

Cam İlaç Ampullerinde Tehlike: Kıymık Şeklinde Cam Parçacıklar

The Danger In Glass Drug Ampoules; Splinter-Form Glass Particles

Arzu ERKOÇ HUT¹, Yasin BAYIR²

ÖZET

Bu çalışma, ilaç ampulünün kırılarak açılması esnasında içine dökülmüş mikro boyutta cam parçacıkların ilaçla birlikte enjektöre çekilme durumunu, cam parçacıklarının boyutlarını ve şekillerini, filtre kullanımının cam parçacıklarını bertaraf edip etmediğini incelemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada açılma yönü nokta işaretli rasgele seçilmiş altı adet ilaç ampülü kullanıldı. Enjektörler filtrelili ve iğne uçlu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir ampul içeriği 22 gauge iğne ucu kullanılarak enjektörlere çekildi. Her biri steril hücre kültürü pleytine aktarıldı ve invert ışık mikroskobu altında incelenerek resimleri çekildi. Ampullerin tamamının boyun kısmından düzgün biçimde kırılarak açıldığı, kırılma esnasında gözle görülür bir cam parçacığı oluşmadığı, ampul içinde herhangi bir cam parçacık birikimi olmadığı gözlemlendi. Mikroskopik alan taramasında filtrelili gruba ait dokuz alanın birinde kıymık şeklinde $563,03 \pm 356,79 \mu\text{m}$ boyutunda 3 adet cam parçacık tespit edildi. İğne uçlu gruba ait dokuz alanın tümünde farklı şekil ve büyüklüklerde $35,20 \pm 10,54 \mu\text{m}$ 18 adet cam parçacık tespit edildi. Literatür taramasında kıymık şeklinde cam parçacıkların varlığını gösteren herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Cam ilaç ampullerinden ilaçla birlikte cam parçacıkları ve cam kıymıklarının da enjektöre çekilebildiği ve bu cam parçacıklarının filtre kullanılsa da hastalara aktarılabilceği riskinin mevcut olduğu kanıtlanmıştır. Parenteral ilaç tedavisi uygulamasında cam parçacıklarının hastaya aktarımını önlemek için yeni bir ampul formu ve filtre sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ampul, Cam, İlaç, Kıymık, Parçacık.

ABSTRACT

The purpose of this study was to examine the aspirated state of the glass particles poured into drug ampoule with the drug is injected into the injector when the drug ampoule is broken, the size and shape of glass particles, whether it removes glass particles by use of filter. Six randomly selected drug ampoules that the direction of opening is indicated by a dot were used in the study. The injectors were divided into two groups, one with a filter and one with a needle. Each drug was aspirated from ampoule into the syringes using a 22 gauge needle. Each of them was transferred to the a sterile cell culture plate, examined under a invert light microscope, and their pictures was taken. It was observed that all of the drug ampoules were properly opened by breaking at neck portion, a visible glass particle did not occur during the fracturing, there was no accumulation of any glass particles in the drug ampoules. In the microscopic field scanning, It was detected 3 splinter-form glass particles that were $563.03 \pm 356.79 \mu\text{m}$ in one of nine areas of the group with filter. It was detected 18 glass particles that were $35.20 \pm 10.54 \mu\text{m}$ in different shapes and sizes on the whole of nine areas of group with needle. We could not accessed any study that reporting the presence of splinter-form glass particle in the literature search. It has proven by this study what drug with glass particles and splinter-form particles also can be aspirated into syringe from glass drug ampoule, and even if the filter is used these glass particles be transferable risk for patients. A new drug ampoule form and filter systems need to be developed for the prevention of transferring of glass particles to the patient in the practice of parenteral drug therapy.

Keywords: Ampoule, Glass, Drug, Splinter, Particle.

*Bu çalışmanın ön verileri 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur ve sunum Hemşirelikte İnovatif Araştırmalar Ödülü almıştır.

¹Yrd.Doç.Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu

²Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Tek dozluk kullanımlara yönelik, toz veya sıvı ilaç içeren küçük cam kaplara ilaç ampülü denir. İlaç ampulleri baş, boyun ve gövde kısmından meydana gelir. İlaç ampülü cam kalınlığı daha ince yapıda olan boyun kısmından uygun biçimde kırılarak açılır, ilaç enjektöre çekilir ve genellikle parenteral yolla olmak üzere hastaya uygulanır.^{1, 2}

İlaç ampullerinin boyun kısmının kırılabilmesi için bazı ampullerde Tek Nokta Kesim (OPC) mekanizması kullanılmaktadır. Ampülün baş kısmında ampülün kırılarak açılmasını sağlayacak basınç kuvvetinin yönünü gösteren nokta ya da çizgi şeklinde işaret yer alır. Bu işaret ampülün en uygun kırılarak açılma yönünü göstermektedir.³ Prosedüre uygun bir biçimde ilaç ampülü kırıldığında boyun kısmındaki camın düzgün bir hat boyunca ayrılmış olması beklenir. Her zaman olmamakla birlikte ampülü kırma işlemi yapılırken cam hattının parçalı kırıldığına da rastlanılmaktadır.^{4,5} Hatta kırılması esnasında mikro düzeyde cam parçacıklarının ilaç içine dökülerek kontaminasyon oluşturması da olasıdır.^{1, 2, 5-7}

Mikro cam parçacıklarla kontamine olmuş ilacın hastaya enjeksiyonu sağlık açısından önemli bir tehdit oluşturabilmektedir. Örneğin plastik, kauçuk, cam gibi farklı katı maddelere ait mikro parçacıkların kullanıldığı insan ve hayvan çalışmalarında; intravenöz infüzyon uygulamasının

inflamatuvar reaksiyonların gelişmesi ve granülom oluşumları gibi çeşitli patolojik değişikliklere neden olduğu kanıtlanmıştır. Hatta bu parçacıkların beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve dalakla ilişkili alanlara hareket ettiği rapor edilmiştir.^{4, 8, 9} Bunun yanı sıra artroskopi işlemi sırasında ampul formu ilacın kullanılması ile diz eklemi içine cam parçacıkların zerk edilmiş olduğuna dair olguya da rastlanıldığı bilinmektedir.¹⁰

Ampul içeriğinde yaklaşık 5-10 adet ve 20-100 µm büyüklüğünde cam parçacıkları bulunabilmekte, hatta bu cam parçacıklarının parenteral uygulanmasına bağlı olarak bölgesel anestezi girişimi sonucu nörolojik sekeller oluşabilmektedir.¹¹ Literatürde cam parçacıklarının enjektöre çekilmesinin önlenmesi yönünde küçük çaplı iğne uçlarının ve filtreli iğnelerin kullanılması önerilmektedir.^{6,12,13} Bunun yanı sıra intravenöz infüzyon uygulamalarında filtre kullanımının flebit oluşumunu oldukça azalttığı da rapor edilmiştir.¹⁴

Bu çalışma; kırılarak açılan ilaç ampülü içine mikro boyutta cam parçacıkların ilaçla birlikte enjektöre çekilme durumunu teyit etmek, bu parçacıkların boyutları ve şekillerinin nasıl olduklarını belirlemek ve filtre kullanımı ile olası parçacıkların bertaraf edilip edilemeyeceğini irdelemek amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada açılma yönü nokta işaretli, kahverengi camdan imal edilmiş ve rasgele seçilmiş bir firmaya ait altı adet ilaç ampulü kullanıldı. Ampullerin tamamı klinik uygulama prosedürüne uygun olarak kırıldı. Ampullerin boyun kısımlarından düzgün bir hat biçiminde kırılarak açılması ve ilaç içine gözle görülür bir cam parçacık dökülmemiş olması durumları çalışmaya dahil edilme kriterlerini oluşturdu.

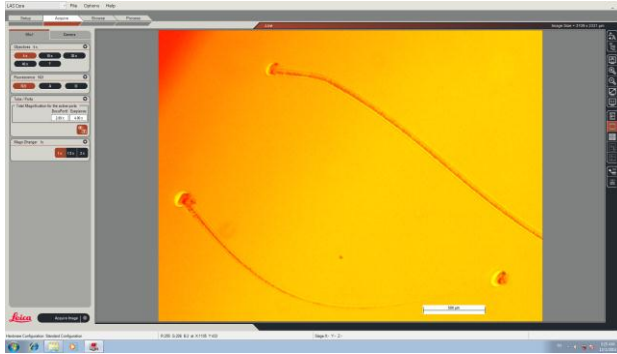
Her bir ampul içeriği 22 gauge iğne uçlu enjektörlere tek tek çekildi. Enjektörler filtreli ve iğne uçlu olmak üzere üçerli iki gruba ayrıldı. Filtreli enjektör grubunda yer alan enjektörlerin her birinden iğne ucu çıkarıldı ve yerine 0,20 µm disk filtre birimi takıldı. Steril şartlara uygun olarak 24'lük steril hücre kültürü pleyti açılarak her bir enjektörden üçer adet pleyt kuyucuğuna yaklaşık 2 cm yükseklikten saniyede birer damla düşecek yavaşlıkta toplam beşer damla ilaç aktarıldı. Toplam 9 adet pleyt kuyucuğu dolduruldu. İğne uçlu enjektör grubunda yer alan enjektörlerin içerikleri ise her biri iğne

ucu çıkarılmaksızın 24'lük steril hücre kültürü pleytine yine aynı yöntemle toplam 9 adet pleyt kuyucuğuna aktarıldı. Pleytte ilaç içeriği aktarılmış olan toplam 18 adet pleyt kuyucuğu uzman iki kişi tarafından invert ışık mikroskobu altında 4X, 10X ve 20X objektiflerle yapılan alan taramasıyla incelendi ve resimleri çekildi. Tespit edilen cam parçacıklarının boyutlarına yönelik sayısal değerler kaydedildi. Veriler filtreli enjektör grubu için sayısal değer, iğne uçlu enjektör grubu için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu.

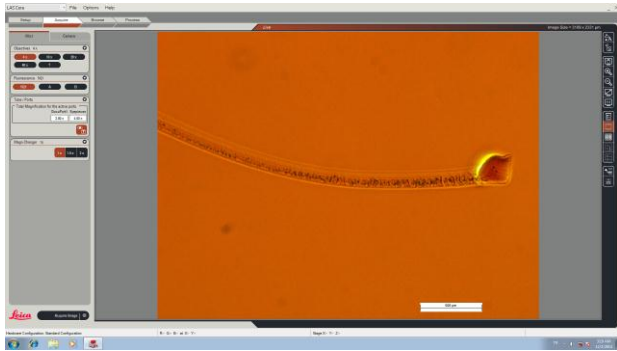
BULGULAR VE TARTIŞMA

Ampullerin tamamının boyun kısmından düzgün bir hat biçiminde kırılarak açıldığı ve kırılma esnasında gözle görülür bir cam parçası oluşmadığı, aynı zamanda ampul diplerinde herhangi bir cam parçacık birikimi olmadığı gözlemlendi.

İnvert ışık mikroskobu altında yapılan alan taramasında enjektör ucuna disk filtre yerleştirilerek steril hücre kültürü pleytine aktarılan 9 adet pleyt kuyucuğunun birinde ortalama $563,03 \pm 356,79 \mu\text{m}$ boyutunda 3 adet cam parçacık tespit edildi (Şekil 1-3). Cam parçacıkların her biri kıymık şeklinde ve sırasıyla $911,2 \mu\text{m}$, $579,7 \mu\text{m}$ ve $198,2 \mu\text{m}$ boyutlarında olduğu görüldü.



Şekil 1. Filtreli enjektör grubunda 10x objektifle görüntülenen cam kıymıkları



Şekil 2. Filtreli enjektör grubunda 20x objektifle tespit edilen cam kıymığı



Şekil 3. Filtreli enjektör grubunda 20x objektifle görüntülenen başka bir cam kıymığı

Enjektörün iğne ucu çıkarılmadan doğrudan steril hücre kültürü pleyt kuyucuklarına aktarılan ilaç incelendiğinde her bir pleyt kuyucuğunda ortalama $35,20 \pm 10,54 \mu\text{m}$ ($21,06 \mu\text{m} - 52,46 \mu\text{m}$) boyutlarında 18 adet cam parçacık tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4. İğne uçlu enjektör grubunda 20x objektifle görüntülenen cam parçacığı örneği

Her iki grupta da cam parçacıkların ilacı kontamine edebildiği, bununla birlikte filtre kullanıldığında cam parçacıklarının literatürde rastlayamadığımız bir biçimde cam kıymık parçası halinde ilaç içinde bulunduğu belirlendi.

Ameliyathaneler, yoğun bakım üniteleri ve acil servislerde tedaviler çoğunlukla parenteral yolla uygulanmaktadır. Uygulamaların büyük bir çoğunluğunda cam ampul formu ilaçlar kullanılmaktadır. Bu sebepten ameliyathaneler, yoğun bakım üniteleri ve acil servislerde sağlık hizmeti alan hastaların cam parçacıklarına maruz kalma riski oldukça yüksektir.^{1, 6} Birçok çalışmada cam ampullerin açılarak tedavi hazırlanması esnasında ilaç içine cam

parçacığı kontaminasyonu geliştiği kanıtlanmıştır.^{5-7, 15-18}

Cam parçacıklarının sistemik kan dolaşımına intravenöz infüzyonu nedeniyle bazı patolojik değişikliklere neden olan bu durumun akut bir komplikasyonu olarak akciğerlerde granülomatöz lezyonların oluşması, pulmoner kapiller ve venüllerin tıkanması, hatta ateletazi gelişebileceği; kronik komplikasyon olarak ise tüberkülenzeri lezyonların oluşması, kapiller damarlarda cam parçacığı birikimi hatta karaciğer, böbrekler, dalak ve bağırsak duvarlarının her yerine saçılmış halde bulunduğuna dair bilgiler mevcuttur.⁶

İnfüze edilen cam parçacıklarının boyutları, sistemik kan dolaşımı içinde hangi dokuya ulaşır orada kalacağını büyük ölçüde etkilemektedir. 10-12 µm büyüklüğündeki cam parçacıkları genellikle pulmoner kapiller damarlarda takılı kalıp granülom oluşumunu tetikleyebilir. Daha küçük parçacıklar ise akciğerlerden geçerek dalak, karaciğer ve hepatik lenf nodlarına ulaşabilirler. Bu durumda silikoza bağlı fibroz oluşması nedeniyle ilerleyici nodüler siroz gelişimine yol açabilirler.⁶

5 µm filtreli iğne ya da 0,22 µm disk filtre kullanılarak ilaç çekiminin cam parçacığı kontaminasyonunu önemli düzeyde azaltmaktadır. 18 gauge iğne ucu kullanılarak ilacın çekilmesi ile cam parçacıklarının hem sayısının azaldığı hem de boyutlarının küçüldüğü bildirilmektedir.^{6, 19} Ancak yine de çok sayıda cam parçacığı kontaminasyonunun olduğunu, 19 gauge 5 µm filtreli iğneden ya da 0,22 µm disk filtreden geçirilerek ilaç çekmenin neredeyse tüm cam parçacıklarını uzaklaştırabildiğini

tespit etmiştir.⁶ Filtrasyonun cam parçacığı kontaminasyonunu filtreli iğne ve disk filtre olmak üzere etkin bir biçimde azalttığı bildirilmektedir.^{6,20} Ancak yine de cam ampul formu ilaçların eklenmiş olduğu solüsyonlarda 1,3 µm ve üzeri boyutlarda cam parçacıklarının ortalama olarak 1 ml'de 960,9 adet olduğu saptanmıştır.¹⁷ Bu tür solüsyonlarda kontaminasyonun cam kırıntısı şeklinde olduğu tespit edilmiştir.¹⁸

Çalışmamızda ilaç ampullerinin kırılarak açılması esnasında ilaçların cam parçacıkları ile kontamine olabildiği, kontamine ilacı çekerken 22 gauge iğne ucu veya filtre kullanımı ile cam parçacıklarının tümüyle süzülemediği ve her iki uygulama tipinde de değişik boyutlarda cam parçacıklarının kontaminasyonuna neden olabildiği saptanmıştır. Sonuçlarımız diğer çalışmalarla paralellik göstermekle birlikte çalışmamızda filtre kullanımının cam parçacığı kontaminasyonunu tümüyle önlemediği hatta cam parçasının farklı bir şekilde ilacı kontamine edebileceği kanıtlanmıştır. Bu bağlamda ilaç ampulünün kırılarak açılması esnasında boyun kısmından kıymık şeklinde cam parçacıklarının dökülmüş olabileceği ve 22 gauge iğnenin metal kanalında ilerlerken cam kırıntısı şekline dönüştüğü kanaatindeyiz. Aynı zamanda ilaç içinde tespit edilen kıymık şeklindeki cam parçacıklarının, ilacın enjektörden pleyt kuyucuğuna filtre ile yavaş aktarılması sebebiyle ilk haliyle aynı kalmış olabileceği ve/veya aktarılırken filtreyi yırtarak ilerleyişine devam etmiş olabileceği düşüncesindeyiz. Literatür taramamızda kıymık şeklinde cam parçacıkların varlığını gösteren herhangi bir çalışmaya ulaşamadık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

22 gauge iğne ucu kullanarak çekilen ampul formu ilaçlarda mikroskopik boyutta kıymık veya kırıntı şeklinde cam parçacıklarının mevcut olabildiği ve bu cam parçacıklarının filtre kullanılsa da parenteral yolla hastalara aktarılabilmesi riski kanıtlanmıştır. Literatür taramasında kıymık şeklinde cam parçacıklarının varlığını

gösteren herhangi bir çalışmaya ulaşamadık. Elde edilen sonuçlar ışığında konu ile ilgili daha detaylı araştırmalar yapılmasının hasta sağlığı açısından son derece önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee KR, Chae YJ, Cho SE, and Chung SJ. (2011). A strategy for reducing particulate contamination on opening glass ampoules and development of evaluation methods for its application. *Drug Dev Ind Pharm*, 37(12):1394-1401.
2. Lye ST, and Hwang NC. (2003). Glass particle contamination: is it here to stay?. *Anaesthesia*, 58(1):93-94.
3. Carraretto AR, Curi EF, de Almeida CE, and Abatti RE. (2011). Glass ampoules: risks and benefits. *Rev Bras Anesthesiol*, 61(4):513-521.
4. Erkoç A, Tan M, Yürügen B, Omaz S, Yazmacı D. Hemşirelerin ilaç ampülü kırarken yaralanma sıklığı ve ampul kırıcılara ilişkin görüşleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015;4(3):412-420.
5. Erkoç A, Bayır Y, Şirin M. Antibiyotik ilaçların cam ampul formu çözücü sıvılarında cam partikülü kontaminasyonu. 18. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, 12-16 Ekim 2016, syf:304-305.
6. Sabon RL, Cheng EY, Stommel KA, and Hennen CR. (1989). Glass particle contamination: influence of aspiration methods and ampule types. *Anesthesiology*, 70(5):859-562.
7. Erkoç A, Bayır Y. Ampul formu ilaçlardaki tehlike: Hastalara cam kıymık mı enjekte ediyoruz? 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, 14-18 Ekim 2015, syf:368.
8. Giambone AJ. (1991). Two methods of single-dose ampule opening and their influence upon glass particulate contamination. *AANA J*, 59(3):225-228.
9. Langille SE. (2013). Particulate matter in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol*, 67(3):186-200.
10. Hafez MA, and Al-Dars AM. (2012). Glass foreign bodies inside the knee joint following intra-articular injection. *Am J Case Rep*, 13:238-240.
11. Furgang FA. (1974). Letter: Glass particles in ampules. *Anesthesiology*, 41(5):525.
12. Heiss-Harris GM, and Verklan MT. (2005). Maximizing patient safety: filter needle use with glass ampules. *J Perinat Neonatal Nurs*, 19(1):74-81.
13. Zabir AF, Choy CY, and Rushdan R. (2008). Glass particle contamination of parenteral preparations of intravenous drugs in anaesthetic practice. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 14(3):17-19.
14. Falchuk KH, Peterson L, and McNeil BJ. Microparticle-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med* 1985; 312(2):78-82.
15. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Wessel A, et al. (2010). Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*, 36(4):707-711.
16. Kawasaki Y. (2009). Study on insoluble microparticle contamination at ampoule opening. *Yakugaku Zasshi*, 129(9):1041-1047.
17. Oie S, and Kamiya A. (2005). Particulate and microbial contamination in in-use admixed parenteral nutrition solutions. *Biol Pharm Bull*, 28(12):2268-2270.
18. Yorioka K, Oie S, Oomaki M, Imamura A, and Kamiya A. (2006). Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions. *Biol Pharm Bull*, 29(11):2321-2323.
19. Preston ST, and Hegadoren K. (2004). Glass contamination in parenterally administered medication. *J Adv Nurs*, 48(3):266-270.
20. Pinnock CA. (1984). Particulate contamination of solutions for intrathecal use. *Ann R Coll Surg Engl*, 66(6):423.