

**T.C.**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ**  
**KESİN RAPORU**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Kemoterapi Uygulamalarında Yer alan  
Hemşirelerde Siklofosfamid ve Metotreksat İlaç Maruziyetinin Genom Üzerine Etkisi

Proje Yürütücüsünün İsmi

Prof. Dr. Muhit ÖZCAN

Proje Numarası

2005-08-09-022 HPD

Başlama Tarihi

24/03/2006

Bitiş Tarihi

24/06/2007

Rapor Tarihi

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Ankara - "2007"

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ'NDE KEMOTERAPİ UYGULAMALARINDA YER ALAN HEMŞİRELERDE SİKLOFOSFAMİD VE METOTREKSAT (MTX) İLAÇ MARUZİYETİNİN GENOM ÜZERİNE ETKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde kemoterapi uygulamalarında yer alan hemşirelerin / sağlık memurunun MTX ve siklofosfamid maruziyet düzeylerinin genom üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Materyal Yöntem:** Araştırma kesitsel ve analitik olarak planlanmış ve uygulanmıştır. Çalışmanın evrenini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde çalışan hemşire / sağlık memuru oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemi için çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki grup seçilmiştir. Çalışma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde çalışan hemşire / sağlık memurlarından en az bir senedir kemoterapi uygulamalarında yer alan ve gönüllü olan 26 kişi oluşturmuştur (grup 1). Kontrol grubu için kemoterapi uygulamalarında yer almayanlardan ve gönüllü olan 30 kişi seçilmiştir (grup2). Araştırmanın uygulaması Ocak 2007 – Mayıs 2007 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma grubunda bir haftalık çalışma sonrasında kandaki metotreksat ve idrardaki siklofosfamid düzeylerine bakılmıştır. Çalışma grubunun eş zamanlı kan örnekleride ve kontrol grubunda kromozomal kırık ve DNA fragmentasyonu değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Release 11.5 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde yüzdeler hesaplaması, Ki-Kare ( $X^2$ ) testleri (Pearson Chi-Square, Likelihood Ratio, Fisher's) kullanılmıştır. Araştırmaya alınan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formunu imzalamışlardır. Ayrıca çalışmaya başlanmadan önce etik kuruldan izin alınmıştır.

**Sonuçlar:** Laboratuvarımızda kullanılan Metotreksat için terapötik seviye  $>0.01 \mu\text{mol/L}$  olup metotreksat kullanmayan kişilerde sonuçların ölçülebilir düzeyde olmaması beklenir. Uygulama yapan personelin serum düzeyleri (0.06-0.1  $\mu\text{mol/L}$  arasında) hastaların 72. saati için belirlenen toksik düzeyin (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) altında olmakla beraber, terapötik düzeylerde maruziyeti düşündürmektedir. 26 hemşirenin 4'ünün (% 15) idrarında siklofosfamid bulunduğu saptanmıştır. Hemşirelerin 22'sinde ise siklofosfamid tespit edilememiştir ya da teşhis limitinin altındadır ( $< 0.1 \text{ ng/ml}$ ). Hemşirelerin tamamında DNA'da fragmentasyon saptanmamıştır. Araştırmaya alınan tüm hemşirelerin %33,9'unda spontan kromozom kırığı saptanmıştır. Spontan kırık görülme sıklığı beklenenin aksine grup 2'de daha fazladır. Hücre kültüründe %12,5 oranında metafaz elde edilememiştir. Kemoterapi hazırlama sırasındaki maruziyet ve genomik hasarlanma arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

**GENOMIC EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND METHOTREXATE (MTX)  
EXPOSURE ON NURSES HANDING CHEMOTHERAPEUTICS IN ANKARA UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE HOSPITAL**

**ABSTRAC**

This study has been done to research genomic effects of MTX and cyclophosphamide(CP) on nurses handling antineoplastics in Ankara University Faculty of Medicine Hospital.

Materials and methods: Included in the study were 26 nurses who handling antineoplastics at least last one year(group1) and 30 referents who never worked oncology department(group 2). Both two groups work at the same hospital and were given informed concent for this research. CP excreation in urine samples and blood levels of MTX of oncology nurses were analyzed. The state of DNA fragmentation and ratio of chromosomal breakage were determinated in the peripheric blood of both groups. SPSS Release 11.5 (Statistical Package for Social Sciences) and Chi-square ( $X^2$ ) tests (Pearson Chi-Suare, Likelihood Ratio, Fişher's) were used to analyze data. This study was approved by Ethic Committee of Faculty .

Results: The serum MTX levels of grup 1 were 0.06-0.1 umol/L. This level is under the toxic level of the patient who uses this drug. But this exposure was considered same as the therapotic level.

CP excreation in urine samples of 4 nurses from group 1(%15) were found. No DNA fragmentation was determinated in any nurses of the two groups. The chromosomal breakage determined was 33.9 % of both groups. The frenquency of spontanous chromosomal breakage of group 2 was more than that of group 1, contrary to expectation. In 12,5 % of the cell cutures methaphases could not have been obtained. No correlation was observed between the exposure of handing antineoplastics and genomic damage.

**AMAÇ VE KAPSAM**

Günümüzde kanser görülme sıklığı ve yüksek oranda ölümlere yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanser tedavisinde ilaçla tedavi uygulamaları önemli bir yer tutmakta ve yaygın bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle, ilaçla tedavi uygulamalarında kullanılmakta olan kemoterapik ilaçların hazırlanması, depolanması, taşınması, hastaya verilmesi ve atıkların bertaraf edilmesi sırasında sağlık çalışanları bu ilaçların zararlı etkilerine maruz kalabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarının, bunları hazırlayan ve uygulayan bireylerde kromozom hasarları oluşturduğu ve çalışmaya alınan hemşirelerin

çoğunun (%80) idrarında Siklofosfamid (Siklofosfamid) görüldüğü bildirilmiştir (Burgaz ve ark., 1998; Ündeğer ve ark., 1999). Ayrıca hastanemizde kemoterapi hazırlayan hemşire / sağlık memurların kemoterapinin hazırlayanlar üzerine olan yan etkilerine yönelik endişelerinden dolayı iş motivasyonunda düşme görülmekteydi bu nedenle kemoterapi kalite grubu tarafından çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde kemoterapi uygulamalarında yer alan hemşirelerin / sağlık memurunun MTX ve siklofosfamid maruziyet düzeylerinin genom üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Bu değerlendirmeler sonucunda hastanemizde antineoplastik ilaçların uygulanması konusunda iş sağlığı ve güvenliği açısından alınacak önlemlerin standardize edilip (Çalışanların, rotasyonu gibi) gerekli eğitimlerin verilmesi planlanmıştır.

## **MATERYAL VE YÖNTEM**

Araştırma kesitsel ve analitik olarak planlanmış ve uygulanmıştır. Çalışmanın evrenini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde çalışan hemşire / sağlık memuru oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini için çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki grup seçilmiştir. Çalışma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde çalışan hemşire / sağlık memurlarından en az bir senedir kemoterapi uygulamalarında yer alan ve gönüllü olan 26 kişi oluşturmuştur. Kontrol grubu için kemoterapi uygulamalarında yer almayanlardan ve gönüllü olan 30 kişi seçilmiştir.

Çalışmanın verilerini, araştırmacılar tarafından ilgili literatürlere dayanarak hazırlanan anket formu, kan ve idrar analizleri oluşturmuştur. Çalışma grubunda yer alan hemşire / sağlık memuru 24 saatlik idrar toplanacağı hafta gündüz çalışmış, Perşembe günü idrar toplanarak, Cuma sabahı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Bölümüne götürülmüştür. Cuma sabahı kanda MTX ve DNA analizi DNA fragmantasyon analizi için kan alınmıştır. Kontrol grubundan sadece DNA analizi DNA fragmantasyon analizi için kan alınmıştır. Bütün testler çalışmaya katılan bireylerden bir kere yapılmıştır. Her hafta beş çalışma, beş kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Anket formu kontrol ve çalışma grubu için ayrı ayrı hazırlanmıştır. Araştırmanın uygulaması Ocak 2007 – Mayıs 2007 tarihleri arasında yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Release 11.5 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde yüzdellik hesaplaması, Ki-Kare ( $X^2$ ) testleri (Pearson Chi-Square, Likelihood Ratio, Fisher's) kullanılmıştır. Araştırmaya alınan tüm bireyler

çalışma hakkında bilgilendirilerek onay formunu imzalamışlardır. Ayrıca çalışmaya başlanmadan önce etik kuruldan izin alınmıştır.

## **Çalışmada Uygulanan Analiz Yöntemleri:**

### **1. Kan örneklerinde MTX düzeylerinin analizi**

Kanda MTX Düzeyi Ölçüm Yöntemi: Floresans Polarizasyon İmmünassay (FPIA)

Kanda MTX Düzeyi Ölçüm Cihazı: TDx, Abbott Laboratories, USA

### **2. İdrar örneklerinde siklofosfamid düzeylerinin analizi**

#### **2.1. Çalışma grubu**

Yaşları 23-42 arasında değişen 26 onkoloji hemşiresinin (1 erkek, 25 kadın) 3-4 günlük çalışma periyodunu takiben 24 saatlik idrarları toplanmıştır. İdrarların hacmi ölçülerek kaydedilmiş ve 20-30 ml'lik porsiyonlar ayrılarak -20<sup>0</sup>C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır.

#### **2.2. Kimyasal maddeler**

Siklofosfamid (cyclophosphamide; CP, endoxan) ve ifosfamid (ifosphamide; IP, Holoxan) Baxter Oncology GmbH (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Tüm diğer solvanlar GC-MS'de analiz için gerekli saflığa sahiptir.

#### **2.3. İdrar örneklerinin hazırlanması**

5 ml idrar örneği 0.5 ml 1 M Tris tamponu (pH=8) ve internal standard olarak 50 µl (100 µg/ml) ifosfamid eklenerek vorteks ile karıştırılır ve 10x2 ml dietileter ile ekstrakte edilir. Eter fazı 2 ml kalıncaya kadar 30<sup>0</sup>C'de azot altında uçurulduktan sonra viallere aktarılır ve kuruluğa kadar uçurulur. 100 µl etilasetat eklenerek rezidünün iyice çözünmesi sağlanır. Türevleme için 200 µl susuz trifloroasetik asit (TFAA anhidr) eklenerek 70 <sup>0</sup>C'lik su banyosunda yarım saat bırakılır. Su banyosundan alınan örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra azot altında 40 <sup>0</sup>C'de kuruluğa kadar uçurulur ve 100 µl toluen eklenerek, 15 dakika ultrasonik banyoda iyice çözünmesi sağlanır ve Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) ile analize hazır hale gelir.

##### **2.3.1. Kalibrasyon**

Kalibrasyon eğrisi siklofosfamid ve ifosfamide maruz kalmamış standard (boş) idrar örneklerine siklofosfamid (0, 0.2, 0.5, 0.6, 2, 4, 8 ,16 ve 20 ng/ml) ve internal standard olarak ifosfamidin taze hazırlanmış çözeltileri eklenerek hazırlandı. Siklofosfamid miktar tayini yapılacak örnek idrarlara

uygulanan aynı ekstraksiyon yöntemi uygulandı.

### **2.3.2. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile siklofosfamid analizi <sup>1</sup>**

Analiz HP-5M (çapraz bağlı metil siloksan) kapiler kolon (30m x 0.25 mm, film kalınlığı, 0.25 µm) ve HP 6890 GC-HP 5972 AMS GC-MS sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. GC-MS'in koşulları; başlangıçtaki enjektör ve fırın sıcaklığı 50<sup>0</sup>C'dir. 2 dakika sonra fırın sıcaklığı, dakikada 30<sup>0</sup>C artarak 200 <sup>0</sup>C'ye ve 80<sup>0</sup>C artışla 260<sup>0</sup>C'ye ulaşacak şekilde programlanmıştır. Taşıyıcı gaz olarak Helyum kullanıldı. Analiz için siklofosfamid ve ifosfamidin trifloroasetil türevlerinin alıkonma zamanlarını ve hem siklofosfamid hem de ifosfamide özgü m/z iyonlarını tayin etmek için, siklofosfamid ve ifosfamidin yüksek konsantrasyonları ayrı ayrı GC-MS'e tarama (Scan) modunda enjekte edildi. Siklofosfamid için m/z 307'nin, ifosfamid için m/z 150'nin spesifik olduğu tespit edildi. Bu defa 'Seçilmiş İyon İzleme' (SIM; Selected Ion Monitoring) modunda sadece 150 ve 307 iyonları girilerek daha duyarlı olarak pikler elde edildi. Türevlenmiş siklofosfamid için alıkonma zamanı 12.53, ifosfamid (internal standard) için ise 11.37 dakikadır. Teşhis limiti yaklaşık 0.1 ng/ml olarak saptanmıştır. Analizde miktar tayini için, pik yükseklikleri oranı kullanılmıştır.

### **3. Kanda DNA Analizi ve DNA Fragmentasyon Analizi**

#### **Spontan Kırık Oranı:**

Heparinli periferik kan örnekleri hücre kültürü için kullanıldı. Hücre kültürü için ortalama 10<sup>6</sup> hücre besiyerine (RPMI 1640, %20 fetal calf serum, %2 fitohemaglutinin, Penisilin/streptomisin 100IU/ml final konsantrasyon, %0.8 L-glutamin) ekildi.

#### **Çıkarım Protokolü:**

- 1-Hücre kültürü 72saat etüvde ( 37 <sup>0</sup>C ) inkübe edildi.
  - 2-Çıkarımdan bir saat önce Kolsisin (0,2 µg/ml final konsantrasyon) ekledi.
  - 3-900rpm'de 10 dk santüfuj edildi.
  - 4-Supernatan atılıp, 5 ml oda sıcaklığında hipotonik (0,075 M KCl) eklenip, yarım saat etüvde bekletildi.
  - 5- 900rpm'de 10 dk santüfuj edildi. Supernatan atılıp, 5 ml soğuk taze fiksatif (Metanol/ glacial asetik asit , 3/1)eklendi. Son işlem 3 kere tekrarlandı.
  - 6-Soğuk,ıslak ve temiz lama yayım yapıldı.
  - 7-%5 Giemsa ile boyandı.
- Her lamdan 50 metafaz sayılıp kromozom ve kromatit kırıkları değerlendirildi.

#### **DNA Fragmentasyonu:**

Apototic DNA Ladder Kit (Roche Cat No. 11 835 246 001) kullanılarak, EDTA'lı periferik kan

örneklerinde DNA fragmantasyonu değerlendirildi. Kit içinde bulunan, %30 apoptotik hücre içeren pozitif örnek referans alınarak fragmantasyon oranı saptandı.

## ANALİZ VE BULGULAR

**Tablo I. Hemşirelerin Tanıtıcı Özellikleri**

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	53	94,6
Erkek	3	5,4
<b>Eğitim Durumu</b>		
Sağlık Meslek Lisesi	14	25
Ön Lisans	29	51,8
Lisans	9	16,1
Yüksek Lisans	4	7,1
<b>Medeni Durumu</b>		
Evli	34	60,7
Bekar	22	39,3
<b>Toplam</b>	56	100,0

Tablo I'de görüldüğü gibi çalışmaya alınan hemşirelerin yaş ortalaması kontrol grubunda  $\bar{X}$ :34,96, çalışma grubunda ise  $\bar{X}$ :31'dir. Hemşirelerin %92,9'u kadın, %51,38'i ön lisans mezunu, %60,7'si ise evlidir. Hemşirelerin %82,1'i yıl ve üstü çalışma süresinde ve %30,4'ünün tıbbi onkoloji kliniğinde çalıştığı belirlenmiştir.

**Tablo II. Hemşirelerin Alışkanlıkları**

Alışkanlıklar	Kullanan		Kullanmayan	
	Sayı	%	Sayı	%
Alkol	14	25,0	42	75,0
Çay	54	96,4	2	3,6
Kahve	24	42,9	32	57,1
Sigara	38	67,9	18	32,2

Hemşirelerin alışkanlıkları incelendiğinde; %25'inin alkol, %96,4'ünün çay, %42,9'unun kahve, %67,9'unun sigara alışkanlığı olduğu tespit edilmiştir. Hemşirelerin %57,1'i beş yıl ve üstü sigara kullandıklarını ifade etmişlerdir (Tablo II).

Araştırmadan elde edilen ancak tabloda yer almayan bulgulara göre hemşirelerin gebelik öyküleri incelendiğinde; %51,8'inin gebelik öyküsünün olduğu, %30,4'ünün en az bir kez canlı doğum yaptığı, %12,5'inin düşük yaptığı, %1,8'inin ölü doğum yaptığı tespit edilmiştir. Hemşirelerin anomalili çocuğa sahip olmadıkları belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hemşirelerin %26,8'inin kronik hastalığının olduğu, %41,1'inin herhangi bir ilaç kullandığı, son bir ayda %26,8'inin röntgen çektiği, %16,1'inin aşı olduğu ve %35,7'sinin hastalık geçirdiği belirlenmiştir.

**Tablo III. Hemşirelerin Kemoterapi Hazırlama Sırasında Koruyucu Önlemleri Kullanma Durumları**

Koruyucu Önlemler	Kullanan		Kullanmayan	
	Sayı	%	Sayı	%
Eldiven	26	100,0	0	0,0
Maske	26	100,0	0	0,0
Gömlek	25	96,1	1	3,9
Gözlük	11	42,3	15	57,7
Kabin	26	100,0	0	0,0

Araştırmaya alınan hemşirelerin kemoterapi hazırlarken kullandıkları koruyucu önlemler incelendiğinde; tamamının maske ve eldiven, %96,1'inin gömlek, %42,3'ünün gözlük kullandığı belirlenmiştir. Kemoterapi hazırlama ortamı olarak, hemşirelerin tamamı kabin kullanmaktadır (Tablo III).

**Kanda MTX Düzeyi Sonuç Değerlendirmesi:** Laboratuvarımızda kullanılan Metotreksat için terapötik seviye >0.01umol/L olup metotreksat kullanmayan kişilerde sonuçların ölçülebilir düzeyde olmaması beklenir. Uygulama yapan personelin serum düzeyleri (0.06-0.1 umol/L arasında) hastaların 72.saati için belirlenen toksik düzeyin (0.1 umol/L) altında olmakla beraber, terapötik düzeylerde maruziyeti düşündürmektedir.

**İdrarda Siklofosfamid (SF) Düzeyleri Sonuç Değerlendirmesi:** 26 hemşirenin 4'ünün (% 15) idrarında siklofosfamid bulunduğu saptanmıştır. Hemşirelerin 22'sinde ise siklofosfamid tespit edilememiştir ya da teşhis limitinin altındadır (< 0.1 ng/ml).

**Tablo IV. İdrar SF düzeyleri açısından Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırma**

Çalışma grubu	İdrarda pozitif bulgu sayısı (%)	Ortalama SF düzeyi µg/24 saat (Min-Maks.)	Güvenlik önlemi alma durumu Kabin/Eldiven/Maske	Kaynak
Onkoloji hemşiresi	20/25 (% 80)	1.22 (0.02-9.14)	(%77)	Burgaz ve ark., 1999
Onkoloji hemşiresi	18/24 (% 75)	0.20 (0.01-2.12)	% 88 / % 100 / %75	Karahalil ve Akkoyunlu,2003
Onkoloji hemşiresi	4/26 (% 15)	0.18 (<0.01-4.64)	%100 /%100 /%100	Bu çalışmadaki sonuçlar

**Kanda DNA Analizi ve DNA Fragmantasyon Analizi Sonuç Değerlendirmesi:** Hemşirelerin tamamında DNA'da fragmantasyon saptanmamıştır. Araştırmaya alınan hemşirelerin kan örneklerinin kullanıldığı spontan hücre kültürü sonucunda %33,9'unda kromozom kırığı saptanmıştır. %12,5'inde ise hücre kültüründe üreme olmamıştır. Tekrarlanan hücre kültürleri sonucunda metafaz elde



edilememiştir. Çalışma yeni kan örnekleriyle bir kez daha tekrarlanacaktır. Kemoterapi hazırlama sırasındaki maruziyet ve genomik hasarlanma arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

## SONUÇLAR

- Çalışma ve kontrol grubu çalışma süreleri açısından karşılaştırıldığında; kontrol grubundaki hemşirelerin %93,3'ü, çalışma grubundaki hemşirelerin %69,2'si 6 yıl ve üstü mesleki deneyimi belirlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Hemşirelerin kişisel alışkanlıklarıyla kromozom kırığı karşılaştırıldığında; alkol kullanma alışkanlığı olan hemşirelerin %26,3'ünde, sigara içme alışkanlığı olan hemşirelerin %63,2'sinde, kahve içme alışkanlığı olan hemşirelerin %57,9'unda, çay içme alışkanlığı olan hemşirelerin %94,7'sinde kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin alkol, sigara, çay ve kahve kullanımı ile kromozom kırığı olma durumu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlama sırasında hemşirelerin tamamı kabin, maske ve eldiven kullandığı için kromozom kırığı açısından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Gömlek kullanmayan bir hemşirede kromozom kırığı tespit edilmemiştir. Gözlük kullanmayan hemşirelerin %21,4'ünde kromozom kırığı tespit edilmiştir. Gözlük ve gömlek kullanımı ile kromozom kırığı olma durumu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Çalışma grubuna alınan hemşirelerde %24 oranında, kontrol grubunda %54,2 oranında kromozom kırığı saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu kromozom kırığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Hemşirelerin hazırladığı antineoplastik ilaçlarla (endoksan, holoksan, mtx, 5-fu, ara-c vb.) kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Günde 6 ve üstünde kemoterapi hazırlayan hemşirelerde %30,8 oranında kromozom kırık oranı görülürken, günde bir kez hazırlayanlarda kromozom kırığı hiç görülmemiştir. Ancak istatistiksel açıdan fark önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Kronik hastalığı olan hemşirelerin %26,3'ünde kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin

kronik hastalığa sahip olma durumu ile kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

- İlaç kullanan hemşirelerin %36,8'inde kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin herhangi bir ilaç kullanma durumu ile kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Son bir ayda hastalık geçiren hemşirelerin %31,6'sında kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin son bir ayda hastalık geçirme durumu ile kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Son bir ayda röntgen çektiren ve aşı olan hemşirelerin %21,1'inde kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin son bir ayda röntgen çektirme ve aşı olma durumları ile kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Düşük yapan hemşirelerin %57,1'inde kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin düşük yapma durumlarıyla kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Araştırma kapsamına alınan hemşirelerde ölü doğum yapan bir hemşire belirlenmiş ve kromozom kırığı saptanmıştır. Hemşirelerin ölü doğum yapma durumlarıyla kromozom kırığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde adet düzensizliği %42,3 oranında, hazırlamayanlarda %23,3 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar adet düzensizliği açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde baş dönmesi %50 oranında, hazırlamayanlarda %16,7 tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar baş dönmesi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde bulantı %34,6 oranında, hazırlamayanlarda %16,7 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar bulantı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde kusma %11,5 oranında, hazırlamayanlarda hiç görülmemiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar kusma açısından istatistiksel olarak

karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde alerjik reaksiyonlar %26,9 oranında, hazırlamayanlarda %6,7 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar alerjik reaksiyonlar açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde uçuk %38,5 oranında, hazırlamayanlarda %20 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar uçuk açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde sık grip geçirme %50 oranında, hazırlamayanlarda %20 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar sık grip geçirme açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde halsizlik %88,5 oranında, hazırlamayanlarda %26,7 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar halsizlik açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde saç dökülmesi %50 oranında, hazırlamayanlarda %20 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar saç dökülmesi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde dikkatsizlik %65,4 oranında, hazırlamayanlarda %10 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar dikkatsizlik açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde baş ağrısı %88,5 oranında, hazırlamayanlarda %43,3 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar baş ağrısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde ağız yarası %42,3 oranında, hazırlamayanlarda %13,3 oranında tespit edilmiştir. Kemoterapi hazırlayanlarla hazırlamayanlar ağız yarası açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerde görülen tüm bu belirti ve bulgular bireylerin kendi tespitleridir, tıbbi tanı konmamıştır. Hemşirelerde görülen bu belirti ve bulgular ( baş dönmesi, ağız yarası, saç dökülmesi vb.) kromozom kırığı açısından istatistiksel olarak

karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Ancak sık grip geçirme ve halsizlik kromozom kırığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Halsizlik görülen hemşirelerin %22,6'sında kromozom kırığı saptanmış, %71'inde kromozom kırığı saptanmamıştır. Sık grip geçirenlerin %10,5'inde kromozom kırığı saptanmış, %68,4'ünde kromozom kırığı saptanmamıştır.

- İdrarda siklofosfamid maruziyeti olan hemşirelerin %50'sinde kromozom kırığı saptanmıştır. İdrarda siklofosfamid maruziyetiyle kromozom kırığı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
- İdrarda siklofosfamid maruziyeti ile hemşirelerde görülen belirti ve bulgular karşılaştırıldığında; baş dönmesi, bulantı ve halsizlik idrarda siklofosfamid maruziyeti olan hemşirelerin %75'inde, kusma, uçuk, saç dökülmesi, dikkatsizlik ve ağız yarası idrarda siklofosfamid maruziyeti olan hemşirelerin %50'sinde görülmüştür. (idrarda siklofosfamid maruziyeti 4 (%15) kişide belirlenmiştir.)
- Kemoterapi hazırlama sırasındaki maruziyet ve genomik hasarlanma arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

## ÖNERİLER

- Kemoterapi hazırlama ve uygulama sırasında kullanılmak üzere kemoterapi eldiveni, maskesi, koruyucu gözlüğü ve örtüsünün temin edilmesi durumunda ilaç maruziyetlerinin düşeceği düşünülmektedir.
- Kemoterapi hazırlayan hemşirelerin belirli aralıklarla rotasyonunun sağlanması önerilmektedir.
- Çok merkezli çalışmalar planlanarak çalışma grubunun sayısının artırılmasıyla daha anlamlı sonuçlar alınabilir.

## KAYNAKLAR

Burgaz, S., Karahalil, B., Bayrak, P., Taşkın, L., Yavuzaslan, F., Bökesoy, I., Anzion, R.B.M., Bos, R.P., Platin, N., Urinary Cyclophosphamide Excretion and Micronuclei Frequencies in Peripheral Lymphocytes and in Exfoliated Buccal Epithelial Cells of Nurses Handling Antineoplastics. Mutation Research, 439, s. 97-104, 1999.

Burgaz, S., Karahalil, B., Canlı, Z., Terzioğlu, F., Ançel, G., Anzion, R.B.M., Bos, R.P., Hüttner, E., Assessment of Genotoxic Damage in Nurses Occupationally Exposed to Antineoplastics by The Analysis of Chromosomal Aberrations. Human & Experimental Toxicology 21, s. 129-135, 2002.

Karahalil, B., Akkoyunlu, K. İ.: Determination of Urinary Cyclophosphamide in Oncology Nurses Handling Antineoplastic Drugs by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. FABAD J. Pharm. Sci. 28, s:125-130, 2003.

Labuhn, K., Valanis, B., Schoeny, R., Loveday, K., Vollmer, W., Nurses' and Pharmacist' Exposure to Antineoplastic Drugs: Findings From Industrial Hygiene Scans and Urine Mutagenicity Tests. Cancer Nursing, An International Journal For Cancer Care. Lippincott-Raven Publishers Volume 21 (2), s: 79-89, April 1998.

Pethran, A., Schierl, R., Karlheinz, H., Grimm, C. H., Boos, K.S., Nowak, D., Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy and Hospital Personel. Part I: Monitoring of Urinary Concentrations. Int. Arch. Occup. Environ Health 76, s: 5-10, 2003.

Rooney D.E., Czepulkowski B.H., Human Cytogenetics, a practical approach, 1986.

Schreiber, C., Radon, K., Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C. H., Boos, K.S., Nowak, D., Uptake of Antineoplastic Agents in Pharmacy and Hospital Personel. Part II: Study of Work-Related Risk Factors. Int. Arch. Occup. Environ Health 76, s: 11-16, 2003.

Sessink, P. J. M., Scholtes, M. M., Anzion, R. B. M., Bos, R. P.: Determination of Cyclophosphamide in Urine by Gas Chromatography-Mass-Spectrometry. J. Chromatog. Biomed. Appl. 616, s: 333-337, 1993.

T. C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi. Ankara, 2003.

## EK

**a) Mali Bilanço ve Açıklamaları:** Kanda MTX analizi için hizmet satın alınmıştır. DNA analizi ve idrarda siklofosfamid analizi için gereken kimyasal maddeler ve malzemeler satın alınmıştır.

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİNDE KEMOTERAPİ  
UYGULAMALARINDA YER ALAN HEMŞİRELERDE SİKLOFOSFAMİD VE  
METOTREKSAT İLAÇ MARUZİYETİNİN  
GENOM ÜZERİNE ETKİSİ**

**ARAŞTIRMACILAR:**

Uz. Hemşire E. Emel TÜRKBEY	Görevi: Hastane Başhemşiresi
Uz. Hemşire Meltem MATRAK	HİE Hemşiresi
Hülya KARABULUT	HİE Hemşiresi
Leyla PARLAK	Hemşire
Elmas SÜRMEİ	Hemşire
Prof. Dr. Sema BURGAZ	Eczacı
Doç. Dr. Bensus KARAHALİL	Eczacı
Uz. Dr. Nüket YÜRÜR KUTLAY	Doktor
Dilek ERKUTLU	Laborant
Uz. Dr. Esra ELMALI	Doktor
Uz. Dr. Şule Mine BAKANAY	Doktor