



**T.C. İSTANBUL T CARET
ÜNİVERSİTESİ**

FEN B LİMLERİ ENSTİTÜSÜ

** LA  ÜRETİM SEKTÖRÜNDE İ  SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ
RİSK DEĞERLENDİRME  ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA**

Fatma DEMİRCAN YILDIRIM

**Danışman
Prof.Dr. İsmail EKMEKÇİ**

**DOKTORA TEZİ
İ  SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ ANABİLİM DALI
İSTANBUL - 2021**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Fatma DEMİRCAN YILDIRIM tarafından hazırlanan "**İlaç Üretim Sektöründe İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirmesi Üzerine Bir Araştırma**"adlı tez çalışması 24/02/2021 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde başarı ile savunularak, İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı**'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. İsmail EKMEKÇİ
İstanbul Ticaret Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mustafa KÖKSAL
İstanbul Ticaret Üniversitesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Berk AYVAZ
İstanbul Ticaret Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehveş TARIM
Marmara Üniversitesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Özalp VAYVAY
Marmara Üniversitesi

Onay Tarihi: 15.03.2021

İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünün 15.03.2021 tarih ve 2021/308 numaralı Yönetim Kurulu Kararının 4. maddesi gereğince, ders yüklerini ve tez yükümlülüğünü yerine getirdiği belirlenen "Fatma DEMİRCAN YILDIRIM" (TC: 75040035688) adlı öğrencinin mezun olmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Necip ŞİMŞEK
Enstitü Müdürü

AKADEMİK VE ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

İstanbul Ticaret Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

15.03.2021

Fatma DEMİRCAN YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın Konusu.....	2
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
1.3. Araştırmanın Önemi.....	2
1.4. Araştırmanın Modeli.....	3
1.5. Yöntem.....	3
1.5.1. Sınırlılıklar	4
1.5.2. Varsayımlar	5
1.5.3. Kavramsal çerçeve.....	5
1.5.6. Veri toplama tekniği	5
1.5.7. Evren, örneklem ve örnekleme.....	6
1.6. İlaç Nedir	7
1.7. İlaç Geliştirme Aşamaları	8
1.8. İlaç Üretiminde Temiz Oda	9
1.8.1. Temiz oda tasarımı	9
1.9. İlaç Üretiminde Tehlike Kaynakları.....	11
1.9.1. Fiziksel risk etmenleri.....	12
1.9.2. Kimyasal risk etmenleri	12
1.9.3. Biyolojik risk etmenleri	13
1.9.4. Psikososyal risk etmenleri.....	13
1.9.5. Ergonomik risk etmenleri.....	13
1.10. İlaç Üretimi ve Mesleki Maruziyetler.....	14
1.11. İlaç Üretiminde İSG ve OSHA Standartları.....	15
1.12. Türkiye’de İlaç Sanayisi İSG İstatistikleri.....	16
1.13. Sonuç	18
2. LİTERATÜR ÖZETİ	19
2.1. Ölüm Oranı Araştırmaları	23
2.2. Hastalık Oranı Araştırmaları	25
2.2.1. Kanser	25
2.2.2. Karaciğer hastalıkları.....	27
2.2.3. Üreme sistemi bozuklukları	27
2.2.4. Endokrin sistem bozuklukları.....	29
2.2.5. Alerjik hastalıklar	30
2.2.5.1. Astım.....	30
2.2.5.2. Kontakt dermatit.....	32
2.3. Etkin Maddelere Maruziyetin Tespit Edilmesi.....	35
2.4. Sonuç	39
3. İLAÇ ÜRETİMİNDE ETKEN MADDE MARUZİYETİ	40
3.1. İlaç Sanayisinde Endüstriyel Hijyen.....	42

3.2. Etken Madde Nedir.....	43
3.3. Antineoplastik ve Tehlikeli İlaçlar	43
3.3.1. Antineoplastik ve tehlikeli ilaçlara maruziyet.....	44
3.4. Etken Madde Maruziyet Limitleri.....	45
3.5. Etken Madde Maruziyet Yolları.....	47
3.6. Etken Madde Maruziyetinin Çalışanlar Üzerindeki Etkileri.....	48
3.6.1. Akut etki.....	48
3.6.2. Kronik etki	49
3.7. Maruziyet İzlemi	49
3.7.1. Biyolojik izlem	50
3.7.2. Çevresel izlem	51
3.7.3. Biyolojik izlem vs çevresel izlem.....	52
3.8. Etken Maddelerin Sınıflandırılması	54
3.9. Etken Madde Maruziyet Kontrol Yöntemleri	55
3.9.1. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemi.....	57
3.9.2. Bant sistemi yöntemi.....	63
3.9.3. Modelleme tekniği yöntemi.....	64
3.9.4. Kabul edilebilir günlük mesleki maruziyet limitiyöntemi.....	65
3.9.5. Trafik ışığı modeli yöntemi	69
3.9.6. Maruziyet limiti yöntemleri vs Maruziyet bandı yöntemleri	71
3.9.6.1. Maruziyet limiti yöntemleri	71
3.9.6.2. Maruziyet bandı yöntemleri	72
3.10. Etken Madde Maruziyetinin Önlenmesinde Uluslar Arası Firmaların Yaklaşımları.....	74
3.11. İlaç Üretiminde Güvenli Çalışma ve Kontrol Hiyerarşisi.....	74
3.11.1. Bertaraf etme.....	78
3.11.2. İkame etme	78
3.11.3. Mühendislik kontrolleri	79
3.11.4. İdari kontroller	82
3.11.5. Kişisel koruyucu donanım kullanımı	85
3.12. Aksitinib Etken Maddesi ve Özellikleri.....	86
3.12.1. Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu	87
3.13. Sonuç	88
4. YÖNTEM	90
4.1. Kromatografi.....	90
4.2. Analitik Yöntem.....	93
4.2.1. Kimyasal ve reaktif maddeler.....	93
4.2.2. Çözeltilerin hazırlanışı.....	93
4.2.3. Sistem uygunluk.....	94
4.2.4. İşlem ve hesaplama.....	94
4.3. Analitik Yöntem Validasyonu	95
4.3.1. Spesifiklik.....	96
4.3.2. Dedeksiyon limiti ve Kanstitasyon limitinin belirlenmesi.....	97
4.3.3. Lineerlik.....	98
4.3.4. Doğruluk.....	99
4.3.5. Kesinlik.....	102
4.3.5.1. Enjeksiyon tekrarlanabilirliği.....	102
4.3.5.2. Ara kesinlik.....	103
4.3.6. Güvenilirlik.....	104

4.3.6.1. Çözelti stabilitesi.....	104
4.3.6.2. Küçük değişiklikler.....	104
4.4. Ortam Ölçümü.....	105
4.5. Yüzey Kontaminasyonu Yöntemi.....	107
4.6. Çalışma Tasarımı.....	109
4.6.1. İzlem zamanı, sıklığı ve süresi.....	110
4.6.2. Ekipman ve prosesler.....	110
4.6.3. Minimum izlem lokasyonu sayısı ve örneklem noktalarının belirlenmesi.....	112
4.7. Firma Bilgileri.....	114
4.8. Aksitinib 5mg Film Tablet Formülasyonu ve Üretim Yöntemi.....	115
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	116
5.1. Analitik Yöntem Validasyonu Sonuçları.....	116
5.2. Potansiyel Etken Madde Maruziyet Riski Yüzey Kontaminasyon Sonuçları.....	120
5.3. Çevresel İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Tartışma.....	127
5.4. Çevresel İzlem Sonuçlarının Biyolojik İzlem Sonuçları ile Karşılaştırılması.....	134
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	136
6.1. Maruziyet Önleme Stratejisi.....	138
6.1.1. Tehlikelerin değerlendirilmesi.....	139
6.1.2. Nitel risk değerlendirmesi.....	140
6.1.3. Nicel risk değerlendirmesi.....	141
6.2. Maruziyet Kontrolü ve Risk Yönetimi.....	142
6.3. Sonuç ve Öneriler.....	143
6.4. Gelecek Çalışmalara Öneriler.....	145
KAYNAKLAR.....	147
EKLER.....	161
EK A. Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Pfizer).....	161
EK B. Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Sigma-Aldrich).....	170
ÖZGEÇMİŞ.....	178

ÖZET

Doktora Tezi

İLAÇ ÜRETİM SEKTÖRÜNDE İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

Fatma DEMİRCAN YILDIRIM

**İstanbul Ticaret Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. İsmail EKMEKÇİ
2021, 178 sayfa**

İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi (OSHA) ve Avrupa Parlamentosu (AP)'nın, başta üreme sistemi olmak üzere kanserojen, mutajen veya toksik etkiler sahip maddelerle çalışan işçiler üzerinde maruziyetin izlenmesini tavsiye etmesine rağmen, dünyada yaklaşık 11 milyon işçi, tehlikeli ilaçlara veya toksik metabolitlerine maruz kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ilaç endüstrisi çalışanları arasında aktif farmasötik bileşenlere maruziyeti belirlemek ve aynı zamanda iyi üretim uygulamalarına (GMP) uygun olarak etken madde maruziyetinin doğru bir şekilde izlenmesini, değerlendirilmesini ve kontrolünü destekleyen bir metodoloji geliştirmektir. Pilot çalışma, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayınlanan "Aseptik İşlemler ile Üretilen Steril İlaç Ürünleri - Güncel İyi Üretim Uygulamaları" kılavuzuna uygun olarak tasarlanmıştır. Örnekler, "Temizleme İşlemlerinin Doğrulanması (7/93)" kılavuzunda önerilen swab tekniği ile toplanmış, minimum lokasyon adedi ($N_L = 9$) ve örnekleme sayısı ($N_{L(T)} = 63$), Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) tarafından yayınlanan ISO 14644-1: 2015 "Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Alanlar" standardına göre belirlenmiştir. Numuneler, ultra yüksek performanslı kromatografi (U-HPLC) sisteminde Uluslararası Uyum Komitesi (ICH) tarafından yayınlanan "Q7A, Aktif Farmasötik Bileşenler için İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzu"na göre geliştirilen ve doğrulanmış analitik yöntem ile analiz edilmiştir. Kullanılan yöntemin düşük kantitasyon limiti (17 ng/ml), düşük seviyelerdeki maruziyetin belirlenebilmesini sağlamıştır. Toplanan 63 örneğin 43'ünde (%68.3) kontaminasyon tespit edilirken, 20'sinde (%31.7) kontaminasyon tespit edilememiştir. 0 ile 15000 ng/cm² aralığında değişen yüzey kontaminasyon sonucu ile çalışma ortamında API maruziyet riskinin >2 g olduğu değerlendirilmektedir. 10 ng/cm² seviyesini kantitatif açıdan yasaklayıcı risk seviyesi olarak kabul edilmesi gerektiğini öne süren araştırmalar ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, objektif ve bilimsel olarak tehlikenin büyüklüğü açıkça gösterilmekte ve kanıtlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: çevresel izlem, etken madde maruziyet tespiti ve kontrolü, ilaç endüstrisinde iş sağlığı ve güvenliği, ilaç endüstrisinde ortam ölçümü, ilaç endüstrisinde risk değerlendirme, temiz odada antineoplastik ve diğer tehlikeli ilaçlara maruziyet, yüzey kontaminasyonu.

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

A RESEARCH ON OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY RISK ASSESSMENT IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION SECTOR

Fatma DEMIRCAN YILDIRIM

**Istanbul Commerce University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Occupational Health and Safety**

**Supervisor: Prof. Dr. Ismail EKMEKCI
2021, 178 pages**

About 11 million workers in the world are potentially exposed to hazardous drugs or their toxic metabolites over a long period of time despite the fact that both the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) and the European Parliament (EP) recommend monitoring of exposure among workers dealing with substances which have carcinogenic, mutagenic or toxic effects on the body especially on the reproductive system. The objective of this study is to determine exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs) among pharmaceutical industry workers, and to develop a methodology which promotes the accurate monitoring, evaluation and control of exposure to APIs, also in compliance with good manufacturing practice (GMP). The pilot study was designed in accordance with “Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice,” issued by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The samples were collected with the swab technique which was recommended in the “Validation of Cleaning Processes (7/93)” guideline. The minimum numbers of locations ($N_L = 9$) and sampling points ($N_{L(T)} = 63$) were determined in accordance to ISO 14644-1:2015 “Cleanrooms and Associated Controlled Environments” issued by the International Organization for Standardization (ISO). The samples were analyzed using an ultra high performance liquid chromatography (U-HPLC) system, with an analytical method which was developed and validated in accordance to “Q7A, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients” issued by the International Council for Harmonization (ICH). The low limit of quantification of the method (17ng/ml) enables the determination of exposure at low concentrations. While contamination was detected in 43 (68.3%) of the 63 samples collected, 20 (31.7%) could not be detected. When the environmental monitoring results ranged in 0–15000 ng/cm² assessed, the risk of exposure to API was considered to be >2 g. When compared to the researches which suggest that 10 ng/cm² should be considered the prohibitory risk level in quantitative terms, the results clearly prove and reveal the magnitude of the hazard, objectively and scientifically.

Keywords: controlling exposure to active pharmaceutical ingredients, environmental monitoring, exposure to antineoplastic drugs in clean rooms, occupational health and safety in the pharmaceutical industry, risk assessment in the pharmaceutical industry, work environment measurement in the pharmaceutical industry.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Prof.Dr. İsmail EKMEKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimi hazırlama sürecimde değerli yorum ve yönlendirmeleri ile yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Özalp VAYVAY ve Doç. Dr. Berk AYVAZ'a teşekkür ederim.

Araştırmanın uygulama kısmında desteklerini esirgemeyen firma ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Fatma DEMİRCAN YILDIRIM
İSTANBUL, 2021

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. İlaç gelişim aşamaları	8
Şekil 3.1. Tehlike kontrol hiyerarşisi	78
Şekil 3.2. Glove bag ve glove box örnekleri	80
Şekil 3.3. Dikey akışlı kabinler/ Lokal havalandırma örnekleri.....	81
Şekil 3.4. Axitinib etken maddesinin kimyasal yapısı	87
Şekil 4.1. Kromatografik sistem çalışma prensibi	91
Şekil 4.2. Kromatogram örneği	92
Şekil 4.3. Lineerlik grafiği	99
Şekil 4.4. Swab numunesi alma tekniği	108
Şekil 4.5. Temiz oda yerleşim planı.....	111
Şekil 4.6. Risk çemberi ve örneklem noktaları.....	113
Şekil 5.1. Standart çözelti kromatogramı	118
Şekil 5.2. Test çözeltisi kromatogramı.....	119
Şekil 5.3. Standart ve test çözeltileri absorbands özet tablosu	121
Şekil 6.1. Risk yönetimi akış şeması	143
Şekil A.1. Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Pfizer)	161
Şekil B.1. Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Sigma-Aldrich)	170

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. 2013-2019 yılları arasında Türkiye’de İSG istatistikleri	17
Çizelge 2.1. Ölüm oranı ile çalışmaları.....	23
Çizelge 2.2. Kanseri ile ilgili çalışmalar	26
Çizelge 2.3. Karaciğer hastalıkları ile ilgili çalışmalar	27
Çizelge 2.4. Üreme sistemi hastalıkları ile ilgili çalışmalar	28
Çizelge 2.5. Adrenokortikal baskılama ile ilgili çalışmalar	29
Çizelge 2.6. Mesleki astım ile ilgili çalışmalar	30
Çizelge 2.7. Kontakt dermatit ile ilgili çalışmalar	32
Çizelge 2.8. Çevresel izlem yöntemi ile antineoplastik ilaç kontaminasyonun incelendiği çalışmalar	37
Çizelge 3.1. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemine göre etken madde sınıflandırması.....	58
Çizelge 3.2. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemine göre İSG kontrol ve önlemleri.....	59
Çizelge 3.3. Bant sistemine göre etken madde sınıflandırma ve kontrol yöntemleri.....	63
Çizelge 3.4. Modelleme tekniği yöntemine göre kontrol faktörleri	65
Çizelge 3.5. Kabul edilebilir günlük mesleki maruziyet yüzey limiti yöntemine göre etken maddenin sınıflandırması	68
Çizelge 3.6. Etken madde sınıfını değiştirmek için değerlendirilebilecek parametreler	68
Çizelge 3.7. Siklofosfamid için elde edilen biyolojik ve çevresel kontaminasyon referans değerleri.....	69
Çizelge 3.8. Farklı antineoplastik etken maddeler için Hollanda hastanelerinde elde edilen çevresel kontaminasyon sonuçları ..	70
Çizelge 3.9. Farklı ülkelerde bulunan hastanelerde Siklofosfamid için elde edilen çevresel kontaminasyon sonuçları.....	70
Çizelge 3.10. Pfizer firmasında uygulanan mesleki maruziyet bantları	75
Çizelge 3.11. Pfizer firmasında uygulanan mesleki maruziyet limitleri.....	76
Çizelge 4.1. Gradient program	93
Çizelge 4.2. Seçicilik	97
Çizelge 4.3. LOD ve LOQ.....	98
Çizelge 4.4. Lineerlik	98
Çizelge 4.5. Doğruluk çalışması-1 (Plakadan geri kazanım)	101
Çizelge 4.6. Doğruluk çalışması-2 (Swabtan geri kazanım)	101
Çizelge 4.7. Enjeksiyon tekrarlanabilirliği.....	102
Çizelge 4.8. Ara kesinlik	103
Çizelge 4.9. Standart çözelti stabilitesi	104
Çizelge 4.10. Test çözeltisi stabilitesi.....	104
Çizelge 4.11. Küçük değişiklikler	105
Çizelge 4.12. Aksitinib 5mg film tablet formülü.....	115
Çizelge 5.1. Analitik yöntem validasyon sonuçları	117
Çizelge 5.2. Tartım cihazı ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları	124
Çizelge 5.3. Elek ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları.....	124
Çizelge 5.4. Karıştırıcı ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları	124
Çizelge 5.5. Tablet baskı makinası ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları	125

Çizelge 5.6.	Film kaplama makinası ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları	125
Çizelge 5.7.	Blisterleme makinası ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları	125
Çizelge 5.8.	Diğer lokasyonların yüzey kontaminasyon sonuçları.....	126
Çizelge 5.9.	Eczacı KKD kontaminasyon sonuçları.....	126
Çizelge 5.10.	Üretim mühendisKKD kontaminasyon sonuçları	126
Çizelge 5.11.	Üretim operatörü KKD kontaminasyon sonuçları	127
Çizelge 5.12.	Koridor zemini yüzey kontaminasyon sonuçları.....	127
Çizelge 5.13.	Belirlenen lokasyon (N_{L1}) ve noktalarda çevresel izlem sonuçları	128
Çizelge 5.14.	Risk çemberlerinde toplam potansiyel maruziyet riskinin değerlendirilmesi.....	130
Çizelge 5.15.	Belirlenen lokasyon (N_{L2}) ve noktalarda çevresel izlem sonuçları	131
Çizelge 5.16.	Belirlenen lokasyonlarda ortalama çevresel izlem sonuçları (N_L)	132
Çizelge 5.17.	Çalışanların KKD'lerinde çevresel izlem sonuçları	132
Çizelge 5.18.	Koridor zemininde çevresel izlem sonucu	133

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Alan
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists; Amerikan Kamu Endüstriyel Hijyenistler Topluluğu
ADE	Günlük kabul edilebilir maruziyet limiti
AP	Avrupa Parlamentosu
API	Active Pharmaceutical Ingredien; aktif ilaç içeriği; İlaç etken maddesi
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee; Aktif ilaç içerikleri komitesi
Ar-Ge	Araştırma ve Geliştirme
ASHP	American Society of Health System Pharmacists; Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği
A _s	Standart çözeltisinden elde edilen Axitinib alanı
ASL	Kabul edilebilir günlük maruziyet yüzey limiti
A _t	Test çözeltisinden elde edilen Axitinib alanı
BEH	Ethylen Bridged Hybrid; Etilen köprülü hibrit
BLS	Bureau of Labor Statistics; Çalışma İstatistikleri Bürosu
BM	Birleşmiş Milletler
BSS	Bağıl Standart Sapma; Relative Standard Deviation
BW	Vücut ağırlığı
C	Tahmin edilen maruziyet seviyesi
CAS	Chemical Abstract Service; Kimyasal kuramlar servisi
CETDG	United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods; Tehlikeli Maddelerin Taşınması Konusunda Uzmanlar Komitesi
CFR	Code of Federal Regulations; Federal Yönetmelikler Kanunu
CP	Cis-platin
dBA	Desibel
DES	Dietilstilbestrol
d _{gv}	Genel havalandırmanın seyreltici etkisi
DMF	Dimetilformamid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization, WHO
EBN	European Biosafety Network; Avrupa Biyogüvenlik Ağı
ECA	Exposure control approach; maruziyet kontrol yaklaşımı
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations; Avrupa İlaç Endüstrileri ve Birlikleri Federasyonu
EPA	Environmental Protection Agency; Çevreyi Koruma Ajansı
FDA	U.S Food and Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GHS	Globally Harmonized System; Küresel Uyum Sistemi
GK	Geri kazanım
GMP	Good Manufacturing Practices; İyi Üretim Uygulamaları
G20	Group of 20; 20 Grubu
h	Maddenin alınma şekli
HEPA	High Efficiency Particulate Air; Yüksek Etkinlikte Partikül Yakalayıcı
HPLC	High Performance Liquid Chromatography; Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

HRMS/MS	Mass Spectroscopy; Kütle Spektroskopisi
IARC	International Agency for Research on Cancer; Kanser Araştırmaları Ajansı
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; Uluslararası İnsan Kullanımı için İlaçlar için Teknik Gereksinimlerin Uyumlaştırılması Konseyi
IFO	Ifosfamid
ILO	International Labour Organisation; Uluslararası Çalışam Örgütü
IOHA	International Occupational Hygiene Association; Uluslar arası Mesleki Güvenlik Derneği
ISO	International Organization for Standardization; Uluslar arası Standartlar Teşkilatı
İSG	İş Sağlığı ve Güvenliği
İSGGM	İş Sağlığı ve Güvenliği Müdürlüğü
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association; Japonya İlaç Üreticileri Birliği
KKD	Kişisel Koruyucu Donanım
LOAEL	Maruziyet gözlenen en düşük limit
LOD	Limit of Detection; tespit limiti
LOQ	Limit of Quantification; ölçüm limiti
MSDS	Material Safety Data Sheet; Malzeme Güvenlik Bilgi Formu
NA	Mevcut değil
NCBI	National Center for Biotechnology Information; Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi
NIOSH	National Institute of Occupational Health and Safety; Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü
N_L	Örneklem lokasyon sayısı (N_{L1} ; N_{L2})
$N_{Ln(n)}$	Belirlenen lokasyondaki örneklem noktası
$N_{L(T)}$	Toplam numune sayısı
NLM	National Library of Medicine; Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi
NOAEL	Ters etki gözlenmeyen en düşük maruziyet limiti
O	Risk çemberi merkezi
OEB	Occupational Exposure Band; Mesleki maruziyet bandı
OEL	Occupational Exposure Limiti; Mesleki maruziyet limiti
OECD	Organisation for Economic and Co-operation and Development; Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
OIC	Organisation of Islamic Cooperation; İslam İşbirliği Örgütü
OHC	Occupational Hazard Category; Mesleki Tehlike Kategorisi
OHSNET	Occupational Safety and Health Network; İş Güvenliği ve Sağlığı Ağı
OSHA	Occupational Health and Safety Administration; Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
P	Standardın potensi
PEL	Permissible Exposure Limits; izin verilen maruziyet limitleri
pH	Power of Hydrogen
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America; Amerika İlaç Üreticileri ve Araştırmacıları Birliği
PIC\S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme; Farmasötik Denetim İşbirliği Konvansiyonu
pKa	Asitlik sabiti

PTFE	Politetrafloroetilen, Teflon
r	Korelasyon katsayısı
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals; Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması
REL	Recommended Exposure Levels; tavsiye edilen maruziyet limitleri
SA	Etken madde ile temas etme yüzeyi
Si	Standartın su içeriği
SOP	Standart Operasyon Prosedürü
t_e	Kaynağın etkin olduğu kısmi zaman
TLV	Threshold Limit Values; eşik limit değerleri
TWA	Time Weighted Average; Zaman ağırlıklı ortalama
UF	Belirsizlik faktörü
ULPA	Ultra Low Penetration Air; Ultra Düşük Partikül Havası
U-HPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography; Ultra Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
US	Birleşik Devletler
USP	United States Pharmacopeia; Amerikan Farmakopesi
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor; Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü
VOC	Volatile Organic Compound; Uçucu organik bileşik
WHO	World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü
W_s	Standart tartımı (mg)
α	kritik etkinin gözlemlendiği uygulama yolu için biyoyararlanım ayar faktörü
ϵ_i	Kontaminantın gerçek özellikleri
ϵ_p	Geçici veya pasif emisyon
η_{lv}	Lokal kontrollerin etkinliği
η_{ppe}	Havalandırma sisteminin etkinliği

1. GİRİŞ

Farmasötik sanayi başta ilaç satışları, çalışan sayısı ve gayrisafi yurtiçi hasıla olmak üzere dinamik ve sürekli büyüyen bir sektördür. Ayrıca her hangi bir ambargo veya epidemik saldırı karşısında da milli bir ilaç sanayisine sahip olmak stratejik öneme sahiptir. Yoğun araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) süreçleri ve katma değerinin yüksek oluşu da sektörün diğer özelliklerindendir.

İlaç sanayisi; şirketlerin, kanun yapıcıların ve araştırmacıların ürünlerin güvenliği ile son kullanıcı ve çevre üzerindeki etkilerine odaklandıkları bir sanayi dalıdır. Bununla beraber Ar-Ge aşamasından başlayarak paketleme işlemine kadar tüm çalışanların kimyasal maddelere ve farmasötik içeriklere maruziyet riski söz konusudur. Fakat sektördeki diğer İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) sorunlarının yanında “etken maddelere maruziyet riski” konusuna yeteri kadar önem verilmemektedir. İlaç üretimi dikkatlice korunan steril bir çalışma ortamı gerektirmekte ve çalışanlara beyaz önlükler giydirilerek görüntü tamamlanmakla birlikte (Turshen, 1978), ilaç üreticilerini etken madde maruziyetini bertaraf etmeyi zorunlu kılacak bir kanun, standart veya regülasyon yoktur. Turshen’in yaptığı bu çalışma “ilaç üretimi çalışanlarının potansiyel etken madde maruziyeti” alanında ilk çalışmalardandır. Sonrasında yapılan çalışmalar ve yaşanan bazı olumsuz vakalar ile birlikte “etken madde maruziyeti” terimi kılavuzlarda daha sık geçmeye başlamıştır. Fakat hala bu maruziyetlerin ne şekilde değerlendirilip, ölçülmesi gerektiği konusunda bir standart bir ayırım yoktur (Power ve Coyne, 2018). İlaç üreticileri kendi inisiyatifleri doğrultusunda bu çalışmaları isterlerse, kendilerinin belirlediği yöntem, standart, kriter ve limitlere göre yapmaktadırlar.

Bu tezde ilaç üretiminde İSG tehlike ve riskleri, uygulamalar, etken madde maruziyeti, etken madde sınıflandırma ve kontrol yöntemleri, risk değerlendirmesi, ortam kontrolü ve ölçüm yöntemleri araştırılmış, uygulama olarak da sitotoksik (antineoplastik) bir madde olan “Aksitinib” etken maddesinin potansiyel maruziyet riski çevresel izlem yöntemi ile nitel ve nicel olarak değerlendirilmiştir.

Özetle, ilaç üretiminde İSG, potansiyel etken madde maruziyeti, risk değerlendirmesi ve etken madde maruziyetinin çevresel izlem yöntemi kullanılarak tespit edilmesi, önlenmesi ve alınması gereken aksiyonlar konusunda başta ilaç sanayisi çalışanları olmak üzere,araştırmacılar, İSG profesyonelleri, literatür, ilaç üreticileri, sektör ve düzenleyici kurumlar için kapsayıcı ve aydınlatıcı bir çalışma olmasına gayret edilmiştir.

1.1. Araştırmanın Konusu

Bu tezde ilaç üretiminde etken madde maruziyeti başta olmak üzere İSG açısından çalışanlar için tehlikeleri tanımlama, bertaraf etme ve farmasötik ürünlerin üretilmesi esnasında çalışanlarda potansiyel etken madde maruziyetinin nitel ve nicel risk değerlendirmesi konuları araştırılmıştır. Bunun için kanser hastalığı tedavisinde kullanılan ve içeriğinde “Axitinib” isimli etken madde bulunan ilaç üretim faaliyetleri İSG uygulamaları açısından takip edilmiştir.

1.2. Araştırmanın Amacı

İlaç üretiminde İSG tehlikelerini belirleyerek, birincil derecede tehlike kaynağı olan ilaç etken maddesi maruziyeti ile ilgili teorik bilgi vermek, nitel risk değerlendirmesinin yanında nicel risk değerlendirmesi de yaparak meslek hastalıklarının tespit edilebilmesi için veri sağlamaktır.

1.3. Araştırmanın Önemi

İSG uygulamalarının her geçen gün daha sistematik bir şekilde uygulanması neticesinde ilaç üretiminde de iş kazalarının önlenmesi ve meslek hastalıklarının tespit edilerek, tehlikelerin bertaraf edilmesi açısından önemli kazanımlar elde edilmiştir. Fakat tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de ilaç üretimi çalışanlarında etken madde maruziyeti neticesinde ortaya çıkan mesleki maruziyetlerin hala tespit edilemediği görülmektedir. Bunun başlıca sebebi meslek hastalıklarının yıllar sonra ortaya çıkması ve teşhisi için gerekli olan verilerin ilaç üreticileri tarafından sağlanmaması, araştırmaların yetersiz oluşu ve düzenleyici kuralların olmamasıdır.

Araştırma, swab tekniği ile yüzey kontaminasyonunun değerlendirilmesi için analitik yöntem validasyon protokolü sağlamakla birlikte; ilaç üretiminde etken madde maruziyetini değerlendirerek tehlikelerin bertaraf edilebilmesi için potansiyel maruziyet riskini nicel olarak değerlendirir ve başta ilaç üretimi çalışanları olmak üzere literatür, İSG profesyonelleri, ilaç üreticileri ve düzenleyici kurumlar için önemli bir kaynak sağlar.

1.4. Araştırmanın Modeli

Araştırma karma bir modelde oluşturulmuştur:

- 1- Tekil tarama modeli: Araştırmacı ilgili firmayı yürüttüğü faaliyetler sırasında İSG saha gözetimi yaparak anlık ve nitel olarak değerlendirmiştir.
- 2- Rotasyon modeli: Yarı deneme modelinin bir çeşidi olan rotasyon modelinde, üretim sırasında çeşitli yüzeylerde etken madde miktarı birden çok ekipman, işlem, sıra dahilinde yansız bir şekilde ölçülmesi sağlanmıştır. Etken maddenin üretim yönteminde belirtildiği şekilde ilerleyişi takip edilerek her bir adımda elde edilen sonuçlar önce kendi içinde sonrasında bütünün bir parçası olarak değerlendirilmiştir.

1.5. Yöntem

Araştırmada, ilaç üretiminde İyi Üretim Uygulamalarının (Good Manufacturing Practices, GMP) gerektirdiği bir işlem olan ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi'nin (The United States Food and Drug Administration, FDA) de temizlik prosedürlerinin validasyonu için önerdiği bir çevresel izlem yöntemi olan sürüntü (swab) tekniği ile numuneler toplanmış, analizleri ise kromatografi yöntemi ile ultra yüksek performans sıvı kromatografisi (Ultra High Pressure Liquid Chromatography, U-HPLC) cihazında Uluslar arası Harmonizasyon Komitesi'nin (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals, ICH) temizlik prosedürlerinin validasyonu için belirlediği teknik gerekliliklere uygun olarak geliştirilen bir analitik yöntem ile yapılmıştır.

Literatür ve sektördeki uygulamalar incelendiğinde gerçekleşmiş maruziyetin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin daha çok hastanelerin onkoloji birimlerinde çalışan sağlık çalışanları üzerinde biyolojik izlem ile; maruziyet riskinin ise çalışma ortamı havasından veya yüzeylerinden alınan numuneleri ile değerlendirildiği görülmüştür.

Araştırmada kullanılan analitik yöntem henüz hiçbir etken maddenin yüzeylerdeki kontaminasyonunu değerlendirmek için kullanılmamış olup literatürde ilktir. Ayrıca yöntem sıvı kromatografisinin yanında daha hassas analizlerde tercih edilen kütle spektroskopisi ile de kullanılabilecek şekilde geliştirilmiş olup aynı anda 7 farklı etken maddenin (Gefitinib, Imatinib, Dasatinib, Axitinib, Erlotinib, Nilotinib ve Sorafenib) tespit ve analizlerinde kullanılabilir.

Bu araştırmada yöntem olarak, literatürde sağlık çalışanlarının etken madde maruziyeti riski ve meslek hastalıkları açısından etkilerinin karşılaştırılabileceği veri olması sebebiyle çevresel izlem yöntemi ve swab tekniği tercih edilmiştir.

1.5.1. Sınırlılıklar

Araştırmanın kısıtları aşağıda belirtildiği gibidir:

- 1- Araştırma sonucunda elde edilebilecek sonuçların firma aleyhine bir durum oluşturma ihtimali sebebiyle firmalar bu ölçümlerin yapılmasına olumlu yaklaşmamaktadır.
- 2- Araştırmada kullanılan analitik yöntem aynı firmanın Ar-Ge laboratuvarında araştırmacının kendisi tarafından uluslar arası gereklilikleri karşılayacak şekilde geliştirilmiş ve valide edilmiştir.
- 3- GMP ve firmanın İSG politikaları gereği aynı etken maddenin farklı zamanlarda yapılan üretimi ve farklı etken maddeler ile yapılan üretimler gözlemlenememiştir.
- 4- Temiz oda filtrelerinden de numune alınarak değerlendirme yapılmasına firma onay vermemiştir.
- 5- İSG değerlendirmeleri araştırmacının gözlemleri ve firma yetkilileri ile yapılan görüşmelerde elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

1.5.2. Varsayımlar

Etken madde ve toz karışımının havadan ağır olması sebebiyle uçuşan tüm tozun yüzeylerde biriktiği varsayılmış, havalandırma sistemi ile ortamdan uzaklaştırılan madde miktarı ihmal edilmiştir.

1.5.3. Kavramsal çerçeve

Pek çok biyolojik ve kimyasal madde keşfedilip geliştirilmekte ve farmasötik sanayide kullanılmaktadır. Diğer sanayi dalları çoğunlukla benzer üretim prosesleri ile benzer üretim prosedürlerini uygularken, farmasötik sanayide büyük çeşitlilik, daha küçük ölçekler ve özel uygulamalar mevcuttur. Bu açıdan ilaç sanayisi genel İSG uygulamaları açısından diğer sektörler ile benzerlikler gösterirken, kendine özel tehlikelere sahiptir. Diğer taraftan ilaç sanayisi kural ve gerekliliklerin uygulanmasının zorunlu olduğu bir dal olması sebebiyle İSG kurallarına uyumun daha kolay sağlandığı bir sektördür. Fakat yasal bir zorunluluk olmaması sebebiyle etken madde maruziyeti ile ilgili bir çalışma yapılmamaktadır. Oysaki farmasötik aktiviteye sahip tedavi niteliğinde olan etken maddelerin üretiminin öncelikli olduğu sanayide bu maddelerin çalışanlar üzerinde toksik etkisi vardır. Bu sebeple kalite kontrol, üretim ve Ar-Ge aşamalarında uygun ölçüm yöntemleri ile endüstriyel kimyasal ve ilaç etken maddelerinin zararlı etkilerinden çalışanların korunduğundan emin olunmalıdır.

Bu çalışmada çalışma ortamı yüzeylerinden çevresel izlem yöntemi ile toplanan numuneler, kromatografik bir sistemde ICH'e uygun olarak geliştirilip valide edilen analitik yöntem ile analiz edilerek çalışanlar için maruziyet riski oluşturabilecek etken madde miktarı nicel olarak belirlenmiştir.

1.5.4. Veri toplama tekniği

Araştırmada yararlanmak üzere ilgili literatür incelenerek konu ile ilgili kaynaklar taranmıştır. Ancak sektörde etken madde maruziyeti, maruziyet ölçümleri, maruziyetin sağlık üzerindeki sonuçları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Türkiye'de ilaç sektöründe etken madde maruziyeti ile ilgili çalışma bulunmamakta,

sadece bir kamu hastanesinin onkoloji bölümünde çalışan hemşireler üzerinde biyolojik izlem yapılarak maruziyetin sonuçlarının araştırıldığı bir çalışma mevcuttur.

Araştırma verileri daha önce toplanmamakla birlikte ilk defa söz konusu çalışma için toplanmış ve birincil veri olarak nitelendirilmiştir. Diğer taraftan görüşme ve gözlem yolu ile saha denetimi yapılarak nitel veriler elde edilmiş, üretim ortamından numuneler alınarak deneysel çalışmalar ile nicel sonuçlara ulaşılmıştır. Etken madde ve toz karışımının havadan daha ağır olması ve düşük uçuculuk (Kiffmeyer vd., 2002) sebebiyle potansiyel etken madde maruziyeti değerlendirilmesinde ortam ölçümü olarak yüzey kontaminasyonu yöntemi tercih edilmiştir.

1.5.5. Evren, örneklem ve örnekleme

Araştırmanın evrenini, ilaç üretimi yapılan tesisler oluşturur. Araştırmanın örneklemini ise Türkiye’de ilaç üretimi yapılan bir tesiste yer alan temizodadır. Literatür ve standartlarda yüzey kontaminasyonu için lokasyon, izlem zamanı, süresi ve sıklığı ile ilgili spesifik bilgi verilmemektedir. Bunun öncelikli nedeni her bir ilaç için farklı üretim yöntemi ve ekipmanların kullanılmasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesidir. Örneklem lokasyonu sayısının belirlenmesinde “ISO 14644-1: 2015, Temiz odalar ve bunlarla ilgili kontrollü ortamlar” standardı kullanılmıştır. Bu standarda göre potansiyel riske göre minimum örneklem lokasyonu sayısı, yeri ve zamanı vb. tespit edilmiştir.

Önceden belirlenen konumlardan numune almak, operatörleri bu alanlara özellikle dikkat etmeye ve sonuçları manipüle etmeye yöneltebilecek olsa da, bu konumların bilimsel yaklaşımlar kullanılarak tespit edilmesi rasyonel sonuçlar elde edebilmek için önemlidir (Sutton, 2010).

Çalışmada FDA, 2018’de belirtildiği gibi “Temizodada sadece bir noktanın seçildiği ve sadece bu noktadan alınan numunelerin analizi ile elde edilen sonuçlar kabul edilmemelidir” ifadesine göre oluşan riski derecelendirmek için yüksek risk teşkil eden konumlar ile riskin düşük olduğunu kanıtlamak için kontaminasyonun düşük olması muhtemel konumlar ve önemli proseslerin yürütüldüğü konumlardan birden

fazla sayıda numune alınarak temizodayı tam olarak ifade edecek şekilde numune alma lokasyonları belirlenmiştir. Üretimde kullanılan ekipmanların çevresi ve üzerindeki farklı konumlardan numunelerin toplanmasıyla etken madde konsantrasyon haritası çizilmiştir. Ayrıca üretime katılan çalışanların kişisel koruyucu donanımlarından (KKD) de numune toplanmasıyla çalışma ortamındaki etken madde konsantrasyonunun çalışan üzerindeki potansiyel maruziyet riski de araştırılmıştır.

İlaç üretiminin birkaç saat ile birkaç gün arasında bitmesi ve temizodanın başka ürünler için temizlenmesi sebebiyle periyodik aralıklar ile izlem yapılması istenen amaca ulaşmayı engeller. Bu sebeple üretimin tamamlanmasının hemen sonrasında çalışma ortamından numuneler alınarak maruziyet riski ölçülmüştür.

Bu çalışma FDA, 2004'te belirtildiği ve Sutton, 2010 ile Sandle, 2019'un çalışmalarında uyguladığı gibi izlem zamanı, sıklığı ve süresi; spesifik ekipman ve süreçler; izlem yerleri ve izlem yöntemlerini aydınlatacak ve detaylandırarak şekilde tasarlanmıştır (Sutton, 2010; FDA, 2004; Sandle, 2019).

1.6. İlaç Nedir

Vücudun yapısını veya herhangi bir işlevini etkilemeyi amaçlayarak, hastalıkların teşhisinde, iyileştirilmesinde, azaltılmasında, tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan madde “ilaç” olarak tanımlanmaktadır (FDA, 2020).

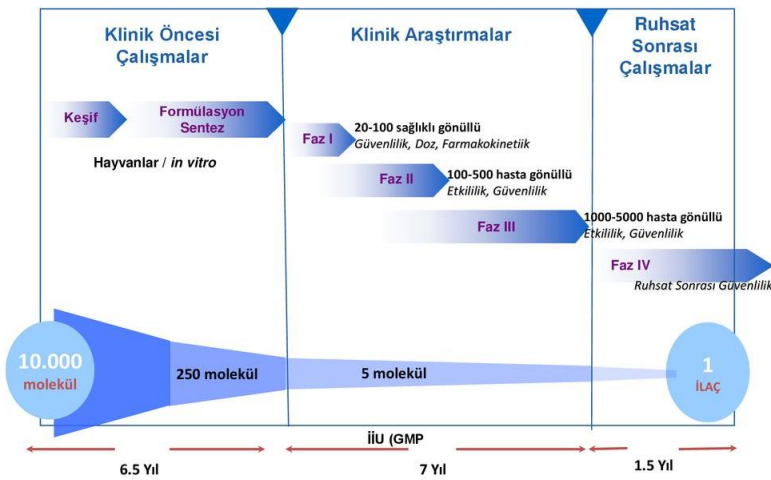
İlaç etken maddesinin ilaçta olması istenen özellikleri ve hastada istenen etkiyi sağlamak amacı çeşitli yardımcı maddeler ile spesifik proseslerden geçirilerek, çeşitli formlara sokulup kullanıma hazır hale getirilmesine “ilaç üretimi” denir. Tablet, kapsül, krem vb formunda ilaç olabilirken ampul, supozituar, sprey vb formunda da ilaç olabilir. İlaç üretimi, ticari sebeplerden ötürü son derece karmaşık ve birbiri içerisine geçmiş süreçlerden oluşur. Orijinal ürünün patent süresi dolduktan sonra jenerik ürün olarak piyasaya ilk çıkmak ticari açıdan çok önemlidir.

1.7. İlaç Geliştirme Aşamaları

Gelişen teknoloji ile birlikte hayat standartlarının ve kişilerin tercihlerin değişmesi olumlu sonuçlar doğurmakla birlikte pek çok bilinmezliği ve tehlikeyi de hayatımıza sokmuştur. Bu tehlikelerin başında artan hastalık oranları ile tedavisi henüz bulunamamış yeni hastalıklar gelmektedir.

İlaç sanayisinde bulunan aktörler bu hastalıkları önlemek adına sürekli araştırma yaparak ilaç keşifleri yapmaya çalışırlar. Öncelikli amaç insan hayatını daha kaliteli hale getirmek iken ticari amaçları da doğal olarak vardır. Piyasaya sürülen bir ilacın hastalıklara karşı koruyucu, tedavi edici veya yan etkileri azaltıcı olması beklenir.

Ar-Ge aşaması pilot üretimde başarı garantisi olmadan yıllarca sürebilir. Bu çalışmalar bir fabrikada, üniversite veya bağımsız bir tesiste yer alan laboratuvarlarda gerçekleştirilebilir. İlaç olacağı düşünülen yeni kimyasal maddenin in-vitro (bakteri kültüründe) ve in-vivo (kobay hayvanlarda) testleri başlar. Testin çeşidi, ürünün geliştirme aşamasına bağlıdır; temelde genel ve spesifik olarak genotoksisite, tahriş etme, hassasiyet oluşturma, kanserojen etki gibi akut veya kronik toksik özelliklerin olup olmadığı irdelenir. Sadece testleri geçen maddeler insanlar üzerinde denenebilir. Bunların sayısı incelenen her 5000-10000 molekülde 1'dir. Yeni ilaç geliştirme süreci ardışık iki süreçtir: klinik öncesi ve klinik değerlendirmeler. Şekil 1.1.'de henüz aday adayı olan molekülün ilaç olma sürecinde geçirdiği aşamalar ve geçen süre gösterilmektedir.



Şekil 1.1. İlaç geliştirme aşamaları

Son yıllarda bilimin gelişmesi sonucunda yapılan çalışmalar ile ilaç geliştirme aşamaları da değişikliğe uğramaya başlamış, süreçler kısaltmaya ve ilaçların gücü (potensi) artırılarak etkinliğinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır.

1.8. İlaç Üretiminde Temiz Oda

İlaç üretimi uzun ve yoğun araştırma gerektiren ve “ilaç güvenliği” üzerine odaklanmış bir sektördür. Alınan tüm önlemlerde öncelik ilacın “etkin ve güvenli” olması içindir. Bu etkinlik ve güvenlik için gerekli olan hijyen ortamı üretim sırasında kullanılan temizodalarla sağlanır.

Temiz odanın temel fonksiyonu ürünü kirlilikten korumaktır. Temiz oda ürüne saflık sağlar (Kitain, 2010). Temiz oda içerisindeki havanın kalitesine göre sınıflandırılır. İlk olarak 1961 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hava kuvvetlerinin isteği doğrultusunda standart çıkartılmıştır. “Teknik El kitabı 00-25-203” olarak isimlendirilmiş olup 2 yıl sonra da “Federal Standart 209” olarak yayımlanmıştır. Bu standart çeşitli revizyonlarla ülkemizde TS EN ISO 14644-1 numarası ile “Temiz odalar ve bunlarla ilgili kontrollü ortamlar” olarak uygulanmaktadır. Bu standartta temiz oda, “Partiküllerin girişi, oluşumu ve alıkonulması en aza indirilen, atmosferik şartlar bakımından kontrollü (havalandırma, sıcaklık, bağıl nem ve basınç gibi) kapalı hacimler” olarak tanımlanmaktadır (TS EN 14644-1, 2015). Temiz oda teknolojisi GMP standardı ile ilişkilidir.

1.8.1. Temiz oda tasarımı

Temiz oda tasarımı normal bir üretim odası tasarımından çok daha karmaşıktır. Üretim tesisinin inşaat planından başlayarak her aşaması, kullanılan her madde ve kimyasal bu gerçek göz önünde bulundurularak dikkatle seçilmelidir. Klasik bir üretim odasında parametreler sıcaklık ve nem iken temiz odalarda sıcaklık, nem, canlı ve cansız kirleticiler, hava akış yönleri, basınç gibi daha pek çok parametredir. Temiz odanın performansını oda içindeki partikül sayısı belirler (TS EN 14644-1, 2015).

Temiz odada istenen kriterleri sağlamak için kontrol edilmesi gereken parametreler vardır. Bu parametreler işyerlerinde çalışan sağlığı ve güvenliğini tesis etme konusunda da paralellik göstermesi açısından değerlendirilmiştir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (TS EN 14644-1, 2015):

a) İç alan temizliği: Oda içinde temizliğin sağlanması genellikle en zor sağlanan gereksinimdir. Odanın içinde oluşan kirlilik, odaya beslenen hava ve oda çıkışındaki hava incelenerek kirlilik miktarı belirlenir. Oda içinde kirlilik personelden, ekipman ve malzemelerden ve yüzeyden gelebilir.

İlaç sanayisinde en önemi kirletici bakterilerdir. Bunların da tamamına yakını insan kaynaklıdır. Bir insan vücudundan dakikada 1000 adet bakteri ve mantar yayılmaktadır (Demirel, 1999). Bu sebeple çalışanların hijyen kurallarına uyması ve kıyafetlerinin temizliği ve uygunluğu çok önemlidir. Proses ekipmanlarının temizliği de son derece önemlidir. Ekipmanların düzgün temizlenmemesi sonucunda kalacak artık maddeler sonraki üretilere geçerek kontaminasyonlara sebep olabilir.

İlaç sektöründe hava kalitesinin sağlanmasında Yüksek Etkinlikte Partikül Yakalayıcı (High Efficiency Particulate Air; HEPA) adı verilen özel filtrelerin bulunduğu havalandırma sistemleri kullanılır (Tait, 1998). Havalandırma sisteminde oluşacak bir arıza veya aksaklık tüm üretimi tehlikeye atacaktır. Bu sebeple uygun HEPA filtre seçimi yapılmalı ve arıza oluşması beklenmeden periyodik bakım onarım çalışmaları düzenlenmelidir. Bu filtre ile birlikte ULPA (Ultra filtre; Ultra Low Penetration Air) filtre olarak bilinen çok yüksek verimli filtreler de gerekli olan temizlik seviyesine göre kullanılmaktadır.

b) Sıcaklık ve nem: Temiz odada ideal seviye 20⁰C sıcaklık ve %40±5 nemdir. Toza olduğu gibi neme hassas ekipmanlar için daha düşük nem de gerekebilir. Bu durumda ürüne özel gereksinimler de düşünülerek nem seviyesi %25±5'e de düşürülebilir.

c) Aydınlatma: Temiz odalarda aydınlatma genellikle yapay aydınlatma ile sağlanır. 500-700 lüks çoğunlukla yeterlidir. Daha yüksek bir aydınlatma gerektiği durumlar da lokal aydınlatma kullanılır.

d) Gürültü: Temiz odalardaki imalat prosesleri genellikle yüksek ses üretir. Tek-yönlü hava akış cihazlarının yanında yaklaşık 65 dBA gürültü seviyesi belirlenmiştir. Bu çok yüksektir ve içinde insanların bulunduğu bir temiz odada 60 dBA'dan daha yüksek olmayan bir gürültü seviyesi daha uygundur.

e) Estetik görünüm: Temiz odalar tasarlanırken genellikle teknik gereksinimler ön plandadır. Estetik görünüm ve psikolojik etkisi ihmal edilir. Ayrıca beyaz ve açık renkli yüzeyler zamanlar “kar körlüğü”ne sebep olur (Bilge vd., 2011). Bunları önlemek için temiz odalar renklendirilmelidir.

Görülmektedir ki temiz oda tasarımı baştan sona karmaşık bir iştir. Sadece kullanımı değil herhangi bir arıza veya bakım onarım veya teknoloji yenilenmesi vb. durumunda geçiş yollarının nasıl kullanılabileceğine kadar tüm olumsuz durumlar da göz önünde bulundurulması gerekir. Temiz oda kullanımının en önemli amacı masa, tezgah ve tüm yüzeylerin temiz olmasıdır.

Bir işletmede temiz oda kullanılmasının temel amacı ürünün güvenliğini sağlamaktır. İnsanlardan, hammaddelerden, ara ürünlerden, bir önceki üründen, yardımcı maddelerden, diğer çevresel unsurlardan kaynaklanan kontaminasyonun oluşmaması için kirlenmeyi etkin olarak kontrol ederek servisleri, proses cihazlarını ve ekipmanları da takip edilmelidir.

Görüldüğü üzere temizoda standartları genel İSG kurallarını çoğunlukla karşılamaktadır ve çalışanlar da ürün güvenliği için yapılan uygulamalardan dolayı olarak yararlanarak tehlikelere karşı korunmaktadır.

1.9. İlaç Üretiminde Tehlike Kaynakları

Pek çok biyolojik ve kimyasal madde keşfedilip geliştirilmekte ve farmasötik sanayide kullanılmaktadır. Biyokimyasal ve sentetik organik kimyasal madde sanayisinde bazı üretim prosesleri birbirine benzemekten farmasötik sanayide büyük çeşitlilik, daha küçük ölçekler ve özel uygulamalar mevcuttur. Farmasötik aktiviteye sahip tedavi niteliğinde maddelerin üretiminin öncelikli olduğu sanayide Ar-Ge ve üretimde kullanılan pek çok maddenin çalışanlar üzerinde toksik etkisi vardır. Bu sebeple kalite kontrol, üretim ve Ar-Ge aşamalarında uygun ölçüm

yöntemleri ile endüstriyel kimyasal ve ilaç etken maddelerinin zararlı etkilerinden çalışanların korunduğundan emin olunmalıdır.

Başka üretim tesislerinde veya işyerlerinde olduğu gibi ilaç sanayisinde de çok çeşitli tehlike kaynakları vardır. Bunlar kanun ve yönetmeliklerde de belirtildiği gibi aşağıda sıralanmaktadır:

1.9.1. Fiziksel risk etmenleri

Gürültü, titreşim, basınç farkı, termal konfor, aydınlatma ve radyasyon bu sektör için de tehlike kaynağıdır. İlaç sektöründe özellikle toz ve radyasyon vb fiziksel etmenler öncelikli tehlike kaynaklarındandır. Bunlardan en iyi bilinen, etkileri doğrudan gözlemlenip izlenebilen tehlike radyasyondur. Yüksek dozu öldürücü olan radyasyonun uzun süreli maruziyeti kansere sebep olabilmektedir. Aynı şekilde ilaç üretimi ağırlıklı olarak katı halde bulunan toz kimyasal maddelerinin birbirleri ile belirli koşullar altında karıştırılması esnasında ortaya çıkan tozların solunum yolu ile veya yüzeylerde birikerek dermal veya sindirim yolu ile vücuda alınması sonucu tahmin edilemeyen hastalıklara sebep olabilir. İSG kural ve uygulamalarında toz ölçümü tanımlanmış iken ilaç üretimi esnasında toz ölçümü veya benzer yöntemler ile çalışma ortamındaki toz miktarı ölçülmemekte ve kontrol altına alınması için herhangi bir çalışma yapılmamaktadır. Bu tezde de üretim sırasında oluşan tozun yüzeylerdeki miktarı araştırılarak potansiyel maruziyet riski belirlenmeye çalışılmaktadır.

1.9.2. Kimyasal risk etmenleri

Bir ilaç üretim tesisinde her türlü kimyasal madde bulunabilmektedir. Bu maddelerin üretim prosesleri sırasında kullanımları bile sağlık ve güvenlik sakıncalarına sebep olmaktadır. Bunun önüne geçebilmek için dökülme, saçılma, temas, soluma vb ile ilgili maruziyetler kimyasal maddeye özgü yöntemler ile bertaraf edilmelidir. Uçucu maddelerin havadaki konsantrasyonu o maddeye özgü olan limitleri geçmemelidir. İşçilerin çalışmaları sırasında ilgili yönetmeliklerde belirtilen mesleki maruziyet sınır değerleri mutlaka ölçülmelidir. Pek çok uçucu maddenin havadaki azami limiti belirlenmiş olmakla beraber, farmakolojik özelliklerle birlikte kimyasal madde de

olan ilaç etken maddelerinin kabul edilebilir maruziyet limitleri henüz oluşturulmamıştır.

1.9.3. Biyolojik risk etmenleri

Hijyen kurallarına uymamak, ilaç atıklarını uygun olmayan şekilde bertaraf etmek vb sebepler risk oluşturur. İlaç atıkları mutlaka uygun şekilde ayrıştırılmalı ve bertaraf edilmelidir.

Ayrıca ilaç endüstrisi gelişen teknoloji ile birlikte Ar-Ge faaliyetlerinde maliyetleri düşürmek ve daha az denek kullanmak için biyoteknolojik ilaç üretmeye ve çalışmalarını da hücreler ve bakteriler üzerinde yapmaya başlamıştır. Bu durum da biyolojik risklerde artışa sebep olmaktadır.

1.9.4. Psikososyal risk etmenleri

İlaç sektörü rekabetin yoğun olduğu bir sektördür. Sektörde ilk jenerik olmak son derece önemlidir. Bu sebeple iş temposu, yoğun mesai ve stres de yüksektir. Stres zamanla çalışanlar üzerinde psikolojik rahatsızlıklara sebep olabilmektedir.

1.9.5. Ergonomik risk etmenleri

İlaç üretim çalışanları ağırlıklı olarak uzun süre ayakta kalmaktadır. Üretimin yapıldığı temiz odalarda oturmak için herhangi bir sandalye vb bulunmaz. Bazı durumlarda ağırlı pozisyonlarda görev yapmak zorunda kalınması, kullanılan ekipman ve ortam şartlarının insan yapısına uygun olmaması da çalışma koşullarını zorlaştırmaktadır. Kurlsız yapılan yük kaldırma da ayrıca kas ve iskelet sistemi rahatsızlıklarına sebep olabilmektedir.

Sektörde yaşanan iş kazalara örnek olarak kesici\delici\batıcı uçlu ekipman kesisi, elektrik çarpması, patlayıcı\parlayıcı kimyasallar ile yanık, zemin ve zemine uygun ayakkabı giymeme kaynaklı kayma\düşmeler ile bu esnada meydana gelen kazalar verilebilir. Bu maddeler 6331 sayılı İş sağlığı ve Güvenliği Kanunu ve ilgili yönetmelikler aracılığı ile takip edilmeye ve sorunlar giderilmeye çalışılmaktadır.

1.10. İlaç Üretimi ve Mesleki Maruziyetler

Diğer tüketici ürünlerinden farklı olarak, farmasötik ürünlerde amaç beklenmeyen zararlı etkiler olmadan vücutta istenen değişiklikleri sağlamaktır. Bunun için üretim sırasında farmasötik gereklilikler sebebiyle ilaç katkıları kullanılır. Bunlar bağlayıcılar, dolgu maddeleri, tatlandırıcılar ve hacim artırıcılar, koruyucular, antioksidantlar olabileceği gibi emülgatörler, süspansiyon ajanları, merhemler, kimyasal solventler olabilir. Bu katkılar ilacın formunu oluşturmakla beraber absorpsiyonu, çözünmeyi ve insan veya hayvan metabolizmasını ilacın ne şekilde etkileyeceğini ayarlamak için kullanılır. Üretim sırasında ara ürünler ve çok çeşitli toksik maddelerin oluşması son derece olasıdır.

Etken madde ilacın %0.01 ile 10 arasında değişebilen miktarıdır. İlaçlar ve pestisitlerin her ikisinde de üreticiler, araştırmacılar ve kanun yapıcı ve düzenleyiciler araştırma veya üretim sırasındaki içerikte yer alan diğer maddelere değil daha çok etken maddeye odaklanırlar. Sağlık ve güvenlik çalışmaları ve raporları etken maddenin ve ilacın güvenliği, etkinliği ve kalitesi üzerinde dururken, ilaç üretim çalışanlarına olumsuz etki oluşturabileceği üzerinde durmaz. Dolayısıyla, ilaç üretiminde çalışanlar için temel farmasötik üretim adımlarını ve her birinde ortaya çıkabilecek tehlikeler de tanımlanmalıdır.

Özellikle ilaç üretiminde en çok kullanılan proseslerden tartım, eleme, mikronize etme, kuru granülasyon, kurutma vb işlemlerde maruziyet solunum yolu ile; ıslak granülasyon sırasında ek olarak deri yoluyla da maruziyet söz konusudur. Laboratuvar çalışanları ayrıca ara ürün ve bitmiş ürünlerden numune alma ve analiz etme sürecinde aktif maddeye maruz kalabilirler. Bakım-onarım ve temizlik personeli de çalışmaları esnasında etken maddeye maruz kalabilir (Zaebest, 1998). Bu sebeple tüm aşama ve işlemler detaylı olarak incelenip önlemler alınmalıdır.

Günümüzde klinik çalışmaları yürüten orijinatör firmalarda Ar-Ge aşamasında ilacın sağlıklı bireyler üzerindeki etkileri de incelenmektedir. Elde edilen sonuçlar endüstriyel hijyenistler ve toksikologlar tarafından değerlendirilerek İSG prosedürlerinde kullanılmak üzere değerlendirilmeye başlanmıştır. İlerleyen yıllarda etken madde mesleki maruziyet limitleri olarak da kullanılacağı düşünülmektedir.

1.11. İlaç Üretiminde İSG ve OSHA Standartları

Birleşik Devletler Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (the United States Occupational Health and Safety Administration; OSHA), tehlikeli ilaçlara maruziyeti çalışanlar için giderek artan bir sağlık problemi olarak kabul etmektedir. Tehlikeli ilaçların hazırlanması, uygulanması, üretimi ve imhası, kısacası tüm süreçlerde yer alan milyonlarca çalışan maruziyet tehlikesi altındadır. Kanseri, organ toksisitesi, doğurganlık sorunları, genetik hasar ve doğum kusurları vb sonuçlar ortaya çıkartabilen antineoplastik ilaçlar, anestezi ajanları, antiviral ajanlar ve diğerleri tehlikeli olarak tanımlanmıştır (NIOSH, 2015). Dolayısıyla diğer sanayi ve iş kollarına özel tehlike kaynakları olabildiği gibi etken madde maruziyeti açısından da ilaç sanayisinde İSG gerekliliklerinin sağlanmalıdır. Bunun için ilaç sektöründe GMP'nin gerektirdiği standartlara OSHA'nın etken madde maruziyeti ile ilgili koruma ve önleme gereklilikleri entegre edilerek İSG açısından da uygunluk tam olarak sağlanmalıdır.

OSHA'nın 29 numaralı Federal Yönetmelikler Kanunu'nda (Code of Federal Regulations; CFR) 1910 numaralı standart İSG ile ilgili eğitim, acil durum eylem planları, tehlike kaynakları, KKD vb ile ilgili genel kural ve yönetmelikleri içerir.

Genel yönetmelikler içerisinde 1910.134 numaralı standart solunum koruma ile ilgili düzenlemeleri belirtir. İlaç sanayisinin toz sanayisi olması sebebiyle solunum koruma programının uygun bir şekilde sürdürülmesi oldukça zordur. Bunun için uygun prosedürlerin oluşturulması ve uygulanması, tıbbi gerekliliklerin sağlanması, uygunluk ve validasyon testlerinin yapılarak doğruluğun kanıtlanması öncelikli yapılması gerekenlerdir. 1910.134 numaralı maddeye göre tehlikeli ilaçlarla mücadelede öncelik mühendislik kontrollerindedir (OSHA, 2021a). Bunun yeterli olmaması durumunda yönetsel kontroller, KKD vb ek önlemler alınması gerekmektedir.

İlgili etken maddenin çalışma ortamındaki konsantrasyonunun araştırıldığı tüm çalışmalarda istatistiksel ve bilimsel yöntemler kullanılmalıdır.

Tehlikeli ilaçlarla çalışmalar için spesifik olarak hazırlanmış üç standardı bulunmaktadır: 1910.1020, 1910.1200 ve 1910.1450 (OSHA, 2021b).

- 1910.1020 numaralı standart, çalışanların tehlikeli ilaçlara maruz kalma durumunda raporlama ve çalışanların bilgilendirilmesi konularını işler.
- 1910.1200 numaralı standart ise “Tehlike İletişim” olarak isimlendirilmiştir ve genel olarak üretim dışı sektördeki ilaç ve farmasötik maddeler ile ilgilidir. Çalışanlar için tehlike oluşturabilecek tüm ilaçların (hastaya doğrudan uygulama için katı, nihai formda olanlar hariç, yani tabletler veya haplar) tehlikeli kimyasallar listelerine dahil edilmesini gerektiğini belirtir. Bu ilaçlar ile herhangi bir şekilde ilgili olan tüm personel, çalışma alanındaki tehlikeler konusunda bilgilendirilmesi ve eğitim alması gerektiği ifade edilir.
- 1910.1450 numaralı standart ise laboratuvarlarda tehlikeli kimyasallara maruziyet konusunu irdeler.

Fakat 1020, 1200 ve 1450 numaralı standartlar OSHA regülasyonu değildir ve sadece çalışanların korunmasıyla ilgili olarak kuruluşlara rehberlik niteliğindedir (OSHA, 2021c). Bunların dışında Amerikan Farmakopesi (United States Pharmacopeia, USP) 800 numaralı monografında sadece hastaların değil çalışanların güvenliğini ve sağlığını korumak için hazırlanmış bir standarttır. Bu standart, Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) biyogüvenlik kılavuzunun çok ötesine geçen, biyogüvenlik kabinleri için altyapı ve bakım standartlarını içerir (USP 800, 2018).

1.12. Türkiye’de İlaç Sanayisi İSG İstatistikleri

İlaç sektörü ile alakalı istatistiklere bakıldığında Türkiye’de ilaç sanayisinde iş kazası ve meslek hastalığı sayıları Çizelge 1.1’de sunulmaktadır. İSG kanununun yürürlüğe girmesi ve farkındalığın artması ile 2013-2019 yılları arasında iş kazası ve meslek hastalıklarının tespitinde Türkiye genelinde artış olduğu görülmektedir. Aynı durum ilaç sektöründe de görülmektedir. Fakat sayılara göre Türkiye’de meslek hastalığı kaynaklı ölüm olmadığı görülmektedir. Oysaki Harrington’un yaklaşımına göre ülkelerin İSG alanındaki gelişmişlik düzeyi ile bağlantılı olarak saptanması gereken

meslek hastalığı sayısı çalışan sayısının binde 4'ü ile binde 12'si arasında olmalıdır (Harrington, 1998).

Çizelge 1.1. 2013-2019 yılları arasında Türkiye’de İSG istatistikleri

	İş kazası sayısı		İş kazası sebebiyle ölüm		Meslek hastalığı teşhisi		Meslek hastalığı sebebiyle ölüm	
Yıl	İlaç sanayisi	Toplam	İlaç sanayisi	Toplam	İlaç sanayisi	Toplam	İlaç sanayisi	Toplam
2019	994	422463	0	1147	3	1088	0	0
2018	843	430985	2	1541	0	1044	0	0
2017	696	359963	1	1633	3	691	0	0
2016	448	286068	1	1405	0	597	0	0
2015	368	241547	0	1252	0	510	0	0
2014	228	221366	1	1626	1	494	0	0
2013	204	191389	0	1360	0	351	0	0

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO, DSÖ) verilerine göre, Avrupa Birliği (AB), 20 Grubu (G20), Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD), ve İslam İşbirliği Teşkilatı İş Güvenliği ve Sağlığı Ağı (Organisation of Islamic Cooperation-Occupational Safety and Health Network, OIC-OHSNET) birliklerinden herhangi birine üye olan 62 ülkeden meslek hastalığı verisine ulaşılabilen 33 ülke bulunmaktadır. Bu 33 ülke arasında Danimarka 1., Türkiye ise 29. Sıradadır. Danimarka’da gerçekleşen meslek hastalığı/beklenen meslek hastalığı oranı 2.0 iken, Türkiye’de 0.01dir. Harrington’un bu yaklaşımını karşılayan tek ülke de Danimarka’dır. Onu Letonya, İsveç ve Fransa takip etmektedir. Ülkemizde durum beklenen değerin ancak %2’si oranındadır (İSGGM, 2020).

Sonuç olarak meslek hastalığı sayısının olmamasının gerçeği yansıtmadığı, Türkiye’de hala iş kazası ve meslek hastalıklarının tespit edilmesi konusunda çeşitli sebeplerden dolayı eksiklikler olduğu görülmektedir. Bu eksiklikler başta geçmişe dönük verilerin elde edilememesi ve ortam ölçümü çalışmalarının tam olarak yapılamamasıdır.

1.13. Sonuç

Görüldüğü üzere ilaç sanayisi diğer sanayi dallarına göre kendi içinde bile çok farklı dinamiklerin olduğu, bilinen tehlike kaynaklarının yanında daha büyük tehlike kaynağı olarak bir hastalığı tedavi etmek için ilaç üretiminde kullanılan etken maddenin saf haline maruziyet riskinin olduğu sanayi dalıdır.

Etken madde maruziyetine bazı standart ve regülasyonlarda “solunum koruma” veya “tozla mücadele” olarak değinilse de kesin olarak “etken madde maruziyeti kontrol yönetimi” ile ilgili bir zorunluluk ve düzenleme olmadığı için sektörde bu yönde bir çalışma firmaların tercihlerine bırakılmıştır. Pek çok ilaç üreticisi de bu araştırmaları yapmamaktadır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Literatür araştırması yaparken Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science veri tabanları taranmış; CDC, FDA, ICH, OSHA, NIOSH gibi kurumların hazırladığı standartlar ve yayınlardan da yararlanılmıştır. Araştırma sırasında kullanılan anahtar kelimeler “cleaning validation; determination of occupational exposure in pharmaceutical industry, exposure to active pharmaceutical ingredient, exposure to aerosols in work place, industrial hygiene, occupational exposure to antineoplastic drugs, occupational health and safety hazards in pharmaceutical industry, occupational health and safety in pharmaceutical industry, pharmaceutical industry, risk assessment in pharmaceutical industry; surface contamination in pharmaceutical industry, swab sampling” dir. Elde edilen sonuçlara ilgili konular çerçevesinde kategorize edilip literatür özeti bölümünde ve araştırma içinde ilgili yerlerde atıflar yapılmıştır.

Literatür araştırması yapılırken potansiyel etken madde maruziyeti araştırmalarının ağırlıklı olarak hastanelerde yapıldığı, çalışan profili olarak da hemşire, sağlık hizmeti çalışanları ve eczacıların seçildiği görülmüştür. İlaç üretim çalışanları üzerinde yapılan çalışmalar daha çok hastalık veya ölüm oranları ile ilgili istatistiksel çalışmalardır. Bu çalışmalar da Türkiye’de değil daha çok Avrupa ve Amerika’da yapılmıştır. Ülkemizde etken madde maruziyeti ile ilgili iki çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma da antineoplastik ilaçların hastanelerin onkoloji bölümünde çalışan hemşireler üzerinde yapılmıştır (Bayhan vd., 1987; Burgaz vd., 1999).

Pazarlama ve dağıtım öncesinde aday ilaçların güvenlik ve etkinlikleri ile ilgili önemli miktarda araştırma mevcut iken bu ilaçların üretiminde çalışanların mesleki sağlık tehlike ve riskleri hakkında ancak birkaç araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar da çoklu ölüm veya hastalıklardan sonra yapılan çalışmaların neticesinde ortaya çıkmıştır. Literatüre bakıldığında ilk çalışmanın 1948’de yapıldığı, 1973’ten sonra artarak devam ettiği görülmektedir.

Yüzey kontaminasyonunun incelendiği çalışmalarda çoğunlukla etken maddesi metotraksat (FDA kabul tarihi: 1999), 5-fluorouracil (FDA kabul tarihi: 2000),

siklofosfamid (FDA kabul tarihi: 1999), cisplatin (FDA kabul tarihi: 2000) olan ilaç maruziyetlerinin araştırıldığı görülmektedir (Sessink, 1993; 1996; 2011; 2017; Floridia vd., 1998; Ziegler, 2002; Osawa vd., 2011; Odraska vd., 2014; Dal Bello vd., 2016; Mathias vd., 2017; Nadaw vd., 2018; Viegas vd., 2018; FDA, 2019).

Watrous'un 1947 yılında yaptığı ve "Bitkisel ilaç olması beklenen bitkilerin işlenmemiş hallerinin de farmasötik üretim esnasında sentez çalışmalarında kullanılan kimyasal maddeler ile aynı şekilde tehlike kaynakları arasında gösterildiği ve etken maddenin ilaç üretimi çalışanları üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği" çalışma etken maddelerin potansiyel bir tehlike kaynağı olarak kabul edildiği ilk çalışmadır (Watrous, 1947).

Maruziyet sonucu ciltte tahrişten kansere kadar geniş bir aralıkta çok çeşitli hastalıkların ortaya çıktığı görülmektedir. Yapılan araştırmalar, tehlikeli ilaçlara maruz kalan çalışanlarda ve onların çocuklarında doğumsal anomaliler, düşük fetus ağırlığı ve üreme bozukluklarında artış olduğunu göstermektedir (American Society of Health System Pharmacists (ASHP), 1990). Çalışma ortamında tehlikeli ilaçlara maruziyetin etki ve sonuçları akut ve kısa süreli olabilmekle beraber çoğunlukla kronik ve uzun solukludur. Çalıştığı işyeri ve sektör kaynaklı olduğu anlaşılan hastalıkların ve bu hastalıkları geçiren çalışan sayısının artması güvenlikle ilgili endişelerin de artmasına sebep olmuştur.

1980'lerin sonlarına doğru gelindiğinde farmasötik sanayide İSG konularında araştırma yapan bilim insanları, farmasötik sanayi çalışanlarının mesleki hastalık ve tehlikelere karşı korunması gerektiğini kabul ettikleri ve çalışmaların hız kazandığı görülmektedir. Özellikle, güçlü terapötik etkisi olan ilaçların ve steroid hormonların, morfin türevleri, peptid hormonlar, yağ asitleri başta olmak üzere ilaç etken maddelerinin çalışanların sağlığını etkileyebileceği görülmüştür. Bu etki, çalışmaları sırasında işçilerin maruziyetlerini sınırlayarak ve çeşitli kuruluşlarca farklı isimlerle belirtilen "mesleki maruziyet limitleri"nin ve kontrol yöntemlerinin olması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Bunun neticesinde güvenlik çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Önceden her bir aday ilaç molekülü için çalışmalar esnasında kullanılmak üzere güvenlik kılavuzu hazırlanabilmekte iken 1980lerin sonu ve 1990ların başında moleküler biyolojinin patlaması, aday ilaç molekülü sayısındaki

hızlı artış ve sektörde hızlı olmanın son derece önemli olması gibi sebeplerden her bir bileşik için güvenlik kılavuzu hazırlamasını imkânsız hale getirmiştir.

Şirketlerinde bu sorunla karşılaşan sektörün önde gelen beş ilaç üreticisi Syntex, Merck, Eli Lilly, Abbott ve Upjohn temsilcileri yeni farmasötik bileşikler ve kimyasal maddeler için etkili bir güvenlik yönetim sisteminin nasıl kurulabileceği konusunda araştırma yapmak için ortak bir çalışma başlatmışlardır (Gathuru vd., 2015). Yapılan görüşmelerde her bir şirket kendi bünyelerinde tespit ettikleri risk ve tehlikeleri, uygun bileşik sınıflandırma sistemi, maruziyetlerin kontrolü ve maddelerin kullanımı hakkında tecrübelerini paylaşmışlardır. Yapılan görüşmelerin sonucunda farmasötik bileşikler ile güvenli bir şekilde çalışmak için, etken maddeleri farmasötik etkinlik ve toksisite bakımından kategorize ederek ve benzer karakteristiklere sahip bileşiklerin kontrol yöntemlerinin de benzer olacağı, önceden edinilmiş tecrübelerin çalışma uygulamaları, proses kontrolü, uygulanan prosedürler ve KKD seçimi gibi konularda tercihlerde bulunurken değerlendirilmeye katılmasının da faydalı olacağı sonucunda birleştiler.

Harrington ve Goldblatt (1986) ile Teichmann vd. (1989) 'nin yaptığı çalışmalarda farmasötik sanayi çalışanlarında kanser kaynaklı ölümlerde artış ve endokrin sistemin zarar görme riskinin arttığını belirtmişlerdir. Teichman'ın çalışmasında ayrıca üreme bozukluğu ve alerji oranlarında da artış olduğu açıklanmaktadır.

ABD'de östrojen içeren ilaç üretiminde çalışanlar işçilerde östrojen maruziyeti incelendiği çalışmanın sonucunda en büyük tehlikenin üretim sırasında östrojen içeren ilaçların solunması veya tartım, kalite kontrol vb işlemleri esnasında saf östrojene maruz kalınması sonucu ortaya çıkmıştır (Zaebest, 1998).

1980lerde antineoplastik ilaçları üreten ve hastanelerde hastalara uygulama yapan eczacı ve hemşirelerde maruziyet riskinin araştırıldığı çalışmanın sonucunda onkoloji hemşirelerinin idrarlarında tespit edilen mutajenik aktivitedeki artış konuya olan ilgiyi artırmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda, yetersiz önlem ile çalışan onkoloji hemşirelerinin kromozomlarındaki yapısal bozuklukların, mutasyonların, kardeş kromatid değişikliklerinin ve mikro-çekirdek sıklığındaki artışlar gözlenmeye devam etmiştir. Başka bir çalışmada onkoloji bölümünde 6, 8 ve 18 yıl klorambusil ile

alışan üç hemşirede karaciğer yetmezliği tespit edilmiştir. Hamileliğin ilk üç ayında kemoterapi gören kadınlarda düşükler ya da sakat doğumlar olduğuna ilişkin verilerle doğru orantılı olarak Finlandiya’da geçmişe dönük yapılan iki çalışmada hamileliklerinin ilk üç ayında başlıca siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin’e maruz kalan sağlık alışanlarında sakat doğum ve düşük sıklığının artışı maruziyeterin insan üzerindeki sonuçlarını bir kez daha kanıtlamıştır (Sessink vd., 1992; 1993; 1999; 2011; 2017).

Türkiye’de ise, Bayhan vd. (1987) ve Burgaz vd. (1999)’nin çalışmalarında hastane çalışanlarının biyolojik izlem çalışmaları sonucunda, “yetersiz güvenlik önlemleri ile onkoloji bölümlerinde görevlendirilen hemşirelerin idrar numunelerinde karsinojenik ve mutajenik bileşiklere maruziyetin kesin olmayan göstergesi olan tiyoeter bileşiklerinin atılımının; periferik lenfosit örneklerinde DNA hasarının göstergesi olan kromozomal yapı bozukluklarının; kardeş kromatid değişikliğinin, mikro-çekirdek sıklığının ve tek sarmal kırıkları sıklığının arttığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca çalışmalarda idrar örneklerinde 0.02–9.14µg/24 saat arasında değişen miktarlarda siklofosfamid saptanmıştır. Aynı hastanelerde daha sonra yapılan çalışmada siklofosfamid atılım miktarının daha az olduğu (0–2.12µg/24 saat), bunun da kişişel güvenlik önlemlerinin yanı sıra biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanımı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır” (Bayhan vd., 1987; Burgaz vd., 1999).

Yapılan çalışmalara ve literatüre bakıldığında araştırmaların çoğunlukla hemşireler üzerinde ve hastanelerde yapıldığı ortaya çıkmaktadır. Etken madde maruziyeti ile ilgili mümkün olduğunca fazla veri ve dkmandan faydalanabilmek ve ilaç üretim çalışanları için çözüm üretebilmek için; hastane ortamında, hemşire ve diğer sağlık çalışanları üzerinde bu ilaçların maruziyet kaynağı olarak görülüp, kontrollerinin ve etkilerinin araştırıldığı diğer çalışmalardan da faydalanılmış ve kapsayıcı bilgiler elde edilmiştir.

Literatür araştırması yapıldıktan sonra sonuçlar üç başlık altında incelenmiştir ve tablo şeklinde sunulmuştur: Ölüm oranı araştırmaları, hastalık oranı araştırmaları ve hastalık ve ölümlere sebep olan etken maddelere maruziyet ile ilgili araştırmalar.

2.1. Ölüm Oranı Araştırmaları

Yapılan çalışmaların birbirleri arasında farklılık taşıdığı görülmektedir. Fakat ilaç üretiminde çalışan kişilerde kanser vb hastalıklardan kaynaklanan ölümlerde artış olduğu, yakalanan kanser çeşidinin cinsiyete göre farklı olduğu sonucuna varılmıştır.

Çizelge 2.1.'de ölüm oranı çalışmalarının özeti yer almaktadır. Buna göre, belirli örneklem üzerinde yapılan araştırmalarda farmasötik üretim çalışanları ile toplam nüfus veya üretimde çalışmayan işçilerin ölüm oranları karşılaştırılmıştır. Yazarların yorumlarına bakıldığında net bir sonuç elde edilemediği, elde edilen sonucun farmasötik üretimde çalışmaya bağlı olmayabileceği veya herhangi bir etken ve/veya kimyasal madde ile ilişkilendirilemediği vb. açıklamalar yazıldığı görülmüştür. Buna sebep olarak da bireysel farklılıklar, genetik özellikler, maruziyetin yıllar sonra ortaya çıkması ve takibinin zor olması gibi sebepler gösterilmiştir.

Çizelge 2.1.Ölüm oranı çalışmaları

Kaynak	Örneklem	Bulgular	Yorumlar
Thomas ve Decoufle, 1979	ABD'de 1954-1976 yılları arasında 826 fabrika işçisi ve 249 satış personeli üzerinde araştırma yapılmıştır. Toplam ABD nüfusu ile karşılaştırılmıştır.	Satış personelinin ölüm oranları ABD nüfusu ile benzerdir. Fabrika çalışanlarının ise kansere yakalanma ve intihar etme oranı oldukça yüksektir. Cinsiyete bağlı olarak da farklılıklar gözlenmiştir. Erkeklerin ölüm sebebi daha çok deri, kolon, böbrek, beyin ve merkezi sinir sistemi kanserleri sebebi iken kadınların meme ve solunum sistemi kanserleridir.	Fabrika işçileri ile satış personelinin arasında belirgin fark vardır. Bölgeye özgü ölüm oranı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Mesleki maruziyetin kanser ile bağlantısı bulunamamıştır. Etken madde veya kimyasal madde tanımlanamamıştır.
Baker vd., 1986	1973-1981 yılları arasında İngiliz firmalarında çalışan 672 işçi ile 1978 yılı toplam İngiltere nüfusu karşılaştırılmıştır.	Zatürree ve kanser nedeniyle ölümlerdeki artış kanıt olarak gösterilmiştir. Kadınların meme kanserine ve rahim kanserine yakalanma riski artarken erkeklerde diğer kanserlere yakalanma riski artış göstermiştir.	Takip süresi oldukça kısadır. Karşılaştırma yapılan örneklem sayısı düşüktür. Erkeklerde mesleki maruziyet ile kansere yakalanma arasında muhtemel bir bağlantı tespit edilmiştir. Herhangi bir etken madde veya kimyasal madde tanımlanamamıştır.

Harrington vd., 1986	1981'e kadar İngiltere ve Galler'de takip edilen ve 1961 ile 1971 yılları arasındaki veriler temel alınarak 1472 ve 2102 çalışan bulunan iki grup üzerinde çalışılmıştır. Karşılaştırmalar toplam İngiltere ve Galler nüfusuna karşı yapılmıştır.	1961 ile 1971 arasındaki veriler göstermektedir ki her iki cinsiyete ait verilerde eksiklikler vardır. Erkek grubunda herhangi bir sebepten ölüm oranı verilerinde de solunum sistemi hastalıklarından ölüm oranı verilerinde de eksikler vardır. Bu verilerdeki eksiklikler diğer endüstri gruplarında da vardır. Ölüm artışları herhangi bir sanayi grubuna bağlı olarak tanımlanmamıştır.	Sanayi gruplarında ölüm oranlarındaki artışı değerlendirmek için örneklem sayısı düşüktür. Farmasötik sanayi ve ölüm riskinde artış arasında kanıt bulunamamıştır. Herhangi bir etken madde veya kimyasal madde tanımlanmamıştır.
Edling vd., 1995	1960-1990 yılları arasında İsveç Kanser Müdürlüğü verilerinde yer alan 3514 fabrika işçisi incelenmiştir.	İncelenen gruptaki ölümler herhangi bir sebepten ölümlere göre beklenilenden daha azdır. Herhangi bir sebebe bağlı olan ölümlerde artış görülmemiştir.	İncelenen gruptaki ölüm sebepleri toplam nüfusa göre daha azdır. Herhangi bir etken madde veya kimyasal madde tanımlanmamıştır.
Dolan vd., 2004	1950-1999 yılları arasında ABD'de bir fabrikada çalışan 1958 işçi incelenmiş ve ölüm oranları yerel ve ABD nüfusu ile karşılaştırılmıştır.	ABD nüfusuna göre kalp krizi ve sebepsiz ölüm oranlarındaveri eksiklikleri vardır. Cinsiyet, yaş ve iş sınıfından bağımsız olarak ölüm oranlarında artış görülmemiştir.	Bu çalışma grubunun ölüm oranı genel nüfusa göre daha iyidir. Herhangi bir etken madde veya kimyasal madde tanımlanmamıştır.
Marsh vd., 2005	2004'e kadar takip edilen ve 1970-1996 yılları arasında çalışan 1999 işçi incelenmiştir. Ölüm oranları yerel ve genel ABD nüfusu ile karşılaştırılmıştır. Erkeklerde solunum sistemi kanserleri ve lenfatik-hematogenetik doku kanserleri de ayrıca incelenmiştir.	Genel olarak herhangi bir sebebe bağlı ölümlerde ve kalp rahatsızlıklarına bağlı ölümlerde veri eksiklikleri vardır. İş geçmişine bağlı olarak ölüm oranında 3-5 kat artış gözlemlenmiştir. Fabrikada maruziyet yaşayan erkek işçilerde solunum sistemi kanserleri ve lenfatik-hematogenetik doku kanserlerine yakalanma oranlarında artış görülmüştür. Tütün kullanımının solunum sistemi kanserlerini artırdığı, solvent maruziyetinin artması ile de lenfatik-hematogenetik kanserlerden kaynaklanan ölüm oranını artırdığı görülmüştür.	Çalışma grubunun ölüm oranı yerel ve genel ABD ölüm oranından daha iyidir. Solunum sistem kanserindeki artış kısmen sigara kullanımına bağlı olarak açıklanabilir. Lenfatik-hematogenetik doku kanserlerindeki artış muhtemelen mesleki maruziyet kaynaklıdır. Herhangi bir etken madde veya kimyasal madde tanımlanmamıştır.

Youk vd., 2009	2004 yılına kadar takip edilen ve 1970-1996 yılları arasında tam zamanlı olarak çalışan erkek işçiler üzerinde araştırma yapılmıştır. Ölüm oranları yerel ve genel ABD nüfusu ile karşılaştırılmıştır.	Potansiyel işyeri maruziyetlerinin solunum sistemi kanserlerini artırdığına dair risk görülmemiştir ve fakat lenfatik-hematogenetik kanser oranında önemli artış gözlemlenmiştir. İç içe geçmiş vaka incelemesi göstermiştir ki sigara kullanımının azaltılması pek çok solunum sistemi kanseri oranını azaltmıştır. Dimetilformamid(DMF) maruziyetinin artmasının lenfatik-hematogenetik kansere yakalanma oranlarını artırdığı görülmüştür. Üretimde DMF kullanılan herhangi bir farmasötk etken madde belirtilmemiştir.	Bazı solunum sistemi kanserlerindeki artışı sigara kullanımı ile açıklamak mümkündür fakat lenfatik-hematogenetik kanser kaynaklı ölüm oranının artması ise mesleki maruziyetler ile ilişkilendirilebilir.
----------------	--	--	--

2.2. Hastalık Oranı Araştırmaları

Farmasötik üretim çalışanlarının geçirdikleri hastalıklar ayrı ayrı incelenmiştir. Tablolar ile özetlenen hastalık oranı çalışmalarında da ölüm oranı çalışmalarında olduğu gibi araştırmacıların çevresel ve bireysel nedenlerden ötürü net bir sonuç elde edemediği görülmektedir.

2.2.1. Kanser

Kanser riskinin ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, ölüm oranlarının incelendiği araştırmalarda olduğu gibi benzer sebeplerden maruziyet değerlendirmesinin tam ve kesin olarak yapılamadığı açıklanmaktadır.

McDiarmid vd. (2010)'nin yürütmüş olduğu araştırmalarda tehlikeli madde kalıntıları ile kontamine olmuş çalışma ortamı sebebi ile maruziyet yaşamış çalışanların kanser hastalığına yakalanma olasılığının arttığını tespit etmiştir.

Fransman vd. (2014)'nin yaptığı araştırma da aynı şekilde antineoplastik bir ilaç olan siklofosfamide dermal yoldan maruziyet yaşayan hemşirelerin lösemiye yakalanma

olasılığının arttığını tespit etmiştir. Çizelge 2.2.'de kanser ve etken madde maruziyeti ile ilgili çalışmaların detayları görülmektedir.

Çizelge 2.2. Kanser ile ilgili çalışmalar

Kaynak	Örneklem	Bulgular	Yorumlar
Hall ve Rosenman, 1991	1974-1984 yılları arasında ABD'de New Jersey eyaletinde kayıtlı kanser vakaları incelenmiştir. Oranlar cinsiyet, ırk ve maruziyet\sanayi açısından karşılaştırılmıştır.	Siyahi kadınların meme kanseri riski, beyaz erkeklerin akut granülositer lösemi riski artmıştır. Ayrıca risk beyaz ve mavi yakada da artmaktadır. Vakaların en az %32'si meslek\sanayinin bilgisi dışındadır.	Farmasötk sanayide siyah kadınlar ve beyaz erkeklerde kanser riski artmaktadır. İşyeri maruziyeti ile kanser arasındaki ilişki bilinmemektedir.
Hensen vd., 1994	İnsülin, cinsiyet hormonları, enzim ve antibiyotik üreten bir Danimarka firmasında 1964-1988 yılları arasında çalışan 10889 işçiden oluşan grup incelenmiştir. Danimarka nüfusu ile karşılaştırılmıştır.	Erkeklerde kanser oranı yüksek riskli intestinal kanser ve düşük riskli testis kanseri hariç genel nüfus ile benzerdir. Kadınlarda tüm kanserlerde, meme kanseri, gırtlak ve pankreas kanseri artan risk vardır. Otuzlarında çalışmaya başlayan ve 1-9 yıl çalışan kadınların meme kanserine yakalanma riski en fazladır.	Kadınlarda insülin ve östrojene maruziyet ile meme kanserine yakalanma arasında tutarlı bir delil yoktur.
Edling vd., 1995	İsveç Kanser Müdürlüğü'nde 1960-1990 yılları arasında kaydı bulunan 3514 işçi incelenmiştir.	Tüm kanser vakalarında veya hastalığın bekleme süresinden bağımsız olarak beyin, pankreas, mide ve akciğer kanserlerinde önemli bir artış görülmemiştir. Bununla beraber, hastalığın bekleme süresi göz önüne alındığında üriner sistem kanserlerinde artan risk söz konusudur. Tüm 7 vakada ortak olmasa da kimyasal, farmasötik veya biyolojik maruziyet söz konusudur. 7 maruziyetin 6'sında sigara kullanımı mevcuttur.	Ortak bir mesleki maruziyet tespit edilmemiştir. Üriner sistem kanserlerinde sigara kullanımı da hesaba katılmıştır. Bununla beraber, üriner sistem kanserleri spesifik bir kimyasal ile ilişkilendirilmemiştir.

2.2.2. Karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıkları ile ilgili yapılan iki çalışmadan birinde etken madde ile karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluk arasında ilişki tespit edilebilirken, diğer çalışmada ‘çok da önemli bir seviyede olmayan’ artış gözlemlendiği açıklanmıştır. Çizelge 2.3.’te detayları gösterilmektedir.

Çizelge 2.3. Karaciğer hastalıkları ile ilgili çalışmalar

Kaynak	Örneklem	Bulgular	Yorumlar
Tomei vd., 1995	Ksenobiyotik üreten bir İtalyan farmasötik tesisinde 40 vaka ve 86 kontrol	Vakalar ve kontroller arasında benzer mesleki faktörler yoktur. Kontrollerle karşılaştırıldığında, vakaların 3 katı risk ile anormal karaciğer fonksiyon testleri ve 5 katı risk ile karaciğer enzimlerinin artışı tespit edilmiştir.	Ksenobiyotiklere düşük dozda maruziyetin karaciğer tahribatı ile ilişkisi vardır. Alkol alımının rolü araştırılmamıştır. Herhangi bir etken madde tanımlanmamıştır.
Heinemann vd., 2000	317 karaciğer kanseri vakası ve 6 Avrupa ülkesinde 1789 kontrol. Farmasötik sanayide 8 vaka ve 23 kontrol.	Farmasötik sanayi çalışanlarında karaciğer kanserine yakalanma riskinde çok da önemli olmayan bir artış görülmüştür. Maruziyet süresi boyunca karaciğer kanserine yakalanma riskinde artış görülmemiştir. Karaciğer kanseri mesleki faktörler arasında(sanayi, maruziyet ve maruziyet seviyesi)tutarsız bir ilişki tespit edildi.	Mesleki faktörler karaciğer kanseri ile ilişkili değildir.

2.2.3. Üreme sistemi bozuklukları

Üreme sistemi bozuklukları araştırılırken organik solventler ve östrojen maruziyetleri üzerinde yapılan çalışmalarda kanser ve karaciğer rahatsızlıklarının araştırıldığı çalışmalara göre etken madde maruziyeti ile ilgili daha net ve somut ilişkiler tespit edildiği görülmektedir. Çizelge 2.4.’te detayları gösterilmektedir.

Çizelge 2.4. Üreme sistemi hastalıkları ile ilgili çalışmalar (Gathuru vd., 2015)

Kaynak	Örneklem	Bulgular	Yorumlar
Organik solvent			
Taskinen vd., 1986	Sekiz Finlandiyalı farmasötik tesiste en az 1 hafta çalışan gebe kadınlarda yaşanan 44 düşük vakası ile 130 çalışana uygulanmıştır.	Vakalarda kontrol edilenden daha fazla organik solvante maruziyet söz konusudur. Solvent maruziyeti düşük ile sonlanan gebelikler ile ilişkilendirilmiştir.	Organik solventlere maruziyetin östrojen ve ağır kaldırmadan bağımsız olarak düşük ile sonlanan gebelik riskini artırdığı görülmüştür.
Östrojen			
Burton D ve Shmunis E, 1973; NIOSH, 1980	Dietilstilbestrol(DES) üretiminde çalışan 23 erkek çalışan	Çalışanlarda göğüs büyümesi ve hassasiyeti tespit edilmiştir. Bazı çalışanlarda dönemsel olarak cinsel iktidarsızlık da görülmüştür.	Maruziyet yaşayan erkek çalışanlardaki hiperöstrojen kanıt olarak gösterilmiştir. İlacın etkileri ile sağlık etkileri tutarlıdır.
Harrington vd., 1978	Porto Riko'da östrojen üretilen bir tesiste maruziyet yaşayan 55 çalışan (30 kadın, 25 erkek)	Kadınların %40'ında erkeklerin ise %20'sinde hiperöstrojen tespit edilmiştir. Maruziyet yaşayan 30 kadının menstrual kanaması maruziyet yaşamayan 60 kadından daha fazladır. Maruziyet yaşayan kadınlarda hiperöstrojen görülme riski 4.3 kat fazladır.	Östrojen maruziyeti, maruziyet yaşayan kadın ve erkeklerde hiperöstrojene sebep olabilir. İlacın etkileri ile sağlık etkileri tutarlıdır.
Williems, 1981	Hollanda'da östrojen üreten bir tesiste çalışan 23 erkek işçi yaş ve vardiyalı çalışma kontrolleri ile eşleştirilmiştir.	En fazla maruziyet yaşamış çalışanlarda(n=7) maruziyet yaşamamış çalışanlara göre anormal seviyede hormon tespit edilmiştir. Düşük erkeklik hormonu tespit edilen 6 çalışanın 5'i yüksek maruziyet yaşayan gruptadır ve bu kişilerde anormal hormon seviyesi tespit edilmiştir.	Östrojen maruziyeti erkeklerde anormal hormon seviyeleri ile ilişkilidir. Kısırlık, üreme ve libido değerlendirilmemiştir. İlacın etkileri ile sağlık etkileri tutarlıdır.
Östrojen maruziyeti			
	Oral doğum kontrol hapı üretim tesisinde çalışan 40 işçi (18 erkek ve 22 menopoz sonrası kadın)	Maruziyet yaşayan her iki cinsiyette de östrojen seviyesi ve karaciğer enzimleri önemli ölçüde artmıştır. Maruziyet yaşamayanlarla karşılaştırıldığında, maruziyet yaşayan	Doğum kontrol hapına maruziyet sonucunda çalışanlarda karaciğer fonksiyonlarında ve cinsiyet hormonlarında artış gözlenmiştir.

		erkek çalışanlarda testosteron seviyeleri düşmüştür. Maruziyet yaşayan çalışanlarda yüksek östrojen seviyeleri ile vücutta artan yağ miktarı ve uzayan menstrual kanama süresi bağlantılıdır.	
Rao vd., 2003	38 işçi (11'i steroid üretimi, 16'sı steroid olmayan veya steroid üretim sahasında sıklıkla bulunan ziyaretçiler ve 11'i de maruziyet yaşamayan çalışanlar)	Cinsiyet hormonu üretiminde çalışan işçilerde bu hormonlara maruziyetin klinik bulgularının ortaya çıkmaya başladığı ve bu hormonların kanda baskılandığı çalışanlar diğer tesis çalışanları ile karşılaştırılmıştır.	İşyeri ölçümleri cinsiyet hormonlarına maruziyet olasılığını desteklemektedir. Maruziyet yaşayan çalışanlarda endokrin sistem fonksiyonlarının baskılanması ve üreme fonksiyonlarının değişmesi de delildir.

2.2.4. Endokrin sistem bozuklukları

Yapılan çalışmalarda üretim sırasında steroidlere maruziyetin endokrin sistemin çalışmasında bozukluğa sebep olduğuna dair tespitler yapıldığı görülmektedir. İlgili çalışmanın detayları Çizelge 2.5.'te gösterilmektedir.

Çizelge 2.5. Adrenokortikal baskılama ile ilgili çalışmalar (Gathuru vd., 2015)

Kaynak	Örneklem	Bulgular	Yorumlar
Newton vd., 1978	İngiltere'de bir tesiste çalışan 12 işçi	Glukokortikoidin yüzlerine teması sonucunda tüm 12 işçide yüzde şişlik oluşmuştur.	Glukokortikoidler, maruz kalan çalışanlarda adrenokortikal baskılama riskini artırmıştır. Sağlık etkileri bu API sınıfı ile tutarlıdır.
Newton vd., 1982	28 üretim işçisi (aktif maddeye maruz kalan 20 işçi ve inaktif maddeye maruz kalan 8 işçi) ve 19 kontrol	Glukokortikoid konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlerde çalışan 20 işçide adrenokortikal baskılama görülmüştür. Bu çalışanlar inaktif madde ile çalışan veya hiç glukokortikoide maruz kalmayan işçiler ile karşılaştırılmıştır.	Glukokortikoidlere (aktif veya inaktif) maruziyetin adrenokortikal baskılama ile ilişkili olduğu bulundu. Sağlık etkileri bu API sınıfı ile tutarlıdır.
Phillips, 1982	Glukokortikoid, beklametazon üretiminde çalışan 102 erkek ve kadın	Deri reaksiyonu en çok şikayet sebebidir. Bu işçilerde adrenokortikal baskılama tespit edilmemiştir.	Adrenokortikal baskılama için glukokortikoid seviyesi yeteri kadar yüksek değildir.

2.2.5. Alerjik hastalıklar

Araştırmalara göre ilaç çalışanlarında alerjik rahatsızlıklar çoğunlukla solunum veya deri yolu ile maruziyet sonucunda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu rahatsızlıklar ile ilgili veriler genellikle maruziyet sonrasında tutulan raporlardan elde edilmektedir. Rapor edilen en büyük alerjik hastalık astım ve dermatittir.

Tablolar ile özetlenen bu çalışmalarda da hangi etken maddenin üretimi sonrasında ne gibi rahatsızlıklar ortaya çıkabileceği araştırılmıştır. Fakat burada da araştırmacılar sektör çalışanlarına ait geçmiş veriler olmadığı için net sonuçlar elde edilemediğini belirtmektedir.

2.2.5.1. Astım

Astım mesleki akciğer hastalıklarının başta gelen sebeplerindendir ve özellikle antibiyotik ile enzim üretimi sırasında yaşanan maruziyetlerin etkisi olduğu yapılan araştırmalara göre tespit edilmiştir. Mesleki astım semptomlarının ortaya çıkartabilecek farmasötik ürün grupları ve detayları Çizelge 2.6.'da gösterilmektedir.

Çizelge 2.6. Mesleki astım ile ilgili çalışmalar (Gathuru vd., 2015)

Referans	Araştırma	Yer	Vaka sayısı	Ürün sınıfı\Adı	Hassasiyet için bekleme süresi
Antibiyotikler					
Angulo vd., 2011	Vaka raporları	Birleşik Krallık	3	Penisilin, amoksisilin	19 yıl(n=1) 2 yıl(n=1) 27 yıl(n=2)
			1	Eritromisin	2 yıl
Choi vd., 2009	Vaka raporları	Güney Kore	1	Vankomisin	5 ay
Coutts vd., 1981	Vaka raporları	Birleşik Krallık	2	Sefalosporin	1 ay(n=1) İkinci olay için NA
Davies vd., 1974	Vaka raporları	Birleşik Krallık	4	Penisilin	2 yıl(n=3) 4 yıl(n=1)
Gomez-Olles vd., 2010	Vaka raporları	İspanya	1	Kolistin	1 yıl
Lee vd., 2004	Vaka raporları	Güney Kore	2	Sefalosporin ara ürünü	26-27 ay
Menon ve Das, 1977	Vaka raporları	Hindistan	1	Tetrasiklin	1 yıl
Moscato	Vaka raporları	İtalya	1	Penisilin\piperakalsiyum	22 ay

vd., 1995				sodyum	
Pala G vd., 2009	Vaka raporları	İtalya	1	Sefalosporin ara ürünü	8 ay
Sastre vd., 1999	Vaka raporları	İspanya	1	Sefalosporin	9 ay
Stenton vd., 1995	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	Sefalosporin	1 yıl
Suh vd., 2002	11'i belirti şeklinde ortaya çıkan 31 maruziyetin araştırılması ve 30 kontrol	Güney Kore	2	Sefalosporin	NA
Ye vd., 2006	Vaka raporları	Güney Kore	3	Tiampenikol	NA
Laksatifler					
Bardy vd., 1987	Raporlanmış 39 OA semptomu ile 130 işçinin incelenmesi	Kanada	5	Psyllium	NA
Goransson ve Michaelson, 1979	Raporlanmış 27 OA semptomu ile 64 maruziyet yaşamış işçinin incelenmesi	İsveç	27	Psyllium	1 günden 6 aya kadar fakat çoğunlukla maruziyetten sonra 2 ay içinde
Markss vd., 1991	Maruziyet yaşamış 125 işçinin incelenmesi	Avusturalya	8	Psyllium	NA
Asit inhibitörleri					
Coutts vd., 1984	Solunum sistemi semptomları gösteren	Birleşik Krallık	1	H2 antagonisti\Simetidin	NA
Dally vd., 1980	Vaka raporları	Birleşik Krallık	3	H2 antagonisti\Simetidin	NA
Antihipertansifler					
Deschamps vd., 1995	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	ACE inhibitörü\Lisinopril	1 yıl
Harris vd., 1979	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	Metildopa	2-3 ay
Enzimler					
Baur ve Fruhmann, 1979	Vaka raporları ve başka bir enzime(papain) hassasiyet gösteren 6 işçinin incelenmesi	Almanya	1 indeks vaka	Ananas proteazı\Bromelain	10 yıl
			2	Papain	NA
Cartier vd., 1984	Vaka raporları	Kanada	1	Pepsin	1.5 yıl
Laukkanen vd., 2007	Vaka raporları	Kanada	1	Laktaz	1 yıl
Muir vd., 1997	Maruziyet yaşamış 207 işçi incelemesi	Kanada	20	Laktaz	1.5 ay
Novey vd.,	Maruziyet	ABD	12	Papain	12-15 ay

1980	yaşamış 23 işçi incelemesi				
Narkotikler					
Agius, 1989	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	Morfin	Yaklaşık 6 yıl
Biagini vd., 1992	Maruziyet yaşamış 39 işçi ve maruziyet yaşamamış 17 işçi incelemesi	İspanya	10	Morfin, kodein, Dihidrokodein, Oksikodein, Hidrokodon	1 yıl(n=4) NA(n=6)
Monoe vd., 1993	Maruziyet yaşamış 28 işçi incelemesi	İspanya	6	Morfin, kodein	NA
Ulinski vd., 1996	Vaka raporları	Polonya	1	Morfin	3 yıl

2.2.5.2. Kontakt dermatit

Kontakt dermatit deri ile ilgili bildirilen tüm olayların %90-95'ini oluşturan en yaygın deri rahatsızlığıdır. Özellikle asit inhibitörleri ve ara ürünleri olmak üzere pek çok farmasötik ürün üretiminde çalışanlarda görülebilmektedir. Alerji testi gibi testler ile hassasiyetler değerlendirilerek rahatsızlıklara teşhis koyulabilir. Detaylar Çizelge 2.7.'de sunulmaktadır.

Çizelge 2.7. Kontakt dermatit ile ilgili çalışmalar (Gathuru vd., 2015)

Referans	Araştırma	Yer	Vaka sayısı	Ürün sınıfı\Adı	Hassasiyet için bekleme süresi
Antiülser ajanları\Asit inhibitörleri					
Alomar vd., 1987	Vaka raporları	İspanya	1	H2 antagonist\ Ranitidin	~1 yıl
Conde-Salazar vd., 2007	Vaka raporları	İspanya	2	Proton pompa inhibitörleri\Omeprazol	NA
Guimaraens vd., 1994	Vaka raporları	İspanya	3	H2 antagonist\ Famotidin	1.5-5 ay
Neumark vd., 2011	Vaka raporları	İsrail	1	Proton pompası inhibitörü\ Pantoprazol	6 yıl
Romaguera vd., 1990	Vaka raporları	İspanya	1	H2 antagonist\ Ranitidin	2 hafta
Ryan vd., 2003	Kontakt dermatit şüphesi bulunan 8 araştırma	Birleşik Krallık	7	H2 antagonist\ Ranitidin	<1 yıl(n=3) 2 yıl(n=1) >2 yıl(n=3)
Vilaplana ve Romaguera, 2001	Vaka raporları	İspanya	1	Proton pompası inhibitörü\ Lansoprazol	3.5 yıl
Proses ara ürünleri					
Bonamonte vd., 2002	Vaka raporları	İtalya	1	2-amino-tiyofenol	15 gün

Deschamps vd., 1988	Vaka raporları	Fransa	2	Dietil-β-kloroetilamin	1-3 saat
Goossens vd., 2006	Vaka raporları	Fransa	1	Sinnamil klorid	2 hafta
Jolanki vd., 1997	Vaka raporları	Finlandiya	1	5-kloro-1-metil-4-nitroimidazol	NA
Lerman vd., 1995	Muhtemelen maruziyet yaşamış 34 işçi incelemesi	İsrail	9	Etilen oksit	2 hafta
Niklasson vd., 1990	Vaka raporları	İsveç	1	4-nitrofenil-N-2-kloroetil carbamate,4-nitrofenil-N-2-kloroetil-N-nitrosokarbamat	2 ay
Pickering vd., 1982	Vaka raporları	Birleşik Krallık	6	4,7-diklorokuinolin	≤3 ay(n=4) 11 ay(n=1) NA(n=1)
Antibiyotikler					
Lopez-Lerma vd., 2009	Vaka raporları	İspanya	1	Azitromisin	2 ay
Malaiyandi vd., 2012	Vaka raporları	Kanada	2	Tilosin	İlk vaka için 1.5 yıl İkinci vaka için 6 ay
Milkovic-Kraus ve Kanceljak-Macan, 2001	Maruziyet yaşamış 21 işçi incelemesi	Hırvatistan	1	Azitromisin	NA
Milkovic-Kraus ve Kanceljak-Macan, 2007	Vaka raporları	Hırvatistan	6	Azitromisin	2-3 aydan 1-3 yıla kadar
Mimesh ve Pratt, 2004	Vaka raporları	Kanada	2	Azitromisin	NA
Narkotik olmayan ağrı kesiciler					
Kerr vd., 2008	Vaka raporları ve semptomları raporlanmış 8 işçi incelemesi	Birleşik Krallık	2 indeks vaka ve 3 vaka	NSAID\Karprofen	İlk vaka için <1 gün İkinci vaka için 1 hafta Yeni vakalar için NA
Kiely ve Murphy, 2010	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	NSAID\Karprofen	<1 gün
Walker vd., 2005	Vaka raporları	Birleşik Krallık	2	Analjezik\Parasetamol	İlk vaka için 1.5 yıl İkinci vaka için NA
Walker vd., 2006	Vaka raporları	Birleşik Krallık	2	NSAID\Karprofen	3 hafta
Narkotik ağrı kesiciler					
Conde-Salazar vd., 1991	Vaka raporları	İspanya	2	Morfin, kodein, ve tebain	İlk vaka için 1 yıl İkinci vaka için NA
Romaguera	Vaka	İspanya	5	Kodein	NA

ve Grimalt, 1983	raporları				
Sasseville vd., 2011	Vaka raporları	Kanada	1	Morfin	<1 hafta
Waclawski ve Aldridge, 1995	Vaka raporları	Birleşik Krallık	1	Tebain, kodein	1.75 yıl
Wootton ve English, 2012	Vaka raporları	Birleşik Krallık	3	Oksikodon	NA
Kanser ilaçları					
Dastychova ve Aalto-Korte, 1978	Vaka raporları	Çek Cumhuriyeti	1	Sisplatin	NA
Dastychova, 2003	Vaka raporları	Çek Cumhuriyeti	1	Metotreksat	2 ay
Juneweltwr ve Aalto-Korte, 2008	Vaka raporları	Finlandiya	1	Anti-androjen ilaç\Flutamid ara ürünü	1 saat
Lahti vd., 1990	Vaka raporları	Finlandiya	1	Metotreksat	1 gün
Antihipertansifler					
Ekenvall ve Forsbeck, 1978	300 işçiden dermatit şüphesi bulunan 32 işçi incelemesi	İsveç	14	Beta bloker\Alprenolol	<1 yıl (n=13) >5 yıl (n=1)
Valsecchi vd., 1994	Vaka raporları	İtalya	1	Beta bloker\Propranolol	10 ay
Statinler					
Field vd., 2007	Vaka raporları	İrlanda	1	Simvastatin	NA
Field vd., 2008	Vaka raporları	İrlanda	1	Simvastatin	NA
			2	Atorvastatin	NA
Peramiquel vd., 2005	Vaka raporları	İspanya	2	Simvastatin	İlk vaka için 2 gün, ikinci vaka için NA

Benzer çalışan gruplarına bakıldığında ilaç endüstrisi çalışanlarının ölüm oranı daha düşüktür fakat onlarda da kanser, endokrin sistemin çökmesi, karaciğer rahatsızlıkları gibi hastalıklara yakalanma oranları daha fazladır. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu ayrıntılı mesleki maruziyet ile ilgili verilerden yoksundur ve etken madde de dahil olmak üzere ilaç üretiminde kullanılan kimyasalları ortaya çıkaramadıkları görülmektedir.

Farmasötik üretim çalışanlarının mesleki sağlıkları ile ilgili yapılan bu araştırmalar bu çalışanların yaptıkları işleri sebebiyle yaşanan ölümler ve yakalanılan hastalıklar ile ilgilidir. Bu çalışmalar da hastalanan çalışanlar arasından seçilen örneklem veya bazı çalışanların rahatsızlıkları ile ilgili düzenlenen raporlar doğrultusunda

yapılmıştır. Çalışmaların sonuçlarına göre araştırmacılar, ilaç sektöründe meslek hastalıklarının uzun süre sonunda ortaya çıkması, takip güçlüğü, genetik faktörler, diğer çevresel faktörler vb. sebeplerden ötürü net bir bilgi sunamadıklarını belirtmişlerdir. Daha kapsamlı araştırmalar yapabilmek ve maruziyetleri değerlendirebilmek için bu çalışanların uzun süreli sağlık verilerine, çalışma ortamı ölçümlerine ve çalışma geçmişlerine ait verilere ihtiyaç vardır.

2.3. Etken Maddelere Maruziyetin Tespit Edilmesi

Literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında belirsizliklerin ve parametrelerin çok, maruziyetin neticesinin ortaya çıkma süresinin uzun oluşu sebebiyle reaktif yaklaşımlardan ziyade yerinde, zamanında ve proaktif önlemlerin daha etkin olacağı sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple etken madde maruziyetlerinin maruz kalan çalışandaki karşılığını araştırmanın yeterli olmadığı ortadadır. Önemli olan maruziyetleri önleyecek tedbirlerin alınmasıdır. Maruziyetlerin önlenebilmesi için öncelikli olan da maruziyetlerin tespit edilmesidir.

Literatür taraması yapılırken araştırmaların çoğunlukla hastane ve bu ilaçları uygulayan hemşireler üzerinde yapıldığı görülmüştür. Hazırlanan bu çalışmaya katkı sağlayacağı düşünüülerek bu araştırmalar da incelenmiştir.

Skov vd. (1992) antineoplastik ilaçlar ile çalışan hemşirelerin lösemi hastalığına yakalanma ve doğurganlık verilerini incelemiş ve lösemiye yakalanma olasılığında artış gözlemlerken, doğurganlığın azaldığını tespit etmiştir.

Ziegler vd. (2002)'nin İngiltere'de bir onkoloji hastanesinde yaptığı araştırmada çalışanlar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta antineoplastik ilaçları damar yolu ile uygulayan hemşireler, ikinci grupta antineoplastik ilaç ile doğrudan ilişkisi olmayan fakat bu bölümlerde bu ilaçları alan hastaların bakım hizmetlerinde çalışan hemşireler ve üçüncü grupta da yine bu bölümlerde büro ve temizlik işlerinde çalışan yardımcı personel bulunmaktadır. Araştırma öncesinde bu çalışanlardan demografik bilgileri, antineoplastik ilaçlar ile çalışma geçmişleri ile ilgili veriler anket yolu ile sağlanmıştır. Çalışma yapılan onkoloji bölümünde farklı etken maddeleri ile tedavi sağlanmaktadır. Çalışanlardan 20 gün boyunca her gün idrar numunesi alınmıştır.

Ayrıca hastanenin ilgili bölümünde farklı zemin ve çalışma yüzeylerinden swab numuneleri ve çalışanların eldivenleri de alınarak kendilerinin valide ettiği analitik yöntem ile uygulamalı analiz edilmiştir. Tüm idrar numunelerinde etken maddeler analitik dedeksiyon limitinin altında veya çok yakın olduğu tespit edilmiştir. Swab numunelerinde ise özellikle metotraksat etken maddesi 11-19ng/m² aralığında tespit edilmiştir.

Turci vd. (2003)'nin hastanelerde farklı antineoplastik ilaçların hastalar için hazırlanması ve uygulanması sırasında yaşadıkları maruziyetler biyolojik ve çevresel izlem yöntemleri ile araştırılmış, analitik yöntemler incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre antineoplastik ilaçlara maruziyetin değerlendirilebilmesi için her iki yöntemin de gerekli olduğu sonucuna varmışlardır. Buna karşılık 1983 ve 2002 yılları arasında yapılan çalışmalar incelendiğinde güvenlik önlemleri alındığında bile kontaminasyonun hala olduğu görülmektedir.

Cherrie vd. (2009)'nin yapmış oldukları araştırmada, farmasötik ürün olan ilacın hasta kişilerde istenilen etkiyi göstermesi son derece yararlı iken ilaç üretiminde çalışanların etkilenmesi de son derece istenmeyen bir durum olduğu, özellikle yeni keşfedilen ilaç etken maddelerinin, maruziyet limitlerinin 1 µg/m³'ten az olan potens denilen güçlü maddeler olduğu düşünülürse ilaç üretimi çalışanlarının maruziyetlerinin kontrol altına alınması gerekliliği tekrar güçlü bir şekilde ortaya çıkmıştır.

Dal Bello vd. (2016)'nin hastane ortamında swab tekniği kullanarak bazı antineoplastik etken maddelerin potansiyel maruziyetleri araştırdığı çalışmada ise Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile kütle spektroskopisi (HPLC-HRMS/MS) kullanılmıştır. Daha hassas ekipmanlar olması sebebiyle dedeksiyon limiti 1pg/cm² altına kadar düşmüştür. Bu çalışmada da farklı zemin ve yüzeylerden numune alınarak analiz edilmiş ve ilgili etken maddelerin miktarı tespit edilmeye çalışılmıştır.

Mathias vd.(2017)'nin sağlık hizmetlerinde çalışan işçilerin maruziyetlerini biyolojik izlem yöntemi ile tespit etmeye çalışmıştır. Amaç, mühendislik kontrolleri vb alınan önlemlerin etkinliğini ölçmektir. Bunun için çalışanların idrar numuneleri analiz edilmiştir. Analizler sırasında HPLC-MS kullanılmıştır.

Silva (2018)'de hazırladığı doktora tezinde farklı hastanelerde farklı yıllarda yüzey kontaminasyonu ile potansiyel platin ve 5-fluorourasil maruziyetlerini incelemiştir. Çeşitli yüzeylerden toplanan 112 numunenin 45 tanesinin (%40.1) kontaminasyon tespit edilmiştir.

Acramel vd. (2019)'da yapmış oldukları çalışmada MS kromatografik sistemini kullanarak 14 farklı antineoplastik maddenin hastane eczanelerindeki yüzey kontaminasyonunu ve kronik etkiyi araştırmıştır. En düşük kantitasyon limiti (Limit of quantification, LOQ) 0.5 ile 5 ng/ml olduğu çalışmada çeşitli yüzeylerde 0.7 ile 1840ng/cm² arasında değişen miktarlarda kontaminasyon tespit edilmiştir.

Son dönemde yapılan bu araştırmalar eskiden yapılan araştırmalara göre daha net ve spesifiktir. Maruziyet ile meslek hastalıkları arasındaki artış daha belirgin olarak ortaya konulmaktadır. Çizelge 2.8.'de antineoplastik ilaçların yüzey kontaminasyonun ve KKD kullanımı, yönetsel kontroller vb ile ilişkisinin incelendiği diğer çalışmalar özet olarak gösterilmektedir.

Çizelge 2.8. Çevresel izlem yöntemi ile antineoplastik ilaç kontaminasyonun incelendiği çalışmalar

Kaynak	Çalışmanın amacı	Sonuç
Sottani vd., 2010	Yüzey kontaminasyonu ile ilgili yeni uygulamaları araştırma	Çalışanların güvenli çalışma prosedürlerini uygulamaları ile 2003 yılından beri kontaminasyon seviyeleri önemli ölçüde düşüklük göstermektedir.
Konate vd., 2011	Uygulama odasında platin kontaminasyonu ve çalışanların sağlığının değerlendirilmesi	Özellikle yakın bölgelerde daha fazla kontaminasyon tespit edilmiştir. Zemin kontaminasyon sonucunda göre temizlik ve bakım personeli yüksek risk altındadır.
Moretti vd., 2011	İlaçları hazırlayan ve uygulayan hemşirelerin mesleki maruziyetlerini değerlendirme	Sonuçlar maruziyetlerin önlenmesinde kullanılmıştır.
Villarini vd., 2011	İlaçların hazırlanma ve uygulanmasında çevresel kontaminasyonun değerlendirilmesi	En fazla kontaminasyon hazırlama sırasında tespit edilmiştir. Alınan önlemler yeterli değildir. KKD kullanılmalı ve doğru çalışma uygulamaları oluşturulmalıdır.
Hedmer ve Wohlfart, 2012	CP ve IFO yüzey izlemi için hijyen standardı önerilmesi	Hijyen ile ilgili standartlara, yüzey izlemi ile ilgili bölümlerin eklenmesi yararlı olacaktır.
Naito vd., 2012	Cisplatin ve carboplatin içeren viallerin dış yüzeylerinde platin	Tüm viallerde kontaminasyon tespit edilmiştir.

	kontaminasyonu incelenmesi	
Chu vd., 2012	Temizlenmiş olmasına rağmen yüzeylerdeki antineoplastik madde kontaminasyonunun varlığının incelenmesi	Mevcut temizlik prosedürleri yüzeylerdeki kalıntıların giderilmesi hususunda yeterli olmayabilir.
Hon vd., 2013	Yüzey kontaminasyonunu oluşturan faktörlerin ve sıklıkla kullanılan yüzeylerdeki kontaminasyonun değerlendirilmesi	Sıklıkla kullanılan yüzeylerde ölçülebilir kontaminasyon seviyeleri tespit edilmiştir. İlaç hazırlama aşaması kontaminasyon seviyesinin en yüksek bulunduğu aşamadır.
Kopp vd., 2013	Onkoloji kliniğinde ayakta tedavi bölümünde kontaminasyonun ve ilaç uygulanması süresince güvenlik ölçümleri ve çalışma yöntemlerinin oluşturulması	Çalışma ortamında kontaminasyon hala mevcuttur, hastalar potansiyel kontaminasyon kaynağı olarak görülmelidir, kontaminasyon oluşturmaktan çalışmak mümkündür.
Odraska vd., 2014	Ayakta tedavi kliniğinde ve ilaç hazırlama odasında yüzey kontaminasyonun değerlendirilmesi	Ayakta tedavi kliniğinde düşük kontaminasyon seviyeleri tespit edilirken, sıkı kuralların olduğu ilaç hazırlama odasında yüksek sonuçlar elde edilmiş ve kuralların etkili olmadığı görülmüştür.
Viegas vd., 2014	Eczane ve ilaç uygulama birimlerinde mesleki maruziyetleri araştırma	Güvenlik prosedürleri ve iyi uygulamaları desteklemek için spesifik ölçümler alınmalıdır.
Anastasi vd., 2015	Yüzeylerdeki kimyasal madde kontaminasyonu için temizlik çözümleri önerilmesi	En fazla kontaminasyon eczacı kalfasının sıklıkla dokunduğu yerlerde tespit edilmiştir. Her iki çözüm de kontaminasyonu azaltmaktadır.
Fleury-Souverain vd., 2015	Hastane eczanelerinde enjektabl ürünlerin hazırlanması sırasında yüzey kontaminasyonunun değerlendirilmesi	Pek çok hastanede kontaminasyon oluşmaktadır. En çok güvenlik kabinlerinin içinde kontaminasyon vardır fakat lojistik ve depolama alanlarında da tespitler yapılmıştır.
Poupeau vd., 2016	Kanada hastanelerinde hasta bakımı ve eczanelerde çevresel kontaminasyonun incelenmesi	Kanadada yapılan diğer çalışmalara göre yüzeylerden elde edilen antineoplastik ilaç ölçümlerinde kontaminasyonun azaldığı tespit edilmiştir.
Schenk vd., 2016	Yoğun bakım hastalarının çevresinde platin ilaçlarının yüzey kontaminasyonlarının değerlendirilmesi	Kontaminasyonun ana kaynağı hastalardan alınan drenaj sıvıları ve idrardır. Bu sebeple bu sıvıların alımı sırasında uygun çalışma maruziyetinin önlenmesi için en iyi yoldur.
Vyas vd., 2016	İki farklı ekipman ile 5 kanser ilacının hazırlanması sırasında kontaminasyonun incelenmesi	Her iki ekipman da bulaşmayı azaltmıştır.

İlaçların hayatımızdaki öneminin artması, mesleki maruziyetlerin tespit edilmesi ve gelişen teknoloji ile insan sağlığına verilen değerin artması ABD ve AB'nin ilgili kurumlarını da bu konuya daha fazla önem vermesine sebep olmuştur. Sonunda, AB parlamentosunda da bu durum konu edilmiş ve işyerinde tehlikeli maddelere maruz kalan sağlık çalışanları ile sağlık ve güvenlikle ilgili önlemler 2014-2020 yılları

hedefler stratejik taslakta yer almış ve komisyon oluşturulmuştur. Bu kararlar sağlık çalışanları için alınsa da ilaç üreticileri için tavsiye niteliğindedir. Bu kararlara göre, çalışanlar hiçbir şekilde tehlikeli maddelere maruz kalmamalıdır.

2.4. Sonuç

Literatür taramasında etken madde maruziyeti ile ilgili çalışmaların daha çok hastanelerde hemşireler üzerinde araştırıldığı görülmektedir. Populasyon olarak ilaç endüstrisi çalışanlarının seçildiği araştırmalar daha çok ölüm ve hastalık oranlarının toplam nüfus ile karşılaştırıldığı istatistiki çalışmalardır.

Araştırılan konu insanda ilaç etken maddesinin potansiyel maruziyet riskinin değerlendirmesi olduğu için diğer çalışma ortamlarında yürütülen araştırmalar da incelenerek tezin literatür araştırması bölümü derinleştirilmiştir.

Sonuç olarak, gerek hastane ortamında çalışan sağlık çalışanlarının gerekse ilaç sektörü çalışanlarının etken madde maruziyet riski altında çalışmakta olduğu gerçeği ortadadır. Her ne kadar her iki iş kolu için standartlar ve uyulması zorunlu düzenlemeler olsa da risk devam etmektedir. Özellikle yeni nesil potens ilaçların keşfedilmeye çalışıldığı günümüzde potansiyel etken madde maruziyeti ve bu riskin tespit edilip ölçülmesi ve kontrol yöntemleri ile ilgili araştırma sayısının artması daha da önem kazanmaktadır.

3. İLAÇ ÜRETİMİNDE ETKEN MADDE MARUZİYETİ

İSGnin kurucusu ve babası olarak nitelendirilen Bernardino Ramazzini’ni 1713 yılında kaleme aldığı “De Morbes Artificum” “Meslek Hastalıkları” kitabında “eczane çalışanlarının hastalık geçmişlerini bir takım rahatsızlıklarla karşı karşıya kaldıklarında detaylı araştırırsak başkalarını sağlıklarına kavuştururken çok sık ciddi şekilde etkilendiklerini görürüz” ifadelere yer verir. Günümüzde ise 11 milyon çalışanın tehlikeli madde veya bunların zehirli metabolitlerine uzun süre maruz kaldığı düşünülmektedir (Bureau of Labor Statistics (BLS), 2011). Bu maruziyetleri azaltmak ve ortadan kaldırmak için alınan önlemlere rağmen, ABD ve diğer birkaç ülkede yapılan çalışmalara göre çalışanlar hala antineoplastik ilaçlara maruz kaldığı görülmektedir (Sessink vd., 2011; Mathias vd., 2017).

Farmasötik sanayi sadece üretimin değil Ar-Ge ve laboratuvar çalışmalarının da yoğun olduğu sanayi dalıdır. Kullanılan maddelere, uygulanan yöntem ve yapılan işin gerekliliklerine bağlı olarak çok farklı biyolojik, kimyasal ve fiziksel tehlikeler ortaya çıkar. Laboratuvarlarda ilaç etken maddeleri, yardımcı maddeler, hammaddeler, bitmiş ürüne vb tüm maddelerin analizleri yapılır. Dolayısıyla etken madde maruziyeti sadece üretimde değil laboratuvar çalışmalarında da söz konusudur. Tüm ilaç sanayisi çalışanları yaptıkları iş itibari ile fiziksel olarak etken madde ile doğrudan temas koşullarına bağlı olarak aynı oranda risk altındadırlar.

İlaç üretiminin en önemli ayakları güvenlik, etkinlik ve kalitedir. Bu da ancak öncelikli olarak endüstriyel hijyen koşullarının yerine getirilmesi ile sağlanabilir. Üretimde hijyen koşullarının sağlanamaması milyonlarca liralık kayba sebep olabileceği gibi yüksek tazminatlara ve dahi ölümlere sebep olabilir. Bu yüzden ilaç üreticileri ilaçta kaliteyi ve güvenilirliği sağlama amacını taşıyan GMP standartlarında çalışmak zorundadır. GMP şartlarında üretim yapabilmek ilgili ilacın satış ruhsatını alabilmek için olmazsa olmaz şartlardandır.

Görüldüğü üzere GMP standartlarının üzerinde durduğu ve güvenilirliğinin kanıtlandığı şey ilaçtır. Hatta GMP’e göre “insan, ilaç üretiminde en büyük kirleticidir” (Bilge ve Bilge, 2001). Bu sebeple ilaç üzerine odaklanılarak yapılan

Üretimde, alışanların ilaçtan değil, ilacın çalışanlardan ve diğer çevresel koşullardan korunduğunun kanıtlanması beklenir.

İlaç retiminde, son ürün olan ilacın satılması hedeflenen hasta kişiler değil, sağlıklı bireyler çalışmaktadır. Bu sebeple çalışma ortamında, etken maddenin hasta olmayan çalışanlara maruziyet tehlikesi bulunmaktadır. Kontrolsüz bir doz ve\veya olumsuz sağlık etkileri oluşturacak yeterli süre sonucunda çeşitli maruziyet yolları ile alınan doz nedeniyle bilinen hastalıklar veya nadir görülen sonuçlar ortaya çıkabilir.

Buna rağmen, ilaç üretiminde ihmal edilen fakat ilaç üretim çalışanlarının karşılaşabilecekleri tehlikelerden en önemlisi olan etken madde maruziyeti göz ardı edilmektedir. Araştırmacıların gün geçtikçe potensi yüksek ilaçlar keşfetmeye çalışmaları tehlikeyi daha da artırmaktadır. Sektördeki İSG uygulamalarına bakıldığında etken madde maruziyetinin değerlendirilmesinin de yapılmadığı görülmektedir. Bu konuda her hangi bir kanun veya standart olmayışı sebebi ile ilaç üreticilerinin tercihlerine bağlı olarak istenirse uygulanmaktadır. Oysaki yasal mevzuatlarda gürültü, titreşim, termal konfor, aydınlatma, solunabilir ve toplam toz konsantrasyonu, ağır metal, asit konsantrasyonu, Uçucu organik bileşik (Volatile Organic Compound; VOC) lm, formaldehit ve amonyak konsantrasyonu, elektronik alan ve radyasyon, işyeri havasında bulunan aerosol ve süspansiyon durumunda bulunan maddelerin ve anlık gaz ölçümlerinin yapılması işverenlerden istenmektedir. Bu lmler ve uygulamalar; 6331 sayılı İSG Kanunu; İSG risk değerlendirmesi yönetmeliği; iş hijyeni, ölçüm, test ve analiz laboratuvarları hakkında yönetmelik, çalışanların gürültü ile ilgili risklerden korunmalarına dair yönetmelik, çalışanların titreşimle ilgili risklerden korunmalarına dair yönetmelik ve tozla mücadele yönetmeliğinde belirtilen husus ve yöntemlere göre yapılır.

Çalışanların maruziyet yaşamaması ancak İSG önlemlerinin bütünlük içinde alınması ve çalışma ortamında endüstriyel hijyenin sağlanması ile mümkün olabilir. Alınan önlemlerin etkinliği mutlaka ölçülmeli ve dökümante edilmelidir. Bu bölümde ilaç etken maddesinin “alışan” üzerindeki etkileri, tehlikeleri, tespit ve kontrol yöntemleri üzerine durulacaktır.

3.1. İlaç Sanayisinde Endüstriyel Hijyen

Endüstriyel hijyen, OSHA tarafından “işyerinde oluşup hastalıkla sonuçlanan, sağlık ve iyilik halini bozan, işçiler ve toplumdaki bireyler arasında önemli ölçüde rahatsızlık ve verimsizlik yaratan, çevresel faktörleri ve stresleri gözlemleyen, değerlendiren ve kontrol altına alan bir teknik ve sosyal bilim” olarak tanımlanmaktadır (OSHA, 2019). Buradan anlaşılacağı üzere çalışma ortamının çalışanların sağlığını olumsuz etkileme potansiyeline sahip olan her parametre kontrol edilerek değerlendirilmelidir.

Terapötik maddelere maruziyet kontrol edilirken, sadece maddelerin toksik etkileri değil, aynı zamanda farmakolojik etkileri de kontrol edilmelidir. Yan etkiler veya terapötik etkiler olabilen bu farmakolojik etkiler, genellikle toksik etkilerden daha düşük dozlarda ortaya çıkar. Bu sebeble, maruziyetin sonuçlarını tam olarak tahmin edebilmek mümkün değildir. Farmasötik sanayide çalışıyor olmanın neticeleri hakkında henüz çok az bilgi vardır. Dışarıdan bakıldığında, çalışma ortamının steril oluşu, tüm süreçlerin çok iyi dökümente ediliyor olması “ilaç üretimi çalışanları” için yanıltıcı bir görüntü oluşturmakta ve “ilaç üretim çalışanlarına” beyaz iş kıyafetleri giydirilerek bu yanıltıcı görüntü tamamlanmaktadır (Bhusnure vd., 2018).

Öncelikli mesleki tehlikeyi oluşturan etken maddelerin terapötik etkisidir. Farmasötik özellikleri gereği, hasta kişiler üzerinde ilaçların maksimum fayda, yan etkileri olarak da minimum olumsuz etkiyle sahip olması beklenir. Bununla birlikte, tıbbi gözetim altında tedavi gören bir hasta için kabul edilebilir ve faydalı olabilecek etkiler, mesleki maruziyet yaşayan çalışanlar için kabul edilemez olabilir. Farmasötik sanayi çalışanları için epidemiyolojik çalışmalar ile morbidite ve mortalite çalışma sayısının az olmasına rağmen, bazı farmasötik ürün gruplarının, hem akut hem de kronik maruziyetlerde olumsuz sağlık etkileri üretebileceği literatür araştırmasında da anlatıldığı gibi belgelenmiştir (Heron ve Pickering, 2003).

Etken maddelerin biyolojik olarak aktif olması ve olabildiğince düşük dozlarında amaçlanan etkiyi sağlaması istenmektedir. Aday ilaçlar keşfedilmeye çalışılırken “potent” yani “güçlü” olması amaçlanır. "Çok güçlü" bir ilaç düşük konsantrasyonlarda daha büyük bir tepki verirken, düşük etkili bir ilaç düşük

konsantrasyonlarda küçük bir tepki gösterir. Günümüzde birçok ilacın mesleki maruziyet limitleri miligram yerine mikrogram seviyelerinde, tehlikeli ve güçlü bileşiklerde ise bu seviye nanogramlara hatta pikogramlara inmektedir. Antineoplastik ilaçlar ve bazı hormonlar dahil olmak üzere bazı ilaçların mesleki maruziyet limitleri nanogram seviyelerindedir (International Occupational Hygiene Association (IOHA), 2014). İlaçlar farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılarak mesleki maruziyet limitleri veya kategorileri belirlenmeye çalışılmaktadır.

3.2. Etken Madde Nedir

Etken madde, ilacın istenilen etkiyi gösteren kısmıdır. İlaçların çoğu tek etken madde içerirken birden fazla etken madde içeren ilaçlar da vardır. İlaçların içinde etken madde hariç diğer maddelere de plasebo denir ve yardımcı maddelerden oluşur. Bu maddeler etken maddenin vücuda alındığında nerede, nasıl, ne şekilde, ne sürede etki edeceğini ayarlamak için kullanılan maddelerdir. Bu maddeler hastalığa karşı kimyasal ve biyolojik olarak inaktif maddelerdir. İlacın nerede, nasıl, ne zaman ve ne sürede etkinlik göstermesi isteniyorsa bunu sağlayacak yardımcı maddeler ile etken madde çeşitli işlemlerden geçirilir. Bu işlemlerin sonucunda ayrıca ilacın etkinliği de artırılır. Bu işlemler her ilacın kendine özgüdür.

DSÖ'nün çalışma dokümanlarında belirtildiği üzere etken madde; bitmiş farmasötik üründe farmakolojik aktivite sağlama veya hastalığın teşhisi, iyileştirilmesi, hafifletilmesi, tedavisi veya önlenmesinde farmakolojik aktivite veya başka doğrudan etki sağlamayı veya vücudun yapısını ve işlevini etkilemeyi amaçlar (DSÖ, 2019).

İlaç üretimi çoğunlukla “toz teknolojisi” de diyebileceğimiz iki aşamadan oluşur: etken maddenin hazırlanması ve diğer yardımcı maddelerin eklenip ilaç haline getirilmesi (Cherrie vd., 2009). Bu aşamalar süresince de prosese bağlı olarak etken madde maruziyeti söz konusu olabilmektedir.

3.3. Antineoplastik ve Tehlikeli İlaçlar

Hızlı ve kontrolsüz bir şekilde büyüyen hücrelerin bölünmesini ve gelişmesini, hücreleri tahrip edip yok ederek önleyen ilaçlara “antineoplastik ilaçlar” denir. Bu

ilaçlar ağırlıklı olarak kanser tedavisinde kullanılır. Antineoplastik ilaçlar genellikle seçici değildir. Günümüzde sadece hasta dokuyu tedavi edecek “akıllı ilaç”ların keşfedilip üretilmesi için araştırmalar yapılmaktaysa da sağlıklı hücre ile sağlıklı hücreyi ayıramayıp, hasta dokuları tahrip ettiği gibi tümörlü olmayan sağlıklı dokuları da tahrip edebilirler. Buna dayanarak antineoplastik maddeler işyerlerinde maruz kalınabilen ve sağlığa advers etkileri olan en tehlikeli maddeler kategorisinde yer alır (European Biosafety Network (EBN), 2016).

Amerikan Farmakopesi (United States Pharmacopeia, USP) hasta güvenliği, çalışan güvenliği ve çevre güvenliğini sağlamak üzere uygulamaların nasıl olması gerektiği ve kalite standartlarını anlattığı “Tehlikeli Maddelerin Sağlık Uygulamalarında Kullanımı” adlı <USP 800> monografında NIOSH’a atıfta bulunarak ilaçların tehlike sınıfının NIOSH tarafından belirlendiğini söylenmektedir (USP, 2018).

NIOSH’un bir ilaç veya etken maddeyi “tehlikeli” olarak belirlemesi için bazı özellikleri taşıması gerekmektedir. NIOSH’a göre bir ilacın tehlikeli ilaç kategorisinde olabilmesi için; ilgili ilacın vücutta, kanserojen, teratojen, üreme toksisitesi, genotoksisite, düşük dozlarda organ toksisitesi gösteriyor olması veya mevcut tehlikeli ilaçları taklit ediyor olması gerekmektedir (NIOSH, 2004). Bu etkileri gösteren ilaçlar, NIOSH’un hazırlamış olduğu “Antineoplastik ve diğer tehlikeli ilaçlar listesi”nde yer alırlar.

Bu listede bulunan ilaçların kullanımları sırasında alınması gereken önlemler özel olarak belirlenmelidir.

3.3.1. Antineoplastik ve tehlikeli ilaçlara maruziyet

Toz halinde veya konsantre çözelti olarak hazırlanmış antineoplastik ve tehlikeli ilaçların etkinliği her hasta için ayrı ayrı değerlendirilerek kullanılır. İlaçların hazırlanması ve üretimi sırasında yapılabilecek hata, enjektör batması, dökme ve saçılmalar çalışanlar üzerinde ciddi sağlık tehlikelerine sebep olabilir. Dahası üretim sırasında buharlaşma veya toz bulutu oluşturma neticesinde solunum yoluyla da vücuda alınabilir. Ölçüm ve kontrol yöntemlerinin yetersizliği antineoplastik ilaç üretiminde çalışanların maruziyet sonucunda potansiyel bir tehlikede oldukları,

güvenlik politikalarındaki gelişmelere ve önerilen proaktif çözümlere rağmen çalışma ortamındaki maruziyet tehlikesinin hala bir risk olarak durduğu bilimsel çalışmalar da göstermektedir. Ayrıca kanser hastalığı oranının artması ile bu ilaçların kullanımı ve buna bağlı olarak üretimin artması ile işyerinde bu maddelere maruz kalan çalışan sayısı da giderek artmaktadır (EBN, 2016).

Etken madde maruziyetinin sonuçlarını etkileyen diğer önemli bir husus da hastalar belirli bir konsantrasyonda ilacı belirli bir zaman aralığında alırken, bu ilaçların üretiminde çalışanların etken maddelerin saf hallerine büyük dozlarda her gün ve yıllarca maruz kalmasıdır. Ayrıca her gün farklı ilaçların üretildiği endüstride, sadece antineoplastik ve diğer tehlikeli maddelere değil pek çok farklı maddelere maruziyet riskinin de söz konusu olduğu gözden kaçmamalıdır. Özellikle eczacılar, ilaç üretiminde çalışan teknikerler, bu hastalar ile ilgilenen hasta bakıcılar ve hemşireler maruziyet tehlikesi ile sürekli karşı karşıyadır. Bununla birlikte üretimde çalışan temizlik, taşıma, imha, çamaşırhane personeli vb. de tehlike altındadır.

Antineoplastik ve tehlikeli ilaçlar ağırlıklı olarak düşük maruziyet oranlarında bile yüksek advers etkiye sahip ve potens bileşikler oldukları için etken madde maruziyeti özellikle bu etken maddeler için ivd.eilikle araştırılmalıdır.

3.4. Etken Madde Maruziyet Limitleri

1950’lerde tartışılmaya başlanan etken madde maruziyeti 1970’lerde mesleki toksikologlar, İSG profesyonelleri ve farmasötik sanayideki diğer ilgili uzmanlar ile yapılan araştırmalar neticesinde, ilaç üretimi işçilerinin etken maddelere maruz kaldıklarının ve bunun önlenmesi gerektiğinin kabulü şeklinde sonuçlanmıştır (Romer, 2003).

İlaç sanayisi etken maddenin keşif çalışmalarından başlayarak son kullanıcı olan hasta kişiye ulaşana kadar son derece karmaşık bir sanayi dalıdır. Bu sanayi çalışanları diğer iş sağlığı ve güvenliği risklerine ek olarak “etken madde maruziyeti”ne bağlı riskleri ile de çalışma ortamında karşı karşıyadırlar. Fakat diğer İSG risklerinin kabul edilebilir seviyeler tanımlanmış ve uyulması yasalar nezdinde zorunlu iken etken madde maruziyeti ile ilgili riskler sadece standartlarda belirtilen tavsiyeler olarak ilaç üreticilerinin tercihinin bırakılmıştır. Bu maruziyetleri; NIOSH,

tavsiye edilen maruziyet limitleri (Recommended Exposure Levels; RELs); OSHA, izin verilen maruziyet limitleri (Permissible Exposure Limits; PELs); Amerikan Kamu Endüstriyel Hijyenistler Topluluğu (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH), eşik limit değerleri(Threshold Limit Values; TLVs) olarak tanımlamaktadır. AB ülkeleri arasında bazı antineoplastik ilaçlar için çalışma ortamının havasında kabul edilebilir mesleki maruziyet limitleri belirlenmiş olmakla birlikte (Pałaszewska-Tkacz vd., 2019) yeterli niceliksel veri elde edildiğinde düzenleyici kurumların da potens ilaçlar başta olmak üzere daha fazla etken madde için sınır değerler belirlenmesi beklenmektedir (Kromhout vd., 1993).

Literatüre bakıldığında hastane ortamında siklofosfamid, ifosfamid, metotraksat, florourasil ve platin içeren ilaçlar gibi genel referans maddeleri ile karşılaştırılarak miktarı değerlendirildiği çalışmaların ağırlıklı olduğu görülmektedir. Ortamdaki siklofosfamid kontaminasyon seviyesinin $1\text{ng}/\text{cm}^2$ değerinden büyük olduğu durumlarda işçilerin maruziyet yaşadığının tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (Skov vd., 1992; Ziegler vd., 2002; McDiarmid vd., 2010; Odraska vd., 2014; Mathias vd., 2017; Sessink vd., 2017).

Birleşik Devletler Çevreyi Koruma Ajansı (U.S. Environmental Protection Agency; EPA)'nın raporlarına göre 85000 kimyasal maddenin henüz ancak 1000 tanesinin mesleki maruziyet limiti vardır (EPA, 2015). Kamu kuruluşları ile çeşitli özel kuruluşlarla birlikte NIOSH da mesleki maruziyet limitlerini belirleyebilmek için bir taslak hazırlamış ve yayınlamıştır (NIOSH, 2017).

Ocak 2019'da Amerikan Hükümet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı (American Conference of Governmental Industrial Hygienists; ACGIH) mesleki maruziyetler için sınır değeri “eşik sınır değeri” olarak isimlendirdi, son olarak da Avrupa Biyogüvenlik Ağı (European Biosafety Network; EBN) hastanelerde çalışma ortamlarında yüzek kontaminasyonu eşik değeri olarak $0.1\text{ng}/\text{cm}^2$ değerini önerdi. Bu değer ilaç üretimi için öneri olmakla birlikte tehlikenin büyüklüğüne işaret etmektedir.

Kesin olan bir şey var ise o da etken madde veya ilaç üretiminde çalışanları mesleki maruziyetlere karşı korumak için kalitatif ve\veya kantitatif risk değerlendirmesi

yapılması gerekmektedir (Ahuja, 2018). Bu değerlendirmelerin daha kolay yapılabilmesi ve tüm dünyada aynı dilin konuşulabilmesi için Uluslararası Çalışma Örgütü (International Labour Organisation; ILO) bir çalışma başlatmış ve Küresel Uyum Sistemi (Globally Harmonized System, GHS) adı altında etken maddeler de dahil tüm kimyasal maddeleri özelliklerine göre tanımlamaya çalışmıştır. Bu çalışmada sağlık ve çevresel tehlikelere göre sınıflandırma kriterleri için Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (Organisation for Economic and Co-operation and Development; OECD), fiziksel tehlikeler için Birleşmiş Milletler (BM) Tehlikeli Maddelerin Taşınması Konusunda Uzmanlar Komitesi (United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods, CETDG) ve kimyasal tehlike iletişimi (etiketleme ve kimyasal güvenlik bilgi formları) konularında da uyum sağlayabilmek için ILO birlikte çalışmışlardır (Alli, 2008).

3.5. Etken Madde Maruziyet Yolları

Etken madde maruziyetlerinin ilk olarak araştırılmaya başladığı zamanlarda maruziyetin ne şekilde yaşandığına değil, sonuçlarına ağırlık verilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalara göre maruziyet ağırlıklı olarak dermal ve solunum yolu ile gerçekleşmektedir (Sessink, 1996). Özellikle hastanelerin onkoloji bölümü çalışanlarında maruziyet solunum yolundan daha çok dermal yolla gerçekleşmektedir (McDevitt vd., 1993; Ziegler vd., 2002; Sessink, 2017). Dermal yolla temas edilen ilacın ağız yolu ile sindirim sistemine karışması da mümkündür. Ayrıca ilaç üretimi sonrasında üretimin bittiği düşüncesi ile güvenlik önlemlerinde zafiyetin artması sonucunda taşıma, dağıtım, paketleme, depolama vb işlemler sırasında solunum ve dermal yoldan maruziyet riski devam etmektedir.

Maruziyet yaşayabilecek öncelikli iş kolları;

- Eczacılar ve ilaç üretim çalışanları
- Hemşireler
- Evde bakım hizmetlerinde çalışanlar
- Çevre hizmeti çalışanları
- Tehlikeli ilaçları taşıyan, nakliye eden veya teslim alan çalışanlar
- Diğer sağlık hizmeti çalışanları

- Bakım-onarım personeli
- Temizlik personeli

olarak sıralanabilir.

3.6. Etken Madde Maruziyetinin Çalışanlar Üzerindeki Etkileri

Her hangi bir maddenin maruziyetinin sonucu tahmin edilebilirken etken madde maruziyeti sonuçlarını tahmin etmek çok güçtür. Hastalar üzerinde yan etkilerinden daha fazla olumlu terapotik etkileri olmakla beraber ilaç üretiminde çalışanların üzerinde herhangi bir yararı olmadan yan etkileri görülebilir. Sağlık riski maruziyetin sıklığına ve seviyesine, ilacın zehirliliğine, çalışanın genetik yatkınlığına ve dahi pek çok diğer faktörlerin yanında çalışma uygulamalarına bağlıdır.

Diğer taraftan maruziyetin etkisi klinik muayene ile tespit edilemeyecek kadar az olabilir ve yıllarca veya nesillerce kanıtlanamayabilir. Kanseri gibi hastalıkların ortaya çıkması on yılları alabilir. Ne yazık ki günümüzde kanser vakaları ile çalışılan meslek kolu arasındaki ilişki veri tabanı olmamasından dolayı irdelenememektedir. Maruziyetin etkisi akut veya kronik olmak üzere iki türlü olabilir.

3.6.1. Akut etki

Akut etki haftalarca veya aylarca sürebilir. Çoğu antineoplastik ilaçlar pek çok hastada da gözlemlendiği gibi doğrudan deri teması veya göze temas etmesi halinde irrite edici ve çok zararlıdır. Baş dönmesi, mide bulantısı, baş ağrısı, dermatit ve menstürel problemler rapor edilen rahatsızlıklardandır.

AB İşyerinde Sağlık ve Güvenlik Stratejik Taslağı 2014-2020’de de belirtildiği gibi işin doğası gereği kadın çalışanların daha çok yer aldığı sektörlerde kadınlar daha çok risk altındadır (EBN, 2016). Bu riskler sadece bazı tip kanserlere yakalanma değil kalıcı veya geçici kısırlık, üreme üzerine etkileri veya gebe kadınlarda fetüs gelişim geriliği gibi riskler de olabilir. Bu durum yapılan risk değerlendirmelerinde özellikle dikkate alınmalıdır. Aksi takdirde cinsiyet dağılımını nötr olarak kabul etmek bu hastalıkların cinsiyet üzerindeki etkilerini göz ardı etmeye sebep olacaktır.

3.6.2. Kronik etki

Göz ardı edilen akut etkiler yıllar içinde karaciğer ve böbrek yetmezliği, lösemi ve diğer tip kanserler, akciğer ve kalp rahatsızlıkları, geçici veya kalıcı kısırlık, üreme ve gebe kadınlarda fetüsün gelişmesinde gerilik gibi kronik sonuçlara sebep olabilir. Ölçülmesi zor olsa da DSÖ, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) ve bilimsel raporlar bazı kanser tipleri ile antineoplastik ilaçların ilişkisi olduğunu ifade etmektedir (IARC, 2012).

Bununla birlikte maruziyet yaşayan kadın çalışanlarda düşükle sonlanan gebeliklerde artış, doğuştan sakatlık, düşük doğum ağırlığı, anomaliler ve kısırlık; bu kadınların çocuklarında da öğrenme bozuklukları raporlanmış, maruziyet yaşamayan kadınlarda düşük oranları %15 iken maruziyet yaşayanlarda %26 olduğu tespit edilmiştir (Scarselli vd., 2018).

Tüm bunlardan anlaşılabacağı üzere her bireyin farklı olan bağışıklık sistemi, cinsiyeti, hastalıklara olan genetik yatkınlıkları, kişisel alışkanlıkları vb. sebebiyle yaşanan maruziyetten farklı etkilenebilir ve farklı sonuçları olabilir. Güvenilir bir maruziyet limiti olmadığından, kontrol önlemleri alınırken maruziyetlerin tamamen kontrol altına alınması hedeflenmelidir.

3.7. Maruziyet İzlemi

Yapılan tüm kontrollere, alınan tüm önlemlere, verilen tüm eğitimlere rağmen hala maruziyet yaşanabilir. Maddenin nasıl salındığı ve yayıldığı araştırılması son derece önemlidir. Bunun bilinmesi maruziyetlerin nasıl yaşanacağı ve önleneyeceği hakkında bilgi verir. Bu ancak maruziyetleri düzenli olarak toplayıp kaydeden etkili bir program aracılığı ile yapılabilir. Antineoplastik maddeler ile çalışmalarda olduğu gibi maruziyetlerin izlenmesinde de ABD ve AB ülkelerinde ortak bir uygulama yoktur.

Ölçülebilir herhangi bir kontaminasyon tespit edilirse, ilgili çalışanlar, dökümanlar ve kontaminasyonun sebebi belirlenmelidir. Bazı durumlarda çalışma uygulamalarının yeniden değerlendirilmesi, çalışanların tekrar eğitilmesi, dekontaminasyon sağlanması, temizliğin tekrarlanması ve mühendislik kontrollerinin

geliştirilmeli, sonrasında da yapılan çalışmaların etkinliği kontrol edilmelidir (USP, 2018).

Antineoplastik ilaçlara maruziyetin izlenmesine 1980'lerde başlanmıştır. Biyolojik izlem de denilebilen ve bu ilaçlara maruz kalan çalışanların idrarlarındaki mutajenite (Ames Testi), kan lenfositlerinde kromozom değişiklikleri ve kardeş kromatid değişiklikleri incelenmeye başlanmıştır. Elde edilen sonuçlar ulusal ve uluslar arası kılavuz ve standartlarda yer bulmuş, alınan önlemler sonucunda yapılan testlerde maruziyetlerin azaldığı gözlenmiştir. Problemin çözüldüğü düşünülürken bazı antineoplastik maddelerin idrarda tespit edilemediği ortaya çıkmış ve seçiciliği ve hassasiyeti düşük olan bu yöntemler 1990'lara gelindiğinde daha az kullanılmaya başlanmıştır (Sessink, 2011).

Bunun sonucunda sadece ilgili maddenin veya onun metabolitinin idrarda arandığı daha hassas ve seçici yöntemler ile silme (swab) testleri olarak adlandırılan çevresel izlem yöntemlerine yönelim başlamıştır. Bu yöntem son yıllarda oldukça fazla kullanılmaktadır.

Antineoplastik maddelerin olası maruziyetleri iki şekilde incelenmektedir. Bunlar biyolojik izlem ve çevresel izlemdir. Bu iki yöntemin karşılaştırmalı olarak kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Hedmer vd., 2008; Koller vd., 2018).

3.7.1. Biyolojik izlem

Antineoplastik maddenin veya metabolitlerinin kan, idrar vb. vücut sıvılarında tespit edilmesidir. İlacın çalışandaki karşılığı incelenir. Çalışanlardan alınan vücut sıvıları çeşitli analitik ve kimyasal işlemlerde geçirildikten sonra başta kromatografi olmak üzere çeşitli yöntemler ile incelenir.

Biyolojik izlemde çalışanlardan idrar numunesi almak, kan numunesi almaya göre daha pratik olması ve daha geniş ölçüde kabul görmesi sebebi ile daha çok tercih edilmektedir. İdrarda mutajenite veya tiyoeter araştırması ile genel olarak herhangi bir kanserojen maddeye veya maddelere olan maruziyetin tümü miktarlandırılıyorsa seçici olmaz ve maruziyetin sebebi olan madde hakkında bilgi vermez. Bununla

birlikte spesifik bir madde veya onun metabolitlerinin de miktarlandırılabilirdiği seçici yöntemler de vardır (Sessink, 1996). Yasal prosedürlerin uzun oluşu sebebiyle günlük uygulamak pratikte uygulanabilir değildir.

Ziegler vd.'nin 2002'de Birleşik Krallık'ta bir hastanenin onkoloji bölümünde yürütmüş oldukları bir çalışmada koğuşlarda ve ilaç uygulama alanlarından çeşitli yüzeylerden alınan swab numuneleri ile çalışanlardan alınan idrar numuneleri karşılaştırılmış ve farklı kanser ilaçlarının varlığı değerlendirilerek ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Yüzeylerde tespit edilen bazı ilaçlar idrarda miktarlandırılabilme limitlerinin altında kalırken bazıları da idrarda ölçümlenebilmiştir.

Mathias vd. nin 2017'de yürüttükleri bir çalışmaya göre, ilaç hazırlama ve uygulama alanlarından ve sağlık çalışanlarının ellerinden ve idrarından alınan numunelerin analiz edilerek karşılaştırılarak maruziyet kanıtlanmıştır.

Biyolojik izlem neticesinde olumlu bir sonuç elde edilmesi çevresel izlem ile tespit edilip bertaraf edilebilecek maruziyetin artık yaşanmış olmasıdır. Aksiyon almak için artık geçtir. Maruziyet yaşanmıştır. Reaktif bir yöntemdir (Calhoun vd., 2011).

3.7.2. Çevresel izlem

Çalışma ortamında çalışanın maruz kalabileceği madde miktarının tespit edilmesidir. Temel amacı, çalışma ortamına salınan madde miktarını azaltarak veya etki etmeyecek seviyelerde sınırlandırarak çalışan maruziyetini azaltmak, sınırlandırmak ve ortadan kaldırmaktır. Havadan veya çalışma yüzeylerinden numune almak şeklinde uygulanabilir. Çalışan vücudunun bu maddeye ne kadar maruz kaldığı ve sağlık riski hakkında bilgi vermez (Calhoun vd., 2011).

Havadan numune alımı tekniğinde; çalışma ortamındaki hava filtrelerin bulunduğu havalandırma sistemi ile odadan vakumlanır. Sonrasında filtreler analiz edilerek madde miktarı ölçülür ve odanın toplam hacmine bölünerek m³ hacimde madde miktarı olarak hesaplanır. Bu ortam ölçümü olarak adlandırılır. Burada toplam madde miktarının odanın toplam hacmine oranlanması yanıltıcıdır. Çünkü solunum bölgesi; merkezi, kişinin kulaklarını birleştiren çizginin orta noktası olan 30 cm

yarıçaplı kürenin, başın ön kısmında kalan yarısını ifade eder. Tüm oda hacmine bölündüğünde daha düşük değerler hesaplanacaktır.

Numune toplama işlemi çalışanın solunum bölgesinden yapılıyor ise numune alma zamanı son derece önemlidir. İlaç üretiminin bir toz teknolojisidir ve kullanılan tozlar uçucu değildir. Tozumanın fazla olacağı işlem sırasında numune alınıyor ise maruziyet riski yüksek, düşük olduğu işlem sırasında alınıyorsa düşük çıkacaktır. Bu durum sonuçların subjektif ve değişken olmasına neden olabilir. Kanjiyangat ve Hareendran (2017) yürüttükleri çalışmada işçinin solunum bölgesinden numune almışlardır fakat bu çalışmada numune alınma zamanları hakkında bilgi verilmemektedir (Kanjiyangat ve Hareendran, 2017). Bununla birlikte, örnekleme yöntemlerinin yalnızca partikül olarak değil, aynı zamanda süblimasyon yoluyla HEPA filtrelerinden çıkan gaz halindeki ilacı yakalayamadığını ve uçucu olmayıp yüzeylerde biriken farmasötik tozları tespit ederken yeterince sağlam olmadığını öne süren kanıtlar nedeniyle sorgulanmaktadır (Kiffmeyer vd., 2002). Ayrıca, ilk araştırmalarda elde edilen bilgiler ile birlikte çalışma yüzeyi kontaminasyonuna olan bilimsel ilgi, biyolojik maruziyet ölçümlerinin kanıtlanmasında da kullanılması ile birlikte artmıştır (OSHA, 2019).

Swab tekniği olarak da isimlendirilen başka bir çevresel izlem yönteminde, tekstil vb türevinde bir doku çalışma yüzeylerinden silme yolu ile numune alınır. FDA'nın de GMP gereklilikleri içinde temizlik prosedürlerinin validasyonu için önerdiği bu teknikte, swab numunesi alımı numune hazırlanmasında en önemli aşamadır. Swablama işlemi yüzey ile swab arasındaki fiziksel bir işlem olup birkaç manuel işlemden oluşur ve doğal olarak kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Ayrıca numune alınacak lokasyonlar da sonucu doğrudan etkileyen parametrelerdendir. Bu sebeple swablama işleminin standardize edilmesi gereklidir. Ekonomik oluşu, istenilen yüzeyden numune alınabilmesi diğer avantajlarındandır.

3.7.3. Biyolojik izlem vs çevresel izlem

Avrupa Parlamentosu (AP)'nin 2016 yılında yayınlamış olduğu tavsiye kararlarında da belirtildiği üzere antineoplastik maddelere maruziyetlerin incelendiği durumlarda yüzeylerdeki kontaminasyonun değerlendirilmesi, antineoplastik maddelerin uçucu

olmayıp çalışma süresince yüzeylerde birikmesi ve bunun sonucunda da deri yolu ile maruziyetin daha önemli bir maruziyet yolu olması sebebiyle sıklıkla kullanılmaktadır (Viegas, 2018). Ayrıca yüzeylerinde kalıntıları bulunan bir çalışma ortamında kalıntıların tekrar uçuşabileceğinden solunum yolu ile de maruziyet yaşanma riski küçük partiküller ile çalışmanın doğasındandır (Hedmer vd., 2015).

Bu durumda yüzey kontaminasyon değerlendirmesinin, maruziyet oluşumu riskinin olup olmadığını anlayabilmek için dolaylı bir maruziyet ölçümünden daha fazla katkı sağlayacağı anlaşılmaktadır, çünkü elde edilen bilgiler maruz kalma potansiyelinin bir göstergesidir (Sottani vd., 2010; Villarini vd., 2011). Elde edilen bilgiler potansiyel tehlike kaynaklarının nasıl ortadan kaldırılabilceği veya maruziyetlerin nasıl engellenebileceği, yayılım ve salınım mekanizmasının araştırılmasına yardımcı olur (Naito vd., 2012; Hon vd., 2013; Kopp vd., 2013; Schenk vd., 2016).

Çalışanların vücut sıvılarının alımı ve analizinin uzun yasal prosedürler gerektirmektedir. Bu sebeple maruziyetin kaynağının tespit edilebilmesi için farklı etken maddelerin yüksek dozları ile maruziyet riski altında olan çalışanların seçici yöntemler kullanarak her gün biyolojik izlem ile takibinin yapılması pratik ve uygulanabilir değildir.

Dolayısıyla çevresel izlem ile kontroller sağlanıp, maruziyet yaşanma şüphesinin olduğu durumlarda biyolojik izlem ile gerekli ölçümlerin yapılması sağlanmalıdır. Maruziyet seviyeleri, biyolojik izlem, KKD’de kontaminasyon ve deri ve çalışma ortamı yüzeylerinde bulunan kalıntıların ölçülmesi ile değerlendirilmelidir (Fenske, 1993).

Bu ilaçlara maruziyetleri ölçen analitik yöntemlerin gelişimine bakılacak olursa 1990’larda $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ seviyesinde ölçülebilen maruziyetler bugün gelişen teknoloji ile ng/cm^2 ve pg/cm^2 seviyesindedir. Teknolojinin daha da gelişip ultra hassas tekniklerin elde edilmesi ile $\text{molekül}/\text{cm}^2$ seviyesinde tespitlerin yapılması mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, AB yasaları ve ulusal kanunlar kanserojen, mutajen veya üreme üzerinde toksik etkileri olan maddeler söz konusu olduğunda çalışanların

maruziyetlerini tanımlama ve işveren tarafından temin edilen koruyucu ekipmanın etkinliğini düzenli bir şekilde ölçme konusunda mutabıktır. AB 2004/37/EC direktifinde; işyerinde kanserojen veya mutajen maddelere maruziyet riski bulunan çalışanların korunması ve öngörülemez olay veya kazalara sebep olacak anormal maruziyetlerden önce bu maddelerin erken tespit edilmesi konusunda mutabıktır. Bu da çevresel izlem yöntemlerinin her geçen gün daha fazla uygulanmasına sebep olmaktadır.

3.8. Etken Maddelerin Sınıflandırılması

Etken maddeleri tehlike sınıflarını belirlemek için değerlendirirken maddelerin aşağıda belirtilen özellikleri hakkında bilgi toplanmalı ve süreç yönetilmelidir (Paustenbach, 2002):

- Fiziksel hal, erime ve kaynama noktası, buhar basıncı, yoğunluğu, partikül büyüklüğü, molekül ağırlığı, yağda ve suda çözünürlüğü, pH, reaktivite vb
- Rahatsızlık etkileri: Genellikle karşılaşılan rahatsızlık verici etkilerin türü, diğer etkilerin ortaya çıktığından daha düşük seviyelerde ortaya çıkıyorsa, maruziyet için uyarı işaretleri olarak kullanılabilir.
- Farmakokinetik özellikleri: terapötik özellikler ve maddenin vücutta nasıl absorbe edildiği incelenmelidir. Örneğin suda yüksek çözünürlüğü olan gazlar üst solunum yollarında, az olanlar alt solunum yollarında absorbe olurlar. Yağda çözünürlüğü yüksek olan maddelerin dermal maruziyetinin daha yüksek olması beklenir. Biyolojik yarı ömrü 3 saatten az olan maddelerin vücuttan atılması maruziyetin ertesi gününü bulacaktır. Vücuttan atılma süresi lipofilitesi yüksek maddelerin dokularda daha fazla tutunmasından dolayı daha fazla olacaktır. Ayrıca yavaş metabolize olan maddelere maruziyet artan bir eğri olacak ve ayar faktörü kullanmak gerekecektir.
- Toksisite verileri: Maddenin toksisitesi ile ilgili elde edilebilen tüm bilimsel veriler değerlendirilmelidir. Çalışmaların kalitesi, incelenen maruziyet yolu ile olan ilişkisi, insan sağlığına etkisi vb bilgiler değerlendirme yapmak için önemlidir.

- Cinsiyet: Erkek ve kadın metabolizması, vücut sistem ve hormonları birbirinden çok farklıdır. Değerlendirme yapılırken maruziyetin neticesi cinsiyetler için ayrı ayrı belirtilmelidir.
- Ölçüm yöntemi: Numune alınması ve alınan numunelerin doğru bir şekilde analiz edilebilmesi için uygun yöntemler seçilmelidir.
- Dökümantasyon: Numunelerin toplanıp analiz edilip sonuçların alındığı tüm aşamaya kadar değerlendirilen tüm veriler gelecekte referans olabilmesi ve doğrulanabilmesi için çok iyi dökümanite edilmelidir.
- Maruziyetlerin kontrol edilmesi: Bu aşamaya kadar olan tüm çalışmalar maruziyet limitlerini belirleyebilmek içindir. Yapılan ölçümler neticesinde sonuçların limitlerin üstünde çıkması durumunda risklerin kontrolü ve hiyerarşisine göre alınacak önlemler ile kontrol altına alınarak istenilen seviyelere düşmesi sağlanmalıdır.
- Tıbbi gözlem: Sonuçların belirlenen limitlerin üzerinde tespit edilmesi durumunda söz konusu çalışanlar tıbbi olarak izlenmeli elde edilen sonuçlardan çalışan, şirket içinde ilgili birimler ile kamu kurumları haberdar edilmeli, sonuçlar ve süreç raporlanarak dökümanite edilmelidir.

3.9. Etken Madde Maruziyet Kontrol Yöntemleri

Toksik ve farmakolojik sonuçlar doğurabilecek ve herhangi bir şekilde ortaya çıkabilecek potansiyel maruziyet riskini kantitatif olarak ölçebilmek için öncelikle kabul edilebilir maruziyet limitleri tanımlanmalıdır. Sonrasında uygun analitik yöntemler ve endüstriyel hijyen izlem yöntemleri ile çalışma ortamında bulunan çalışanlar için risk teşkil edebilecek maruziyetler tespit edilmeye çalışılmalıdır. Bilimsel olarak desteklenebilecek limitlerin belirlenebilmesi için pek çok parametre değerlendirilmelidir. Bu limitlerin belirlenmesi için basit bir formül veya kontrol listesi bulunmamakla birlikte (Agius, 1989), literatür taraması yapılırken bu limitleri belirleyebilmek için değerlendirilmesi gereken birçok parametreye ait net verilere ulaşamadığı görülmüştür. Hatta aynı etken madde için farklı firmaların farklı yaklaşımlar belirledikleri görülmüştür (www.affygility.com; Erişim tarihi: 13.09.2019).

Uyulması gereken zorunlu bir standart olmayışı ve firmaların kendine özgü politikaları sebebiyle, etken madde maruziyetini araştıran her firma farklı uygulamalar geliştirmiş ve farklı noktalardan çıkış yaparak farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bazı matematiksel formüller kullanılarak yapılan hesaplamalarda, elde edilemeyen verilerin eksikliğini gidermek için kullanılan “belirsizlik faktörü” olarak ifade edilen katsayıya firmalar farklı değerler vermişlerdir. (Kimmel vd., 2011). Bunların sonucunda da ancak uzun süredir kullanılan birkaç düşük ağırlıklı molekül için mesleki maruziyet limiti (Occupational Exposure Limit; OEL) geliştirilebilmiştir (Dotson vd., 2015).

Farklı politikalar, verilerdeki belirsizlikler ve değerlendirme farklılıkları sebebi ile aynı etken madde için bile farklı mesleki maruziyet limitleri ortaya çıkabilmektedir. Eğer maruziyet limitleri düşük belirlenmiş ise firma açısından yüksek maliyet gerektiren daha güvenli kabinler, KKD ve ileri teknoloji kullanılması, yüksek limitler belirlemek ise çalışanların sağlığını riske atmak anlamına gelmektedir. Bu durum da kanunlara, kişinin temel hak ve hürriyetlerine ve İSG uygulamalarına uymamakla beraber insani olarak da kabul edilemez bir durumdur. Bu sebeplerden dolayı mesleki maruziyet limitlerini doğru belirlemek son derece önemlidir.

Tüm veri eksikliklerine rağmen sanayi çalışanlarını korumak için kabul edilebilir maruziyet limitlerinin tespit edilmesine ihtiyaç vardır. Bu da ancak ulaşılabilen ve elde edilebilen mevcut veriler ve kabul edilebilir günlük mesleki maruziyetlerin irdelendiği risk değerlendirmesi yapılarak sağlanabilir (Kimmel vd., 2011).

Sonuç olarak ilaç sektöründe her hangi bir etken maddenin mesleki maruziyet limitlerinin belirlenmesi son derece karmaşık, farklı bilim dallarında uzmanlık ve deneyim gerektiren bir ekip işidir. Sağlık ve güvenlik profesyonelleri, mevcut veri ve yöntemler ile maruziyet riskinin ne şekilde ortaya çıkabileceğine dair çeşitli varsayımlar ve ölçümler yapmak zorundadırlar. Kantitatif veriler elde edildikçe bu limitler çeşitli kurumlar tarafından da belirlenecektir. Literatüre bakıldığında çoğunlukla etken maddelerin benzer özelliklerine göre sınıflandırıldığı ve bu sınıfa göre koruma ve kontrol önlemlerinin alındığı yöntemlerin bulunduğu görülür.

3.9.1. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemi

Bu yaklaşım etken maddenin farmasötik ve toksikolojik özelliklerinden kaynaklanan potensine bağlı olarak Mesleki Tehlike Kategorisine (Occupational Hazard Category; OHC) göre maddeleri sınıflandırma prensibine dayanır. Molekölün ilk keşfinden itibaren alanında uzman kişilerin bilgi ve deneyimleri ile mümkün olan en kısa zamanda tehlike kategorisi belirlenir (Naumann vd., 1996).

Toksikolojik ve farmakolojik özelliklerine göre maddeleri 5 kategoriye ayırılır:

- Kategori 1: Toksik veya potens değildir; sistemik etki yoktur.
- Kategori 2: Düşük farmakolojik potens; çok az veya hiç olmayan sistemik etki, fazla maruziyette ilk yardım veya basit tedavi yeterlidir. Maruziyet limitleri $0.1-1 \text{ mg/m}^3$ 'tür. Örnek: Omeprazol (proton inhibitörü)
- Kategori 3: Kısa süreli ve geri dönüşü mümkün etkiler oluşturabilir; özellikle uzun süreli maruziyetlerde bu eskiye dönüşler uzun süreli veya tam olmayabilir. Hayati tehlike veya sakatlık oluşturmazlar. Medikal tedavi ile tatmin edici sonuçlar alınabilir. Maruziyet limitleri $1-100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 'tür. Örnek: Simvastatin (kolesterol düşürücü)
- Kategori 4: Acil müdahale gerektiren ve hayati tehlike veya sakatlığa sebep olabilecek etkiler oluşturabilir. Geri dönüşümü olmayan kısa süreli veya uzun süreli sonuçları olabilir. Maruziyet limitlerinin $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 'ten düşük olması beklenir. Örnek: Mekloroetamine (antineoplastik ilaç)
- Kategori 5: Bilinen en toksik ilaçları kapsar. Aşırı derecede potens ve/veya toksiklerdir, tek dozu bile hayati tehlikeye sebep olabilir. Acil ve güçlü müdahaleler gerektirebilir. Geri dönüşü olmayan hayati tehlikelere, sakatlığa, ömür kısılmasına sebep olabilir. Bu kategoriye henüz hiçbir ilaç alınmamıştır.

Bu kategorilerin belirlenme kriterleri de Çizelge 3.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemine göre etken madde sınıflandırması (Naumann vd., 1996)

Kayıt kriteri	Etken maddenin özelliklerine göre tehlike kategorisi				
	1	2	3	4	5
Potens (mg/gün)	>100	>10-100	0.1-10	<0.1	<0.1
Akut şiddet (hayati tehlike)	Düşük	Düşük\ Orta	Orta	Orta\Yüksek	Yüksek
Akut semptomlar	İyi	Vasat	Vasat\ Zayıf	Zayıf	Yok
Tehlike semptomlarının başlangıcı	Düşük	Orta	Gecikebilir	Gecikir	Yok
Medikal olarak tedavi edilebilirlik	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet\ Hayır
Medikal müdahale ihtiyacı	Gerekli değil	Gerekli değil	Gerekebilir	Derhal gerekebilir	Derhal gerekir
Akut toksisite	Çok az toksik	Orta toksisite	Yüksek toksisite	Aşırı derecede toksisite	Süper toksisite
Duyarlaştırma	Hayır	Hafif	Orta	Güçlü	Aşırı
Kronik etkilere (Örn. Kanser, üreme, sistemik) benzerlik	Benzemez	Benzemez	Mümkün	Muhtemelen	Benzer
Kronik etkilerin (hayatı kısaltma vb.) şiddeti	Yok	Yok	Çok az	Orta	Aşırı
Birikimli etkiler	Yok	Yok	Az	Orta	Yüksek
Geri dönüşüm	Evet	Evet	Dönüşmeyebilir	Dönüşmeyebilir	Dönüşmez
Yaşam kalitesini değiştirme (Örn. Engellilik)	Hayır	Hayır	Hayır\Evet	Evet	Evet

Farmasötik etken maddeleri farmakolojik ve toksikolojik özelliklerine göre 5 en tehlikeli olacak şekilde 1'den 5'e kadar sınıflandıran bu yöntem henüz daha ilaç geliştirme sürecinin çok başındayken bile yapılabilir. 1, 2 ve 3 kategorilerindeki numuneler teknolojileri ve bilinen maruziyet kontrol prosedürlerini ve karşılık gelen nümerik değerleri tanımlamak için iyi bir araç olabilir. 4 ve 5 kategorisindeki maddeler eşdeğer kontrol teknolojileri veya belirlenen numuneler ile kontrol edilmeli ve sonuçlandırılmalıdır. Etken maddenin kategorisi belirlendikten sonra çalışmalar sırasında alınması gereken önlemler Çizelge 3.2.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.2. Performansa dayalı maruziyet kontrol yöntemine göre İSG kontrol ve önlemleri (Naumann vd., 1996)

Tasarım Değerlendirme	İş sağlığı ve güvenliği kontrol ve önlemleri				
	1	2	3	4	5
Genel görüş	Yetkisiz personel alana giremez. Çalışma alanı her gün ve büyük döküntülerden sonra temizlenir. Çalışma alanında yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma yasaktır. Tüm prosedürler maruziyetleri minimuma indirmek için uygulanır. Laboratuvar kıyafetleri vs. giyilmesi önerilir.	Yetkisiz personel alana giremez. Çalışma alanı her gün ve büyük döküntülerden sonra temizlenir. Çalışma alanında yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma yasaktır. Tüm prosedürler maruziyetleri minimuma indirmek için uygulanır. Laboratuvar kıyafetleri vs. giyilmesi güçlü bir şekilde önerilir.	Çalışma alanına kontrollü erişim önerilir. Potansiyel yüksek risk oluşturabilecek tüm aktivitelerden sonra çalışma alanı dekontamine edilir. Çalışma alanında yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma yasaktır. Mükemmel çalışma prosedürleri tasarlanıp hazırlanmalı ve uygulatırılmalıdır. Bunlardan sapmalar tolere edilmemelidir. Bileşik ve ilgili tehlikeler ile ilgili sorular bildirilmelidir.	Çalışma alanına kontrollü erişim gerekmektedir. Potansiyel yüksek risk oluşturabilecek tüm aktivitelerden sonra çalışma alanı dekontamine edilir. Çalışma alanında yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma yasaktır. Mükemmel çalışma prosedürleri tasarlanıp hazırlanmalı ve uygulatırılmalıdır. Bunlardan sapmalar tolere edilmemelidir. Bileşik ve ilgili tehlikeler ile ilgili sorular bildirilmelidir.	Çalışma alanına kontrollü erişim gerekmektedir. Potansiyel yüksek risk oluşturabilecek tüm aktivitelerden sonra çalışma alanı dekontamine edilir. Çalışma alanında yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma yasaktır. Mükemmel çalışma prosedürleri tasarlanıp hazırlanmalı ve uygulatırılmalıdır. Bunlardan sapmalar tolere edilmemelidir. Bileşik ve ilgili tehlikeler ile ilgili sorular bildirilmelidir.
Muhafaza seviyesi	Özel bir muhafaza sistemi istenmemektedir. Standartlara uygun lokal havalandırma sağlanmalıdır.	Özel bir muhafaza sistemi istenmemektedir. Standartlara uygun lokal havalandırma sağlanmalıdır.	Açık muhafaza sadece küçük miktarlar için sınırlandırılmalıdır. Akım hızı en az 80 lfm olacak şekilde açık muhafaza veya çeker ocaklar kabul edilebilir. Bölmeler, bariyerler veya kısmi muhafaza teknolojileri kontrolsüz alanlara madde taşınmasını önlemek için önerilir.	Herhangi bir sebepten ötürü açık muhafazaya izin verilmez. Çalışma alanına sızıntıları önlemek için uygun muhafaza teknolojisi tüm işlemler için istenir. Genel olarak tüm proseslerde kapalı muhafaza istenir.	Herhangi bir sebepten ötürü açık muhafazaya izin verilmez. Çalışma alanına sızıntıları önlemek için uygun muhafaza teknolojisi tüm işlemler için istenir. Genel olarak tüm proseslerde kapalı muhafaza istenir. Tüm muhafaza sistemlerinin sızdırmazlık testlerinin yapılması ve sonuç olarak sızdırmaz olduğunun

					kanıtlanması istenir. Mümkün olduğunca insan girişimini minimize edecek tecrit edilmiş alanlarda çalışılmasına yönlendirilmelidir.
Genel havalandırma sistemi	Saatte minimum 7 hava değişimi gerekmektedir. Üretim alanında maruziyet limitlerinin %50 altında filtrasyonu sağlıyorsa hava resirkülasyonuna izin verilir. Üretim yapılmayan alana resirkülasyon yapılmasına izin verilmez.	Saatte minimum 7 hava değişimi gerekmektedir. Üretim alanında maruziyet limitlerinin %50 altında filtrasyonu sağlıyorsa hava resirkülasyonuna izin verilir. Üretim yapılmayan alana resirkülasyon yapılmasına izin verilmez.	Saatte minimum 10 hava değişimi gerekmektedir. Sınırlı koşullarda hava resirkülasyonuna izin verilir. Hava akışı opratörün soluma alanından uzak yöne doğru olmalıdır. Hava basıncı çevreye göre negatif olmalıdır.	Saatte minimum 12 hava değişimi gerekmektedir. Hava resirkülasyonuna izin verilmez. Hava akışı opratörün soluma alanından uzak yöne doğru olmalıdır. Hava basıncı çevreye göre negatif olmalıdır. Çalışma alanlarında içeriden kilitli kapılar içinde hava kilitleri gerekmektedir.	Saatte minimum 12 hava değişimi gerekmektedir. Hava resirkülasyonuna izin verilmez. Hava akışı opratörün soluma alanından uzak yöne doğru olmalıdır. Hava basıncı çevreye göre negatif olmalıdır. İçeriden kilitli kapılar içinde hava kilitlerinden iki tane olması gerekmektedir.
Lokal havalandırma sistemi	Kontaminasyon kaynağının olduğu alanlarda uluslararası kriterlere uygun lokal havalandırma sistemi sağlanmalıdır. Lokal havalandırma sisteminin resirkülasyonuna ancak HEPA filtre kullanıldığında izin verilir.	Kontaminasyon kaynağının olduğu alanlarda uluslararası kriterlere uygun lokal havalandırma sistemi sağlanmalıdır. Lokal havalandırma sisteminin resirkülasyonuna izin verilmez.	Kontaminasyon kaynağının olduğu alanlarda uluslararası kriterlere uygun lokal havalandırma sistemi sağlanmalıdır. İçerideki hava HEPA filtrelerden geçirilerek dışarıya verilmelidir.	Kontaminasyon kaynağının olduğu alanlarda uluslararası kriterlere uygun lokal havalandırma sistemi sağlanmalıdır. İçerideki hava HEPA filtrelerden geçirilerek dışarıya verilmelidir.	Kontaminasyon kaynağının olduğu alanlarda uluslararası kriterlere uygun lokal havalandırma sistemi sağlanmalıdır. İçerideki hava HEPA filtrelerden geçirilerek dışarıya verilmelidir.
Yüzeyler	Özel bir gereklilik yok	Kolay temizlenebilir olmalı.	Düzgün, pürüzlü olmayan, minimum çıkıntılı ve kolay temizlenebilir olmalı.	Düzgün, pürüzlü olmayan, minimum çıkıntılı, kolay temizlenebilir ve bitişik olmalı.	Düzgün, pürüzlü olmayan, minimum çıkıntılı, kolay temizlenebilir ve bitişik olmalı.
Bakım, temizlik, atık	Zeminin süpürülmesi	Zeminin süpürülmesi	Zeminin süpürülmesi	Zeminin süpürülmesi	Zeminin süpürülmesi

bertarafı ve dekontaminasyon	tavsiye edilmez. Islak silme\temizlemeden önce vakumlu temizlik yöntemlerine öncelik verilmelidir. Valide yüzey kontaminasyon testlerinde kimyasal arındırma gerekmemektedir. Tüm atıklar iki kez poşetlenmeli ve uygun standartlara göre etiketlenmelidir. Maddeler son bertaraf etmede kırılmış veya parçalanmış olmayabilir.	tavsiye edilmez. Islak silme\temizlemeden önce HEPA filtreli vakumlu temizlik yöntemlerine öncelik verilmelidir. Valide yüzey kontaminasyon testlerinde kimyasal arındırma gerekmemektedir. Tüm atıklar iki kez poşetlenmeli ve uygun standartlara göre etiketlenmelidir. Maddeler son bertaraf etmede kırılmış veya parçalanmış olmayabilir.	tavsiye edilmez. Islak silme\temizlemeden önce HEPA filtreli vakumlu temizlik yöntemlerine öncelik verilmelidir. Valide yüzey kontaminasyon testlerinde kimyasal arındırma gerekmemektedir. Tüm atıklar iki kez poşetlenmeli ve uygun standartlara göre etiketlenmelidir. Maddeler son bertaraf etmede kırılmış veya parçalanmış olmayabilir. Mümkün olan tüm cihazlar için yerinde temizlik sistemi tercih edilmelidir. Tüm havalandırma sistemlerinde güvenilir değiştirilebilir filtreler gerekmektedir. Cihazların bakımı kontamine alanın dışında yapılmalıdır.	tavsiye edilmez. Islak silme\temizlemeden önce HEPA filtreli vakumlu temizlik yöntemlerine öncelik verilmelidir. Valide yüzey kontaminasyon testlerinde kimyasal arındırma mümkünse önerilir. Tesisin ve cihazların serbest bırakılması için yüzey kontaminasyon testleri gereklidir. Tüm atıklar iki kez poşetlenmeli, sert kapalı bir kutuya koyulmalı ve uygun standartlara göre etiketlenmelidir. Maddeler son bertaraf etmede kırılmış veya parçalanmış olmayabilir. Mümkün olan tüm cihazlar için yerinde temizlik sistemi tercih edilmelidir. Tüm havalandırma sistemlerinde güvenilir değiştirilebilir filtreler gerekmektedir. Cihazların bakımı kontamine alanın dışında yapılmalıdır.	tavsiye edilmez. Islak silme\temizlemeden önce HEPA filtreli vakumlu temizlik yöntemlerine öncelik verilmelidir. Valide yüzey kontaminasyon testlerinde kimyasal arındırma mümkünse önerilir. Tesisin ve cihazların serbest bırakılması için yüzey kontaminasyon testleri gereklidir. Tüm atıklar iki kez poşetlenmeli, sert kapalı bir kutuya koyulmalı ve uygun standartlara göre etiketlenmelidir. Maddeler son bertaraf etmede kırılmış veya parçalanmış olmayabilir. Mümkün olan tüm cihazlar için yerinde temizlik sistemi tercih edilmelidir. Tüm havalandırma sistemlerinde güvenilir değiştirilebilir filtreler gerekmektedir. Cihazların bakımı kontamine alanın dışında yapılmalıdır.
Kişisel koruyucu donanım (KKD)	Solunum için uygun donanım kullanılması gerekmektedir. Koruma faktörleri artmadıkça bu solunum donanımı	Solunum için uygun donanım kullanılması gerekmektedir. Koruma faktörleri artmadıkça bu solunum donanımı	Sadece hava destekli veya hava saflaştırıcı solunum sistemlerine izin verilmektedir. Toz için sadece HEPA filtreler	Sadece hava destekli veya hava saflaştırıcı solunum sistemlerine izin verilmektedir. Toz için sadece HEPA filtreler	Sadece hava destekli veya hava saflaştırıcı solunum sistemlerine izin verilmektedir. Toz için sadece HEPA filtreler

	özellikleri ile ilgili bir zorunluluk yoktur. Negatif basınç solunum cihazları için kalitatif uygunluk testleri gerekmektedir. Tüm operatörlerin etkili bir eldiven giymelidir. Uygun göz koruyucu kullanımı gerekmektedir.	özellikleri ile ilgili bir zorunluluk yoktur. Negatif basınç solunum cihazları için kalitatif uygunluk testleri gerekmektedir. Tüm operatörlerin etkili bir eldiven giymelidir. Uygun göz koruyucu kullanımı gerekmektedir.	kullanılabilir. Alana giren tüm personel etkili eldivenleri kullanmak zorundadır. Uygun göz koruma donanımları gerekmektedir. Tyvek veya eşdeğer bir dış koruma giysisi gerekmektedir. Bu giysi kullanılan kimyasalları geçirmemelidir.	kullanılabilir. Alana giren tüm personel etkili eldivenleri kullanmak zorundadır. Uygun göz koruma donanımları gerekmektedir. Tyvek veya eşdeğer bir dış koruma giysisi gerekmektedir. Çift katlı olması tavsiye edilir. Bu giysi kullanılan kimyasalları geçirmemelidir	kullanılabilir. Alana giren tüm personel etkili eldivenleri kullanmak zorundadır. Uygun göz koruma donanımları gerekmektedir. Tyvek veya eşdeğer bir dış koruma giysisi gerekmektedir. Çift katlı olması tavsiye edilir. Bu giysi kullanılan kimyasalları geçirmemelidir
İzleme	Başlangıçta maruziyet değerlendirmesi için çalışma ortamını karakterize edecek solunum alanı TWA numuneleri istenmektedir. Limitlerin aşılması halinde rutin izlem gerekmemektedir.	Başlangıçta maruziyet değerlendirmesi için çalışma ortamını karakterize edecek solunum alanı TWA numuneleri istenmektedir. İstatistiksel olarak geçerli sayıda numune alınmalıdır. İstenilen güvenliğin sağlandığına ve çalışma prosedürlerine uyulduğunun gösterilmesi için rutin izlem gerekmektedir. Havalandırma testleri gerekmektedir.	Başlangıçta maruziyet değerlendirmesi için çalışma ortamını karakterize edecek solunum alanı TWA numuneleri istenmektedir. İstatistiksel olarak geçerli sayıda numune alınmalıdır. İstenilen güvenliğin sağlandığına ve çalışma prosedürlerine uyulduğunun gösterilmesi için rutin izlem gerekmektedir. Havalandırma testleri gerekmektedir.	Başlangıçta maruziyet değerlendirmesi için çalışma ortamını karakterize edecek solunum alanı TWA numuneleri istenmektedir. İstatistiksel olarak geçerli sayıda numune alınmalıdır. İstenilen güvenliğin sağlandığına ve çalışma prosedürlerine uyulduğunun gösterilmesi için rutin izlem gerekmektedir. Havalandırma testleri gerekmektedir.	Başlangıçta maruziyet değerlendirmesi için çalışma ortamını karakterize edecek solunum alanı TWA numuneleri istenmektedir. İstatistiksel olarak geçerli sayıda numune alınmalıdır. İstenilen güvenliğin sağlandığına ve çalışma prosedürlerine uyulduğunun gösterilmesi için rutin izlem gerekmektedir. Havalandırma testleri gerekmektedir.
Medikal gözlem	Genel kimyasal ve farmasötik operatör gözetimi sağlık hizmetlerince yapılmalıdır.	Gözlem, bileşiğin beklenen sağlık etkileri, potansiyel maruziyet ve objektif test kriterlerine dayanmalıdır.	Gözlem, bileşiğin beklenen sağlık etkileri, potansiyel maruziyet ve objektif test kriterlerine dayanmalıdır	Gözlem, bileşiğin beklenen sağlık etkileri, potansiyel maruziyet ve objektif test kriterlerine dayanmalıdır	Gözlem, bileşiğin beklenen sağlık etkileri, potansiyel maruziyet ve objektif test kriterlerine dayanmalıdır

Bu yöntemin validasyonu da havadan ölçüm alma ve yüzeylerden swab numuneleri alma yolu ile yapılmıştır.

3.9.2. Bant sistemi yöntemi

Üretimi olan, ruhsatlı ve satışı olan ve etkileri nispeten bilinen ürünlerdeki etken maddeler için maruziyet limitleri belirlemek nispeten daha kolaydır. Fakat yeni keşfedilen etken maddeler için limit belirlemek zordur. Bu zorluğu aşmak için “bant sistemi” adı da verilen bir yöntem ile çalışmalar yapılmıştır (Nauman vd., 1996).

Yeni farmasötik bileşikler hakkında sınırlı toksisite bilgisi “performansa dayalı mesleki maruziyet limitleri” sistemini destekleyen “bant sistemi”nin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Bu yaklaşım etken maddenin potensine, farmakolojik ve toksikolojik özelliklerine bağlı olarak maddeleri OHC ayırma prensibine dayanır. Sonrasında fiziksel form, tozluluk, enerji girdisi ve maddenin hacmi gibi mesleki maruziyet faktörlerini de hesaba katarak bir maruziyet kontrol yaklaşımını (Exposure control approach, ECA) oluşturur. Çizelge 3.3.’de GlaxoSmithKline şirketinde kullanılan sınıflandırma sistemi özetlenmiştir. (Cherrie vd., 2009)

Çizelge 3.3. Bant sistemine göre etken madde sınıflandırma ve kontrol yöntemleri

OHC	Performans Bandı ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Değerlendirme	ECA	Kontrol seçeneklerinin özet tanımlamaları
1	$1000 < \text{PB} \leq 5000$		A	Oda havalandırması
2	$100 < \text{PB} \leq 1000$		B	Lokal havalandırma
3	$10 < \text{PB} \leq 100$		C	Kısmi kapatma
4	$1 < \text{PB} \leq 10$		D	Kapalı üretim ve izolasyon
5	$\text{PB} \leq 1$		E	Kapalı üretim ve ek önlemler

Kromhout vd. (1993) ile Cherrie vd. (1996), bu yöntem kullanılarak 1500 çalışan üzerinde 14000’den fazla ölçüm sonuçlarını yorumladıkları çalışmalarında yüksek varyasyonlu sonuçlar elde edildiğini belirtmektedirler.

3.9.3. Modelleme tekniği yöntemi

Farmasötik etken maddeler ve maruziyet yolları ile ilgili daha fazla bilgi ve veri sahibi oldukça kantitatif sonuçlar elde edebilmek ve çeşitli yazılım programları ile desteklenebilecek yöntem ve teknikler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır.

Bunun için ortaya çıkan alternatif yaklaşım maruziyet oluşturan sebeplerin altını çizerek modelleme teknikleri ile maruziyetleri değerlendirmektir. Bu modellemeler proses henüz başlamadan maruziyetleri öngörerek, eski veriler ile maruziyet riskini karşılaştırır. Yeni maruziyetleri tanımlamak için gerekli numune sayısını azaltarak çalışmaya kolaylık sağlar. Bu çeşit bir modelleme ayrıca Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) adı verilen ve kimyasalların tescil, değerlendirme, yetkilendirilmesi ve kısıtlanması ile ilgili hazırlanan kimyasal maddeler tüzüğü AB yönetmeliğinde kullanılması açısından da yararlıdır (Cherrie vd., 2009).

Bu sistemde potens ve havadaki etken madde miktarı değerlendirilerek maruziyet kategorisi belirlenir. Berülirlenen kategoriye göre alınması gereken önlemlere karar verilir. Yöntem, kontaminantın maruziyet seviyesinin bazı özelliklerine bağlı olarak hesaplanıp değerlendirildiği Denklem 3.9.3’de de gösterilen basit bir teorik modele dayanır. Bu yöntemde havadaki etken madde miktarı oranı, karışım içindeki etken madde miktarı oranı ile aynı kabul edilir.

$$C = (\epsilon_i \cdot h \cdot (1 - \eta_{lv}) \cdot t_a + \epsilon_p) \cdot (1 - \eta_{ppe}) \quad (3.9.3.)$$

C, Tahmin edilen maruziyet seviyesi; ϵ_i , Kontaminantın gerçek özellikleri (tozluluk, karışımın etken madde yüzdesi vb.); h: Maddenin alınma şekli (toz karışım dikkatlice kepçe yardımı ile alınır vb.); $(1 - \eta_{lv})$: Lokal kontrollerin etkinliği; t_a : Kaynağın etkin olduğu kısmi zaman; ϵ_p :Geçici veya pasif emisyon; $(1 - \eta_{ppe})$: Havalandırma sisteminin etkinliği; d_{gv} : Genel havalandırmanın seyreltici etkisi.

Modelde kullanılan kontrol faktörleri Çizelge 3.4’te gösterilmektedir. Eğer çalışma koşulları genel gerekliliklerden daha iyi veya kötü ise araştırmacı bu değerleri ayarlayabilir.

Çizelge 3.4. Modelleme tekniği yöntemine göre kontrol faktörleri

ECA	Kontrol seçenekleri özeti	(1- η_v)
A	Odanın havalandırılması	1
B	Lokal havalandırma	0.1
C	Kısmi kapama	0.01
D	Kapalı üretim ve izolasyon	0.001
E	Kapalı üretim ve ek önlemler	0.0001

Denklemlerde görüldüğü üzere araştırmacının her bir parametreye nümerik değerler vermesi gerekmektedir. Bu değerler maruziyet ölçümleri sırasında elde edilen tanımlayıcı bilgilere dayanır. Farmasötik sanayide kullanılan tozların karakteristikleri ile ilgili çok az veri vardır ve bu değer her bir formülasyonun reçetesine göre farklılık gösterir. Araştırmacının yorumuna bağlı olarak tespit edip kullanması gereken bu değerler yoğun bilgi birikimi ve uzmanlık gerektirmektedir. Aksi halde elde edilen sonuçlar objektif değil sübjektif olur.

3.9.4. Kabul edilebilir günlük mesleki maruziyet yüzey limiti yöntemi

Bant sistemine farklı bir yorum katan Kimmel vd. (2011)'ne göre ise bant sistemi, yine aktif maddenin potensine ve toksikolojik özelliklerine dayanarak kategori belirleme esasına dayanır. Çünkü günümüz ilaçları ve geleceğin ilaçlarında olması istenen özellik, ilacın güçlü olması ve çok az miktarının bile hastalığın tedavisinde yeterli olmasıdır. Derece arttıkça toksisite ve potens artmaktadır. Dermal yollar ile oluşan maruziyetler değerlendirilmiştir.

Dermal maruziyeti etkileyen faktörler şunlardır (Kimmel vd., 2011):

- Ciltten geçirgenlik: Cildin durumu, inceliği, ter bezlerinin sayısı, çalışma ortamı sıcaklığı, kişisel koruyucu kullanılması, molekül boyutu, yağda geçirgenlik
- Cilt ile temas eden kimyasal maddenin miktarı
- Kimyasal madde ile temas eden cilt miktarı
- Cilt ile kimyasal maddenin etkileşim süresi ve sıklığı
- Başka kimyasalların mevcudiyeti
- Bireyler arası değişkenlik

Dermal maruziyetin belirli limitlerin altında kalmasının amaçlandığı yöntem ile solunum yolu ile maruziyetlerin de önüne geçileceği savunulur. Bu yöntemde “Kabul edilebilir günlük mesleki maruziyet yüzey limiti” hesaplanır ve çalışma yüzeyinden alınan yüzey numuneleri ile potansiyel maruziyet tespit edilir.

Kabul edilebilir mesleki maruziyet limitleri belirlenirken ve maruziyetler tespit edilirken analitik yöntemler kullanılır. Elde edilen sonuçların doğruluğunun kanıtlanabilmesi için bu yöntemler yüzeydeki madde miktarını doğru tespit edebilmeli ve valide olmalıdır. Burada gözden kaçırılmaması gereken nokta mesleki maruziyet yüzey limiti ile cihazlar için belirlenen temizlik limitinin aynı şey olmadığıdır. Mesleki maruziyet yüzey limiti çalışanların sağlığını korumak için kullanılırken, temizlik limiti üretim sonrasında ekipman temizliğini kontrol etmek ve başka ürünlerde kontaminasyon oluşmasını engellemek için kullanılır.

İSG profesyonelleri kabul edilebilir günlük maruziyet yüzey limitleri belirleyerek ve valide analitik yöntemler kullanılarak alınan yüzey numuneleri ile yüzey kirliliği ve maruziyetler hakkında değerlendirme yapıp tahminlerde bulunabilirler. Bunun için maruziyetin nerelerde yaşanabileceği, yüzey numunelerinin hangi noktalardan alınacağını detaylandırıldığı standart operasyon prosedürleri (SOP) hazırlanmalı ve çalışma rutini olarak her üretimde uygulanmalıdır.

Bu yaklaşımda bilinmesi gereken temel şey kimyasal madde veya etken maddenin dermal yol ile biyoyararlanımıdır. Bu konuda kısıtlı düzenleme ve veriler tam olarak sorunları aydınlatmasa da dermal absorpsiyon yolu ile maruziyet konulu yeni çalışma ve araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. (Kimmel vd., 2011) Bu durum risk değerlendirmesi yapılırken son derece büyük bir soru işareti olarak araştırmacıların karşısına çıkmaktadır. Denklem 3.9.4’te günlük kabul edilebilir maruziyet limiti hesaplanmaktadır.

$$ADE = \frac{NOAEL \times BW}{UF \times BF} \quad (3.9.4)$$

ADE: Günlük kabul edilebilir maruziyet limiti (µg/gün); NOAEL: Ters etki gözlenmeyen en düşük maruziyet limiti, (mg/kg/gün) (eğer bu limit tanımlanmamışsa maruziyet gözlenen en düşük limit(LOAEL) alınabilir); B: Vücut

ağırlığı (Yetişkin bir birey için 70 kg); UF: Belirsizlik faktörü; BF: kritik etkinin gözlemlendiği maruziyet yolu için biyoyararlanım ayar faktörü.

Belirsizlik faktörü belirlenirken literatür taraması yapılarak ve klinik çalışmalar incelenerek bireysel ve/veya bireylerarası varyasyon, türler arası varyasyon, farmakokinetik çeşitlilik, maruziyet gözlenen en düşük limiti, ters etki gözlenmeyen en düşük maruziyet limitine dönüştürme faktörü, ters etkinin şiddeti, alt popülasyon hassasiyeti, verilerin güvenilirliği vb ile ilgili veriler uzman kişiler tarafından incelenir (Sargent vd., 2013)

Elde ADE limiti değeri kullanılarak kabul edilebilir günlük maruziyet yüzey limiti Denklem 3.9.4 ile hesaplanmaktadır.

$$ASL = \frac{ADE}{SA \times BF} \quad (3.9.4.)$$

ASL, Kabul edilebilir günlük maruziyet yüzey limiti ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$); SA, Etken madde ile temas etme yüzeyi, dermal maruziyet yoğunlukla avuç içi aracılığı ile olur. Yetişkin bir bireyin avuç içi yüzey her iki el için toplamda 100cm^2 'dir;

Belirsizlik faktörü ile ilgili literatürde ancak birkaç molekül için değerler bulunabilmekle birlikte (Stanard, 2015) pek çok molekül için bu değerler bulunmamaktadır (Dankovic vd., 2015).

Bundan dolayı Kimmel vd. (2011), literatürde yeterli veri bulunamadığında kullanılmak üzere maruziyet limitlerinin belirlenebilmesi için ayrıca bant sistemini de geliştirip önermiştir. İlgili sınıflandırma Çizelge 3.5.'te sunulmaktadır. Bu yöntemle göre yüksek kategorideki bir etken maddeye çalışanların maruz kalabileceği madde miktarı limiti daha düşüktür. (Kimmel vd., 2011)

Çizelge 3.5. Kabul edilebilir günlük mesleki maruziyet yüzey limiti yöntemine göre etken maddelerin sınıflandırılması

	Kategori			
	1	2	3	4
Toksisite\ potens	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
Kabul edilebilir günlük maruziyet yüzey limiti	1-5µg/cm ²	1-5µg/cm ²	0.1-0.5µg/cm ²	0.01-0.05µg/cm ²

Ayrıca kategori 2’den kategori 4’e kadar mesleki toksikolojist ve profosyenellerin bağımsız ve bilimsel değerlendirmeler ile kabul edilebilir limitlerinde ayarlama ve değişiklikler yapılabilir. Kategori 2 sadece aşağı yönlü değiştirilebilen, kategori 3 ve kategori 4 aşağı veya yukarı yönlü ayarlanabilir. Bu ayarlamaların nasıl yapılabileceğine katkıda bulunabilecek faktörlerin bazıları Çizelge 3.6.’da gösterilmektedir. (Kimmel vd. , 2011)

Çizelge 3.6. Etken madde sınıfını değiştirmek için değerlendirilebilecek parametreler

Kriter	Kabul edilebilir limitler artırılabilir eğer...	Kabul edilebilir limitler azaltılabilir eğer...
Deri absorpsiyon verisi	Absorpsiyon zayıf ise	Absorpsiyon kuvvetli ise
Moleküler kütle	>1000 dalton ¹ ise	<500 dalton ise
Oktanöl: Su ayrılma katsayısı ²	+1’den küçük veya +2’den büyük ise	+1 ve +2 arasında ise
Gözlemlenen toksik veya ters etkinin doğası	Hafif orta şiddetli ve\veya tersinir ise	Şiddetli ve\veya tersinmez ise
Bant karakteristiği	4 bandına göre 2 bandına yakın ise	2 bandına göre 4 bandına yakın ise

1: Atomik boyutlardaki temel kütle ölçü birimi. Birimi; amu ya da dalton. Bir amu ya da dalton, Karbon 12 atomunun kütesinin 12 de birine eşittir (Bir başka deyişle, bir hidrojen atomunun kütlesi 1.66×10^{-24} g'dır). Bu nedenle, bir gramda 6.023×10^{23} amu (Avogadro sayısı) vardır.

2: Kimyasal maddelerin organik ve inorganik fazlarda çözünme oranlarını ifade eden katsayı.

Unutulmamalıdır ki bu sistemin amacı sınırlı verilerin ışığında kabul edilebilir limitlerin elde edilmeye çalışılmasıdır. Mevcut kabul edilebilir limite dayanarak bandın belirlenmesi için bir araç olarak kullanılması amaçlanmamıştır. Örneğin bir madde Kategori 4’te yer alıyorsa listedeki faktörlerin de incelenmesi ile farklı kategoride değerlendirilebilir. Bu yöntemde kimyasal-deri teması, maruziyetin sıklığı ve süresi ile bireyler arası farklılıklar vb. nin değerlendirmelere alınmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

3.9.5. Trafik ışığı modeli yöntemi

Başka bir çalışmada da Hollanda’da özellikle hastanelerin onkoloji bölümlerinde çalışan eczacılar, hemşireler, mesleki hijyenistler, toksikologlar için yapılmış ve kabul edilebilir limitin ne olabileceği araştırılmıştır. Belirleyici ilaç olarak yine siklofosfamid alınmıştır. Siklofosfamid’in seçilme sebebi; yüksek toksisiteye ve dirence sahip olması, deriden geçirgenliğinin yüksek oluşu, sıklıkla kullanılması ve çeşitli analitik yöntemler ile tespit edilebilir olmasıdır. En kötü durum tekniğinin kullanıldığı çalışmada toplanan numunelerin %90’ı 0.1ng/cm² ’in altında; %99’u 10ng/cm² ’in altında sonuçlara ulaşılmıştır (Sessink, 2011).

Bu araştırmalarda yüzeylerden alınan numunelerden 10ng/cm² ve üzerinde kontaminasyon tespit edildiğinde çalışanların idrar numunelerinde maruziyetin miktarlandırılabilirdiği, bu sebeple bu değerin “kabul edilemez risk seviyesi” olarak belirlenmiş ve kırmızı ile ifade edilmiştir. Bu değerin üzerinde kontaminasyon seviyelerinde çalışmalar durdurulur. 0.1ng/cm² seviyesinin altında ise idrarda maruziyet tespit edilemediğinden “hedef değer” olarak kabul edilmiş, 0.1ng/cm² ve altı yeşil ile ifade edilmiştir. 0.1-10ng/cm² arasındaki değerlerde ise çalışmalar kontrollü olarak devam etmekte ve sarı ile ifade edilmektedir (Sessink, 2011). Trafik ışığı modeli olarak da ifade edilen modelde kontaminasyon seviyesine göre alınması gereken aksiyon belirtilmektedir. Çizelge 3.7.’de siklofosfamid için, Hollanda’da bulunan hastanelerden alınan numunelerdeki çevresel kontaminasyon referans değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. Siklofosfamid için elde edilen biyolojik ve çevresel kontaminasyon referans değerleri (Sessink, 2011)

	Hedeflenen risk seviyesi	Çalışma aralığı		Kabul edilemez risk seviyesi
İdrar (µg/24h)	<0.02	0.02-0.2	0.02-2	>2
Kontaminasyon (ng/cm ²)	<0.1	0.1-1	1.0-10	>10
Aksiyon	Periyodik takip	Risk olabilir. 3-6 ay takip edilerek değerler kontrol edilmeli. Ölçümler ile izlem		Risk var. Prosedürlerde iyileştirme yapılarak, sürekli takip edilmeli

Bu yöntem ve referans değerler Hollanda’da farklı antineoplastik ilaçlar ile 2007-2012 yılları arasında kullanılarak sonuçlar değerlendirilmiştir (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Farklı antineoplastik etken maddeler için Hollanda hastanelerindeki çevresel kontaminasyon sonuçları (Sessink, 2017)

Numune alınan yüzey	Siklofosfamid	5-florourasil	Cis-Platin
Hasta yatağı yüzeyi	0.01-1.88	1.1	0.02-0.42
Hasta koltuğu kolçağı	0.09-1.49	3.5-4.6	0.20
Sitotoksik madde çöp kutusu yüzeyi	0.10-0.23	0.8	<0.01-0.05
İnfüzyon yüzeyi	0.01-7.37	0.3-6.9	0.01-0.16
Hasta tuvalet zemini	0.01-16.07		0.01-2.96
Temizlik alanı zemini	0.02-0.09		0.34
Sitotoksik maddenin bulunduğu masa yüzeyi	0.01-0.04	2.7-3.6	<0.01
Ofis\hemşire dinlenme odası masa yüzeyi	0.01-0.02	0.8-1.5	

Destekleyici sonuçların alınması ile farklı ülkelerdeki hastanelerde de değerlendirilmiştir. Çizelge 3.9.’da farklı ülkelerde yapılan ölçüm sonuçları gösterilmektedir.

Çizelge 3.9. Farklı ülkelerde bulunan hastanelerde Siklofosfamid için elde edilen çevresel kontaminasyon sonuçları (Sessink, 2017)

Numune alınan yüzey	Kanada	Amerika	Avrupa	Hollanda	Japonya
Siklofosfamid çalışılırken masa yüzeyi	0.01-2.63	0.05-40.13	0.13-14.22	0.01-1.16	0.02-9.23
Masanın altındaki zemin	0.05-0.32	0.03-2.40	0.05-1.79	0.01-0.10	0.01-6.10
Hazırlık odasının zemini	0.11-0.16	0.01-2.36	0.15-1.77	0.01-0.02	0.01-1.12
Siklofosfamid çalışılmazken masa yüzeyi			0.02-0.19	0.01-0.36	0.01-0.05
Koridor zemini		0.01-0.13	0.09-0.19	0.01	

Trafik ışığı yöntemi olarak adlandırılan bu yönteme benzer bir çalışma Almanya'daki eczanelerde yapılmıştır. Platin ve 5-fluorouracil için yapılan bu çalışmada tespit edilip önerilen limitler çok daha düşüktür. Platin ve 5-fluorouracil için yeşil olarak kategorize edilen hedef değerler sırasıyla 0.6 pg/cm² ve 5 pg/cm²; kırmızı olarak kategorize edilen üst limitler ise sırasıyla 4 pg/cm² ve 30 pg/cm² olarak belirlenmiştir (Schierl vd., 2009).

3.9.6. Maruziyet limiti yöntemleri vs Maruziyet bandı yöntemleri

Mesleki maruziyeti engelleyebilmek için öncelikle insan sağlığına zarar verme potansiyeli olan limitin belirlenmesi gerekmektedir. Literatürde kesin yöntemlerden ziyade daha çok araştırmacılara çalışma yöntemini gösteren subjektif yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunun sebebi ilaç etken maddesine maruziyet ile ilgili yeteri kadar çalışmanın yapılmamış olması, maruziyetleri etkileyen parametrelerin çokluğu, bunlara ait rasyonel verilere ulaşılamaması, ilaçların etki mekanizmalarının farklılık göstermesi vb. pek çok belirsizliktir.

Çalışanlarda herhangi bir ters etki gözlemlendiğinde bunun sebebi sadece dermal maruziyet değil, solunum ve sindirim yolu ile maruziyet de söz konusu olabileceği unutulmamalıdır. Bu sebeple limit önerilirken hesaplanan limitlerin altında değerlerde çalışmak ve çalışma koşullarını buna göre değerlendirmek son derece önemlidir.

3.9.6.1. Maruziyet limiti yöntemleri

Yayınlanmış kılavuzların eksikliği ve antineoplastik ilaçlar ile çalışırken izolator teknolojisinin kullanılmaması sonucunda işyerinde kontaminasyon kontrol altına alınamayıp önlenemediğinden kemoterapötik ajanlara çalışanların maruziyeti de devam etmektedir (Marie vd., 2017). Uyumlaştırmaya ve sitotoksik kirlenme için alarm seviyesinin belirlenmesine özellikle önem verilerek çabaların sürdürülmesi gerekmektedir.

Ürün geliştirilmiş ve Faz 2b klinik çalışmalarını tamamlamış ise etken maddelerin mesleki maruziyet limiti\siniflandırması yapılarak monografları hazırlanmalıdır. Bu aşamada ilgili dökümanların hazırlanabilmesi için büyük popülasyonlardaki

Çalışmaların sonuçları, toksikolojik çalışmalar vb. hakkında yeterli insan ve hayvan verisi oluşmuştur.

Avantajları:

- Kapalı sistem tasarımı, endüstriyel hijyen izlenmesi ve temizlik validasyon çalışmalarında kullanılabilecek nümerik değerler vardır.
- Bilimsel referanslar ve hesaplamalar kullanılarak tam olarak dökümanite edilmiştir.
- Beklenmeyen vakalar olmadığı müddetçe limit değerleri değişmez.

Dezavantajları:

- Kapsamlı bir araştırma yapıp bilgi sahibi olmayı gerektirir.
- Tüm bu araştırmaları yapmak uzun sürer ve pahalıdır.

3.9.6.2. Maruziyet bandı yöntemleri

Söz konusu etken madde yeni keşfedilmiş ve maruziyeti neticesinde ortaya çıkan sonuçlar ile ilgili henüz yeteri kadar veri yoksa mesleki maruziyet bandı yöntemleri kullanılabilir.

Avantajları:

- Kısıtlı verilerle, yeni keşfedilip piyasaya sürülen etken maddelere uygulanabilir.
- Kısa sürede rapor hazırlanabilir.
- Yeni keşfedilen ilaçların geliştirme ve üretim süreçlerinde elverişlidir.
- Daha ekonomiktir.

Dezavantajları:

- Kısıtlıdır, gerekirse başka kontrollerin de yapılması gerekebilir.
- Bir etken maddeyi belirli bir banda yerleştirebilmek için o bandın alt ve üst limitleri bilinmelidir.
- Etken maddenin kategorize edilip koyulduğu bant değişmesi durumunda, bu metodolojiyi kullanan ve toksikolojik veriler arttığında bandın değişebileceğini bile belirttiğiniz son kullanıcı bu durumdan memnun olmayacaktır.

Daha önceden de yapılmış olan ve maddelerin spesifik özelliklerine göre kategorize etme prensibine dayanan bir yaklaşım ile NIOSH, mesleki maruziyet limitlerinin bulunmadığı durumlarda çalışanlara mesleki maruziyetleri önlemek için bant sistemini önermektedir (NIOSH, 2019). Bunu sağlamak, yapılan çalışmaları standartlaştırmak ve mesleki maruziyet limitlerini tespit edebilmek için veri tabanı oluşturmak için endüstriyel hijyenistlere, İSG profesyonellerine ve araştırmacılara 5 farklı kategoriden oluşan bant sistemini önermektedir.

NIOSH'un hazırlamış olduğu bu sistem şu konularda diğer sınıflandırma sistemlerine üstünlük sağlamaktadır :

- a) Farklı uzmanlık seviyeleri gerektiren üç aşamalı bir sistemden oluşur.
- b) Potansiyel sağlık etkilerinin belirlenmesinde 9 farklı dönüm noktası değerlendirilir.
- c) Belirlenen kategoriler nicel değerler ile ilişkilendirilmiştir.
- d) Sürecin kapsamlı bir şekilde değerlendirmesini sağlayan alıştırmaları ile değerlendirilmesi mesleki maruziyet bantlama sisteminin mesleki maruziyet limitleri ile tutarlılığını sağlar.

Birinci aşama pek çok kimyasal madde için ivedilikle karar alınması gerektiğinde öncelik belirleyebilmek için kullanılır. İkinci aşama yeterli verinin mevcut olduğu durumlarda kullanılır. NIOSH bu aşamaya kadar araştırma yapılmasını önermektedir. Üçüncü aşama ise deneysel değerlendirme için kritik değerlendirme verileri ve ayırt edici toksikolojik sonuçlar gerektirmektedir.

NIOSH'un oluşturmuş olduğu bant sistemine 9 ayrı dönüm noktası; karsinojenite, üreme toksisitesi, spesifik hedef organ toksisitesi, genotoksisite, solunum duyarlılığı, cilt hassaslaşması, akut toksisite, cilt korozyonu ve tahrişi ve göz hasarı/tahrişidir. Kimyasal maddenin bu etkileri bakımından değerlendirmesi yapılır ve maruziyet yolu ve etkisi hakkında yargı oluşması sağlanır. Elde edilen değerlendirme sonuçlarına göre de kontrol stratejileri oluşturulur.

Mesleki maruziyet bant sistemi tüm kimyasal maddeler için geliştirilmiş olmasına rağmen mesleki maruziyet limiti olmayan, farmasotik ilaçlar ve radyoizotoplara

uygulanmamalıdır (NIOSH, 2019). Buna rağmen tehlikelerin değerlendirilmesi konusunda fikir sağlamaktadır.

Her iki metodoloji de ilacın keşfinden son kullanıcı olan hasta insana ulaştırılıp kullandırılmasına kadar farklı aşamalarda kullanılabilir. Fakat bu konuda zorlayıcı bir standart olmamasından ötürü firmalar kendi bünyelerinde elde ettikleri verileri literatüre sunmamakta ve veri eksikliği ile her zaman karşılaşmaktadır. Bu sebeple nümerik ve objektif sonuçlara ulaşmak zorlaşmaktadır.

Bu koşullar altında sektördeki genel uygulamalara bakıldığında hem ilaç hem de nanoteknoloji sanayisinde, kontrol bandının faydaları vurgulanmakta ve mesleki maruziyet limitlerinin yokluğunda potansiyel riskle orantılı olan kontrol bandı yöntemlerinin kullanılması ve uygulanması yönünde uluslararası bir eğilim olduğu görülmektedir (Deveau vd., 2015).

3.10. Etken Madde Maruziyetinin Önlenmesinde Uluslararası Firmaların Yaklaşımları

AB komisyonu, meslek ve işle ilgili hastalıkların etkin bir şekilde önlenmesi için çevre, kimyasallar ve İSG arasındaki ilişkinin etkin bir şekilde araştırılması gerektiğini vurgulamıştır. Ancak, sahada kimyasallara maruz kalan çalışanlar için yapılanların dışında kalanlar Avrupa mevzuatında henüz özel olarak belirtilmemektedir.

Tezin ilgili bölümlerinde anlatıldığı üzere mesleki maruziyetlerin belirlenmesi ve limit değerleri ile ilgili henüz zorlayıcı bir standart veya kılavuz yoktur. Kılavuzlarda sadece mesleki maruziyetlerin önüne geçilmesi gerekliliği ve bununla ilgili genel İSG kurallarının farmasötik sanayiye uyarlanmış hali bulunmaktadır.

Bu sebeple zorunluluk olmamasına rağmen kendilerine ve çalışanlarına olan saygıları ile toplumsal sorumluluk bilincinde olan sektörün önde gelen firmalarının bant sistemini tercih ettiği görülmektedir. Bu firmalar kendi içinde oluşturduğu politikalar çerçevesinde mesleki maruziyetleri engellemeye çalışmaktadır.

Çek Cumhuriyeti’nde tüm hastanelerde antineoplastik ilaçların özel odalarda hazırlanması zorunludur. Bu odalar dikey laminar akışlı izolatörlü (A sınıfı hava kalitesi) ve negatif basıncın olduğu, kirli havanın bina dışına verildiği özel odalardır. Bu hazırlık odaları sadece antineoplastik ilaçların hazırlığında kullanılmalı, yılda en az bir kere valide edilmeli, sadece yetkili kişilerce kullanılabilmesi, ilaç hazırlığı yapan yetkili kişi en fazla 2 saat durabilmeli ve bu odaya tekrar girmeden önce en az 15 dakika ara vermelidir (Odraska vd., 2014).

GlaxoSmithkline firması 3.9.2’de anlatılan bant sistemi yöntemini kullanırken Pfizer firması da Çizelge 3.10.’da gösterilen şekilde kendi oluşturduğu bant sistemini kullanmaktadır. Bunun için Pfizer şu tanımlamalarda ve yaklaşımlarda bulunmuştur (Sperry, 2014):

- Mesleki maruziyet limiti (Occupational Exposure Limit, OEL), çalışanın günde 8 saat, haftada 40 saat boyunca KKD olmadan havadaki etken maddeye maruz kalıp, herhangi bir ters etki görmediği limittir.
- Mesleki maruziyet bantları (Occupational Exposure Band, OEB): Havadaki konsantrasyon aralığına bağlı olarak belirlenmiştir. Maruziyet riski değerlendirilirken inhalasyon üzerine odaklanılır.
- Etken maddenin özelliklerine göre 5 tane bant belirlenmiştir.
- Henüz araştırma aşamasında olan bileşikleri, yeterli toksikolojik bilgiye sahip olunmamasından dolayı sınıflandırmamakta, doğrudan 4. kategoride değerlendirmektedir.

Çizelge 3.10. Pfizer firmasında uygulanan mesleki maruziyet bantları (Sperry, 2014)

Özellik	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Potens (mg)	>500	50-500	5-50	0.5-5	<0.5
Önemli ters etkiler	Profesyonel değerlendirme Düşük endişe ←————→ Yüksek endişe				
Akut oral toksisite (mg/kg)	>2000	300-2000	50-300	5-50	<5
Tekrarlanan doz toksisitesi (NOAEL mg/kg/gün)					
Fare; 28 gün	>500	50-500	5-50	0.5-5	<0.5
Köpek; 28 gün	>300	30-300	3-30	0.3-3	<0.3
Fare; 90 gün	>200	20-200	2-20	0.2-2	<0.2
Köpek; 90 gün	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.1
Maymun çalışmaları	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.1

Genotoksisite	Negatif	Negatif	Ames testi veya diğer tek in vitro çalışmalarda pozitif	Cat 3 (R68) Cat 2 (R46)	Cat 1 (R46)
Kanserojen	Negatif	Negatif	Negatif	Cat 3 (R40) Cat 2 (R45)	Cat 1 (R45)
Üreme sistemi toksisitesi	Negatif	Negatif	Negatif	Cat 3 (R62-63) Cat 2 (R60-61)	Cat 1 (R60-61)

Etken maddenin bulunduğu kategoriye göre mesleki maruziyet limitleri belirlenir ve çalışmalar esnasında alınan numuneler ölçülünerek değerlendirilir. Çizelge 3.11.'de Pfizer firmasında mesleki maruziyet bantlarına karşılık olarak belirledikleri maruziyet limitleri gösterilmektedir.

Çizelge 3.11. Pfizer firmasında uygulanan mesleki maruziyet limitleri (Sperry, 2014)

Ürün	OEL	OEB
Potens bileşik	<10µg/m ³ (0.01mg/m ³)	OEB 4
Çok potens bileşik	<1µg/m ³ (0.001mg/m ³)	OEB 5

Veri taraması yapıldığında bazı uluslar arası firmaların benzer şekillerde kendi iç politikalarına göre skalalar geliştirdiği görülmektedir.

3.11. İlaç Üretiminde Güvenli Çalışma ve Kontrol Hiyerarşisi

Çalışma ortamında işçi sağlığını etkileyecek tehlikelerin önceden tahmin edilmesi veya risklerin yönetilmesi teknik bilgi ve deneyim gerektirmektedir (Scott, 2003). Antineoplastik ilaçlar ile çalışmanın sağlık çalışanları üzerinde ciddi sağlık riskleri olduğunun anlaşılmasından sonra OSHA gibi çeşitli grup, enstitü ve ajanslar ilaç sanayisi için tavsiye de olsa çeşitli kılavuz ve standartlar yayınlamaya başlamışlardır.

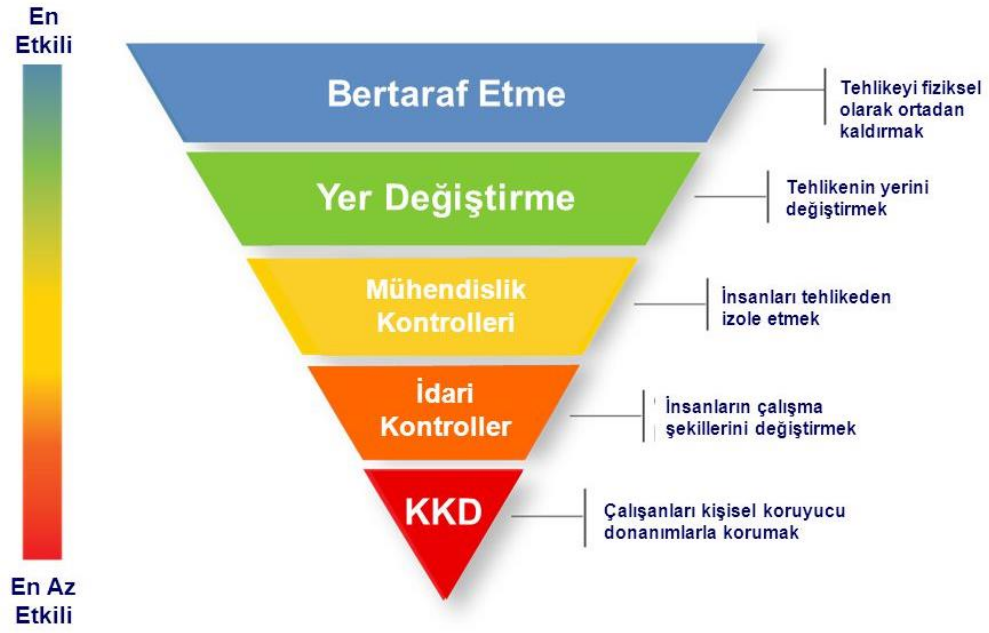
Antineoplastik ve tehlikeli ilaçlar dahil olmak üzere etken madde maruziyeti konusunda her hangi bir yasada belirtilen güvenli doz sınırı olmadığından her türlü maruziyet risk olarak kabul edilmelidir. Tehlikeli ilaçlar arasında kanser kemoterapisi, antiviral ilaçlar, hormonlar, bazı biyo-mühendislik ilaçları ve diğer çeşitli ilaçlar tanımlanmaktadır. NIOSH'un Tehlikeli ilaçların tanımı revize edilmekle beraber 1990'da geliştirilen bir ASHP tanımına dayanır. Bu nedenle tanım, yeni nesil ilaçlarla ilişkili toksisite kriterlerini doğru şekilde yansıtmayabilir

(NIOSH, 2016). Yeni nesil ilaçların maruziyet sonucunda etkileri ile ilgili çalışmalar ilaçların kullanımı ile birlikte devam etmekte ve NIOSH ve diğer kuruluşlar halen güçlü ilaçlar ve biyo-mühendislik ilaçları ile ilgili potansiyel toksisite ve sağlık etkileri hakkında veri toplamaktadır. Bu nedenle, herhangi bir tehlikeli ilaç ile çalışırken, sağlık çalışanları üreticilerin malzeme güvenlik bilgi formunda (Material Safety Data Sheet, MSDS) yer alan öneriler ile birlikte standart üst düzey önlem yaklaşımını takip etmelidir (NIOSH, 2016).

AB komisyonları (Avrupa Komisyonu, 2014) ve NIOSH'un hazırlamış olduğu yönergeler (NIOSH, 2015) temel alınarak Uluslararası Onkoloji Eczacılık Uygulayıcıları Derneği 2007 yılında "Sitotoksik maddeler ile güvenli çalışma standartları" adı altında uluslararası bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzlar en temelde ülkemiz yasal mevzuatında yer alan "İş sağlığı ve güvenliği risk değerlendirmesi yönetmeliği"nde "hiyerarşik bir sıra"ya göre önlem alınması gerektiğini belirtmektedir (Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2012). Bu kontrol ve önlemlerin sadece birinin uygulanması yeterli olabilirken birkaçının da beraber uygulanması gerekebilir. Bunlara örnek olarak çalışan maruziyetini azaltmak için çalışma sürelerini azaltmak, cinsiyet kısıtlaması, biyo-izleme protokolleri, tutarsız uygulamalara bağlı olarak çalışan varyasyonunu ortadan kaldırabilmek için proses değişiklikleri verilebilir.

Şekil 3.1.'de de gösterilen çalışma ortamında tehlike kontrolü için izlenmesi istenen hiyerarşik sıra şu şekildedir:

- 1- Bertaraf etme, ortadan kaldırma
- 2- İkame, yer değiştirme
- 3- Kaynağında mücadele etme, izolasyon
- 4- İdari kontroller
- 5- Kişisel koruyucu donanım



Şekil 3.1. Tehlike kontrol hiyerarşisi

3.11.1. Bertaraf etme

İlaç sektörünün dinamikleri göz önünde bulundurularak kontrol hiyerarşisi incelendiğinde; en basit tanımı ile belirli bir hastalığı tedavi etmek için kullanılan spesifik madde olarak tanımlanan ve ilaç üretimi çalışanları için tehlike kaynağı olan etken maddenin ilaç üretiminde ortadan kaldırılıp kullanılmaması veya daha az tehlikeli bir etken madde ile değiştirilip belirli bir hastalık için ilaç üretilmesi mümkün değildir.

3.11.2. İkame etme

İlaç, spesifik bir hastalığı tedavi etmek veya etkilerini azaltmak için kullanılan preperattır. Hastalık spesifik olduğu için ilaç ve üretiminde kullanılan yöntemler de spesifik olmak zorundadır. Örnek vermek gerekirse kanser tedavisinde kullanılan bir ilacın üretiminde daha az tehlikeli olduğu gerekçesi ile soğuk algınlığı ilacı üretiminde kullanılan etken maddenin kullanılması imkansızdır. Hatta herhangi bir ilacın üretiminde daha az tehlikeli solvent kullanımı örnek olarak gösterilebilir ki bu seçenek de ilaç endüstrisinde çok fazla mümkün değildir. Çünkü ilaç

formülasyonunda herhangi bir maddenin ikame edilebilmesi bir yana aynı maddenin farklı markasının kullanılması bile ilacın spesifikasyonlarında farklı kimyasal etkilere sebep olabilmektedir.

Ürün formülasyonu değiştirilerek maruziyet riski en aza indirilmeye çalışılabilir. Fakat ilaç sektörü gibi patenti ihlal etmeden üretim yapabilmenin zor olduğu bir sektörde, yasal bir zorunluluk olmamasına rağmen salt mesleki maruziyetlerin değerlendirilmesi için herhangi bir değişiklik yapılması da küçük bir ihtimaldir.

3.11.3. Mühendislik kontrolleri

Tehlikeler ile kaynağında mücadele edilemiyor ve kontrol edilemiyorsa mühendislik kontrollerine başvurulur. Bu ilaç sektöründe uygulanması daha kolay ve tercih edilebilir bir yöntemdir. İlaç üretiminde öncelik mühendislik kontrollerindedir. Öncelikle toplu korumayı sağlayacak önlemler alınmalıdır.

Tecrit etme: Tecrit etme; üretim ekipmanını tecrit etme veya çalışanları tecrit etme şeklinde iki türlü uygulanabilir. Burada öncelikle cevaplanması gereken temel soru, etken maddenin ekipman içinde mi olacağı veya oda içinde açık bir şekilde mi bulunacağıdır.

İzolasyon: Proses tamamen kapalı olarak sürmesini sağlayacak teknoloji kullanılır. İzole teknolojiler ve bağlantı sistemleri kapalı işlemlere örnek olarak gösterilebilir. Bulunduğu mekanda maruziyeti kontrol etme yaklaşımına göre finansal olarak daha ekonomik ve etkilidir. Ortamdaki maruziyetin azaltılmasının bir başka faydası, kalite ve temizliğin sağlanarak, maruziyetin minimize edilmesidir.

Maruziyet kaynağı ile operatör arasında bir izolasyon sağlanmasıdır. Laminer akış kabini örnek olarak verilebilir. Emisyonların yönü kontrol edilir ve operatörün solunum alanından yönlendirilebilir. Operatörün konumunun akış düzenini etkilememesi önemlidir. İşlem ile operatör arasında bir izolasyon oluşturmak için bir başka örnek, ince bir tabaka veya eldiven ile içine müdahale edilebilecek “glove bag” veya “glove box” denilen kapalı sistemler kullanmaktır. Glove bag veya glove box kullanımı ilaç endüstrisinde oldukça yaygın bir uygulamadır (Bkz Şekil 3.2.). Ayrıca

ekonomik oluşu da diğer avantajları arasındadır. Maruziyet limitlerinin altında çalışmayı sağlamak için kullanılması gerekiyorsa, KKD uygun şekilde kullanılmalıdır.



Şekil 3.2. Glove bag ve glove box örnekleri

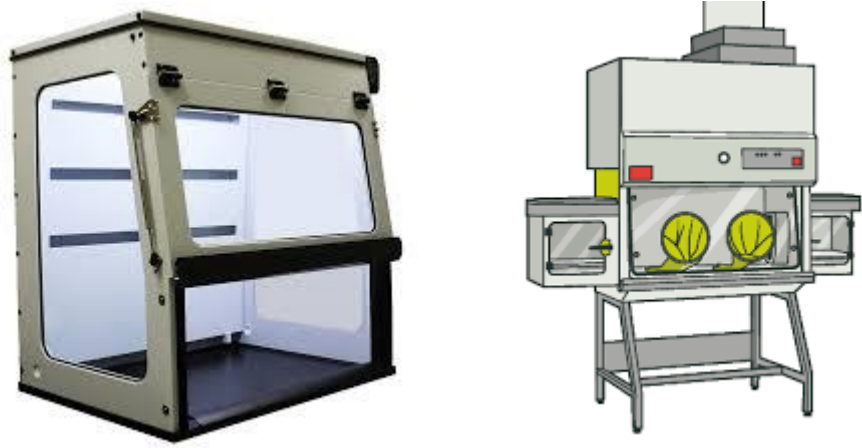
Bariyer: Üretimin olduğu oda(lar) ile insanların, ekipmanın ve ürünün yanlışlıkla kirlenebileceği alanlar olarak tanımlanan ortak koridorlar arasındaki sınırı korumak diğer bir genel uygulamadır. Bölmeler ile riskli alan küçültülebilir. Burada riskli alan küçülürken, bu alanda çalışacak olan işçiler için risk konsantrasyonunun arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Otomasyon: Kimyasal maruziyet kaynakta sınırlandırılmıyor ve OEL aşıyor ise insanların, ekipmanların ve malzemelerin transferini kontrol etmek için önlemler alınmalıdır. Bunun için otomasyon uygulanabilir. İşlemlerde makine kullanımı ile operatör müdahalesi azaltılarak, kontrol odası vb gibi bir yerden prosesin uzaktan kontrol edilmesi sağlanabilir. Bunun için yüksek teknoloji kullanılması gerekebileceğinden maliyet yüksek olabilir.

Lokal havalandırma: Maruziyetin kaynaklandığı tek bir nokta veya emisyon bölgesi varsa, kaynaktaki emisyonu yakalamak için lokal havalandırma, çeker ocak kullanılabilir (Bkz. Şekil 3.3.). Bu maruziyet kontrolünün etkinliği, büyük oranda

sistemin tasarımına bağlıdır. İlaç karışımı tozunun özelliklerine göre tozu yakalama hızı ve başlık tasarımı sistemin önemli parametreleridir. Bunların her ikisi de emisyon kaynağı ve emisyonun hızı ile aynı seviyede olmalıdır. Yükleme noktasının etrafındaki bir hava başlığı ve boşaltma kabini veya yükleme hunisi üzerindeki havalandırma vanası örnek olarak gösterilebilir. Glove bag veya glove box kullanımına göre daha maliyetlidir.

Lokal havalandırma yatay veya dikey akışlı kabinler içinde yapılabilir. Yapılan çalışmalarına göre yatay akışlı kabin kullanımı yerine dikey akışlı kabin kullanımı sonrasında çalışanlardan alınan idrar numunelerinde mutajenitenin azaldığı görülmüştür (Anderson vd., 1982).



Şekil 3.3. Dikey akışlı kabinler/Lokal havalandırma örnekleri

Maruziyetini azaltma: Bir diğer yöntem de maruziyetini azaltmaktır. Maruziyetini minimumda tutmak için tasarım yapmak olarak tanımlanabilir. Havalandırma sistemi ve bölmeler kullanmak örnek olarak gösterilebilir. Hala KKD kullanılması gerekmektedir.

Olası maruziyet riskinin çalışma ortamında genişlemesini önlemek için, bir bölmeye bir işlem yerleştirilebilir. Bölmenin içinde maruziyeti önlemek için bölmenin çevresindeki alanda negatif basınç olmalıdır. İlaç sektöründe üründe kaliteyi ve GMP gerekliliklerini sağlamak için üretim odalarında negatif basınç uygulanmaktadır. Üretim odasına bir bölme eklenmesi durumunda basınç seviyeleri de tekrar gözden geçirilmelidir.

Mühendislik çözümleri olarak da tanımlanan bu yaklaşımlar kontrol hiyerarşisine göre olmalıdır. Bu, tehlikeleri kaynağında önlemenin birinci öncelik olması gerektiği anlamına gelir. En yüksek koruma, bu şekilde sağlanır.

Tüm bu mühendislik çözümlerinde üretim, temizlik, sökme ve bakım sırasında maruziyet kontrollerinin gözden geçirilmesi önemlidir. Ayrıca mevcut maruziyet kontrollerinin istendiği gibi performans gösterip göstermediği de kontrol edilmelidir.

3.11.4. İdari kontroller

Mühendislik kontrollerinin yetersiz kaldığı durumlarda idari kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. Ancak bu yöntemlerin tehlikeleri elimine etmediği veya azaltmadığı, bu nedenle diğer kontrol önlemleriyle karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. İnsan davranışlarını değiştirmeye odaklanır.

İdari kontroller, çalışma uygulamalarını organize etmeyi ve eğitim ve öğretim ile güvenli uygulamaların sağlanmasını amaçlar. Eğitim ve öğretim faaliyetleri, personelin çalışma prosedürleri, temizlik uygulamaları, tehlikeli kimyasallar ile temas, soluma, yangın veya iş kazası gibi durumlarda acil müdahale uygulamalarını içerebilir.

Proses değişikliği: Proseste maruziyet oluşturan işlemlerin alternatif işlemler ile değiştirilmesidir. Püskürtmeye karşı daldırma, iç basıncı düşürme, ekleme sırasını değiştirme, aktarma sayısını azaltmak için paketleme hacmini artırma örnek olarak gösterilebilir.

Maruziyet süresini kısaltma: Mühendislik kontrolleri ve KKD'nin maruziyeti etkili bir şekilde azaltmadığı durumlarda yönetsel kontroller dikkate alınmalıdır. İş rotasyonu, temel olarak bir çalışanın tehlikeli bir çalışma ortamına maruz kaldığı zamanı azaltır. İş rotasyonu, maruz kalma riskini önerilen sınırların altında tutsa da, daha fazla çalışana tehlikeye maruz bırakma potansiyeline sahiptir. Cinsiyetin önemli olduğu maruziyet risklerinde diğer cinsiyetten çalışanlar tercih edilebilir.

Temizlik: İyi temizlik uygulamaları, kirleticilerin dağılmasının önlenmesinde ve güvenli bir çalışma ortamının sağlanmasında önemli bir rol oynar. Kimyasallarla

alıştıktan hemen sonra veya bir dökölme meydana geldiğinde derhal yapılan temizlik, bulaşan maddelerin yayılmasını en aza indirecektir. Islak silme ve/veya HEPA vakumu kullanımı gibi bazı temizleme tekniklerinin kullanılması, tozların yayılmasını daha iyi kontrol eder ve maruziyeti azaltmada kuru süpürmeden daha etkilidir. Diğeri bir husus, solunum maskeleri, yeniden kullanılabilir eldivenler ve tulumlar gibi KKD'lerin uygun şekilde silinmesi, temizlenmesi ve depolanmasıdır. Ekipman ve aletler çalışma ortamından çıkarılmadan önce temizlenmeli ve bulaşma veya ekipmanın zarar görmemesi için bir yerde saklanmalıdır.

Önleyici bakım yaklaşımı: Potansiyel sorunların veya arızaların oluşmadan önce veya bir tehlike oluşturmadan önce denetlenmesini, tespit edilmesini ve düzeltilmesini sağlayarak ekipmanı ve tesisleri tatmin edici çalışma koşullarında tutmak için önleyici bakım programı içeren bir bakım programı uygulanmalıdır. Sağlam bir bakım programı, çeker ocak ve lokal havalandırma gibi ekipmanlar ve sistemlerin mühendislik kontrollerinin etkinliğini ölçmek ve ekipmanın tasarlandığı gibi çalışmaya devam etmesini sağlamak için sorunların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Havalandırma sistemlerinin rutin bakımlarının yapılmaması, ekipmanın düzgün çalışmamasına ve çalışanların tehlikelere maruz kalmasına sebep olabilir. Mühendislik kontrollerinin ve üretimde kullanılan diğeri ekipmanların bakımı, bakımını yapan personelde ek bir maruziyet tehlikesine sebebiyet verir. Toz toplama sistemlerinde yapılan rutin bakım, filtrelerin ve diğeri bileşenlerin servis bakımı, solunum cihazları ve diğeri kontroller servis sırasında yerinde değılse, kısa süreli önemli risklere neden olabilir. Bakım ve diğeri üretim destek görevleri, genel risk değılendirmesinin bir parçası olarak düşünölmelidir. Filtrelerin bütönlüğünün periyodik olarak test edilmesi ve süresi dolmuş filtreler için güvenli bir filtre değıştirme prosedürü gereklidir.

Çalışma prosedürleri: Operatörler, işyerinde kimyasal maruziyetten kaynaklanan potansiyel riski etkilemede kritik bir rol oynamaktadır. Bir risk değılendirmesi yaparken, İSG profesyonelleri gözlemlenen operatörün maruziyet riskini en aza indirmek için uygulanan prosedürleri ve iş uygulamalarını takip edip etmediğini not

etmelidir. Aşağıdaki sorular, çalışma prosedürlerindeki boşlukların belirlenmesine yardımcı olacaktır.

- **Kontroller amaçlandığı gibi gerçekleştiriliyor mu?** Genellikle, maruziyet kontrol cihazlarının amaçlandığı gibi çalışabilmesi için operatör müdahalesine ve kontrolüne ihtiyaç vardır. Örneğin, bir kap veya reaktör doldurulurken tozu kontrol etmek için kullanılan havalandırma sisteminde toz toplayıcı filtre bulunmaktadır. Bu filtrenin çalışmasında sorun varsa potansiyel maruziyeti azaltmada etkili olmayacaktır. Havalandırılan şarj oluştuktan çıkışı sağlayan toz toplayıcı, bir çalışan tarafından açılıp kontrol edilmedikçe etkili olmayacaktır.
- **Prosedürler uygulanıyor mu?** Potansiyel maruziyet riskini azaltmak için birçok prosedür uygulanmaktadır ve risk değerlendirmesi sırasında İSG profesyonelleri bunlara uyulup uyulmadığını not etmelidir. Örneğin, prosedürde “çözücü buharlarını dışarı sürüklememek için parçaların kimyasal banyodan yavaşça çıkarılması” belirtilmiş olabilir. Prosedür takip edildiğinde maruz kalma riski en aza indirgenir.
- **Uygun ve gerekli olan KKD kullanılıyor mu?** Genellikle İSG profesyonelleri, operatörler için potansiyel maruziyet riskini azaltmak için KKDLere güvenmektedir. Risk değerlendirmesi sırasında İSG profesyoneli, KKD’nin uygun olup olmadığını, gerektiği gibi giyilip giyilmediğini araştırmalıdır. Ayrıca operatörler KKD ve kullanımı ile ilgili yeterli eğitimi almış olmalıdır.
- **Muhafaza ekipmanları düzgün kullanılıyor mu?** Muhafaza ekipmanını kurmak, tedarikçi tarafından belirlenen ve beklenen muhafaza seviyesine ulaşacağınızı garanti etmez. Yeni ekipman takarken çalışanların uygun şekilde eğitilmiş olması ve bunların nasıl kullanılacağını bilmeleri çok önemlidir. Ayrıntılı talimatların mevcut olması gerekir. İlk kullanımda değerlendirme ve takip zorunludur. Periyodik muayeneler ve daha sonra danışmanlık gereklidir.

Çalışan eğitimleri: Çalışanların yapacakları işe uygun eğitim ve donanıma sahip olmaları olmazsa olmaz bir gerekliliktir. Bununla birlikte çalışanlar İSG uygulamaları çerçevesinde, yapacakları iş ve tehlikeleri, korunma önlemleri, maruziyet durumunda ne yapmaları gerektiği, ekipmanları nasıl kullanmaları

gerektiği vb iş ve çalışma ortamı ile ilgili tüm konularda eğitim almış olmalıdırlar. Eğitim her şeyin başıdır.

3.11.5. Kişisel koruyucu donanım kullanımı

Maruziyet kontrol hiyerarşisinde bulunan kaynağında ve ortamda alınabilecek tüm önlemler alınıp kontroller sağlandıktan sonra hala risk var ise kişide koruma önlemlerine başvurulur ve çalışanlara KKD kullanıldırılır. KKD kullanılması her zaman son seçenek olarak düşünölmelidir (Calhoun vd., 2011).

GMP, ilaçta kontaminasyonun önlenmesi için operatörlerin uygun şekilde giyinmelerini gerektirir; bu nedenle, KKD kullanılması kaçınılmazdır.

Koruyucu gözlükler, eldivenler, tulumlar ve solunum maskeleri gibi KKD bir işçinin kimyasal veya işinden kaynaklı bir tehlikeye karşı bariyer sağlayarak işçinin korunmasına yardımcı olur. KKD mühendislik kontrollerinin yerine geçmez. KKD normalde, bir işlemi veya ekipmanı içine almak veya izole etmek, lokal havalandırma sağlamak veya başka bir mühendislik kontrolü sağlamak mümkün olmadığında, çalışanı çevreden korumak için ikincil kontrol önlemi olarak kabul edilir. KKD, çalışanı olası bir dökölmeden korumak için bir önlem olarak ve mühendislik kontrollerinin mümkün olmadığı kısa süreli görevlerde kullanılabilir. KKD kullanımı, riski ortadan kaldırmaz. KKD seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalı ve maruziyet düzeyi, uyumluluk, dayanıklılık ve çalışanın hareketi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. KKD'nin kendisi risk oluşturmamalıdır. KKD'nin başarısızlığı maruziyet ile sonuçlanabilir.

Kişisel hijyen uygulamak, kimyasal maddelere maruziyet riskini en aza indirmek için önemlidir. Çalışma alanının yakınında kolayca erişilebilir bir yıkama alanı sağlamak, uygun temizliğin yapılmasını sağlar ve kirletici maddelerin acil çalışma alanının dışına yayılmasını en aza indirir. Tulumların, solunum maskelerinin ve diğer kirli ekipmanın temizlenmesi ve çıkarılması belirlenmiş bir temizleme alanında veya çalışma bölgesinden ayrılmadan önce yapılmalıdır.

Sektördeki uygulamalara bakıldığında daha çok havalandırma ve KKD kullanımının tercih edildiği görülmektedir. Fakat bu çalışmada elde edilen sonuçlara bakıldığında genel havalandırma seçeneğinin de amacı çok fazla karşılamadığı görülmektedir. İdari kontroller ile çalışma sürelerini değiştirmek veya üretim sırasında operatör değiştirmek ise bu esnada üründe kontaminasyona veya kalite düşüklüğüne sebep olabileceğinden tercih edilemez. KKD kullanımı ise sadece ilaç sektöründe değil tüm çalışma ortamlarında son tercih olarak kabul edilmelidir.

Sonuç olarak ilaç üretiminde maruziyet riskini ortadan kaldırmak ancak tehlikeler ile kaynağında mücadele ederek sağlanabilir. Bunun için uygun teknolojiler kullanılarak maruziyet riski oluşturan prosesler çalışma ortamından izole edilmelidir.

3.12. Aksitinib Etken Maddesi ve Özellikleri

Axitinib, dünyanın önce gelen ilaç firmalarından Pfizer'in başvurusu ile 2012 yılında "Inlyta" ticari isim ile FDA tarafından böbrek hücrelerinin kanser tedavisinde kullanılmak üzere kabul edilmiştir. Ayrıca Pfizer'in Avelumab ve Pembrolizumab isimli iki farklı etken madde ile Axitinib kombinasyon başvuruları da 2019 yılında FDA tarafından kabul edilmesi (FDA, 2019) Axitinib ve kombinasyonlarının ilerleyen yıllarda kanser tedavisinde sıklıkla kullanılacağını ve karşımıza çıkacağını göstermektedir. Axitinib, 2016 yılında NIOSH'un "Antineoplastik ve tehlikeli ilaçlar" listesine girmiştir (NIOSH, 2016).

Axitinib, N-methyl-2-[[3-[(E)-2-pyridin-2-ylethenyl]-1H-indazol-6-yl]sulfanyl] benzamide (CAS Number: 319460-85-0), bir benzamid ve indazol türevi (Şekil 3.4.) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3'ün potent ve selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Böbreklerde "Renal hücreli karsinom" gibi değişik tiplerde kanser çeşitlerinin tedavisinde kullanılır. Axitinib kırık beyaz-soluk bej renkli tozudur. pKa sı 4.8'dir. pH'ın 1.1 ila 7.8 arasında değiştiği sulu ortamlarda, axitinib 0.2 µg/mL'nin üzerinde bir çözünürlüğe sahiptir. (NCBI, 2019)

vardır ve bu durum H302, H400, H341, H361, H373, H410 tehlike ifadeleri olarak belirlenmiştir (ECHA, 2020; Pfizer, 2018; Sigma-Aldrich, 2020).

Önlem ifadelerine göre Pfizer'in Axitinib için verdiği tehlike durumu kodları ise şu şekildedir:

- **H302;** yutulması halinde zararlıdır.
- **H341;** genetik bozukluklara sebep olduğundan şüphelenilmektedir.
- **H361;** üremeye ve fetüse zarar verdiğiinden şüphelenilmektedir.
- **H373;** uzun süreli ve tekrarlanan temas yollu maruziyetlerde organ ve dokulara zarar verebilir.
- **H400;** sulu ortamda çok toksiktir (Çevresel zararlılık).
- **H410;** sulu ortamda uzun süre kalıcı, çok toksik etki (Çevresel zararlılık).

Zararlı maddeler ve karışımlara ilişkin güvenlik bilgi formları hakkında yönetmelik'e göre bu kategori 2'de bulunan maddelerin özellikleri şunlardır (Pfizer, 2018):

- Akut toksisite, cilde temas halinde öldürücüdür.
- Üreme için toksiktir.
- Maruziyet yolu: Dermal

Originatör firmanın kendi içinde Axitinib için belirlediği tehlike bandı 5 en tehlikeli olacak şekilde 4'tür. Hatta günlük 8 saatlik çalışma sonucunda TWA $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ limit değeri ile 5 sınırındadır (Pfizer, 2018).

Bu sebeple Axitinib diğer sınıflandırma ve maruziyet tespit ve kontrol yöntemlerinde de "yüksek tehlikeli" olarak kategorize edilebilir.

3.13. Sonuç

Farmasötik ilaç üretimin yapıldığı üretim odalarında ortama salınan etken maddenin, çalışanları ne kadar etkileyeceğinin tespit edilebilmesi ve bunun için güvenilir limitin ne olduğunun, maruziyet yolları ile maruziyet arasındaki oranın miktarı vb. hakkında literatürde henüz çok kısıtlı veri mevcuttur. USP, hastane, bakım hizmetleri gibi bu

ilaçların ve benzer farklı ilaçların rutin olarak sıklıkla kullanıldığı yerlerde yüzeylerdeki tehlikeli madde kalıntılarının rutin olarak silme yolu ile alınan örneklemeler ile her altı ayda bir veya gerekiyorsa daha kısa zaman aralıklarında kontrol edilmesi ve kıyaslama yapılması gerektiğini belirtilmektedir (USP, 2018). Oysaki farmasötik sanayide ilaç üretiminde tek seferde on binlerce tablet üretilmektedir. Bu sebeple maruziyetin zamana yayılarak değil tek seferde yüksek doz olarak yaşanma riski mevcuttur. Ayrıca herhangi bir sektörden farklı olarak ilaç üretiminde her gün aynı ilaç üretilmez. Bu sebeple üretim alanından numune alımı, ilgili ürünün üretim yöntemine göre üretim esnasında veya üretim bittikten hemen sonra gerçekleşmeli ve analiz edilerek potansiyel mesleki maruziyet ve ortam ölçümü sonuçları kayıt altına alınmalıdır. Bazı durumlarda çalışma uygulamalarının yeniden değerlendirilmesi, çalışanların tekrar eğitilmesi, dekontaminasyon sağlanması, temizliğin tekrarlanması ve mühendislik kontrollerinin geliştirilmesi gerekebilir. Bu uygulamalardan sonra da yapılan çalışmaların etkinliği kontrol edilmelidir (USP, 2018).

Tez, potansiyel etken madde maruziyetinin tespit edilmesi için kullanılacak yöntemin ayrıntılarının anlatıldığı “Yöntem” bölümü ile devam etmektedir.

4. YÖNTEM

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği kanunu ve ilgili yönetmeliklerin yürürlüğe girmesi ile birlikte işverenler, çalışma ortamında çalışanların maruz kaldığı riskleri tespit edebilmek için gerekli kontrol, ölçüm ve araştırmaları yapmakla artık yasal olarak da yükümlülük altına girdiler.

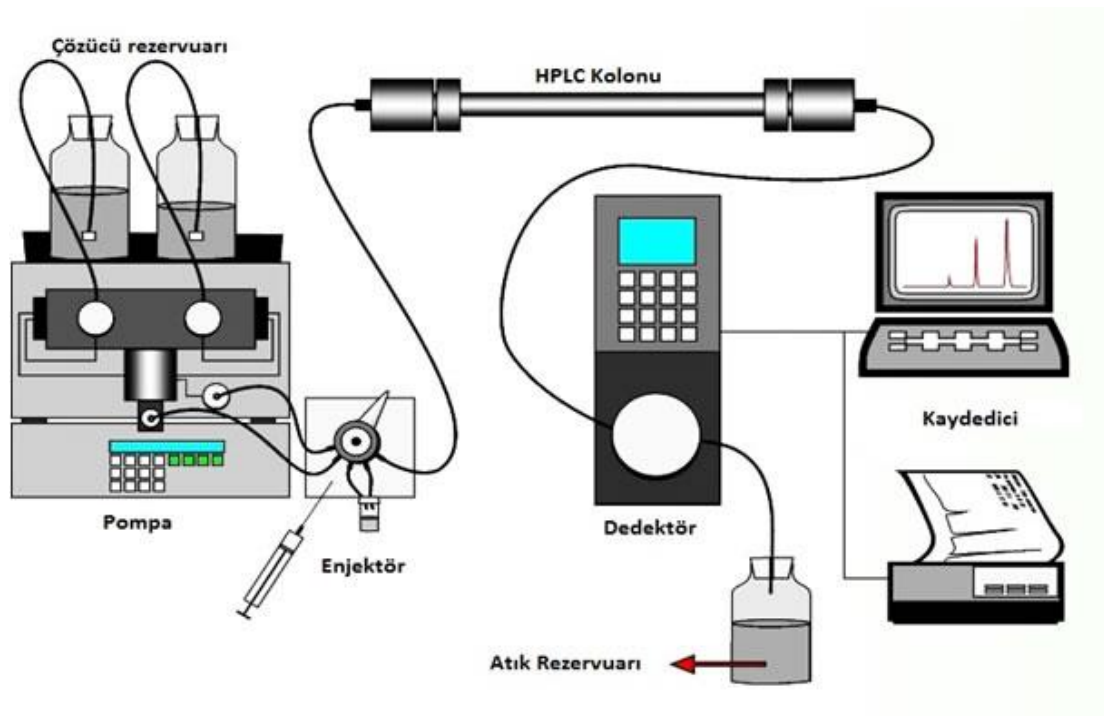
Önceki bölümlerinde ilaç sanayisi ve etken madde maruziyeti ile ilgili bilgilerin paylaşıldığı tezin bu bölümünde, potansiyel etken madde maruziyetini belirleyebilmek için çalışma ortamdaki etken madde miktarının tespit edilebilmesinde kullanılan sistematik ve bilimsel bir yaklaşım sunulacaktır. Araştırmada “silme testleri” veya “swab analizi” tekniği kullanılarak çevresel izlem yöntemi ile çalışma ortamından toplanan numuneler; U-HPLC’de geliştirilip uluslar ICH’de belirtilen parametrelere göre valide edilen bir analitik yöntem ile analiz edilip çalışma ortamdaki potansiyel etken madde maruziyeti değerlendirilecektir. Risk NIOSH’un “antineoplastik ve tehlikeli ilaçlar listesi” nde buluna Axitinib etken maddesini içeren ilacın üretimi sonrasında çalışma ortamından numuneler alınarak değerlendirilmiştir.

Bu açıdan bu bölüm analitik yöntem ve analitik yöntem validasyonu ile ortam ölçümü olarak iki kısım olarak sunulmuştur.

4.1. Kromatografi

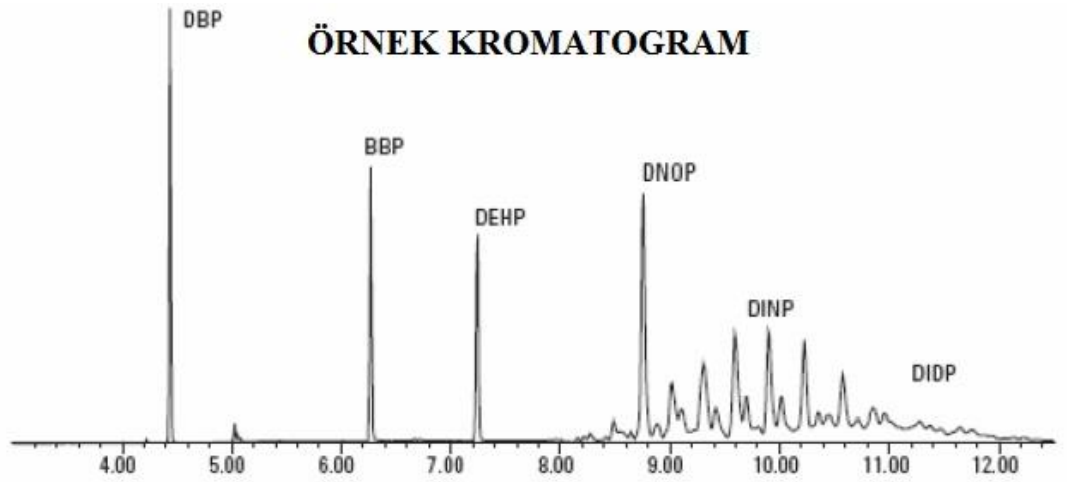
Kromatografi, çeşitli maddelerin hareketli faz yardımı ile sabit faz üzerinde değişik hızlarda hareket etmeleri veya sürüklenmeleri esasına dayanan bir ayırım, ölçme ve miktarlandırma yöntemidir. Bu tekniğe göre; içeriği araştırılan numunenin kromatografik sisteme enjeksiyonu yapılarak içeriğin fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılması sağlanır. Kromatografi, uçucu olmayan sıvıların ayırımında kullanılan bir yöntemdir. İlaç etken maddeleri, yiyecek ve içecekler, pestisitler, vitaminler, kan proteinleri vb. daha pek çok kimyasal bileşiğin bu yöntem ile kalitatif ve kantitatif analizi yapılabilir.

İlk kez 1903 yılında Rus botanikçi Mikhail Tsvett tarafından bitki pigmentlerinin renkli bileşenlerini ayırmada kullanılmıştır. Kromatografi kelimesi latince chroma (renk) ve graphein (yazmak) kelimelerinin birleşmesinde oluşur. Kullandığı kolonda da renkli bantlar oluştuğu için bu yönteme kromatografi adını vermiştir. Kromatografik sistemler hareketli fazın sisteme verildiği pompa, numunenin yerleştirildiği ve alındığı autosampler, sabit fazın bulunduğu kolon ve kolondan çıkan analitlerin sinyallerinin incelendiği dedektör kısımlarından oluşur. Şekil 4.1.'de kromatografik sistemin çalışması basit bir şekilde gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Kromatografik sistem çalışma prensibi

Çözücü rezervuarı olarak adlandırılan hareketli faz, pompalar yardımı ile uygulanan basınç ile önce kolondan ardından da dedektörden geçerek atık rezervuarında birikir. Bu sırada enjektörden sisteme verilen analiz numunesi hareketli faz ile birlikte kolondan geçer ve kolonun içinde bulunan dolgu maddesi ile etkileşime girerek alıkonulur. Alıkonma süresi analiz edilen maddenin kolona ve hareketli faza ilgisine göre değişir. Karışım içinde bulunan farklı kimyasal maddelerin kolona olan ilgisi farklı olacağından alıkonma süreleri de farklı olur ve kolondan farklı zamanlarda çıkarak dedektörden geçer ve farklı büyüklüklerde sinyaller ve pikler oluşturur. Şekil 4.2'de örnek bir kromatogram gösterilmektedir.



Şekil 4.2. Kromatogram örneği

Madde miktarının tespiti için analizi edilen maddenin bilinen konsantrasyondaki çözeltileri kullanılır. Bu çözeltiye standart çözelti denir. Bu çözelti de sisteme enjekte edilerek verdiği cevap tespit edilir. Böylelikle bilinen bir konsantrasyonun vermiş olduğu cevap ile analitin verdiği cevap değeri karşılaştırılarak analitin konsantrasyonu tespit edilir.

Herhangi bir çözeltinin analizinde kullanılan analitik yöntem mutlaka uluslar arası kuruluşların belirlemiş olduğu parametre ve kriterlere göre validasyonu yapılmış olmalıdır. Aksi halde sonuçların doğruluğu kanıtlanamaz ve geçerli kabul edilemez. Analizde kullanılan U-HPLC, ölçüm hassasiyeti, μL örnek hacimlerinde ng düzeyinde konsantrasyonlarda maddenin miktar tayininin yapılabilmesini mümkün kılan bir cihazdır.

Etken maddenin ilaç formülasyonu içindeki madde miktarının araştırıldığı sayısız çalışma literatürde bulunduğu gibi, Axitinib gibi farklı tirozin kinaz inhibitörlerinin de düşük miktarlarının hem ilaç formülasyonu içinde hem çalışma ortamında hem de insan vücut sıvıları içinde araştırıldığı benzer çalışmalar da mevcuttur. Götze vd. (2012), Merienne vd. (2018) ve Andriamanana vd.(2013)'nin yürüttükleri klinik araştırmalarda insan plazmasında tirozin kinaz inhibitörlerinin miktarları değerlendirilmiştir.

4.2. Analitik Yöntem

Çalışma ortamından toplanan numunler ICH'in hazırlamış olduğu "Q7A, Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients" kılavuzunda belirtilen parametre ve kriterlere göre geliştirilip valide edilen analitik yöntem ile Waters Acquity-UPLC kromatografik sisteminde (Waters Corporation, Milford, US) analiz edilmiştir. Kromatogramların değerlendirilmesinde Empower yazılım programı (3, Waters Corporation, Milford, US) kullanılmıştır.

Kromatografik ayırım Ethylene Bridged Hybrid (BEH) C18; 50*2.1mm, 1.7 µm kolon kullanılarak sağlanmıştır. Tampon çözelti pH'ı 3.2'e ortofosforik asit ile ayarlanan 4mM amonyum format çözeltisidir. Tampon çözelti mobil faz-A olarak kullanılmaktadır. Mobil faz-B ise tampon çözelti ile Asetonitril'in 90:10(v:v) oranındaki karışımıdır. Çizelge 4.1'de gösterilen gradient program 5 dakikadan oluşmaktadır. Dalga boyu 254 nm, enjeksiyon hacmi 5 µL'dir. Akış hızı 0.4ml/dk, Axitinib'in alıkonma süresi yaklaşık 2.5 dakikadır.

Çizelge 4.1. Gradient program

Zaman (dk)	Mobil faz-A	Mobil faz-B
0	95	5
0.15	95	5
0.8	70	30
3.0	10	90
3.5	10	90
4.0	95	5
5.0	95	5

4.2.1. Kimyasal ve reaktif maddeler

Axitinib ve diğer tüm solvent ve reaktifler Sigma Aldrich firmasından tedarik edilmiştir. Çözeltilerin hazırlanmasında Sartorius Arium saf su sisteminin ürettiği HPLC grade su kullanılmıştır. Tampon çözelti, HPLC grade metanol ve asetonitril kullanılmadan önce süzölmüştür.

4.2.2. Çözeltilerin hazırlanışı

Standart ve test çözeltilerinin hazırlanmasında seyreltme çözeltisi olarak metanol kullanılmıştır. Polyester swablar (Texwipe LAr-Ge Alpha swab; TX714A) metanol

ile ıslatılmıştır. Tüm çalışmalarda Axitinib etken maddesinin ışığa hassasiyeti nedeniyle amber renkli cam malzemeler kullanılmalıdır.

Standart çözeltinin hazırlanışı: Stok standart çözeltileri 1mg/ml konsantrasyonunda olacak şekilde Axitinib standardının uygun balon jojelere tartılıp metanol ile çözülerek hazırlanır. Bu çözelti daha sonra 0.001mg/ml (1000ng/ml) olacak şekilde metanol ile seyreltilir ve kromatografik sisteme enjekte edilir.

Test çözeltilerinin hazırlanışı: Numune alınmak üzere belirlenmiş olan 100cm² alanındaki yüzey, methanol ile ıslatılmış swabın bir yüzü ile dikey olarak, sonra diğer yüzü ile yatay olarak temizlenir. Bu prosedür başka bir çubukla tekrar edilir. Son olarak, yüzey kuru bir çubukla tekrar temizlenir. Swab örnekleri alındıktan sonra, swab çubuklarının sapları kesilip behere konulur ve 20.0ml metanol eklenir. Numuneler, manyetik karıştırıcıda 10 dakika süreyle karıştırılır. Bu çözelti, 0.45µm'lik bir PTFE filtreden süzülüp viallenerek sisteme enjekte edilir. Bu prosedür belirlenmiş tüm yüzeylerden numune toplanırken uygulanır.

4.2.3. Sistem uygunluk

Sistem uygunluk parametreleri analitik sistemin doğru ve kesin sonuçlar verdiğini kanıtlayabilmek için değerlendirilir. Sistem uygunluğu bu çalışmada standart çözeltinin 6 ardışık enjeksiyonu ile kontrol edilir. Alıkonma zamanı ve alanlar arasında Bağlı Standart Sapma (BSS) %10'dan küçük olmalıdır. Axitinib alıkonma zamanı yaklaşık olarak 2.5 dakikadır. Teorik plaka sayısı 5000'den büyük, simetri faktörü 0.8-1.5 aralığında olmalıdır.

4.2.4. İşlem ve Hesaplama

Seyreltme çözeltisi, standart çözelti ve test çözeltisi hazırlanarak enjeksiyon yapılır. Kromatogramlar kaydedilir. Yüzeylerde bulunan Axitinib miktarı Denklem 4.2.4 ile hesaplanır.

$$\text{ng Axitinib /cm}^2 = \frac{A_t}{A_s} \times \frac{W_s \times 1 \times 1 \times P \times (100 - Si)}{20 \times 100 \times 10 \times 100} \times \frac{20}{100} \times 1000000 \quad (4.2.4)$$

A_t : Test çözeltisinden elde edilen Axitinib alanı

A_s : Standart çözeltisinden elde edilen Axitinib alanı

W_s : Standart tartımı (mg)

P : Standardın potensi

S_i : Standardın su içeriği

20 : Seyreltme hacmi

100: Numune alınan yüzey alanı (cm²)

1000000: mg'ı ng a dönüştürme faktörü

4.3. Analitik Yöntem Validasyonu

İlaç üretiminde ürün güvenliği ve kalitesi çok önemli yer tutar. Ürün güvenliğini sağlamak için FDA, ICH, Active Pharmaceutical Ingredients Committee (Aktif ilaç içerikleri komitesi; APIC) gibi pek çok kamu ve özel kuruluş kılavuzlar yayınlamakta ve ilaç üretimi veya satışı yapabilmek için kılavuzlarda belirtilen gerekliliklere ilaç üreticilerinin uyum sağlamasını istemektedirler. ICH; Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma otoritelerinin ve ilaç araştırmalarının bilimsel ve teknik yönlerinin tartışılması için kurulmuş bir birliktir. Kurucuları, Avrupa Komisyonu, Avrupa İlaç Endüstrileri ve Birlikleri Federasyonu (EFPIA), FDA, Amerika İlaç Üreticileri ve Araştırmacıları Birliği (PhRMA), Japonya Sağlık Bakanlığı ve Japonya İlaç Üreticileri Birliği (JPMA)'dır. ICH kavramı, ilk defa DSÖ'nün 1989 yılındaki konferansında ruhsat çalışmalarını uyumlu hale getirmek, Ar-ge maliyetini düşürmek, sağlık harcamalarını azaltmak ve yeni tedavilerin önünü açmak amacıyla ortaya çıkmıştır. Bu sebeple ICH ilaçta kalite, güvenilirlik, etkinlik, ortak dil ve çok yönlülük alanlarında birçok kılavuz oluşturmuştur.

Üretimde kullanılan ekipmanlar paslanmaz çelikten imal edilmiştir. Bu koşulları simüle etmek için, ICH ve APIC kılavuzlarında da önerdiği gibi 10x10cm boyutlarında hazırlanan paslanmaz çelik plakalar üzerinde validasyon çalışmaları ve analizler yapılmıştır (ICH, 2000; APIC, 2016). Çalışmada kullanılan analitler, ekipman yüzeylerinden ve çeşitli yüzeylere yerleştirilen paslanmaz çelik plakalardan ve çalışma sırasında kullanılan KKD'lerden toplanan swab numuneleri ile hazırlanmıştır. Paslanmaz çelik plakaların numune alınan noktalara yerleştirilmesi, yüzeylerde bulunabilecek diğer başka maddelerin girişimin önlenmesini de

sağlamıştır. Farklı etken maddeler için literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır (Floridia vd., 1999; Osawa vd., 2011; Odraska vd., 2013; Nadaw vd., 2018; Viegas vd., 2018).

Kılavuz veya regülasyonlarda, swab tekniğini kullanarak çevresel izlem yönteminin validasyonu için bir protokol veya kriter yoktur. İşlemin benzerliği nedeniyle, temizlik prosedürlerinin validasyonu parametre ve kriterlerine göre valide edilmiştir. İki çalışma arasındaki tek fark temizlik prosedürlerinin validasyonu çalışma ortamının ve ekipmanın “ürün” ve “sonraki üretim” için temiz ve güvenli olduğunu kanıtlaması iken, potansiyel maruziyet riski ölçümü, çalışma ortamının ve ekipmanının “çalışanlar için” temiz ve güvenli olduğunun kanıtlanmasıdır. Çevresel izlem, üretim sırasında ortamda ne kadar kalıntı bulunduğunu, diğeri ise temizleme işlemlerinden sonra kalıntı olup olmadığını ve miktarını araştırır. İki çalışma arasında prosedür açısından fark yoktur. Benzer çalışmalar sağlık hizmetleri ve hastanelerde de yapılmıştır (Sessink and Bos, 1999; Ziegler vd., 2002; Floridia vd., 2011; Osawa vd., 2011; Sessink, 2011; Odraska vd., 2013; Berruyer vd., 2015; Dal Bello vd., 2016; Mathias vd., 2017; Sessink, 2017; Nadaw vd., 2018; Viegas vd., 2018).

İlaç endüstrisinde teknik standartları belirleyen ICH yöntemlerin “spesifiklik, lineerlik, en düşük dedeksiyon limiti (LOD) ve en düşük kantitasyon limiti (LOQ) tespit edilmesi, doğruluk, kesinlik ve güvenilirlik” açısından doğruluğunun kanıtlanmasını istemektedir. Tez çalışmasında bu parametreler ayrı ayrı değerlendirilerek yöntemin doğruluğu kanıtlanmıştır.

4.3.1. Spesifiklik

Spesifiklik (Seçicilik) var olması beklenen diğer bileşenlerin varlığında analitin açık bir şekilde belirlenmesidir. Diğer bileşenler genellikle bu analitin safsızlıkları veya bozunma ürünleridir.

Seçicilik çalışmasında hareketi faz, seyreltme çözeltisi, plasebo çözeltisi, swab çözeltisi, swab+yüzey+plasebo çözeltisi, swab+yüzey+plasebo+standard çözeltisi, standard çözeltisi ve test çözeltileri enjekte edilmiştir. Çizelge 4.2’de seçicilik çalışmasında sisteme enjekte edilen çözeltiler ve bu çözeltilerde elde edilen piklerin

alikonma zamanları gösterilmektedir. Buna göre Axitinib pikine herhangi başka bir maddeden girişim olmadığı görülmektedir.

Çizelge 4.2. Seçicilik

Bileşenler	Alıkonma zamanı	Bağıl Alıkonma Zamanı	Safsızlık açısı	Safsızlık eşiği
Hareketli Faz	-	-	-	-
Seyreltme Çözeltisi	-	-	-	-
Plasebo çözeltisi	-	-	-	-
Swab çözeltisi	-	-	-	-
Swab + Yüzey + Plasebo çözeltisi	2.559	1.00	-	-
Swab + Yüzey + Plasebo + API çözeltisi	2.542	1.00	-	-
Standart çözeltisi	2.524	1.00	0.661	0.908
Test çözeltisi	2.554	1.00	0.754	1.008
Sistem uygunluk çözeltisi	2.536	-	-	-

Buna göre Axitinib pikine herhangi başka bir maddeden girişim olmadığı görülmektedir. Yöntem Axitinib için seçicidir.

4.3.2. Dedeksiyon limiti ve Kantitasyon limitinin belirlenmesi

LOQ bitmiş ürünlerdeki safsızlıklar ve bozunma ürünleri gibi analit matrisinde düşük seviyedeki bileşikler için miktar tayini parametresidir.

LOQ genellikle analitin bilinen konsantrasyonlarındaki numunelerin analizi ile tanımlanır ve belirtilen şartlarda kabul edilebilir kesinlik ve doğrulukla tayin edilebilen, analitte incelenen maddenin en düşük konsantrasyonudur. Hesaplanan LOD değeri ile belirtilen konsantrasyonlarda çözelti hazırlanarak test edilir.

Metot hassasiyetinin ölçütü olarak LOD ve LOQ, sinyal/gürültü oranının hesaplanması ile elde edilir. Hesaplanan değerler Çizelge 4.3'de gösterilmektedir. Axitinib için LOQ değeri 17ng/ml (%1.7)'dir. Bu sonuçlara bakılarak metodun Axitinib'in küçük konsantrasyonlarını ölçebileceği sonucu çıkarılmıştır.

Çizelge 4.3. LOD ve LOQ

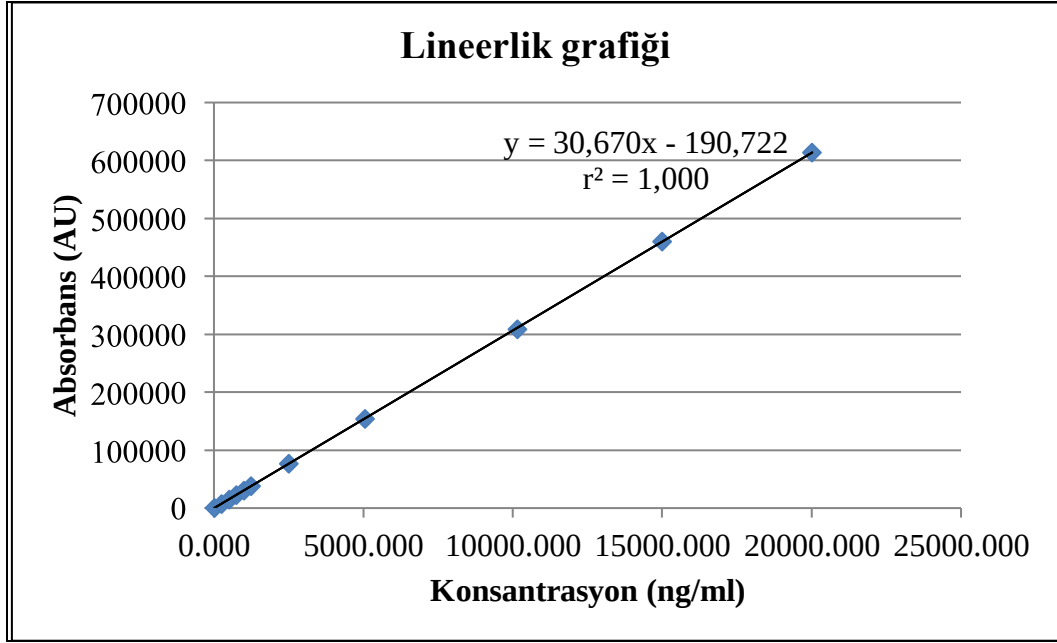
Konsantrasyon (ng/ml)	Sinyal/Gürültü Oranı	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
1000	517	5.803	17.408

4.3.3. Lineerlik

Lineerlik çalışması belirli bir konsantrasyon aralığındaki numune çözeltilerindeki analit cevabının konsantrasyonla doğru orantılı olduğunun gösterilmesidir. Çalışmada hem hastane gibi riskin düşük olacağı ortamlarda hem de farmasötik sanayi gibi riskin büyük olacağı koşullarda çalışabilmek için LOQ seviyesinden başlayarak %2000 seviyelerine kadar çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti konsantrasyonlarına karşılık elde edilen absorbans değerleri ile kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. Regresyon sabiti, kesişim ve eğim hesaplanmıştır. Korelasyon katsayısı (r)>0.995 ve korelasyon katsayısının karesi (r^2) >0.99 olmalıdır. Çizelge 4.4'te lineerlik çalışmasında hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları ve bu çözeltilerin kromatografik sisteme eneksiyonu ile elde edilen absorbans değerleri gösterilmektedir. Bu değerler kullanılarak çizilen grafik ise Şekil 4.3'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.4. Lineerlik

Çözelti Seviyesi	Axitinib konsantrasyonu (ng/ml)	3 enjeksiyonun absorbans ortalaması	Hesaplanan absorbans
LOQ(%1.7)	16.996	522	331
%25	250.125	7677	7481
%50	507.500	15464	15374
%75	757.500	23139	23042
%100	999.750	30697	30472
%125	1250.000	38376	38147
%250	2512.500	76941	76868
%500	5050.000	154259	154693
%1000	10150.000	309274	311110
%1500	15000.000	460510	459859
%2000	20020.000	614315	613823
Eğim= 30.670 Kesişim= -190.722 r= 1.000 r²= 1.000 $y = mx + n$; $y = 30.670x - 190.722$			



Şekil 4.3. Lineerlik grafiği

Axitinib için hazırlanan çözeltiler ile çizilen kalibrasyon doğruları lineerdir, korelasyon katsayısı 1.000 bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre yöntemin %1.7 ile %2000 arasında lineer olduğu görülmektedir.

4.3.4. Doğruluk

Önerilen yöntemin gereçeğe ne kadar yakın sonuçlar verdiği doğruluk (geri kazanım) çalışmaları ile %50, %100 ve %150'lik üç farklı Axitinib konsantrasyonunda numuneler hazırlanarak değerlendirilir. Temiz odada bulunan yüzeyleri simüle etmek için 10cmx10cm boyutlarında paslanmaz çelik plakalar kullanılmıştır. Geri kazanım parametresi, için iki ayrı çalışma yapılmıştır.

Geri kazanım çalışması-1 (Plakadan geri kazanım): Bu çalışma, Axitinib'in test yüzeyinden geri kazanılabildiğini kanıtlamak içindir. Bu çalışma; %50, %100 ve %150 konsantrasyonlarında Axitinib içeren standart çözeltiler ile yapılmıştır. Her bir konsantrasyondan 3'er adet çözelti hazırlanır.

%100 konsantrasyonunda çözelti hazırlanışı: 20 ml'lik balon jojeye 20 mg Axitinib ve 708mg plasebo tartılır, bir miktar seyreltme çözeltisi eklenip ultrasonik banyoda 10 dakika bekletilir. Tamamen çözündükten sonra hacmine seyreltme çözeltisi ile

tamamlanır. Bu çözeltiden 100 ml'lik balon jojeye 2.0 ml alınır ve hacmine seyreltme çözeltisi ile tamamlanır. Bu çözeltiden 10cmx10cm olan plakaya 1.0 ml damlatılır ve kuruması için bekletilir. Plaka tamamen kuruduktan sonra, seyreltme çözeltisi ile ıslatılmış swab çubuğunun bir yüzü ile önce yatay yönde daha sonra diğer yüzü ile dikey yönde temizlenir. Bu işlem iki farklı swab çubuğu ile tekrarlanır. Son olarak kuru bir swab çubuğu ile yüzey tekrar temizlenir. Swab çubuklarının sapı makas ile kesilir, swablar behere alınır ve üzerine 20.0 ml seyreltme çözeltisi ilave edilir. Mekanik karıştırıcıda 10 dakika karıştırılır. Bu çözelti 0.45µm PTFE filtreden süzülür ve viallenir ($C_{\text{Axitinib}} = 1000 \text{ ng/ml/100cm}^2$; 200ng/cm^2).

%50 ve %150 konsantrasyonlarında çözeltiler de uygun tartımlar alınarak benzer şekilde hazırlanır.

Geri kazanım çalışması-2 (Swab'tan geri kazanım): Axitinib'in swab'tan geri kazanılabildiğini kanıtlamak içindir. Bu çalışma; %50, %100 ve %150 konsantrasyonunda Axitinib içeren standart çözeltileri ile yapılmıştır. Her bir konsantrasyondan 3'er adet çözelti hazırlanır.

%100 konsantrasyonunda çözeltinin hazırlanışı: 20 ml'lik balon jojeye 20 mg Axitinib tartılır, bir miktar seyreltme çözeltisi eklenip ultrasonik banyoda 10 dakika bekletilir. Tamamen çözüldükten sonra hacmine seyreltme çözeltisi ile tamamlanır. Bu çözeltiden 100 ml'lik balon jojeye 1.0 ml alınır ve hacmine seyreltme çözeltisi ile tamamlanır. Bu çözeltiden 10 ml'lik balon jojeye 1.0 ml alınır ve hacmine seyreltme çözeltisi ile tamamlanır. Swab çubukları standartlara daldırılarak doyurulur ve swabtan viale çözelti aktarılır ($C_{\text{Axitinib}} = 1000 \text{ ng/ml}$).

%50 ve %150 konsantrasyonlarında çözeltiler de uygun tartımlar alınarak benzer şekilde hazırlanır.

Hazırlanan çözeltilerden elde edilen geri kazanım %90-%110 arasında olmalıdır. Düzeltme faktörü (f), validasyon sırasında yapılan geri kazanım-1 çalışmasının %100'lük çözeltisinin ortalama geri kazanım(GK) sonucunun tersidir.($1/\text{GK}$)

Plakadan yapılan geri kazanım-1 çalışmasının ortalama geri kazanım sonucu; %90'dan düşük ise hesaplamalarda düzeltme faktörü kullanılır.

Sonuçlar % geri kazanım olarak Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6'te gösterilmektedir. Her iki çalışmada da tutarlı geri kazanım sonuçları elde edilmiştir.

Plakadan yapılan geri kazanım-1 çalışmasının ortalama geri kazanım sonuçları %90'dan büyük olduğu için hesaplamalarda düzeltme faktörü kullanılmaz.

Çizelge 4.5. Doğruluk çalışması-1 (Plakadan geri kazanım)

Test	Teorik Konsantrasyon (ng/cm ²)	Hesaplanan Konsantrasyon (ng/cm ²)	Geri Kazanım %
%50	103.4	107.2	103.7
	98.4	102.1	103.8
	101.4	99.4	98.0
%100	201.8	200.2	99.2
	199.8	192.9	96.5
	201.8	193.5	95.9
%150	299.3	287.0	95.9
	300.2	289.1	96.3
	297.3	289.6	97.4
Ortalama % Geri Kazanım :			98.5
Geri Kazanım %'ın 95% Güven Aralığı Sınırları :			96.1-100.9

Çizelge 4.6. Doğruluk çalışması-2 (Swaptan geri kazanım)

Test	Teorik Konsantrasyon (ng/ml)	Hesaplanan Konsantrasyon (ng/ml)	Geri Kazanım %
%50	502.1	505.4	100.7
	492.1	497.5	101.1
	507.0	520.1	102.6
%100	1009.1	1037.6	102.8
	999.2	1038.1	103.9
	1009.1	1037.1	102.8
%150	1496.3	1482.1	99.1
	1501.2	1479.4	98.5
	1486.3	1473.0	99.1
Ortalama % Geri Kazanım :			101.2
Geri Kazanım %'ın 95% Güven Aralığı Sınırları :			99.7-102.7

Geri kazanım çalışmaları %98.5 ve %101.2 olarak hesaplanmıştır. Plakadan yapılan geri kazanım-1 çalışmasının ortalama geri kazanım sonuçları %90'dan büyük olduğu için hesaplamalarda düzeltme faktörü kullanılmaz.

4.3.5. Kesinlik

Enjeksiyon tekrarlanabilirliği ve ara kesinlik olmak üzere iki çalışmada şeklinde yürütülür.

4.3.5.1. Enjeksiyon tekrarlanabilirliği

Bir analitik yöntemin kesinliği homojen numunenin tekrarlanan analizlerinden elde edilen sonuçlarının dağılma miktarıdır. Yöntemde belirtildiği şekilde standart çözeltinin en az 6 ardışık enjeksiyonu ile cihaz kesinliği ya da enjeksiyon tekrarlanabilirliği kontrol edilir. Alıkonma zamanı ve alanlar arasında BSS %10'dan büyük olmamalıdır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.7.'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.7. Enjeksiyon tekrarlanabilirliği

Enjeksiyon Sayısı	Alıkonma Zamanı	Alan
1	2.512	30919
2	2.514	31622
3	2.521	30967
4	2.525	30067
5	2.517	31527
6	2.519	30264
Ortalama	2.518	30894
Standart sapma	0.005	635
BSS	0.188	2.056
% 95 güven aralığı sınırları	2.513-2.523	30228-31561

BSS değeri, kullanılan analiz cihazında enjeksiyon tekrarlanabilirliği için 0.188 ve 2.056'dır.

4.3.5.2. Ara kesinlik

Ara kesinlik, laboratuvar içindeki değişikliklerin; farklı günlerde, farklı analistler, farklı cihazlar vs. kesinliğini ifade eder. Her bir analist tarafından 3'er adet standart çözelti ve %100'lük geri kazanım-1 şartlarında 6 adet numune çözeltisi hazırlanır.

Tüm numune çözeltileri birinci analist tarafından I. cihazda analiz edilir. Tüm numune çözeltileri ikinci analist tarafından II. cihazda analiz edilir.

Bütün sonuçlar kıyaslanıp BSS hesaplanır. Analist 1 ve cihaz I'den elde edilen sonuçların ile Analist 2 ve cihaz II'den elde edilen sonuçların kendi içindeki BSS değeri %20'den küçük olmalıdır. 12 analiz sonucunun BSS değeri %20'den küçük olmalıdır. Ara kesinlik çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.8'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.8. Ara kesinlik

Ara Kesinlik	Analist 1 Cihaz I (ng/cm²)	Analist 2 Cihaz II (ng/cm²)
Numune 1	195.8	201.6
Numune 2	194.2	201.3
Numune 3	196.5	200.7
Numune 4	195.8	193.9
Numune 5	196.1	195.5
Numune 6	198.1	194.5
Ortalama (ng/cm ²)	196.1	197.9
Standart sapma	1.244	3.637
BSS	0.634	1.838
12 analiz sonucunun BSS'sı	1.401	
% 95 güven aralığı sınırları	195.2-198.7	

BSS değeri, ara kesinlik için 1.401'dir. Bu sonuçlara göre yöntemin enjeksiyon tekrarlanabilirliği vardır ve farklı laboratuvar ve analistler tarafından uygulandığında aynı sonuçları verir.

4.3.6. Güvenilirlik

Analitik yöntemin güvenilirliği, analitik prosedürün küçük ama önemli parametreleri değiştirildiğinde etkilenmemesinin bir ölçüsüdür. Ayrıca kararlılığını gösterir.

4.3.6.1. Çözelti stabilitesi

Hazırlanan standart ve test çözeltileri 48 saat boyunca belirli aralıklarla değerlendirilir. Kromatogramlarda elde edilen Axitinib alanlarındaki değişim hesaplanır. Başlangıç değerinden değişim, %10'dan fazla olmamalıdır. Axitinib alanlarındaki değişim Çizelge 4.9 ve Çizelge 4.10'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.9 Standart çözelti stabilitesi

Ortalama Alan	Başlangıç	6. saat	% Değişim	24. saat	% Değişim	48. saat	% Değişim
5 °C	30331	30518	0.619	30538	0.685	30646	1.039
25°C	30331	30849	1.710	30980	2.141	31467	3.746

Çizelge 4.10 Test çözeltisi stabilitesi

Ortalama Alan	Başlangıç	6. saat	% Değişim	24. saat	% Değişim	48. saat	% Değişim
5 °C	30410	30324	0.283	30266	0.474	30250	0.525
25°C	30410	30830	1.383	30989	1.904	31524	3.663

Bu sonuçlara göre standart ve test çözeltilerinin 48 saat boyunca 5°C ve 25°C'de kullanılabilir olduğu görülmüştür.

4.3.6.2. Küçük değişiklikler

Çözeltilerin hazırlanması veya numunelerin kromatografik sistemde analizleri sırasında herhangi bir sebepten meydana çıkabilecek küçük değişiklikleri yöntemin tolere edebildiğini kanıtlamak için metoda özel parametrelerden 3 tanesi seçilir. Standart çözeltinin başlangıç koşullarındaki enjeksiyonundan elde edilen absorbens değerleri ile değişiklik yapıldıktan sonra elde edilen absorbens değerleri karşılaştırılır.

Tampon çözelti pH'ı, kolon termostat sıcaklığı ve akış hızı değiştirilerek standart çözelti enjeksiyonu yapılmıştır. Başlangıç değerinden değişim %10'dan fazla olmamalıdır.

Yöntemin güvenilirliği bazı parametrelerde küçük değişiklikler yapılarak kontrol edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.11'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.11. Küçük değişiklikler

Başlangıç	Tampon pHı=3.1	Tampon pHı=3.3	Kolon sıcaklığı= 39°C	Kolon sıcaklığı= 41°C	Akış hızı= 0.39ml/dk	Akış hızı= 0.41ml/dk
30622	30810	30472	31522	30255	31587	30064
Değişim%:	0.604	0.489	2.939	1.200	3.151	1.822

Bu sonuçlara göre yöntem parametrelerinde herhangi bir sebepten dolayı küçük değişiklikler oluştuğunda bile başlangıç değerinden değişim %10'dan küçüktür.

4.4. Ortam Ölçümü

İşyerlerinde çalışanları fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak etkileyebilecek pek çok tehlike vardır. Bu tehlikelerden bazılarını bertaraf etmek için sadece gözlemlemek yeterli iken gözle görülemeyip, ölçülemeyen tehlikelerin çeşitli cihaz veya yöntemler ile ölçülmesi ve miktarlandırılması gerekmektedir. Çalışan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek, çalışma ortamındaki kişisel maruziyetler ile çalışma ortamına yönelik fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerin tespit ve tayinin yapılmasıdır. Meslek hastalıklarına neden olan bu etkenlerin doğru belirlenmesi önemlidir. Yapılan bu ölçümlere işyeri ortam ölçümleri adı verilmektedir. Mevzuatımızda kimyasal etkenler Voc, formaldehit, amonyak, benzen, ağır metal gibi ortamda bulunan gazlar ile toz, buhar, çözücü vb maddeler olarak tanımlanmaktadır. Uygulanan ortam ölçümleri “solunabilir ve toplam toz konsantrasyonu tayini” dir. Ayrıca işyeri havasında aerosol ve süspansiyon durumunda bulunan maddelerin ölçümü de mevzuatımıza göre yapılmalıdır. Yapılan ölçümlerin doğruluğu ölçüm yapılan yerin ve numune alınan lokasyonların doğru tespit edilmesine, numune alma zamanının doğruluğuna, süresine ve sayısına, maruziyet süresinin doğru tespit edilmesine, kullanılan yöntemlerin doğruluğuna, uygun ve valide ekipman tercihinine

bağlıdır. Bu ölçümler de çalışma ortamında yapılan ölçümler ve kişisel maruziyet ölçümleri olarak iki şekilde uygulanmaktadır.

İşyeri ortam ölçümlerinin ne sıklıkla ve ne şekilde yapılacağına dair kanunlarla belirlenen bir aralık ve yöntemi yoktur. Ne zaman, hangi sıklıkla, hangi tip ölçüm yapılacağı iş koluna, çalışma şekline, işin gerekliliklerine vb bağlı olarak işyeri yetkilileri ve İSG profesyonelleri tarafından belirlenmelidir. Kanunlar, işyeri ortam ölçümlerini yapma veya yaptıрма sorumluluk ve yükümlülüğünü işverene vermiştir. Risk Değerlendirme Yönetmeliği Madde 12'e göre; işyeri ortam ölçümleri, çok tehlikeli, tehlikeli ve az tehlikeli işyerlerinde, işyeri risk değerlendirmesinde her hangi bir değişiklik yoksa sırasıyla 2, 4 ve 6 yılda bir tekrarlanmak zorundadır.

Bahsi geçen bu ölçümler gürültü, titreşim, gaz, toz, termal konfor ölçümleridir. Bu ölçümler her gün aynı veya benzer işlerin yapıldığı sektörler için geçerli olabilir ama ilaç sektörü için sadece bu ölçümleri yapmak yeterli değildir. Çünkü ilaç üretiminde her gün hatta aynı günde çok farklı ilaçların üretimleri yapılabilmektedir. Bu sebeple değişen çalışma ortamı koşullarına bağlı olarak işçilerin etken madde maruziyet riski de her gün değişmektedir.

Ölçülebilir herhangi bir kontaminasyon tespit edilirse, ilgili çalışanlar, dökümanlar ve kontaminasyonun sebebi belirlenmelidir. Bazı durumlarda çalışma uygulamalarının yeniden değerlendirilmesi, çalışanların tekrar eğitilmesi, dekontaminasyon sağlanması, temizliğin tekrarlanması ve mühendislik kontrollerinin geliştirilmesi gerekebilir. Bu uygulamalardan sonra da yapılan çalışmaların etkinliği kontrol edilmelidir (USP, 2018).

Ayrıca rutin çalışma prosedürlerinde ortaya çıkan maruziyetler ile birlikte çalışma esnasında olabilecek bir kaza neticesinde saçılma, dökümle, havaya karışma vb tüm durumlar için de önceden tedbir alınmalıdır.

Bu noktalardan alınan numuneler valide edilen analitik yöntem ile U-HPLC kromatografik sisteminde analiz edilmiştir. Sonuçlar “Araştırma Bulguları ve Tartışma” bölümünde sunulmaktadır.

4.5. Yüzey Kontaminasyonu Yöntemi

Çalışma ortamının temizliğini, temizleme ve dezenfeksiyon programlarının ve kontrollerin etkinliğini değerlendiren bir yöntem olan çevresel izlem (Sandle, 2019), GMP uygulamaları için önemli bir risk değerlendirme yaklaşımıdır. Amacı, bitmiş ürünün kalitesini belirlemek değil, tesisin İSG uygulamaları konusundaki durumunu belgelendirmektir. Sadece dermal temastan kaynaklanan riskleri tahmin etmek için değil, aynı zamanda diğer maruz kalma yolları için de uygulanmaktadır (Jandard vd., 2018). Bu çalışmada FDA’ın temizlik prosedürlerinin validasyonu çalışmasında önermiş olduğu (FDA, 1993) ve numunelerin ekipman yüzeyinden doğrudan alındığı “swab tekniği” kullanılmıştır.

Oda sıcaklığında yüksek buhar basıncına sahip bir madde uçucu olarak adlandırılır. Havalandırma sisteminin temiz oda havasındaki ilaç etken maddesi veya ilaç tozunu uzaklaştırma kabiliyetine sahip olmadığı ve bu maddelerin düşük buhar basıncı sonucu yüzeylerde bir süre sonra biriktiği görülmektedir (Kiffmeyer vd., 2002).

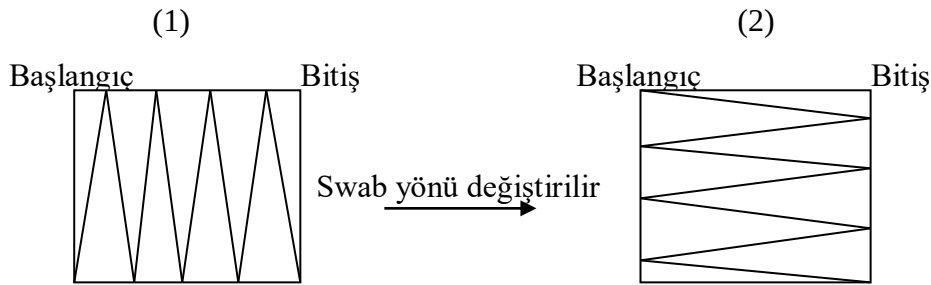
Uçucu olmayan farmasötik tozların HEPA filtrelerinde havadan örneklem yöntemleri ile yeterince tespit edilemeyeceğine dair kanıtlar, yüzey kontaminasyon ölçümlerini kullanarak biyolojik maruziyeti kanıtlamak için artan bilimsel ilgi (Mathias vd., 2017), farmasötik tozların çalışma ortamı havasındaki konsantrasyonunun gerçek konsantrasyonundan çok daha düşük olması (Kiffmeyer vd., 2002) ve proaktif bir yaklaşım olması sebebiyle, etken madde maruziyetinin araştırılmasında yüzey kontaminasyonu yöntemi daha güvenilir ve tehlikeleri önleyici bir yöntem olması sebebiyle bu çalışmada maruziyete sebep olabilecek etken madde miktarının tespit edilmesinde çevresel izlem yöntemi kullanılarak yüzey kontaminasyonunun değerlendirilmesi tercih edilmiştir.

Swab tekniği ilaç üretiminde GMP gerekliliği olarak uygulanan ve üründe kontaminasyonu önlemek için kullanılan temizlik prosedürlerinin validasyonu ile uygulanan işlem olarak aynıdır. Swab tekniği FDA’ın tercih ettiği ve sanayide de geniş kabul görmüş bir tekniktir. Swab tekniğinde kalıntılar kesinlikle çözünür. Ekonomiktir. İstenilen alandan numune alınabilir. Bunlarla birlikte dikkatli olunmaz

ise ekipman üzerine elyaf vb madde bırakabilir. Ayrıca kısıtlı alanlardan numune almak zor olabilir.

Swab tekniğinin kullanıldığı analitik yöntem validasyonlarında her zaman cihazların üzerine numune ekmek mümkün değildir. Bu yüzden validasyon vb. çalışmalarda düz plakalar kullanılabilir (Thomas J.A., 2000). Bu plakalar üzerinde yapılacak numune alma işlemleri gerçek durumu simule edebilmelidir. Kullanılan swab sayısı, her bir swabtaki çözücü miktarı, swabın yüzey üzerindeki hareketi, numunenin alındığı yer ve numune hazırlama işlemleri detaylı olarak açıklanmalıdır. Literatür araştırmaları bir yerine iki swab kullanıldığında geri kazanımın daha yüksek elde edilebildiğini göstermektedir. (Shifflet MJ ve Shapiro M., 2002)

Swablama işlemi manuel bir işlem olduğu için operatörden operatöre değişebilir. Tekrarlanabilir ve varyasyonu az olan sonuçlar elde etmek için numune alımları mutlaka belirtilen prosedüre göre ve her defasında aynı işlem aynı sıra ve sürede tamamlanacak şekilde tekrarlanmalıdır. Şekil 4.4 swablama işleminin ne şekilde yapılması gerektiğini anlatmaktadır.



Şekil 4.4. Swab numunesi alma tekniği

Bunun için şu aşamalar izlenebilir:

- 1- Swab seyreltme çözeltisi ile ön işlemden geçirilir ve ıslaklığının giderilebilmesi için sıkılır.
- 2- Swabın bir yüzü ile numune alınacak yüzeyin tümü önce yatay, sonrasında diğer yüzü ile dikey olarak veya tam tersi önce dikey sonra yatay yönde ileri geri silinir. Bu işlem başka bir swab ile tekrarlanır.

- 3- Swabların sapı kesilerek, sadece numune alınan tekstil kısımları uygun kaplara alınır.
- 4- Yönteme uygun olarak numune çözeltileri analize hazır hale getirilir. Filtrelenerek U-HPLC cihazında analiz edilir.

Tüm numune alımlarında bu prosedür aynen uygulanmalıdır.

4.6. Çalışma Tasarımı

Çalışma tasarlanırken öncelikli olarak temizodanın yerleşim planı, mevcut malzeme, ekipman ve personel, yürütülen faaliyet türleri ve potansiyel risk değerlendirilmelidir. Önceden belirlenen konumlardan numune almak, operatörleri bu alanlara özellikle dikkat etmeye ve sonuçları manipüle etmeye yöneltebilecek olsa da, bu konumların bilimsel yaklaşımlar kullanılarak tespit edilmesi rasyonel sonuçlar elde edebilmek için önemlidir (Sutton, 2010).

Çalışmada FDA, 2018’de belirtildiği gibi “Temizodada sadece bir noktanın seçildiği ve sadece bu noktadan alınan numunelerin analizi ile elde edilen sonuçlar kabul edilmemelidir” ifadesi göz önünde bulundurulmuştur. Oluşan riski derecelendirmek için yüksek risk teşkil eden konumlar ile riskin düşük olduğunu kanıtlamak için kontaminasyonun düşük olması muhtemel konumlar ve önemli proseslerin yürütüldüğü konumlardan numuneler alınarak temizodayı tam olarak ifade edecek şekilde numune alma lokasyonları belirlenmiştir. Üretimde kullanılan ekipmanların çevresi ve üzerindeki farklı konumlardan numunelerin toplanmasıyla etken madde konsantrasyon haritası çizilmiştir. Ayrıca üretime katılan çalışanların KKD’lerinden de numune toplanmasıyla çalışma ortamındaki etken madde konsantrasyonunun çalışan üzerindeki potansiyel maruziyet riski de araştırılmıştır.

Bu çalışma FDA, 2004’te belirtildiği ve Sutton, 2010 ile Sandle, 2019’un çalışmalarında uyguladığı gibi izlem zamanı, sıklığı ve süresi; spesifik ekipman ve süreçler; izlem yerleri ve izlem yöntemlerini aydınlatacak ve detaylandıracak şekilde tasarlanmıştır (Sutton, 2010; FDA, 2004; Sandle, 2019).

4.6.1. İzlem zamanı, sıklığı ve süresi

İlaç üretimi her gün farklı ilaç ve kimyasal maddelere maruziyet riskinin söz konusu olduğu, aşama aşama ilerleyen dinamik bir sanayi dalıdır. Üretim süresi; izlenen yöntem, üretim büyüklüğü ve kalite kontrol analiz sonuçlarının uygunluğuna bağlı olmakla birlikte birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilmektedir. Her hangi bir sebebe bağlı olarak ilaç üretimi birkaç saat içinde tamamlanması planlanırken, bu süre üretimde yaşanan aksaklıklar sebebiyle uzayabilir. Bu aksaklıkların neticesinde üretim süresi uzuyorsa operatör de değişebilir.

USP, işverenlerden antineoplastik ve tehlikeli ilaçların rutin kullanımının olduğu hastanelerin onkoloji, hasta hizmetleri gibi servislerinde, yüzeylerdeki kalıntı miktarlarının her altı ayda bir veya daha kısa zaman aralıklarında rutin olarak toplanarak karşılaştırılmasını ister (USP, 2018). Fakat ilaç endüstrisinin farklı dinamikleri sebebiyle, potansiyel maruziyetlerin haftalık, aylık, yıllık vb periyotlarda takip edilmesi istenen amaca ulaşmayı sağlamayacaktır. Üretim süresi boyunca gerektiğinde üretim devam ederken, gerektiğinde de üretim bitiminde numune alınarak izlem yapılmalıdır. Operatör değişimi söz konusu ise gün sonunda veya operatör değişiminin hemen öncesinde numune alınmalıdır ki operatörün kişisel maruziyet riski değerlendirilebilsin.

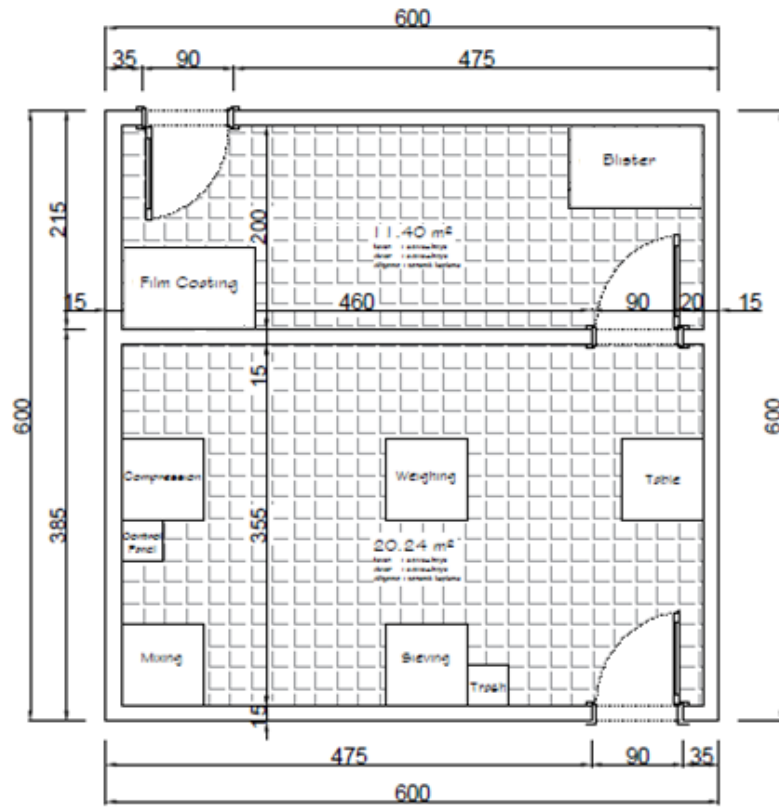
Bu makaleye konu olan Axitinib 5 mg film tablet üretimi planlandığı gibi tamamlanmıştır. Üretime; eczacı, üretim mühendisi ve üretim operatörü katılmıştır. Üretim süresince çalışanlar temizodanın dışına çıkmamış ve başka bir çalışan da temizodaya girmemiştir. Temizodanın kapısı sadece kalite kontrol analizlerinde kullanılacak numunelerin teslim edilmesi sırasında ve üretim bitiminde çalışanların çıkması için açılmıştır.

4.6.2. Ekipman ve prosesler

İlaç üretimi etken madde ve ilaca göre spesifik yöntem ve aşamaların olduğu bir sanayi dalıdır. Patent ihlali yapmamak için üretim sırasında kullanılan maddeler, bunların miktarları ve üretim yöntemleri üzerinde hassasiyetle durulur. Çok çeşitli ekipman ve proses kullanıldığı ilaç üretiminde; karıştırma, konsantre hale getirme,

santrifüj veya transfer gibi prosesler dökülmelere ve üretim alanlarına toz ve aerosol yayılmasına sebep olabilir (DSÖ, 2012).

Pilot çalışmada, Axitinib 5 mg film tablet üretim yöntemi tartım, eleme, karıştırma, çekirdek tablet basımı, film kaplama ve blisterleme aşamalarından ve bu işlemlerin yürütüldüğü ekipmanlardan oluşmaktadır. Film kaplama ve blisterleme makinaları, çekirdek tablet sonuçlarının spesifikasyonlara uygun çıkması halinde kullanılmak üzere temiz odanın içinde ayrı bir bölümdedir. Bu ekipmanların oda içindeki konumları ve yerleşim planı Şekil 4.5’de gösterilmektedir.



Şekil 4.5. Temiz oda yerleşim planı

Tehlike kaynağı olarak incelenen etken madde maruziyeti riskinin yüksek olduğu yerler ekipmanlar ve çevresi olduğu için, bu ekipmanların etken madde\toz\tablet beslemesinin yapıldığı giriş bölümü risk çemberinin merkezi olacak şekilde çalışma tasarlanmıştır.

4.6.3. Minimum izlem lokasyonu sayısı ve örneklem noktalarının belirlenmesi

İlaç endüstrisi için standartlar hazırlayan kuruluşlar örneklem yerlerinin belirlenmesine yönelik zorunlu ve düzenleyici bir kılavuz yayınlamamışlardır. Bu sebeple; Sandle, 2019'un çalışmasında tasarladığı gibi, örneklem lokasyon sayısının (N_L) belirlenmesinde; Uluslar arası Standartlar Örgütü (International Organization for Standardization; ISO) "ISO 14644-1: 2015, Temiz odalar ve bunlarla ilgili kontrollü ortamlar" standardı Ek B'de yer alan Tablo A.1.'in kullanılmıştır. Bu standarda göre temiz odalar havadaki partikül sayısına göre sınıflandırılır. Bunu yapmak için, potansiyel riske göre minimum örneklem lokasyonu sayısı, yeri ve zamanı vb. tespit eder. Bu nedenle, yüzeylerdeki partikül miktarını değerlendirmek için ISO 14644'e referans olarak alınması uygun görülmüştür. ISO 14644-1:2015 Tablo A.1.'e göre minimum örneklem lokasyonunun adedi (N_L) temizodanın m^2 cinsinden alanına (A) göre hesaplanmaktadır (ISO 14644-1:2015, 2015).

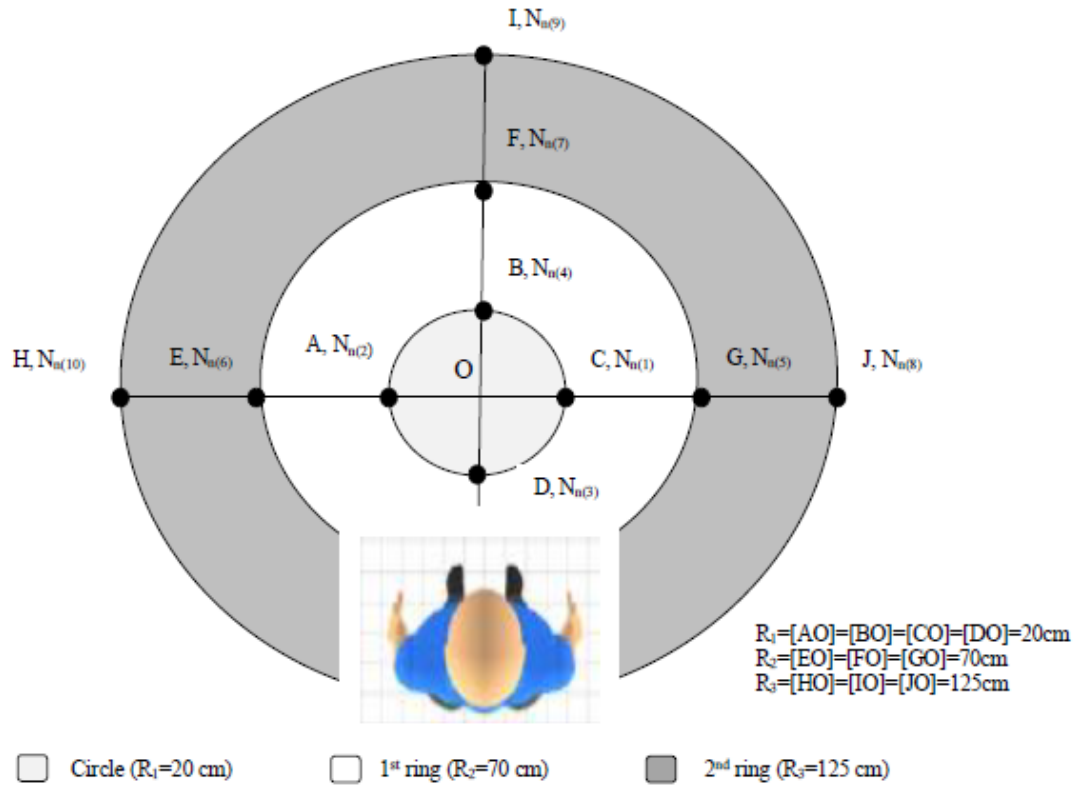
Üretimin yapıldığı temiz odanın alanı $A=36m^2$ 'dir. Tablo A.1.'de bu değere karşılık belirlenmesi gereken minimum lokasyon sayısı $N_L=9$ 'dur.

Temiz odanın içerisinde üretim sırasında kullanılmak üzere tartı, elek, karıştırıcı, tablet baskı makinası, film kaplama makinası ve blisterleme makinası bulunmaktadır. Etkin madde bu ekipmanlarda işlem gördüğü için ISO 14644-1:2015 standardına göre olması gereken 9 numune alma lokasyonunun 6'sı üretimde kullanılan ekipmanlar ve çevresi olarak belirlenmiştir ($N_{L1}=6$).

Belirlenen bu lokasyonlardan tek bir numune almak yerine, çalışanın sabit bulunduğu konumdan ulaşabileceği tüm noktaları içeren alan olan "ulaşılabilir çalışma alanı"nı temsil edecek şekilde çizilen "risk çemberi"nin çeşitli noktalarından numune alınmıştır. Risk çemberlerinin merkezi, "O", üretimde kullanılan her bir ekipmanın etkin madde/toz/tablet beslemesinin yapıldığı giriş kısmıdır. Risk çemberinin yarıçapı insan uzuvlarının fonksiyonel uzunluklarına göre belirlenmiştir. Statik antropometri verilerine göre bir insanın ortalama kol uzunluğu kadınlarda yaklaşık 70cm, erkeklerde 75cm iken, postür değişikliği yapılarak ulaşabilecek mesafe ortalama 125 cm'dir (Selvan ve Sen, 2019). Bu tasarım her bir ekipman için ayrı ayrı oluşturularak numuneler toplanmıştır. Buna göre, risk çemberinin yarıçapı

$r=[HO]=125$ cm'dir. Diğer numune alma noktalarının merkeze olan uzaklıkları $[AO]=[BO]=[CO]=[DO]=20$ cm; $[EO]=[FO]=[GO]=70$ cm ve $r=[HO]=[IO]=[JO]=125$ cm'dir.

Bu şekilde üretimde kullanılan 6 adet ekipmanın her birinin çevresinden 10'ar adet numune alınarak toplam potansiyel maruziyetinin objektif bir şekilde tespit edilmesi ve maruziyet dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır ($N_{L1(n)}=60$). Belirlenen noktalar Şekil 4.6'da gösterilmektedir.



Şekil 4.6. Risk çemberi ve örneklem noktaları

Belirlenen diğer lokasyonlar ise çalışanların yoğunlukla kullandığı lokasyonlar olup; malzeme, ekipman ve personelin giriş ve çıkışında kullanılan kapının temizoda tarafında ve 50 cm uzaklıkta olan zemin, tablet baskı makinasının kontrol paneli ve temizoda içinde bulunan masanın yüzeyidir ($N_{L2}=3$). Belirlenen bu 3 farklı lokasyondan da 3 numune alınmıştır ($N_{L2(n)}=3$).

Sonuç olarak, N_{L1} ve N_{L2} için sırasıyla 6 ve 3 adet; toplamda da $N_L=9$ adet farklı lokasyon temiz odanın tümünü temsil edecek şekilde belirlenmiştir. Belirlenen bu lokasyonlardan ise $N_{L1(n)}$ ve $N_{L2(n)}$ için sırasıyla 60 ve 3, toplamda da $N_{L(T)}=63$ adet farklı noktadan numune toplanmıştır.

İlgili ürünün üretimi planlandığı gibi ilerlemiş ve 3 çalışan, eczacı, mühendis ve operatör, görev almıştır. Üretim yönteminde belirtilen işlemler operatör tarafından uygulanmıştır. Eczacı ve üretim mühendisi operatöre rehberlik etmek ve herhangi bir beklenmeyen durumda müdahale etmek için temizodada bulunmaktadır. Tüm kimyasal madde, ekipman ve malzemeler üretim öncesinde temizodaya yerleştirilmiştir.

Farklı yüzeylerden de numune alınarak farklı lokasyon ve yüzeylerdeki etken madde konsantrasyonu da araştırılarak çalışma zenginleştirilmiştir. Bunlardan ilki, çalışanların KKD'lerinden alınan numunelerdir. Temiz odada bulunan ve üretime katılan işçilerin kullandıkları KKD'lerden numune alınarak çevresel izlem sonuçları ile KKD üzerindeki etken madde konsantrasyonunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Numune alınan KKD'ler eldiven, giysi ve maskenin filtresidir. 3 çalışanın 3 farklı KKD'sinden toplamda 9 numune alınmıştır. Diğeri ise temiz odanın bulunduğu koridordan alınan numunelerdir. Buradan elde edilen sonuçlar ile temiz odaya entegre antre veya giyinme odası olmayışının etkisi ve temiz oda dışındaki etken madde varlığı ve maruziyet riskinin temiz odanın dışına dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

4.7. Firma Bilgileri ve Özellikleri

Tez çalışmasının uygulama kısmı Türkiye'de jenerik ilaç üretimi yapan bir ilaç firmasının üretim bölümünde yapılmıştır. Firmanın ürettiği ilaçlar başta Türkiye olmak üzere, Avrupa, Asya ve Afrika kıtalarında çeşitli ülkelerde satılmaktadır. Firma ayrıca başka ilaç firmaları için de zaman zaman fason üretim yapmaktadır. Bu sebeple sürekli başka ülkelerin ilgili kamu kuruluşu ve ilgili firmanın denetimlerinden geçmektedir ve GMP sertifikasına sahiptir. Firma isminin açıklanmamasını tercih etmiştir.

4.8. Aksitinib 5 mg Film Tablet Formülasyonu ve Üretim Yöntemi

Originatör firmanın patent süresinin dolacağı tarihte hazır olmak üzere araştırmanın yapıldığı firmanın Ar-Ge birimi Aksitinib 5 mg Film Tablet formülasyon çalışmalarına başlamış ve tamamlamışlardır. Birim tablet içeriği Çizelge 4.12.'de belirtilmiştir.

Çizelge 4.12. Aksitinib 5 mg Film Tablet formülü

Hammadde Adı	Kaynak	Birim Formül (mg)	Üretim Formülü 50.000 Tb (kg)
Aksitinib	Hetero	5.000	0.250
Mikrokristalin Selüloz PH 302	Mingtai	X	X
Kroskameloz Sodyum (Ac-Di-Sol)	FMC	X	X
Laktoz (Susuz)	Meggle	X	X
Magnezyum Stearat	Sigma Aldrich	X	X
Çekirdek Tablet Ağırlığı		175.000	8.750
Film Kaplama Materyali No.105 (Opadry II Complete Film Coating 32K250004 RedPowder)	Colorcon	X	X
Saf Su		X	X
Film Tablet Ağırlığı		182.000	9.100

Üretim boyutu 9.100kg ve 50000 tablettir. Patent gizliliği sebebiyle birim formül içeriği ve üretim yöntemi firmanın talebi doğrultusunda açıklanmamıştır. Tabloda belirtilen kimyasal maddeler geliştirilen formülasyona göre çeşitli işlemlere tabi tutulup, karıştırılarak tablet haline getirilmektedir. Yapılan işlemler tartım, eleme, karıştırma, tablet basımı, film kaplama ve blisterlemedir.

Üretimin yapıldığı temiz oda sınıfı ISO 6, nem %41, basınç farkı -17 Pa, sıcaklık 21°C'dır.

Üretim sırasında çalışma ortamında belirlenen yüzeylerden alınan numuneler kromatografik sistemde analiz edilmiştir. Ölçümlerden elde edilen sonuçlar ve değerlendirmesi, Araştırma Bulguları ve Tartışma kısmında sunulmaktadır.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

İlaç üretimi çalışanları üzerindeki etken madde maruziyet riskinin araştırıldığı bu tezde elde edilen bulgular; sağlık çalışanlarının yaşadıkları maruziyetlerin sonuçları ile karşılaştırıldığında son derece çarpıcıdır ve ilaç üretim çalışanlarının gelecek yıllardaki yaşantılarında meslek hastalıklarına yakalanmamaları için ivedilikle yasal altyapının oluşturularak önlem alınması gerektiğini göstermektedir.

5.1. Analitik Yöntem Validasyonu Sonuçları

Çalışma ortamından toplanan numunler ICH kriterlerine göre geliştirilip valide edilen analitik yöntem kullanılarak U-HPLC kromatografik sisteminde analiz edilmiştir. Kromatogramların değerlendirilmesinde Empower3 yazılım programı kullanılmıştır.

Düşük ve yüksek risk konsantrasyonlarında dedeksiyon sağlayabilmek için lineerlik çalışması geniş bir aralıkta yapılmıştır. Yüzeylerdeki etken madde miktarının doğru ve kesin olarak hesaplanabildiği LOQ seviyesi 17.5ng/mL; dedeksiyon sağlanabilen en küçük seviye ise 5.8ng/ml'dir. Kalibrasyon eğrileri LOQ seviyesi ile 20000ng/mL konsantrasyon aralığında lineerdir ($r^2=1.000$).

Axitinib'in alıkonma zamanında swab çözeltisi ve diğer kullanılan maddelerden herhangi bir girişim olmamaktadır, numuneler 5°C ve 25°C'de 48 saat boyunca stabildir. Doğruluk çalışması sonuçları %90-110 arasındadır. Tekrarlanabilirlik ve ara kesinlik çalışmalarında BSS değeri %10'dan küçüktür. Yöntemde bazı parametrelerde küçük değişiklikler yapılarak enjeksiyon verildiğinde, değişikliğin %10'dan küçük olduğu tespit edilmiştir, dolayısıyla yöntem güvenilirdir. Tirosin kinaz inhibitörlerinin benzer şekilde tespit edildiği başka araştırmalar da mevcuttur (Bouchet vd., 2011; Merienne vd., 2018). Çizelge 5.1.'de analitik yöntem validasyonunda elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

Çalışma ortamından alınan numunelerin analizinde kullanılan analitik yöntemin validasyonu sırasında elde edilen sonuçlar uluslar arası standartlara göre uygundur ve yöntemin doğruluğunu göstermektedir.

Çizelge 5.1. Analitik yöntem validasyon sonuçları

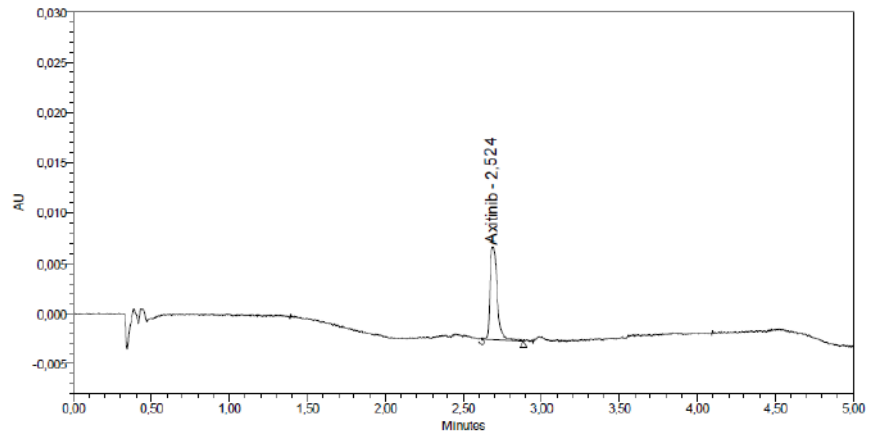
Parametre	Kabul kriteri	Sonuç
Spesifiklik	Etken maddenin alıkonma zamanında başka bir madde bulunmamalıdır.	Uygun
Lineerlik	$r > 0.995$ $r^2 > 0.99$	0.999 0.999
LOD ve LOQ	$s/n > 2-3$	517 (LOD=5.8ng/ml; LOQ=17.4ng/ml)
Doğruluk 1- Plakadan 2- Swabtan	%90<Doğruluk<%110 %90<Doğruluk<%110	%98.5 %101.2
Kesinlik 1- Enjeksiyon tekrarlanabilirliği 2- Ara kesinlik	BSS<%10 Ara kesinlik-1 BSS<%10 Ara kesinlik-2 BSS<%10 Ara kesinlik 1-2 BSS<%10	2.056 0.634 1.838 1.401
Güvenilirlik 1- Çözelti stabilitesi 2- Küçük değişiklikler	Değişim<%10 Değişim<%10	48 saat Uygun

Temizlik prosedürlerinin validasyonunda swab tekniği kullanılan yöntemin seçici, doğru, kesin ve lineer olduğu, kullanılan çözeltilerden herhangi bir girişim olmadığı ve hazırlanan çözeltilerin analiz süreci boyunca stabil olduğu görülmüştür. Bu sebeple, bu yöntemin herhangi bir laboratuarda veya başka analistlerce uygulanması durumunda yüzeylerdeki Axitinib miktarı, kalite kontrol süreçlerinde ve potansiyel mesleki maruziyeti değerlendirmek adına doğru ve kesin sonuçlar verir.

Kromatografik sisteme enjekte edilen standart çözelti ve test çözeltisi kromatogramlarından birer tanesi örnek olarak Şekil 5.1 ve 5.2’de gösterilmektedir.

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	Std-1	Acquired By:	Fatma Demircan
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	281119 AFXB OE
Vial:	1:A,1	Acq. Method Set:	
Injection #:	1	Processing Method:	281119deneme
Injection Volume:	5,00 ul	Channel Name:	254,0nm
Run Time:	5,0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	PDA 254,0 nm (PDA Spectrum (210-400)nm)
Date Acquired:	28.11.2019 12:51:49 GMT -3		
Date Processed:	28.11.2019 13:50:35 GMT -3		



	Peak Name	RT	Area	Height (µV)
1	Axitinib	2,524	30107	9273

Reported by User: Fatma Demircan (fdemircan)
Report Method: Default Individual Report

Project Name: NobelARGE\ARGE_2017\AFXB1

Date Printed:

28.11.2019

Page: 1 of 1

14:15:43 Etc/GMT-3

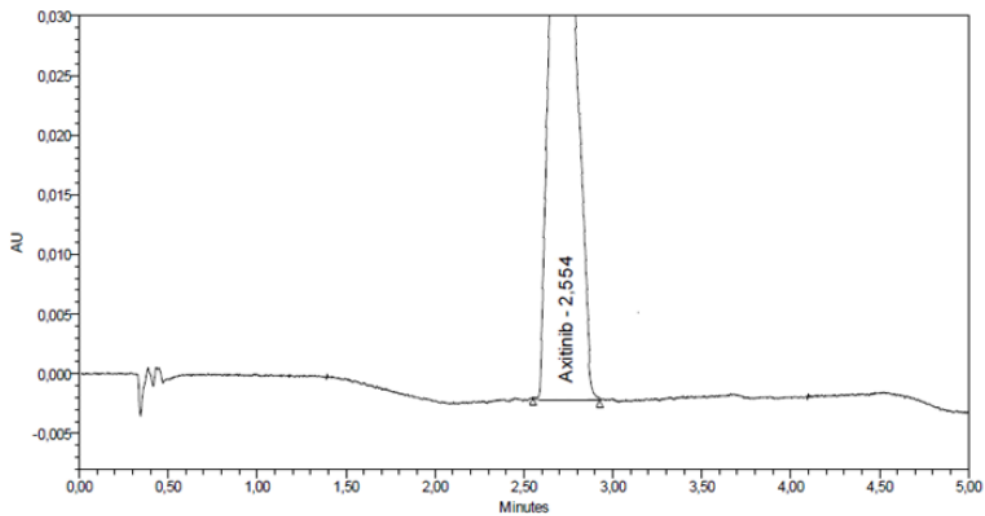
Şekil 5.1. Standart çözelti kromatogramı

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: W 20 R
Sample Type: Unknown
Vial: 1:A,3
Injection #: 1
Injection Volume: 5,00 ul
Run Time: 5,0 Minutes

Acquired By: Fatma Demircan
Sample Set Name: 281119 AFXB OE
Acq. Method Set:
Processing Method: 11
Channel Name: 254,0nm
Proc. Chnl. Descr.: PDA 254,0 nm (PDA Spectrum (210-400)nm)

Date Acquired: 28.11.2019 12:17:44 GMT -3
Date Processed: 28.11.2019 14:12:19 GMT -3



	Peak Name	RT	Area	Height (μV)
1	Axitinib	2,554	1077770	273912

Reported by User: Fatma Demircan (fdemircan)
Report Method: Default Individual Report

Project Name: NobelARGEVARGE_2017\AFXB1
Date Printed: 28.11.2019
14:17:40 Etc/GMT-3

Page: 1 of 1

Şekil 5.2. Test çözeltisi kromatogramı (N₁₍₁₎)

5.2. Potansiyel Etken Madde Maruziyet Riski Yüzey Kontaminasyon Sonuçları

Axitinib 5 mg Film Tablet üretimi sırasında “Yöntem” bölümünde belirtilen lokasyonlardan alınan numuneler ve hazırlanan standart çözeltiler validasyonu yapılan analitik yöntem ile U-HPLC kromatografik sisteminde analiz edilmiştir. Standart çözeltinin bilinen konsantrasyonu ve absorbansı ile numune çözeltilerinden elde edilen absorbans değerleri karşılaştırılarak yöntem kısmında belirtilen formül kullanılarak yüzeylerdeki Aksitinib miktarları belirlenmiştir. Risk çemberi; numune alınan noktalara göre bir daire ve iki halka olarak bölgelere ayrılmış ve her bir bölge içindeki madde miktarı ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Empower3 yazılım programından alınan veriler ve yazılımın hesapladığı sonuçlar Şekil 5.3.’de gösterilmektedir.

Component Summary For Amount
Channel: PDA 254,0 nm (PDA Spectrum (210-400) nm)

	Sample name	Vial	Sample Type	Peak name	Area	Amount
1	Std-1	1:A,1	Standard	Axitinib	30107	1000
2	Std-1	1:A,1	Standard	Axitinib	30126	1000
3	Std-1	1:A,1	Standard	Axitinib	30043	1000
4	Std-2	1:A,2	Standard	Axitinib	29567	985
5	Std-2	1:A,2	Standard	Axitinib	30040	985
6	Std-2	1:A,2	Standard	Axitinib	30012	985
7	W 20 R	1:A,3	Unknown	Axitinib	1077770	7136
8	W 20 L	1:A,4	Unknown	Axitinib	301673	1998
9	W 20 front	1:A,5	Unknown	Axitinib	483652	3202
10	W 20 back	1:A,6	Unknown	Axitinib	332707	2203
11	W 70 R	1:A,7	Unknown	Axitinib	338864	2244
12	W 70 L	1:A,8	Unknown	Axitinib	200780	1329
13	W 70 back	1:B,1	Unknown	Axitinib	159350	1055
14	W 125 R	1:B,2	Unknown	Axitinib	79310	525
15	W 125 L	1:B,3	Unknown	Axitinib	12842	85
16	W 125 back	1:B,4	Unknown	Axitinib	10078	67
17	Sieve20R	1:B,5	Unknown	Axitinib	907309	6008
18	Sieve 20 L	1:B,6	Unknown	Axitinib	872410	5777
19	Sieve 20 front	1:B,7	Unknown	Axitinib	879628	5824
20	Sieve 20 back	1:B,8	Unknown	Axitinib	906955	6005
21	Sieve 70 R	1:C,1	Unknown	Axitinib	313639	2077
22	Sieve 70 L	1:C,2	Unknown	Axitinib	348002	2304
23	Sieve 70 back	1:C,3	Unknown	Axitinib	337706	2236
24	Sieve 125 R	1:C,4	Unknown	Axitinib	155549	1030
25	Sieve 125 L	1:C,5	Unknown	Axitinib	159279	1055
26	Sieve 125 back	1:C,6	Unknown	Axitinib	154700	1024
27	Mixer 20R	1:C,7	Unknown	Axitinib	1790309	11854
28	Mixer 20 L	1:C,8	Unknown	Axitinib	2006402	13285
29	Mixer 20 front	1:D,1	Unknown	Axitinib	2073930	13732
30	Mixer 20 back	1:D,2	Unknown	Axitinib	1958302	12967
31	Mixer 70 R	1:D,3	Unknown	Axitinib	801097	5304
32	Mixer 70 L	1:D,4	Unknown	Axitinib	753844	4992
33	Mixer 70 back	1:D,5	Unknown	Axitinib	813457	5386
34	Mixer 125 R	1:D,6	Unknown	Axitinib	245830	1628
35	Mixer 125 L	1:D,7	Unknown	Axitinib	175949	1165
36	Mixer 125 back	1:D,8	Unknown	Axitinib	138584	918

Reported by User: Fatma Demircan (fdemircan)

Report Method: Component Summary

Page: 1 of 3

Project Name: NobelARGEARGE_2017\AFXB1

Date Printed: 30.11.2019 16:27:10 Etc/GMT-3

	Sample name	Vial	Sample Type	Peak name	Area	Amount
37	Comp20R	1:E,1	Unknown	Axitinib	12200	81
38	Comp20L	1:E,2	Unknown	Axitinib	23453	155
39	Comp20front	1:E,3	Unknown	Axitinib	15287	101
40	Comp20back	1:E,4	Unknown	Axitinib	17789	118
41	Comp70R	1:E,5	Unknown	Axitinib	11340	75
42	Comp70L	1:E,6	Unknown	Axitinib	14650	97
43	Comp70back	1:E,7	Unknown	Axitinib	12320	82
44	Comp125R	1:E,8	Unknown	Axitinib	3490	23
45	Comp125L	1:F,1	Unknown	Axitinib	4370	29
46	Comp125back	1:F,2	Unknown	Axitinib	1570	10
47	Coat 20R	1:F,3	Unknown	Axitinib		0
48	Coat 20L	1:F,4	Unknown	Axitinib		0
49	Coat 20front	1:F,5	Unknown	Axitinib		0
50	Coat 20back	1:F,6	Unknown	Axitinib		0
51	Coat 70R	1:F,7	Unknown	Axitinib		0
52	Coat 70L	1:F,8	Unknown	Axitinib		0
53	Coat 70back	2:A,1	Unknown	Axitinib		0
54	Coat 125R	2:A,2	Unknown	Axitinib		0
55	Coat 125L	2:A,3	Unknown	Axitinib		0
56	Coat 125back	2:A,4	Unknown	Axitinib		0
57	Blistr 20R	2:A,5	Unknown	Axitinib		0
58	Blistr 20L	2:A,6	Unknown	Axitinib		0
59	Blistr 20front	2:A,7	Unknown	Axitinib		0
60	Blistr 20back	2:A,8	Unknown	Axitinib		0
61	Blistr 70R	2:B,1	Unknown	Axitinib		0
62	Blistr 70L	2:B,2	Unknown	Axitinib		0
63	Blistr 70back	2:B,3	Unknown	Axitinib		0
64	Blistr 125R	2:B,4	Unknown	Axitinib		0
65	Blistr 125L	2:B,5	Unknown	Axitinib		0
66	Blistr 125back	2:B,6	Unknown	Axitinib		0
67	50 cm interior	2:B,7	Unknown	Axitinib	9409	62
68	D.board	2:B,8	Unknown	Axitinib	16623	110
69	Desk	2:C,1	Unknown	Axitinib	50202	332
70	Glove-Op	2:C,2	Unknown	Axitinib	882810	5845
71	Gown-Op	2:C,3	Unknown	Axitinib	803860	5323
72	Mask-Op	2:C,4	Unknown	Axitinib	648740	4296

	Sample name	Vial	Sample Type	Peak name	Area	Amount
73	GloveEng	2:C,5	Unknown	Axitinib	722499	4784
74	GownEng	2:C,6	Unknown	Axitinib	457729	3031
75	MaskEng	2:C,7	Unknown	Axitinib	222406	1473
76	GlovePhr	2:C,8	Unknown	Axitinib	194129	1285
77	GownPhr	2:D,1	Unknown	Axitinib	165313	1095
78	MaskPhr	2:D,2	Unknown	Axitinib	125955	834
79	Exterior(corridor)	2:D,3	Unknown	Axitinib	3417	23
Mean					396430	2020,684
Std. Dev.					527965,7	3199,431
% RSD					133,180	158,334

Şekil 5.3. Standart ve test çözeltileri absorbands özet tablosu

Yazılımdan elde edilen veriler Microsoft Excel programı kullanılarak manuel olarak da hesaplanarak ikincil kontrol sağlanmıştır. Bu sonuçlar Çizelge 5.2-5.8’de her bir lokasyon için ayrı ayrı gösterilmektedir.

Çizelge 5.2. Tartım cihazı ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları

Tartı (N _{L1})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	1077768	35681.907	713638	7136
20cm sol	301673	9987.556	199751	1998
20cm ön	483652	16012.375	320248	3202
20 cm arka	332707	11015.005	220300	2203
70cm sağ	338864	11218.847	224377	2244
70cm sol	200780	6647.269	132945	1329
70cm arka	159350	5275.636	105513	1055
125cm sağ	79310	2625.734	52515	525
125cm sol	12842	425.163	8503	85
125cm arka	10078	333.655	6673	67

Çizelge 5.3. Elek ve çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları

Elek (N _{L2})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	895960	29662.749	593255	5933
20cm sol	872410	28883.074	577661	5777
20cm ön	879628	29122.042	582441	5824
20 cm arka	906955	30026.763	600535	6005
70cm sağ	313639	10383.717	207674	2077
70cm sol	348002	11521.380	230428	2304
70cm arka	337706	11180.508	223610	2236
125cm sağ	155549	5149.796	102996	1030
125cm sol	159279	5273.286	105466	1055
125cm arka	154700	5121.688	102434	1024

Çizelge 5.4. Karıştırıcı çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları

Karıştırıcı (N _{L3})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	1790309	59272.162	1185443	11854
20cm sol	2006402	66426.402	1328528	13285
20cm ön	2073930	68662.066	1373241	13732
20 cm arka	1958302	64833.944	1296679	12967
70cm sağ	801097	26522.098	530442	5304
70cm sol	753844	24957.683	499154	4992
70cm arka	813457	26931.304	538626	5386

125cm sağ	245830	8138.749	162775	1628
125cm sol	175949	5825.183	116504	1165
125cm arka	138584	4588.132	91763	918

Çizelge 5.5. Tablet basım makinası çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları

Tablet basma makinası (N _{L4})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	12200	403.908	8078	81
20cm sol	23453	776.464	15529	155
20cm ön	15287	506.110	10122	101
20 cm arka	17789	588.944	11779	118
70cm sağ	11340	375.436	7509	75
70cm sol	14650	485.021	9700	97
70cm arka	12320	407.881	8158	82
125cm sağ	3490	115.544	2311	23
125cm sol	4370	144.679	2894	29
125cm arka	1570	51.978	1040	10

Çizelge 5.6. Film kaplama makinası çevresi yüzey kontaminasyon sonuçları

Film kaplama makinası (N _{L5})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	0	0.000	0	0
20cm sol	0	0.000	0	0
20cm ön	0	0.000	0	0
20 cm arka	0	0.000	0	0
70cm sağ	0	0.000	0	0
70cm sol	0	0.000	0	0
70cm arka	0	0.000	0	0
125cm sağ	0	0.000	0	0
125cm sol	0	0.000	0	0
125cm arka	0	0.000	0	0

Çizelge 5.7. Blisterleme makinası ve çevresi yüzey kontaminasyonu sonuçları

Blister kaplama makinası (N _{L6})	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
20cm sağ	0	0.000	0	0
20cm sol	0	0.000	0	0

20cm ön	0	0.000	0	0
20 cm arka	0	0.000	0	0
70cm sağ	0	0.000	0	0
70cm sol	0	0.000	0	0
70cm arka	0	0.000	0	0
125cm sağ	0	0.000	0	0
125cm sol	0	0.000	0	0
125cm arka	0	0.000	0	0

Çizelge 5.8. Diğer lokasyonların yüzey kontaminasyon sonuçları

#	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Temiz oda zemini – (kapıdan 50cm uzaklıkta iç kısım) (N _{L7})	9409	311.506	6230	62
Kontrol paneli (N _{L8})	16623	550.341	11007	110
Masa yüzeyi (N _{L9})	50202	1662.049	33241	332

Yöntem kısmında bahsedildiği gibi yüzeylerde biriken etken maddenin çalışanın giymiş olduğu KKD’lerdeki karşılığı da araştırılmıştır. Eczacı, üretim mühendisi ve operatöre ait olan KKD’lerinden alınan numunelerden elde edilen potansiyel maruziyet sonuçları da sırasıyla Çizelge 5.9, 5.10 ve 5.11’de gösterilmektedir.

Çizelge 5.9. Eczacı KKD kontaminasyon sonuçları

	Alan	Konsantrasyon (ng/ml)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Eldiven	194129	6427.072	128541	1285
Kıyafet	165313	5473.055	109461	1095
Maske	125957	4170.087	83402	834

Çizelge 5.10. Üretim mühendisi KKD kontaminasyon sonuçları

	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Eldiven	722499	23919.937	478399	4784
Kıyafet	457729	15154.137	303083	3031
Maske	222406	7363.245	147265	1473

Çizelge 5.11. Üretim operatörü KKD kontaminasyon sonuçları

	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Eldiven	882810	29227.389	584548	5845
Kıyafet	803860	26613.574	532271	5323
Maske	648740	21477.981	429560	4296

Yöntem bölümünde anlatıldığı gibi kontaminasyonun temizoda içinde izole edilip edilemediği de koridor zemininden alınan numunelerin analizi ile araştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 5.12’de gösterilmektedir.

Çizelge 5.12. Koridor zemini yüzey kontaminasyon sonuçları

	Alan	Konsantrasyon (ng/ml /100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/100cm ²)	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Koridor zemini- (Kapıdan 100cm uzaklık)	3417	113.127	2263	23

5.3. Çevresel İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Tartışma

Analitlerin kromatografik sisteme enjekte edilmesi ile elde edilen sonuçlara göre; yüzeylerden alınan 63 numunenin 43’ünde (%68.2) LOQ’nun üzerinde kontaminasyon tespit edilirken, 20’sinde (%31.8) kontaminasyon tespit edilememiştir. Elde edilen sonuçlar arasında varyasyon olduğu görülmüştür.

Etken maddenin tartılmasından film kaplama işlemine kadar tüm proseslerde maruziyet riski olduğu görülmektedir. Maruziyet riski ekipmanlardan uzaklaştıkça azalmaktadır. Film kaplama ve blisterleme aşamalarında kontaminasyon tespit edilmemesinin sebebi etken maddenin artık tablet içinde bulunması ve bu ekipmanların ayrı bir bölümde bulunması olabilir. Her hangi bir işlem sırasında etken maddenin veya toz karışımının dökülmesi veya saçılmasının, yüzey kontaminasyonu sonuçlarını değiştirdiği görülmektedir (Bkz. Çizelge 5.13)

Çizelge 5.13. Belirlenen lokasyon (N_{L1}) ve noktalarda çevresel izlem sonuçları

#	Örneklem noktaları $N_{n(n)}$	Axitinib kalıntısı (ng/cm ²)					
		Tartı (N_{L1})	Elek (N_{L2})	Karıştırıcı (N_{L3})	Tablet basma makinası (N_{L4})	Film kaplama makinası (N_{L5})	Blister paketleme makinası (N_{L6})
$N_{n(1)}$	20 cm sağ	7136	5933	11854	81	0	0
$N_{n(2)}$	20 cm sol	1998	5777	13285	155	0	0
$N_{n(3)}$	20 cm ön	3202	5824	13732	101	0	0
$N_{n(4)}$	20 cm arka	2203	6005	12967	118	0	0
$N_{n(5)}$	70 cm sağ	2244	2077	5304	75	0	0
$N_{n(6)}$	70 cm sol	1329	2304	4992	97	0	0
$N_{n(7)}$	70 cm arka	1055	2236	5386	82	0	0
$N_{n(8)}$	125 cm sağ	525	1030	1628	23	0	0
$N_{n(9)}$	125 cm sol	85	1055	1165	29	0	0
$N_{n(10)}$	125cm arka	67	1024	918	10	0	0

- Etken maddenin işlem gördüğü ve tozumaya sebep olan proseslerde potansiyel maruziyet riskinin en fazla olduğu görülmektedir. En yüksek risk karıştırma aşamasında ortaya çıkmaktadır.
- Üretimde meydana gelebilecek dökülme, saçılma yüzey kontaminasyon sonuçlarını değiştirir.
- Maruziyet riskinin büyüklüğü yapılan işleme, etken maddenin fiziksel haline ve numune alınan noktanın risk çemberinin merkezine olan uzaklığına göre değişmektedir.
- Film kaplama ve blister paketleme proseslerinde yüzeylerde kontaminasyon tespit edilmemiştir. Bunun iki sebebi vardır. Birincisi bu işlemlerde etken madde artık toz halinde değil tablet içinde sıkıştırılmış haldedir. İkincisi ise bu işlemlerin temiz oda içinde ayrı bir bölmede yürütülmüş olmasıdır. Buna göre farklı proseslerin oluşturduğu maruziyet riskinin temiz oda içinde bulunan diğer proseslerin oluşturduğu maruziyet riski sonucunu etkilediği görülmektedir. Risk oluşturan proseslerin çalışma ortamından izole bir şekilde yürütülmesi maruziyet riskinin kontrol altına alınmasını sağlayacaktır.
- İlaç üretimi ardışık proseslerden oluştuğu için temizoda içinde maruziyet riski sürekli olarak artar. Bu sebeple belirli bir zamanda numune almak yerine

Üretim sonlandığında numune almak toplam potansiyel maruziyet riskini belirleyebilmek için önemlidir.

- Numune alınacak lokasyonun önceden bilinmesi sonuçların manipüle edilmesi ihtimalini ortaya çıkarsa da rasyonel ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edebilmek ve standart bir prosedür olarak uygulayabilmek için, numune alma lokasyonları sadece İSG profesyonellerinin kişisel yargılarına göre değil bilimsel ve istatistiksel yöntemler kullanılarak önceden belirlenmelidir. Birden fazla lokasyondan birden fazla numune alınması varyasyonu azaltıp daha doğru ve objektif sonuçlar elde etmeyi sağlayacağı gibi manipülasyon riskini de azaltacaktır.

Bu sonuçlara göre yapılan hesaplamalarda, üretimdeki etken madde kaybının ve potansiyel maruziyet riskinin 2g'dan büyük olduğu görülmektedir (Bkz. Çizelge 5.14). Dağılımı inceleyebilmek için risk çemberi bir çember ve bunun çevresinde iki halka olarak bölgelere ayrılmış ve hesaplama yapılmıştır. Bu, retimde kullanılan 250g Axitinib'in en az %1'inin kalıntı olarak yüzeylerde biriktiği anlamına gelmektedir. Avrupa Farmakopesi (European Pharmacopeia; EP)'ne gore Axitinib 5 mg film kaplı tablet spesifikasyonlarında miktar tayini sonuçları için salıverme limiti %95-105 olduğundan, API'nin bu kaybı üretim için kabul edilebilir seviyededir (EP, 2008).

Çizelge 5.14. Risk çemberlerinde toplam potansiyel maruziyet riskinin değerlendirilmesi

Örneklem lokasyonu (N _L)		Aksitinib kalıntısı (N _{L(n)}) (ng/cm ²)						Ortalama çevresel izlem sonucu (M) (ng/cm ²)	Alan (A) (cm ²)	Toplam potansiyel maruziyet riski Aksitinib kalıntısı (M x A) (ng)	Toplam potansiyel maruziyet riski Aksitinib kalıntısı (mg)		
Tartı (N ₁)	Çember	A	7136	B	1998	C	3202	D	2203	3635	1256	4565246	46
	1.halka	E	2244	F	1329	G	1055			1543	14130	21797880	218
	2.halka	H	525	I	85	J	67			226	33677	7599664	76
Elek (N ₂)	Çember	A	5933	B	5777	C	5824	D	6005	5904	1256	7414796	74
	1.halka	E	2077	F	2304	G	2236			2206	14130	31166070	312
	2.halka	H	1030	I	1055	J	1024			1036	33677	34900080	349
Karıştırıcı (N ₃)	Çember	A	11854	B	13285	C	13732	D	12967	12960	1256	16277132	163
	1.halka	E	5304	F	4992	G	5386			5227	14130	73862220	739
	2.halka	H	1628	I	1165	J	918			1237	33677	41657831	417
Tablet basma makinası (N ₄)	Çember	A	81	B	155	C	101	D	118	114	1256	142870	1
	1.halka	E	75	F	97	G	82			85	14130	1196340	12
	2.halka	H	23	I	29	J	10			21	33677	695981	7
Film kaplama makinası (N ₅)	Çember	A	0	B	0	C	0	D	0	0	1256	0	0
	1.halka	E	0	F	0	G	0			0	14130	0	0
	2.halka	H	0	I	0	J	0			0	33677	0	0
Blister paketleme makinası (N ₆)	Çember	A	0	B	0	C	0	D	0	0	1256	0	0
	1.halka	E	0	F	0	G	0			0	14130	0	0
	2.halka	H	0	I	0	J	0			0	33677	0	0
Risk çemberlerinin içindeki toplam potansiyel maruziyet riski												2413	

Üretim kaybı maliyetler açısından değerlendirilirse; ABD’de Inlyta (Axitinib) 5 mg Film tabletin bir kutusunun fiyatı 16000\$/60 tablettir. Üretimdeki 2g’lık kaybın karşılığı diğer üretim maliyetleri ile birlikte yaklaşık olarak 150000\$/400 tablettir. Buna karşılık Pfizer şirketi Inlyta adlı ilaçtan 2018, 2017, 2016 ve 2015 yıllarında sırasıyla 298, 339, 401 ve 430 milyon dolar gelir elde ettiğini açıklamıştır (Pfizer, 2019). Üretim sırasındaki gelir kaybı tek başına değerlendirildiğinde yüksek gibi görünse de gelir ile karşılaştırıldığında oldukça küçüktür. Aradaki bu fark farmasötik sanayide İSG ile ilgili yasal mevzuatın neden hala oluşturulmadığının cevabı olabilir. Ayrıca, etken madde maruziyetinin olumsuz etkilerinin yıllar sonra ortaya çıkması, maruziyet sonucunda meslek hastalıklarının tanı ve tedavisi için gerekli olan retrospektif verilerin yetersiz ve güvenilmez oluşu da bu ihmalin sebepleri arasında sayılabilir.

Bu ekipmanların dışında ve çalışanların yoğunlukla kullandığı belirlenen diğer üç lokasyonda da kontaminasyon tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 5.15).

Çizelge 5.15. Belirlenen lokasyon (N_{L2}) ve noktalarda çevresel izlem sonuçları

Örneklem lokasyonları (N_{L2})		Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
N ₇	Temizoda zemini – (kapıdan 50cm uzaklıkta iç kısım)	62
N ₈	Tablet basma makinasının kontrol paneli yüzeyi	110
N ₉	Temiz oda içinde masa yüzeyi	332

Belirlenen tüm lokasyonlara ait ortalama çevresel izlem sonuçları Çizelge 5.16’da özetlenmiştir. Ortalama çevresel izlem sonucu 1446ng/cm²; RSD, 167.7’dir. GMP standartlarına göre temiz odalarda yapılan üretimin İSG gerekliliklerini etken madde maruziyeti bakımından tam olarak sağlayamadığı ortadadır. Havalandırma sistemi oda havasında bulunan maddeleri tam olarak vakumlayıp dışarı atamamaktadır. Bunun sebebi etken maddelerin uçucu olmaması ve havada askıda kalmayıp bir süre sonra zemin ve yüzeylerde birikmesi olabilir.

Çizelge 5.16. Belirlenen lokasyonlarda ortalama çevresel izlem sonuçları (N_L)

Örneklem lokasyonu (N _L)		Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
N ₁	Tartı	1984
N ₂	Elek	3327
N ₃	Karıştırıcı	7123
N ₄	Tablet baskı makinası	77
N ₅	Film kaplama makinası	0
N ₆	Blister paketleme makinası	0
N ₇	Temiz oda zemini – (kapıdan 50cm uzaklıkta iç kısım)	62
N ₈	Tablet basma makinası kontrol paneli	110
N ₉	Masa yüzeyi	332
Ortalama		1446
Standart sapma		2425.2
% BSS		167.7

Üretimde görev alan tüm işçilerin KKD'lerinde kontaminasyon tespit edilmiştir. Her KKD'de kontaminasyon seviyesi farklıdır. En büyük maruziyet riskini kimyasal maddeleri ekipmanlara döken ve işlemleri yürüten operatör taşımaktadır (Bkz. Çizelge 5.17).

Çizelge 5.17. Çalışanların KKD'lerinde kontaminasyon sonuçları

Örneklem noktaları		Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)		
		Operatör	Mühendis	Eczacı
1	Eldiven	5845	4784	1285
2	Kıyafet (Göğüs kısmı)	5323	3031	1095
3	Maske (filtre)	4296	1473	834

- En fazla risk altında olan çalışan, toz ile en fazla temas halinde bulunan üretim operatörüdür.
- Üretime katılan tüm personelin KKD'sinde kontaminasyon tespit edilmesi çalışma ortamında biriken etken maddenin sadece yüzeylere yapışıp kalmadığını göstermektedir.

- Üretim sonrasında KKDlerin bertaraf edilmesi konusunda İSG önlemlerine azami önem verilmelidir. Bu işlemleri yürüten temizlik personeline de etken madde maruziyeti ve korunma yöntemleri ile ilgili eğitim verilmelidir.
- Özellikle antineoplastik ve tehlikeli ilaçlar ile çalışılırken lokal havalandırmalı izolator, glove bag, çeker ocak vb. araçlar kullanılarak maruziyet riski belirli bir alanda sınırlandırılmalıdır.
- İSG kontrol hiyerarşisinde KKD kullanımının son tercih olduğu, önceliğin tehlikelerin ortadan kaldırılması ve kaynağında yok edilmesini sağlayacak yöntemlerin olduğu unutulmamalıdır.

Temizodanın bulunduğu ve çalışanların KKDlerini çıkarttıkları koridorda, zeminden alınan numunelerde de kontaminasyon tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 5.18).

Çizelge 5.18. Koridor zemininde çevresel izlem sonucu

Örneklem noktası	Aksitinib kalıntısı (ng/cm ²)
Koridor zemini- (Kapıdan 100cm uzaklık)	23

- Üretim odasının dışında bile kontaminasyon tespit edilmesinin iki nedeni olabilir. Birincisi, etken maddeyi negatif basınç bulunan üretim odasında tutamadığı veya mühendislik önlemleri ve idari yöntemlerin eksik olması, ikincisi ise temiz odaya giriş ve çıkışlarda KKD giyip çıkartmak için kullanılan giyinme odası veya antrenin bulunmamasıdır. Yapılan gözlem sonucunda çalışanın giydiği primer koruyucu giysiyi koridorda çıkarttığı görülmüştür. Bu sadece İSG açısından değil GMP açısından da uygun değildir.
- Üretim odasına giriş ve çıkışlarda kullanılacak bir giyinme odası mutlaka bulunmalı ve üretim odası dışına asla KKD ile çıkılmamalıdır. Bu konuda SOP hazırlanmalı ve uygulamalar sürekli denetlenmelidir.

Bu araştırmada Axitinib 5 mg film tablet üretimi sırasında potansiyel etken madde maruziyeti araştırılmaktadır. Üretimin toplam büyüklüğü etken madde açısından 250g ve 50000 tablettir. Sonuçlara göre, günlük maksimum alım dozunun 10mg

olduğu bu ilacın üretiminde çalışanlar en az 400 tablet üretmeyi sağlayacak 2g etken madde maruziyeti riski altındadır. Her gün farklı ilaçlar ile çalışmak ile beraber riskin adı her gün değişse de risk daima mevcuttur ve ilaç üretim çalışanları her gün bu maruziyet riski ile birlikte çalışmaya devam etmektedir.

5.4. Çevresel İzlem Sonuçlarının Biyolojik İzlem Sonuçları ile Karşılaştırılması

Tezin önceki bölümlerinde anlatıldığı üzere ilaç üretimi esnasında maruziyet limitleri ile ilgili herhangi bir standart veya kılavuz henüz bulunmamakla birlikte, çevresel izlem sonuçları ile ilaç üretimi çalışanlarının biyolojik izleminden elde edilen sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu sebeple elde edilen sonuçlar hastane ortamında yapılan araştırmalarda elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır.

Çoğunlukla hastane ve eczanelerde ve bu çalışma ortamlarında çalışan hemşireler, eczacılar ve evde bakım hizmeti çalışanları üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Sessink (2011)'in yapmış olduğu çalışmalarda çevresel izlem kontaminasyon seviyesinin 10 ng/cm² tespit edildiğinde, çalışanların idrarlarında da ilgili maddenin veya metabolitinin 2µg/24s olarak tespit edildiği görülmüştür. Prof. Sessink buradan yola çıkarak antineoplastik ilaçlar için yüzey kontaminasyonu sınır değerini 10ng/cm² olarak kabul etmiştir. Bu sınır aşıldığında çalışmaların durdurulması gerektiğini, 0.1-10ng/cm² aralığında risk olabileceği, takip edilmesi gerektiğini; 0.1ng/cm² altında ise idrarda herhangi bir tespit yapılamadığını ve güvenilir olduğunu çalışmalarında ortaya koymuştur. Benzer bir çalışmayı Schierl, 2009'da Almanya'da eczanelerde ve eczane çalışanları üzerinde yapmıştır. EBN'nin de antineoplastik ve diğer tehlikeli maddeler ile sağlıklı çalışma ortamları için önerdiği seviye 0.1ng/cm²'dir.

Bu verilere göre yapılan karşılaştırmanın sonuçları son derece çarpıcı ve trajiktir. Bununla birlikte bu değerlerin elde edildiği çalışma alanlarının ve yapılan işin dinamiklerinin ilaç üretim endüstrisi arasında maruziyet dozu, sıklığı, süresi, KKD güvenlik seviyesi vb konularda farklılıklar taşıdığı göz ardı edilmemelidir.

Bu sınır değerlerini referans olarak kabul ettiğimizde sonuçlar göstermektedir ki, ilaç sektöründe sadece GMP şartlarını sağlayacak şekilde üretim yapıldığında, üretim çalışanları büyük tehlike altındadır. Üretim alışanları için alınan önlem, risk değerlendirmesi ve kontrol hiyerarşisinde son tercih olması gereken KKD seviyesindedir. GMP gerekliliklerine göre KKD kullanımının öncelikli amacı çalışanı korumak değil ürünün kontamine olmasını engelleyerek güvenilirliğini sağlamaktır.

Unutulmamalıdır ki, ilaç üretimi tekstil, gıda vb gibi seri üretimin uygulandığı bir sektör değildir. İlaç sektöründe her gün fizikokimyasal özellikleri, farmakolojik özellikleri veya etki mekanizması birbirinden çok farklı ürünler üretilir, hatta bu aynı gün içinde bile olabilir. Bu sebeple her gün farklı bir etken maddenin yüksek dozlarına maruziyet tehlikesi söz konusudur. Ayrıca bir ilaç fabrikasının her biriminin farklı seviyelerde maruziyet riski vardır. rnek vermek gerekirse, ilaç sektörü uzun Ar-Ge faaliyetlerinin olduğu bir daldır. Bir Ar-Ge alışanı ilgili etken maddenin küçük dozlarına uzun süre maruz kalabilirken, üretim çalışanı için tek bir seferde yüksek doza maruz kalma durumu söz konusudur. Kesin olan ilaç sanayisinde çalışan pek çok çalışanın risk altında çalıştığıdır.

Yeterli önlemlerin alınmaması durumunda bu maruziyetlerin insandaki karşılığı da net olarak bilinmemekte, yeterli veri olmadığından meslek hastalığı olarak değerlendirilememekte fakat gelecekte yaşanacak hastalıklara zemin hazırlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İçinde bulunduğumuz evrende her gün yaşanan değişimin temelinde insan ve insanın değişen ihtiyaçları vardır. Her bir değişiklik farklı ihtiyaçları ortaya çıkartmakta, bir gün önce gündemde olmayan bir şey ertesi gün hayati öneme sahip olabilmektedir.

İlaç, doğumdan başlayarak ölüme kadar yaşantımızda önemli yer tutmaktadır. Değişen ihtiyaçlar, alışkanlıklar, çevre kirliliği, beslenme tarzı, yaşam standardı vb pek çok faktöre bağlı olarak hastalıklar değişmekte, buna bağlı olarak da ilaç sektörü sürekli evrilmektedir. İlaç sektörü, 2016 yılında küresel toplam reçeteli ilaç satış rakamlarının 768 milyar dolar olduğu, 2022 yılında ise 1060 milyar dolar olacağı öngörüsü ile Ar-Ge'nin çok önemli olduğu sektörler arasındadır. Söz konusu olan bu satış rakamında ilk sırayı 2016 yılında 93.7 milyar dolar olan 2022 yılında ise 192.2 milyar dolar olması öngörülen onkoloji ilaçları almaktadır (Evaluate, 2017). Özetle ilaç sanayisi sürekli büyümekte, ilk sırayı da onkoloji ilaçları almaktadır. Öngörülen bu talebi karşılamak için de ilaç üreticileri her geçen gün daha fazla ilaç üretmektedir.

Diğer sanayi dallarında olduğu gibi ilaç sanayisi de kendine özgü tehlikeler barındırmaktadır. Bu tehlikelerden bazıları sıkı GMP standartları çerçevesinde bertaraf edilebiliyorken ilaç üretiminde en büyük tehlike kaynağı olan ilaç etken maddesi ile ilgili önleyici bir çalışma yapılmamaktadır. Ayrıca ilaç satışlarındaki artış ile ilaç üretiminde çalışan işçilerin çalışma ortamlarında karşılaştıkları maruziyet riskleri de artış göstermektedir.

İlaç sektöründe İSG ile ilgili yasal düzenlemeler hali hazırda genel İSG kontrollerini sağlama düzeyindedir. Ortam ölçümleri aydınlatma, termal konfor, uçucu kimyasal maddelerin havadaki miktarı vb olarak uygulanırken etken maddenin potansiyel risklerinin araştırılmasını gerektiren bir standart veya kılavuz henüz bulunmamaktadır.

Maruziyet yolunu tespit edebilmek için öncelikli olarak numune alma stratejisinin oluşturulması gerekir. Bunun için çalışma yüzeylerinden numune alınarak sistemin en zayıf olduğu alanlar belirlenmelidir. Havadan numune alma yöntemi tercih ediliyorsa çeker ocakların üstünden ve HEPA filtrelerin hemen yanından numune

alınmalıdır. Ayrıca çalışanların solunum bölgesinden de numune alınarak kişisel maruziyet riskleri belirlenmelidir. Eğer yüzey kontaminasyon sonuçları düşük ise solunum bölgesinden numune alınmayabilir. Bununla birlikte dermal yoldan maruziyeti tespit etmek ve KKD'lerin etkinliğini değerlendirmek için eldivenlerin iç kısmı, giysiler ve maske filtrelerinin de incelenmesi gerekebilir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın ile elde edilen tüm sonuçlar çok iyi dökümana edilmeli ve sonuçlar sürekli karşılaştırılmalıdır.

Etken madde maruziyeti ile ilgili yasal düzenlemelerin hayata geçirilmemesinin/geçirelememesinin sebebi öncelikli olarak etken maddelerin keşfinden başlayarak kategorize edilmemesi, tanımlanmış mesleki maruziyet limitlerinin bulunmaması, meslek hastalıklarının ortaya çıkması ve buna bağlı olarak teşhisi için geçen sürenin uzun oluşu ve bu konuda yeterli araştırma ve veri olmamasıdır. Etken madde maruziyeti ile ilgili sanayideki düzenleyici kuruluşlarca bir zorunluluk olmamasından dolayı yeterli veri sağlanamamakta, etken maddeler sınıflandırılmamakta ve buna bağlı olarak da önlem alınamadığından risk devam etmektedir. Yaşanan maruziyetlerin neticesinde ortaya çıkabilecek meslek hastalıklarının maruziyet ile ilişkilendirilmesini sağlayacak kümülatif veriler de bulunmadığından meslek hastalığı tanısı kesin olarak konulamamakta, sektör İSG açısından “güvenli” olarak algılanmaktadır. Ayrıca üretim sırasında maruziyet riski olarak değerlendirilen kayıp, sağlanan gelirin yanına çok küçüktür. Tüm bu faktörler, ilaç üretiminde etken madde maruziyetinin, izlem ve kontrol yöntemlerinin araştırılmasının ihmal edilmesine sebep olmaktadır.

Etken madde maruziyeti ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde, ilaç etken maddelerinin veya metabolitlerinin idrarda ölçülmesini sağlayan biyolojik izlem yöntemleri maruziyet tespitinde ilk kullanılan yöntem olduğu görülmektedir. Fakat reaktif oluşu, maliyetinin yüksek olması, çalışanların vücut sıvılarını almak ve araştırma yapmak için izlenmesi gereken yasal prosedürler için uzun süre gerekmesi gibi sebeplerden dolayı bu yöntem her gün yüksek miktarlarda etken madde maruziyet riski altında çalışan ilaç üretimi çalışanları için uygulanabilir ve pratik değildir. Bu olumsuzlukları bertaraf etmek için proaktif bir yöntem olan çevresel izlem yöntemleri tercih edilmeye başlanmıştır. Çevresel izlem yöntemleri çalışma ortamındaki madde miktarını belirlemeye çalışmakla beraber maruziyetin insandaki

karşılığı hakkında kesin bir bilgi veremez. Bu yüzden çevresel izlem yöntemleri kullanılarak risk kontrol altına alınamaz ve maruziyet şüphesi doğarsa mutlaka biyolojik izlem yöntemlerine başvurulmalıdır. Etkin maddenin kategorisine göre biyolojik izlem belirli aralıklarla özellikle ilaç üretim çalışanlarına düzenli olarak uygulanmalıdır.

Bu çalışmada çevresel izlem yöntemi kullanılarak ilaç üretimi yapılan temizodalarda yüzeylerde biriken etkin madde miktarı araştırılarak potansiyel maruziyet riski araştırılmıştır. Çevresel izlem yönteminde numunelerin havadan değil de yüzeylerden toplanmasının sebebi ilaç etkin maddelerinin uçucu olmamasından dolayı havada asılı kalmamasıdır. Havadan yapılacak olan ölçüm, ölçüm zamanına göre farklılık gösterecek ve doğru sonuç vermeyecektir. İlaç üretimi çeşitli ardışık işlemlerden oluşan bir süreçtir. Her bir işlem ilaç etkin maddesinin fiziksel haline, prosese, ekipmana bağlı olarak farklı seviyelerde risk oluşturur. Bu sebeple de numune alınan zaman sonuçları birincil derecede etkileyecektir. Bu iki sebepten dolayı üretim bitiminde numuneler yüzeylerden alınarak yüzey kontaminasyonu araştırılarak toplam potansiyel maruziyet riski değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, GMP akreditasyonu olan bir tesiste bile ilaç üretiminde İSG açısından uygun olmayan yaygın bir kontaminasyon olduğunu göstermiştir. Bunu önlemek için; İSG uygulamaları, GMP gerekliliklerine entegre edilerek ayrıntılı olarak tanımlanmalı, tesisteki GMP uygulamaları ile birlikte İSG uygulamaları da denetlenmelidir.

6.1. Maruziyet Önleme Stratejisi

Farmasötik endüstride kullanılan kimyasalların insan bedenini etkileme amacından dolayı diğer kimyasallardan farklıdır. “Çalışan, herhangi bir şekilde bu kimyasala maruz kalırsa bu etkileri büyük olasılıkla kendinde görecektir” (Calhoun vd., 2011) düşüncesi ile İSG profesyonelleri etkin maddeler ile çalışırken bu tehlikeyi görmüş ve önlem alınması gerektiğine karar verip çalışmalar yapmaya başlamışlardır. Günümüzde etkin maddeler için kabul edilebilir maruziyet limitleri belirlemek mümkün olmadığından endüstriyel hijyenistler ve toksikologlar etkin maddeleri

kimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırarak tehlikeleri kontrol altına alma prensibi üzerinde çalışmaktadırlar.

Güçlü kimyasallara mesleki maruziyeti önleme stratejileri; bileşiklerin tehlikelerini değerlendirme ve tahmin etme, en yüksek riskin nasıl oluşacağını tespit etme, uygun cihaz ve ekipman ile maruziyetleri ölçümleme ve son olarak kontrol altına alma olarak sıralanabilir. Bu stratejiler keşif, ön formülasyon, ilk deneme üretimleri, pilot üretim, büyük üretim de dahil olmak üzere ilaç üretiminin tüm aşamalarında uygulanmalıdır. Bu stratejileri ilaç keşfini yapan inovatif firmada uygulanabileceği gibi jenerik firmalarda da uygulanabilir.

6.1.1. Tehlikelerin değerlendirilmesi

Yeni bir bileşik ile çalışılmaya başlandığında ilk yapılması gereken bileşik veya benzeri ile ilgili bilimsel literatür araştırması yapmaktır. Böyle bir güvenlik programına ilk kez uygulayan veya uygulamak isteyen bir şirket piyasaya satılan ilaçlar da dahil olmak üzere portföyündeki diğer bileşikler için de benzer bir araştırmaları yapmalıdır. Bu sadece çalışanlar için değil çalışma ortamındaki riskleri değerlendiren İSG profesyonelleri için de gereklidir. Mevcut ve piyasadaki ilaçlar için bu çalışma kolaylıkla yürütülebilirken, yeni bileşikler için araştırma yapmak ve veri bulmak oldukça zor olabilir.

Gerekli veri firma içinden veya yayınlanmış bilimsel makalelerden elde edilebilir. Ayrıca United States National Library of Medicine (Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi, NLM)'nde sayısız bileşik için kaliteli veri temin edilebilir. Ayrıca devletlere bağlı olmayan bağımsız kuruluş ve kişilerin makaleleri de kaynak olarak kullanılabilir. Yeni keşfedilen bileşikler için temel toksikoloji çalışmaları en yararlı bilgiyi sağlayacaktır. Bunun için FDA ve ilgili firmanın verileri kaynak olarak kullanılabilir. Yeterli veriler toplandıktan sonra İSG profesyonelleri, mesleki hijyenistler, farmakologlar, toksikologlar vb kişiler ile yapılacak değerlendirme ile bileşikler sınıflandırılır.

Tüm veriler değerlendirildikten sonra tehlikeler belirlenir ve risk değerlendirmesi için çalışmalar başlatılır.

6.1.2. Nitel risk değerlendirmesi

Bileşiklerin potansiyel tehlikeleri belirlendikten sonra mesleki toksikolojistler detaylı bir risk değerlendirmesi yapmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılırken aşığıda belirtilen faktörler göz önünde bulundurulur:

- Etken maddenin saklanma koşulları
- Etken maddenin fiziksel şekli (katı, sıvı, jel vb.)
- Etken maddenin miktarı
- Maruziyet sıklığı
- Sağlık etkileri ile ilgili eski çalışmalar
- İşyeri koşulları
- Mühendislik kontrollerinin kapsamı

Bunlara ek olarak risk değerlendirmesi acil durumlar, arıza, bakım, onarım gibi rutin olmayan işlemleri de kapsamalıdır. Etkili bir risk değerlendirmesi için başka birimlerden de temsilciler ekipte yer almalıdır.

Özellikle yüksek potensli bileşikler ile çalışılırken prosesin tüm aşamaları kapalı sistemlerde yürütülmelidir. Tartım ve üretim süresince dikey hava akışlı laminar kabinler kullanmak, tozuma sebep olan işlemlerin lokal havalandırmalı kabinlerde yapılması, vakumlu sistemler ve prosesleri kapatacak izolatörler, glove box, glove bag vb izole sistemler bunlara örnek olarak gösterilebilir. Mühendislik kontrolleri, çalışılabilir, ergonomik olarak uygun ve kullanıcı dostu olmalıdır. Operasyonlardaki çalışan girişimini en aza indirerek otomasyon sağlamak maruziyetleri de en aza indirecektir.

Potens bileşiklere maruziyeti önlemek için tüm bileşenlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Maruziyet halinde akut veya kronik hastalıklar söz konusu olabilir.

Bu çerçevede;

- Uygun iş uygulamaları kurulmalı, çalışanlar eğitilmeli ve prosedürleri uygulamaları zorunlu tutulmalıdır.

- Gerekli güvenlik önlemlerini içeren SOP'ler geliştirilmelidir. İyi iş uygulamaları oluşturulmalı, öğretilmeli ve uygulanması denetlenmelidir.
- Çalışma ortamında toz seviyesinin artmasına neden olan yerleşik ve rutin iş uygulamalarından ve üretim alanının ötesinde herhangi bir yere tehlike taşınma potansiyeline tolerans gösterilmemelidir. Tanımlanan malzeme ve personel akışları kontrol planının bir parçası olarak oluşturulmalıdır.
- Özel muhafaza ekipmanlarının kullanımı konusunda eğitim gereklidir.

Tehlikeler belirlenip risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulamaların kontrol edildiği nicel risk değerlendirmesi aşaması gelmektedir.

6.1.3. Nicel risk değerlendirmesi

Nitel risk değerlendirmesi tamamlandıktan sonra çalışmalar sırasında ortaya çıkan riskleri takip ve kontrol edilmelidir. Bu kontrolleri sağlamak için çalışma ortamından numune almak veya analiz etmek için uygun analitik metot olmayabilir. Bu durumda araştırmacı uluslar arası standartlara uygun olarak bu yöntemleri geliştirmeli veya ilgili ve akredite analitik laboratuvarlardan profesyonel yardım almalıdır.

Diğer bir önlem yöntemi de metot ve formulasyon geliştirme süresince yöntemin test edilmesidir. Farmasötik sanayide laktoz veya naproksen sodyum, daha fazla potens madde kullanılmadan sistemi kontrol etmek için kullanılabilen genel bir yöntemdir (Mehta ve Tait, 2002). Bu şekilde elde edilen veriler incelendiğinde potens bileşikler ile çalışıldığında neler ile karşılaşılabilceği tahmin edilebilmektedir. Maruziyet değerlendirme sonuçları alındıktan maruziyet riskinin ne şekilde oluştuğu belirlenebilmektedir.

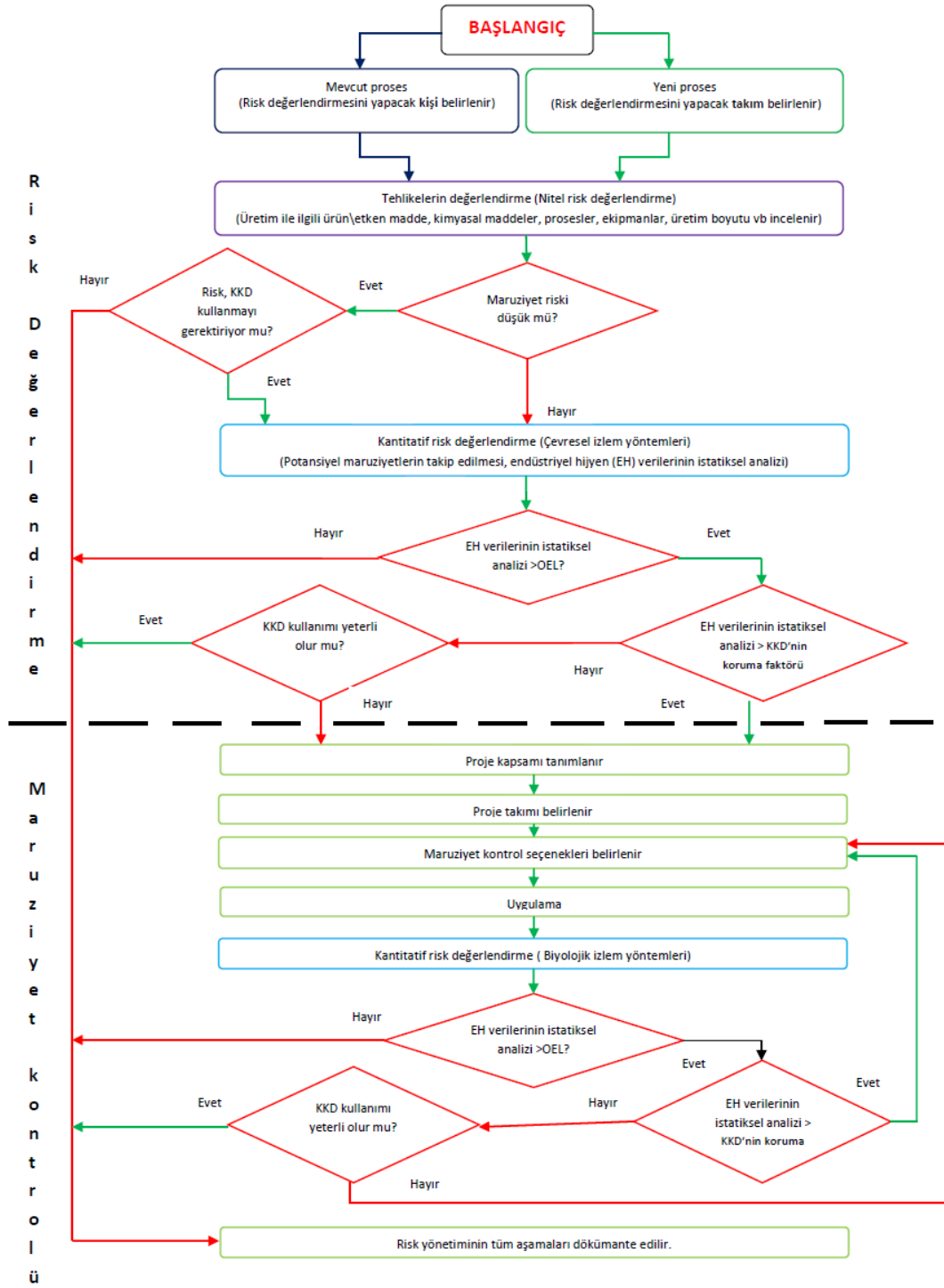
GMP gerekliliklerinin bir parçası olarak her üretim sonrasında temiz oda başka bir üretim için kullanılmadan önce temizliğinin doğrulanması gerekmektedir. Bu aşamada temizodadan tezde bahsedildiği şekilde lokasyonlar belirlenerek numune alınmalı ve analiz edilerek potansiyel risk hem mevcut üretimde bulunan çalışanlar için biyolojik izlemin gerekip gerekmediğinin tespiti, hem de sonraki üretimlerde gerekli önlemleri değerlendirebilmek için belirlenmelidir.

Yapılan tüm çalışmalara ve alınan önlemlere rağmen risk seviyesi KKD kullanımı da dahil olmak üzere hala yüksek ise biyolojik izlem de yapılarak potansiyel maruziyetlerin çalışanlar üzerindeki gerçek karşılığı araştırılmalıdır.

Elde edilen tüm sonuçlar dökümanite edilmeli, her bir ilaç\ilaç sınıfı için maruziyet limitleri oluşturabilmek için değerlendirilmeli, literatür ve uluslar arası düzenleyici kuruluşlar ile tecrübeler paylaşılmalıdır.

6.2. Maruziyet Kontrolü ve Risk Yönetimi

İlgili ilaç üretimi ve etken madde ile ilgili tüm değerlendirmelerin yapılması, tehlikelerin belirlenmesi, gerekli kontrollerin yapıp önlemlerin alınması, ortaya çıkabilecek maruziyet riskinin nitel ve nicel olarak değerlendirilmesi ile ilgili tüm süreci ifade eden akış şeması Şekil 6.1’de gösterilmektedir.



Şekil 6.1. Risk yönetimi akış şeması

6.3.Sonuç ve Öneriler

Sonuçlar ürün güvenliği için kalite ve hijyenin son derece önemli olduğu, bu yüzden GMP prosedürlerinin uygulanmak zorunda olduğu ilaç üretiminin İSG açısından

güvenilir olmadığını ve etken madde maruziyet riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sorunu aşmak için öncelikle yapılması gerekenler özet olarak aşağıda belirtilmiştir.

- Sektörde gerekliliklerinin karşılanmak zorunda olduğu ve sürekli denetlenen GMP prosedürlerinde İSG uygulamaları detaylı olarak tanımlanmalı, ürün gruplarına göre çalışmalar sırasında sağlanması gereken şartlar ve alınması gereken önlemler belirtilmelidir.
- Çalışma prosedürleri oluşturulmalı, her ilaç\ilaç grubu için nitel risk değerlendirmesi yapılmalı ve bilimsel verile dayanan limit değerleri belirlenmelidir.
- Potens bileşiklerin söz konusu olduğu üretimlerde Naproksen sodyum veya laktoz gibi maddeler ile deneme üretimi yapılarak prosesin işleyişi sırasında ortaya çıkabilecek tehlikeler önceden belirlenmelidir.
- Çalışanların, üretim öncesinde ilaç ve etken maddesinin özellikleri, tehlikeleri, alınması gereken önlemler, kullanması gereken KKD, üretim yöntemi, üretimde kullanılacak ekipmanlar vb hakkında bilgi sahibi olmaları sağlanmalı ve yazılı onayları alınmalıdır.
- Üretim sırasında üretim veya İSG ile ilgili planlanan durumların dışında beklenmedik herhangi bir şey olması durumunda mutlaka raporlanmalıdır.
- Her üretim sonrasında çevresel izlem yöntemleri kullanılarak çalışma ortamından numune alınarak analiz edilmeli ve nicel değerlendirme yapılarak kontaminasyonun derecesi tespit edilmelidir. Elde edilen veriler limit değerlerinin belirlenmesinde ve değerlendirilmesinde kullanılmalı; literatür ve düzenleyici kuruluşlar ile paylaşılmalıdır.
- Çevresel izlem yöntemleri ile elde edilen kontaminasyon sonuçlar belirlenen limitlerin üzerinde ise nicel risk değerlendirmesi ilgili kurum ve kuruluşlardan gerekli izinler alınarak biyolojik izlem yöntemleri kullanılarak yapılmalı ve çalışanların maruziyet seviyesi belirlenmelidir. Çalışanlar sonuçlar hakkında bilgilendirilmelidir. Gerekliyse bu aşamada tedavi sağlanmalıdır.

- Potansiyel etken madde maruziyeti ile ilgili tüm çalışmalar ve süreç, yıllar sonra kullanılabilecek şekilde dökümanite edilmelidir.

Bu tezde ilaç üretimi yapılan temizodalarda yüzeylerde biriken etken madde miktarı ve potansiyel etken madde maruziyet riski çevresel izlem yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. İSG profesyonellerine, endüstriyel hijyenistlere, araştırmacılara, düzenleyici otoritelere, şirket yöneticilerine vb. tehlikenin büyüklüğü hakkında fikir vererek, maruziyet riskini değerlendirmek ve yönetmek için sistematik bir yaklaşım sunarken, işyeri karakterizasyonu ve maruziyet riskinin tespit edilmesi konusunda faydalı rehberlik sunmaktadır. Küçük bir düzeyde kaynak sağlanmasını gerektirirken, etkili ve verimli maruziyet yönetimi sağlayarak etken madde maruziyeti riski değerlendirme stratejisi ve önerileri, birçok durum ve işyeri ortamı için son derece elverişlidir.

6.4. Gelecek çalışmalara öneriler

İlaç üretiminde etken madde maruziyeti ile ilgili literatürde henüz çok az araştırma vardır. Literatüre katkı sağlamak adına;

- Sektördeki uygulamalara bakıldığında havadan numune alma yöntemi üzerinde çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu sebeple maruziyet riski havadan numune alma yöntemi ile değerlendirilerek uçucu olmayan ilaç tozları için bu yöntemin etkinliği değerlendirilebilir.
- Düzenleyici kuruluşlar tarafından henüz hangi yöntemin uygulanması gerektiğine dair bir zorunluluk tanımlanmamıştır. Havadan ve yüzeylerden eş zamanlı numuneler alınarak maruziyet riski uygulanan yöntemler açısından mukayese edilebilir.
- Sağlık sistemi çalışanları üzerinde özellikle antineoplastik ve tehlikeli ilaçların biyolojik etkileri ile ilgili çalışma mevcut iken, ilaç sanayisi çalışanları için biyolojik izlem çalışmalarına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Bu sebeple maruziyetin çalışanlardaki karşılığının tespiti için biyolojik izlem çalışması yürütmek faydalı olacaktır.
- Literatür ve düzenleyici kuruluşlarda henüz çok az sayıda etken madde için mesleki maruziyet limit değeri belirlenmiştir. Herhangi bir çevresel izlem yöntemi ile biyolojik izlem eşzamanlı olarak çalışılarak tespit edilen

maruziyet riski ile çalışandaki gerçek karşılığı mukayese edilerek, hangi maruziyet riski seviyesinden başlayarak çalışanda etkilerinin tespit edilebildiği belirlenebilir. Bu şekilde mesleki maruziyet limit değerlerinin belirlenebilir.

- Çevresel izlem yöntemleri ile ilaç etken maddelerinin sınıflandırılması çalışmaları yürütülebilir.
- Literatürde henüz ortam ölçümü çalışamalarında numune alınacak lokasyon adedi ve tespiti, minimum numune adedi, izlem zamanı, süresi ve sıklığının belirlenmesi ile ilgili bir standart yoktur. Potansiyel etken madde maruziyet riskinin çalışma ortamından alınması ve numune lokasyonlarının belirlenmesi için istatistiksel yöntemler araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Acramel, A., Chouquet, T., Ple, A., Sauvageon, H., Mourah, S., Jouenne, F., Goldwirt, L., 2019. Development and validation of a LC-MS/MS quantification method of fourteen cytotoxic drugs in environmental samples. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 34(4), e8594.
- Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC), 2016. Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. Erişim tarihi: 02.05.2019. <https://apic.cefic.org/pub/APICCleaningValidationGuide-updateSeptember2016-final.pdf>.
- Agius, R., 1989. Occupational exposure limits for therapeutic substances. *Annals of Occupational Hygiene*, 33(4), 555-562.
- Affygility Solutions, 2011. Occupational exposure limits: Understanding the uncertainties. Erişim tarihi: 13.09.2019. <https://affygility.com/insights/occupational-exposure-limits-pharmaceuticals-uncertainties.html>.
- Ahuja, V., 2018. Risk assessment of pharmaceuticals. *World Journal of Pharmacology and Toxicology*, 1(1), 1-2.
- Aile Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2012. 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu. Erişim tarihi: 08.11.2019. <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin1.Asp?MevzuatKod=1.5.6331&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=6331&Tur=1&Tertip=5&No=6331>.
- Alli, B.O., 2008. Fundamental principles of occupational health and safety. International Labour Office, 118p, Geneva.
- American Society of Health System Pharmacists (ASHP), 1990. Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47(5), 1033-1049.
- Anastasi, M., Rudaz, S., Lamarie, T.Q., Odou, P., Bonnabry, P., Fleury-Souverain, S., 2015. Efficiency of two cleaning solutions for the decontamination of 10 antineoplastic agents in the biosafety cabinets of a hospital pharmacy. *Annals of Occupational Hygiene*, 59(7), 895-908.
- Anderson, R.W., Puckett, Jr W.H., Dana, W.J., Nguyen, T.V., Theiss, J.C., Matney, T.S., 1982. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 39, 1881-1887.
- Andriamanana, I., Gana, I., Duretz, B., Hulin, A., 2013. Simultaneous analysis of anticancer agents bortezomib, imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib and vandetanib in human plasma using LC/MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 926, 83-91.

- Avrupa Komisyonu, 2014. Guidance on the protection of the health and safety of workers from the potential risks related to nanomaterials at work. Erişim tarihi: 16.01.2020. <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=13087&langId=en%20>.
- Baker, C.C., Russell, R.A., Roder, D.M., Esterman. A.J., 1986. A nine year retrospective mortality study of workers in a British pharmaceutical company. *Journal of Society of Occupational Medicine*, 36, 95-98.
- Bayhan, A., Burgaz, S., Karakaya, A.E., 1987. Urinary thioether excretion in nurses at an oncologic department. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 12, 303-306.
- Berruyer, M., Tanguay, C., Caron, N.J., Lefebvre, M., Bussi res, J.F., 2015. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: A 2013 follow-up study. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(2), 87-94.
- Bilge, M., 2011. Temiz oda teknolojisi ile ilaç endüstrisinde temiz oda uygulamaları. Türkiye Makine Mühendisleri Odası Birliği, Tesisat Mühendisliği, 28. Erişim tarihi: 03.11.2019. https://www.mmo.org.tr/sites/default/files/8b1fbe7f16e4ae3_ek.pdf.
- Bilge, M. ve Bilge, D., 2001. Temiz oda tasarım kriterleri ve testleri. Türk Tesisat Mühendisleri Derneği. Erişim tarihi: 05.06.2019. <https://www.ttmd.org.tr/PdfDosyaları/TTMD-Dergisi-13.pdf>
- Bouchet, S., Chauzit, E., Ducint, D., Castaing, N., Canal-Raffin, M., Moore, N., Titier, K., Molimard, M., 2011. Simultaneous determination of nine tyrosine kinase inhibitors by 96-well solid-phase extraction and ultra performance LC/MS-MS. *Clinica Chimica Acta*, 412(11-12), 1060-1067.
- Buhsnure, O.G., Dongare, R.B., Gholve, S.B., Giram, P.S., 2018. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. *Journal of Pharmacy Research*, 12(3), 357-369.
- Burgaz, S., Karahalil, B., Bayrak, P., Taşkın, L., Yavuzaslan, F., B kesoy, 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 Reseaech/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 439(1), 97-104.
- Bureau of Labor Statistics (BLS), 2011. Occupational Employment Statistics. Erişim tarihi: 03.02.2017. www.bls.gov/oes.
- Burton, D., Shmunes, E., 1973. Health Hazard Evaluation Report 71-9-50. U.S. Department of Health, Education, and Welfare NIOSH, Cincinnati, Ohio.

- Calhoun, D., Coler, A., Nieusma, J., 2011. Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds. *Toxicology Mechanism and Methods*, 21(2), 93-96.
- Cherrie, J.W., Schneider, T., Spankie, S., Quinn, M., 1996. A new method for structured, subjective assessments of past concentration. *Annals of Occupational Hygiene*, 3, 75-83.
- Cherrie, J.W., Gillies, A.T., Sleetuwenhoek, A., Vantongerren, M., McDonnell, P., Coggins, M., Bailey, S.R., 2009. Modelling exposure to pharmaceutical agents. *Inhaled Particles X, Journal of Physics: Conference Series* 151, Manchester, 23-25 Eylül 2008.
- Chu, W.C., Hon, C.Y., Danyluk, Q., Chua, P.P., Astrakianakis, G., 2012. Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post- cleaning. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 18(1), 46-51.
- Dal Bello, F., Santoro, V., Scarpino, V., Martano, C., Aigotti, R., Chiappa, A., Davolib, E., Medanaa, C., 2016. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMS to monitor occupational exposure. *Drug Testing and Analysis*, 8, 730-737.
- Dankovic, D.A., Naumann, B.D., Maier, A., Dourson, M.L., Levy, L.S., 2015. The scientific basis of uncertainty factors used in setting occupational exposure limits. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12, 55-68.
- Demirel, Ö., 1999. İlaç Sanayinde Temiz Oda Dizaynı ve Temiz Oda Sınıfı ile Mikroorganizma Sayısı Arasındaki İlişkiler, IV. Ulusal Tesisat Mühendisliği Kongresi, İzmir, 4-7 Kasım 1999, 785-800.
- Deveau, M., Chen, C.P., Johanson, G., Krewski, D., Maier, A., Niven, K.J., Ripple, S., Schulte, P.A., Silk, J., Urbanus, J.H., Zalk, D.M., Niemeier, R.W., 2015. The Global Landscape of Occupational Exposure Limits—Implementation of Harmonization Principles to Guide Limit Selection. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12, 127-144.
- Dolan, D.G., Youk, A.O., Marsh, G.M., Buchanich, J.M., 2004. A 50-year historical cohort mortality study of workers in a pharmaceutical plant. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46, 161-166.
- Dotson, G.S., Maier, A., Siegel, P.D., Anderson, S.E., Green, B.J., Stefaniak, A.B., Codispoti, C.D., Kimber, I., 2015. Setting Occupational Exposure Limits for Chemical Allergens—Understanding the Challenges. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12, 82-98.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2012. Environmental monitoring of cleanrooms in vaccine manufacturing facilities. Erişim tarihi: 05.12.2019. https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/env_monitoring_cleanrooms_final.pdf.

- Edling, C., Friis, L., Mikoczy, Z., Hagmar, L., Lindfors, P., 1995. Cancer incidence among pharmaceutical workers. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, 21, 116-123.
- Environmental Protection Agency (EPA), 2015. Toxic Substances Control Act (TSCA) Chemical Substance Inventory. Erişim tarihi: 16.03.2020. <https://www.epa.gov/tsca-inventory>.
- European Biosafety Network (EBN), 2016. European Policy Recommendations. Erişim tarihi: 30.05.2018. http://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf.
- European Chemicals Agency (ECHA), 2020. Summary of Classification and Labelling of Axitinib. Erişim tarihi: 21.05.2020. <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/171215>.
- European Pharmacopeia (EP), 2008. Ph. Eur. Chapter 2.9.40. Uniformity of dosage units. Erişim tarihi: 05.12.2019. <http://www.uspbpep.com/ep50/2.9.40%20Uniformity%20of%20dosage%20units.pdf>.
- Evaluate Pharma, 2017. World Preview 2017, Outlook to 2022. Erişim tarihi: 15.12.2019. <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>.
- Fenske, R.A., 1993. Dermal exposure assessment techniques. *Annals of Occupational Hygiene*, 37, 687-706.
- Fleury-Souverain, S., Mattiuzzo, M., Mehl, F., 2015. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 22, 333-341.
- Florida, L., Pietropaolo, A.M., Tavazzani, M., Rubino, F.M., Colombi, A., 1998. Measurement of surface contamination from nucleoside analogue antineoplastic drugs by high-performance liquid chromatography in occupational hygiene studies of oncologic hospital departments. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 724(3), 325-334.
- Food and Drug Administration (FDA), 1993. Guide to inspections validation of cleaning processes. Erişim tarihi: 13.05.2019. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/validation-cleaning-processes-793>.
- Food and Drug Administration (FDA), 2004. Guidelines on sterile drug products produced by aseptic processing – Current good manufacturing practice. Erişim tarihi: 25.02.2018. <https://www.fda.gov/regulatory->

information/search-fda-guidance-documents/sterile-drug-products-produced-aseptic-processing-current-good-manufacturing-practice.

Food and Drug Administration (FDA), 2012. Highlights of prescribing information, INLYTA® (axitinib) tablets for oral administration. Erişim tarihi: 02.05.2019.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf.

Food and Drug Administration (FDA), Erişim tarihi: 09.05.2019. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

Food and Drug Administration (FDA), Erişim tarihi: 29.02.2020. Drugs@FDA Glossary.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=glossary.page>.

Fransman. W., Kager. H., Meijster. T., Heederik. D., Kromhout. H., Portengen. L., Blaauboer. B., 2014. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in the Netherlands: Quantitative assessment of the risk. *Annals of Occupational Hygiene*, 58(3), 271-282.

Gathuru, I., Buchanich, J., Marsh, G., Dolan, D., 2015. Health hazards in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*, 4(3).

Götze, L., Hegele, A., Metzelder, S.K., Renz, H., Nockher, A. A., 2012. Development and clinical application of a LC-MS/MS method for simultaneous determination of various tyrosine kinase inhibitors in human plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413, 143-149.

Hall, N.E., Rosenman K.D., 1991. Cancer by industry: Analysis of a population based cancer registry with an emphasis on blue-collarworkers. *American Journal of Industrial Medicine*, 19, 145-159.

Harrington, J.M., Rivera, R.O., Lowry, L.K., 1978. Occupational exposure to synthetic estrogens: The need to establish safety standards. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 39, 139-143.

Harrington, J.M., Goldblatt, P., 1986. Census based mortality study of pharmaceutical industry workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 43, 206-211.

Harrington, J.M., Gill, F.S., Aw, T.C., Gardiner, K, 1998. *Occupational Health*, 4th Edition.

Hensen, J., Olsen, JH., Larsen, A.I., 1994. Cancer morbidity among employees in a Danish pharmaceutical plant. *International Journal of Epidemiology*, 23, 891-898.

- Hedmer, M., Tinnerberg, H., Axmon, A., Jönsson, B.A.G., 2008. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in Swedish hospital. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81(7), 899-911.
- Hedmer, M., Wohlfart, G., 2012. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *Journal of Environmental Monitoring*, 14, 1968.
- Hedmer, M., Ludvigsson, L., Isaxon, C., Nilson, P.T., Skaug, V., Bohgard, M., Pagels, J.H., Messing, M.E., Tinnerberg, H., 2015. Detection of multi-walled carbon nanotubes and carbon nanodiscs on workplace surfaces at a small-scale producer. *Annals of Occupational Hygiene*, 59(7), 836-852.
- Heinemann, K., Willich, S.N., Heinemann, L.A., DoMinh, T., Mahner, M., 2000. Occupational exposure and liver cancer in women: Results of the multicentre International liver tumour study. *Occupational Medicine*, 50, 422-429.
- Heron, R.J.L., Pickering, F.C., 2003. Health affects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occupational Medicine*, 53(6), 357-362.
- Hon, C.Y., Teschke, K., Chu, W., Demers, P., Venners, S., 2013. Antineoplastic drug contamination of surfaces throughout the hospital medication system in Canadian hospitals. *Journal of Occupational Environmental Hygiene*, 10(7), 374-383.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to human. Erişim tarihi: 30.10.2019. <https://publications.iarc.fr/118>.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2000. Q7, Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients. Erişim tarihi: 21.01.2018. https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf.
- International Labour Organisation (ILO), Erişim tarihi: 29.03.2018. World Statistics. http://www.ilo.org/moscow/areas-of-work/occupational-safety-and-health/WCMS_249278/lang--en/index.htm.
- International Occupational Hygiene Association (IOHA), 2014. Occupational hygiene in pharmaceutical industry. Erişim tarihi: 08.11.2019. http://www.ohlearning.com/community/files/Chapter_2_Occupational_Hygiene_in_the_Pharmaceutical_Industry_May_30_2014_clean.doc.
- International Organization for Standardization (ISO), 2015. ISO 14644-1: 2015, Temiz odalar ve bunlarla ilgili kontrollü ortamlar. Erişim tarihi: 05.12.2019. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:en>.

- İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGGM), 2020. İstatistiklerle Türkiye'nin İSG görünümü. Erişim tarihi: 09.12.2020. <https://www.detam.com.tr/wp-content/uploads/2020/10/Istatistiklerle-Turkiyenin-ISG-Gorunumu.pdf>.
- Jandard, C., Hemming, H., Prause, M., Sehner, C., Schwind, M., Abromovitz, M., Barle, E.L, 2018. Applicability of surface sampling and calculation of surface limits for pharmaceutical drug substances for occupational health purposes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 434-411.
- Kanjiyangat, V., Hareendran, M., 2017. Engineering intervention to reduce API dust exposure during milling operation, *Journal of Chemical Health and Safety*. Erişim tarihi: 03.03.2020. https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/54818844/1-s2.0-S1871553217300646-main.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DEngineering_intervention_to_reduce_API_d.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20200303%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200303T123100Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=29066998270ec872b390e982f79a93b991928e9bac971fa05a3c24a7e46bcb76.
- Kiffmeyer, T.K., Kube, C., Opiolka, S., Schmidt, K.G., Schöppe, G., Sessink, P.J., 2002. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharmac J*, 268, 331–7.
- Kimmel, T., Sussman, R., Ku, R., Ader, A., 2011. Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances. *Journal of ASTM International*, 8(8).
- Kitain, M., 2010. Cleanrooms in pharmaceutical production. Mikkeli University, Building Services Engineering, Dok. tezi, 39p, Finlandiya.
- Koller, M., Böhlandt, A., Haberl, C., Nowak, D., Schierl, R., 2018, Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicology Letters*, 298, 158-163.
- Konate, A., Poupon, J., Villa, A., Garnier, R., Hasni-Pichard, H., Mezzaroba, D., Fernandez, G., Pocard, M., 2011. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *Journal of Surgical Oncology*, 103(1), 6-9.
- Kopp, B., Schierl, R., Nowak, D., 2013. Evaluation of work practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology healthcare settings. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 86(1), 47-55.

- Kromhout, H., Symanski, E., Rappaport, M., 1993. A comprehensive evaluation of within-and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Annals of Occupational Hygiene*, 37(3), 253-270.
- Marie, P., Christophe, C., Manin, R., Marc, M., Charleric, B., Patrice, V., 2017. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environmental Monitoring Assessment*, 189(2), 52.
- Marsh, G.M., Youk, A.O., Esmen, N.A., Buchanich, J.M., 2005. Mortality patterns among workers in a US pharmaceutical production plant. *Annals of Epidemiology*, 15, 112-122.
- Mathias, P.I., Connor, T.H., B'Hymer, C., 2017. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of healthcare workers. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 1060, 316–324.
- McDevitt J., Lees P., McDiarmid M., 1993. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic drugs. *Journal of Occupational Medicine*, 36, 57–60.
- McDiarmid, M.A., Oliver, M.S., Roth, T.S., 2010. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(10), 1028-1034.
- Mehta, T., Mehta, M., Tait, K., 2002. Validation of dust control efficiency using lactose as a surrogate at a pharmaceutical company in India. Erişim tarihi: 21.12.2017.
https://www.researchgate.net/publication/269119686_144_Validation_of_Dust_Control_Efficiency_Using_Lactose_as_a_Surrogate_at_a_Pharmaceutical_Company_in_India.
- Merienne, C., Rousset, M., Ducint, D., Castaing, N., Titier, K., Molimard, M., Bouchet, S., 2018. High throughput routine determination of 17 tyrosine kinaseinhibitors by LC–MS/MS. *Journal of Pharmaceuitical and Biomedical Analysis*, 150, 112-120.
- Moretti, M., Bonfiglio, R., Feretti, D., Pavaneflo, S., Mussi, F., Grollino, M.G., Villarini, M., Barbieri, A., Ceretti, E., Carrieri, M., Buschini, A., Appolloni, M., Dominici, L., Sabatini, L., Gelatti, U., Bartolucci, G.B., Poli, P., Stronati, L., Mastrangelo, G., Monarco, S., 2011. A study protocol fort he evaluation of occupational mutagenic\carcinogenic risks in subjects exposed to antineoplastic drugs: a multicentric project. *BMC Public Health* 11, 195.
- Nadaw, S., Hanser, O., Kenepekian, V., Vidal, M., Melczer, M., Remy, A., Robert, A., Bakrin, N., 2018. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. *Biomonitoring and surface contamination. Toxicology Letters*, 298, 171-176.
- Naito, T., Osawa, T., Suzuki, N., Goto, T., Takada, A., Nakamichi, H., Onuki, Y., Imai, K., Nakanishi, K., Kawakami, J., 2012. Comparison of contamination

levels on the exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 35(11), 2043-2049.

National Center for Biotechnology Information (NCBI), Erişim tarihi: 04.03.2019. Axitinib compound summary, PubChem Compound Database CID=6450551. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6450551>.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2004. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Erişim tarihi: 14.05.2019. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/nioshpubs.html>.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2015. Hierarchy of controls. Erişim tarihi: 13.01.2020. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-102/pdfs/2014-102.pdf>.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2016. List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Erişim tarihi: 13.05.2019. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2017. Occupational exposure banding process: Guidance for the evaluation of chemical hazards. Erişim tarihi: 05.11.2019. https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket290/pdfs/CLEAN-CIB-NIOSH-OEBProcess-GuidancefortheEvaluationofChemicalHazards_3.8.17.pdf.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2019. Occupational exposure banding process for chemical risk management. Erişim tarihi: 18.03.2020. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2019-132/pdfs/2019-132.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2019132>.

Naumann, N., Sar-Gent, E., Starkman, B., Fraser, W., Becker, G., Kirk, D., 1996. Performance based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. American Industrial Hygiene Association Journal, 57, 33-42.

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Erişim tarihi: 08.11.2019. Definition of industrial hygiene. https://www.osha.gov/dte/library/industrial_hygiene/industrial_hygiene.pdf.

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Erişim tarihi: 17.11.2019. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html.

Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 2021a. Erişim tarihi: 25.01.2021. 1910.134 – Respiratory Protection. <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.134>.

- Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 2021b. Erişim tarihi: 25.01.2021. Regulations (Standards - 29 CFR). https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910#1910_Subpart_Z.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 2021c. Erişim tarihi: 25.01.2021. Hazardous drugs. <https://www.osha.gov/hazardous-drugs/standards>.
- Odraska, P., Dolezalova, L., Kuta, J., Oravec, M., Piler, P., Blaha, L., 2013. Evaluation of the efficiency of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Annals of Occupational Hygiene*, 57(2), 240-250.
- Odraska, P., Dolezalova, L., Kuta, J., Oravec, M., Piler, P., Synek, S., Blaha, L., 2014. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 69(3), 148-158.
- Osawa, T., Naito, T., Suzuki, N., Imai, K., Nakanishi, K., Kawakami, J., 2011. Validated method using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry for the determination of contamination of the exterior surface of vials containing platinum anticancer drugs. *Talanta*, 85(3), 1614-1620.
- Pałaszewska-Tkacz, A., Czerczak, S., Konieczko, K., Kupczewska-Dobacka, M., 2019. Cytostatics as hazardous chemicals in healthcare workers' environment. *Int J Occup Med Env Health*, 32(2), 141-59.
- Paustenbach DJ (Ed.), 2002. Human and ecological risk assessment: Theory and practice. John Wiley & Sons Inc. Publication, 650-656, New York.
- Pfizer, 2018. Safety data sheet. Erişim tarihi: 13.11.2019. https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/INLYTA_%28Axitinib%29_FC-Tablets_7-Feb-2018_0.pdf.
- Pfizer, 2019. PFE Earnings Press Release & Financial Tables. Erişim tarihi: 06.12.2019. https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/Quarterly/2018/q4/Q4-2018-PFE-Earnings-Release.pdf.
- Poupeau, C., Tanguay, C., Caron, N.J., Bussières, J.F., 2016. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 24(1), 9-17.
- Power L., Coyne J., 2018. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(24), 1996-2031.

- Rao, T.V., Guruswamy, T., Khawas, B.H., 2003. Occupational health status of workers exposed to female hormones in a pharmaceutical plant. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 7, 17-22.
- Romer, T., 2003. Containment of potent compounds at Bristol-Myers Squibb: an overview. Presentation for the International Society of Pharmaceutical Engineers Chapter on September 10, 2003. Erişim tarihi: 05.03.2018. https://ispe.org/search?search_api_fulltext=Containment%20of%20potent%20compounds%20at%20Bristol-Myers%20Squibb%3A%20an%20overview&f%5B0%5D=content_type%3Aproduct&f%5B1%5D=content_type%3Atraining_courses.
- Sandle, T., 2019. Designing and Implementing an Environmental Monitoring Program. *Biocontamination Control for Pharmaceuticals and Healthcare*, Chapter 10, 159-178.
- Sargent, E., Faria, E., Pfister, T., Sussman, R., 2013. Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of pharmaceutical products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65, 242–250.
- Scarselli, A., Corfiati, M., Di Marzio, D., Marinaccio, M., Lavicoli, S., 2018. Gender differences in occupational exposure to carcinogens among Italian workers. *BMC Public Health*, 18(1), 413.
- Schenk, K.E., Schierl, R., Angele, M., Burkhart-Reichl, A., Glockzin, G., Novotny, A., Nowak, D., 2016. Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(6), 765-773.
- Schierl, R., Böhlandt, A., Nowak, D., 2009. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Annals of Occupational Hygiene*, 53(7), 703-711.
- Scott, A.J., 2003. Occupational Health in Pharmaceutical Industry: An overview. *Occupational Medicine*, 53, 354-356.
- Sigma-Aldrich, 2020. Safety Data Sheet of Axitinib. Erişim tarihi: 23.05.2020. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0193?lang=en®ion=GB>.
- Selvan, K.E., Sen, D., 2019. Estimating functional reach envelopes for standing postures using digital human model. *Theoretical Issues in Ergonomics Sciences*, 21(2), 153-182.
- Sessink, P.J.M., Anzion, R., Van den Broek, P., Bos, R.P., 1992. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition and the European Society of Clinical Pharmacy*, 14, 16–22.

- Sessink, P.J.M., Scholtes, M.M., Anzion, R.B.M., Bos, P., 1993. Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography-massspectrometry. *Journal of Chromatography A*, 616(2), 333-337.
- Sessink, P.J.M., 1996. Monitoring of occupational exposure to antineoplastic agents. Catholic University Nijmegen, Faculty of Medical Sciences, Department of Toxicology. Dok.Tezi, 26, 149p, Wijchen, Hollanda.
- Sessink, P.J.M., Bos, R.P., 1999. Drugs hazardous to health careworkers. *Drug Safety*, 20(4), 347-359.
- Sessink, P.J.M., 2011. Environmental contamination with cytotoxic drugs: past, present and future. Safety considerations in oncology pharmacy. Erişim tarihi: 05.12.2017. <https://pdfs.semanticscholar.org/8652/4d606dbd8e116ca2c26b1ec70d3f81cfe272.pdf>.
- Sessink, P.J.M., 2017. Cytotoxic exposure management study day keynote. Erişim tarihi: 05.03.2018. <https://www.youtube.com/watch?v=fdADB2juJ1U>.
- Shifflet, M.J., Shapiro M., 2002. Development of analytical methods to accurately and precisely determine residual active pharmaceutical ingredients and cleaning agents on Pharmaceutical Surfaces. *American Pharmaceutical Review*, Winter, (4) 35–39.
- Silva, J., 2018. Cytotoxic-drugs handling in hospitals: Impact of contamination at occupational environments. Universidade do Minho, Escola de Engenharia, Dr. Tezi, 70-76p, Braga, Portekiz.
- Skov, T., Lynge, E., Maarup, B., 1992. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *British Journal of Industrial Medicine*, 49, 855-861.
- Sottani, C., Porro, B., Comelli, M., Imbriani, M., Minola, C., 2010. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *Journal of Chromatography B*, 878, 2593-2605.
- Sperry, J.B., 2014. Pfizer's strategy for the develop and manufacture of linker-payloads in antibody-drug conjugates. HPAPI Development&Manufacturing Summit 2014. Erişim tarihi: 14.11.2019. <https://www.slideshare.net/WorldADC/0940-sperry-hpapi-summit-2014-v3>.
- Stanard, B., 2015. Mechanism-based thresholds of toxicological concern (ttc) for developmental and reproductive toxicity of anticancer compounds. Colorado State University, Dok. Tezi, 85p, Colorado.
- Sutton, S., 2010. The Environmental Monitoring Program in a GMP Environment. *Journal of GXP Compliance*; 14(3).

- Tait, K., 1998. Pharmaceutical Industry. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, 79.2-79.19, Cenevre.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.L., Hemminki, K., 1986. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 43, 199-205.
- Teichmann, R.F., Flemming-Fallon, L., Brandt-Rauf, P.W., 1989. Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *Journal of Society of Occupational Medicine*, 38, 55-57.
- Thomas, T.L., Decoufle, P., 1979. Mortality among workers employed in the pharmaceutical industry: a preliminary investigation. *Journal of Occupational Medicine*, 21(9), 619-623.
- Thomas, J.A., 2000. A cleaning validation master plan for oral solid dose pharmaceutical manufacturing equipment. *Journal of Validation Technology*, 6(2), 522-530.
- Tomei, F., Iavicoli, S., Iavicoli, A., Papaleo, B., Baccolo, T.P., 1995. Liver damage in pharmaceutical industry workers. *Archives of Environmental Health*, 50, 293-297.
- Turci, R., Sottani, C., Spagnoli, G., Minoia, C., 2003. Biological and environmental monitoring of hospital personel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *Journal of Chromatography B Biomedical Science and Applications*, 789(2), 169-209.
- Turshen, M., 1978. Hazards in the pharmaceutical industry. Erişim tarihi: 02.08.2018. www.webshells.com/ocaw/txts/doc999901.htm.
- United States Pharmacopeia, 2018. USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings. Erişim tarihi: 08.05.2019. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>.
- Viegas, S., Padua, M., Veiga, A.C., Carolino, E., Gomes, M., 2014. Antineoplastic drugs contamination of workplace surfaces in two Portuguese hospitals. *Environmental Monitoring Assessment*, 186, 7807-7818.
- Viegas, S., 2018. The relevance of surfaces contamination assessment in occupational hygiene interventions in case of exposure to chemicals, 6th International Symposium on Occupation Safety and Hygiene, 26-27 Mart, 2018, 8, Guimarães, Portekiz.
- Viegas, S., Oliveira, A.C., Carolino, E., Pádua, M., 2018. Occupational exposure to cytotoxic drugs: the importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 69(3), 238-249.

- Villarini, M., Dominici, K., Piccinini, R., Fatigoni, C., Ambrogi, M., Curti, G., Morucci, P., Muzi, G., Monarca, S., Moretti, M., 2011. Assessment of primary oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*, 26(3), 359-369.
- Vyas, N., Turner, A., Clark, J.M., Sewel, G.J., 2016. Avaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 22(1), 10-19.
- Watrous, R.M., 1947. Health hazards of the pharmaceutical industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 4, 111.
- Youk, A.O., Buchanich, J.M., Marsh, G.M., Cunningham, M., Esmen, N.A., 2009. Pharmaceutical production workers and the risks of mortality from respiratory system cancer and lymphatic and hematopoietic tissu ecancers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51, 903-915.
- Zaebest, D., 1998. Effects of Synthetic Oestrogens on Pharmaceutical Workers: A United States Example. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 79.9-79.10, Cenevre.
- Ziegler, E., Mason, H.J., Baxter, P.J., 2002. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 608-612.

EKLER

EK A.Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Pfizer)



SAFETY DATA SHEET

Revision date: 07-Feb-2018

Version: 3.1

Page 1 of 9

1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND THE COMPANY/UNDERTAKING

Product Identifier

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets

Trade Name: INLYTA
Chemical Family: Not determined

Relevant Identified Uses of the Substance or Mixture and Uses Advised Against
Intended Use: Pharmaceutical product used as antineoplastic

Details of the Supplier of the Safety Data Sheet

Pfizer Inc
Pfizer Pharmaceuticals Group
235 East 42nd Street
New York, New York 10017
1-800-879-3477

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
United Kingdom
+00 44 (0)1304 616161

Emergency telephone number:
CHEMTREC (24 hours): 1-800-424-9300
Contact E-Mail: pfizer-MSDS@pfizer.com

Emergency telephone number:
International CHEMTREC (24 hours): +1-703-527-3887

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Classification of the Substance or Mixture

GHS - Classification

Germ Cell Mutagenicity: Category 2
Reproductive Toxicity: Category 2
Specific target organ systemic toxicity (repeated exposure): Category 2

Label Elements

Signal Word: Warning
Hazard Statements: H373 - May cause damage to organs through prolonged or repeated exposure
H341 - Suspected of causing genetic defects
H361fd - Suspected of damaging fertility. Suspected of damaging the unborn child.

Precautionary Statements: P260 - Do not breathe dust/fume/gas/mist/vapors/spray
P314 - Get medical attention/advice if you feel unwell
P202 - Do not handle until all safety precautions have been read and understood
P281 - Use personal protective equipment as required
P308 + P313 - IF exposed or concerned: Get medical attention/advice
P405 - Store locked up

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 2 of 9
Version: 3.1

**Other Hazards**

An Occupational Exposure Value has been established for one or more of the ingredients (see Section 8).

Note:

This document has been prepared in accordance with standards for workplace safety, which requires the inclusion of all known hazards of the product or its ingredients regardless of the potential risk. The precautionary statements and warning included may not apply in all cases. Your needs may vary depending upon the potential for exposure in your workplace.

3. COMPOSITION / INFORMATION ON INGREDIENTS**Hazardous**

Ingredient	CAS Number	EU EINECS/ELINCS List	GHS Classification	%
Axitinib	319460-85-0	Not Listed	Muta. 2 (H341) Repr. 2 (H361fd) STOT RE 2 (H373) Aquatic Acute 1 (H400) Aquatic Chronic 1 (H410)	<5
Magnesium Stearate	557-04-0	209-150-3	Not Listed	*

Ingredient	CAS Number	EU EINECS/ELINCS List	GHS Classification	%
Croscarmellose sodium	74811-65-7	Not Listed	Not Listed	*
Lactose NF, monohydrate	64044-51-5	Not Listed	Not Listed	*
Opadry II Red	Not Assigned	Not Listed	Not Listed	*
Water, purified	7732-18-5	231-791-2	Not Listed	*
Cellulose microcrystalline	9004-34-4	Not Listed	Not Listed	*

Additional Information:

* Proprietary
Ingredient(s) indicated as hazardous have been assessed under standards for workplace safety. In accordance with 29 CFR 1910.1200, the exact percentage composition of this mixture has been withheld as a trade secret.

For the full text of the CLP/GHS abbreviations mentioned in this Section, see Section 16

4. FIRST AID MEASURES**Description of First Aid Measures****Eye Contact:**

Flush with water while holding eyelids open for at least 15 minutes. Seek medical attention immediately.

Skin Contact:

Remove contaminated clothing. Flush area with large amounts of water. Use soap. Seek medical attention.

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 3 of 9
Version: 3.1

Ingestion: Never give anything by mouth to an unconscious person. Wash out mouth with water. Do not induce vomiting unless directed by medical personnel. Seek medical attention immediately.

Inhalation: Remove to fresh air and keep patient at rest. Seek medical attention immediately.

Most Important Symptoms and Effects, Both Acute and Delayed

Symptoms and Effects of Exposure: For information on potential signs and symptoms of exposure, See Section 2 - Hazards Identification and/or Section 11 - Toxicological Information.
Medical Conditions Aggravated by Exposure: None known

Indication of the Immediate Medical Attention and Special Treatment Needed

Notes to Physician: None

5. FIRE FIGHTING MEASURES

Extinguishing Media: Extinguish fires with CO₂, extinguishing powder, foam, or water.

Special Hazards Arising from the Substance or Mixture

Hazardous Combustion Products: Formation of toxic gases is possible during heating or fire.

Fire / Explosion Hazards: Fine particles (such as dust and mists) may fuel fires/explosions.

Advice for Fire-Fighters

During all firefighting activities, wear appropriate protective equipment, including self-contained breathing apparatus.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

Personal Precautions, Protective Equipment and Emergency Procedures

Personnel involved in clean-up should wear appropriate personal protective equipment (see Section 8). Minimize exposure.

Environmental Precautions

Place waste in an appropriately labeled, sealed container for disposal. Care should be taken to avoid environmental release.

Methods and Material for Containment and Cleaning Up

Measures for Cleaning / Collecting: Contain the source of spill if it is safe to do so. Collect spilled material by a method that controls dust generation. A damp cloth or a filtered vacuum should be used to clean spills of dry solids. Clean spill area thoroughly.

Additional Consideration for Large Spills: Non-essential personnel should be evacuated from affected area. Report emergency situations immediately. Cleanup operations should only be undertaken by trained personnel.

7. HANDLING AND STORAGE

Precautions for Safe Handling

Minimize dust generation and accumulation. If tablets or capsules are crushed and/or broken, avoid breathing dust and avoid contact with eyes, skin, and clothing. When handling, use appropriate personal protective equipment (see Section 8). Wash thoroughly after handling. Releases to the environment should be avoided. Review and implement appropriate technical and procedural waste water and waste disposal measures to prevent occupational exposure or environmental releases. Potential points of process emissions of this material to the atmosphere should be controlled with dust collectors, HEPA filtration systems or other equivalent controls. Refer to Section 12 - Ecological Information, for information on potential effects on the environment.

Conditions for Safe Storage, Including any Incompatibilities

Storage Conditions: Store as directed by product packaging.
Specific end use(s): Pharmaceutical product used as antineoplastic

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 4 of 9
Version: 3.1

8. EXPOSURE CONTROLS / PERSONAL PROTECTION

Control Parameters

Refer to available public information for specific member state Occupational Exposure Limits.

Axitinib

Pfizer OEL TWA-8 Hr: 10µg/m³

Magnesium Stearate

Lithuania OEL - TWA 5 mg/m³

Sweden OEL - TWAs 5 mg/m³

Exposure Controls

Engineering Controls:

Engineering controls should be used as the primary means to control exposures. General room ventilation is adequate unless the process generates dust, mist or fumes. Keep airborne contamination levels below the exposure limits listed above in this section.

Personal Protective Equipment:

Refer to applicable national standards and regulations in the selection and use of personal protective equipment (PPE). Contact your safety and health professional or safety equipment supplier for assistance in selecting the correct protective clothing/equipment based on an assessment of the workplace conditions, other chemicals used or present in the workplace and specific operational processes.

Hands:

Impervious gloves (e.g. Nitrile, etc.) are recommended if skin contact with drug product is possible and for bulk processing operations. (Protective gloves must meet the standards in accordance with EN374, ASTM F1001 or international equivalent.)

Eyes:

Wear safety glasses or goggles if eye contact is possible. (Eye protection must meet the standards in accordance with EN166, ANSI Z87.1 or international equivalent.)

Skin:

Impervious protective clothing is recommended if skin contact with drug product is possible and for bulk processing operations. (Protective clothing must meet the standards in accordance with EN13982, ANSI 103 or international equivalent.)

Respiratory protection:

Under normal conditions of use, if the applicable Occupational Exposure Limit (OEL) is exceeded, wear an appropriate respirator with a protection factor sufficient to control exposures to below the OEL (e.g. particulate respirator with a half mask, P3 filter). (Respirators must meet the standards in accordance with EN140, EN143, ASTM F2704-10 or international equivalent.)

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Physical State:

Tablets

Color:

Red

Odor:

No data available.

Odor Threshold:

No data available.

Molecular Formula:

Mixture

Molecular Weight:

Mixture

Solvent Solubility:

No data available

Water Solubility:

No data available

pH:

No data available.

Melting/Freezing Point (°C):

No data available

Boiling Point (°C):

No data available.

Partition Coefficient: (Method, pH, Endpoint, Value)

Axitinib

Predicted 7.4 Log D 3.83

Cellulose microcrystalline

No data available

Croscarmellose sodium

No data available

Lactose NF, monohydrate

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 5 of 9
Version: 3.1

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

No data available

Opadry II Red

No data available

Magnesium Stearate

No data available

Water, purified

No data available

Decomposition Temperature (°C): No data available.

Evaporation Rate (Gram/s): No data available

Vapor Pressure (kPa): No data available

Vapor Density (g/ml): No data available

Relative Density: No data available

Viscosity: No data available

Flammability:

Autoignition Temperature (Solid) (°C): No data available

Flammability (Solids): No data available

Flash Point (Liquid) (°C): No data available

Upper Explosive Limits (Liquid) (% by Vol.): No data available

Lower Explosive Limits (Liquid) (% by Vol.): No data available

10. STABILITY AND REACTIVITY

Reactivity: No data available

Chemical Stability: Stable under normal conditions of use.

Possibility of Hazardous Reactions

Oxidizing Properties: No data available

Conditions to Avoid: Fine particles (such as dust and mists) may fuel fires/explosions.

Incompatible Materials: As a precautionary measure, keep away from strong oxidizers

Hazardous Decomposition Products: No data available

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Information on Toxicological Effects

General Information: The information included in this section describes the potential hazards of the individual ingredients.

Known Clinical Effects: Based on clinical trials in humans, possible adverse effects following exposure to this compound may include: increase in blood pressure (hypertension), diarrhea, fatigue lack of appetite, nausea, vomiting, constipation, inflammation of the mouth (stomatitis), hand-foot syndrome.

Acute Toxicity: (Species, Route, End Point, Dose)

Axitinib

Mouse Oral NOAEL 2000 mg/kg

Dog Oral NOAEL > 2000mg/kg

Acute Toxicity Comments: A greater than symbol (>) indicates that the toxicity endpoint being tested was not achievable at the highest dose used in the test.

Repeated Dose Toxicity: (Duration, Species, Route, Dose, End Point, Target Organ)

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 6 of 9
Version: 3.1

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Axitinib

28 Day(s)	Mouse	Oral	10 mg/kg/day	NOAEL	Blood, Male reproductive system, Female reproductive system
28 Day(s)	Dog	Oral	10 mg/kg/day	LOAEL	Bone Marrow, Gastrointestinal system, Lymphatic system, Reproductive system
26 Week(s)	Mouse	Oral	10 mg/kg/day	LOAEL	Blood, Bone, Gastrointestinal system, Lymphatic system, Reproductive system
26 Week(s)	Dog	Oral	6 mg/kg/day	NOAEL	Gastrointestinal system, Lymphatic system
39 Week(s)	Dog	Oral	(F) 6 mg/kg/day (3 mg/kg BID)	NOAEL	None identified
39 Week(s)	Dog	Oral	(M) 3 mg/kg/day (1.5 mg/kg BID)	LOAEL	Male reproductive system

Magnesium Stearate

13 Week(s)	Rat	Oral	1092 g/kg	LOAEL	Liver
------------	-----	------	-----------	-------	-------

Reproduction & Development Toxicity: (Duration, Species, Route, Dose, End Point, Effect(s))**Axitinib**

Embryo / Fetal Development	Mouse	Oral	3 mg/kg/day (1.5 mg/kg BID)	NOAEL	Maternal toxicity
Embryo / Fetal Development	Mouse	Oral	1 mg/kg/day (0.5 mg/kg BID)	NOAEL	Developmental toxicity, Teratogenic
Fertility & Early Embryonic Development - Males	Mouse	Oral	100 mg/kg/day (50 mg/kg BID)	NOAEL	Paternal toxicity
Fertility & Early Embryonic Development - Males	Mouse	Oral	10 mg/kg/day (5 mg/kg BID)	NOAEL	Reproductive toxicity
Fertility & Early Embryonic Development-Females	Mouse	Oral	250 mg/kg/day (125 mg/kg BID)	NOAEL	Maternal Toxicity
Fertility & Embryonic Development-Females	Mouse	Oral	< 30 mg/kg/day (15 mg/kg BID)	NOAEL	Reproductive toxicity

Genetic Toxicity: (Study Type, Cell Type/Organism, Result)**Axitinib**

Bacterial Mutagenicity (Ames)	Salmonella, E. coli	Negative
In Vitro Cytogenetics	Human Lymphocytes	Negative
In Vivo Micronucleus	Mouse Bone Marrow	Positive

Carcinogen Status:

None of the components of this formulation are listed as a carcinogen by IARC, NTP or OSHA.

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Environmental Overview:

This formulation has not been tested as a whole, the following apply to component substance(s): Releases to the environment should be avoided.

Toxicity:**Aquatic Toxicity: (Species, Method, End Point, Duration, Result)****Axitinib**

<i>Skeletonema costatum</i> (Marine Diatom)	OECD	EbC50	72 Hours	> 0.043 mg/L
<i>Mysidopsis bahia</i> (Mysid Shrimp)	OPPTS	LC50	96 Hours	> 0.063 mg/L
<i>Cyprinodon variegatus</i> (Sheepshead Minnow)	OPPTS	LC50	96 Hours	> 0.055 mg/L
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (Green Alga)	OECD	EC50	72 Hours	0.9 mg/L

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 7 of 9
Version: 3.1

Bacterial Inhibition: (Inoculum, Method, End Point, Result)

Axitinib

Activated sludge OECD EC50 > 1000 mg/L

Chronic Aquatic Toxicity: (Species, Method, Duration, Endpoint, Result, Adverse Endpoint)

Axitinib

Daphnia magna (Water Flea) OECD 21 Day(s) NOEC 0.088 mg/L

Pimephales promelas (Fathead Minnow) OECD 32 Day(s) NOEC 0.0035 mg/L

Persistence and Degradability: No data available

Bio-accumulative Potential:

Partition Coefficient: (Method, pH, Endpoint, Value)

Axitinib

Predicted 7.4 Log D 3.83

Mobility in Soil: No data available

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Waste Treatment Methods:

Dispose of waste in accordance with all applicable laws and regulations. Member State specific and Community specific provisions must be considered. Considering the relevant known environmental and human health hazards of the material, review and implement appropriate technical and procedural waste water and waste disposal measures to prevent occupational exposure and environmental release. It is recommended that waste minimization be practiced. The best available technology should be utilized to prevent environmental releases. This may include destructive techniques for waste and wastewater.

14. TRANSPORT INFORMATION

The following refers to all modes of transportation unless specified below.

Not regulated for transport under USDOT, EUADR, IATA, or IMDG regulations.

15. REGULATORY INFORMATION

Safety, Health and Environmental Regulations/Legislation Specific for the Substance or Mixture

Axitinib

CERCLA/SARA 313 Emission reporting

Not Listed

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 8 of 9
Version: 3.1

15. REGULATORY INFORMATION

California Proposition 65	Not Listed
Standard for the Uniform Scheduling for Drugs and Poisons:	Schedule 4
EU EINECS/ELINCS List	Not Listed
Croscarmellose sodium	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
Australia (AICS):	Present
EU EINECS/ELINCS List	Not Listed
Lactose NF, monohydrate	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
Australia (AICS):	Present
EU EINECS/ELINCS List	Not Listed
Opadry II Red	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
EU EINECS/ELINCS List	Not Listed
Water, purified	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
Inventory - United States TSCA - Sect. 8(b)	Present
Australia (AICS):	Present
REACH - Annex IV - Exemptions from the obligations of Register:	Present
EU EINECS/ELINCS List	231-791-2
Magnesium Stearate	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
Inventory - United States TSCA - Sect. 8(b)	Present
Australia (AICS):	Present
EU EINECS/ELINCS List	209-150-3
Cellulose microcrystalline	
CERCLA/SARA 313 Emission reporting	Not Listed
California Proposition 65	Not Listed
EU EINECS/ELINCS List	Not Listed

16. OTHER INFORMATION

Text of CLP/GHS Classification abbreviations mentioned in Section 3

PZ01419

SAFETY DATA SHEET

Material Name: Axitinib Film Coated Tablets
Revision date: 07-Feb-2018

Page 9 of 9
Version: 3.1

Germ cell mutagenicity-Cat.2; H341 - Suspected of causing genetic defects
Reproductive toxicity-Cat.2; H361fd - Suspected of damaging fertility. Suspected of damaging the unborn child.
Specific target organ toxicity, repeated exposure-Cat.2; H373 - May cause damage to organs through prolonged or repeated exposure
Hazardous to the aquatic environment, acute toxicity-Cat.1; H400 - Very toxic to aquatic life
Hazardous to the aquatic environment, chronic toxicity-Cat.1; H410 - Very toxic to aquatic life with long lasting effects

Data Sources: Pfizer proprietary drug development information. Publicly available toxicity information.
Reasons for Revision: Updated Section 1 - Identification of the Substance/Preparation and the Company/Undertaking.
Updated Section 2 - Hazard Identification. Updated Section 12 - Ecological Information.
Updated Section 8 - Exposure Controls / Personal Protection.
Revision date: 07-Feb-2018
Product Stewardship Hazard Communication
Prepared by: Pfizer Global Environment, Health, and Safety Operations

Pfizer Inc believes that the information contained in this Material Safety Data Sheet is accurate, and while it is provided in good faith, it is without warranty of any kind, expressed or implied. If data for a hazard are not included in this document there is no known information at this time.

End of Safety Data Sheet

PZ01419

Şekil A.1.Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Pfizer)

EK B.Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Sigma-Aldrich)

Sigma-Aldrich®

www.sigmaaldrich.com

GÜVENLİK BİLGİ FORMU

1907/2006 No'lu Yönetmeliğe (AB) (Zararlı Maddeler ve Karışımlara İlişkin Güvenlik Bilgi Formları Hakkında Yönetmelik (R.G. 13.12.2014-29204)) göre.
Katalog/GBF No:PZ0193
aksitinib

Kaçınıcı düzenleme olduğu 8.1
Yeni düzenleme tarihi 02.04.2020
Hazırlama Tarihi 15.09.2020

BÖLÜM 1: Maddenin/karışımın ve şirketin/dağıtıcının kimliği

1.1 Ürün adı

Ürün ismi : aksitinib

Ürün Numarası /GBF No. : PZ0193

Marka : Sigma
CAS-No. : 319460-85-0

1.2 Madde veya karışımın belirlenmiş kullanımları ve tavsiye edilmeyen kullanımları

Belirlenmiş kullanımları : Laboratuvar kimyasalları, Maddelerin imalatı

1.3 Güvenlik bilgi formu tedarikçisinin bilgileri

Şirket : Sigma-Aldrich Chemie GmbH
Eschenstrasse 5
D-82024 TAUFKIRCHEN

Telefon : +49 (0)89 6513-1130
Faks : +49 (0)89 6513-1161
Elektronik posta adresi : technischerservice@merckgroup.com
Temsilci: Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş. Atatürk Mah.
Ertuğrul Gazi Sok. Metropol İstanbul Sitesi
No:2A C2 Blok K:19-20 34758 Ataşehir, İstanbul, Turkey
* Phone: +90 216 578 66 00
* Fax: +90 216 578 66 73
* www.merckgroup.com

1.4 Acil durum telefon numarası

Acil telefon : 0800 181 7059 (CHEMTREC Deutschland)
+49 (0)696 43508409 (CHEMTREC weltweit)

BÖLÜM 2: Zararlılık tanımlanması

2.1 Madde veya karışımın sınıflandırılması

(EC) 1272/2008 Sayılı Tüzüğü (AT)-R.G 11.12.2013-28848
Akut toksisite, Oral (Kategori 4), H302
Kısa süreli (akut) ocül zararlılık (Kategori 1), H400

Sigma- PZ0193
aksitinib

Sayfa 1 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

Bu bölümde adı geçen H-ifadelerinin tam metni için 16.Bölüme bakınız.

2.2 Etiket unsurları

(EC) 1272/2008 Sayılı Tüzüğü (AT)-R.G. 11.12.2013-28848

Zararlılık işaretleri



Zararlılık ifadeleri

Dikkat

Tehlike açıklama(lar)ı

H302

H400

Yutulması halinde zararlıdır.

Sucul ortamda çok toksiktir.

Önlem açıklama(lar)ı

P273

P301 + P312 + P330

Çevreye verilmesinden kaçının.

YUTULDUĞUNDA: Kendinizi iyi hissetmiyorsanız, ULUSAL ZEHİR DANIŞMA MERKEZİNİN 114 NOLU TELEFONUNU veya doktoru/hekimi arayın. Ağızınızı çalkalayın.

Ek Tehlike Açıklamaları

yok

2.3 Diğer zararlar - yok

BÖLÜM 3: Bileşimi/İçindekiler hakkında bilgi

3.1 Maddeler

Eşanlamlıları : AG-013736

Formül : C₂₂H₁₈N₄OS

Molekül ağırlığı : 386,47 g/mol

CAS-No. : 319460-85-0

Bileşeni	Sınıflandırma	Konsantrasyon
Axitinib		
	Akut Tok. 4; Sucul Akut 1; H302, H400 M-Faktörü - Sucul Akut: 10	<= 100 %

3.2 Karışımlar

Uygulanmaz

Bu bölümde adı geçen H-ifadelerinin tam metni için 16.Bölüme bakınız.

BÖLÜM 4: İlk yardım önlemleri

4.1 İlk yardım önlemlerinin açıklaması

Genel öneri

Doktora danışınız. Doktorunuza başvurduğunuzda bu güvenlik bilgi formunu gösteriniz.

Solunması halinde

Solunması halinde, kazazedeyi açık havaya çıkartınız. Solunum durmuşsa suni solunum yapınız. Doktora danışınız.

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 2 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

Deriyle teması halinde

Sabun ve bol miktarda su ile yıkayınız. Doktora danışınız.

Gözle teması halinde

Tedbir olarak gözlere su tutunuz.

Yutulması halinde

Bilinci yerinde olmayan bir kişiye asla ağız yoluyla bir şey vermeyiniz. Ağız suyla çalkalayınız. Doktora danışınız.

4.2 Akut ve sonradan görülen önemli belirtiler ve etkiler

Bilinen semptomlar ve etkileri etiket üzerinde belirtilmiştir(bak bölüm 2.2ve /veya bölüm11)

4.3 Tıbbi müdahale ve özel tedavi gereği için ilk işaretler

Uygun veri yoktur

BÖLÜM 5: Yangınla mücadele önlemleri**5.1 Yangın söndürücüler****Uygun yangın söndürücüler**

Su spreyi, alkole dayanıklı köpük, kuru kimyasal veya karbondioksit kullanınız.

5.2 Madde veya karışımdan kaynaklanan özel zararlar

Karbon oksitler, Azot oksitler (NOx), Sulfür oksitler

5.3 Yangın söndürme ekipleri için tavsiyeler

Yangın söndürmek için gerektiğinde oksijen tüplü komple maske kullanınız.

5.4 Ek bilgi

Uygun veri yoktur

BÖLÜM 6: Kaza sonucu yayılmaya karşı önlemler**6.1 Kişisel önlemler, koruyucu donanım ve acil durum prosedürleri**

Kişisel koruyucu ekipmanlarınızı kullanınız. Toz oluşmamasına dikkat ediniz. Buhar, duman veya gazını solumaktan kaçınınız. İyi bir havalandırma olduğundan emin olunuz. Personeli güvenli bir bölgeye çıkarınız. Atıkları solumayınız. Kişisel korunma için 8. bölüme bakınız.

6.2 Çevresel önlemler

Eğer güvenlik tehlikesi yok ise, daha fazla sızıntı ve dökülme olmasını önleyiniz. Kanalizasyona karışmamasına dikkat ediniz. Çevreye atılması önlenmelidir.

6.3 Muhafaza etme ve temizleme için yöntemler ve materyaller

Atıkları belli bir yerde toz yaratmadan toplayınız. Süpürünüz ve küreyiniz. Atıkları kapalı ve bu iş için uygun kapalı kaplarda saklayınız.

6.4 Diğer bölümlere atıflar

Atık bertarafı için 13. bölüme bakınız

BÖLÜM 7: Elleçleme ve depolama**7.1 Güvenli elleçleme için önlemler**

Göz ve cilt ile temasından sakının. Toz ve aerosol oluşumundan sakınınız. Toz oluşan yerlerde uygun egzoz havalandırma sistemi olmalıdır.

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 3 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

Önlemler için bakınız: bölüm 2.2.

7.2 Uyuşmazlıkları da içeren güvenli depolama için koşullar

Kabı sıkıca kapalı olarak kuru ve iyi havalandırılmış yerlerde saklayınız. Soğuk bir yerde saklayınız.

7.3 Belirli son kullanımlar

Bölüm 1.2'de tanımlanan kullanım haricinde hiçbir kullanım öngörülmemiştir.

BÖLÜM 8: Maruz kalma kontrolleri/kişisel korunma

8.1 Kontrol parametreleri

Çalışma alanı kontrol parametreleri ile bileşenler

Maruz kalma limiti bulunan hiçbir madde içermez.

8.2 Maruz kalma kontrolleri

8.2.1 Uygun mühendislik kontrolleri

Endüstriyel hijyen ve güvenlik kurallarına uygun olarak taşıyınız. Çalışmaya ara vermeden önce ve gün sonunda ellerinizi yıkayınız.

8.2.2 Kişisel koruyucu ekipmanlar

Göz/yüz koruması

EN166 formlarına uygun, yanları korunumlu emniyet gözlükleri NIOSH (US) veya EN 166 (EU) gibi standartlara uygun olarak test edilmiş ve onaylanmış göz koruma ekipmanı kullanınız.

Cildin korunması

Taşıırken eldiven takınız. Eldivenler kullanım öncesi kontrol edilmelidir. Bu ürün ile ten temasını önlemek için, doğru eldiven çıkartma yöntemi (eldivenin dış yüzeyine dokunmadan) kullanınız. Kontamine olmuş eldivenler iyi laboratuvar uygulamaları ve uygunluk kurallarına paralel olarak bertaraf edilmelidir. Ellerinizi yıkayıp kurulaıın.

Seçilen koruma eldivenleri, AB 2016/425 Yönetmeliğine ve bu yönetmelikten yola çıkılarak hazırlanan EN 374 standardına uygun olmalıdır.

Vücut korunması

Kimyasallara karşı koruyucu komple tulum, Korunma malzemelerinin türü, her iş yerine göre, tehlikeli maddenin miktarı ve konsantrasyonuna bağlı olarak belirlenmelidir.

Solunum sisteminin korunması

Rahatsız edici maruziyet için P95(US) veya P1(EU EN 143) tipi gaz maskesi kullanınız. Daha yüksek seviyeler için OV/AG/P99 (US) tipi veya ABEK P2 (EU EN 143) tipi gaz maskesi filtreleri kullanınız. NIOSH (Amerika Birleşik Devletleri) veya CEN (Avrupa Birliği) gibi ilgili cihazları ve gereçler kullanınız.

Çevresel maruziyet kontrolü

Eğer güvenlik tehlikesi yok ise, daha fazla sızıntı ve dökülme olmasını önleyiniz. Kanalizasyona karışmamasına dikkat ediniz. Çevreye atılması önlenmelidir.

BÖLÜM 9: Fiziksel ve kimyasal özellikler**9.1 Temel fiziksel ve kimyasal özellikler hakkında bilgi**

a) Görünüm	Fiziksel hali: katı
b) Koku	Uygun veri yoktur
c) Koku Eşiği	Uygun veri yoktur
d) pH	Uygun veri yoktur
e) Erime noktası/Donma noktası	Uygun veri yoktur
f) İlk kaynama noktası ve kaynama aralığı	Uygun veri yoktur
g) Parlama noktası	Uygulanmaz
h) Buharlaştırma oranı	Uygun veri yoktur
i) Alev alma sıcaklığı (katı, gaz)	Uygun veri yoktur
j) Üst/alt alev alabilirlik veya patlama sınırları	Uygun veri yoktur
k) Buhar basıncı	Uygun veri yoktur
l) Buhar yoğunluğu	Uygun veri yoktur
m) Nispi yoğunluk	Uygun veri yoktur
n) Su içinde çözünürlüğü	Uygun veri yoktur
o) Dağılım katsayısı (n- oktanol/su)	Uygun veri yoktur
p) Kendiliğinden tutuşma sıcaklığı	Uygun veri yoktur
q) Bozunma sıcaklığı	Uygun veri yoktur
r) Viskozite	Uygun veri yoktur
s) Patlayıcılık özellikleri	Uygun veri yoktur
t) Oksitleyici özellikler	Uygun veri yoktur

9.2 Diğer bilgiler

Uygun veri yoktur

BÖLÜM 10: Kararlılık ve tepkime**10.1 Tepkime**

Uygun veri yoktur

10.2 Kimyasal kararlılık

Önerilen depolama koşullarında kararlıdır.

10.3 Zararlı tepkime olasılığı

Uygun veri yoktur

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 5 min 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

10.4 Kaçınılması gereken durumlar

Uygun veri yoktur

10.5 Kaçınılması gereken maddeler

Kuvvetli oksitleyici maddeler

10.6 Zararlı bozunma ürünleri

Yangın ortamında, tehlikeli bozunma ürünleri oluşur. - Karbon oksitler, Azot oksitler (NOx), Sülfür oksitler

Diğer bozunma ürünleri - Uygun veri yoktur

Yangın sırasında bakınız: Bölüm 5

BÖLÜM 11: Toksikolojik bilgiler

11.1 Toksik etkiler hakkında bilgi

Akut toksisite

Uygun veri yoktur

Cilt aşınması/tahrişi

Uygun veri yoktur

Ciddi göz hasarı/göz tahrişi

Uygun veri yoktur

Solunum yolları veya cilt hassaslaşması

Eşey hücre mutajenitesi

Uygun veri yoktur

Kanserojenite

IARC: % 0.1 ya da daha büyük oranda bulunan bu ürünün hiçbir içeriği IARC tarafından muhtemel, olası veya onaylanmış kanserojen olarak tanımlanmamıştır.

Üreme sistemi toksisitesi

Uygun veri yoktur

Belirli Hedef Organ Toksisitesi – Tek maruz kalma

Uygun veri yoktur

Belirli Hedef Organ Toksisitesi – Tekrarlı maruz kalma

Uygun veri yoktur

Aspirasyon toksisitesi

Uygun veri yoktur

11.2 Ek Bilgi

RTECS: uygun veri yoktur

Bildiğimiz kadarıyla kimyasal, fiziksel, ve toksikolojik özellikler tamamen incelenmemiştir.

BÖLÜM 12: Ekolojik bilgiler

12.1 Toksisite

Uygun veri yoktur

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 6 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

12.2 Kalıcılık ve bozunabilirlik

Uygun veri yoktur

12.3 Biyobirikim potansiyeli

Uygun veri yoktur

12.4 Toprakta hareketlilik

Uygun veri yoktur

12.5 PBT ve vPvB değerlendirmesinin sonuçları

PBT/vPvB değerlendirmesi; kimyasal güvenlik değerlendirmesi gerekmediği/uygulanmadığı için bulunmamaktadır.

12.6 Diğer olumsuz etkiler

Sucul ortamda çok toksiktir.

Uygun veri yoktur

BÖLÜM 13: Bertaraf etme bilgileri

13.1 Atık işleme yöntemleri

Ürün

Artıkları ve tekrar kazanımı mümkün olmayan çözeltileri, bir atık firmasına vermeyi teklif ediniz. Malzemeyi yanıcı bir çözücü ile çözünüz veya böyle bir çözücü ile karıştırarak son brülör ve yıkayıcı ile teçhiz edilmiş bir kimyasal yakma fırınında yakınız. Atık maddeler, 2008/98/AT Sayılı Yönerge ve diğer ulusal ve yerel yönetmelikler doğrultusunda (Atık Yönetimi Genel Esaslarına İlişkin Yönetmelik, 05.07.2008, R.G 26927) bertaraf edilmelidir. Kimyasalları orijinal kaplarında bırakın. Başka atıklarla karıştırmayın. Temizlenmemiş kaplara ürünün kendisi gibi işlem yapın.

Kontamine ambalaj

Kullanılmamış ürün olarak imha ediniz.

BÖLÜM 14: Taşımacılık bilgileri

14.1 UN Numarası

ADR/RID: 3077

IMDG: 3077

IATA: 3077

14.2 Uygun UN taşımacılık adı

ADR/RID: ÇEVRE İÇİN TEHLİKELİ MADDE, KATİ, B.B.B. (Axitinib)

IMDG: ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, SOLID, N.O.S. (Axitinib)

IATA: Environmentally hazardous substance, solid, n.o.s. (Axitinib)

14.3 Taşımacılık zararlılık sınıf(lar)ı

ADR/RID: 9

IMDG: 9

IATA: 9

14.4 Ambalajlama grubu

ADR/RID: III

IMDG: III

IATA: III

14.5 Çevresel zararlar

ADR/RID: evet

IMDG Deniz kirleticisi: evet

IATA: evet

14.6 Kullanıcı için özel önlemler

Ek bilgi

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 7 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

EHS-Markasi (ADR 2.2.9.1.10, IMDG kodu 2.10.3) tek ambalajlar ve iç ambalajları Tehlikeli Maddeler içeren kombine ambalajların > 5 L sivilar veya >5 kg kati maddeler için gereklidir.

BÖLÜM 15: Mevzuat bilgileri

15.1 Madde veya karışıma özgü güvenlik, sağlık ve çevre mevzuatı

Bu madde güvenlik bilgi formu 1907/2006 No'lu AB Düzenlemesi gereklerine uymaktadır.

15.2 Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi

Bu ürün için bir kimyasal güvenlik değerlendirme uygulanmamıştır.

BÖLÜM 16: Diğer bilgiler

2 ve 3.böümlere dayalı H-Bildirimleri tüm metni.

H302	Yutulması halinde zararlıdır.
H400	Sucul ortamda çok toksiktir.

Ek bilgi

2020. Her hakkı saklıdır. Sigma-Aldrich Co. LLC. Şirketi, sadece kurum içi amaçlarla kullanılmak kaydıyla sınırsız sayıda baskılı çıktı şeklinde çoğaltılmasına izin vermektedir. Yukarıdaki bilgilerin doğru olduğuna inanılmakla birlikte her hususu kapsadığı iddia edilmemekte olup sadece yol gösterici olarak kullanılmaları gerekmektedir. Bu dokümanda verilen bilgiler mevcut bilgi birikimimiz ve kayıtlarımıza istinaden verilmiş olup gerekli ve uygun önlemlerin alınması kaydıyla ilgili ürün için bu bilgilerden yararlanılabilir. Burada verilen bilgiler ilgili ürünün özellikleri konusunda herhangi bir garanti verildiği şeklinde yorumlanamaz. Sigma-Aldrich Inc. ve bağlı şirketleri , ilgili ürünün taşınması, işlenmesi veya ürünle temastan kaynaklanabilecek zarar ve ziyandan sorumlu tutulamaz. Ek satış şart ve hükümlerini www.sigma-aldrich.com ve / veya faturanın ve ordinonun arkasında bulabilirsiniz.

Markalamamızı değiştirdiğimizden dolayı, bu dokümanın üstbilgi ve/veya altbilgisindeki markalama geçici bir süre için, satın alınan ürünle görsel olarak uyuşmayabilir. Bununla birlikte, dokümanda yer alan ürünle ilgili bilgilerin tümü aynı kalmakta ve sipariş edilen ürünle uyuşmaktadır. Daha fazla bilgi almak için lütfen şu adresten iletişime geçiniz: mlsbranding@sial.com.

GBF hazırlayıcısının adı: Sibel Tekiner

İletişim Bilgileri: lifescienceturkey@merckgroup.com

Yeterlilik Belge Tarihi ve Numarası: 06.08.2018 KDU-A-0-0018

Sigma- PZ0193

aksitinib

Sayfa 8 nin 8

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the US and Canada

MERCK

Şekil B.1.Aksitinib Malzeme Güvenlik Bilgi Formu (Sigma-Aldrich)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma DEMİRCAN YILDIRIM

Doğum Yeri ve Yılı : Düzce, 15/10/1984

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : fatmademircann@hotmail.com



Eğitim Durumu

Doktora : İstanbul Ticaret Üniversitesi,
Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı,
2021

Yüksek Lisans : Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi,
Sosyal Bilimleri Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, 2012

Lisans : İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Kimya Mühendisliği Bölümü, 2006

Lise : Düzce Anadolu Öğretmen Lisesi, 2001

Mesleki Deneyim

Yıltic Yıldırım Yapı Tic. Ltd. Şti.
İş Güvenliği Uzmanı 2019-Halen

Can Danışmanlık
Ortak Sağlık Güvenlik Birimi Tic. Ltd. Şti.
Şirket Sahibi, İş Güvenliği Uzmanı 2014-2019

Nobel İlaç A.Ş.,
Farmasötik Araştırma Geliştirme Merkezi
Analitik Ar-Ge Laboratuvar Şefi 2006-2013

Yayınları

Demircan Yildirim F., Ekmekci I., 2020. Exposure assessment of pharmaceutical powders based on an environmental monitoring method: A pilot study. Medycyna Pracy, 71(6), 649-663, <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00999>.