitesinde sitotoksik ilaç hazırlanması sırasında bu durumun dikkate alınması gerektiği ifade edilerek, çalışmanın yapıldığı Centre León Beârard'da süreçle alakalı görev alan kişilerin günlük ilaç hazırlama sayıları göz önüne alındığında haftalık kümülatif 4,5 - 13,5 µg sitotoksik ilaç miktarına doğrudan maruz kaldığı hesaplanmıştır. Bu rakamlar, ortalama 150 ng kontaminasyon ile haftada 300 flakonu manipüle ettikleri ve flakon yüzeyinin %10-30'u ile temas ettikleri hesaplamasına dayanmaktadır. Bu tür bir kontaminasyonun bazı çalışmalarda hazırlama personelinin idrarında sitotoksik ajanların varlığını kısmen açıklayabileceğinden bu nedenle kişilerin korunması zorunluluğundan bahsedilmiştir. Dış ambalajı korumasız ellerle çıkarırken ve ilaç hazırlama işleminde, personelin bu kontamine yüzeylerle temas etme ve potansiyel olarak zararlı miktarlarda ilaca maruz kalınabileceği ve ilacın maruz kalan kişi tarafından absorbe edilebileceğinin düşünüldüğü ifade edilmiştir. Ayrıca flakonlarla temas nedeni ile kullanılan eldivenlerin de kontamine olduğu bildirilmiştir. İlaçları teslim alan ve depolayan depo personelinin sitotoksik ilaç ile kontamine olmuş flakonlarla veya iç ambalajlarla doğrudan temas ettiklerinde KKE kullanmaları konusunda uyarılması gerektiği belirtilmiştir. Flakon başına 2,4 µg'a varan bu kontaminasyonun ihmal edilebilir düzeyde olmadığı, test edilen tek dış ambalajın kontamine olduğu ve bu sonucun neredeyse diğer tüm ajanların dış ambalajlarına da genellenebileceği vurgulanmıştır (14). Çizelge 2.5'te çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 2.5. Favier ve ark. (2003) çalışmasına ait sonuçlar (14)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon Yüzey Alanı (cm^2)	Alınan Numune Sayısı	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
5-Fluorourasil	2	5000	160	50	2.447	15,3	0,5 - 2.447	100
		1000	40	50	403	10		
			40	100	100	2,5		
Etoposid	2	200	40	50	117	2,9		
		100	40	50	583	14,6		
			40	100	740	18,5		
Siklofosfamid	1	1000	130	100	11,9	0,1		
			130	50	2,9	<0,1		
İfosfamid	1	2000	100	40	13,1	0,1		
			100	100	10,7	0,1		
Doksorubisin	1	150	150	23	29	0,2		
			150	47	0,5	<0,1		
Dosetaksel	1	80	40	33	366	9,2		

Mason ve ark. tarafından, 2003 yılında Birleşik Krallık'ta iki hastanede sisplatin, karboplatin, siklofosfamid, ifosfamid ve metotreksat ilaçları için rastgele seçilen 30 ilaç flakonunun dış yüzeyinden sürüntü alınarak gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile analiz gerçekleştirilmiş ve ölçülebilir düzeyde sitotoksik ilaç kontaminasyonuna sahip her bir ilaç için numune alınan şişelerin oranlarının %3 ile %100 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Sisplatin etken maddeli toplam flakon dozu 300 mg olan otuz flakondan alınan numunede flakonun yüzeyindeki toplam kontaminasyon miktarı 14 ng olarak ölçülmüş ve flakonların %13'ünde limitler dahilinde kontaminasyon olduğu gösterilmiştir (68). Çizelge 2.6'da çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Ayrıca aynı çalışmada ifosfamid içeren flakonlardan numune alınması sırasında KKE olarak kullanılan bir çift eldivende nispeten yüksek düzeyde siklofosfamid kontaminasyonu bulunmuş ve siklofosfamid flakonlarından alınan iki mendilde ifosfamid kontaminasyonu görülmüştür. Bu anormal sonuçlar analitik olarak tekrar kontrol edilmiş ve numune alma prosedürlerinde herhangi bir numune yanlış kullanımı işareti bulunmamıştır. Bu durum, eczane depolarındaki raflarda olası bir genel siklofosfamid veya ifosfamid kontaminasyonuna veya ilaç üreticileri tarafından tedarik edilen şişeler arasında olası bir çapraz kontaminasyona işaret edebileceği belirtilmiştir (68).

Hedmer ve ark. tarafından 2005 yılında yayımlanan bir başka çalışmada ise İsveç hastanelerinde kullanılan siklofosfamid (200 mg ve 1000 mg) ile ifosfamid (200 mg ve 1000 mg) etken maddeli ilaçların onar adedinin flakonun yüzeyinden alınan numunelerde siklofosfamid için %100 oranında; ifosfamidin 200 mg'lık formunda %90 oranında ve 1000 mg'lık formunda %100 oranında kontaminasyon tespit edilmiştir (69). Çizelge 2.7'de çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 2.6. Mason ve ark. (2003) çalışmasına ait sonuçlar (68)

Etken Madde	Flakon İçindeki Aktif Form	Numune Alınan Üretici Sayısı	Flakondaki Toplam Etken Madde Düzeyi (mg)	Flakon Yüzeyindeki Toplam Aktif Madde Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
Karboplatin	Sıvı	2	6350	1352	7-251	100
Sisplatin	Sıvı	1	300	14	Tespit Edilmedi - 9	13
Siklofosfamid	Katı	2	22000	78	Tespit Edilmedi - 39	10*
İfosfamid	Katı	1	50000	588	Tespit Edilmedi - 344	3
Metotreksat	Sıvı	2	14100	149	Tespit Edilmedi - 18	40

* Siklofosfamid şişelerinden alınan iki silme örneğinde tespit edilebilir ifosfamid bulunmuştur.

Çizelge 2.7. Hedmer ve ark. (2005) çalışmasına ait sonuçlar (69)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon İçindeki Aktif Form	Numune Alınan Üretici Sayısı	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
Siklofosfamid	1	200	Katı	10,0	13	4.9–24	100
	1	1000	Katı	10,0	19	4.8–130	100
İfosfamid	1	200	Katı	10,0	24	Tespit Edilmedi – 59	90
	1	1000	Katı	10,0	1,6	1.0–2.8	100

Hedmer ve ark.'nın çalışmasındaki sonuçlar doğrultusunda Sessink ve ark. tarafından 1995 yılında yayımlanan bir çalışmaya atıfta bulunarak, hayvan çalışmasından elde edilen verilere dayanan ve 40 yıllık bir süre boyunca günde 3,6 ila 18 mg arasında tahmini siklofosfamid alımıyla yapılan bir kanser riski değerlendirmesinde, yaşam boyu kanser risklerinin milyonda 100 - 600 olarak bulunduğu ve birincil ambalajların taşınması sırasında absorbe edilen dozların %100'den çok uzak olduğu buna bağlı olarak antineoplastik ilaçları taşıyan ve hazırlayan personel için büyük olasılıkla zararlı olmadığı ifade edilmiştir (69).

2005 yılında Connor ve ark. ise ilaç flakon yüzeylerindeki ilaç kontaminasyonunu ve yeni flakon temizleme prosedürünü göstermek için gerçekleştirilen çalışmalarında çalışmanın 1. fazında bir sağlık tesisinden alınan kırk sekiz ilaç numunesinin (2 g'lık siklofosfamid etken maddeli ilaç flakonlarının) tamamında anlamlı ölçüde ilaç kontaminasyonu olduğu ve numune alınan otuz altı ifosfamid etken maddeli ilaç flakonunun dokuzunun (%25) yüzeyinde yüksek oranda ilaç kontaminasyonunun tespit edildiği belirtilmiştir. Çalışmanın 2. fazında ise üç farklı sağlık tesisinden elli dört farklı 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç flakon yüzeyinden alınan numunenin dördünde (%7) ve yine aynı sağlık tesislerinden elli dört farklı siklofosfamid etken maddeli ilaç flakon yüzeyinden alınan numunenin kırk sekizinde (%89) ilaç kontaminasyonuna rastlanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, ABD ve Avrupa'da bulunan ticari olarak temin edilebilen siklofosfamid, ifosfamid, fluorourasil ve sisplatin şişelerinde yüzey kontaminasyonunun var olduğunu açıkça göstermektedir (42). Çizelge 2.8'de çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çalışma kapsamında temizlik prosedürü uygulanan sisplatin içeren ilaç flakonlarının yüzey kontaminasyonunu önemli ölçüde azaltma ve hastane çalışanlarının ilaca maruz kalma olasılığını, geliştirilmiş dekontaminasyon ekipmanı ve flakonların kılıfla korunması kullanarak azaltma olasılığı gösterilmiştir (42). Çalışmanın yayımlanmasından sonra yüksek konsantrasyon tespit edilen flakon üreticilerinden birisinde üretim süreci tekrardan gözden geçirilmiş ve üretime ilişkin değişikliğe gidilmiştir.

Çizelge 2.8. Connor ve ark. (2005) çalışmasına ait sonuçlar (42)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon İçindeki Aktif Form	Alınan Numune Sayısı	Her Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
Siklofosfamid	1	2000	Katı	48	1.468	88 - 69.800	100
İfosfamid	2	1000	Katı	6	1.660	1.478 – 1.705	100
İfosfamid		3000	Katı	30	12,8*	Tespit Edilemedi - 13,4	10
5-Fluorourasil	1	500	Sıvı	18		8320** - 190560***	7
5-Fluorourasil	1	1000	Sıvı	18		630560	
5-Fluorourasil	1	5000	Sıvı	18		7680	
Siklofosfamid	1	500	Katı	18	42		89
Siklofosfamid	1	1000	Katı	18	74	16 - 480	
Siklofosfamid	1	2000	Katı	18	234	64 - 8782	

* 30 numunede ölçülebilir olarak tespit edilen üç numunenin ortalama konsantrasyonunu ifade etmektedir; ** Bir seriden alınan sekiz numunenin toplam konsantrasyonunu ifade etmektedir; *** Kontaminasyon tespit edilen bir numunedeki değeri ifade etmektedir.

2008 yılında Touzin ve ark. tarafından, Kanada'da ilaç flakon yüzey kontaminasyonu ve temizlik prosedürlerinin etkinliğinin belirlenmesi için yapılan çalışmada ülke piyasasında aktif kullanılan siklofosfamid etken maddeli iki farklı firmanın onar adet ürününün flakon yüzeyinden sürüntü örneği alınmış, UPLC-MS/MS cihazı ile analiz sağlanmış ve birinci firmanın ürünlerinin %90'ında ikinci firmanın ürünlerinin ise %40'ında ilaç kontaminasyonu olduğu tespit edilmiştir (65). Çizelge 2.9'da çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 2.9. Touzin ve ark. (2008) çalışmasına ait sonuçlar (65)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon İçindeki Aktif Form	Alınan Numune Sayısı	Her Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
Siklofosfamid	2	2000	Katı	10	5 ± 9	ND – 29	40
		2000	Katı	10	25 ± 24	ND – 74	90

Schierl ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan raporda, 2000-2008 yıllarında Almanya'nın Münih bölgesindeki dokuz eczaneden platin grubu, fluorourasil, siklofosfamid ve ifosfamid içeren elli beş farklı üretim partisinden alınan altı yüz otuz dört ilaç çapraz kontaminasyona mahal vermeyecek şekilde incelenmiş ve plastik kaplamalı flakonlar ile güvenlik kaplaması olmayan flakonların kontaminasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontaminasyon düzeyleri siklofosfamid, ifosfamid (tayin limiti (LOD), 3 ng/flakon) ve fluorourasil (LOD, 3 ng/flakon) için gaz kromatografisi–kütle spektrometrisi (GC-MS), platin grubu bileşikleri (LOD, 0.05 ng/flakon) için voltametri ile ölçülmüştür. Yapılan çalışmada incelenen üç yüz yirmi iki platin grubu ilaç flakonunun tamamında, fluorourasil içeren yüz seksen üç flakonun %98'inde, siklofosfamid içeren yetmiş flakonun %85'inde ve ifosfamid içeren yetmiş dokuz flakonun %96'sında ölçülebilir düzeyde ilaç kontaminasyonu bulunmuştur. Ayrıca siklofosfamid içeren flakonların %7'sinde ifosfamid ve ifosfamid içeren flakonların %54'ünde siklofosfamid çapraz kontaminasyonu tespit edilmiştir (70). Çizelge 2.10'da çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 2.10. Schierl ve ark. (2010) çalışmasına ait sonuçlar (70)

Etken Madde	İlaç Flakon Koruma Durumu	Alınan Numune Sayısı	Her Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakonların Yüzeyindeki Aktif Bileşen Medyan Değeri ve Aralığı (ng)	Tespit Limitinin Üzerinde Kontamine Olmuş Flakonlar (%)
5-Fluorourasil	Korumasız Flakon	100	86 ± 192,8	13,3 (Tespit Edilemedi - 891	98
	Plastik Shrink Ambalajlı Flakon	40	17 ± 21,2	9,2 (1,5 - 112	
	Plastik Kaplı Flakon	43	15,3 ± 44,4	5 (0,6 - 236)	
Siklofosfamid	Korumasız Flakon	70	51 ± 138	9 (Tespit Edilemedi - 912)	85
İfosfamid	Korumasız Flakon	79	57 ± 90	33 (Tespit Edilemedi - 713)	96
Platin Grubu	Korumasız Flakon	124	40,4 ± 332,3	5,1 (0,4 - 3705)	100
	Plastik Shrink Ambalajlı Flakon	80	4 ± 4,3	2,7 (0,6 - 18)	
	Plastik Kaplı Flakon	98	2,7 ± 5	0,8 (0,1 - 29)	

Korumasız ilaç flakonlarına göre güvenlik kılıfı sistem kullanıldığında, fluorourasil etken maddeli ilaçlar için yaklaşık 4 kat, platin grubu ilaçlar için ise yaklaşık 10 kat ortalama kontaminasyon farkı bulunmuştur. En yüksek kontaminasyon düzeylerinde de dört ile altı kat fark bulunmuştur. Sekiz yıllık çalışma süresi boyunca kontaminasyon düzeylerindeki değişikliklerde kesin bir eğilim gözlemlenmemiş olup çalışmada güvenlik kılıfı sistemlerinin kontaminasyon miktarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (70).

Hama ve ark. tarafından 2011 yılında Japonya'da gerçekleştirilen çalışmada piyasadan alınan siklofosfamid etken maddeli ilaç flakonlarının %30 ile %60'ında kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon aralığı 11-62 ng/flakon olmuştur. Çalışmada flakonların dekontamine edilmesine yönelik uygulanan yıkama işlemlerinin başarılı olduğu ve ilaç flakonlarında kontaminasyona rastlanmadığı ifade edilmiştir (71).

Fleury-Souverain ve ark. tarafından 2014 yılında İsviçre pazarında bulunan siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin, epirubisin, etoposidfosfat, gemsitabin, ifosfamid, irinotekan, metotreksat ve vinkristin etken maddeli yüz otuz üç ilaçta gerçekleştirilen çalışmada flakonların %63'ünde kontaminasyon tespit edilmiş

ayrıca %35'inde çapraz kontaminasyona rastlanmıştır. En yüksek kontaminasyon düzeyi etoposid etken maddeli ilaçta 1890 ng/flakon olmuştur. Korumalı flakonların korumasız flakonlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az kontamine olduğu çalışmada gösterilmiştir. Genel olarak kontaminasyon düzeyleri düşük olsa da mikrogram düzeyine çıkan kontaminasyonlarda tespit edilmiştir. Bu sonuçlar kapsamında ilaç hazırlaması sırasında KKE kullanımı ve ilaç hazırlama işlemi öncesi flakon dekontaminasyonu önerilmiştir (72).

Hilliquin ve Bussieres tarafından 2018 yılında Kanada'nın dört sağlık tesisi ve bir ilaç deposunda bulunan dokuz antineoplastik ilacın (siklofosfamid, dosetaksel, fluorourasil, gemsitabin, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel ve vinorelbin) flakon yüzeylerinden alınan numunelerin UPLC-MS/MS yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada yirmi bir numunenin on beşinde (%71) kontaminasyon tespit edilmiştir. En yüksek kontaminasyon ise gemsitabin flakonlarında ölçülmüştür (292 ng/kap). Ayrıca dosetaksel, ifosfamid ve vinorelbin flakon numunelerinde kontaminasyona rastlanmamıştır. Altı numunede ise doğrudan plastik kaplı şişeler üzerinde gerçekleştirilmiş ve bu örneklerin kontaminasyon sıklığının %83 pozitif çıktığı (maksimum 17 ng/kap) belirtilmiştir (73). Çizelge 2.11'de çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir.

Çalışmada özellikle on altı numunenin (%76) diğer antineoplastik ilaçlarla çapraz kontamine olduğu bulunmuştur. En yüksek çapraz kontaminasyon değeri bir gemsitabin flakonunda ölçülmüştür (13 ng/konteyner irinotekan). Gemsitabin ve metotreksat diğer antineoplastik ilaç şişelerinde en sık ölçülen ilaçlar olduğu ifade edilmiştir. Çapraz kontaminasyonun üretim sürecinde mi, depoda mı yoksa teslim alındıktan sonra eczanede mi meydana geldiğinin kesin olarak belirlenemediği belirtilmiştir. Bazı üreticiler tarafından üretim sürecinin sonunda flakonlara uygulanan bu koruyucu filmin flakonların dış yüzeylerindeki kontaminasyonu tamamen ortadan kaldırmak için yeterli olmadığı açıklanmıştır (73)

Çizelge 2.11. Hilliquin ve Bussieres (2018) çalışmasına ait sonuçlar (73)

Etken Madde	Numune Alınan Üretici Sayısı	Doz (mg)	Flakon İçindeki Aktif Form*	Alınan Numune Sayısı	Her Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)**	Flakon Yüzey Alanı (cm^2)
Siklofosfamid	1	2000	Katı	5	3,4	0,024	699
		50	Blister	5	0,96	0,020	240
Dosetaksel	1	160	Sıvı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	416
Gemsitabin	2	1000	Katı	5	17	0,142	597
		1000	Katı	5	290	1,986	730
5-Fluorourasil	2	5000	Sıvı	5	12	0,093	648
		5000	Sıvı	5	7,5	0,050	747
İfosfamid	1	3000	Katı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	612
		3000	Katı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	612
İrinotekan	2	500	Sıvı	5	0,40	0,003	663
		100	Sıvı	5	1,00	0,038	131
		100	Sıvı	5	2,20	0,030	372
Metotreksat	3	25	Sıvı	5	1,20	0,008	785
		25	Sıvı	5	2,70	0,017	785
		20	Sıvı	5	0,18	0,015	61
		25	Sıvı	5	0,16	0,003	259
		25	Sıvı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	444
		50	Sıvı	5	1,10	0,019	297
Paklitaksel	2	30	Sıvı	5	1,10	0,059	94
		300	Sıvı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	890
Vinorelbin	1	50	Sıvı	5	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi	99

* İlaç isimlerinden ürünlerin aktif formu tahmin edilerek veri oluşturulmuştur; ** Flakon yüzeyi (numune alınan beş flakonun toplam yüzeyi) ve flakonun ortalama kontaminasyon miktarı üzerinden hesaplama yapılarak ng/cm^2 verisi bulunmuştur.

Hao ve ark. tarafından 2022 yılında Çin hastanelerinde yaygın olarak kullanılan (siklofosfamid, 5-Fluorourasil ve gemsitabin etken maddeli) tehlikeli ilaçların flakon yüzeylerindeki dış kontaminasyonun değerlendirilmesi amacıyla ilaç flakonlarının çözücüye daldırılması ile elde edilen numunelerin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi/kütle spektroskopisi (HPLC-MS/MS) analiz yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada yüz yirmi numunenin tamamında

farklı oranlarda kontaminasyon tespit edilmiştir. Korumalı (koruyucu filmle kaplı flakon) ve korumasız gemsitabin etken maddeli 2 farklı firmaya ait flakon numunelerinin analizlerde korumalı flakonlardaki kontaminasyonun korumasız flakonlara göre anlamlı derecede düşük olduğu sonuçlarla gösterilmiştir. Çizelge 2.12'de çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir (74).

Çizelge 2.12. Hao ve ark. (2022) çalışmasına ait sonuçlar (74)

Etken Madde	Üretici Sayısı	Doz (mg)	Aktif Form	Numune Sayısı	Flakon Koruma Durumu	Flakondaki Ortalama Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Siklofosfamid	1	200	Katı	30	Korumasız	43.51
5-Fluorourasil	1	250	Sıvı	30	Korumasız	904,33
Gemsitabin	2	200	Katı	30	Korumasız	5,92
		200	Katı	30	Korumalı	0.66

Hastanede kullanılan iki tip korumasız ve korumalı gemsitabin flakonlarının yüzey kontaminasyonu analiz edildiğinde her numunenin kontamine olmasına karşın korumasız flakonlarda ortalama kontaminasyon 5.92 ng/flakon iken koruyucu filmlerle kaplı gemsitabin flakonlarında ortalama kontaminasyon 0.66 ng/flakon gibi çok düşük düzeyde kontaminasyon tespit edilmiştir (74).

Cotteret ve ark. tarafından 2022 yılında Fransa'da siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin, etoposid, ifosfamid ve busulfan etken maddeli ilaçlardan iki ayrı grup halinde onar flakon yüzeyinden bir silme mendili ile numune alınması ve analiz edilmesi ile gerçekleştirilen çalışmada siklofosfamid (12 ng/10 flakon ve 30 ng/10 flakon), sitarabin (100 ng/10 flakon ve 250 ng/10 flakon) ve ifosfamid (5 ng/10 flakon ve 150 ng/10 flakon) etken maddeli ilaçlarda flakon yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Çalışmada korumasız ve korumalı flakonlarda dış kontaminasyona dikkat çekilmiş kontaminasyonu engellemediği ifade edilmiştir. Ayrıca sitarabin etken maddeli ilacın üretim aşamasında dolum sonrası flakon dekontaminasyonuna rağmen tüm flakonların yüzey kontaminasyonundan arındırılmadığı dikkat çekilmiş ve KKE kullanımı vurgulanmıştır. Çizelge 2.13'te çalışmaya ait sonuçlar verilmiştir (75).

Çizelge 2.13. Cotteret ve ark. (2022) çalışmasına ait sonuçlar (75)

Etken Madde	Üretici Sayısı	Doz (mg)	Aktif Form	Numune Sayısı	Flakon Koruma Durumu	10 Flakondaki Kontaminasyon Düzeyi (ng)	
						Grup 1	Grup 2
Siklofosfamid	1	1000	Katı	20	Korumasız	30	12
Sitarabin	1	2000	Sıvı	20	Korumalı	250	100
Doksorubisin	1	50	Sıvı	20	Korumalı	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi
Etoposid	1	100	Toz	20	Korumasız	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi
İfosfamid	1	2000	Toz	20	Korumasız	5	150
Busulfan	1	60	Sıvı	20	Korumalı	Tespit Edilemedi	Tespit Edilemedi

E Silva ve ark. tarafından 2023 yılında doksorubisin ve siklofosfamid etken maddeli ilaç flakon ve sekonder ambalaj iç yüzeyindeki yüzey kontaminasyonunun varlığını araştırmak için UHPLC-MS/MS analiz metoduna dayalı yapılan çalışmada altmış altı siklofosfamid numunesinin dokuzunda (%13,63) ortalama 8.78 ng/filtre ile en yüksek 28,04 ng/filtre kontaminasyon düzeyleri ve yüz kırk üç doksorubisin numunesinin otuz altısında (%25,17) ortalama 42.66 ng/filtre ve en yüksek 664,84 ng/filtre kontaminasyon düzeyleri tespit edilmiştir (76).

Karedal ve ark. tarafından 2024 yılında onar adet 5-Fluorourasil ve gemsitabin etken maddeli ilacın flakon yüzey, sekonder ambalaj iç yüzey, plastik shrink ambalaj ve çapraz kontaminasyonunu belirlemek için yapılan çalışmada; 5-Fluorourasil etken maddeli altmış ilaçtan alınan numunelerin otuz altısında (%60), yetmiş gemsitabin etken maddeli altmış ilaçtan alınan numunenin kırk sekizinde (%69) ilacın etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir. On adet 5-Fluorourasil etken maddeli ilacın tamamının flakon yüzeyi kontamine olduğu saptanmış, ortalama kontaminasyon düzeyi 630 ng/flakon ve kontaminasyon düzey aralığı ise 157 ng/flakon-5020 ng/flakon olarak ölçülmüştür. On adet gemsitabin etken maddeli ilacın tamamının flakon yüzeyi kontamine olduğu bulunmuş, ortalama kontaminasyon düzeyi 949 ng/flakon ve kontaminasyon düzey aralığı 238 ng/flakon-4830 ng/flakon olarak belirlenmiştir. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaçlarda gemsitabin ve siklofosfamid ile çapraz kontaminasyon, gemsitabin etken maddeli ilaçlarda ise 5-Fluorourasil ve siklofosfamid ile çapraz kontaminasyon

tespit edilmiştir. Çapraz kontaminasyon açısından etoposid ve ifosfamid varlığı tespit edilememiştir (77).

2.9. Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi/Kütle Spektropisi (UPLC-MS/MS)

Antineoplastik ilaçlarla kontaminasyonun belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda genel olarak GC, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), HPLC-MS/MS, indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) (platin grubu ilaçların analizi için) ve ultra performanslı sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (UPLC/MS-MS) yöntemleri kullanılmıştır (12-14, 42, 65, 70-77). Son yıllarda yüksek seçicilik, özgünlük, az miktarda reaktif gerekliliği, geniş analitik ölçüm aralığı, eş zamanlı olarak çoklu analitin ölçülebilmesi, eser miktardaki maddelerin tespiti gibi sebeplerle LC/MS-MS yöntemi bu analiz için sıklıkla tercih edilmektedir (73, 74, 76, 78, 79, 80).

20. yüzyılın başında, karışımları bölmek için fizikokimyasal bir yöntem olan kromatografiyi Rus-İtalyan botanikçi Mikhail Semyonovich Tswett geliştirilmiştir (79).

Kromatografi, bir karışımdaki bileşenleri ayırmak için kullanılan bir grup yöntem olarak tanımlanır. Bu teknikte iki faz vardır: sabit faz ve hareketli faz. İki fazın ayırma katsayılarındaki fark, bileşenlerin ayrılması için temel oluşturur (79). UPLC cihazı sayesinde fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan örnek moleküller kütle dedektörü ile analiz edilmekte ve kütle spektrometreleri manyetik veya elektriksel bir alanda hareket eden yüklü partikülleri kütle/yük (m/z) oranlarına göre diğer yüklü partiküllerden ayırt ederek ölçme esasına göre çalışmaktadır (78, 79).

Ultra performanslı sıvı kromatografisi/kütle spektroskopisi-kütle spektroskopisi (UPLC/MS-MS) yöntemi ile biyolojik numunelerde metabolit, hormon, pestisit ve etken madde gibi farklı materyal analizleri, sentez işlemleri sırasında reaksiyon değişikliklerini takibi, yeni formülasyonları değerlendirilmesi, bitmiş farmasötik ürünler üzerinde kalite kontrol ve denetim yapılabilmektedir (78-80). Yöntemin farklı analizleri kısa sürede yüksek doğruluk oranıyla yapmak gibi

avantajları bulunmasına rağmen, cihazın bakım ve maliyet yüksekliği, yüksek deneyimli personel gerekliliği, analizlerin komplike olması, analiz hızının görece düşük olması gibi etkenler yöntemin zorlukları arasında yer almaktadır (78, 80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal	Firma
Amonyum Asetat	Sigma Aldrich, ABD
Metanol (LC-MS saflıkta)	Sigma-Aldrich, ABD
Asetonitril (LC-MS saflıkta)	Sigma-Aldrich, ABD
Formik asit (LC-MS için)	Fluka, İsviçre

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Cihaz	Firma
Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)	Shidmadzu LC-MS/MS (8030), Japonya
Santrifüj	Hermle Z 233 M-2 (15000 rpm)
Medikal Buzdolabı	Siemens
Sürüntü Mendili (Wypall X60 wipe)	Kimberly Clark Professional
Polipropilen Tüp - 50 mL	IsoLab
Mikropipet	Eppendorf (0,1-10 µL, 10-100 µL, 100-1000 µL)
C18 kolon	Atlantis, 75 x 4.6 mm, 3 um
Vial vida kapaklı	Shidmadzu
Ependorf tüp	Polipropilen, 2 mL
GraphPad Prism 5.0	GraphPad Software, Inc.
Vorteks karıştırıcı	IDL RS2

3.3. Hazırlanan Çözeltiler

3.3.1. Nemlendirme ve Standart Çözelti

Numune alma mendillerinin nemlendirilmesi/ıslatılması ve LC-MS/MS miktar tayininde çözücü olarak kullanılması amacıyla %10 metanol ve %90 amonyum asetat 5 mmol/L karışımından standart çözelti hazırlandı. 2 – 8°C sıcaklıkta muhafaza edildi.

3.3.2. Kalibrasyon Standart Çözeltisi

5-Fluorourasil, gemsitabin, doksorubisin, etoposid, siklofosfamid ve ifosfamid etken maddeleri için ayrı ayrı olacak şekilde 10 µg/mL stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltilerinden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonlar için gerekli miktarlar alınarak 15 µL amantadin IS (internal standart) eklenerek 3 mL'ye tamamlandı ve ortak standart kalibrasyon çözeltisi taze olarak hazırlandı.

3.3.2.1. 5-Fluorourasil Çözeltisi

10 µg/mL 5-Fluorourasil stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonda 5-Fluorourasil standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.3.2.2. Gemsitabin Çözeltileri

10 µg/mL gemsitabin stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonda gemsitabin standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.3.2.3. Doksorubisin

10 µg/mL doksorubisin stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonda doksorubisin standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.3.2.4. Etoposid

10 µg/mL etoposid stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/ml konsantrasyonda etoposid standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.3.2.5. Siklofosfamid

10 µg/mL siklofosfamid stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonda siklofosfamid standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.3.2.6. İfosfamid

10 µg/mL ifosfamid stok çözeltisi cam yüzeyden geri kazanım hesaplayabilmek ve LC-MS/MS yönteminde numune analizinde kullanılmak amacıyla hazırlandı. Bu stok çözeltiden 1, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 40, 50, 100, 500, 750 ve 1000 ng/mL konsantrasyonda ifosfamid standart çözeltileri taze olarak hazırlandı.

3.4. Yöntem

3.4.1. Çalışılacak Antineoplastik İlaçlarının Belirlenmesi

Sağlık tesislerinde ilaç ile ilk temasın ilaç flakon yüzeyleri ile gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda dermal maruziyetin öncelikli olduğu

değerlendirilebilir. Kimyasal maddelere dermal maruziyet kaynaklı riskler değerlendirildiğinde dermal absorpsiyonu etkileyen faktörler arasında kimyasal maddenin özellikleri belirleyici olmaktadır (20). Tez çalışması kapsamında analizi yapılacak ilaç grubunun belirlenmesi için kimyasal maddelerin molekül ağırlıklarına göre geleneksel antineoplastik ilaçlarla monoklonal antikorlar arasında değerlendirme yapılmış ve monoklonal antikorlar çalışma dışı bırakılmıştır (81-83).

Geleneksel antineoplastik ilaçlar arasından çalışılacak ilaçların belirlenmesi aşamasında 1992-2024 yılları arasında bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde genel olarak,

- 5-Fluorourasil
- Busulfan
- Doksorubisin
- Dosetaksel
- Etoposid
- Gemsitabin
- İfosfamid
- İrinotekan
- Karboplatin
- Metotreksat
- Oksaliplatin
- Paklitaksel
- Siklofosfamid
- Sisplatin
- Starabin
- Vinorelbin etken maddeli ilaçların incelendiği görülmüştür (12-14, 42, 65, 68-77).

Dünya geneli çalışılan ilaçlar doğrultusunda Türkiye'de de sıklıkla kullanılan ilaçların belirlenmesi amacıyla yataklı tedavi hizmetinin %62'sini sunan Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı sağlık tesisi tüketim verileri incelenmiştir (24). Tüketim verileri doğrultusunda adet bazında en çok

kullanımın 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, oksaliplatin ve sisplatin etken maddeli ilaçlar olduğu görülmüştür.

İlk aşamada etken maddeler belirlenirken adet bazında en çok kullanımı olan etken maddeler arasında yer alan Türkiye'de siklofosfamid etken maddeli ruhsatlı tek firmaya ait ürün bulunması sebebiyle karşılaştırma yapılamayacağı göz önünde bulundurularak bu etken maddeli ilaç çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak incelenen uluslararası çalışmalarda üretim kaynaklı ilaç flakon yüzeylerinde çapraz kontaminasyon tespit edilen siklofosfamid ve ifosfamid etken maddeli ilaçlar çapraz kontaminasyonun varlığının olup olmadığının tespiti için çalışmaya sonradan dahil edilmiştir.

Sisplatin ve oksaliplatin etken maddeli ilaçlardan flakon yüzey sürüntü örneği alınmasına rağmen analiz aşamasında iki farklı yöntem ve cihazın kullanılması gerekliliği sebebiyle çalışma süresinin sadeleştirilmesi için söz konusu etken maddeler çalışma dışında bırakılmıştır. Oksaliplatin etken maddeli ilaç üreticilerinin çalışmaya konu olacak etken maddeleri içeren ilaçlar üretmeleri nedeniyle oksaliplatin etken maddeli ilaç numunelerinde 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddelerinin çapraz kontaminasyonun varlığı incelenmiştir.

En çok kullanılan etken madde ve kullanılan dozun belirlenmesinden sonra Türkiye piyasasında ruhsatlı bulunan ilaçların listesi belirlenmiştir. İlaç listesi belirlenirken Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) 08.04.2024 tarihli Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürün Listesi verilerinden yararlanılmıştır.

Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi'nde çalışmaya konu olan etken maddelerin farklı yazılışlar (sisplatin, cisplatin vb.) denenerek etken madde bazında ve ATC bazında kontrol edilmiştir. Etken madde yazılışı açısından farklılıklar olsa da ATC kodlarının tekil olduğu tespit edilmiş ve ATC kodları üzerinden çalışmaya konu olan ilaçların listesi çıkarılmıştır. Listeden çeşitli sebeplerle ruhsatı askıda olan ilaçlar çıkarılmıştır. Hazırlanan liste ile yine TİTCK tarafından yayımlanan 05.04.2024 tarihli Detaylı İlaç Fiyat Listesinde ortak olarak yer alan ilaçlardan (fiyatlandırılması yapılmayan ilaçların Genel Sağlık Sigortası Uygulamaları kapsamı dışında yer alacağı ve bu nedenle kullanılmayacağı veya çok nadir

kullanılması sebebiyle dikkate alınması gerekliliği olmayacağı düşünülerek liste dışarında bırakılmıştır) ülkemiz piyasasında yer alacağı düşünülen ilaç listesi oluşturulmuştur. Son olarak çalışma kapsamında flakon formu olmayan ürünler (kapsül, tablet vb.) listeden çıkarılarak nihai liste hazırlanmıştır.

Etken maddelerin seçilmesi ve ilgili etken maddeleri içeren ilaç listesinin belirlenmesinden sonra ilgili etken maddeleri içeren farklı dozdaki ilaçlar arasından en çok kullanımı olan dozlu ilaçlar belirlenmiştir. Çizelge 3.1 kapsamında seçilen etken maddelere ilişkin liste verilmiştir.

Çizelge 14.1. Çalışmaya dahil edilen etken madde listesi ve Türkiye'de en çok kullanılan ilaç dozları

Sıra Numarası	Etken Madde*	En Çok Tüketimi İlaç Dozu (Flakon)
1	5-Fluorourasil	1000 mg
2	Siklofosfamid	1000 mg
3	Gemsitabin	1000 mg
4	Oksaliplatin	100 mg
5	Etoposid	100 mg
6	Doksorubisin	50 mg
7	Sisplatin	50 mg
8	İfosfamid	1000 mg

* Flakon adet tüketim verileri doğrultusunda etken madde listesi en yüksek tüketimden en düşük tüketime doğru sıralanmıştır.

3.4.2. Numunelerin Toplanması

Türkiye'de en büyük ve kapsamlı onkoloji tedavi merkezlerinden biri olan Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile görüşülmüş ve çalışmaya ilişkin ilgili yöneticilere bilgi verilmiştir. İlk değerlendirme aşamasında çalışmanın uygun görülmesine istinaden başvuru gerçekleştirilerek Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu ve çalışma onayı alınmıştır (Ek-1).

Üretim aşamasındaki flakon yüzey kontaminasyonunun farklı üretim serilerindeki durumunun tespiti amacıyla sağlık tesisi stoklarında yer alan aynı etken maddeli ilacın farklı üretim serilerinden, farklı üretim serili ilaç bulunmaması

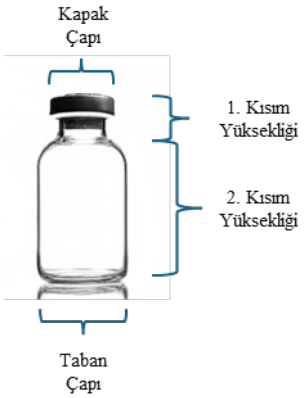
durumunda mevcut üretim serili ilaçtan örnek alınması kararı alındı. Örnek sayıları ilaç stoklarına göre belirlendi.

Çizelge 15 Çalışma kriterleri doğrultusunda Türkiye piyasasında bulunan ve numune alınan ilaç listesi

İlaç Etken Maddesi	Üretici Firma	Doz (mg)	Aktif Form	Farklı Seri/Parti	Numune Sayısı
5-Fluorourasil	A	1000	Sıvı	2	6
5-Fluorourasil	A	5000	Sıvı	1	2
Doksorubisin	A	50	Katı	2	4
Doksorubisin	C	50	Sıvı	2	4
Doksorubisin	E	50	Katı	1	6
Etoposid	A	100	Sıvı	3	5
Etoposid	B	100	Sıvı	1	6
Etoposid	G	100	Sıvı	1	4
Gemsitabin	A	1000	Katı	3	6
Gemsitabin	B	1000	Sıvı	1	3
Gemsitabin	C	1000	Sıvı	2	4
Gemsitabin	F	1000	Sıvı	1	4
İfosfamid	D	1000	Katı	2	5
Oksaliplatin	A	100	Katı	3	5
Oksaliplatin	C	100	Sıvı	1	2
Oksaliplatin	H	100	Sıvı	1	3
Siklofosfamid	D	1000	Katı	2	6

Çalışmada analizi yapılması planlanan ve sağlık tesisi stoklarında bulunan ilaçların genel bilgilerinin (muhafaza koşulu, ilaç formu, vb.) belirlenmesi amacıyla TİTCK'nın resmi internet sitesinde açık erişim izni bulunan "KÜB/KT Listesi" kısmından ilaç adı bilgisi ile arama yapıldı ve çalışmada kullanılacak ilaç dozu seçilerek "KÜB" dokümanında "3. Farmasötik Form" ve "6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler" başlıkları incelendi. İlaçlara ilişkin özellikli bilgiler not edildi ve numune alma işlemi aşamasında soğuk zincire tabi ilaçlar için önceliklendirme yapıldı.

Numune alma işlemi öncesinde geçmiş çalışma sonuçlarında ortak birim bulunmaması sebebiyle ilaç flakonlarının yüzey alanının belirlenmesi amacıyla bir cetvel yardımı ile flakon yüksekliği ile kapak ve taban kısmının çapları ölçüldü. Ayrıca flakon etiketlerinin ölçümü de en ve boy olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. İlaç flakon ölçüm kısımları

Elde edilen bilgiler doğrultusunda silindir yüzey alanı Eşitlik 3.1 ve Eşitlik 3.2'teki formüller kullanılarak flakon yüzey alanı hesabı yapıldı. Her flakon için yüzey alanı bulundu.

$$\text{Yanal Alan} = \pi.D.H$$

Eşitlik 3.1

$$\text{Toplam Alan} = \pi.D.(H + D/2)$$

Eşitlik 3.2

İlaçların yüzey alanının hesaplanması sonrasında numune almak için kullanılacak mendil alanı ve kullanılacak çözelti miktarı hesaplandı.

Belirlenen numune alma tarihlerine istinaden belirlenen ölçülerde numune alma mendili ile taze çözelti hazırlandı ve uygun kaplarda muhafaza edildi.

Numune alma işleminde sırasıyla:

- Sağlık tesisinin ilaç depolama alanındaki raflardan ilaçlar rastgele seçildi. Seçim aşamasında ilaçların sekonder ambalajlarının bütünlüğünün tam olduğuna ve belirlenen miktarda farklı serilerden olmasına dikkat edildi. Ayrıca depolama alanındaki raflarda ve ilaçların sekonder ambalajlarında sızıntı, akma veya bulaş olup olmadığı dikkatlice kontrol edildi.

- Etken maddelere göre hangi firmanın ürünü ile çalışılacak ise eldiven değişimi ile beraber ilaçlar çalışma masasında belirlenen alana yerleştirildi ve sekonder ambalajlarının kapağı primer ambalaja temas etmeden açıldı.

- Her ilaç flakonundan numune alma aşamasında mikropipet yardımı ile hesaplanan miktardaki solvent ile numune alma mendili nemlendirildi/ıslatıldı.

- Nemlendirilmiş/ıslatılmış numune alma mendili flakon kapak kısmı ve flakon taban kısmı soldan sağa yönünde sonrasında yukarıdan aşağı yönünde toplam 5 saniye süre ile silindi.

- Flakon kapak ve taban kısmının silinmesi sonrasında flakonun yan yüzeyi soldan sağa yönünde sonrasında yukarıdan aşağı yönünde toplam 15 saniye süreyle silindi.

- Tüm flakonlar için bu süreler sabit tutuldu ve bu sürelere uyum sağlandı. Flakon yüzeyinden kontaminant maddenin alınabilmesi için 20 saniye süre etkin sayıldı.

- Her ilaç flakonundan alınan numune toplama mendili 50 mL'lik polipropilen tüpe yerleştirildi.

- Numune toplama kapları 2-8°C'de analiz yapılana kadar muhafaza edildi.

- Tüm ilaçlar için numune toplama işlemi yukarıda belirtildiği şekilde tekrarlandı. Çalışmada çapraz kontaminasyonun kontrol edilmesi ve olası çapraz kontaminasyonu engellemek amacıyla her numune alma işlemi öncesinde eldiven değişimi gerçekleştirildi. Kazara temas olması durumunda da mutlaka eldivenlerin değişimi sağlandı.

3.4.3. Analiz Yönteminin Belirlenmesi

Yayınlanmış literatür tarama sonucunda belirlenen 6 etken maddenin de tek bir yöntem ile analiz edilebilmesi ve yöntemin hassasiyeti nedeniyle ultra performanslı sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (UPLC/MS-MS) ile analiz yöntemi seçilmiştir (73, 84). Seçilen yöntemin uyumluluğu için uyarlama yapılarak bazı değişikliklere gidilmiştir. Numunelerin analizi optimize edilen LC-MS/MS yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.4.4. Analiz Koşullarının Optimizasyonu

Sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi/kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) yönteminin optimizasyonunda kullanılmak üzere her bir etken maddenin stok çözeltisinden su:asetonitril (1:1, h/h) karışımı ile seyreltilerek son derişimleri 1 µg/mL olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler LC-MS/MS sistemine kolon kullanılmadan 0,4 mL/dk akış hızında % 0,1 formik asit içeren su ve % 0,1 formik asit içeren asetonitrilden (1:1, h/h) oluşan hareketli faz kullanılarak ayrı ayrı enjekte edildi.

3.4.5. Analiz Koşulları

Sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi/kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) yöntemi ile metabolitlerin analizinde elektrosprey iyonizasyon (ESI) iyon kaynağı kullanılarak pozitif ve negatif iyonizasyon modlarında yüksek hassasiyet ve seçicilik sağlayan çoklu reaksiyon izleme (MRM) kullanıldı.

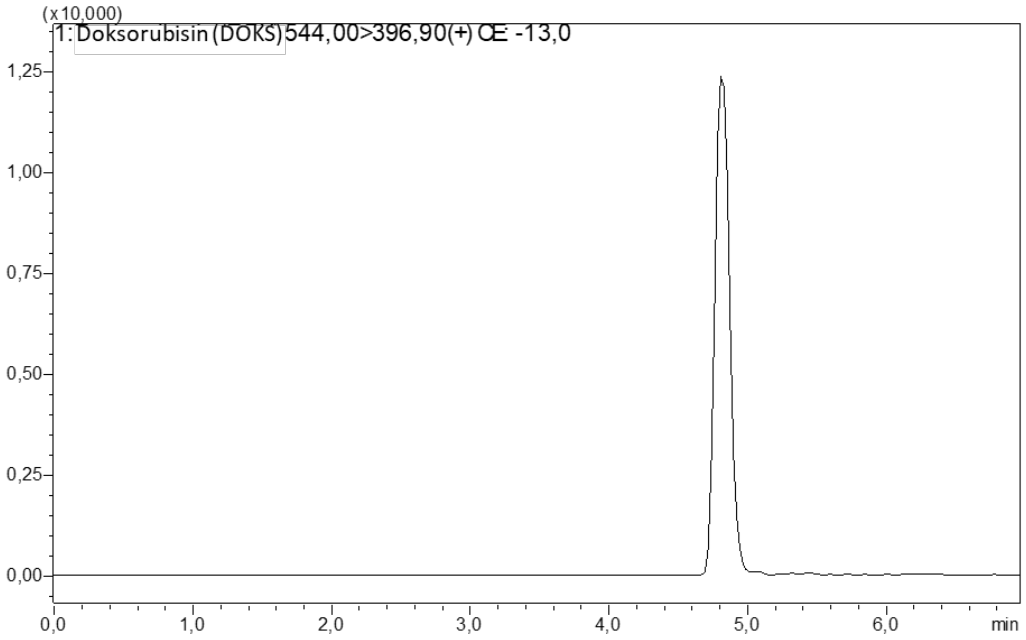
LC-MS/MS sistemi (Shimadzu, Japonya), bir tandem kütle spektrometresi (Shimadzu 8030 MS/MS) ile birleştirilmiş bir LC sisteminden (Shimadzu LC-20AXR) oluşmaktadır. Kromatografik ayırmalar, 40°C'de C18 kolonu (Atlantis, 75 x 4.6 mm, 3 um) kullanılarak % 0.1 formik asit içeren su (faz A) ve %0.1 formik asit içeren asetonitril (faz B) gradyan elüsyonu yoluyla 0.4 ml/dk'lık bir akış hızında gerçekleştirildi. Gradient elüsyon profili, % 5'ten % 70 B'ye 0.0–3.0 dakika, 3.0–4.0 dakika % 70 B, % 70'den %5 B'ye 4.01–5.0 dakika, 5.0–6.0 dakika % 5 B (toplam analiz süresi 6 dk) şeklindedir. Enjeksiyon hacmi 20 µL olarak belirlendi.

Çoklu reaksiyon izleme (MRM) modu ile miktar tayini yapılmıştır. Optimum kaynağa bağlı parametreler 4,5 kV arayüz voltajı, -14 V çarpışma enerjisi, 250°C desolvasyon hattı sıcaklığı ve 400°C ısı bloğu sıcaklığıdır. Nebulizatör ve kurutmanın gaz akış hızı sırasıyla 3 L/dk ve 15 L/dk idi. MRM tespiti için öncü ve ürün iyonları, dört kutuplu voltajlar ve çarpışma enerjileri, doğrudan infüzyon modunda doksorbisin, siklofosfamid, siklofosfamid, ifosfamid, gemsitabin, etoposid, 5-Fluorourasil ve Amantadin (internal standart) için optimize edildi. Optimum MRM koşulları Çizelge 3.3'te sunulmuştur.

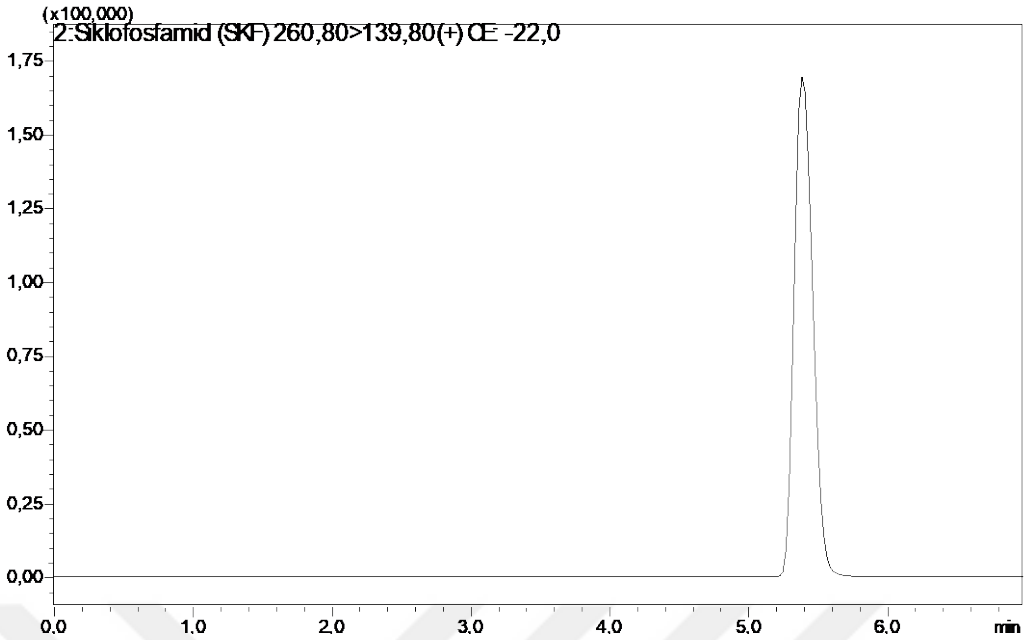
Çizelge 16 LC-MS/MS yönteminde uygulanan MRM koşulları.

	İyon modu	m/z	Bekleme süresi (ms)	Q1 (V)	Çarpışma enerjisi (eV)	Q3 (V)
Doksorubisin	+	544,0→ 396,9	100	-24	-13	-30
Siklofosfamid	+	260,8 → 139,8	100	-10	-22	-15
İfosfamid	+	260,8 → 91,9	100	-16	-30	-18
Gemsitabin	+	263,9 → 122,0	100	-10	-18	-25
Etoposid	+	589,0 → 229,0	100	-15	-25	-15
5-Fluorourasil	-	129,0 → 85,8	100	-10	-22	-29
Amantadin	+	152,0 → 135,0	100	-11	-23	-29

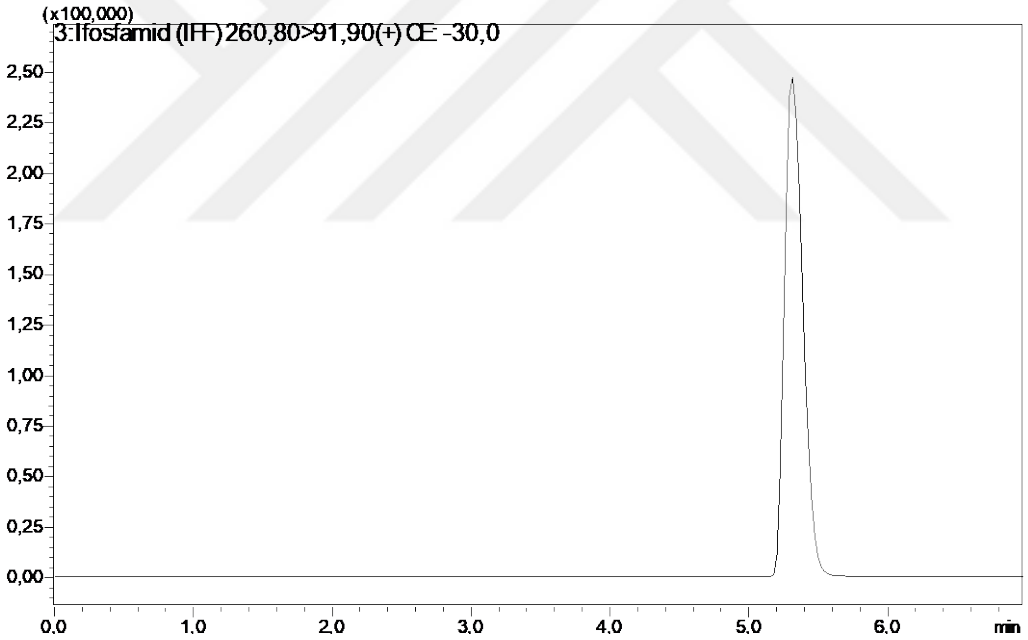
Belirlenen analiz koşullarında altı etken madde ile amantadin (internal standart) için elde edilen kromatogramlar Şekil 3.2-Şekil 3.8 verilmiştir.



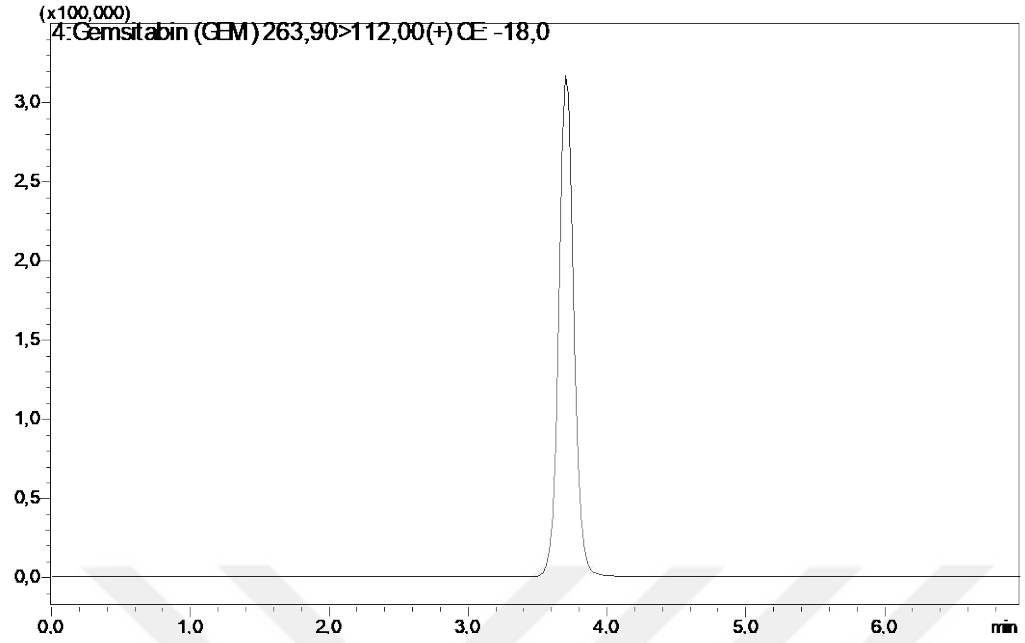
Şekil 3.2. Doksorubisin etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



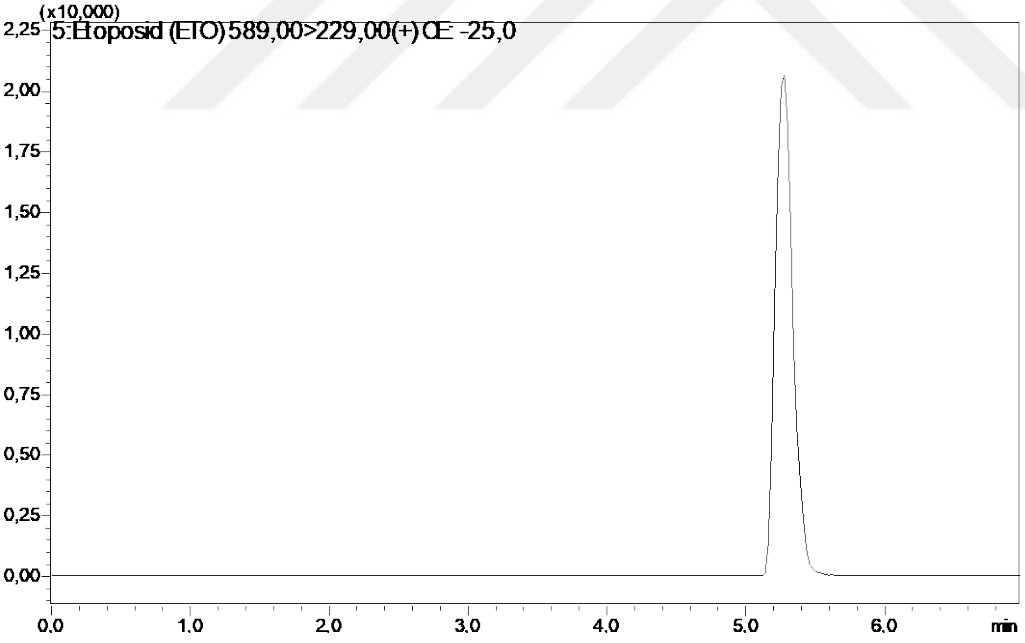
Şekil 3.3. Siklofosfamid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



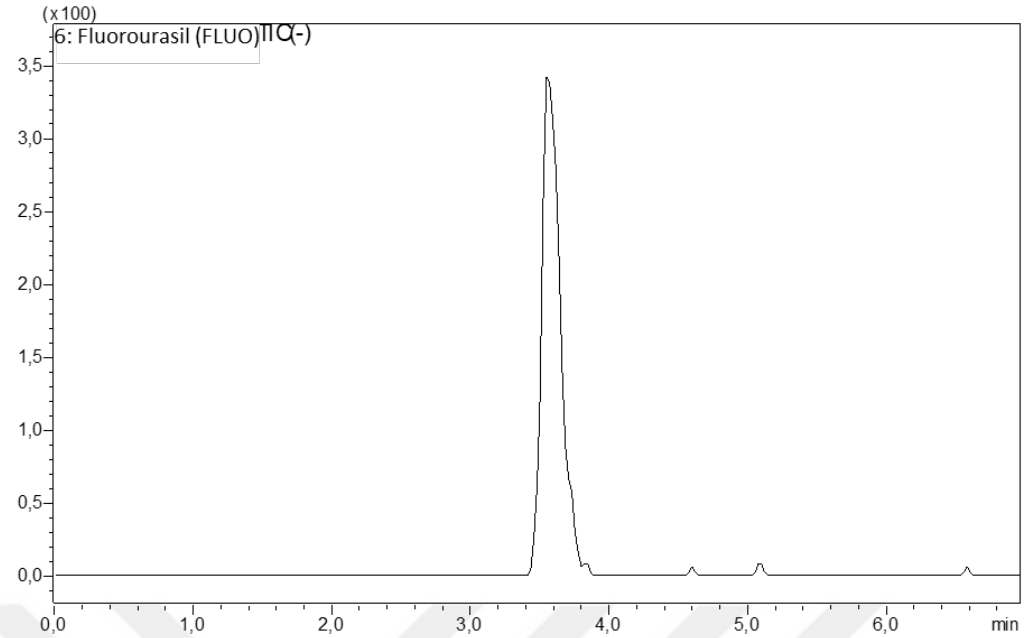
Şekil 3.4. İfosfamid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



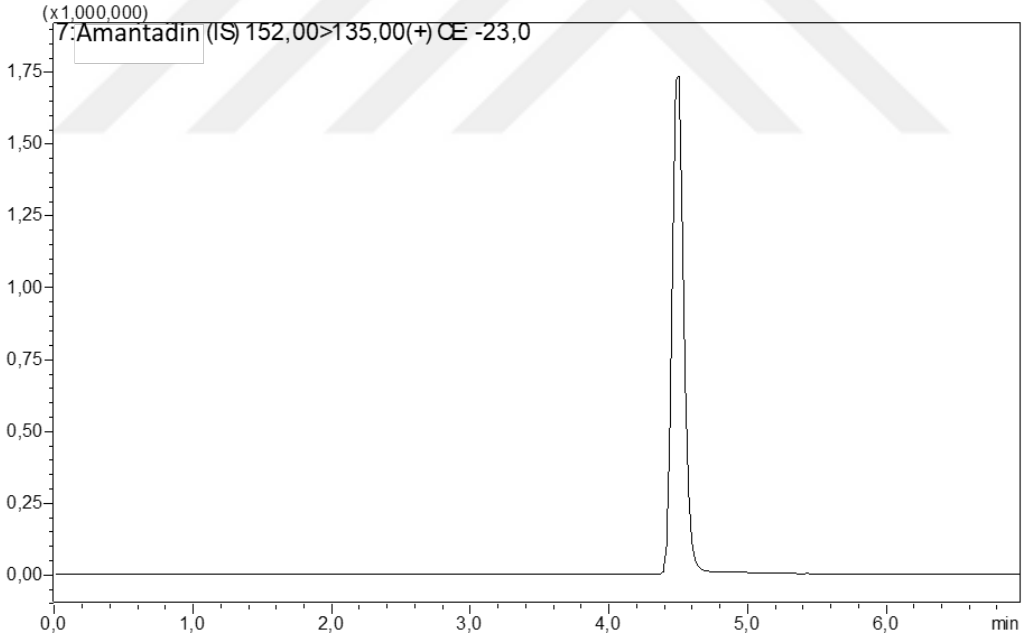
Şekil 3.5. Gemsitabin etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



Şekil 3.6. Etoposid etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



Şekil 3.7. 5-Fluorourasil etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram



Şekil 3.8. Amantadin (internal standart) etken maddesi için elde edilen analize ait kromatogram

3.4.6. Yöntemin Kalibrasyon Çözeltilerine ve Numunelere Uygulanması

3.4.6.1. Kalibrasyon Standart Çözeltileri ile Numune Alma Yönteminin Uygulanması

Kalibrasyon için hazırlanan farklı konsantrasyondaki ortak standart çözelti (1 ng/mL, 2,5 ng/mL, 5 ng/mL, 7,5 ng/mL, 10 ng/mL, 20 ng/mL, 40 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 500 ng/mL, 750 ng/mL ve 1000 ng/mL) ile kör çözeltisi 1 mL olarak 10 x 10 cm boyutlarındaki tip-1 camların yüzeyine eşit dağılacak şekilde uygulandı ve kurumaya bırakıldı.

Çözelti uygulandıktan ve cam yüzeyde kuruduktan sonra %10 metanol ve %90 amonyum asetat 5 mmol/L çözeltisi ile ıslatılmış numune alma mendili ile toplam 20 saniye boyunca ilk önce dikey daha yatay şekilde silindi. Daha sonra numune alma mendili 50 mL hacimli polipropilen tüpe konuldu. Farklı konsantrasyonlardaki ortak standart çözelti uygulanıp kurutulan tüm cam yüzeylere aynı işlem yapılarak tekrarlandı.

Daha sonra numune alma mendili içeren poliprolilen tüpe 10 mL %10 metanol %90 amonyum asetat 5 mmol/L çözeltisi ile 15 µL internal standart (IS) eklenerek ilave edildi ve tüp 2 dk boyunca vortekse tabi tutuldu. İşlemi uygulanan tüm numuneler 15 dk süre ile 680 rpm devir hızında karıştırıcıya yerleştirildi.

Karıştırma işleminin tamamlanması sonrası tüplerden 2 mL sıvı alınarak 2 mL hacimli ependorf tüpe aktarıldı ve sonrasında bu tüpler 10 dk süre ile 5000 rpm devir ile santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası ependorf tüpten1 mL sıvı alınarak vida kapaklı analiz vialine aktarıldı ve numaralandırılarak kapağı kapatıldı.

3.4.6.2. Yöntemin Numunelere Uygulanması

Flakon yüzey silme mendili içeren polipropilen tüpler 2-8°C'de muhafaza edildikleri buzdolabından çıkarılarak oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Numunelerin oda sıcaklığına gelmesi akabinde polipropilen tüplere 10 mL %10 metanol ve %90 amonyum asetat 5 mmol/L çözeltisi ile 15 µL IS eklenerek ilave edildi ve tüp 2 dk boyunca vortekse tabi tutuldu. İşlem uygulanan tüm numune alma

mendili içeren poliprolilen tüpler 15 dk süre ile 680 rpm devir hızında karıştırıcıya yerleştirildi.

Karıştırma işleminin tamamlanması sonrası tüplerden 2 mL sıvı alınarak 2 mL hacimli ependorf tüpe aktarıldı ve sonrasında bu tüpler 10 dk süre ile 5000 rpm devir ile santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası ependorf tüpten 1 mL sıvı alınarak vida kapaklı analiz vialine aktarıldı ve numaralandırılarak LC-MS/MS ile analiz edildi.

3.4.6.3. Veri Analizi

Uygulanan LC-MS/MS yöntemi ile yapılan analizlere ait ölçüm sonuçları "LabSolutions" yazılımı aracılığı ile elde edildi. Daha sonra "Microsoft Excel" programı kullanılarak gerekli hesaplamalar yapıldı, kalibrasyon eğrileri oluşturuldu ve tek değişkenli istatistiksel analizler gerçekleştirildi.

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. 5-Fluorourasil

5-Fluorourasil etken maddeli A firmasının 1000 mg ve 5000 mg'lık iki farklı dozdaki ilacından toplam sekiz numune alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda;

- 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan altı numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde 5-Fluorourasil ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 643,355 ± 897 ng/cm^2 / 37636,278 ± 52522 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 29,081 ng/cm^2 / 1701,252 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 2276,920 ng/cm^2 / 133199,848 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- 5000 mg etken madde içeren ilacın bir serisinden alınan iki numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde 5-Fluorourasil ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 299,275 ± 237 ng/cm^2 / 42886,117 ± 33965 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 131,674 ng/cm^2 / 18868,888 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 466,876 ng/cm^2 / 66903,346 ng/flakon olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.1 ve 4.2'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 17 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/flakon)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/flakon)
A	1000	1	Sıvı	1117,797	643,355 ± 897	65391,119	37636,278 ± 52522
A	1000	1	Sıvı	51,797		3030,123	
A	1000	1	Sıvı	29,081		1701,252	
A	1000	2	Sıvı	227,924		13333,540	
A	1000	2	Sıvı	2276,920		133199,848	
A	1000	2	Sıvı	156,612		9161,790	
A	5000	1	Sıvı	466,876	299,275 ± 237	66903,346	42886,117 ± 33965
A	5000	1	Sıvı	131,674		18868,888	

Çizelge 18 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
A	1000	6	6	643,355 ± 897	37636,278 ± 52522	%100
A	5000	2	2	299,275 ± 237	42886,117 ± 33965	%100
Genel Ortalama		8	8			%100

4.2. Doksorubisin

Doksorubisin 50 mg etken maddeli üç farklı firmaya (A, C, E) ait ilaçların beş farklı serisinden toplam on dört numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin üçünde (%75) ölçülebilir düzeyde doksorubisin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 2,794 ± 2,582 ng/cm^2 / 284,616 ± 262,998 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 1,175 ng/cm^2 / 119,631 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 5,772 ng/cm^2 / 587,911 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- C firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin ikisinde (%50) ölçülebilir düzeyde doksorubisin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 1,437 ± 0,477 ng/cm^2 / 119,302 ± 39,639 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 1,100 ng/cm^2 / 91,273 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 1,775 ng/cm^2 / 147,332 ng/flakon olarak saptanmıştır.

- E firmasına ait iki farklı seriden alınan altı numunenin birinde (%16,67) ölçülebilir düzeyde doksorubisin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Flakon kontaminasyon düzeyi 1,015 ng/cm^2 / 123,576 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

- Üç firmaya ait analizi yapılan on dört ilacın altısında ilacın içeriğinde yer alan etken madde ile kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon oranı %42,86 olarak hesaplanmıştır. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 2,045 ± 1,846 ng/cm^2 / 202,671 ± 189,847 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 91,273 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 587,911 ng/flakon olarak belirlenmiştir. Çizelge 4.3 ve 4.4'te analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 19 Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)
A	50	1	Katı	5,772	2,794 ± 2,582	587,911	284,616 ± 262,998
A	50	1	Katı	1,175		119,631	
A	50	2	Katı	1,437		146,308	
A	50	2	Katı				
C	50	1	Sıvı	1,775	1,437 ± 0,477	147,332	119,302 ± 39,639
C	50	1	Sıvı				
C	50	2	Sıvı				
C	50	2	Sıvı	1,100		91,273	
E	50	1	Katı				
E	50	1	Katı				
E	50	1	Katı				
E	50	1	Katı	1,015		123,576	
E	50	1	Katı				
E	50	1	Katı				
Genel Ortalama					2,045 ± 1,846		202,671 ± 189,847

Çizelge 20 Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
A	50	4	3	2,794 ± 2,582	284,616 ± 262,998	%75
C	50	4	2	1,437 ± 0,477	119,302 ± 39,639	%50
E	50	6	1	1,015	123,576	%16,67
Genel Ortalama		14	6	2,045 ± 1,846	202,671 ± 189,847	%42,86

4.3. Etoposid

Etoposid 100 mg etken maddeli üç farklı firmaya (A, B, G) ait ilaçların beş farklı serisinden toplam on beş numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait üç farklı seriden alınan beş numunenin dördünde (%80) ölçülebilir düzeyde etoposid ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 22,291 ± 5,949 ng/cm^2 / 862,687 ± 230,241 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 17,031 ng/cm^2 / 659,104 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 29,655 ng/cm^2 / 1147,630 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- B firmasına ait aynı seriden alınan altı numunenin hiçbirinde ölçülebilir düzeyde etoposid ile yüzey kontaminasyonu tespit edilememiştir.

- G firmasına ait aynı seriden alınan dört numunenin birinde (%25) ölçülebilir düzeyde etoposid ile yüzey kontaminasyonu gözlenmemiştir. Flakon kontaminasyon düzeyi 65,287 ng/cm^2 / 2051,326 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

- Üç firmaya ait analizi yapılan on beş ilacın beşinde ilacın içeriğinde yer alan etken madde ile kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon oranı %33,33 olarak hesaplanmıştır. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 30,89 ± 19,906 ng/cm^2 / 1100,415 ± 567,741 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 17,031

ng/cm^2 / 659,104 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 65,287 ng/cm^2 / 2051,326 ng/flakon olarak saptanmıştır.

Çizelge 4.5 ve 4.6'da analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 21 Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)
A	100	1	Sıvı	17,917	22,291 ± 5,949	693,391	862,687 ± 230,241
A	100	2	Sıvı	24,564		950,624	
A	100	2	Sıvı	29,655		1147,630	
A	100	3	Sıvı				
A	100	3	Sıvı	17,031		659,104	
B	100	1	Sıvı				
B	100	1	Sıvı				
B	100	1	Sıvı				
B	100	1	Sıvı				
B	100	1	Sıvı				
B	100	1	Sıvı				
G	100	1	Sıvı		65,287		
G	100	1	Sıvı				
G	100	1	Sıvı				
G	100	1	Sıvı	65,287		2051,326	
Genel Ortalama					30,89 ± 19,906		1100,415 ± 567,741

Çizelge 22 Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
A	100	5	4	22,291 ± 5,949	862,687 ± 230,241	%80
B	100	6	0	-	-	%0
G	100	4	1	65,287	2051,326	%25
Genel Ortalama		15	5	30,890 ± 19,906	1100,415 ± 567,741	%33,33

4.4. Gemsitabin

Gemsitabin 1000 mg etken maddeli dört farklı firmaya (A, B, C, F) ait ilaçların yedi farklı serisinden toplam on yedi numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait üç farklı seriden alınan altı numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 12,953 ± 4,952 ng/cm^2 / 1466,755 ± 560,806 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 9,0371 ng/cm^2 / 1023,273 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 22,105 ng/cm^2 / 2503,054 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- B firmasına ait aynı seriden alınan üç numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 0,467 ± 0,188 ng/cm^2 / 39,750 ± 16,043 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 0,250 ng/cm^2 / 21,274 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 0,590 ng/cm^2 / 50,164 ng/flakon olarak saptanmıştır.

- C firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 1,747 ± 1,064 ng/cm^2 / 78,627 ± 47,902 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 0,673

ng/cm^2 / 30,284 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 3,212 ng/cm^2 / 144,570 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- F firmasına ait aynı seriden alınan dört numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 0,328 ± 0,107 ng/cm^2 / 36,805 ± 12,018 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 0,219 ng/cm^2 / 24,494 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 0,473 ng/cm^2 / 53,076 ng/flakon olarak saptanmıştır.

- Dört firmaya ait analizi yapılan on yedi ilacın tamamında ilacın içeriğinde yer alan etken madde ile kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon oranı %100 olarak hesaplanmıştır. Ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 5,142 ± 6,598 ng/cm^2 / 551,853 ± 764,290 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 21,274 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 2503,054 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.7 ve 4.8'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 23 Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)
A	1000	1	Katı	9,815	12,953 ± 4,952	1111,331	1466,755 ± 560,806
A	1000	1	Katı	13,217		1496,556	
A	1000	2	Katı	22,106		2503,054	
A	1000	2	Katı	9,445		1069,514	
A	1000	3	Katı	14,102		1596,806	
A	1000	3	Katı	9,037		1023,274	
B	1000	1	Sıvı	0,590	0,467 ± 0,188	50,164	39,750 ± 16,043
B	1000	1	Sıvı	0,563		47,813	
B	1000	1	Sıvı	0,250		21,274	
C	1000	1	Sıvı	1,655	1,747 ± 1,064	74,493	78,627 ± 47,902
C	1000	1	Sıvı	0,673		30,284	
C	1000	2	Sıvı	1,448		65,161	
C	1000	2	Sıvı	3,213		144,570	
F	1000	1	Sıvı	0,474	0,328 ± 0,107	53,076	36,805 ± 12,018
F	1000	1	Sıvı	0,330		36,966	
F	1000	1	Sıvı	0,219		24,494	
F	1000	1	Sıvı	0,292		32,685	
Genel Ortalama					5,142 ± 6,598		551,853 ± 764,290

Çizelge 24 Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Flakon Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
A	1000	6	6	12,953 ± 4,952	1466,755 ± 560,806	%100
B	1000	3	3	0,467 ± 0,188	39,75 ± 16,043	%100
C	1000	4	4	1,747 ± 1,064	78,627 ± 47,902	%100
F	1000	4	4	0,328 ± 0,107	36,805 ± 12,018	%100
Genel Ortalama		17	17	5,142 ± 6,598	551,853 ± 764,290	%100

4.5. İfosfamid

İfosfamid etken maddeli D firmasının 1000 mg'lık dozdaki ilacından toplam beş numune alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda;

- 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan beş numunenin birinde (%20) ölçülebilir düzeyde ifosfamid ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Kontaminasyon düzeyi 0,126 ng/cm^2 / 11,969 ng/flakon ölçülmüştür.

Çizelge 4.9 ve 4.10'da analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 25 İfosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)
D	1000	1	Katı				
D	1000	1	Katı				
D	1000	1	Katı				
D	1000	2	Katı	0,126		11,969	
D	1000	2	Katı				

Çizelge 26 İfosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
D	1000	5	1	0,126	11,969	%20

4.6. Siklofosfamid

Siklofosfamid etken maddeli D firmasının 1000 mg'lık dozdaki ilacından toplam altı numune alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda;

- 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan altı numunenin dördünde (%66,67) ölçülebilir düzeyde siklofosfamid ile yüzey kontaminasyonu tespit edilmiştir. Flakon kontaminasyon düzeyi 0,253 ± 0,421 ng/cm^2 / 35,040 ± 58,155 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 0,041 ng/cm^2 / 5,597 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 0,886 ng/cm^2 / 122,272 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

Çizelge 4.11. ve 4.12.'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 27 Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyonu analiz sonucu

Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Aktif Form	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)
D	1000	1	Katı	0,886	0,253 ± 0,421	122,273	35,040 ± 58,155
D	1000	1	Katı	0,045		6,200	
D	1000	2	Katı				
D	1000	2	Katı	0,041		5,597	
D	1000	2	Katı				
D	1000	2	Katı	0,044		6,093	

Çizelge 28 Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
Siklofosfamid	D	1000	6	4	0,253 ± 0,421	35,040 ± 58,155	%66,67

4.7. Çapraz Kontaminasyon

Çalışmada kullanılan numune alım ve LC-MS/MS analiz yöntemleri ile toplanan ilaç flakon yüzey numunelerinde belirlenen etken maddelerin çoklu analizi yapılabilmektedir. Toplanan altmış beş numunede ilaç etken maddesinin dışında 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid varlığı araştırılmıştır. Ayrıca çalışmada yöntemin sadeleştirilmesi amacıyla analizi yapılmayan oksaliplatin etken maddeli ilaçlara ait on numunede de 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid çapraz kontaminasyonu araştırılmıştır.

Toplam yetmiş beş numunede yapılan çapraz kontaminasyon analizinde aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

- **5-Fluorourasil**

5-Fluorourasil etken maddeli A firmasının 1000 mg ve 5000 mg'lık iki farklı dozdaki ilacından toplam sekiz numune alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda;

- 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan altı numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon ve bir numunede (%16,67) ilaveten ölçülebilir düzeyde doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 106,337 ± 50,506 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 47,364 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 178,483 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Doksorubisin ile flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 87,415 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- 5000 mg etken madde içeren ilacın bir serisinden alınan iki numunenin ikisinde (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin ve doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 107,057 ± 3,621 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 104,496 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 109,618 ng/flakon olarak belirlenmiştir. Doksorubisin ile ortalama flakon

çapraz kontaminasyon düzeyi 176,900 ± 11,416 ng/flakon olarak saptanmıştır. En düşük kontaminasyon düzeyi 168,827 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 184,973 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

- Aynı firmanın 1000 ve 5000 mg dozda etken maddelerini içeren toplam sekiz numunenin analizi sonucunda, numunelerin tamamında (%100) gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon ayrıca üç numunede gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyona ilaveten (%37,5) doksorubisin ekten maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.

Çizelge 4.13 ve 4.14'te analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 29. 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Doksorubisin Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Doksorubisin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
5-Fluorourasil	A	1000	1		87,415	128,929	106,337 ± 50,506
5-Fluorourasil	A	1000	1			121,828	
5-Fluorourasil	A	1000	1			47,364	
5-Fluorourasil	A	1000	2			112,396	
5-Fluorourasil	A	1000	2	87,415		178,483	
5-Fluorourasil	A	1000	2			49,027	
5-Fluorourasil	A	5000	1	168,828	176,900 ± 11,416	104,497	107,057 ± 3,621
5-Fluorourasil	A	5000	1	184,973		109,619	

Çizelge 30 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Numune Sayısı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Oranı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Oranı
5-Fluorourasil	A	1000	6	1	6	%16,67	%100
5-Fluorourasil	A	5000	2	2	2	%100	%100
Genel Ortalama			8	3	8	%37,50	%100

- **Doksorubisin**

Doksorubisin 50 mg etken maddeli üç farklı firmaya (A, C, E) ait ilaçların beş farklı serisinden toplam on dört numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 709,915 ± 586,164 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 199,461 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 1554,917 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- C firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin üçünde (%75) ölçülebilir düzeyde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 48,519 ± 40,956 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 17,852 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 95,032 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- E firmasına ait iki farklı seriden alınan altı numunenin hiçbirinde (%0) ölçülebilir düzeyde çapraz kontaminasyon tespit edilememiştir.

- Üç firmaya ait analizi yapılan on dört numunenin yedisinde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 426,460 ± 545,286 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

Çizelge 4.15 ve 4.16'da analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 31 Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Gemsitabin Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Doksorubisin	A	50	1	199,461	709,915 ± 586,164
Doksorubisin	A	50	1	552,996	
Doksorubisin	A	50	2	532,288	
Doksorubisin	A	50	2	1.554,917	
Doksorubisin	C	50	1	32,676	48,519 ± 40,956
Doksorubisin	C	50	1	95,032	
Doksorubisin	C	50	2		
Doksorubisin	C	50	2	17,852	
Doksorubisin	E	50	1		-
Doksorubisin	E	50	1		
Doksorubisin	E	50	1		
Doksorubisin	E	50	1		
Doksorubisin	E	50	1		
Doksorubisin	E	50	1		
Genel ortalama					426,460 ± 545,286

Çizelge 32 Doksorubisin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Numune Sayısı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Oranı
Doksorubisin	A	50	4	4	%100
Doksorubisin	C	50	4	3	%75
Ortalama*			8	7	%87,50
Doksorubisin	E**	50	6	0	%0
Genel Ortalama			14	7	%50

*A ve C firmalarına ait gemsitabin etken maddeli ilaç bulunmakta olup E firmasına ait gemsitabin etken maddeli ilaç bulunmaması sebebiyle ayrı olarak değerlendirilmiştir.

** E firmasına ait ruhsatlı gemsitabin etken maddeli ilaç bulunmamaktadır.

- **Etoposid**

Etoposid 100 mg etken maddeli üç farklı firmaya (A, B, G) ait ilaçların beş farklı serisinden toplam on beş numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait üç farklı seriden alınan beş numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon ve dört numunede (%80) gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyona ilaveten ölçülebilir düzeyde doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 188,871 ± 211,707 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 35,470 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 559,300 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Doksorubisin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 214,515 ± 105,067 ng/flakon olarak belirlenmiştir. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 112,440 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 306,289 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

- B firmasına ait aynı seriden alınan altı numunenin hiçbirinde (%0) ölçülebilir düzeyde çapraz kontaminasyon tespit edilememiştir.

- G firmasına ait aynı seriden alınan dört numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Doksorubisin ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 246,798 ± 272,616 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 96,927 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 655,156 ng/flakon olarak saptanmıştır. 5-Fluorourasil ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 47833,720 ± 65696,795 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 1379,071 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 94288,370 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- Üç firmaya ait analizi yapılan on beş numunenin sekizinde (%53) doksorubisin etken maddesi, beşinde (%33) gemsitabin etken maddesi ve ikisinde 5-Fluorourasil etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.

Çizelge 4.17 ve 4.18'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 33 Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Doksorubisin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Etoposid	A	100	1	112,440		35,470			
Etoposid	A	100	2	303,994		119,697			
Etoposid	A	100	2	306,289	214,515 ± 105,067	152,458	188,871 ± 211,707		
Etoposid	A	100	3	135,337		77,431			
Etoposid	A	100	3			559,300			
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	B	100	1						
Etoposid	G	100	1	96,927					
Etoposid	G	100	1	130,490					
Etoposid	G	100	1	104,621	246,798 ± 272,616			1379,071	47833,720 ± 65696,795
Etoposid	G	100	1	655,156				94288,370	
Genel Ortalama					230,656 ± 192,042				

Çizelge 34 Etoposid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontamine Numune Sayısı	Gemsitabin Çapraz Kontamine Numune Sayısı	5-Fluorourasil Çapraz Kontamine Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Oranı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Oranı	5-Fluorourasil Çapraz Kontaminasyon Oranı
Etoposid	A	100	5	4	5	0	%80	%100	%0
Etoposid	B	100	6	0	0	0	%0	%0	%0
Etoposid	G	100	4	4	0	2	%100	%0	%50
Genel Ortalama			15	8	5	2	%53	%33	%33

- **Gemsitabin**

Gemsitabin 1000 mg etken maddeli dört farklı firmaya (A, B, C, F) ait ilaçların yedi farklı serisinden toplam on yedi numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait üç farklı seriden alınan altı numunenin ikisinde (%33,33) ölçülebilir düzeyde doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon ayrıca doksorubisin ile çapraz kontamine olmuş bir numunede (%16,67) 5-Fluorourasil etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Doksorubisin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 101,282 ± 20,322 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 86,912 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 115,653 ng/flakon olarak belirlenmiştir. 5-Fluorourasil etken maddesi ile flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 1472,133 ng/flakon olarak saptanmıştır.

- B firmasına ait aynı seriden alınan üç numunenin ikisinde (%66,67) ölçülebilir düzeyde doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Doksorubisin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 224,809 ± 179,541 ng/flakon olarak ölçülmüştür. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 97,854 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 351,764 ng/flakon olarak belirlenmiştir.

- C firmasına ait iki farklı seriden alınan dört numunenin birinde (%25) ölçülebilir doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Doksorubisin etken maddesi ile flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 174,401 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

- F firmasına ait aynı seriden alınan dört numunenin hiçbirinde (%0) ölçülebilir düzeyde çapraz kontaminasyon tespit edilememiştir.

- Dört firmaya ait analizi yapılan on yedi numunenin beşinde (%29,41) doksorubisin etken maddesi ile birinde (5,88) 5-Fluorourasil etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.

Çizelge 4.19 ve 4.20'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 35 Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Düzeyi(ng)	Doksorubisin Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Gemsitabin	A	1000	1		101,282 ± 20,322		1472,133
Gemsitabin	A	1000	1	86,912		1472,133	
Gemsitabin	A	1000	2				
Gemsitabin	A	1000	2	115,653			
Gemsitabin	A	1000	3				
Gemsitabin	A	1000	3				
Gemsitabin	B	1000	1	351,764	224,809 ± 179,541		
Gemsitabin	B	1000	1	97,854			
Gemsitabin	B	1000	1				
Gemsitabin	C	1000	1		174,4		
Gemsitabin	C	1000	1				
Gemsitabin	C	1000	2	174,401			
Gemsitabin	C	1000	2				
Gemsitabin	F	1000	1				
Gemsitabin	F	1000	1				
Gemsitabin	F	1000	1				
Gemsitabin	F	1000	1				
Genel Ortalama					165,316 ± 109,556		

Çizelge 36 Gemsitabin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kont. Numune Sayısı	5-Fluorourasil Çapraz Kont. Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kont. Oranı	5-Fluorourasil Çapraz Kont. Oranı
Gemsitabin	A	1000	6	2	1	%33	%16,67
Gemsitabin	C	1000	4	1	0	%25	%0
Ortalama*			9		1		%11,11
Gemsitabin	B	1000	3	2	0	%66,67	%0
Ortalama**			13	5		%38,46	
Gemsitabin	F***	1000	4	0	0	%0	%0
Genel Ortalama			17	5	1	%29,41	%5,88

*A ve C firmalarına ait 5-fluorourasik etken maddeli ilaç bulunmakta olup B ve F firmalarına ait 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç bulunmaması sebebiyle ayrı olarak değerlendirilmiştir.

** A, B ve C firmalarına ait doksorubisin etken maddeli ilaç bulunmakta olup F firmalarına ait doksorubisin etken maddeli ilaç bulunmaması sebebiyle ayrı olarak değerlendirilmiştir.

*** F firmasına ait ruhsatlı 5-Fluorourasil ve doksorubisin etken maddeli ilaç bulunmamaktadır.

- **İfosfamid**

İfosfamid etken maddeli D firmasının 1000 mg'lık dozdaki ilacından toplam beş numune alınmıştır. 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan beş numunede (%0) çapraz kontaminasyon tespit edilmemiştir.

- **Siklofosfamid**

Siklofosfamid etken maddeli D firmasının 1000 mg'lık dozdaki ilacından toplam altı numune alınmıştır. Yapılan analiz sonucunda;

- 1000 mg etken madde içeren ilacın iki farklı serisinden alınan altı numunenin birinde (%16,67) ölçülebilir düzeyde ifosfamid etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. İfosfamid etken maddesi ile flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 39,946 ng/flakon olarak ölçülmüştür.

Çizelge 4.21 ve 4.22'de analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 37 Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	İfosfamid Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	İfosfamid Ortalama Flakon Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Siklofosfamid	D	1000	1	39,946	
Siklofosfamid	D	1000	1		
Siklofosfamid	D	1000	2		
Siklofosfamid	D	1000	2		
Siklofosfamid	D	1000	2		
Siklofosfamid	D	1000	2		

Çizelge 38 Siklofosfamid etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	İfosfamid Çapraz Kont. Numune Sayısı	İfosfamid Çapraz Kont. Oranı
Siklofosfamid	D	1000	6	1	%16,67

- **Oksaliplatin**

Piyasada oksaliplatin 100 mg etken maddeli üç farklı firmaya (A, C, H) ait ilaçların beş farklı serisinden toplam on numune alınmıştır. Numunelere ilişkin yapılan analiz sonucunda;

- A firmasına ait üç farklı serisinden alınan beş numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde doksorubisin ile gemsitabin etken maddesi ve ikisinde (%40) 5-Fluorourasil etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Doksorubisin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 199,500 ± 131,546 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 69,581 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 371,573 ng/flakon olarak belirlenmiştir. Gemsitabin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 184,247 ± 129,269 ng/flakon olarak saptanmıştır. En düşük kontaminasyon düzeyi 36,315 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 318,146 ng/flakon olarak ölçülmüştür. 5-Fluorourasil etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 2368,212 ± 622,841 ng/flakon olarak belirlenmiştir. Kontaminasyon tespit edilen numuneler arasında en düşük kontaminasyon düzeyi 1927,797 ng/flakon ve en yüksek 2808,627 ng/flakon olarak saptanmıştır.

- C firmasına ait aynı serisinden alınan iki numunenin tamamında (%100) ölçülebilir düzeyde gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Gemsitabin etken maddesi ile ortalama flakon çapraz kontaminasyon düzeyi 25,576 ± 2,717 ng/flakon olarak ölçülmüştür. En düşük kontaminasyon düzeyi 23,655 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 27,498 ng/flakon olarak belirlenmiştir.
- H firmasına ait aynı serisinden alınan üç numunenin hiçbirinde (%0) ölçülebilir düzeyde çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.
- Üç firmaya ait analizi yapılan on numunenin altısında (%60) doksorubisin etken maddesi, yedisinde (%70) gemsitabin etken maddesi ve ikisinde (%20) 5-Fluorourasil etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Bir etken madde ile çapraz kontamine olan numune oranı %80'dir.

Çizelge 4.23 ve 4.24'te analizlere ilişkin sonuçlar verilmiştir.

Çizelge 39 Oksaliplatin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon analiz sonucu

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Seri/Lot Numarası	Doksorubisin Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Doksorubisin Ortalama Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Gemsitabin Ortalama Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Kontaminasyon Düzeyi (ng)	5-Fluorourasil Ortalama Çapraz Kontaminasyon Düzeyi (ng)
Oksaliplatin	A	100	1	104,466	199,500 ± 131,546	257,736	184,247 ± 129,269		2368,212 ± 622,841
Oksaliplatin	A	100	1	147,519		318,146			
Oksaliplatin	A	100	2	371,573		54,867			
Oksaliplatin	A	100	2	69,581		36,315		1927,797	
Oksaliplatin	A	100	3	304,364		254,172		2808,627	
Oksaliplatin	C	100	1			27,498	25,576 ± 2,717		
Oksaliplatin	C	100	1			23,655			
Oksaliplatin	H	100	1						
Oksaliplatin	H	100	1						
Oksaliplatin	H	100	1						

Çizelge 40 Oksaliplatin etken maddeli ilaç numunesi flakon yüzey çapraz kontaminasyon oranı

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Flakon Sayısı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Flakon Sayısı	5-Fluorourasil Çapraz Kontaminasyon Flakon Sayısı	Doksorubisin Çapraz Kontaminasyon Oranı	Gemsitabin Çapraz Kontaminasyon Oranı	5-Fluorourasil Çapraz Kontaminasyon Oranı
Oksaliplatin	A	100	5	5	5	2	%100	%100	%40
Oksaliplatin	C	100	2	0	2	0	%0	%100	%0
Ortalama*			7	5	7	2	%71,43	%100	%28,57
Oksaliplatin	H	100	3	0	0	0	%0	%0	%0
Genel Ortalama			10	6	7	2	%60	%70	%20

***** H firmasına ait ruhsatlı doksorubisin, gemsitabin ve 5-Fluorourasil etken maddeli ilaç bulunmamaktadır.

4.8. Genel Değerlendirme

Çalışmaya konu olan altı etken maddenin belirlenen dozları için TİTCK tarafından yayımlanan Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürün Listesi ve Detaylı İlaç Fiyat Listesi'nde yer alan on dokuz farklı ilaç bulunmaktadır. Söz konusu on dokuz ilacın on dördünden numune alınmıştır. Beş ilacın analizi ilgili hastanede bulunmadığı veya üreticiler tarafından piyasaya arz edilmediği için yapılamamıştır. Yedi farklı firmaya ait on dört ilaçta flakon yüzey kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır. Çapraz kontaminasyon yaygınlığının tespit edilebilmesi amacıyla oksaliplatin etken maddeli ilaç flakonlarında çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır. 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli ilaçlar için çalışmanın kapsayıcılık oranı %73,7 olmuştur. Çizelge 4.25'te üretici firmalar tarafından etken madde bazlı ruhsatı bulunan ilaç sayısı ile tez çalışmasına dahil edilen ilaç sayılarının karşılaştırılması sunulmuştur. Çizelge 4.26'da ise üretici firmalar tarafından piyasaya arz edilen etken maddeler ve tez çalışmasına dahil edilme durumları verilmiştir.

Çizelge 41 Üretici firmalar tarafından etken madde bazlı ruhsatı bulunan ilaç sayısı ile çalışmaya dahil edilen ilaç sayısı karşılaştırması

Etken Madde	Doz (mg)	Ruhsatlı Firma*	Numune Alınan Firma	Numune Alınma Oranı
5-Fluorourasil	1000	3	1	%33
5-Fluorourasil	5000	2	1	%50
Doksorubisin	50	3	3	%100
Etoposid	100	3	3	%100
Gemsitabin	1000	6	4	%67
İfosfamid	1000	1	1	%100
Siklofosfamid	1000	1	1	%100
Genel Oran		19	14	%73,70

*Firmalar tarafından ruhsatı alınmış olup aktif olarak üretim yapılmayan ve piyasaya ürün sunulmayan ilaçların ayrımı yapılmamıştır.

Çizelge 42 Üretici firmalar tarafından piyasaya arz edilen etken madde ve çalışmaya dahil edilme durumu

Üretici Firma	Etken Madde	Kontaminasyon Varlığı İçin Numune Alınan Firma - Etken Madde	Çapraz Kontaminasyon Varlığı İçin Numune Alınan Firma - Etken Madde
A	Doksorubisin	X	x
A	Etoposid	X	x
A	5-Fluorourasil	X	x
A	Gemsitabin	X	x
A	Oksaliplatin		x
B	Etoposid	X	x
B	Gemsitabin	X	x
C	Doksorubisin	X	x
C	5-Fluorourasil		
C	Gemsitabin	X	x
C	Oksaliplatin		x
D	İfosfamid	X	x
D	Siklofosfamid	X	x
E	Doksorubisin	X	x
F	Gemsitabin	X	x
G	Etoposid	X	x
G	5-Fluorourasil		
G	Oksaliplatin		
H	Gemsitabin		
H	Oksaliplatin		x

Türkiye piyasasında bulunan ve aktif olarak kullanılan 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli yedi üreticiye ait on dört farklı ilacın otuz altı farklı serisinden alınan altmış beş numunenin yüzey kontaminasyon analizi ile çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca oksaliplatin etken maddeli üç farklı üreticiye ait beş farklı serisinden alınan on numunenin çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır. Analizler sonucunda;

- Kırk beş ilaç flakonundan alınan numunede istatistiksel olarak anlamlı ölçülebilir düzeyde ilaçların etken maddeleri ile kontaminasyon (%69,23) tespit edilmiştir.

- 5-Fluorourasil 1000 mg ve 5000 mg dozlu aynı üreticiden alınan sekiz ilaç numunesinin tamamında (%100) 5-Fluorourasil etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- Doksorubisin 50 mg etken maddeli üç farklı üreticiden alınan on dört ilaç numunesinin altısında (%42,86) doksorubisin etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- Etoposid 100 mg etken maddeli üç farklı üreticiden alınan on beş ilaç numunesinin beşinde (%33,33) etoposid etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- Gemsitabin 1000 mg etken maddeli dört farklı üreticiden alınan on yedi ilaç numunesinin tamamında (%100) gemsitabin etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- İfosfamid 1000 mg etken maddeli aynı üreticiden alınan beş ilaç numunesinin birinde (%20) ifosfamid etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- Siklofosfamid 1000 mg etken maddeli aynı üreticiden alınan altı ilaç numunesinin dördünde (%66,67) siklofosfamid etken maddesi ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

- Beş (5/67 - %7,46) ilaç flakonundan alınan numunede ilaç etken maddesinden farklı olarak 5-Fluorourasil çapraz kontaminasyonu tespit edilmiştir.

- Yirmi bir (21/60 - %35) ilaç flakonundan alınan numunede ilaç etken maddesinden farklı olarak doksorubisin etken maddesi ile çapraz kontaminasyonu tespit edilmiştir.

- Altmış numunenin hiçbirinde (%0) etoposid etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmemiştir.

- Yirmi yedi (27/58 - %46,55) ilaç flakonundan alınan numunede ilaç etken maddesinden farklı olarak gemsitabin etken maddesi ile çapraz kontaminasyonu tespit edilmiştir.

- Bir ilaç flakonundan alınan numunede ilaç etken maddesinden farklı olarak ifosfamid etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir.
- Siklofosfamid etken maddesi ile çapraz kontaminasyon tespit edilmemiştir.

Çizelge 43 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli ilaç numunelerine ilişkin flakon yüzey kontaminasyonu analizleri özeti

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
Doksorubisin	A	50	4	3	2,794 ± 2,582	284,616 ± 262,998	%75
Doksorubisin	C	50	4	2	1,437 ± 0,477	119,302 ± 39,639	%50
Doksorubisin	E	50	6	1	1,015	123,576	%16,67
Doksorubisin Genel Ortalama			14	6	2,045 ± 1,846	202,671 ± 189,847	%42,86
Etoposid	A	100	5	4	22,291 ± 5,949	862,687 ± 230,241	%80
Etoposid	B	100	6	0	-	-	%0
Etoposid	G	100	4	1	65,287	2051,326	%25
Etoposid Genel Ortalama			15	5	30,89 ± 19,906	1100,415 ± 567,741	33,33

Çizelge 44 (Devam) 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli ilaç numunelerine ilişkin flakon yüzey kontaminasyonu analizleri özeti

Etken Madde	Üretici Firma	Doz (mg)	Numune Sayısı	Kontamine Numune Sayısı	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng/cm^2)	Ortalama Flakon Kontaminasyon Düzeyi (ng)	Kontaminasyon Oranı
Gemsitabin	A	1000	6	6	12,953 ± 4,952	1466,755 ± 560,806	%100
Gemsitabin	B	1000	3	3	0,467 ± 0,188	39,75 ± 16,043	%100
Gemsitabin	C	1000	4	4	1,747 ± 1,064	78,627 ± 47,902	%100
Gemsitabin	F	1000	4	4	0,328 ± 0,107	36,805 ± 12,018	%100
Gemsitabin Genel Ortalama			17	17	5,142 ± 6,598	551,853 ± 764,290	%100
İfosfamid	D	1000	5	1	0,081 ± 0,025	7,705 ± 2,426	%20
Siklofosfamid	D	1000	6	4	0,253 ± 0,421	35,040 ± 58,155	%66,67
5-Fluorourasil	A	1000	6	6	643,355 ± 897	37636,278 ± 52522	%100
5-Fluorourasil	A	5000	2	2	299,275 ± 237	42886,117 ± 33965	%100
Genel Toplam			65	45			%69,23

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında Türkiye piyasasında bulunan ve sıklıkla kullanılan tehlikeli ilaçların flakon yüzey kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyonuna ilişkin sonuçların ortaya çıkarılması ve ulusal verilerin oluşturulması, yapılan uluslararası çalışma sonuçları ile kıyaslanarak mevcut durum analizinin yapılabilmesi, ulusal ve uluslararası kabul gören düzenlemelere uygunluğunun kontrol edilmesi, üretici firmalar ve resmi makamlar için veri oluşturulması, analiz yapılabilmesi ve düzenleyici öneriler sunulabilmesi, tehlikeli ilaçlarla çalışan sağlık personeli için farkındalık oluşturulması koruyucu önlemlerin alınmasının sağlanması amaçlanmıştır.

Tehlikeli ilaçların olası olumsuz sağlık etkileri yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (9,10, 27, 40, 41, 43-53). Olumsuz sağlık etkilerinin ortaya çıkması ile beraber risk yönetimi ve tehlikeli ilaçlarla güvenli çalışmanın sağlanması için talimat, rehber, standart, düzenleme ve mevzuatlar oluşturulmuştur (4, 15, 25 ,29-35, 39). Ancak tehlikeli ilaçlarla güvenli çalışma rehberleri ve kontrol mekanizmalarına rağmen özellikle tehlikeli ilaçlarla çalışan sağlık personelinde tehlikeli ilaçlara maruziyetin istenilen düzeyde engellenemediği belirtilmektedir (36, 37, 53). 1980 ile 2003 yılları arasında yapılan birçok uluslararası çalışma, tehlikeli ilaçlar ile çalışan eczacı, eczane personeli ve hemşirelerde tehlikeli ilaçlara maruziyetin yüksek olduğu ve bazı çalışmalarda bu oranın %75'i hatta %90'ı aştığı bildirilmiştir (7, 8, 11, 52).

Sağlık tesisinde kontaminasyon durumunun ve personelinin tehlikeli ilaçlarla maruziyetinin belirlenmesi amacıyla birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar biyolojik izlem, çevresel kontaminasyon ve ilaç flakon yüzey kontaminasyonunu kapsamaktadır (12-14, 42, 51, 55-57, 60, 61, 64-77).

Tezin amacı doğrultusunda Türkiye piyasasında bulunan ve aktif olarak kullanılan 5-Fluorourasil, doksorubisin, etoposid, gemsitabin, ifosfamid ve siklofosfamid etken maddeli yedi üreticiye ait on dört farklı ilacın otuz altı farklı serisinden alınan altmış beş numunenin yüzey kontaminasyon analizi ile çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır. Ayrıca oksaliplatin etken maddeli üç farklı

üreticiye ait beş farklı serisinden alınan on numunede çapraz kontaminasyon analizi yapılmıştır.

Piyasada aktif olduğu var sayılan ilaçların %73,7'si çalışmaya dahil edildiği ve analizinin gerçekleştirildiği dikkate alındığında çalışmanın ulusal verileri sunması açısından yeterli olduğu değerlendirilmektedir.

Yapılan analizlerde altmış beş numuneden kırk beşinde (%69,23) istatistiksel olarak anlamlı ölçülebilir düzeyde ilaçların etken maddeleri ile kontaminasyon tespit edilmiştir.

Yetmiş beş numunenin otuz yedisinde (%49,33) ise istatistiksel olarak anlamlı ölçülebilir düzeyde numunenin alındığı ilacın etken maddesinden farklı olarak en az bir etken madde ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Yetmiş beş numuneden çapraz kontaminasyon tespit edilen otuz yedi numunede elli iki tekil etken madde (bir ilaç flakonunun birden fazla etken madde ile kontaminasyonu sayılmıştır) ile çapraz kontaminasyon saptanmıştır.

Analiz verileri doğrultusunda incelenen ilaçların aktif formlarının (katı, sıvı) kontaminasyon veya çapraz kontaminasyon üzerine etkisine ilişkin bir çıkarım yapılamamıştır. Kontaminasyon veya çapraz kontaminasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ayrım yapılamamasının sebebi incelenen numune sayısının yetersizliği olmakla beraber en büyük etkenin üretim aşaması ve üretim metotlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

1000 mg 5-Fluorourasil etken maddesi içeren ilaçlarda kontaminasyon oranı %100 olarak bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 643,355 ± 897 ng/cm^2 / 37636,278 ± 52522 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 2276,920 ng/cm^2 / 133199,848 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. 5000 mg 5-Fluorourasil etken madde içeren ilaçlarda kontaminasyon oranı %100 bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 299,275 ± 237 ng/cm^2 / 42886,117 ± 33965 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 466,876 ng/cm^2 / 66903,346 ng/flakon olarak tespit edilmiştir.

5- Fluorourasil etken maddesinin kontaminasyon sonuçları Delporte ve ark. (1999), Favier ve ark. (2003), Schierl ve ark. (2010), Hilliquin ve Bussieres (2018), Hao ve ark. (2022) ve Karedal ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmalardaki sonuçlarla kıyaslandığında çok yüksek bulunmuştur. Connor ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmadaki en yüksek konsantrasyona yakın olmakla beraber ortalama flakon kontaminasyon düzeyi anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Yakın tarihli Hilliquin ve Bussieres (2018), Hao ve ark. (2022) ve Karedal ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmalardaki ortalama flakon konsantrasyonu sonuçlarına göre çok yüksek düzeylerde (yaklaşık kırk kat) sonuçlar elde edilmiştir.

Doksorubisin 50 mg etken maddeli ilaçlarda kontaminasyon oranı %42,86 oranında bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 2,045 ± 1,846 ng/cm^2 / 202,671 ± 189,847 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 587,911 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen doksorubisin etken maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri Favier ve ark. (2003) tarafından elde edilen 29 ng/flakon verisine göre yaklaşık sekiz kat fazla bulunmuştur. Fleury-Souverain ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada doksorubisin etken maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri 5 ng/flakonun altında kalmıştır. Cotteret ve ark. (2022) yakın tarihli yapılan çalışmada doksorubisin etken maddeli ilaçlardan alınan numunelerde kontaminasyon tespit edilememiştir. E Silva ve ark. (2023) yılında yapılan en güncel çalışmaya göre (ortalama 42,66 ng/filtre, en yüksek 664,84 ng/filtre) tez çalışması düzeyleri ortalamada beş kat daha fazla olurken en yüksek kontaminasyon düzeyi yaklaşık %10 daha düşük kalmıştır. Analiz sonuçları ortalama düzey olarak diğer çalışmalara göre yüksek çıkmıştır.

Etoposid 100 mg etken madde ilaçlarda kontaminasyon oranı %33,33 olarak bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 30,89 ± 19,906 ng/cm^2 / 1100,415 ± 567,741 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 2051,326 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen etoposid etken maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri Favier ve ark. (2003) tarafından elde edilen ortalama 661,5 ng/flakon verisine göre yaklaşık üç kat fazla bulunmuştur. Fleury-Souverain ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmalardaki ortalama kontaminasyon düzeyi değerine göre yüksek olmakla beraber en yüksek etoposid kontaminasyon düzeyi 1890.60 ng/flakon değerine benzer sonuçlar bulunmuştur.

Cotteret ve ark. (2022) tarafından yakın tarihli yapılan çalışmada etoposid etken maddeli ilaçlardan alınan numunelerde kontaminasyon tespit edilememiştir. Çalışmadaki sonuçlar diğer çalışmalardaki sonuçlara göre yüksek bulunmuştur.

Gemsitabin 1000 mg etken maddeli ilaçlarda kontaminasyon %100 oranında bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 5,142 ± 6,598 ng/cm^2 / 551,853 ± 764,290 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 2503,054 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. Fleury-Souverain ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada gemsitabin kontaminasyon oranı yüksek olmakla beraber en yüksek kontaminasyon düzeyi 47.15 ng/flakon değerine göre tez çalışmasında bulunan değerler çok yüksek çıkmaktadır. Çalışmada elde edilen gemsitabin etken maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri Hilliquin ve Bussieres (2018) tarafından elde edilen ortalama 153,5 ng/flakon verisine göre yaklaşık dört kat fazla bulunmuştur. Hao ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışma (ortalama korumalı 0,66 ng/flakon korumasız 5,92 ng/flakon) ile kıyaslandığında doksan kat fazla kontaminasyon olduğu görülmektedir. Karedal ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada bulunan sonuçlarına (ortalama kontaminasyon düzeyi 949 ng/flakon ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 4830 ng/flakon) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gemsitabin etken maddeli dört firmanın sonucu detaylı olarak incelendiğinde en yüksek değerlere sahip (diğer üç firmanın otalamasının yirmi ile otuz beş katı fazla) firmanın verisi çıkarıldığında üç firmadan alınan numunelerdeki ortalama kontaminasyon verisi diğer çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

İfosfamid 1000 mg etken maddeli ilaçlarda kontaminasyon %20 oranında bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 0,081 ng/cm^2 / 7,705 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon miktarı 0,125 ng/cm^2 / 11,968 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen ifosfamid 1000 mg maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri Favier ve ark. (2003), Mason ve ark. (2003), Connor ve ark. (2005), Hedmer ve ark. (2005), Schierl ve ark. (2010), Fleury-Souverain ve ark. (2014) ve Cotteret ve ark. (2022) tarafından yayınlanan kontaminasyon düzey verilerine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hilliquin ve Bussieres (2018) tarafından yayınlanan çalışmada ifosfamid etken maddeli ilaçlarda kontaminasyon tespit edilememiştir.

Siklofosfamid 1000 mg etken maddeli ilaçlarda kontaminasyon %66,67 oranında bulunmuş olup ortalama flakon kontaminasyon düzeyi 0,253 ± 0,421 ng/cm^2 / 35,040 ± 58,155 ng/flakon olarak ölçülmüş ve en yüksek kontaminasyon düzeyi 0,886 ng/cm^2 / 122,272 ng/flakon olarak tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen siklofosfamid 1000 mg maddeli ilaç kontaminasyon düzeyleri Mason ve ark. (2003), Connor ve ark. (2005) ve Schierl ve ark. (2010) tarafından yayınlanan sonuçlara göre göre düşük bulunmakla beraber Favier ve ark. (2003), Hedmer ve ark. (2005), Touzin ve ark. (2008), Hama ve ark. (2011), Fleury-Souverain ve ark. (2014), Hilliquin ve Bussieres (2018) ve Cotteret ve ark. (2022) tarafından yayımlanan sonuçlara göre yüksek bulunmuştur. Hao ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmadaki kontaminasyon düzeyleri ile yakın kontaminasyon düzeyleri bulunmuştur. E Silva ve ark. (2023) yılında yapılan en güncel çalışmaya göre (ortalama 8.78 ng/filtre, en yüksek 28.04 ng/filtre) tez çalışmasında elde edilen kontaminasyon düzeyleri hem ortalama hem de en yüksek kontaminasyon düzeyi olarak yaklaşık olarak dört kat daha yüksek çıkmıştır.

Hilliquin ve Bussieres (2018) tarafından dokuz antineoplastik ilacın (siklofosfamid, dosetaksel, fluorourasil, gemsitabin, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel ve vinorelbin) flakon yüzeylerinden örnek alınarak yapılan çalışmada 15/21 numunede (%71) kontaminasyon tespit edilmiştir. Hao ve ark. (2022) tarafından üç antineoplastik ilaç için yapılan çalışmada 120 numunenin tamamında yüzey kontaminasyonu bulunmuştur. Çalışmadaki kontamine numune oranı Hilliquin ve Bussieres (2018) tarafından yapılan çalışmadaki orana benzer Hao ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmadaki orana göre düşük bulunsa da ortalama flakon yüzeyi kontaminasyon düzeyleri genel olarak yüksek kalmaktadır.

Schierl ve ark. (2010) ve Hao ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmalarda korumalı flakonlarda ilaç yüzey kontaminasyonu konusunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş olsa da Hilliquin ve Bussieres (2018) ve Cotteret ve ark. (2022) çalışmalarında değinildiği üzere ilaç yüzey kontaminasyonunu tamamen ortadan kaldırmak için yeterli olmamaktadır. Tez kapsamında yapılan çalışmada gemsitabin etken maddeli ilaçlarda korumalı flakonlardaki kontaminasyon düzeyinin diğer iki firmaya ait korumasız flakonlardaki kontaminasyon düzeyine göre yaklaşık iki ile üç kat fazla olduğu tespit edilmiştir.

Ancak üreticilere ait ilaçlardaki yüzey kontaminasyon düzeyleri incelendiğinde korumalı flakondaki yüzey kontaminasyonunun ilgili üretici firmanın diğer ilaçlarının yüzeyindeki yüksek kontaminasyon düzeyleri göz önüne alındığında üretim bandından kaynaklanan genel bir sorun olduğu düşünülmektedir.

Hilliquin ve Bussieres (2018) ve Cotteret ve ark. (2022) çalışmalarında gösterdiği üzere üretim aşamasında yüzey kontaminasyonunun tam olarak engellenememesi ve yapılan diğer çalışmalarla da tez kapsamında yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu değerlendirildiğinde üreticiler tarafından dekontaminasyon aşamasının etkin kullanılması Connor ve ark. (2005) çalışmasında da belirtildiği üzere kontaminasyonun en aza düşürülmesinde veya ortadan kaldırılmasında etkili olacaktır. Bu sayede ilaçların teslim alındığı sağlık tesisinin kontaminasyon riski ve teslim alan personelin maruziyet tehlikesi azaltılacaktır. Ancak Cotteret ve ark. (2022) çalışması ortaya konulan veriler dikkate alındığında uygulanacak olan dekontaminasyon işleminin etkinliği önem arz etmektedir. Aksi takdirde dekontaminasyon işlemi ile kontaminasyonu ortadan kaldırmak mümkün olmayabilecektir. Hilliquin ve Bussieres (2018) tarafından önerilen ve diğer çalışmalarda/rehberlerde belirtilen eczaneye gelen flakonların depolanmadan önce kontaminasyonun azaltılması amacıyla temizlenmesi uygulaması, her tehlikeli ilaç için uygun çözücünün belirlenmesi ve doğru ilacın doğru çözücü ile temizlenmesi zorluğu ayrıca tehlikeli ilaç ile çalışan sağlık personelinin maruziyeti önlemek için kişisel koruyucu önlemleri uygulama oranının düşük olduğu göz önüne alındığında aynı malzemelerin birden fazla ilaç flakonuna uygulanması çapraz kontaminasyona sebebiyet verebilir. Üretimden kaynaklı ilaçlardaki kontaminasyon düzeylerinin ilaçların üretim tesisinden çıkmadan varsa kabul edilebilir düzeylere indirmeleri veya tamamen ortadan kaldırmaları gerekmektedir.

Mason ve ark. (2003), Schierl ve ark. (2010), Fleury-Souverain ve ark. (2014) ve Hilliquin ve Bussieres (2018) çalışmalarda da ortaya konduğu üzere genel olarak üretim aşamasından kaynaklı tehlikeli ilaçlarda çapraz kontaminasyon görülmektedir. Tez kapsamında yapılan çalışma sonucundan en çarpıcı hususlardan birisi de çapraz kontaminasyon olmuştur. Diğer çalışmalara göre yüksek oran ve düzeyde çapraz kontaminasyona tespit edilmiştir. Özellikle bazı üreticilerin

ilaçlarında birden fazla etken madde ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Bazı üreticiler tarafından üretim aşamasında yeterli önlemin alınmadığı ve bu nedenle çapraz kontaminasyon oranının, düzeyinin ve çeşitliliğinin fazla olduğu değerlendirilmektedir.

Ayrıca incelenen verilerde bir üretici tarafından üretilen ilaçta üreticinin ruhsatına sahip olmadığı başka bir ilaç etken maddesi ile kontamine olduğu çıkan sonuçlarda görülmüş olup detaylı inceleme yapıldığında iki farklı üreticinin aynı üretim tesisini kullanmasından kaynaklı çapraz kontaminasyon olabileceği TİTCK KÜB/KT verileri doğrultusunda düşünülmüştür. Bu durum resmi otoriteler veya araştırmacılar tarafından üreticilerin sahip olduğu ruhsatlı ilaçlardaki yüzey kontaminasyon incelemesinin/değerlendirmesinin sahip olunan ruhsatlı ilaçlara ilaveten üretim tesisinde üretilen diğer ilaçlarında dikkate alınması zorunluluğu oluşturmaktadır.

Hon ve ark. (2014) tarafından dermal maruziyetin tespiti için sağlık tesisinde tehlikeli ilaç ile ilgili birimlerde çalışan personelin el yüzeyinden alının numunelerin %20'sinde ölçülebilir düzeyde kontaminasyon tespit edilmiştir. Çalışmada personelin gerekli koruyucu önlemleri almasına (eldiven kullanımı vb.) rağmen ayrıca doğrudan tehlikeli ilaç ile bir araya gelmeyen ve doğrudan çalışmayan personelde (birim memuru, diyetisyen vb.) bile kontaminasyon tespit edilmesinin önemli olduğu vurgulanmış ve kontamine yüzeylerle temasın önemine dikkat çekilmiştir (85).

Call ve ark. (2017) tarafından, kemoterapi ilaçlarının klinik ortamda kullanımını simüle eden bir kontaminasyon çalışmasında eczane ve hemşirelik ortamlarında kontamine flakonları tuttuktan sonra tehlikeli ilaçların dokunma yoluyla nasıl yayılabileceğini belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, tüm koruyucu önlem ve sistemlere rağmen ilaç hazırlama aşamasında kullanılan beş kapalı transfer cihazından sadece birinde tam koruma sağlandığı diğer dört cihaz ile hazırlama yapıldığında hem eczane hem de uygulama alanında görev alan personellerin kontamine olduğu tespit edilmiştir (40). Alınan güvenlik önlemlerinin istenilen düzeyde sonuç oluşturmadığı ve kontaminasyonu engellemediği düşünülmektedir.

Bayraktar-Ekincioglu ve ark. (2017) tarafından Türkiye'de kemoterapi üniteleri arasındaki uygulama farklılıklarını ve eczacıların hastanelerde antineoplastik ilaçların kullanımına yönelik güvenlik önlemleri hakkındaki görüşlerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, eczacıların kemoterapötiklerin güvenli bir şekilde hazırlanması ve kullanılması konusunda yeterli anlayışa sahip olduklarını ancak hastanelerdeki eczacılar tarafından bildirilen uygulamaların yayınlanmış önerilerle tutarlı olmadığı ifade edilmiştir (5).

Hon ve ark. tarafından 2015 yılında Kanada'da antineoplastik ilaçlara ilişkin bilgi, algı ve davranışlarını incelemek için eczacılar, eczane teknisyenleri ve hemşirelerin de dahil olduğu 7 meslek grubunda yapılan çalışmada antineoplastik ilaçlarla ilişkili risklere ilişkin bilginin hazırlama ve uygulama aşamasında aktif görev almayan personelde daha düşük olduğunun tespit edildiği belirtilmiş ayrıca tüm meslek gruplarında değişiklik göstermekle beraber eldiven kullanımı ve el hijyeni ile ilgili bilgi ve uyum/uygulama arasında fark olduğu ifade edilmiştir (37). Bu durum yeterli bilgiye sahip olunmasına rağmen en temel korunma yöntemi olan eldiven kullanımının istenilen düzeyde olmadığı ve dermal kontaminasyon açısından riskin yüksek olduğunu göstermektedir.

Noha Elshaer tarafından 2018 yılında Mısır'da antineoplastik ilaçlarla çalışan hemşireler ve klinik eczacılar arasında olumsuz sağlık etkileri ve maruziyetin engellenmesi için güvenlik önlemlerine yönelik uyumun belirlenmesi için yapılan çalışmada ise tehlikeli ilaçlara maruz kalan eczacı ve hemşirelerde, maruz kalmayan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek oranda doğurganlık bozukluğu (%31) ve oral ülser (%36,36) bildirildiği belirtilmiştir. Ayrıca maruz kalan gruptaki kişilerin kan değerlerinde anlamlı derecede bozulmaların olduğu ortaya konulmuştur. Bu duruma neden olarak da tıbbi gözetim eksikliği (%100), eğitim eksikliği (%69,1), yetersiz taşıma uygulamaları ve özellikle hemşireler arasında düşük KKE kullanımı olmak üzere yetersiz kontroller bildirilmiştir (36).

Sağlık tesisinde tehlikeli ilaçlarla çalışan personelin KKE kullanımının konusunda belirlenen kurallara yeteri kadar uymadığı göz önüne alındığında (5, 36, 37, 53, 77) ilaç flakon yüzey kontaminasyon düzeyi ve oranı daha da önem kazanmaktadır. Sağlık tesisine ilaç yüzeyinde taşınan etken madde düzeyinin en aza

indirilmesi veya tamamen ortadan kaldırılması olası maruziyet riskini ortadan kaldırmak için etkili yöntemlerden birisi olacaktır. Maruziyet riskini azaltmak için alınan diğer önlemlerin yanında resmi otoritelerce üretim aşamasında kontaminasyonun önüne geçilmesi önceliklendirilmelidir.

Yapılan çalışmalar kapalı sistem ilaç transfer cihazlarının kullanılması durumunda diğer hazırlama yöntemlerine göre kontaminasyonda belirgin düzeyde azalma veya tamamen kontaminasyonun ortadan kaldırılması söz konusudur. Antineoplastik ilaç hazırlama işlemlerinin Kapalı Sistem Adaptörleri ile yapılması zorunluluğu genel olarak tüm rehberlerde yer almaktadır. Ülkemizde de bu sarf malzemelerinin kullanımı zorunludur. Call ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan çalışma kapalı sistem adaptörlerinin hepsinin istenilen koruyuculuğu sağlamadığı ve kontaminasyona tam olarak engel olmadığı gösterilmiştir. Ülkemizde Tanağardıgil tarafından 2021 yapılan çalışmada da mevcut durumda kullanılan kapalı sistem adaptörlerinin de koruyuculukta farklılık gösterdiği ve tüm markaların kontaminasyonu engellemediği görülmüştür (86).

Avrupa Birliği üye ülkelerinde yürütülen MASHA - 1 (Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures) projesi kapsamında çalışma ve uygulama alanlarında sitotoksik ilaç kontaminasyonun yaygın olduğu, uygulanan temizlik prosedürleri ile kontaminasyon miktarında ciddi azalma tespit edilmesine rağmen maddenin ortamdan tamamen uzaklaştırılamadığı, ilaç hazırlama sayısı ile kontaminasyon miktarı arasında bir bağlantı bulunamadığı, ilaç hazırlamada kapalı sistem transfer cihazı (CSTD) kullanılan sağlık tesisleri ile kullanılmayan sağlık tesisleri arasında kontaminasyon açısından CSTD'nin bir üstünlük sağlamadığı hatta kullanılmayan sağlık tesislerinde yüzey kontaminasyonunun daha az olduğunun görüldüğü ifade edilmiştir. Sağlık çalışanlarını sitotoksik maruziyetten korumada çok daha ucuz olan spike'ların kullanımının pahalı CSTD'lere göre daha iyi olmasa da en az onlar kadar iyi olduğu sonucuna varmak için yeterli kanıt bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, maruziyeti azaltmaya yönelik girişimlerin ticari ilaç flakonları yoluyla hastane sistemine giren kontaminasyonu azaltmayı hedeflemesi gerektiği belirtilerek flakon yüzeylerindeki ilaç kontaminasyonuna vurgu yapılmıştır.

MEWIP projesi kapsamında Almanya'da yapılan çok merkezli çalışmada yüzey kontaminasyonlarına ilişkin verilerin sunulmasının yanı sıra özellikle oda sıcaklığında saklanması gereken madde olan 5-Fluorourasilin buzdolabı kapılarında (kontaminasyonu beklenmeyen) en yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu, bunun nedeninin bileşiğin kontamine eldivenler yoluyla yayılmasının bir sonucu olduğu varsayılmaktadır. Buna ek olarak, yetersiz temizlik prosedürlerinin maddelerin yayılmasına veya birikmesine neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışma sırasında, kontaminasyon düzeyinde sürekli bir azalma sağlanırken, kontamine noktaların yüzdesi %50'nin üzerinde aşağı yukarı değişmeden kalmıştır. Bu da sıfır maruziyet seviyesine ulaşmanın pek mümkün olmadığını göstermektedir.

Power ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada üretici firmaların gerekli önlemleri alınması durumunda üretim kaynaklı ilaç flakon yüzey kontaminasyonlarının çok yüksek oranda ortadan kaldırılabileceğini ortaya konmuştur. Üretim aşamasında gerekli önlemin alınmış olduğu 3 farklı üreticiye ait metotreksat, 5-Fluorourasil ve sisplatin etken maddeli iki yüz otuz ilaç flakon yüzey kontaminasyonu incelendiğinde sadece iki ilaç yüzeyinde kontaminasyon tespit edildiği belirtilmiştir.

Connor ve ark. (2005) tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise üretim aşamasında üretici firmalar tarafından son ürün için gerekli dekontaminasyon prosedürünün uygulanması durumunda flakonların yüksek oranda dekontamine edildiği ve sağlık tesislerine teslim edildiği andaki ilaç flakon kontaminasyonundan kaynaklı risklerin önlenebileceği vurgulanmıştır.

Bu iki çalışmada da görüldüğü üzere ve yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında üreticiler tarafından önlem alınması durumunda flakon yüzey kontaminasyonunun üretim aşamasında yüksek oranda azaltılabileceği, etkin bir dekontaminasyon prosedürünün bulunmaması durumunda kontaminasyon düzeyinin kontrol edilemeyeceği açıktır. Ülkemizde bulunan ve bu çalışamaya konu olan ilaçlar içinde üreticiler tarafından üretim aşamasında etkinliği kanıtlanmış standart dekontaminasyon prosedürü uygulanması zorunluluğu bulunmaktadır. Resmi otoriteler tarafından üretim aşamasında ilaç flakon yüzey kontaminasyonunun iyi üretim uygulamaları (GMP) kapsamında takip edilmesi ve

kabul edilebilir sınırlar belirlenerek üretim uygunluk kontrolünün yapılması gerekmektedir.

Tehlikeli ilaç kontaminasyonunun izlenebilir ve önlenebilir olması amacıyla satın alma makamları/sağlık tesisleri tarafından üretici firmalardan üretim serisi bazlı ilaç flakon yüzey kontaminasyonuna ilişkin analiz sonucu talep etmeli ve gerekmesi halinde satın alma tercihini bu veriler doğrultusunda yapmalıdır. Ayrıca muayene komisyonlarında flakon yüzey kontaminasyonuna ilişkin analiz sonuçları doğrultusunda değerlendirme yapılması ve bu doğrultuda ürün kabulünün yapılması olası yüksek kontaminasyon düzeyine sahip ürünlerin sağlık tesisine kabulünü önleyebilecektir.

Flakon yüzeyinde kontaminasyon düzeyinin azaltılması için temizlik prosedürlerinin gerekliliği vurgulanmıştır. Flakonların dış yüzeylerinde izin verilen en yüksek kontaminasyon düzeyi veya imalat sürecinin sonunda imalatçı tarafından şeffaf koruyucu filmlerin uygulanmasına ilişkin herhangi bir düzenleyici gereklilik bulunmadığı ifade edilmiştir. Flakonların dış yüzeylerindeki kontaminasyonun varlığı farmasötik uygulamalarda dikkate alınması gerektiği ve bir temizlik prosedürü ile birlikte çevresel izlemenin önemi olduğu belirtilmiştir (65).

Çalışmada ortaya çıkan sonuçlar doğrultusunda çalışmaya konu edilen tehlikeli ilaçların kontaminasyon oranı diğer çalışmalarla benzer çıkmakla beraber genel olarak ilaçlardaki kontaminasyon düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Özellikle diğer çalışmalara göre çapraz kontaminasyon oranı ve birden fazla etken madde ile çapraz kontaminasyon sonuçlarının ortaya çıkması üretici firmalar tarafından üretim bandında çapraz kontaminasyonun önlenemediğini göstermektedir. Birden fazla ilacın üreticisi olan firmalarda neredeyse üretimi olan her ilaç etken maddesi ile çapraz kontaminasyon olması tehlikeli ilaçlarla çalışan ve çalışma ortamda bulunan personel için ciddi risk oluşturmaktadır. Çapraz kontaminasyon sağlık tesisinde kullanılmayan ilaç etken maddeleri ile kontaminasyona sebebiyet verebilecek olup sağlık tesisinde risk yönetimi ve kontrol hiyerarşisinde (35, 38) öngörülemeyen/sebebi açıklanamayan durumların ortaya çıkmasına neden olabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Analiz sonuçlarına istinaden Türkiye piyasasında kullanılan alt farklı etken maddeli ilacın flakon yüzeyinde yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilacın etken maddesi ve üretim süreci kaynaklı diğer sitotoksik ilaç etken maddeleri ile çapraz kontaminasyon tespit edilmiştir. Kontaminasyon tespit edilmeyen ilaç flakonlarının varlığı üretim aşamasının gerekli önlemlerin alınması durumunda kontaminasyonun çok yüksek oranda engellenebileceğini veya ortadan kaldırılabileceğini göstermektedir.

Resmi otoriteler tarafından piyasaya ürün verilmeden önce üretim tesislerinin denetlenmesi ve üretilen her seri/parti için yüzey kontaminasyon verisinin istenmesi sürecin düzenlenmesi için önemli olacaktır.

Tehlikeli ilaçlarla çalışan personelin çalışmalarda da belirtildiği üzere KKE kullanımı konusundaki yetersizliği tehlikeli ilaçlara maruziyeti artırmaktadır. Kullanılan tehlikeli ilaç hazırlama ve uygulama aparatlarının yeterli düzeyde koruyuculuk sağlamadığı konusundaki çalışmalar sitotoksik ilaçlara maruziyetin arttığını ortaya konmuştur. Ayrıca düzenleme, rehber ve talimatlardaki uygulamalara bağlı kalınması durumunda bile tehlikeli ilaçlara maruziyetin tam olarak engellenemediği çalışmalarda belirtilmektedir. Sonuç olarak;

- Resmi otoriteler tarafından tehlikeli ilaç yüzeyindeki kontaminasyon düzeyleri ile ilgili sınırların belirlenmesi ve düzenlemeler oluşturması veya varsa bu düzenlenmelere uygun olarak gerekli önlemleri almaları,
- Resmi otoriteler tarafından üretim sağlanan tehlikeli ilaçların yüzey kontaminasyonuna ilişkin üreticilerden seri bazında veri analiz istemeleri ve/veya resmi otoriteler tarafından belirli aralıklar ile piyasada bulunan tehlikeli ilaçlar özelinde analiz çalışması yapmaları,
- İstenecek veya yapılacak tehlikeli ilaçların yüzey kontaminasyonuna ilişkin veri analizlerinde üretim tesisinde üretilen risk dahilinde kabul edilen tüm tehlikeli ilaçların çapraz kontaminasyon da göz önüne alınarak yüzey kontaminasyon düzeyinin aranması,

- Üreticiler tarafından üretim aşamasında düzenli olarak kontrollerin yapılması, etkin dekontaminasyon mekanizmalarının oluşturulması,
- Sağlık birimlerince veya merkezi olarak tedarik sağlayan birimlerce tehlikeli ilaçların tedarikinde ilaç flakon yüzey kontaminasyonuna ilişkin analiz belgesi talep etmesi ve analiz sonuçlarına istinaden ilaç tercihi konusunu değerlendirmesi,
- Düzenlemelerde de belirtildiği üzere sağlık tesislerinde tehlikeli ilaç ile çalışan personelin eğitimlerinin ve tıbbi takiplerinin düzenli yapılması, bu hususun idarelerin öncelikli görevleri arasında yer alması ve/veya resmi otoriteler tarafından sürecin izlenmesi,
- Düzenlemelere uygun olarak sağlık tesislerinde idarelerce iç kontrol sürecinin oluşturulması/uygulanması aynı zamanda resmi otoriteler tarafından düzenli kontrol ve işlem takip sürecinin oluşturulması/uygulanması,
- Sağlık tesislerinde idarelerce ve resmi otorite tarafından tehlikeli ilaçlarla çalışan personelin KKE kullanımı ve düzenlemelerdeki kuralların uygulanması konusunda teşvik edilmesi, düzenli eğitimlerin sağlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO, Cancer. Cenevre: World Health Organization (İnternette) 2022, 3 Şubat. Erişim 04.02.2024, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

2. TÜİK. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2021. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu (İnternette) 2023, 23 Şubat. Erişim 10.06.2024, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715

3. NIOSH. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH), Published online September, 2016. doi:10.26616/NIOSHPUB2016161

4. USP General Chapter <800>: Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. The United States Pharmacopeial Convention. (İnternette) 2019. Erişim 01.07.2024, https://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare

5. Bayraktar-Ekincioglu A, Korubük G, Demirkan K. An evaluation of chemotherapy drug preparation process in hospitals in Turkey – A pilot study. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(8):563-573. doi:10.1177/1078155217720007

6. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharm Weekbl Sci. 1992;14(1):16-22. doi:10.1007/BF01989220

7. Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64(2):105-112. doi:10.1007/BF00381477

8. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. 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. 1994;49(3):165-169. doi:10.1080/00039896.1994.9940377

9. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1997;39(6):574-580. doi:10.1097/00043764-199706000-00013

10. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1999;41(8):632-638. doi:10.1097/00043764-199908000-00004

11. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Occup Environ Med. 1994;51(4):229-233.

12. Delporte J, Chenoix P, Hubert P. Chemical contamination of the primary packaging of 5-fluorouracil RTU solutions commercially available on the Belgian market. Eur Hosp Pharm. 1999;5.

13. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. Ann Occup Hyg. 2002;46(6):555-557. doi:10.1093/annhyg/mef074

14. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. J Oncol Pharm Pract. 2003;9(1):15-20. doi:10.1191/1078155203jp102oa

15. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm. 1990;47(5):1033-1049. doi:10.1093/ajhp/47.5.1033

16. NIOSH. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH), Published online September, 2004. https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB2004165.

17. NIOSH. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH), Published online September, 2014. doi:10.26616/NIOSHPUB2014138

18. IARC Monographs On The Identification Of Carcinogenic Hazards To Humans. Erişim 19.05.2024, https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc

19. IARC Monographs List of Classifications, Volumes 1–135. Erişim 19.05.2024, https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications

20. Erdem, O. ve Bacanlı, M. (2021). Temel Toksikoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.

21. IARC TIA for R on C. Global Cancer Observatory. Lyon, Fransa: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Erişim 04.02.2024, https://gco.iarc.fr/

22. Türkiye Kanser Kontrol Programı, 2021. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (İnternette) 2021. Erişim 04.02.2024, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf

23. La plateforme de données en cancérologie - Expertises et publications. Erişim 04.02.2024, https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/La-plateforme-de-donnees-en-cancerologie

24. SBSGM. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2024. Erişim 24.05.2024, https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/48054/0/siy202205042024pdf.pdf

25. ASHP. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm 63:1172–1193.

26. Stolar MH, Power LA. The 1983-84 ASHP Practice Spotlight: Safe Handling of Cytotoxic Drugs. Am J Hosp Pharm. 1983;40(7):1161-1162. doi:10.1093/ajhp/40.7.1161

27. NIOSH. Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2023. doi:10.26616/NIOSHPUB2023130

28. OHD. Antineoplastik İlaçların Güvenli- Kullanım Rehberi 2009. Onkoloji Hemşireleri Derneği, Erişim 11.07.2024, https://onkohem.org.tr/wp-content/uploads/2021/03/antineoplastik-ilaclarin-guvenli-kullanim-rehberi-2009_01.pdf

29. Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2004. Erişim 24.05.2024, https://www.sbn.gov.tr/icerikdosyalar/2063686233_antineoplastik(sitotoksik)_ilaclarla_guvenli_calisma_rehberi.pdf.

30. TÜKED. Onkolojide Tehlikeli İlaçlarla Güvenli Çalışma ve Eczacılık Uygulamaları Rehberi. Tüm Kamu Eczacıları Derneği (İnternette) 2016, Erişim 11.07.2024. https://www.tuked.org.tr/haberler/onkolojide-tehlikeli-ilaclarla-guvenli-calisma-ve-eczacilik-uygulamalari-rehberi/

31. Türkiye'de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri (2011-2023). T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2011. Erişim 26.05.2024, https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-42884/turkiyede-ozellikli-planlama-gerektiren-saglik-hizmetleri-2011-2023.html

32. Eczacılık Hizmetleri ve Medikal Depolara İlişkin Talimatlar. T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2016. Erişim 26.05.2024, https://khgmstokyonetimidb.saglik.gov.tr/TR-44397/eczacilik-hizmetleri-ve-medikal-depolara-iliskin-talimatlar-hakkinda.html

33. Verimlilik Yerinde Değerlendirme Rehberi 2019. T.C. Sağlık bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2019. Erişim 26.05.2024, https://khgmverimlilikkalitedb.saglik.gov.tr/TR-48025/verimlilik-yerinde-degerlendirme-rehberi.html

34. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (İnternette) 2020. Erişim 26.05.2024, https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-52460/guncel-standartlar.html

35. NIOSH. Managing Exposures to Hazardous Drugs: Information for Healthcare Settings. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) (İnternette) 2023. Publication No. 2023-130, doi:10.26616/NIOSHPUB2023130

36. Elshaer N. Adverse health effects among nurses and clinical pharmacists handling antineoplastic drugs: Adherence to exposure control methods. J Egypt Public Health Assoc. 2017;92(3):144-155. doi:10.21608/EPX.2018.16148

37. Hon CY, Teschke K, Shen H. Health Care Workers' Knowledge, Perceptions, and Behaviors Regarding Antineoplastic Drugs: Survey From British Columbia, Canada. J Occup Environ Hyg. 2015;12(10):669-677. doi:10.1080/15459624.2015.1029618

38. CDC. Hierarchy of Controls. Centers for Disease Control and Prevention (İnternette) 2024, 10 Nisan. Erişim 26.05.2024, https://www.cdc.gov/niosh/hierarchy-of-controls/about/index.html

39. ESOP. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service QuapoS 6. European Society of Oncology Pharmacy, (İnternette) 2018. Erişim 02.06.2024, https://esop.li/wp-content/uploads/2020/01/QuapoS_english-6.pdf

40. Call E. Bill B, McLean C, Call N, Bernkopf A, Oberg O. Hazardous Drug Contamination of Drug Preparation Devices and Staff: A Contamination Study Simulating the Use of Chemotherapy Drugs in a Clinical Setting. Hosp Pharm. 2017;52(8). doi:10.1177/0018578717722870

41. Sessink PJM, Verplanke AJM, Herber RFM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. Int Arch Occup Environ Health. 1997;69(3):215-218. doi:10.1007/s004200050139

42. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2005;62(5):475-484. doi:10.1093/ajhp/62.5.475

43. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. CA Cancer J Clin. 2006;56(6):354-365. doi:10.3322/canjclin.56.6.354

44. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet Lond Engl. 1979;1(8128):1250-1251. doi:10.1016/s0140-6736(79)91939-1

45. Anderson RW, Puckett WH Jr, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm. 1982;39(11):1881-1887. doi:10.1093/ajhp/39.11.1881

46. Valanis BG, Hertzberg V, Shortridge L. Antineoplastic drugs. Handle with care. AAOHN J Off J Am Assoc Occup Health Nurses. 1987;35(11):487-492.

47. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A Study of Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs and Fetal Loss in Nurses. N Engl J Med. 1985;313(19):1173-1178. doi:10.1056/NEJM198511073131901

48. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health. 1985;39(2):141-147. doi:10.1136/jech.39.2.141

49. Evelo CTA, Bos RP, Peters JGP, Henderson PTh. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. 1986;58(2):151-155. doi:10.1007/BF00380766

50. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand* J Work Environ Health. 1994;20(1):22-26. doi: 10.5271/sjweh.1433.

51. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2005;11(2):69-78. doi:10.1191/1078155205jp155oa

52. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health. 1990;16(2):102-107. doi: 10.5271/sjweh.1811.

53. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992;49(12):855-861. doi: 10.1136/oem.49.12.855

54. OSHA. OSHA Technical Manual (OTM) - Section II: Chapter 2 Surface Contaminants, Skin Exposure, Biological Monitoring and Other Analyses. Occupational Safety and Health Administration (İnternette) 2014. Erişim 23.05.2024, https://www.osha.gov/otm/section-2-health-hazards/chapter-2

55. Mason HJ, Blair S, Sams, Jones K, Garfitt S J, Cuschieri M J, Baxter P J. Exposure to Antineoplastic Drugs in Two UK Hospital Pharmacy Units. Ann Occup Hyg. 2005;49(7):603-610. doi:10.1093/annhyg/mei023

56. Ndaw S, Remy A. Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs in Twelve French Health Care Setting: Biological Monitoring and Surface Contamination. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(6):4952. doi:10.3390/ijerph20064952

57. Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Schmidt K, Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. Pharm J. 2002;268.

58. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. Appl Occup Environ Hyg. 2003;18(2):120-131. doi:10.1080/10473220301435

59. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70(3):209-214. doi:10.1007/s004200050209

60. Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Oravec M, Blaha L. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. J Environ Monit. 2011;13(5):1480-1487. doi:10.1039/C0EM00660B

61. Nygren O, Aspman O. Validation and Application of Wipe Sampling and Portable XRF Analysis as an On-Site Screening Method for Assessment of Deposited Aerosols in Workplaces. Aust J Chem. 2004;57(10):1021-1028. doi:10.1071/CH04126

62. Hedmer M, Jönsson BAG, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. J Environ Monit. 2004;6(12):979-984. doi:10.1039/B409277E

63. Minoia C, Turci R, Sottani C, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. Rapid Commun Mass Spectrom RCM. 1998;12(20):1485-1493. doi:10.1002/(SICI)1097-0231(19981030)12:20<1485::AID-RCM333>3.0.CO;2-N

64. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1999;56(14):1427-1432. doi:10.1093/ajhp/56.14.1427

65. Touzin K, Bussières JF, Langlois E, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. Ann Occup Hyg. 2008;52(8):765-771. doi:10.1093/annhyg/men050

66. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, et al. Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies - The MEWIP Project. Ann Occup Hyg. 2013;57(4):444-455. doi:10.1093/annhyg/mes081

67. Korczowska E, Crul M, Tuerk J, Meier K. Environmental contamination with cytotoxic drugs in 15 hospitals from 11 European countries—results of the MASHA project. Eur J Oncol Pharm. 2020;3(2):e24. doi:10.1097/OP9.0000000000000024

68. Mason HJ, Morton J, Garfitt S J, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. Ann Occup Hyg. 2003;47(8):681-685. doi:10.1093/annhyg/meg078

69. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jönsson B a. G, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. Ann Occup Hyg. 2005;49(7):629-637. doi:10.1093/annhyg/mei042

70. Schierl R, Herwig A, Pfaller A, Groebmair S, Fischer E. Surface contamination of antineoplastic drug vials: Comparison of unprotected and protected vials. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(6):428-429. doi:10.2146/ajhp080621

71. Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by

handling. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):201-206. doi:10.1177/1078155211419543

72. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. J Oncol Pharm Pract. 2014;20(2):100-111. doi:10.1177/1078155213482683

73. Hilliquin D, Bussières JF. External contamination of antineoplastic drug containers from a Canadian wholesaler. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2020;26(2):423-427. doi:10.1177/1078155219868525

74. Hao ML, Wang T, Zhu JQ, Song YJ, Gong TJ, Zou LK et al. Evaluation of external contamination on the vial surfaces of some hazardous drugs that commonly used in Chinese hospitals and comparison between environmental contamination generated during robotic compounding by IV: Dispensing robot vs. manual compounding in biological safety cabinet. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2022;28(7):1487-1498. doi:10.1177/10781552211023571

75. Cotteret C, Secretan PH, Gilles-Afchain L, et al. External contamination of antineoplastic drug vials: an occupational risk to consider. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2022;29(5):284-286. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002440

76. E Silva LS, Machado C da SB, Linden R, et al. Residual contamination in antineoplastic drug packaging. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2023;29(8):1862-1867. doi:10.1177/10781552231151693

77. Kåredal M, Özdemir J, Tinnert A, Wetterling M, Hedmer M. Pilot study: External surface contamination of gemcitabine and 5-fluorouracil on drug packaging. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2024;30(1):9-14. doi:10.1177/10781552231163544

78. Eser B, Dınçel AS. Kromatografiye Giriş, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kullanımında Basit İpuçları. Sağlık Hizmetleri Ve Eğitimi Derg. 2018;2(2):51-57. doi:10.26567/JOHSE.2018250150

79. Kunj P, Patel D, Panchal D, Patel K. A Review on High Performance liquid Chromatography. International Journal of Creative Research Thoughts, 2022; Vol. 10, b495-b507.

80. Adaway, J. E., & Keevil, B. G. Therapeutic drug monitoring and LC–MS/MS. Journal of Chromatography B, 2012; 883, 33-49. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.09.041

81. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol. 2000;9(3):165-169. doi:10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x

82. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs--the case of monoclonal antibodies. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2011;17(1):68-80. doi:10.1177/1078155210376847

83. Kimmel T, Sussman R, Ku R, et al. Developing Acceptable Surface Limits for Occupational Exposure to Pharmaceutical Substances. J ASTM Int. 2011;8:103480. doi:10.1520/JAI103480

84. Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, Gagné S, Labrèche F, Bussières JF. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2019;25(5):1089-1098. doi:10.1177/1078155218773862

85. Hon CY, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. Ann Occup Hyg. 2014;58(6):761-770. doi:10.1093/annhyg/meu019

86. Tanağardıgil, K. Kemoterapide Kullanılan Manuel İlaç Hazırlama Aparatlarının İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından İncelenmesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ege Üniversitesi, İş Güvenliği Anabilim Dalı, 2021, İzmir.