

Πιθανοί κίνδυνοι στην υγεία των νοσηλευτών από το χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων

Possible health hazards for nurses handling cytotoxic drugs

Authors: Κυπριανού Καράβα Μάρω¹, Καραγιάννης Γεώργιος², Γεωργίου Γεωργία³

1. Νοσηλευτική Λειτουργός BSc Nursing Science
2. BSc, MSc
3. BSc in Health and Nursing

Περίληψη

Τα κυτταροστατικά φάρμακα (ΚΦ) ανήκουν στην κατηγορία των επικίνδυνων φαρμάκων, έχουν τοξικές ιδιότητες και είναι ικανά να προκαλέσουν γενotoξικές, καρκινογενετικές, τερατογενετικές επιδράσεις και βλάβες στη γονιμότητα στους ασθενείς και άλλους οι οποίοι έρχονται σε επαφή με αυτά. Τα άτομα (κυρίως νοσηλευτές) τα οποία χειρίζονται αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια της εργοδότησης τους, πιθανόν να αντιμετωπίσουν διάφορους κινδύνους υγείας. Οι γνώσεις, οι στάσεις και οι πεποιθήσεις των νοσηλευτών για τον κίνδυνο στην υγεία τους από την επαγγελματική έκθεση στα ΚΦ επηρεάζει την ασφαλή συμπεριφορά τους κατά το χειρισμό αυτών των φαρμάκων.

Abstract

Cytotoxic drugs (CDs) are classified as hazardous drugs because they are capable of causing toxicity such as genotoxicity, carcinogenicity, teratogenicity and fertility impairment, to personnel and others who come in contact with such drugs. Individuals handling CDs during their work may be faced with various health hazards. Nurses knowledge, attitudes and health beliefs influence their adoption of safe behavior practices when handling CDs.

Εισαγωγή

Τα Κυτταροστατικά Φάρμακα (ΚΦ) αποτελούν μία ανομοιογενή ομάδα χημικών παραγόντων η οποία έχει την ικανότητα να αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου με το να διακόπτει τη διαίρεση του κυττάρου και να σκοτώνει τα ενεργώς αναπτυσσόμενα κύτταρα (Undeger et al, 1999). Η κυτταροστατική χημειοθεραπεία είναι η κύρια συστηματική θεραπεία που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου (Wiseman et al, 2005). Συστηματική χημειοθεραπεία, σύμφωνα με το National Cancer Institute, είναι θεραπεία με αντικαρκινικά φάρμακα

τα οποία ταξιδεύουν μέσω του αίματος στα κύτταρα όλου του σώματος.

Σήμερα η διάγνωση του καρκίνου γίνεται πολύ πιο γρήγορα παρά στο παρελθόν, οπότε οι ασθενείς παίρνουν περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (Ben-Ami et al, 2001). Η διαδεδομένη χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων στη θεραπεία του καρκίνου έχει οδηγήσει σε κινδύνους ανάμεσα στο προσωπικό που ετοιμάζει και χορηγεί αυτά τα φάρμακα (Krsteu et al, 2003). Οι κίνδυνοι των εργαζομένων που χειρίζονται τα κυτταροστατικά φάρμακα, είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της τοξικότητας των

φαρμάκων και του χρόνου στον οποίο οι εργαζόμενοι εκτίθενται άμεσα στα κυτταροστατικά με εισπνοή, απορροφητικότητα και κατάποση (Polovich, 2004). Πρόσφατα, ο όρος επικίνδυνα προτιμάται για αυτά τα φάρμακα από τους όρους χημειοθερα- πευτικά, αντινεοπλασματικά ή κυτταροστατικά διότι είναι πιο περιεκτικός σε φάρμακα τα οποία παρουσιάζουν κίνδυνο (Blecher et al, 2003).

Επικίνδυνα φάρμακα είναι τα φάρμακα τα οποία θέτουν σε πιθανό κίνδυνο, την υγεία των επαγγελματιών υγείας οι οποίοι μπορεί να εκτεθούν σε αυτά, κατά την προετοιμασία ή τη χορήγηση τους (Polovich, 2004). Τέτοια φάρμακα χρειάζονται ειδικό χειρισμό λόγω της τοξικότητάς τους. Τα περισσότερα επικίνδυνα φάρμακα είναι τα χημειοθεραπευτικά, αλλά υπάρχουν και φάρμακα από άλλες κατηγορίες που είναι πιθανόν βλαβερά (IARC, 2001).

Τα κυτταροστατικά φάρμακα ορίζονται ως επικίνδυνα φάρμακα διότι είναι ικανά να προκαλέσουν τοξικότητα σε ασθενείς, προσωπικό και άλλους οι οποίοι έρχονται σε επαφή με αυτά (Blecher et al., 2003). Γενικά τα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ως επικίνδυνα όταν προκαλούν γενοτοξικότητα, καρκινογένεση, τερατογένεση, μείωση γονιμότητας και σοβαρές τοξικότητες (ASHP, 1990; OSHA, 1995).

Γενοτοξικότητα είναι η ικανότητα να προκαλέσει αλλαγή ή μετάλλαξη σε γενετικό υλικό. Ασθενείς και επαγγελματίες υγείας έχουν εμπειρία με γενετικές αλλαγές μετά από έκθεση σε επικίνδυνα φάρμακα.

Καρκινογένεση είναι η ικανότητα να προκαλεί καρκίνο σε ζώα ανθρώπους ή και στους δύο. Παρουσία δευτεροπαθούς κακοήθειας αποδείχθηκε σε ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν θεραπεία με κάποια επικίνδυνα φάρμακα. Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει περιπτώσιακές αναφορές και μελέτες αυξημένης συχνότητας εμφάνισης καρκίνου σε άτομα που είχαν εκτεθεί σε επικίνδυνα φάρμακα κατά την διάρκεια εξασκήσεως του επαγγέλματος τους.

Τερατογένεση είναι η ικανότητα να προκαλεί ελαττώματα στην ανάπτυξη του εμβρύου ή δυσμορφία εμβρύου. Ασθενείς

και άτομα με επαγγελματική έκθεση έχουν εμπειρία με αυτού του είδους τοξικότητα.

Επίσης μελέτες έδειξαν υπογονιμότητα και δυσμενείς αναπαραγωγικές εκβάσεις σε άνδρες και γυναίκες με επαγγελματική έκθεση σε επικίνδυνα φάρμακα και ακόμη τοξικότητες σε χαμηλές δόσεις σε πειραματόζωα ή θεραπευμένους ασθενείς.

Για τη θέσπιση μέτρων υγιεινής και ασφάλειας έχουν γίνει προσπάθειες ταξινόμησης των παραγόντων στους οποίους εκτίθενται οι εργαζόμενοι στο χώρο της εργασίας τους. Η πλέον γνωστή και χρησιμοποιούμενη παγκοσμίως ταξινόμηση είναι της International Agency in Research on Cancer (IARC) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.). Σύμφωνα με αυτήν κάθε παράγοντας τοποθετείται σε μια από τις 5 κατηγορίες ανάλογα με τα γνωστά στοιχεία επικινδυνότητας από επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες όπως φαίνεται πιο κάτω:

Κατηγορία 1: Ο παράγοντας είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. Οι συνθήκες εργασίας έχουν σαν αποτέλεσμα την έκθεση, η οποία είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

Κατηγορία 2Α: Ο παράγοντας πιθανότατα είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. Οι συνθήκες εργασίας έχουν σαν αποτέλεσμα την έκθεση η οποία πιθανότατα είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

Κατηγορία 2Β: Ο παράγοντας είναι δυνατό να είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. Οι συνθήκες εργασίας έχουν σαν αποτέλεσμα την έκθεση, η οποία είναι δυνατό να είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

Κατηγορία 3: Ο παράγοντας δεν ταξινομείται ως καρκινογόνος για τον άνθρωπο.

Κατηγορία 4: Ο παράγοντας (συνθήκες έκθεσης) πιθανότατα δεν είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο. (Σουρτζή, 2005:2)

Ενδείξεις επιμόλυνσης του θεραπευτικού περιβάλλοντος με κυτταροστατικά φάρμακα έχουν αναφερθεί σε σχετικές δημοσιεύσεις κατά τις δεκαετίες του '70 και '80. Οι μελέτες που έγιναν σχετικά με την επιμόλυνση επιφανειών έδειξαν ότι ο

έλεγχος των πηγών έκθεσης, ο ατομικός προστατευτικός εξοπλισμός και άλλες πρακτικές όπως το πλύσιμο των χεριών πριν και μετά τη χρήση γαντιών, ο διορισμός ενός ατόμου για την ετοιμασία των κυτταροστατικών της ημέρας κ.λ.π. κατά τη διάρκεια του χειρισμού, δεν αποτρέπουν κάποιου είδους διαρροή κυτταροστατικών φαρμάκων. Αυτές οι πληροφορίες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους στην υγεία, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι σχεδόν έξι εκατομμύρια επαγγελματίες υγείας χειρίζονται επικίνδυνα φάρμακα (U.S. Department of Commerce, 1999) αυξάνουντηνανάγκη επικέντρωσης στην εκπαίδευση και αύξηση της γνώσης των νοσηλευτών, για ασφαλή χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων (Blecher et al, 2003).

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι, μέσα από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, να τονιστούν οι κίνδυνοι στην υγεία των νοσηλευτών από το χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων και να εξετασθεί η επίδραση της γνώσης, στάσης, και πεποιθήσεων των νοσηλευτών πάνω στη συμπεριφορά τους, κατά το χειρισμό αυτών των επικίνδυνων φαρμάκων.

Ιστορική αναδρομή

Η χημική ουσία Αζωθυπερίτης (Nitrogen Mustard) η οποία χρησιμοποιήθηκε κατά πρώτον σαν χημικό όπλο στον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο προκάλεσε υποπλασία μυελού των οστών και λεμφαδένων στους άνδρες που είχαν εκτεθεί σε αυτή. Μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο η συγκεκριμένη ουσία μετατράπηκε από όπλο σε φάρμακο και το 1943 χρησιμοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο του Yale σε ασθενείς με τη νόσο του Hodgkin (Παπαβασιλείου και συν., 1991). Την περίοδο του 1970 αρκετοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες συνδέθηκαν με τη δευτεροπαθή Λευχαιμία και άλλους καρκίνους σε θεραπευμένους ασθενείς. Μετά από αυτή την πληροφορία, ακολούθησε η ιδέα, ότι οι κίνδυνοι για την υγεία μπορούσε να επεκταθούν και στα άτομα που εκτίθεντο σε αυτά τα φάρμακα, κατά τη διάρκεια εξασκήσεως του επαγγέλματος τους (Donner, 1978; Ng, 1970). Το περιοδικό "Lancet" δημοσίευσε τα πρώτα πειστικά δεδομένα σε ένα "letter to the editor" από τους Falck et al, (1979). Σε μια μικρή

αλλά σταθμισμένη μελέτη, βρέθηκε δραστηριότητα μετάλλαξης στα ούρα ασθενών στους οποίους χορηγήτο χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και σε ούρα νοσηλευτών οι οποίοι χορηγούσαν χημειοθεραπεία. Ακολούθησαν πολλές άλλες μελέτες οι οποίες έδειξαν κινδύνους από επαγγελματική έκθεση στη χημειοθεραπεία.

Ο OSHA (Occupational Safety and Health Administration) του οποίου αποστολή είναι η προστασία της υγείας και ασφάλειας των εργαζομένων, έδειξε ενδιαφέρον για τον επαγγελματικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια χειρισμού των χημειοθεραπευτικών στις αρχές της δεκαετίας του '80. Μετά από μερικά χρόνια και μετά από αρκετές δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες έδειξαν τις βλάβες από επαγγελματική έκθεση στα χημειοθεραπευτικά, ο OSHA το 1986 δημοσίευσε τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για ασφαλή χειρισμό αυτών των παραγόντων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είχαν περιγράψει τον εξοπλισμό, την ενδυμασία και τις πρακτικές στην εργασία, με σκοπό την προστασία των φαρμακοποιών και νοσηλευτών από την έκθεση (Yodaiken & Bennet, 1986; Polovich, 2004).

Κατά τις δεκαετίες '70 και '80, οι νοσηλευτές συνήθιζαν να ετοιμάζουν τα κυτταροστατικά φάρμακα στα δωμάτια φαρμάκων στις νοσηλευτικές μονάδες. Η κύρια οδός έκθεσης πιστευόταν ότι ήταν η εισπνοή κατά τη διάρκεια της ετοιμασίας. Για ελάττωση αυτού του κινδύνου ο OSHA δήλωσε ότι τα ΚΦ πρέπει να ετοιμάζονται σε βιολογικούς θαλάμους ασφαλείας με κάθετη ροή για να διώχνουν τα σωματίδια μακριά από το χειριστή σε αντίθεση από τους θαλάμους οριζόντιας ροής οι οποίοι τα διώχνουν μακριά από το προϊόν, προς το χειριστή. Ο αέρας ο οποίος φεύγει από το θάλαμο φιλτράρεται δια μέσου φίλτρων με υψηλή απορροφητικότητα, High Efficiency Particulate Air (HEPA).

Τα υγρά του σώματος των ασθενών που παίρνουν χημειοθεραπεία είναι πιθανή πηγή έκθεσης. Η χρήση γαντιών και προστατευτικών ποδιών, υποδείχθηκε για την προστασία των νοσηλευτών από την επιμόλυνση από πισίλισμα κατά τη χορήγηση και για το χειρισμό των απορριμμάτων των

ασθενών. Δεδομένα έδειξαν, ότι οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι χρησιμοποίησαν ασφαλή μέτρα προστασίας, δεν είχαν έκθεση (Andersen et al., 1982). Οι οργανισμοί απέκτησαν θαλάμους ασφαλείας, ποδιές, γάντια και γυαλιά και εφάρμοσαν τις συστάσεις σε φαρμακεία και νοσηλευτικές μονάδες. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, οι επαγγελματίες υγείας να νιώσουν σίγουροι ότι ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες θα έχουν προστασία από τους κινδύνους της έκθεσης (Polovich, 2004).

Στην Κύπρο η χημειοθεραπεία χορηγείται στους ασθενείς, κατά κύριο λόγο, σε νοσοκομεία και σε κλινικές ημερήσιας φροντίδας. Τα ΚΦ ετοιμάζονται και χορηγούνται από τους νοσηλευτές (Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, 2005) και όχι από φαρμακοποιούς όπως γίνεται σε αρκετές χώρες του κόσμου. Μέχρι το 1990 τα κυτταροστατικά ετοιμάζονταν από τους νοσηλευτές πάνω στους πάγκους εργασίας και χορηγούνταν χωρίς καμιά προφύλαξη. Κατά τη δεκαετία του '90 άρχισαν να γίνονται κάποια σεμινάρια για τους κινδύνους του προσωπικού υγείας από το χειρισμό των κυτταροστατικών. Οι πρώτοι θάλαμοι βιολογικής ασφαλείας και ασφαλή μέτρα κατά το χειρισμό των κυτταροστατικών, άρχισαν να χρησιμοποιούνται στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας και στο Μακάρειο Νοσοκομείο το 1998 (ΠΑ.ΣΥΛΥ., 1999) μετά από μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σε σχέση με το χειρισμό κυτταροστατικών φαρμάκων, τους κινδύνους και τα ασφαλή μέτρα, που έγινε από τη νοσηλεύτρια Παναγιώτου (1998). Τώρα, τα ΚΦ ετοιμάζονται σε θαλάμους βιολογικής ασφαλείας και με τον απαραίτητο προστατευτικό εξοπλισμό με τον οποίο οι εργοδότες προμηθεύουν τα τμήματα σύμφωνα με την Κυπριακή Νομοθεσία (Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, 2006).

Νομοθεσία

Η Κυπριακή Νομοθεσία δεν περιλαμβάνει κανονισμούς που να αφορούν ειδικά τα κυτταροστατικά φάρμακα. Η υποχρέωση του εργοδότη να λαμβάνει όλα τα απαιτούμενα μέτρα για την προστασία της ασφαλείας και της υγείας των

εργοδοτούμενων του, οι οποίοι εκτίθενται σε χημικούς παράγοντες όπως είναι τα ΚΦ, συμπεριλαμβανομένων και των ιατρικών εξετάσεων επίβλεψης της υγείας τους που είναι δυνατό να απαιτηθούν, προκύπτει από τους περί Ασφάλειας και Υγείας στην Εργασία Νόμους του 1996 έως 2002 και τους περί Ασφάλειας και Υγείας στην Εργασία (Χημικοί Παράγοντες) Κανονισμούς του 2001.

Κυτταροστατικά φάρμακα

Η χρήση των κυτταροστατικών φαρμάκων για τη θεραπεία του καρκίνου και κάποιων άλλων μη νεοπλασματικών ασθενειών έχει επεκταθεί πολύ από τη δεκαετία του '60. Η χρήση τους βασίζεται στον τρόπο δράσης των περισσοτέρων από αυτά τα φάρμακα, τα οποία βασικά μεταβάλλουν τη δράση της κυτταρικής δομής καθώς επίσης και της δομής του DNA του κυττάρου (Μπαρπούνη, 2004).

Λόγω της μη επιλεκτικής δράσης των ΚΦ μαζί με τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται και τα υγιή κύτταρα με αποτέλεσμα τις τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για το λόγο αυτό οι επαγγελματίες οι οποίοι χειρίζονται αυτά τα φάρμακα, όπως είναι οι νοσηλευτές, οι φαρμακοποιοί, καθώς επίσης και οι εργαζόμενοι στη παραγωγή αυτών των φαρμάκων, πιθανόν να αντιμετωπίζουν κινδύνους στην υγεία τους (Sessink & Bos, 1999).

Τοξικές επιδράσεις

Έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες (Valanis et al, 1993; Valanis et al, 1993 a, β; Shortridge et al, 1995; Krstev et al, 2003; Fransman et al, 2007) στις οποίες φαίνεται να υπάρχουν ενδείξεις για ανεπιθύμητες ενέργειες στο προσωπικό που χειρίζεται τα ΚΦ.

Οξεία έκθεση στα ΚΦ μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως ναυτία, αλωπεκία εξανθήματα μετά από επαφή αυτών των παραγόντων με το δέρμα (Valanis et al, 1993; Krstev et al, 2003).

Σε συγκριτική μελέτη που έγινε από τους Krstev et al, (2003) για καθορισμό του κινδύνου ανάπτυξης συμπτωμάτων στους

νοσηλευτές που χειρίζονταν ΚΦ εξετάστηκαν 186 νοσηλευτές οι οποίοι είχαν εμπλοκή στην ετοιμασία και χορήγηση ΚΦ. Οι νοσηλευτές οι οποίοι χειρίζονταν τα κυτταροστατικά ανέφεραν περισσότερα συμπτώματα συγκριτικά με την ομάδα σύγκρισης. Η χρήση προστατευτικών μέτρων από τους νοσηλευτές, κατά το χειρισμό των ΚΦ, ήταν ανεπαρκής αφού καμιά από τις συμμετέχοντες μονάδες δεν διέθετε ειδικό δωμάτιο για την ετοιμασία των φαρμάκων και μόνο το 38.2% των νοσηλευτών ετοίμαζε τα κυτταροστατικά μέσα σε θάλαμο βιολογικής ασφάλειας, ενώ το 39.2% του δείγματος χορηγούσε τα κυτταροστατικά χωρίς γάντια.

Ως αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης επαγγελματιών υγείας σε αυτά τα φάρμακα, παρατηρήθηκε ανωμαλία ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, κώφωση, τοξικές επιδράσεις στη καρδιά και στο αιμο- ποιητικό σύστημα (Vaianis et al, 1993 α, β), διαταραχές εμμήνου ρήσεως σε γυναίκες μεταξύ 30-45 ετών (Valanis et al., 1993 α, β; Shortridge et al, 1995) καθώς και υπο- γονιμότητα (Valanis et al, 1997), πρόωροι τοκετοί, δυσκολία στη σύλληψη και χαμηλό βάρος νεογνού (Fransman et al, 2007).

Στη μελέτη σειράς των Valanis et al, (1999) εξετάστηκαν 7094 εγκυμοσύνες σε σύνολο 2976 ατόμων νοσηλευτικού προσωπικού και προσωπικού του φαρμακείου που χειρίζονταν ΚΦ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χειρισμού ΚΦ και αυτόματης αποβολής αφού το 20.1% των γυναικών που ανέφεραν χρήση αντινεοπλαστικών κατά την εγκυμοσύνη τους βίωσαν την εμπειρία στατιστικά σημαντικής αύξησης της συχνότητας αυτόματης αποβολής (odds ratio = 1.5%). Οι μελετητές εξέτασαν τη συχνότητα έκθεσης, τη διάρκεια, τη δερματική έκθεση και την πληροφόρηση τους για τα μέτρα προστασίας κατά τη διάρκεια των διάφορων διαδικασιών χειρισμού των κυτταροστατικών συμπεριλαμβανομένων της ετοιμασίας ,της χορήγησης και του χειρισμού των απεκκρίσεων.

Επαγγελματική έκθεση

Επαγγελματική έκθεση μπορεί να συμβεί όταν τα μέτρα για ασφαλή χειρισμό αποτύχουν ή όταν δεν χρησιμοποιούνται. Η έκθεση μπορεί να συμβεί κατά την ετοιμασία, μεταφορά, χορήγηση, διάθεση, κατά το χειρισμό των βιολογικών υγρών και σε περίπτωση της διασποράς των επικίνδυνων φαρμάκων (Welch & Silveira, 1997). Οι πιθανές οδοί για έκθεση περιλαμβάνουν την εισπνοή των σταγονιδίων και σωματιδίων των φαρμάκων, την κατάποση, το τρύπημα από βελόνα, την εξάτμιση των φαρμάκων και την απορρόφηση μέσω άμεσης επαφής με το δέρμα (Mahon et al, 1994-, Connor et al, 1999)

Πολλοί ερευνητές (Connor et al, 1999; Connor et al, 2002; Vandenbroucke & Robays, 2001) ασχολήθηκαν με την ανίχνευση της περιβαλλοντικής έκθεσης. Ο περιβαλλοντικός έλεγχος αφορά, τον καθορισμό του βαθμού επιμόλυνσης των επιφανειών από τα ΚΦ και τη συγκέντρωση των αεροσωματιδίων τους στον αέρα (Sessink & Bos, 1999).

Η ανασύσταση των επικίνδυνων φαρμάκων, τρύπημα των ενδοφλέβιων (ΕΦ) ασκών ή το γέμισμα των ΕΦ συσκευών μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη διαρροή και την επιμόλυνση των επιφανειών (Polovich, 2004).

Τα αποτελέσματα έρευνας των Connor et al. (1999) οι οποίοι μελέτησαν την επιμόλυνση των επιφανειών σε φαρμακεία και χώρους χορήγησης κυτταροστατικών σε έξι κέντρα θεραπείας καρκίνου στον Καναδά και στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές και μέτρα προστασίας, έδειξαν ότι οι χώροι παρουσίασαν σημαντική επιμόλυνση με ΚΦ. Οι Connor et al (1999) ανάλυσαν δείγματα επιφανειών, χρησιμοποιώντας τις ενδεδειγμένες μεθόδους, για την παρουσία επιμόλυνσης με τα αντινεοπλασματικά φάρμακα ifosfamide, fluorouracil και cyclophosphamide. Μετρήσιμες ποσότητες φαρμάκων αναγνωρίστηκαν σε 75% των δειγμάτων του φαρμακείου και 65% των δειγμάτων στο χώρο χορήγησης τους. Τα ψηλότερα επίπεδα

έκθεσης στο φαρμακείο εντοπίστηκαν κάτω από τη γρίλια της επιφάνειας εργασίας και στον αέρα στο εσωτερικό του θαλάμου βιολογικής ασφάλειας, καθώς και στο πάτωμα γύρω από το θάλαμο. Η ψηλότερη επιμόλυνση στους χώρους χορήγησης ήταν στο πάτωμα γύρω από τα κρεβάτια των ασθενών. Η μελέτη των Connor et al (1999) συμπεραίνει ότι, τα άτομα είναι σε κίνδυνο για έκθεση από επιμόλυνση επιφανειών, παρά την εφαρμογή προστατευτικών μέσων και τεχνικών.

Μελέτη η οποία μέτρησε την επιμόλυνση του πατώματος, με τη μέθοδο του δείγματος επιφάνειας, από Fluorouracil και Ifosfamide μετά από ανακαίνιση του φαρμακείου, έδειξε, προς έκπληξη των μελετητών ότι εξακολούθησε να υπάρχει επιμόλυνση δύο μήνες μετά την ανακαίνιση, όταν το φαρμακείο δεν είχε ακόμα λειτουργήσει (Connor et al, 2002).

Σε μια άλλη περίπτωση, καθαρός αλλά χρησιμοποιημένος θάλαμος ασφαλείας, εγκαταστάθηκε σε καινούριο δωμάτιο διαλύσεων. Οι μελετητές ανέφεραν επιμόλυνση του θαλάμου και της γύρω περιοχής μετά την εγκατάσταση (Vandenbroucke & Robays, 2001).

Και τα τρία πορίσματα θέτουν υπό αμφισβήτηση την ασφάλεια των μεθόδων καθαρισμού και αποστείρωσης των χώρων όπου ετοιμάζονται τα επικίνδυνα φάρμακα (Polovich, 2004).

Τώρα, υπάρχει διαθέσιμη στην αγορά μια συσκευή κλειστού συστήματος που αποτελείται από αρκετά εξαρτήματα με διπλή μεμβράνη, η οποία παγιδεύει τα εξαιρεωμένα φάρμακα, εμποδίζει τη διαρροή κατά την αναρρόφηση του φαρμάκου από το φιαλίδιο, επιτρέπει τη μεταφορά του φαρμάκου χωρίς διαρροή και προωθεί στεγνή σύνδεση του ασκού ή της φιάλης (Blecher, et al, 2003)

Ο ενδοφλέβιος εξοπλισμός σχεδιάστηκε έχοντας υπόψη την ασφάλεια των ασθενών και όχι την προστασία της υγείας των επαγγελματιών υγείας. Αυτό έδειξαν τα αποτελέσματα της μελέτης των Vandenbroucke και Robays, (2001) με σκοπό τη σύγκριση

των δύο διαφορετικών συστημάτων, του κλειστού και του παραδοσιακού (ανοικτού) στο οποίο γίνεται χρήση βιδωτών συριγγών και βελονών, τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση και την ετοιμασία των ΚΦ. Οι αναλύσεις δειγμάτων από το σκούπισμα του θαλάμου βιολογικής ασφάλειας και των ούρων των εμπλεκόμενων φαρμακοποιών και τεχνικών έδειξαν σημαντική διαφορά στο ρυθμό και στον αριθμό επιμόλυνσης, τα οποία ευνοούν το κλειστό σύστημα χορήγησης. Σύμφωνα με τους Vandenbroucke και Robays (2001), ο ρυθμός διαρροής κατά το τρύπημα των ασκών με τις ενδοφλέβιες συσκευές, είναι 25%.

Αν και οι μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της συσκευής κλειστού συστήματος, δυστυχώς το σύστημα αυτό δεν έχει συχνή χρήση λόγω του ότι είναι ακριβό (Connor et al, 2002; Vandenbroucke & Robays, 2001).

Παρόλο που η έκθεση στο φάρμακο δεν έχει πάντα σαν αποτέλεσμα την απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό, η εσωτερική δόση (ο βαθμός απορρόφησης του φαρμάκου από τον οργανισμό), μπορεί να μετρηθεί (Polovich, 2004). Η βιο- επιτήρηση, αξιολόγηση της εσωτερικής δόσης του αντινεοπλασματικού παράγοντα μέσα στον οργανισμό, μέσω ενός βιολογικού δείκτη (Σωτηριάδης, 2008) είναι ένας άλλος τρόπος ανίχνευσης της επαγγελματικής έκθεσης.

Τα αποτελέσματα της έρευνας των Ziegler et al, (2002), για περιβαλλοντικό έλεγχο σε δύο ογκολογικούς θαλάμους στην Αγγλία, στην οποία εξετάστηκαν και 20 δείγματα ούρων από τρία άτομα του νοσηλευτικού προσωπικού για παρουσία Cyclophosphamide και Methotrexate, έδειξαν ότι, τα επίπεδα και των δύο φαρμάκων στα ούρα ήταν κάτω από τα επιτρεπτά όρια σε όλα τα δείγματα. Σε αυτή τη μικρή μελέτη τα ΚΦ ετοιμάζονταν σε ειδικές μονάδες φαρμακείου και χορηγούνταν από ειδικά εκπαιδευμένους νοσηλευτές το σύνολο των οποίων χρησιμοποιούσε ειδικά γάντια, προστατευτικές ποδιές κατά τη χορήγηση. Αυτά τα αποτελέσματα είναι

καθησυχαστικά για το νοσηλευτικό προσωπικό που χρησιμοποιεί γάντια και προστατευτική ποδιά κατά την χορήγηση των ΚΦ.

Έρευνες οι οποίες μελέτησαν επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται συστηματικά κυτταροστατικά φάρμακα έδειξαν μεταλλάξεις ούρων (Labuhn et al., 1998), καταστροφή DNA (LJndeger et al, 1999; Korjar & Garaj-Vrhovac, 2001), ανταλλαγή αδελφικής χρωματίδας περιφερειακών λεμφοκυττάρων (Jakab et al, 2001), καταστροφή χρωματοσωμάτων (Maluf & Erdmann, 2000; Jakab et al, 2001; Cavallo et al, 2005) και πρόκληση μικροπυρήνωσης (Burgaz et al, 1999). Σε όλες τις προαναφερόμενες έρευνες, φάνηκε αξιοσημείωτη σχέση μεταξύ χρόνου έκθεσης στα κυτταροστατικά, χρήσης προστατευτικού εξοπλισμού και καταστροφής του DNA των επαγγελματιών υγείας.

Οι LJndeger et al, (1999) σε έρευνα τους με τίτλο "Εκτίμηση της καταστροφής του DNA Νοσηλευτών οι οποίοι χειρίζονται αντι-νεοπλαστικά φάρμακα, με Alkaline Comet Assay" πήραν δείγματα αίματος στο τέλος της εβδομάδας από 30 επαγγελματίες νοσηλευτές οι οποίοι ετοίμαζαν και χορηγούσαν, για τουλάχιστον 6 μήνες, αντινεοπλαστικά φάρμακα στη Τουρκία (Αυτά τα δείγματα συγκρίθηκαν με δείγματα τα οποία λήφθηκαν από ομάδα σύγκρισης 30 ατόμων με παρόμοια ηλικία, φύλο και καπνιστικές συνήθειες που δεν ασχολούνταν με χημειοθεραπείες).

Τα δείγματα εξετάστηκαν με τη μέθοδο Single cell gel electrophoresis assay γνωστή σαν χημική ανάλυση Comet η οποία μετρά τη διάσπαση του νήματος του DNA. Σχεδόν οι μισοί νοσηλευτές (13/30) χρησιμοποίησαν Ατομικό Προστατευτικό Εξοπλισμό. Οι αριθμοί των μη καταστραμμένων λεμφοκυττάρων ήταν εμφανώς ψηλότεροι ($p < 0.001$) για την ομάδα σύγκρισης. Φάνηκε αξιοσημείωτη σχέση μεταξύ χρόνου έκθεσης στα αντινεοπλαστικά και καταστροφής DNA. Υπήρξε μικρότερη καταστροφή DNA στους νοσηλευτές που χρησιμοποίησαν Ατομικό Προστατευτικό Εξοπλισμό σε σύγκριση με αυτούς που δεν χρησιμοποίησαν. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η μελέτη των LJndeger

et al. (1999) δείχνει ότι η ανεπαρκής χρήση Ατομικού Προστατευτικού Εξοπλισμού οδηγεί σε καταστροφή γ ΝΑτων λεμφοκυττάρων των νοσηλευτών οι οποίοι ετοιμάζουν και χορηγούν αντινεοπλαστικά φάρμακα.

Η έρευνα και η εμπειρία υποδηλώνουν ότι είναι δυνατή η πρόληψη της έκθεσης των εργαζομένων σε αυτούς τους παράγοντες, με κατάλληλα μέτρα υγιεινής και ασφάλειας κατά την προετοιμασία και χρήση των κυτταροστατικών φαρμάκων (Fisher et al, 1997; Otto, 1997; Ziegler et al, 2002).

Οι γνώσεις, οι πεποιθήσεις και η στάση των νοσηλευτών για τον κίνδυνο από την επαγγελματική έκθεση

Κατευθυντήριες οδηγίες για ασφαλή χειρισμό των επικίνδυνων φαρμάκων είναι διαθέσιμες εδώ και σχεδόν είκοσι χρόνια (Polovich, 2004). Παρά την ύπαρξη των κατευθυντήριων οδηγιών των οργανισμών όπως NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), ONS (Oncology Nursing Society), OSHA, ASH P και της βιβλιογραφίας για να υποστηρίξουν αυτές τις οδηγίες, οι πρακτικές για ασφαλή χειρισμό δεν χρησιμοποιούνται με συνέπεια (Blecher et al, 2001). Οι περισσότεροι νοσηλευτές προτιμούν να μην χρησιμοποιούν προστατευτικά μέτρα όπως ειδικά ρούχα, μάσκες και γάντια, κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ασθενών, λόγω της ποιότητας και της διαθεσιμότητας του εξοπλισμού, για να δείξουν φιλική προσέγγιση (Mahon et al, 1994), διότι ανησυχούν μήπως φοβίσουν τους ασθενείς, λόγω έλλειψης χρόνου ή επειδή έχουν την πεποίθηση ότι έχουν ανοσία στους κινδύνους που πιθανόν να προκαλούν τα επικίνδυνα φάρμακα (Ben-Ami et al, 2003).

Η σχέση ανάμεσα στις γνώσεις, στάσεις και πεποιθήσεις των νοσηλευτών με τον ασφαλή χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων από τους νοσηλευτές, έχει μελετηθεί και από της Turk et al, (2004) στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ege της Τουρκίας. Σε αυτή τη μελέτη, έλαβαν μέρος 120 νοσηλευτές οι οποίοι χειρίζονταν κυτταροστατικά φάρμακα. Μόνο το 32.5% του δείγματος ετοίμαζε τα ΚΦ σε κατάλληλο θάλαμο και το 49.6% συνήθιζε να

τρώνει και να πίνει στο χώρο χειρισμού των κυτταροστατικών. Ο μέσος όρος γνώσης για τα ΚΦ βρέθηκε να είναι 61.32%. Τα ευρήματα για τη συμπεριφορά ασφάλειας και χρήσης των προστατευτικών μέτρων κατά το χειρισμό των κυτταροστατικών στην Τουρκία έδειξαν ότι οι νοσηλευτές δεν συμμορφώνονταν με τους κανόνες και κανονισμούς που αφορούσαν τα κυτταροστατικά, ότι η εκπαίδευση είναι πολύ αποτελεσματικό εργαλείο για αύξηση του επιπέδου γνώσης και ότι η γνώση επηρεάζει θετικά τη συμμόρφωση τους στη χρήση του προστατευτικού εξοπλισμού.

Παρόμοια μελέτη έγινε στο Ισραήλ από τους Ben-Ami et al (2003). Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 61 νοσηλευτές. Για τη συλλογή των πληροφοριών για την ασφαλή συμπεριφορά και τη συμμόρφωση τους με τις κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιήθηκαν τα εργαλεία της αυτοαναφοράς και της παρατήρησης. Αν και 93.6% του δείγματος αναγνωρίζει τη σπουδαιότητα της χρήσης των προστατευτικών μέτρων μόνο το 58% του δείγματος χρησιμοποιεί γάντια κατά την ετοιμασία και το 32% κατά τη χορήγηση των ΚΦ. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι υπήρχε χάσμα μεταξύ της γνώσης των νοσηλευτών και της πραγματικής τους συμπεριφοράς όσον αφορά στη χρήση των προστατευτικών μέτρων κατά το χειρισμό των ΚΦ.

Σύμφωνα με τους Wiseman et al, (2005), μετά από μελέτη των πεποιθήσεων 526 νοσηλευτών στην Αγγλία που χορηγούν χημειοθεραπεία, φαίνεται ότι αυτές άρχισαν να αλλάζουν και το ενδιαφέρον των νοσηλευτών σε σχέση με τον ασφαλή χειρισμό των επικίνδυνων φαρμάκων, έχει αυξηθεί. Το 94% του δείγματος της μελέτης αν και εκπαιδευμένο και έμπειρο αναγνωρίζει ότι χρειάζεται συνεχή εκπαίδευση εφόσον οι πρακτικές στη χορήγηση της χημειοθεραπείας εξελίσσονται συνεχώς.

Συμπεράσματα

Η επαγγελματική έκθεση στα ΚΦ, περικλείει πιθανούς κινδύνους για την υγεία των εργαζομένων γενικά και των νοσηλευτών ειδικά. Επειδή η έκθεση στα

συγκεκριμένα φάρμακα δεν μπορεί να αποφευχθεί απόλυτα, είναι απαραίτητη η πρόληψη της έκθεσης και η ιατρική εποπτεία των νοσηλευτών που χειρίζονται αυτά τα φάρμακα.

Οι οργανισμοί υγείας θα πρέπει να ετοιμάσουν προγράμματα ιατρικής εποπτείας των επαγγελματιών υγείας που χειρίζονται τα ΚΦ, τα οποία θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατάλληλες οδηγίες και μεθόδους παρακολούθησης της υγείας των νοσηλευτών. Τα προγράμματα (για να υπάρχει μέτρο σύγκρισης), θα πρέπει να περιλαμβάνουν έλεγχο και αξιολόγηση του προσωπικού πριν από την τοποθέτηση τους στο χώρο εργασίας κατά τακτά χρονικά διαστήματα και με τη λήξη της εργασίας ή μετά από μετακίνηση τους (OSHA 1995).

Το προσωπικό το οποίο χειρίζεται αυτά τα επικίνδυνα φάρμακα θα πρέπει να ενημερωθεί για τους κινδύνους που συνδέονται με την έκθεση στα ΚΦ και να ακολουθήσει ειδική εκπαίδευση η οποία θα περιλαμβάνει βασική εκπαίδευση και εξάσκηση καθώς επίσης ετήσια ανασκόπηση πολιτικής, διαδικασιών, οδηγιών και εκσυγχρονισμό, σχετικά με τον ασφαλή χειρισμό, υποχρεωτική για όλο το προσωπικό το οποίο εμπλέκεται στο χειρισμό των επικίνδυνων φαρμάκων. Σύμφωνα με την Blecher et al. (2003) θα ήταν καλό οι υπάλληλοι να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της πρακτικής τους και να καταγράφεται η συμμόρφωση τους στις οδηγίες για ασφαλή χειρισμό. Η ανατροφοδότηση των νοσηλευτών για την ασφαλή συμπεριφορά τους θα τους βοηθήσει να βελτιώσουν τη συμμόρφωση τους και την υγεία τους.

Οι ανησυχίες των νοσηλευτών για την επαγγελματική τους ασφάλεια κατά το χειρισμό των ΚΦ και τις πιθανές ανεπιθύμητες τους ενέργειες, οι οποίες συνδέονται με τον επαγγελματικό κίνδυνο είναι γεγονός. Ανατρέχοντας την βιβλιογραφία βλέπουμε ότι η εμμονή και η συμμόρφωση των νοσηλευτών στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό των αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι φτωχή.

Για βελτίωση της συμμόρφωσης των νοσηλευτών απαιτούνται να γίνουν αλλαγές, τόσο στην στάση, όσο και στο βαθμό πειθαρχίας στους κανόνες οι οποίοι αφορούν το χειρισμό αυτών των φαρμάκων.

Στην Κύπρο δεν υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες στις οποίες να έχουν

εξεταστεί η γνώση, οι πεποιθήσεις και η στάση των νοσηλευτών κατά το χειρισμό των ΚΦ. Η ανάπτυξη της έρευνας σε αυτό το θέμα θα βοηθούσε τους οργανισμούς υγείας να διαπιστώσουν πιθανά προβλήματα και στη συνέχεια μέσω κατάλληλων προγραμμάτων και παρεμβάσεων να τα αντιμετωπίσουν.

Βιβλιογραφία

Μπαρμπούνη, Ε. (2004) Χημειοθεραπεία Γ' Έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις ΒΗΤΑ.

Νόμος (2001) Κ.Δ. Π. 153/2001 Ο περί Ασφάλειας και Υγείας στην Εργασία Νόμος (Καρκινογόνοι και Μεταλλαξιογόνοι Παράγοντες). Κανονισμοί του 2001. Λευκωσία: Κυβερνητικό Τυπογραφείο.

Παναγιώτου, Ε. (1998) Χειρισμός Κυτταροστατικών Φαρμάκων. Κίνδυνοι και Ασφαλή μέτρα. Λευκωσία: Νοσηλευτική Σχολή Κύπρου.

Παπαβασιλείου, Κ., Κούβαρης, Ι., Γεννηματάς, Κ., Βώρος, Δ. (1991) Ογκολογία. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισιάνος».

Σουρτζή, Π. (2005) Υγιεινή και Ασφάλεια κατά το Χειρισμό Χημειοθεραπείας. Σεμινάριο με θέμα: Βασικές Αρχές και Νοσηλευτικά Πρότυπα Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων σε Ασθενείς με Καρκίνο. Αθήνα.

Σωτηριάδης, Ε. (2008) Εισαγωγή στην Επιδημιολογία. Διδακτικές σημειώσεις. Λευκωσία: European University Cyprus.

Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, Τμήμα Επιθεώρησης Εργασίας (2005) Ασφάλεια και Υγεία του προσωπικού που ασχολείται με την ετοιμασία και χορήγηση στους ασθενείς κυτταροστατικών φαρμάκων στα Κρατικά Νοσοκομεία. Επιστολή προς Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας με αρ. Φακ.: 19.88.17

Υπουργείο Εργασίας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων, Τμήμα Επιθεώρησης Εργασίας (2006) Ασφάλεια και Υγεία του προσωπικού που ασχολείται με την ετοιμασία και χορήγηση στους ασθενείς κυτταροστατικών φαρμάκων στα Κρατικά Νοσοκομεία. Επιστολή προς Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας με αρ. Φακ.: 9.42.14.5

Παγκύπριος Συντεχνία Δημοσίων Υπαλλήλων (1999), Τα Κυτταροστατικά Φάρμακα, Επιστολή προς Υπουργείο Υγείας με αρ. Φακ.: 07010001/3

American Society of Hospital Pharmacist. (1990) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. American Journal of Hospital Pharmacy, 47, 1033-49.

Andersen, R.W., Puckett, W. H., Dana, W. J., Nguyen, T.V., Theyw, J. C., & Matney, T. S. (1982). Risk of handling injects able antineoplastic agents. American Journal of Hospital Pharmacy, 39. 1881- 1887.

Ben-Ami, S., Shaham, J., Rabin, S., Melzer, A., Ribak, J. (2001) The influence of Nurses Knowledge, Attitudes, and Health Beliefs on Their Safe Behavior With Cytotoxic Drugs in Israel. Cancer Nursing, 24 (3).

Blecher, C., Glynn, E., McDiarmid, M., Newton, S. (2003) Safe Handling of Hazardous Drugs. Oncology Nursing Society, Pittsburgh: PA.

Burgaz, S., Karahalil, B., Bayrak, P., Taskin, L., Yavuzasian, F., Bokesoy, I., Anzion, R.B.M., Bos, R.P. & Platin, N. (1999). Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. Mutation Research, 439. 97- 104.

Cavallo, D., Ursini, C.L., Permiconi, B., Di Francesco, A., Goglio, M., Rubino, F.A., Marinaccio, A. & Lavicoli, S. (2005) Mutation Research, 587. 45- 51.

Connor, T.H., Anderson, R.W., Sessink, P.J.M., Broadfield, L., & Power, L.A. (1999) Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *American Journal of Health System Pharmacy*, 56, 1427-1432.

Connor, T. H., R.W., Sessink, P. J. & Spiney, S.M. (2002) Effectiveness of a closed system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an I.V admixture area. *American Journal of Health System Pharmacy*, 59. 68- 72.

Donner, A. L. (1978) Possible risk of working with antineoplastic drugs in horizontal laminar flow hoods. *American journal of Hospital Pharmacy*, 35. 900.

Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR (1979) Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*, 1:1250-1.

F. D. A. (2004) Approval statistics. Oncology tools. Food and Drug Administration. Retrieved October 2006 from:

[Http: //www. access data.fda.gov/scripts/cder/onctools/statisticks.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/statisticks.cfm)

Fisher, D. S., Tish Knobf, M., Durivage, H. J. (1997): *The cancer chemotherapy handbook*. St. Louis: MOSBY.

Fransman, W., Roeleveld, N., Peelen, S., Kort, W., Kromhout, H., Heederik, D. (2007) Nurses With Dermal Exposure to Antineoplastic Drugs: Reproductive Outcomes. *Epidemiology*, 18(1). 112-119

International Agency for Research on Cancer (IARC), Available from: <http://monographs.iarc.fr/htdocs/inderes/vol126index.html>

Jakap, M., Major, J., Tompa, A., (2001) Follow- up genotoxicological monitoring of nurses handling drugs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 62. 307- 318.

Kopjar, N. & Vrhovac, G. (2001) Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*, 16 (1), 71-78.

Kosgeroglou, N., Ayranci, U., Ozerdogan, N., Demirustu, G. (2006) Turkish nurses' information about, and administration of, chemotherapeutic drugs. *Journal of Clinical Nursing*, 15, 1179-1187.

Krstev, S., Perunicic, B., Vitakovic, A. (2003) Work-practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Occupational Safety and Health Administration. Med Lav*, 94, 5: 432-439.

Labuhn, K., Valanis, B., Schoeny, R., Kenneth, L., Volmer, W.M. (1998) Nurses and pharmacists exposure to antineoplastic drugs: Findings from industrial hygiene scans and urine mutagenicity tests. *Cancer Nursing*, 21(2), 79-89.

Maluf, S. W., Ertmann, B. (2000) Follow-up of genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*, 47.

Mahon, S., Casperson, D., Yackzan, S., Goodner, S., Hasse, B., Hawkins, J., Parham, J., Rimkus, C., Schlomer, M. & Witcher, V. (1994) Safe Handling Practices of Cytotoxic Drugs: The Results of a Chapter Survey. *Oncology Nursing Forum* 21(7) 1157-1165

National Cancer Institute (NCI), Dictionary of Cancer Terms. Available from:

HYPERLINK "<http://www.cancer.gov>"

HYPERLINK "<http://www.cancer.gov>"

www.cancer.gov

www.cancer.gov

Polovich, M. (2004) Safe Handling of Hazardous Drugs. Online Journal of Issues in Nursing. Vol. # 9 No # Manuscript 5.

Available: <http://www.nursingworld.org/ojin/topic25/tpc25-5.htm>

Sessink, P. & Bos, R. (1999) Drugs Hazardous to Healthcare Workers. Drug Safety, Apr: 20(4). 347- 359.

Sessink, P.J.M., Friemel, N.S.S., Anzion, R.B.M. (1994) Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. Int Arch Occup Environ Health, 65. 401-3.

Shortridge, L. A., Lemasters, G.K., Valanis, B., Herzberg, V. (1995) Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. Cancer Nurs, 18.439-44.

Turk, M., Davas, A., Ciceklioglu, M., Sacaklioglu, F., Mercan, T. (2004) Knowledge, attitude and behaviour of nurses handling cytotoxic anticancer drugs in Ege University Hospital Asian Pac J Cancer Prev, 592.164-8.

Undeger, U., Basaran, N., Kars, A., Guc, D. (1999) Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutation Research, 19. 277- 285.

Valanis, B., Vollmer, W. M., Labuhn, K. T., Glass, A.G. (1993) Association of Antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm, 50. 455- 462.

Valanis, B., Vollmer, W.M., Labuhn, K.T., Glass, A. (1993) Acute Symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. Cancer nursing, 16.288- 295.

Valanis, B., Vollmer, W. and Steel, P. (1999) Occupational exposure to antineoplastic agents: Self- reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J occup Environ Med, 632- 8.

Vandenbroucke, J. & Robays, H. (2001) How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the U Z Check experience. Journals of Oncology Pharmacy Practice, 6 (4), 146-152.

Welch, J. & Silveira, J.M. (1997) Safe handling of cytotoxic drugs: An independent study module (2nd ed.).Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Wiseman, T., Verity, R., Ream, E., Alderman, E., Richardson, A. (2005) Exploring the Work of the work of Nurses who Administer Chemotherapy: A Multi-Method Study. EONS. Available from:

[Accessed: 11/08/2009].

Occupational Safety and Health Administration (1998) Industrial Hygiene, Washington, DC: Author.

Occupational Safety and Health Administration (1995) Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs, Washington DC: 1. 21-27.

Yodaiken, R. E., Bennet, D. (1986) work- practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Occupational Safety and Health Administration. Am J Hosp Pharm, 43(5). 1193- 204.

Ziegler, E., Mason, H. J., Baxter, P. J. (2002) Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. Occup Environ Med, 59. 608- 612.

[Accessed: 22/03/2008].