

# ANTİNEOPLASTİK MARUZİYETİNİN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

## EFFECTS OF OCCUPATIONAL ANTINEOPLASTIC EXPOSURE ON REPRODUCTIVE HEALTH OF HEALTHCARE PERSONNEL

Dr. Emre Zafer<sup>1</sup>, Dr. Selda Demircan Sezer<sup>1</sup>,  
Dr. Sümeyra Nergiz Avcıoğlu<sup>1</sup>, Dr. Sündüz Özlem Altinkaya<sup>1</sup>

### ÖZET

Hastanelerde bulunan çeşitli kimyasal ve ilaçlara maruz kalmanın personel sağlığı üzerindeki etkileri yaygın biçimde araştırılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, bu konuda yapılmış çok sayıda epidemiyolojik araştırmaların ışığında güvenli çalışma protokolleri geliştirilmiştir. Bu önlemler antineoplastiklerin yaygın olarak kullanıldığı onkoloji kliniği, klinik farmakoloji üniteleri ve ilgili sağlık personelinin de kapsamaktadır. Araştırmalar maruziyet bulgularının önlemlere rağmen devam ettiğine işaret etmektedir. Antineoplastik ilaçların elde taşınması, hazırlanması ve hatta kemoterapi alan hastaların klinik bakımı, sorumlu personelin üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Dolayısıyla ilgili birimlerde çalışan ve özellikle aktif üreme çağındaki kadın sağlık personelinin konu ile ilgili endişeleri süregelmektedir. Bu endişeler arasında düşükler ve konjenital anomaliler ilk sıraları olsa da intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum, preterm doğum gibi etkiler de bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bu nedenle hastanelerde antineoplastik ilaçlarla çalışan kadın sağlık personelinin üreme sağlığı üzerindeki olası etkilerini literatürdeki verileri gözden geçirerek netleştirmeye çalışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** Antineoplastik ajanlar, Üreme sağlığı, Sağlık personeli, Düşük.

### ABSTRACT

Occupational hazards have been studied in detail for their impact on healthcare workers in hospitals. In the light of many epidemiologic studies on the issue, standard safety protocols have been issued in developed countries. These protocols cover for places where routine antineoplastic medications are used, such as clinical pharmacology units, oncology clinics and for related healthcare personnel. Despite these precautions, studies continued to point exposure findings. Handling and preparation of antineoplastic medications or even caring of chemotherapy patients may cause adverse outcomes on reproductive health of personnel. Such a possibility is continued to generate significant concern among personnel who is working with antineoplastic medications, especially among female workers in their reproductive age. Even though these concerns are mainly for miscarriages and congenital anomalies, some studies have also suggested possible risks for stillbirth, intrauterine growth retardation, preterm delivery and infertility. Therefore we will attempt to clarify antineoplastic medications' potential toxic effects on reproductive health of related personnel by reviewing published literature.

**Keywords:** Antineoplastic agents, Reproductive health, Healthcare personnel, Abortion.

Geliş Tarihi: 10/03/2013

Kabul Tarihi: 01/02/2014

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**İletişim:** Dr. Selda Demircan Sezer

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Tel:** 0 256 444 12 56

**E-posta:** sdemircansezer@gmail.com

## GİRİŞ

Hastanelerin klinik farmakoloji ve onkoloji servislerinde çalışan sağlık personelinin maruz kaldıkları antineoplastik ajanlarla ilgili endişelerinin, sayı ve çeşitlilikteki gittikçe artan ilaçlarla orantılı olduğu söylenebilir. Bu endişeler arasında akut toksik etkileri, kanser gelişimi ve özellikle reproduktif beklentisi olan personel için üreme sağlığı konuları başta gelmektedir. Antineoplastik ilaçların büyük çoğunluğu hücre büyüme basamakları veya hücre ölümü neden olan yolaklar üzerinden etki eden ajanlardır (1). Neoplastik hücrelerin yanında sağlıklı olanların da değişen derecelerde etkilenmesi kaçınılmazdır. Antineoplastiklerin etki mekanizmaları gruplar arasında farklılık gösterse de, genellikle çalışanların maruziyet ve genotoksisite araştırmalarında seçilen ajanların başında siklofosamid gelmektedir (2-4).

Antineoplastik ilaçlarla ilgilenen sağlık personeli için güvenli çalışma standartları yaygın olarak uygulanmaya başlandıktan sonra bile maruziyetin devam ettiğini gösteren araştırmalar vardır (5). Her ne kadar antineoplastik ajanların düşük, intrauterin ölüm, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve infertilite gibi üreme sağlığı üzerindeki olası toksik etkileri konusunda çok sayıda çalışma yapılmış olsa da çalışmaların tasarımındaki hatalar nedeniyle birçoğundan anlamlı sonuçlar çıkarılmamıştır. Az sayıdaki ve göreceli olarak iyi planlanmış çalışmalar ve bunlara ait metaanalizlerle bu konuda bir miktar aydınlanma sağlanabilmektedir.

## ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARA MARUZİYET YOLLARI

Sağlık personelinin antineoplastiklere maruziyet düzeyi ve olası genotoksik etkileri üriner mutajen testleri, karyotip analizi, kardeş kromatid değişimi, mikronukleus indüksiyonu, HPRT (Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz) mutasyonları ve tiyoeter ekskresyonu gibi farklı metodlarla araştırılabilir (6). Antineoplastik ajanlara maruziyet başta dermal olmak üzere farklı yollarla gelişebilmektedir.

**Dermal Maruziyet:** Antineoplastiklerle çalışan sağlık personelinin kontaminasyonunda ana yol olarak ileri sürülmüştür (7-9). Dermal yol ile maruziyeti gösteren çalışmaların birisinde, personelin kullanılmış eldivenlerinden ve eldiven çıkartıldıktan sonra ellerin yıkanmasında kullanılmış sudan örnekler alınarak gaz kromatografi - tandem mass spektrometri yöntemiyle antineoplastik kontaminasyon oranları ölçülmüştür (7,8). Şaşırtıcı olarak kemoterapi hastalarının idrarlarının atılması gibi bazı personel görevlerinde latex ya da nitril eldivenlerin maruziyeti yeteri kadar önleyemediği ortaya konulmuştur.

**İnhalasyon Yolu:** Diğer bir yol ise inhalasyon aracılığı ile maruziyettir. Hemşire deskleri, hasta odaları, dinlenme odaları gibi uygun olmayan ortamlarda antineoplastik ilaçların hazırlanmasıyla sağlık çalışanlarının antineoplastik maruziyet riski artabilir (10). Tablet formundaki ilaçların ikiye bölünmesi veya ezilmesi, liyofilize formların süspansiyon haline getirilmesi, hızlı intravenöz bolus ve hatta normal hızdaki intravenöz infüzyonlarla bile toz ve sprey partiküller yaratılarak inhalasyonla veya mukozal temasla kontaminasyona işaret edilmiştir (4,6,11,12). Oda havasında ölçülebilir miktarda antineoplastik madde varlığının araştırıldığı bir çalışmada bu ilaçların oda ısısında bile buharlaşabileceği gösterilmiştir (13).

**Diğer Maruziyet Yolları:** İğne ve benzeri tıbbi alet batmaları veya istenmeden kontamine el ve malzemelerin ağıza dokundurulması da diğer olası maruziyet yollarıdır (6).

## İŞYERİ ANTİNEOPLASTİK MARUZİYETİNİN AZALTILMASI İÇİN ÖNERİLER

Birçok ulusal ve uluslararası bilimsel dernek, antineoplastik ilaçları bulduran birimler ve kemoterapi işlemini yürüten sağlık personeli için protokoller yayımlamış ve bazı önlemlerin uygulamaya konmasına aracılık etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki İş Güvenliği ve Sağlık İdaresi Birimi (OSHA), Onkoloji Hemşireliği Derneği (ONS), Amerikan Hastane Farmakologları Derneği (ASHP) gibi bazı kuruluşlar ilk kapsamlı rehberlerini yaklaşık 30 yıl önce yayımlamışlardır (14-16). Ancak maruziyetin devam ettiğini düşündüren çalışmalar nedeniyle bu önerilerde de düzenlemeler devam etmiştir (6). OSHA'nın önerileri 1995 yılında güncellenmiştir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nin Hastalıkları Önleme ve Korunma (CDC) kuruluşuna bağlı İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Ulusal Enstitüsü'nün (NIOSH) 2004 yılında yayımladığı rehber bu konudaki en kapsamlı ve yaygın kabul gören kaynaktır (6). Bu yayında, sağlığa zararlılık potansiyeli olan noktalar için birimlerin gözden geçirilmesi, antineoplastik ilaçları bulundurma, etiketlendirme, taşıma, depolama, yere dökülme anında yapılması gerekenler, özel korunma kıyafetleri, ilaç hazırlama sırasında havalandırılmalı kabinlerin kullanımı, ilaçların hastalara uygulanması sırasında iğnesiz ve kapalı sistemlerin kullanılması, ve uygun atık idaresi konularında spesifik önerilerde bulunulmuştur.

Avrupa İşyeri Sağlığı ve Güvenliği kuruluşu (EU-OSHA) insan sağlığı için potansiyel zararlı maddelerle uğraşan işçilerin genel güvenlik önlemleri için direk-

tifler yayımlamıştır (17). Tarayabildiğimiz kadarıyla Avrupa Birliği'nin antineoplastik ilaçlarla uğraşan personele spesifik kapsamlı önerileri bulunmamaktadır. Bunun yerine, üye ülkelerin antineoplastiklerin sağlık kurumlarında kullanımlarıyla ilgili kendi yönetmelik ve öneri rehberleri bulunmaktadır (18,19).

## ANTİNEOPLASTİKLERLE ÇALIŞMANIN ÜREME SAĞLIĞI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

Onkoloji servislerinde, ayaktan günlük kemoterapi tedavisinin yapıldığı birimlerde ve antineoplastiklerin tedavi amacıyla hazırlandığı klinik farmakoloji bölümlerinde çalışan personelin üreme sağlıkları ile ilgili endişeleri güncelliğini korumaktadır. Araştırmalar, bu birimlerde çalışırken antineoplastiklere maruz kalmanın üreme sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlara yola açabileceği yönünde iddialarda bulunmuştur (20). Düşükler bunların başında gelmekteyken, infertilite, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar ve erken doğum da diğer suçlanan etkiler arasındadır.

### Düşükler ve Ölü Doğumlar

Erken gestasyonel dönemlerdeki düşükler çoğunlukla sayısal veya yapısal kromozom anormallikleri nedeniyle oluşurken, ileri evrelerde başka etkenler etiyolojide yer almaya başlarlar (21). Yanıltıcı diğer faktörler açısından kontrol edilmiş ve iyi planlanmış çalışmalarda ilk trimester düşük riskinin bazal riskten daha yüksek bulunması, o etkenin düşüklerle ilişkilendirilebilmesine yol açabilir. Antineoplastik ilaçlar ve ilgili branşlarda çalışan sağlık personelinin üreme sağlığı arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada araştırılmış, ancak bunların az bir kısmı geniş kohort ile yapılmıştır. (22, 24).

Hemşire Sağlığı Çalışması'nın ikincisinde 7400'den fazla gebelik gözden geçirilmiş ve hastanelerde antineoplastik ilaçlara maruz kalmanın düşük riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (OR 1.94; 95% CI 1.32-2.86). Aynı araştırma içerisinde parite faktörünün kontrol edildiği ikinci bir analizde ise antineoplastiklere maruz kalan nullipar hemşirelerin multiparlara göre riskinin daha yüksek olduğu ileri sürüldü (OR 3.5; 95% CI, 1.79-6.87). Ayrıca antineoplastik ilaçlara maruz kalma ile erken düşük (<12 hafta) gelişme riskinin, geç (>12 hafta) düşük gelişme riskine göre daha yüksek olduğu da gösterildi. Bununla beraber hemşirelerin kullandıkları koruyucu ekipman ve aldıkları önleyici tedbirlerle ilgili bilgi verilmemiştir (22). "Hemşire Sağlığı 3 Çalışması" ise çok daha geniş bir popülasyona ulaşmayı hedefle-

mekte ve internet üzerinden olgu toplamaya devam etmektedir (23).

Çok merkezli retrospektif ve kesitsel bir anket çalışmasında da, antineoplastiklerle çalışan hemşireler, düşük oranları açısından başka kliniklerdeki hemşireler karşılaştırılmıştır (24). Ancak bu çalışmada düşük tanımı olarak 28 haftadan önceki gebelik kayıpları seçilmiştir. Yaptıkları değerlendirmede antineoplastiklerle çalışan hemşire grubunda iki kata yakın risk artışı bulduklarını bildirmişlerdir (rate ratio: 1.7; 95% CI, 1.1-2.5). Araştırmanın yapıldığı sırada sağlık çalışanlarının düzensiz eldiven ve maske haricinde özel bir koruyucu ekipman kullanmadığı bildirilmiştir.

Valanis ve ark.'nın çok merkezli ve kesitsel bir çalışmasında ise 3000'e yakın klinik farmakoloji personeli ve hemşirenin 7000'i aşkın gebeliğine ait anket toplanmıştır (25). Her ne kadar çalışmaya bir olgunun birden fazla gebeliği dahil edilmişse de, Genel Tahmin Denklemeleri (GEE) analizi kullanılarak ayrı bir değerlendirme yapılmış ve düşük riskinin arttığı ifade edilmiştir (OR: 1.5; 95% CI, 1.2-1.8). Ancak verilerin toplanması İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Birimi (OSHA) rehber önerilerinin yayımından kısa bir süre sonra tamamlandığı için bu risk oranının gelecekte daha az olabileceği yorumunda bulunmuşlardır.

Selevan ve ark.'nın çok merkezli başka bir vaka kontrol çalışmasında da antineoplastik ilaçlara işyerinde maruz kalan hemşirelerde ilk trimester düşük riskinin arttığı gözlenmiştir (OR 2.30; 95% CI: 1.20-4.39). Bununla beraber anket metodunu kullanan bütün çalışmalarda olduğu gibi kötü sonuçları daha iyi hatırlayabilme eğilimi önemli bir yanıltıcı faktör olabilir (26).

Dranitsaris ve ark.'nın bu alanda yapılmış beş çalışmayı içeren meta analizinde ise kadın sağlık personelinde düşük yapma riski için OR değeri 1.46 (95% CI, 1.11-1.92) bulunmuştur (27). Değerlendirme içerisinde işyeri güvenlik önlemlerinin artırıldığı 1985 yılından sonra tamamlanan çalışmalar için regresyon analizi yapıldığında ise risk hesaplamasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılmış ve altı çalışmayı kapsayan bir metaanalizde ise, daha önceki metaanalizdeki çalışmalar dahil edilmemiş ve OR değeri 1.35 (95% CI, 0.91-2.01) olarak hesaplanmıştır (20).

Ölü doğum riski açısından ise, McDonald ve ark.'nın ilgili birimlerde çalışan 63 doktor ve hemşire arasında yaptığı bir çalışmada antineoplastik ilaçlara maruziyetle herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (28). Benzer şekilde Valanis ve ark.'nın sınırlı sayıdaki olgu üzerindeki çalışmasında, ölü doğum riskinin artmadığı bildirildi (25). Çok daha büyük bir kohort üzerinde yapılan bir çalışmada da yaklaşık 56000 kadın hemşirenin sağlık kayıtları incelenmiş ve antineoplastik

maruziyetinin ölü doğum riskini arttırmadığı sonucu desteklenmiştir (29).

### Erken Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı ve Prematürite

Kontroller dahil olmak üzere 420 hemşirenin 466 tek canlı doğumlarının incelendiği bir çalışmada, yaş, vücut kitle indeksi ve diğer faktörlerin kontrol edilmesinden sonra yapılan değerlendirmede doğum ağırlığının her iki grup arasında farklı olmadığı gözlenmiştir (30). Prematürite bu çalışma için planlanan bir sonuç olmasa da, sürpriz bir şekilde preterm doğum sıklığı, maruziyeti olmayan grupta bir miktar fazla gözlenmiştir.

Diğer bir araştırmada da antineoplastik ilaçlara maruziyetin düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi gösterilememiş ve doğum sırasındaki gestasyonel haftanın ortalaması iki grupta aynı bulunmuştur (31). Ratner ve ark.'nın da prematürite ve düşük doğum ağırlığını inceledikleri çalışmalarında risk artışı açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (29). Bunun tersine olarak, Fransman ve ark. düşük doğum ağırlığı riskinin hem yüksek, hem de düşük maruziyet düzeylerinde artabileceğini bildirmişlerdir (OR: 2.0; 95% CI, 0.9-4.5 ve OR: 2.1; 95% CI, 0.9-4.7 sırasıyla) (8).

### Konjenital Malformasyonlar

Düşük riskinin de incelendiği ve 4 retrospektif çalışmanın verilerinin toplandığı Dranitsaris ve ark.'nin metaanalizde, antineoplastik ilaçlara maruz kalan sağlık personelinin doğumlarında konjenital malformasyon riskinin artmadığı sonucuna varılmıştır (OR 0.91 ila 2.94; 1.0'ı içermekte) (26). Benzer şekilde yakın zamanda ve çok sayıda hemşire üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada konjenital anomali oranının artmadığı bildirilmiştir (29).

Bununla beraber konjenital anomali kayıtlarının baz alınarak orofasiyal kleft anomali ile işyeri maruziyetlerinin araştırıldığı çok merkezli çalışmalarında, Lorente ve ark. yarık damak riskinin arttığını gözlemlediler (OR: 5.1, 95% CI: 0.8-34) (32). Ancak bu çalışmada ankete yanıt verme oranının düşük olduğu vurgulanmalıdır.

### İnfertilite

Her ne kadar bazı antineoplastik ilaçların kemoterapi alan hastalarda infertiliteye neden olabildikleri bilinse de, işyeri maruziyetindeki doz ve yollar için bu ilişki kanıtlanamamıştır. Antineoplastik ilaçlarla çalışmanın infertilite riskini arttırabileceği yönünde az sayıda çalışma vardır. Valanis ve ark. araştırmalarında kemoterapi ilaçları ile çalışma ve infertilite riski arasında bir ilişki olduğunu ileri sürdüler (OR: 1.5; 95% CI, 1.1-2.0). Ancak infertilite tanımına düşüklük ve ölü doğumla-

rı dahil etmeleri ve çalışanların koruyucu önlemlere uyma düzeyini bildirmemiş olmaları çalışma bulgularını yorumlarken unutulmamalıdır (33). Fransman ve ark. ise çalışırken antineoplastik ilaçlara yüksek düzeyde maruz kalmanın gebe kalınabilmesi için geçen süreyi uzattığını rapor etmişlerdir (Hazard Ratio: 0.7; 95% CI, 0.96-1.00) (8).

## SONUÇ

Çalışmaların geneline bakınca antineoplastik ilaçlarla çalışan sağlık personelinin düşük yapma riskinin orta derecede arttığı düşünülmektedir. Ancak çalışmalarda temel metodolojik tasarım kusurları ve yanıltıcı faktörlerin varlığı, metaanalizler için net yargılarda bulunmayı engellemektedir. İyi tasarlanacak ve geniş popülasyonlara hitap edecek çalışmalarla hem daha güçlü kanıtlar sağlanabilecek hem de koruyucu önlemlerin uygulanması sonrasındaki farklar daha açık gözlemlenebilecektir. Şu anda tamamen internet üzerinden yürütülen ve olasılıkla bugüne kadar yapılmış olan en geniş katılımlı çalışma olan "Hemşire Sağlığı 3 çalışması" halen olgu toplama aşamasındadır. Bu çalışmada personelin kullandığı ekipmanlar ve standart protokollere uyum bilgileri de toplanarak bir önceki çalışmadaki zayıflıkların elimine edilmesi planlanmaktadır. Henüz antineoplastik ilaçlara maruz kalan sağlık personelinin ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, ve konjenital anomali riskinin arttığını düşündürecek tutarlı ve güvenilir kanıtlar bulunmamaktadır. Benzer şekilde az sayıdaki birkaç çalışma dışında infertilite için de güçlü bağlantılar bulunmamaktadır. Bu nedenlerle elimizdeki verilere dayanarak iş tanımları gereği antineoplastik ilaçlarla yakın temasta çalışmak durumunda olan sağlık personeli için koruyucu önlemlere sıkı bir şekilde uymak dışında, çalışma saatleri, gebelik/ doğum izinleri veya gebe kaldıklarında çalıştığı birimleri değiştirme gibi konularda önerilerde bulunmak için çok erkendir.

## TEŞEKKÜR

Bu derlemeye yapmış olduğu bilimsel katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Hasan Yüksel'e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Ricci MS, Zong WX. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist* 2006;11(4):342-57.
2. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in onco-

- logy nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007;22(6):395-401.
3. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees *Mutat Res* 2005;587(1-2):45-51.
  4. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49(3):165-9.
  5. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, Krieg EF Jr, Rogers B, Escalante CP, Toennis CA, Clark JC, Johnson BC, McDiarmid MA. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010;52(10):1019-27.
  6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. DHHS (NIOSH) publication no. 2004-165:2004.
  7. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology* 2007;18(1):112-9.
  8. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78(5):403-12.
  9. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Ann. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Occup Hyg* 2000;44(7):551-60.
  10. Baykal U, Seren S, Sokmen S. A description of oncology nurses' working conditions in Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13(5):368-75.
  11. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg* 2004;48(3):237-44.
  12. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink. Va-por pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *PJM Pharmaceut J* 2002 268:331-337.
  13. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. *Mutat Res* 2000 ;470(1):85-92.
  14. US Department of Labor. OSHA, Office of Occupational Medicine. Guidelines for cytotoxic (antineoplastic) drugs. <http://www.osha.gov>.
  15. Oncology Nursing Society. Standards for Cancer Nursing Practice. 1982.
  16. American Society of Hospital Pharmacists. Technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1985;42:131-137.
  17. <https://osha.europa.eu/en>. European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) web site.
  18. <http://www.esop.li>. European Society of Oncology Pharmacology web site.
  19. <http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm>. European Commission Legislation web site.
  20. Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19(10):1851-62.
  21. R.J.M. Gardner, Grant R. Sutherland. Gametogenesis and Conception, Pregnancy Loss and Infertility. In: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd edition, New York: Oxford University Press; 2004.p.341-360.
  22. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):327.e1-8.
  23. <http://www.nhs3.org> Nurses' Health Study Official Web Page.
  24. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Scand. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *J Work Environ Health* 1990;16(2):102-7.
  25. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41(8):632-8.
  26. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313(19):1173-8.
  27. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJ Oncol Pharm Pract* 2005;11(2):69-78.
  28. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988;45(3):148-57.
  29. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, Le ND, Gallagher RP, Dimich-Ward H. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs* 2010;9:15.