

ORIGINAL RESEARCH PAPER

Evaluation of Different Wipes' Performance for Sampling the Antineoplastic Drug 5-Fluorouracil from Various Surfaces

Zahra Beigzadeh¹, Farideh Golbabaee¹, Mahdi Niknam Shahrak², Fariborz Omid³, Seyed Jamaledin Shahtaheri^{1,4,*}

¹Department of Occupational Health, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Department of Chemical Engineering, Quchan University of Technology, Quchan, Iran

³Research Center for Environmental Determinants of Health, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁴Center for Water Quality Research (CWQR), Institute for Environmental Research (IER), Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran

Received: 30 - 5 - 2024

Accepted: 16 - 9 - 2024

ABSTRACT

Introduction: The use of antineoplastic drugs in cancer treatment, while essential, poses risks due to their non-selective action on both cancerous and healthy cells. Assessing and controlling environmental contamination with these drugs in workplaces is crucial. This study aimed to evaluate the efficacy of various commercial wipes in sampling the antineoplastic drug 5-fluorouracil from surfaces to develop standardized sampling methods.

Material and Methods: This study assessed the efficiency of commonly used commercial wipes (Whatman cellulose filter, cotton swab, Millipore™ filter, sterile gauze pad, and alcohol pad) for sampling 5-fluorouracil from different surfaces (stainless steel, vinyl, and ceramic). The sampling area was defined using disposable cardboard frames, and 1000 microliters of a 1 µg/mL 5-fluorouracil solution were applied to each surface. Sampling and extraction were conducted following NIOSH guidelines. The frame dimensions were 10 × 10 cm, limiting the sampling area to 100 square centimeters. Analysis was performed using high-performance liquid chromatography (HPLC), and results were analyzed using Prism GraphPad software, version 8.

Results: The sampling efficiency varied across wipes and surfaces, ranging from 11.2% to 86.2%. Alcohol pads showed the highest efficiency on stainless steel surfaces, while the Millipore™ filter had the lowest efficiency across all surfaces. Extraction efficiency ranged from 43.8% to 98.8%, with alcohol pads providing the highest recovery. Sample stability was maintained over 15 days.

Conclusion: Alcohol pads were most effective in collecting and extracting 5-fluorouracil, particularly from hard, smooth surfaces such as stainless steel and ceramic. These findings may improve sampling methods, thereby reducing occupational exposure to antineoplastic drugs. Further research on different wipes and extraction parameters could refine drug analysis techniques.

Keywords: Wipes, Surface sampling, occupational exposure, 5-fluorouracil, antineoplastic drugs

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Beigzadeh Z., Golbabaee F., Niknam Shahrak M., Omid F., Shahtaheri S.J. Evaluation of Different Wipes' Performance for Sampling the Antineoplastic Drug 5-Fluorouracil from Various Surfaces. *J Health Saf Work*. 2024; 14(3): 521-539.

1. INTRODUCTION

Cancer remains a significant global health challenge, with projections indicating an increasing burden in the coming decades. Chemotherapy, a commonly used treatment for cancer, involves

the administration of antineoplastic drugs, which, despite their efficacy, have non-selective actions that affect both malignant and healthy cells. This characteristic leads to various health risks, from acute symptoms like nausea and dizziness to chronic effects such as genetic damage and carcinogenicity.

* Corresponding Author Email: shahtaheri@tums.ac.ir

Given the hazardous nature of these drugs, regulatory bodies like the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) have classified them accordingly. Occupational exposure to these substances is a significant concern, particularly among healthcare workers, as exposure can occur through multiple routes, including dermal absorption, which is especially relevant for drugs with lower molecular weights.

Several studies have documented widespread surface contamination and worker exposure to antineoplastic drugs in healthcare settings worldwide. However, standardized methods for surface sampling remain elusive, leading to varied approaches and reporting practices. This study aims to evaluate the performance of commonly available commercial wipes for sampling 5-fluorouracil from various surfaces. Although this study may contribute to the development of more precise sampling methods for antineoplastic drugs, the results are specific to 5-fluorouracil, and further research is needed to generalize the findings to other drugs.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Study Design

This study assessed the efficacy of common commercial wipes in sampling 5-fluorouracil (5-FU) from various surfaces. 5-FU was chosen due to its widespread use and relevance as a marker for anticancer drugs. The acceptable surface limit (ASL) for 5-FU was determined to be $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ by the American Industrial Hygiene Association

(AIHA) in 2023. Thus, this value was used as the acceptable criterion in this study.

2.2. Surface Sampling

Surfaces were prepared with 5-FU solutions, mimicking acceptable surface limits as per NIOSH guidelines. Wipes were cut to specified dimensions, moistened with deionized water (except alcohol pads), and applied in a defined pattern (Figure 1).

2.3. Extraction and Analysis

After sampling, wipes were extracted and analyzed using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). The calibration curve was plotted over the concentration range of $0.01\text{--}1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ with an R^2 of 0.9981. The detection limit was $0.002 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, and the quantification limit was $0.007 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. A relative standard deviation (RSD) of $\leq 25\%$ was considered acceptable.

Determination of Collection Efficiency:

Collection efficiency (CE) refers to the ability of a wipe to absorb contaminants present on surfaces. To assess collection efficiency, the collection, extraction, and analysis processes were carried out as described in Sections 2.3 and 2.4. Additionally, sampling from clean surfaces (without contaminant loading) was conducted as a control. The collection efficiency was calculated as a percentage of the recovery of 5-fluorouracil from the loaded surface using Equation 1. A CE greater than 50% was considered acceptable. A total of 54 experiments were conducted using a one-at-a-time method with three repetitions for each experiment.

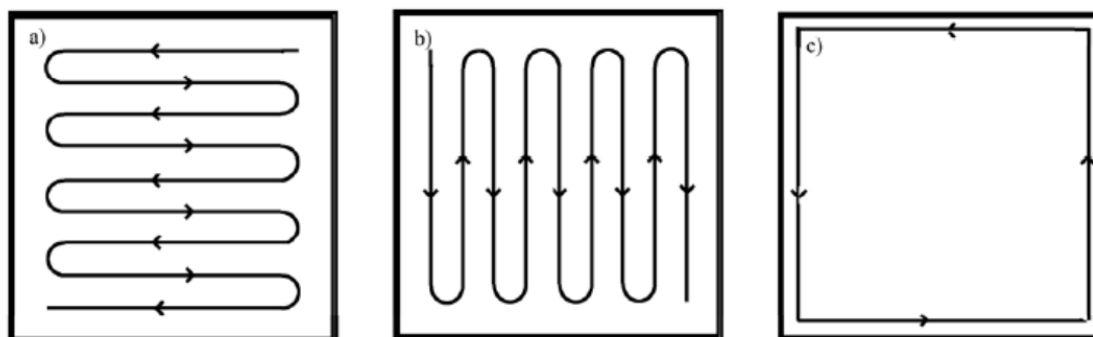


Fig. 1: Sampling pattern of surface

Table 1: Collection Efficiency of wipes for sampling 5-fluorouracil drug from different surfaces

	Stainless steel		Ceramic		Vinyl	
	Recovery (%)	RSD (%)	Recovery (%)	RSD (%)	Recovery (%)	RSD (%)
Cotton swap	82.6	10.2	80.3	12.3	70.2	9.6
Millipore filter	28.4	7.6	26.6	6.1	11.2	5.9
Sterile gauze pad	54.3	5.3	52.9	2.3	43.6	7.8
Alcohol pad	86.2	2.1	86.01	3.2	72.5	5.6

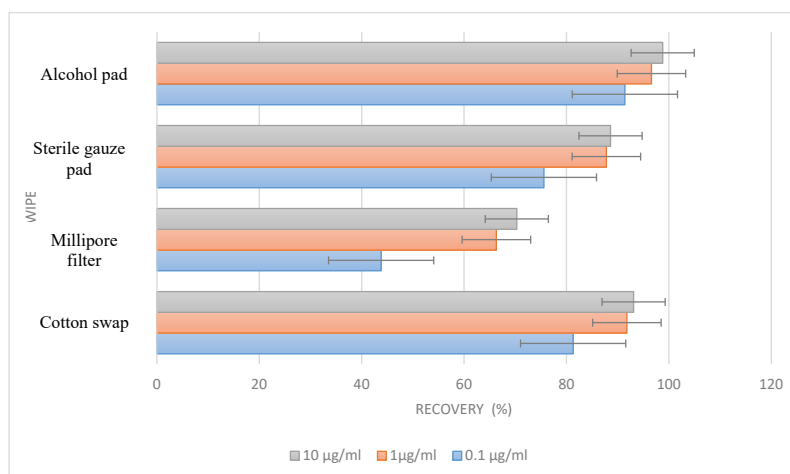


Fig. 2: Extraction efficiency from different wipes

$$C_E = \frac{M_R - M_B}{M_s} \times 100 \quad \text{Equation 1}$$

Determination of Extraction Efficiency:

Extraction efficiency (EE) is calculated as the percentage of analyte recovery from the loaded wipe. Extraction efficiency was evaluated according to the method provided by OSHA. It was calculated using Equation 2. An average EE greater than 75% was considered acceptable, with a preference for values exceeding 90%.

$$E_E = \frac{M_R - M_B}{M_w} \times 100 \quad \text{Equation 2}$$

Evaluation of Storage Effects

Spiked samples were stored under different conditions and analyzed over 15 days to assess the effects of storage on recovery. A reduction in recovery exceeding 10% was considered significant.

Statistical Analysis

Spiked samples were stored under different conditions and analyzed over 15 days to assess the effects of storage on recovery. A reduction in recovery exceeding 10% was considered significant.

3. RESULTS AND DISCUSSION

The effectiveness of a surface sampling method

depends on the desirable properties of the wipes. However, different types of wipes for sampling antineoplastic drugs from workplace surfaces have not been standardized. Moreover, current studies have not sufficiently addressed the fundamental reasons why a wipe may perform well or poorly, especially in sampling antineoplastic drugs from surfaces. In this study, the performance of the most commonly used commercial wipes (including Whatman cellulose filter, cotton swab, Millipore™ filter, sterile gauze pad, and alcohol pad) for sampling 5-fluorouracil from various surfaces (stainless steel, vinyl, and ceramic) was evaluated.

Table 1 shows the results of 5-fluorouracil analysis obtained from sampling using different wipes on stainless steel, vinyl, and ceramic surfaces. The collection efficiency of the wipes varied across surfaces, ranging from 11.2% to 86.2%. The lowest recovery was associated with the Millipore™ filter on vinyl surfaces (11.2%), while the highest recovery was observed with the alcohol pad on stainless steel surfaces (86.2%). A statistically significant difference in collection efficiency was found between the Millipore™ filter and the other wipes ($p < 0.001$). The lowest mean recovery was for vinyl (49.3%), and the highest was for stainless steel (70.3%). Additionally, the collection efficiency

on the vinyl surface differed significantly from the other surfaces ($p < 0.05$).

The extraction efficiency of the studied wipes was evaluated at three concentrations (Figure 2). The recovery from these wipes ranged from 43.8% to 98.8%, with the highest recovery associated with the alcohol pad (98.8%) and the lowest with the Millipore™ filter (43.8%).

Among the wipes, alcohol pads were particularly advantageous due to their sterility, ease of use without the need for wetting and drying, and lower risk of contamination. This type of wipe showed the highest recovery in both collection (86.2%) and extraction stages (98.8%) compared to the other wipes. Alcohol pads are cotton swabs impregnated with isopropyl alcohol (IPA) and stored individually in aluminum packaging. The higher recovery of 5-fluorouracil with this wipe may be attributed to the drug's solubility in IPA. Polar compounds like 5-fluorouracil dissolve readily in IPA, leading to higher absorption in wipes. Conversely, using water to moisten wipes can lead to hydrolysis of some chemical substances, replacing the original compound with its hydrolysis product. IPA is a suitable solvent for many compounds, suggesting its potential as a cleaning solvent for most target compounds.

Structural surface characteristics, such as porosity and permeability, can affect collection efficiency during surface sampling. In the context of antineoplastic drugs, some surfaces are more prone to contamination. Common areas sampled include workstations, drug preparation areas, storage areas, drug administration areas, waste management sites, and administrative areas. In this study, the effects of surface structure on the collection efficiency of 5-fluorouracil were evaluated using stainless steel, vinyl, and ceramic surfaces, which represent materials commonly found in biological safety cabinets, isolators, work desks, and floors. Among these, the average collection efficiency from vinyl surfaces was below acceptable limits ($>50\%$ CE) and significantly different from other surfaces ($p < 0.05$), possibly due to the higher porosity of this surface. Porous surfaces can pose challenges as they may allow analytes to penetrate surface pores, which may be exacerbated when a solvent is applied from a moist cloth to the surface.

The analyte's stability after sampling is a key factor, determining the ideal time for extraction

and analysis to prevent analyte loss. In this study, the effect of storage time on the extraction rate of 5-fluorouracil samples was investigated. The Millipore™ filter was excluded from further analysis due to its poor performance in the collection and extraction stages. Among the other wipes, the recovery rate of 5-fluorouracil from alcohol wipes remained above 90% throughout the storage period (15 days) under both storage conditions (23°C and 4°C). Therefore, samples collected using this type of wipe are analytically viable for up to 15 days with acceptable accuracy. Spiked samples on cotton swabs also remained within an acceptable range throughout the study period. However, the recovery rate of 5-fluorouracil from sterile gauze wipes decreased to below 75% after 5 days, indicating that extraction and analysis should be performed within 5 days of sampling when using this type of wipe. This decrease may be due to interactions between the sample and the wipe or the storage container.

4. CONCLUSIONS

This study evaluated the effectiveness of various commercial wipes for sampling 5-fluorouracil from different surfaces. The results demonstrate that the type and characteristics of the wipes, as well as the structure of the sampled surface, significantly impact the collection efficiency of 5-fluorouracil. Alcohol pads outperformed other wipes, suggesting that they may be a suitable option for sampling this drug. Additionally, hard and smooth surfaces, such as stainless steel and ceramic, showed better sampling efficiency.

These findings could improve sampling and analysis methods for 5-fluorouracil. However, it is important to note that due to the physical and chemical differences among various antineoplastic drugs, the results of this study cannot be generalized to other drugs in this category. Further studies are recommended to explore the effects of other wipes and extraction parameters on the evaluation of different antineoplastic drugs to develop more optimized techniques for their analysis. These efforts could help reduce occupational exposure to antineoplastic drugs.

5. ACKNOWLEDGMENT

This study was funded by Tehran University of Medical Sciences (TUMS).

بررسی کارایی انواع Wipe در نمونه‌برداری از داروی آنتی‌نئوپلاستیک

۵- فلورواوراسیل بر روی سطوح مختلف

زهرا بیگ زاده^۱، فریده گل بابایی^۱، مهدی نیکنام شاهرک^۲، فریبرز امیدی^۲، سید جمال الدین شاه طاهری^{۳،۴*}

^۱گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی قوچان، قوچان، ایران

^۳مرکز تحقیقات عوامل محیطی تاثیر گذار بر سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

^۴مرکز تحقیقات کیفیت آب، پژوهشکده محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۱۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۲۶

مکیده

مقدمه: داروهای آنتی‌نئوپلاستیک که برای درمان سرطان استفاده می‌شوند به دلیل عملکرد غیرانتخابی، علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند و پیامدهای نامطلوبی برای سلامتی دارند. با توجه به خطرات بالقوه، ارزیابی و کنترل آلودگی محیطی این داروها در محیط‌های شغلی ضروری است. این مطالعه به بررسی کارایی Wipe‌های تجاری موجود برای نمونه‌برداری از داروی آنتی‌نئوپلاستیک ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف می‌پردازد.

روش کار: این مطالعه کارایی پنج نوع Wipe تجاری (فیلتر سلولزی Whatman، سواپ پنبه‌ای، فیلتر Milli-poreTM، پد گاز استریل و پد الکلی) را برای نمونه‌برداری از داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف (استیل، وینیل و سرامیک) بررسی کرده است. محل نمونه‌برداری با استفاده از قاب‌های یک‌بار مصرف مقوایی مشخص شد و ۱۰۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ μg/ml داروی ۵-فلورواوراسیل بر روی سطح پخش گردید. فرآیند نمونه‌برداری و استخراج طبق الگوی توصیه‌شده توسط NIOSH انجام شد. ابعاد قاب مورد استفاده ۱۰ × ۱۰ سانتی‌متر بود که مساحت نمونه‌برداری را به ۱۰۰ سانتی‌متر مربع محدود می‌کرد. آنالیز توسط کروماتوگرافی با عملکرد بالا (HPLC) انجام گرفت. نتایج با استفاده از نرم‌افزار Prism GraphPad نسخه ۸ تحلیل شدند.

یافته‌ها: کارایی جمع‌آوری انواع Wipe بر روی سطوح مختلف بین ۱۱/۲٪ تا ۸۶/۲٪ متغیر بود. کمترین بازیابی مربوط به فیلتر Millipore بر روی سطح وینیل و بیشترین بازیابی مربوط به پد الکلی بر روی سطح استیل بود. میانگین کارایی استخراج برای Wipe‌های مختلف بین ۴۳/۸٪ تا ۹۸/۸٪ متغیر بود؛ که کمترین میزان بازیابی مربوط به فیلتر Millipore و بیشترین مربوط به پد الکلی بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان دادند که پد الکلی نسبت به سایر Wipe‌ها عملکرد بهتری در جمع‌آوری و استخراج داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف دارد. همچنین، سطوح سخت و صاف، مانند استیل و سرامیک، مناسب‌ترین سطوح برای نمونه‌برداری به‌شمار می‌روند. این نتایج می‌تواند به بهبود روش‌های نمونه‌برداری و کاهش مواجهه با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک کمک کند.

کلمات کلیدی: Wipe، نمونه‌برداری از سطوح، مواجهه شغلی، ۵-فلورواوراسیل، داروهای آنتی‌نئوپلاستیک

مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و بار قابل توجهی بر سیستم‌های مراقبت بهداشتی وارد می‌کند. بر اساس ارزیابی‌های سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۴۰، ۳۰/۲ میلیون مورد جدید سرطان در سال تشخیص داده خواهد شد (۱). در میان روش‌های مختلف درمان سرطان، شیمی‌درمانی به‌عنوان یکی از روش‌های رایج شناخته می‌شود (۲). داروهای آنتی‌نئوپلاستیک، که معمولاً به‌عنوان داروهای ضدسرطان یا سیتوتوکسیک شناخته می‌شوند، یکی از انواع داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی هستند. این داروها عملکرد غیرانتخابی داشته و علاوه بر سلول‌های سرطانی، بر سلول‌های سالم نیز تأثیر می‌گذارند و پیامدهای نامطلوبی برای سلامتی به همراه دارند که شامل اثرات حاد مانند سردرد، تهوع، ضعف، گیجی، آسیب کبدی، بثورات جلدی، درماتیت و سوزش غشای مخاطی، و اثرات مزمن مانند سمیت ژنتیکی، سرطان‌زایی، ناهنجاری‌زایی و اختلالات باروری می‌باشند (۳-۸).

آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) تاکنون ۳۸ جزء فعال از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک را در گروه‌های مختلف سرطان‌زایی طبقه‌بندی کرده است. از این تعداد، ۱۳ مورد در گروه یک (قطعاً برای انسان سرطان‌زا است)، ۱۱ مورد در گروه ۲A (احتمالاً برای انسان سرطان‌زا است)، ۷ مورد در گروه ۲B (احتمالاً برای انسان سرطان‌زا است) و ۷ مورد در گروه سه (احتمالاً برای انسان سرطان‌زا نیست) قرار دارند (۹). این داروها همچنین توسط موسسه ملی ایمنی و بهداشت شغلی (NIOSH) به‌عنوان ترکیبات خطرناک شناخته شده‌اند (۱۰). علاوه بر این، در فوریه ۲۰۱۹، پارلمان اروپا اصلاحاتی را در دستورالعمل CE/37/2004 در مورد مواد سرطان‌زا و جهش‌زا و پیامدهای آنها برای بخش مراقبت‌های بهداشتی (دستورالعمل عوامل سرطان‌زا و جهش‌زا) تصویب کرد، که به جلوگیری از مواجهه شغلی با داروهای سیتوتوکسیک و سایر داروهای خطرناک توصیه می‌کند (۱۱، ۱۲). مواجهه شغلی با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک می‌تواند

بر سلامت تعداد زیادی از نیروهای کار از جمله پزشکان، کارکنان بالینی، پرستاران، داروسازان، دامپزشکان و کارگران خدماتی تأثیرگذار باشد (۱۳، ۱۴). بر اساس نظرسنجی Sumer که در سال ۲۰۱۰ انجام شد، بیش از ۴۹۴۰۰ نیروی کار در فرانسه به‌طور بالقوه در معرض این داروها قرار داشتند. در سال ۲۰۱۷ این تعداد به بیش از ۹۱۹۰۰ نفر، شامل ۷۴۰۰۰ پرستار و کمک پرستار، افزایش یافت (۱۵). مواجهه نیروی کار می‌تواند از طریق تنفسی، پوستی یا دهانی و مستقیماً در حین دریافت، آماده‌سازی، حمل و نقل، تزریق دارو و یا حمل مواد زائد آن و یا غیرمستقیم از طریق تماس با استفراغ، ادرار، مدفوع و عرق بیماران و ملحفه‌ها رخ دهد (۱۵).

طبق گزارش اداره ایمنی و بهداشت شغلی آمریکا (OSHA)، جذب پوستی ممکن است برای مواد شیمیایی خطرناک غیرفرار که برای مدت طولانی روی سطوح کار باقی می‌مانند، مسیر مهم‌تری برای مواجهه نسبت به استنشاق باشد (۱۶، ۱۷). همچنین، ترکیبات محلول در چربی نسبت به ترکیبات محلول در آب راحت‌تر به پوست نفوذ می‌کنند و جذب آن‌ها ممکن است با استفاده از حلال‌های حامل افزایش یابد (۱۷). به‌طور کلی، فرض بر این است که جذب پوستی برای داروهایی با وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون بیشتر است. هرچند برخی از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک جدیدتر، مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، ممکن است وزن مولکولی بیش از ۴۰۰۰۰ دالتون داشته باشند که احتمالاً پتانسیل جذب پوستی آن‌ها از سطوح آلوده را محدود می‌کند، اما بسیاری از داروهای آنتی‌نئوپلاستیک نسل اول، مولکول‌های نسبتاً کوچکی با وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون هستند (۱۸-۲۰). هرچند شرکت‌های داروسازی ۵۰۰ دالتون ترانس‌درمال در نظر می‌گیرند، این یک نقطه‌قطع مطلق نیست و برخی از داروها با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰ دالتون نیز می‌توانند به پوست نفوذ کنند (۱۷). علاوه بر موارد بالا، برخی عادات نیز ممکن است بر مواجهه و جذب دارو اثر بگذارند؛ به‌طور مثال، در کارکنان مراقبت‌های

سه بیمارستان در کانادا بررسی کردند. مطالعه آنها نشان داد که آلودگی سطحی با سیکلوفسفامید، ایفوسفامید و ۵-فلوراوراسیل در داروخانه، کلینیک و همچنین مناطق مجاور داروخانه وجود داشته است. از زمان انتشار این مطالعات اولیه، گزارش‌هایی در سراسر جهان منتشر شده است که نشان می‌دهند آلودگی سطوح محل کار با داروهای آنتی‌نتوپلاستیک و جذب داروها توسط کارکنان مراقبت‌های بهداشتی یک مسئله جهانی است.

تاکنون، روش‌های استاندارد برای نمونه‌برداری از سطوح برای تعدادی از ترکیبات خطرناک مانند سرب، آفت‌کش‌ها، بی‌فنیل‌های پلی‌کلره (۳۲)، آزبست (۳۳)، متامفتامین، و آنتی‌بیوتیک‌ها (۳۴) توسعه داده شده است. اما در مورد بهترین روش برای نمونه‌برداری داروهای آنتی‌نتوپلاستیک از سطوح، اطلاعات محدودی وجود دارد و استانداردسازی برای آن انجام نشده است. بنابراین، تنوع قابل‌توجهی در نحوه انجام نمونه‌برداری و گزارش نتایج وجود دارد. معمولاً نمونه‌برداری از سطوح به دو شیوه خشک یا مرطوب انجام می‌گیرد و پس از انتخاب سطح مورد نظر برای نمونه‌برداری که معمولاً از ۱۰۰ تا ۹۰۰ سانتی‌متر مربع متغیر است، Wipe طبق یک الگوی «S» یا «Z» بر روی سطح حرکت داده می‌شود. این عمل به انتقال آلاینده از سطح به Wipe منجر شده و پس از استخراج، با استفاده از تجهیزات آنالیز، میزان آلاینده مشخص می‌شود (۳۲). مطالعات نشان داده‌اند که کارایی نمونه‌برداری آلاینده‌های مختلف از سطوح به شدت تحت تاثیر نوع آلاینده، نوع Wipe، و نوع سطح نمونه‌برداری است. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی عملکرد متداول‌ترین Wipe‌های تجاری موجود در بازار جهت نمونه‌برداری داروی ۵-فلوراوراسیل از سطوح مختلف است. این مطالعه همچنین می‌تواند به توسعه روش‌های نمونه‌برداری دقیق‌تر برای داروهای آنتی‌نتوپلاستیک کمک کند، هرچند نتایج این تحقیق تنها مربوط به داروی ۵-فلوراوراسیل است و برای تعمیم به سایر داروها نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

بهداشتی، به ویژه پرسنل پرستاری، شستشوی مکرر دست ممکن است منجر به آسیب به پوست و سد دفاعی آن شده و جذب داروهای با وزن مولکولی بالاتر را تسهیل کند (۲۱).

به دنبال این گزارش‌ها، فارماکوپه ایالت متحده (USP) نمونه‌برداری از سطوح به منظور ارزیابی اثربخشی استراتژی‌های کنترلی و شناسایی آلودگی داروهای خطرناک را پیشنهاد کرده است (۲۲). در حالی که نمونه‌برداری از سطوح برای داروهای خطرناک یک اصل توصیه شده (اما نه الزامی) است، این روش یک جزء حیاتی از برنامه مدیریت جامع داروهای خطرناک به‌شمار می‌رود. این اقدام به سازمان‌ها این امکان را می‌دهد که اثربخشی پروتکل‌های مدیریت داروهای خطرناک، سیستم‌های کنترل و تمیزکاری خود را ارزیابی کنند. نمونه‌برداری از سطوح به منظور پایش مواجهه با داروهای خطرناک، موثرترین راه در کمک به کاهش آلودگی محیطی این داروها است (۲۲، ۲۳).

مک دویت و همکاران (۱۹۹۳) در بیمارستان جانز هاپکینز ایالات متحده اولین مطالعه مربوط به آلودگی سطحی با داروهای آنتی‌نتوپلاستیک را انجام دادند و نتایج آن را منتشر کردند (۲۴). در این مطالعه، آلودگی سیکلوفسفامید در دو بخش داروخانه و کلینیک نشان داده شد. در اواسط دهه ۱۹۹۰، چندین مطالعه در هلند توسط Sessink و همکاران (۲۵-۳۱) انجام شد که در آنها غلظت چندین داروی آنتی‌نتوپلاستیک از جمله سیکلوفسفامید، ایفوسفامید، متوترکسات و ۵-فلوراوراسیل از طریق نمونه‌برداری از سطوح اندازه‌گیری شد. نتایج نشان دادند که آلودگی سطوح با این داروها در مناطقی که آماده‌سازی و تجویز این داروها برای بیماران انجام می‌گیرد، وجود داشته است. مطالعات Sessink همچنین جذب داروها را بر اساس اندازه‌گیری آنها در ادرار کارکنان مراقبت‌های بهداشتی نشان داد. در مطالعه دیگر، کانر و همکاران (۱۹۹۴) (۲۹) آلودگی سطوح با داروهای آنتی‌نتوپلاستیک را در سه بیمارستان در ایالات متحده و

روش کار

طراحی مطالعه

در این مطالعه، عملکرد پرکاربردترین Wipe های تجاری از جمله فیلتر سلولزی Whatman®، سوپ پنبه‌ای، فیلتر Millipore™، پد گاز استریل، و پد الکلی، که در مطالعات مختلف برای بررسی آلودگی سطوح با انواع آلاینده‌های شیمیایی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند (۳۲، ۳۵-۳۸)، به منظور نمونه‌برداری از داروی ۵-فلورواوراسیل (FU-۵) بر روی سطوح مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجا که بررسی تمام انواع داروهای آنتی‌نئوپلاستیک در این مطالعه امکان‌پذیر نبوده است و نیز داروی ۵-فلورواوراسیل (FU-۵) یکی از پرمصرف‌ترین داروهای آنتی‌نئوپلاستیک از نظر میزان مصرف و تعداد دفعات آماده‌سازی و استفاده می‌باشد و می‌تواند شاخص مناسبی برای مواجهه با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک باشد، در این مطالعه انتخاب و مورد پژوهش قرار گرفت (۳۹). این دارو در بازه ۱۵ OEB قرار می‌گیرد که جزو طبقه‌بندی بسیار سمی است (۴۰). با توجه به این طبقه‌بندی، AIHA نیز در سال ۲۰۲۳ میزان حد قابل قبول سطح (ASL) را برای داروی ۵-فلورواوراسیل، $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ۰/۰۱ محاسبه کرد (۲۲). به همین دلیل، در این مطالعه نیز $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ۰/۰۱ به عنوان معیار قابل قبول در نظر گرفته شده است.

در این مطالعه، جهت طراحی آزمایشات از روش One-at-a-time استفاده شد و بدین ترتیب برای هر Wipe و سطح، سه تکرار (سه نمونه) انجام شد تا اطمینان حاصل شود که داده‌ها قابل اعتماد و نتایج تکرارپذیر هستند. در مجموع ۵۴ نمونه برای ارزیابی کارایی جمع‌آوری و ۳۶ نمونه برای بررسی کارایی استخراج مورد استفاده قرار گرفت.

نمونه برداری از سطوح

جهت ارزیابی کارایی متداول‌ترین Wipe های تجاری (فیلتر سلولزی Whatman®، سوپ پنبه‌ای، فیلتر

1. Occupational exposure bands

Millipore™، پد گاز استریل و پد الکلی) برای نمونه‌برداری داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح (استیل، وینیل و سرامیک) از دستورالعمل سازمان NIOSH استفاده شد (۳۲).

بدین منظور، منطقه نمونه‌برداری با استفاده از فریم‌های یک‌بار مصرف 10×10 سانتی‌متر (۱۰۰ سانتی‌متر مربع) مشخص گردید.

برای هر آزمایش، ۱۰۰۰ میکرولیتر از محلول $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ داروی ۵-فلورواوراسیل به صورت یکنواخت بر روی منطقه مشخص شده از هر یک از سطوح پخش گردید. سپس یک ساعت زمان داده شد تا حلال مورد نظر تبخیر شود. بدین ترتیب، $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ از این دارو روی سطح قرار خواهد گرفت که برابر با ASL این دارو می‌باشد. علاوه بر این، طبق دستورالعمل ارزیابی روش‌های نمونه‌برداری سطحی منتشر شده توسط OSHA، مדיاهای Wipe باید در ابعاد مشخصی باشند و بدین منظور محدوده اندازه 7×7 سانتی‌متر تا 10×10 سانتی‌متر مطلوب بوده و توصیه شده است (۴۱). بنابراین، تمامی Wipe های مورد مطالعه (به جز سوپ پنبه‌ای) نیز در ابعاد 7×7 سانتی‌متر برش داده شدند.

به منظور دستیابی به حداکثر بازده جمع‌آوری، توصیه شده است که Wipe قبل از استفاده با یک حلال مناسب مرطوب گردد (۳۷). بدین منظور باید به مناسب بودن حلال برای نمونه‌برداری مستقیم از پوست (در صورت لزوم) و همچنین از سایر سطوح محل کار توجه شود. در حال حاضر، آب، ایزوپروپیل الکل یا مخلوط آب-ایزوپروپیل الکل به عنوان حلال‌های مرطوب‌کننده برای استفاده روی پوست و سطوح حساس توصیه می‌شوند (۴۱، ۴۲). لذا در این مطالعه از آب دیونیزه برای مرطوب کردن Wipe های مورد بررسی (به جز پد الکلی که خود آغشته به ایزوپروپیل الکل است) استفاده گردید. مرطوب کردن باید به گونه‌ای باشد که آب از Wipe چکه نکند (۴۳).

برای اطمینان از جمع‌آوری آنالیت از تمام قسمت‌های مشخص شده از سطح نمونه برداری بایستی از الگوی

آنالیز داروی ۵-فلورواوراسیل با استفاده از کروماتوگرافی با عملکرد بالا (HPLC) (شرکت Knauer-آلمان) مجهز به پمپ فشار بالا سری K-1001، یک آشکارساز فرابنفش K-2006 و شیر تزریق VS، مجهز به یک حلقه ۲۰ میکرولیتری انجام شد. جداسازی کروماتوگرافی با ستون Prontosil 120-5-C18 فاز معکوس (۱۵۰ × ۴/۶ میلی متر، آلمان) انجام و آنالیز در حالت ایزوکراتیک صورت گرفت. فاز متحرک مخلوطی از ۵ میلی مولار بافر فسفات (۶ = pH) - متانول (۹۶:۴، V/V) بود که با سرعت جریان ۱/۰ میلی‌لیتر در دقیقه پمپ می‌شد. کروماتوگرام‌های داروی ۵-فلورواوراسیل با جذب اشعه ماوراء بنفش در ۲۸۵ نانومتر شناسایی می‌شدند.

به منظور انجام آنالیز بر روی نمونه‌های استخراج شده، ابتدا استانداردهای کالیبراسیون تهیه و قبل از تزریق نمونه‌های اصلی به سیستم HPLC /UV به منظور ترسیم منحنی کالیبراسیون تزریق گردید. منحنی کالیبراسیون در محدوده غلظتی $0.1 - 1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ با $R^2 = 0.9981$ رسم شد (شکل ۲). حد تشخیص $0.007 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ و حد کمی‌سازی $0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ محاسبه گردید. انحراف استاندارد نسبی قابل قبول کمتر یا مساوی ۲۵ درصد در نظر گرفته شد (۳۸).

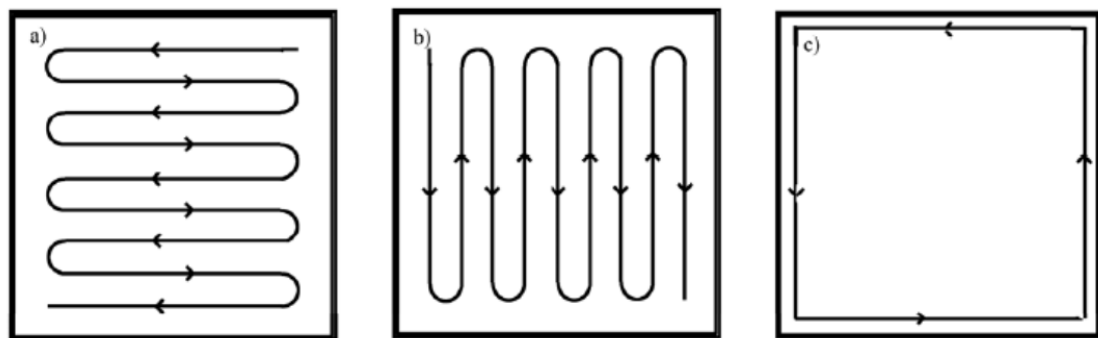
تعیین کارایی جمع‌آوری

کارایی جمع‌آوری (CE) به توانایی Wipe برای جذب آلاینده‌های موجود روی سطوح اشاره دارد (۴۱). برای ارزیابی کارایی جمع‌آوری، فرایند جمع‌آوری، استخراج و

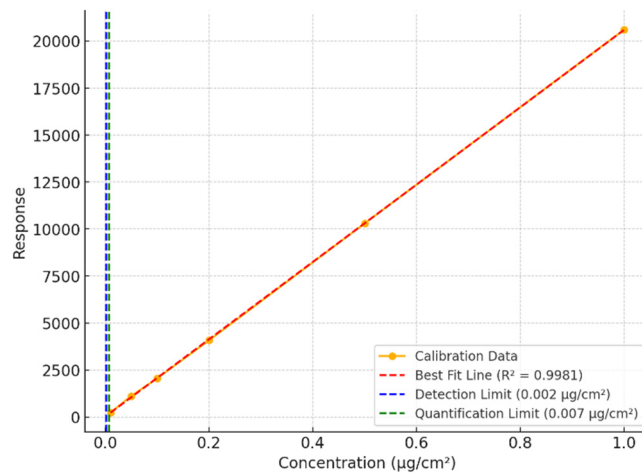
توصیه شده و براساس مراحل در نظر گرفته شده (atac) مطابق شکل ۱ استفاده نمود. مطابق با الگو، در مرحله اول (شکل ۱-a) نمونه برداری از گوشه بالا آغاز شده و Wipe به صورت افقی با الگوی Z روی سطح کشیده می‌شود. سپس Wipe به سمت داخل تا زده شده و در مرحله بعد (شکل ۱-b) این کار مجدداً به صورت عمودی تکرار شد. سپس مجدداً Wipe به سمت داخل تا زده شده و سطح تمیز Wipe (شکل ۱-c) به صورت مربع‌های متحد‌المرکز از لبه خارجی به سمت مرکز روی سطح کشیده می‌شود و در نهایت، یک بار دیگر Wipe با طرف آلوده تا زده شده و برای استخراج در یک لوله فالكون مهر و موم می‌گردد (۴۳).

استخراج و آنالیز

پس از اتمام نمونه‌برداری، به منظور استخراج نمونه مورد نظر از wipe، رطوبت موجود در آن توسط گاز نیتروژن خشک گردید. سپس ۱۰ میلی‌لیتر محلول ۵ میلی مولار بافر فسفات (۶ = pH) - متانول (۹۶:۴، V/V) به عنوان حلال واجذب درون هر لوله فالكون حاوی Wipe ریخته شد (۴۵). در مرحله بعد، لوله فالكون به مدت ۱۰ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار داده شد (۴۳). پس از اتمام سونیکیشن، محلول به‌دست‌آمده به داخل یک سرنگ مجهز به فیلتر سرسرنگی ۰/۴۵ میکرونی کشیده شده و در یک لوله فالكون ۱۵ میلی‌لیتری فیلتر می‌شود. سپس محلول حاصل با قرار گرفتن روی هیتر استیر خشک شده و در نهایت آنالیت باقیمانده جهت آنالیز در ۱



شکل ۱: الگوی نمونه برداری از سطوح (۴۴)



شکل ۲: منحنی کالیبراسیون

میلی لیتر از محلول داروی ۵-فلورواوراسیل در غلظت‌های 0.1 و 10 $\mu\text{g/ml}$ از Wipe‌ها به صورت جداگانه ریخته شد. سپس فرایند استخراج و آنالیز طبق مراحل ۲، ۳ و ۴ انجام گرفت. همچنین، به منظور کاهش خطای سیستمیک، Wipe‌های تمیز (بدون بارگذاری آلاینده) به عنوان نمونه شاهد نیز مورد استخراج و آنالیز قرار گرفتند. میزان کارایی استخراج به عنوان درصدی از میزان بازیابی داروی ۵-فلورواوراسیل که روی Wipe بارگذاری شده، با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد (۴۶):

معادله ۲

$$E_E = \frac{M_R - M_B}{M_W} \times 100$$

 E_E : کارایی استخراج M_R : جرم آنالیت بازیابی شده M_B : جرم آنالیت بازیابی شده از نمونه شاهد M_W : جرم آنالیت قرار داده شده روی Wipe

میانگین کارایی استخراج بیشتر از ۷۵ درصد به عنوان کارایی قابل قبول در نظر گرفته شد، اما ترجیح بر مقادیر بیشتر از ۹۰ درصد بود (۴۱). پایداری نمونه‌های استخراج شده نیز، با تجزیه مجدد نمونه‌های استخراج شده یک روز پس از استخراج اولیه مورد بررسی قرار گرفت. در صورتی که تفاوت بین میانگین کارایی استخراج یک روز

منظور کاهش خطای سیستمیک، نمونه برداری از سطوح تمیز (بدون بارگذاری آلاینده) به عنوان نمونه شاهد نیز انجام شد. میزان کارایی جمع‌آوری به عنوان درصدی از میزان بازیابی داروی ۵-فلورواوراسیل که روی سطح بارگذاری شده، با استفاده از معادله ۱ محاسبه شد (۴۶):

معادله ۱

$$C_E = \frac{M_R - M_B}{M_S} \times 100$$

 C_E : کارایی جمع‌آوری M_R : جرم آنالیت بازیابی شده M_B : جرم آنالیت بازیابی شده از نمونه شاهد M_S : جرم آنالیت بارگذاری شده روی سطح

کارایی جمع‌آوری بیشتر از ۵۰ درصد به عنوان کارایی قابل قبول در نظر گرفته شد (۴۱). طبق روش One-at-a-time و با در نظر گرفتن ۳ بار تکرار برای هر آزمایش، در مجموع ۵۴ آزمایش انجام شد.

تعیین کارایی استخراج

میزان کارایی استخراج (EE) به عنوان درصدی از میزان بازیابی آنالیت که روی Wipe بارگذاری شده محاسبه می‌شود (۴۱). به منظور ارزیابی کارایی استخراج، با توجه به روش ارائه شده توسط سازمان OSHA، ۱

جدول ۱: کارایی جمع‌آوری انواع Wipe جهت نمونه‌برداری از داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف

سواب پنبه‌ای	استیل		سرامیک		وینیل	
	میزان بازیابی (%)	RSD	میزان بازیابی (%)	RSD	میزان بازیابی (%)	RSD
سواب پنبه‌ای	۸۲/۶	۱۰/۲	۸۰/۳	۱۲/۳	۷۰/۲	۹/۶
فیلتر Millipore	۲۸/۴	۷/۶	۲۶/۶	۶/۱	۱۱/۲	۵/۹
پد گاز استریل	۵۴/۳	۵/۳	۵۲/۹	۲/۳	۴۳/۶	۷/۸
پد الکلی	۸۶/۲	۲/۱	۸۶/۰۱	۳/۲	۷۲/۵	۵/۶

یافته‌ها

کارایی جمع‌آوری انواع Wipe

پنج نوع از متداول‌ترین Wipe‌های تجاری (فیلتر سلولزی، Whatman® سواب پنبه‌ای، فیلتر Millipore™، پد گاز استریل و پد الکلی) برای نمونه‌برداری از داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف (استیل، وینیل و سرامیک) مورد ارزیابی قرار گرفتند. در بین Wipe‌های مورد بررسی، فیلتر سلولزی Whatman® در مرحله استخراج و پس از قرارگیری Wipe در اولتراسونیک دچار از هم پاشیدگی جزئی شد. علاوه بر این، کروماتوگرام حاصل از آنالیز نمونه استخراج شده از این Wipe مناسب نبود؛ بنابراین از مطالعه حذف گردید.

غلظت داروی ۵-فلورواوراسیل در نمونه‌های شاهد سایر Wipe‌ها (سواب پنبه‌ای، فیلتر Millipore™، پد گاز استریل و پد الکلی) و سطوح (استیل، وینیل و سرامیک) پایین‌تر از حد تشخیص دستگاه بود ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ۰/۰۰۲).

جدول ۱ نتایج آنالیز داروی ۵-فلورواوراسیل حاصل از نمونه‌برداری با استفاده از Wipe‌های سواب پنبه‌ای، فیلتر Millipore™، پد گاز استریل و پد الکلی بر روی سطوح استیل، وینیل و سرامیک نشان می‌دهد. کارایی جمع‌آوری انواع Wipe بر روی سطوح مختلف به تفکیک بین ۸۶/۲-۱۱/۲ درصد متفاوت بود. کمترین بازیابی مربوط به نمونه‌برداری با استفاده از فیلتر Millipore

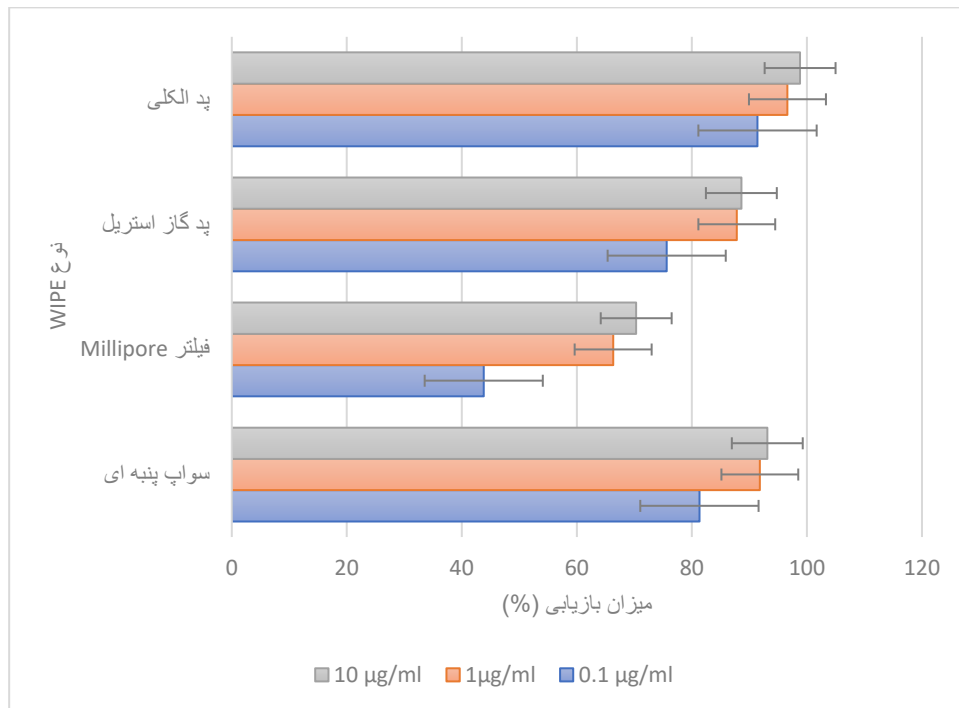
پس از استخراج و میانگین کارایی استخراج اولیه بیشتر از ۱۰ درصد نبود، نمونه‌ها پایدار تلقی می‌شدند. طبق روش One-at-a-time و با در نظر گرفتن ۳ بار تکرار برای هر آزمایش، در مجموع ۳۶ آزمایش انجام شد.

بررسی تاثیر ذخیره‌سازی

جهت تعیین هرگونه سوگیری به دلیل ذخیره‌سازی نمونه‌ها، نمونه‌های اسپایک طبق روش ارائه شده در دستورالعمل سازمان OSHA مورد مطالعه قرار گرفت (۴۱). بیست و یک Wipe با غلظت $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ از داروی ۵-فلورواوراسیل اسپایک شدند. سه نمونه در روز تهیه آنالیز شدند. نه نمونه در دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد در تاریکی و ۹ نمونه باقیمانده در دمای ۴-۶ درجه سانتی‌گراد در یخچال نگهداری شدند. سه نمونه از هر مجموعه هر پنج روز آنالیز شدند که منجر به ذخیره‌سازی ۱۵ روزه نمونه‌ها گردید. کاهش بازیابی بیش از ۱۰٪ به عنوان یک سوگیری غیرقابل اصلاح در نظر گرفته شد. همچنین، بازیابی باید در طول ذخیره‌سازی بالای ۷۵ درصد باقی می‌ماند.

آنالیز آماری

از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) با سطح معنی‌داری ۹۵٪ برای ارزیابی عملکرد انواع Wipe روی سطوح مختلف استفاده شد. داده‌ها در نرم‌افزار آماری GraphPad Prism، نسخه ۸ پردازش شد.



شکل ۳: کارایی استخراج از Wipe های مختلف

از این wipe ها بین ۹۸/۸ - ۴۳/۸ درصد متغیر بود. بیشترین میزان بازیابی مربوط به پد الکی (۹۸/۸٪) و کمترین آن مربوط به فیلتر Millipore (۴۳/۸٪) بود. در بین Wipe های مورد مطالعه، کارایی استخراج فیلتر Millipore در تمامی غلظت‌ها پایین‌تر از حد قابل قبول بود ($SR < 75\%$). همچنین کارایی استخراج پد الکی در تمامی غلظت‌ها و سواپ پنبه‌ای در غلظت $1 \mu\text{g/ml}$ و $10 \mu\text{g/ml}$ در حد ایده آل ارزیابی شد ($SR < 90\%$). تفاوت آماری معنی‌داری بین کارایی استخراج فیلتر Millipore و سه Wipe دیگر وجود داشت ($p < 0.0001$).

پایداری نمونه‌های استخراج شده نیز با تجزیه مجدد نمونه‌ها یک روز پس از استخراج اولیه مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت میانگین بازیابی اولیه و یک روز پس از استخراج در تمامی موارد کمتر از ۱۰٪ برآورد شد.

تاثیر ذخیره سازی

تاثیر مدت زمان ذخیره‌سازی داروی 5-فلورواوراسیل بر میزان استخراج آن از دیگر پارامترهای مورد بررسی

روی سطح وینیل (۱۱/۲) و بیشترین بازیابی مربوط به پد الکی روی سطح استیل (۸۶/۲٪) بود.

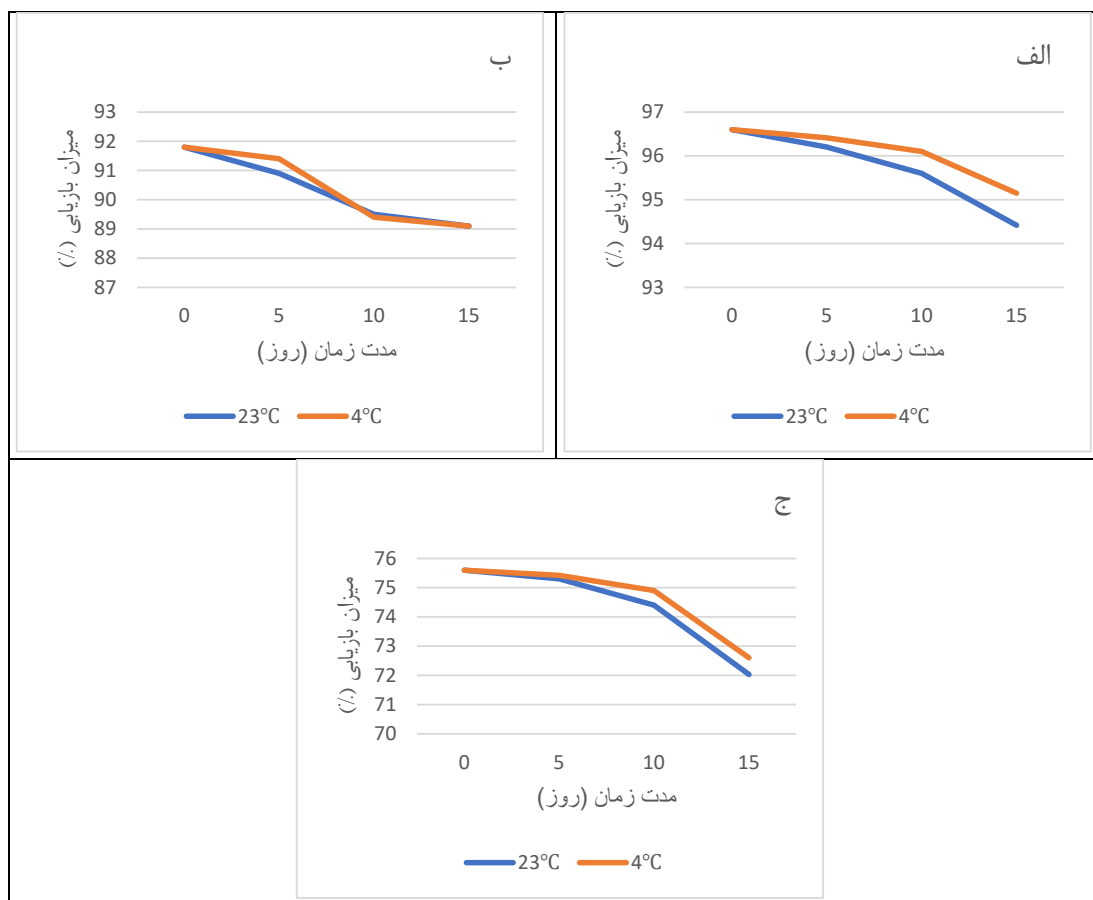
در این بین، کمترین میانگین بازیابی مربوط به فیلتر Millipore (۲۲/۰۶٪) و بیشترین آن مربوط به پد الکی (۸۱/۵۷٪) بود. تفاوت آماری معنی‌داری بین کارایی جمع‌آوری فیلتر Millipore با سه Wipe دیگر مشاهده شد ($p < 0.0001$).

در بین سطوح، کمترین میانگین بازیابی مربوط به وینیل (۴۹/۳٪) و بیشترین آن مربوط به استیل (۷۰/۳٪) بود. همچنین، تفاوت کارایی جمع‌آوری بین سطح وینیل و دو سطح دیگر معنی‌دار بود ($p < 0.05$).

در بین Wipe های مورد مطالعه، کارایی جمع‌آوری فیلتر Millipore در همه سطوح و پد گاز استریل در سطح وینیل پایین‌تر از حد قابل قبول بود ($CR < 50\%$).

کارایی استخراج انواع Wipe

Wipe های مورد مطالعه از نظر کارایی استخراج در ۳ غلظت، مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۳). میزان بازیابی



شکل ۴: تاثیر مدت زمان ذخیره سازی بر کارایی استخراج، الف) پد الکلی، ب) سوآپ پنبه ای، ج) پد گاز استریل

محیط کار است (۴۷). اگرچه این روش به طور مستقیم مواجهه کارگران را با مواد خطرناک اندازه‌گیری نمی‌کند، اطلاعات ارائه شده برای شناسایی سطوح آلوده که ممکن است در مواجهه تصادفی با پوست نقش داشته باشند، مفید است. بنابراین، نمونه‌برداری از سطوح می‌تواند به عنوان بخشی از یک برنامه تضمین کیفیت با هدف ارزیابی شیوه‌های کاری، کنترل‌های مهندسی و تجهیزات حفاظت فردی (PPE) استفاده شود (۴۸، ۴۹).

در روش نمونه‌برداری سطحی، آلاینده‌های موجود روی سطوح با استفاده از Wipe جمع‌آوری شده و پس از استخراج، آنالیز می‌شوند. اثربخشی روش نمونه‌برداری از سطوح به طور اساسی بر ویژگی‌های مناسب Wipe بستگی دارد (۵۰)، اما انواع مختلف Wipe برای

بود (شکل ۴). در تمامی موارد، میزان کاهش بازیابی طی ۱۵ روز کمتر از ۱۰٪ بود. اما میزان بازیابی داروی 5-Fluorouracil حاصل از پد گاز استریل پس از ۵ روز به پایین‌تر از ۷۵٪ کاهش یافت. میزان بازیابی داروی 5-Fluorouracil از پد الکلی در تمام مدت ذخیره سازی در حد ایده آل و بالای ۹۰٪ باقی ماند.

بحث

نمونه‌برداری و آنالیز مقادیر جزئی داروهای آنتی‌نئوپلاستیک در محیط‌های شغلی به دلیل پیامدهای نامطلوبی که بر پرسنل ایجاد می‌کنند، از اهمیت بالایی برخوردار است. نمونه‌برداری با استفاده از Wipe، روش معمول برای شناسایی و تعیین میزان آلودگی سطوح

شود (۵۲). در حالی که استفاده از آب برای مرطوب کردن Wipe ممکن است منجر به هیدرولیز بسیاری از مواد شیمیایی شود و محصول هیدرولیز جایگزین ترکیب اصلی خواهد شد (۵۳). IPA می‌تواند به عنوان یک حلال مناسب برای بسیاری از ترکیبات استفاده شود و به نظر می‌رسد که IPA پتانسیل دارد که یک حلال پاک‌کننده مناسب برای اکثر ترکیبات مورد نظر باشد. در مطالعاتی مانند مطالعه پژوهشی مواجهه زیست محیطی کودکان (CHEERS^۱)، IPA نه تنها برای نمونه‌برداری از آفت‌کش‌های ارگانوفسفره، بلکه برای جمع‌آوری پلی برومو دی فنیل اتر، سایر آفت‌کش‌ها، متابولیت‌های آفت‌کش‌ها و ترکیبات پرفلورینه نیز در نظر گرفته شده است (۴۲). استاندارد ASTM نیز به کاربرد IPA در جمع‌آوری ترکیبات شیمیایی از سطوح اشاره می‌کند. کارایی جمع‌آوری ضعیف با حلال‌های مرطوب‌کننده همچون آب، ممکن است با انجام چندین دفعه نمونه برداری بهبود یابد (۳۸، ۵۴).

علاوه بر پد الکلی، کارایی جمع‌آوری قابل قبولی برای سوآپ پنبه‌ای و پد گاز استریل مشاهده شد (بیشتر از ۵۰٪ بازیابی). وجه مشترک این سه نوع Wipe، وجود بافت پنبه‌ای در ترکیب آنهاست. احتمالاً کارایی بالاتر پد الکلی ناشی از ساختار یکنواخت و الیاف ریزتر آن است. بر اساس مطالعه مروری انجام‌شده توسط EPA، Wipe‌های پنبه‌ای بیشترین استفاده را برای نمونه‌برداری از ترکیبات مختلف داشته‌اند. این نوع Wipe‌ها به راحتی حمل می‌شوند، به راحتی خیس می‌شوند، و برای نمونه‌برداری از بیشتر سطوح مناسب هستند. با این حال، در صورت وجود سطوح زبر، ممکن است باعث پارگی Wipe‌های پنبه‌ای شود و در این موارد، سوآپ‌های پنبه‌ای ممکن است بهتر عمل کنند. اما ناحیه‌ای که یک سوآپ می‌تواند پوشش دهد ممکن است مشکل ساز باشد. محققان به این نتیجه رسیده‌اند که جمع‌آوری نمونه با استفاده از سوآپ ممکن است برای نمونه‌برداری از مناطق کوچک (۱۰ تا ۲۵ سانتی متر مربع) با غلظت آنالیت بالا مناسب‌تر باشد

1. The Children's environmental exposure research study

نمونه‌برداری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک از سطوح محل کار استاندارد نشده‌اند. همچنین، مطالعات فعلی به اندازه کافی به علل اساسی که باعث می‌شوند یک Wipe عملکرد خوب یا ضعیفی داشته باشد، به خصوص در نمونه برداری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک از سطوح، نپرداخته‌اند (۳۸). در این مطالعه، عملکرد پرکاربردترین Wipe‌های تجاری (شامل فیلتر سلولزی Whatman[®]، سوآپ پنبه‌ای، فیلتر MilliporeTM، پد گاز استریل و پد الکلی) برای نمونه‌برداری داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف (استیل، وینیل و سرامیک) مورد ارزیابی قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۱، سازمان OSHA دستورالعملی برای ارائه روش یکسان برای ارزیابی نوع Wipe به شیمیدانان ارائه کرد (۴۱). پس از آن، در سال ۲۰۲۲، سازمان NIOSH راهنمایی برای نمونه‌برداری از سطوح را منتشر کرد و در آن ملاحظاتی را که باید در نمونه‌برداری آلاینده‌ها از سطوح مختلف مد نظر قرار گیرد، اعلام کرد (۳۲). مطالعه حاضر نیز بر طبق این دو دستورالعمل تعریف شده است.

پنج نوع از Wipe‌های تجاری رایج، شامل فیلتر سلولزی Whatman[®]، سوآپ پنبه‌ای، فیلتر MilliporeTM، پد گاز استریل، و پد الکلی، برای نمونه‌برداری داروی ۵-فلورواوراسیل مورد بررسی قرار گرفتند. در این بین، پد الکلی به علت استریل بودن، عدم نیاز به فرایند مرطوب کردن و خشک شدن آسان‌تر حلال پس از نمونه‌برداری و به تبع آن احتمال آلودگی کمتر، از جذابیت بیشتری برخوردار بود. همچنین، این نوع Wipe بیشترین بازیابی را در مراحل جمع‌آوری (۸۶/۲٪) و استخراج (۹۸/۸٪) نسبت به سایر Wipe‌ها نشان داد. پدهای الکلی، دستمال‌های پنبه‌ای آغشته به ایزوپروپیل الکل (IPA) هستند که به صورت تکی در بسته‌بندی آلومینیومی نگهداری می‌شوند. بازیابی بالاتر این Wipe برای جمع‌آوری داروی ۵-فلورواوراسیل ممکن است به دلیل حلالیت این دارو در IPA باشد (۵۱). ترکیبات قطبی مانند داروی ۵-فلورواوراسیل به راحتی در IPA حل می‌شوند که می‌تواند باعث جذب بیشتر در Wipe

کارایی جمع‌آوری حین نمونه‌برداری از سطوح تأثیرگذار باشند. در ارتباط با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک، برخی از سطوح معمولاً آلوده‌تر هستند. نواحی متداولی که ممکن است نمونه‌برداری شوند، شامل پیشخوان‌هایی که داروها در آن‌ها دریافت و ذخیره می‌شوند، محل‌های آماده‌سازی دارو (کابینت‌های ایمنی بیولوژیکی)، محل‌های ذخیره‌سازی (داروخانه و واحدهای مراقبت بهداشتی)، محل‌های تجویز دارو (صندلی‌ها، پمپ‌های تزریق، اتاق بیماران)، مدیریت زباله (سطح زباله، توالت)، و مناطق اداری (کامپیوتر، میز) هستند (۴۷، ۵۷، ۵۸). بنابراین، در مطالعه حاضر، به منظور تشخیص تأثیر ساختار سطح بر کارایی جمع‌آوری داروی ۵-فلورواوراسیل حین نمونه‌برداری از سطوح، استیل، وینیل، و سرامیک که به ترتیب نمایانگر جنس کابینت‌ها و ایزولاتورهای ایمنی بیولوژیکی، میز کار، و کف هستند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این میان، میانگین کارایی جمع‌آوری از سطح وینیل پایین‌تر از حد قابل قبول ($CE < 50\%$) بوده و تفاوت معنی‌داری با سایر سطوح داشته است ($p < 0.05$) که این می‌تواند به علت تداخل بیشتر این سطح نسبت به سایر سطوح باشد. به طور کلی، سطوح متخلخل ممکن است مشکل‌ساز باشند زیرا ممکن است به آنالیت‌های هدف اجازه نفوذ به داخل منافذ سطح را بدهند که این موضوع ممکن است زمانی که حلال از یک دستمال مرطوب به سطح اعمال می‌شود، تشدید شود (۳۸). ویلیسون نیز در مطالعه‌ای در مورد کارایی انواع Wipe در نمونه‌برداری عوامل جنگی شیمیایی از سطوح، بازیابی کمتری را که روی چوب یافت شد را به تداخل بیشتر آن نسبت به کاشی، فلز، شیشه، و وینیل نسبت داد (۴۳). همچنین این محقق در مطالعه‌ای دیگر نشان داد که بازیابی مالاتیون از سطوح غیر متخلخلی همچون شیشه بیشتر از سطوح متخلخلی همچون وینیل، چوب، و سطوح دیوار رنگ‌شده است (۳۸). روه‌ر و همکاران نیز نشان دادند که کارایی جمع‌آوری آفت‌کش‌ها با استفاده از پد گاز استریل روی کاشی در مقایسه با چوب بهتر بوده و سطوح سخت کارایی جمع‌آوری بهتری نسبت به سطوح

(۵۵). همانطور که استاندارد ASTM اشاره می‌کند، پد گاز استریل می‌تواند حاوی غلظت‌های بالای عوامل مداخله‌کننده باشد (۵۴). در چنین مواردی، لازم است Wipe پاکسازی شده و هرگونه عوامل مداخله‌گر احتمالی حذف گردد که این فرایند ممکن است پرهزینه و زمان‌بر باشد. در این مطالعه، Wipe‌ها به عنوان شاهد مورد ارزیابی قرار گرفتند و هیچ داروی ۵-فلورواوراسیلی روی سوپ پنبه‌ای، فیلتر Millipore™، پد گاز استریل و پد الکلی مشاهده نشد. تنها فیلتر سلولزی Whatman® دارای کروماتوگرام در این ناحیه بود. با توجه به از هم پاشیدگی این Wipe در حین مرحله استخراج و اهمیت مقاومت فیزیکی آن در حین نمونه‌برداری و استخراج، این Wipe از مطالعه حذف گردید. در بین Wipe‌های مورد بررسی، کمترین کارایی جمع‌آوری (۲۲/۰۶٪) به فیلتر غشایی Millipore تعلق داشت که عملکرد آن پایین‌تر از حد قابل قبول بود (بازیابی کمتر از ۵۰ درصد). فیلتر Millipore از جنس مخلوط بی‌اثر استات سلولز و نیترات سلولز بوده و بسیار آبدوست است. احتمالاً تمایلات آبدوست قوی این Wipe باعث جذب مولکول‌های آب که باید ۵-فلورواوراسیل را دفع کنند، می‌شود و میزان بازیابی کاهش می‌یابد (۵۶). علاوه بر کارایی جمع‌آوری، برای بررسی تأثیر نوع Wipe بر میزان استخراج، کارایی استخراج Wipe‌های مورد مطالعه در سه غلظت مختلف ($1 \mu\text{g/ml}$ ، 0.1 و $10 \mu\text{g/ml}$) بررسی شد. بیشترین کارایی استخراج مربوط به پد الکلی در غلظت $10 \mu\text{g/ml}$ (۹۸،۸٪) بود. با کاهش غلظت آلاینده، میزان کارایی استخراج نیز کاهش یافت (۸۱/۳٪)، اما همچنان در محدوده قابل قبول قرار داشت ($EE > 75\%$) که نشان‌دهنده عملکرد مطلوب این Wipe در استخراج داروی ۵-فلورواوراسیل است. اما در مقابل، فیلتر Millipore دارای کارایی استخراج پایین‌تر از حد قابل قبول بود ($EE < 75\%$) که بازیابی پایین این Wipe در مرحله جمع‌آوری نمونه را نیز توجیه می‌کند. مشخصات ساختاری سطح، از جمله تداخل و نفوذپذیری، از فاکتورهایی هستند که ممکن است بر

نرم داشتند (۵۹). همچنین، کار و هیل نشان دادند که تخلخل بالاتر سطح با کارایی جمع‌آوری کمتر مرتبط است (۵۱). علاوه بر این، Madireddy و همکاران پیشنهاد کردند که فعل و انفعالات فیزیکی و/یا شیمیایی، قطبیت حلال، و فراریت ترکیبات ممکن است بر کارایی جمع‌آوری آلاینده تأثیرگذار باشد و حتی پس از چندین بار نمونه برداری، به علت برهمکنش آنالیت با سطح، جمع‌آوری آنالیت به طور کامل انجام نگردد (۶۰). بنابراین، انتخاب سطوح نمونه‌برداری با دقت بسیار مهم است. بدین ترتیب، نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه نشان می‌دهد که مشخصات سطح من جمله تخلخل، زبری و واکنش پذیری نسبت به آلاینده ممکن است بر کارایی جمع‌آوری تأثیر بگذارد و سطوح نمونه‌برداری باید با دقت انتخاب شوند. در مطالعات مختلف، سطوح فلزی مانند استیل به علت عدم وجود تخلخل و واکنش ناپذیری نسبت به ترکیبات مختلف، برای نمونه‌برداری از انواع آلاینده‌ها توصیه شده‌اند (۳۲، ۴۱، ۶۱).

ضریب تغییرات که بیانگر دقت تست‌های انجام گرفته است، بین ۲/۱ تا ۱۲/۳ متغیر بود که به طور کلی برای روش‌های نمونه برداری از سطوح مطلوب است (۲۵٪ CV). روش‌های نمونه برداری از سطوح با استفاده از Wipe یک فرآیند دستی است و فشار اعمال شده بر سطوح در حین نمونه برداری به طور قابل توجهی در میان اپراتورهای گوناگون و حتی برای یک اپراتور در زمان‌های مختلف متفاوت است که منجر به تفاوت زیادی در فاکتور انتقال می‌شود و در نتیجه بر کارایی جمع‌آوری و تکرارپذیری آن تأثیر می‌گذارد (۴۲، ۵۲، ۶۲). منطقی به نظر می‌رسد که علاوه بر بهبود بازیابی، دقت روش باید با استفاده چندگانه از Wipe در یک ناحیه و همچنین میانگین‌گیری تغییرات تصادفی اپراتور در هر نمونه برداری، مانند میزان فشار وارد شده، سرعت پاک کردن و غیره، بهبود یابد.

طول عمر آنالیت پس از نمونه‌برداری یکی از فاکتورهای مهم در نمونه‌برداری می‌باشد، چرا که مدت زمان ایده‌آل برای استخراج و آنالیز آن آنالیت را مشخص کرده و بدین

ترتیب از خطای ناشی از، از بین رفتن آنالیت جلوگیری می‌شود. در این مطالعه، تأثیر مدت زمان ذخیره‌سازی داروی ۵-فلورواوراسیل بر میزان استخراج آن دارو مورد بررسی قرار گرفت. فیلتر Millipore به دلیل کارایی غیرقابل قبول در مرحله جمع‌آوری و استخراج از مطالعه حذف گردید. در بین سایر Wipe‌های مورد مطالعه، میزان بازیابی داروی ۵-فلورواوراسیل از پد الکلی در تمام مدت ذخیره‌سازی (۱۵ روز) و در هر دو شرایط ذخیره‌سازی (دمای ۲۳ و ۴ درجه سانتی‌گراد) در حد ایده‌آل و بالای ۹۰٪ باقی ماند. بنابراین نمونه‌های جمع‌آوری شده با استفاده از این نوع Wipe تا ۱۵ روز با دقت مطلوب قابل آنالیز هستند. نمونه‌های اسپایک شده روی سوآپ پنبه‌ای نیز در تمام طول مدت در محدوده قابل قبول حفظ شدند. اما میزان بازیابی داروی فلورواوراسیل حاصل از پد گاز استریل پس از ۵ روز به پایین‌تر از ۷۵٪ کاهش یافت و در صورت نمونه‌برداری با استفاده از این نوع Wipe باید تا ۵ روز استخراج و آنالیز آن انجام گیرد. این کاهش ممکن است به علت اینترکشن بین نمونه و Wipe و یا ظرف نگهداری Wipe اتفاق بیوفتد. همچنین ممکن است هیدرولیز ناشی از واکنش با آب نیز یکی دیگر از علل احتمالی کاهش کارایی بازیابی باشد. در مطالعه انجام گرفته توسط Kåredal نیز پایداری داروی فلورواوراسیل بر روی Wipe مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، داروی فلورواوراسیل در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد طی ۶۰ روز دچار هیچ تخریبی نشد و میزان تخریب آن در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد کمتر از ۱۰٪ بود (۶۳) که با مطالعه حاضر نیز همسو است.

نتیجه گیری

در این مطالعه، کارایی چندین نوع Wipe تجاری برای نمونه‌برداری از داروی ۵-فلورواوراسیل از سطوح مختلف بررسی شد. نتایج نشان داد که نوع و ویژگی‌های Wipe و همچنین ساختار سطح نمونه‌برداری تأثیر قابل توجهی بر کارایی جمع‌آوری داروی ۵-فلورواوراسیل دارند. پد الکلی در مقایسه با سایر Wipe‌ها عملکرد بهتری نشان داد و ممکن است گزینه مناسبی برای نمونه‌برداری از داروی

این مطالعه قابل ممکن است به سایر داروهای این دسته قابل تعمیم نباشد. پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری برای بررسی تأثیرات سایر Wipe ها و پارامترهای استخراج بر ارزیابی داروهای آنتی‌نئوپلاستیک دیگر انجام شود تا تکنیک‌های بهینه‌تر برای آنالیز این داروها توسعه یابد. این اقدامات می‌تواند به کاهش مواجهه شغلی با داروهای آنتی‌نئوپلاستیک کمک کند.

REFERENCES

1. Vermette ML, Hicks MR, Khoroush K, Teo MY, Gates BD. Wipe Sampling of Antineoplastic Drugs from Workplace Surfaces: A Review of Analytical Methods and Recommendations. *Hyg Environ Health Adv*. 2024;100089.
2. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3233.
3. Martin S. The adverse health effects of occupational exposure to hazardous drugs. *Community Oncol*. 2005;2(5):397-400.
4. Hanafi S, Torkamandi H, Bagheri S, Tavakoli M, Hadav N, Javadi M. Safe handling of cytotoxic drugs and risks of occupational exposure to nursing staffs. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2015:11-5.
5. Shahrasbi AA, Afshar M, Shokraneh F, Monji F, Noroozi M, Ebrahimi-Khojin M, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran: A pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. *EXCLI J*. 2014;13:491-501.
6. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(2):251-60.
7. Power LA, Coyne JW, Hawkins B. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(24):1996-2031.
8. Beigzadeh Z, Golbabaei F, Khadem M, Omid F, Someah MS, Shahtaheri SJJMR. Development of molecularly imprinted membranes for selective determination of urinary ultra-trace 5-fluorouracil as antineoplastic drug used in chemotherapy. *Macromol Res*. 2020;28:390-9.
9. Jagadeeswaran I, Sriram H. EU 1272/2008—Classification,

۵-فلورورواوراسیل باشد. همچنین، سطوح سخت و صاف، مانند استیل و سرامیک، کارایی بهتری برای نمونه‌برداری نشان دادند.

این نتایج می‌تواند به بهبود روش‌های نمونه‌برداری و تحلیل داروی ۵-فلورورواوراسیل کمک کند، با این حال، لازم به ذکر است که به دلیل تفاوت‌های فیزیکی و شیمیایی میان داروهای آنتی‌نئوپلاستیک مختلف، نتایج

- Labelling and Packaging of Substances and Mixtures. *Medical Device Guidelines and Regulations Handbook*: Springer; 2022. p. 261-95.
10. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016. 2016.
 11. ACGIH. Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on the Protection of Workers from the Risks Related to Exposure to Carcinogens or Mutagens at Work (Sixth Individual Directive within the Meaning of Article 16(1) of Council Directive 89/391/EEC). In: ACGIH, editor. 2004.
 12. Ness SLR, Martins LA. *Handling Chemotherapy. The Golden Guide to Oncologic Pharmacy*: Springer; 2022. p. 207-41.
 13. Beigzadeh Z, Golbabaei F, Khadem M, Omid F, Someah MS, Shahtaheri SJ. Development of Molecularly Imprinted Membranes for Selective Determination of Urinary Ultra-Trace 5-Fluorouracil as Antineoplastic Drug Used in Chemotherapy. *Macromol Res*. 2020;28(4):390-9.
 14. Beigzadeh Z, Golbabaei F, Khadem M, Pourhassan B, Pourbabaki R, Kalantari S, et al. Synthesis and Optimization of a Molecularly Imprinted Membrane as a Specific Absorbent to Assess the Occupational Exposure to the 5-Fluorouracil Drug. 2021;20(01):2150003.
 15. Villa A, Molimard M, Sakr D, Lassalle R, Bignon E, Martinez B, et al. Nurses' internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centers: a cross-sectional descriptive study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021;94(8):1839-50.
 16. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs.

- Experimental Dermatology: Viewpoint. 2000;9(3):165-9.
17. Kimmel T, Sussman R, Ku R, Ader A. Developing acceptable surface limits for occupational exposure to pharmaceutical substances. Surface and Dermal Sampling: ASTM International; 2011.
 18. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs-the case of monoclonal antibodies. J Oncol Pharm Pract. 2011;17(1):68-80.
 19. Connor T, MacKenzie B. Should monoclonal antibodies and their conjugates be considered occupational hazards. Saf Considerations Oncol Pharm 2011; 13. 2011;6.
 20. Alexander M, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, et al. A ustralian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. Internal medicine journal. 2014;44(10):1018-26.
 21. Holness LD. Health care services use by workers with work-related contact dermatitis. DERM. 2004;15(1):18-24.
 22. AIHA. Hazardous Drug Surface Contamination. In: Association TAIH, editor. 2023.
 23. Beigzadeh Z, Golbabaei F, Khadem M, Shahtaheri SJJJoMUoMS. Fabrication and Optimization of Molecularly Imprinted Nanofibers in Assessment of Occupational Exposure to 5-fluorouracil. 2019;29(179):49-64.
 24. McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MAJJoO, Medicine E. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. 1993;35(1):57-60.
 25. Bos R, Sessink PJRoeh. Biomonitoring Occupational Exposure to Cytostatic Anticancer Drugs. 1997;12(1):43-58.
 26. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LAJAJoH-SP. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. 1999;56(14):1427-32.
 27. Sessink P, Boer K, Scheefhals A, Anzion R, Bos RJlao, health e. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. 1992;64:105-12.
 28. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RPJPw. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. 1992;14:16-22.
 29. Sessink PJ, Van De Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RPJAoEHAIJ. 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? 1994;49(3):165-9.
 30. Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RPJAoEHAIJ. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. 1997;52(3):240-4.
 31. Sessink PJM. Monitoring of occupational exposure to antineoplastic agents: [Sl: sn]; 1996.
 32. Broadwater K, Ashley K, Andrews R. Surface sampling guidance, considerations, and methods in occupational hygiene. 2022.
 33. Beard M, Millette J, Webber JJASN. DEVELOPING ASTM STANDARDS MONITORING ASBESTOS. 2004;32(4):26-9.
 34. Ashley K, Brisson M, White KJJoAI. Review of standards for surface and dermal sampling. 2011;8(6):1-9.
 35. Deziel NC, Viet SM, Rogers JW, Camann DE, Marker DA, Heikkinen MS, et al. Comparison of wipe materials and wetting agents for pesticide residue collection from hard surfaces. Science of the total environment. 2011;409(20):4442-8.
 36. Millson M, Eller PM, Ashley K. Evaluation of wipe sampling materials for lead in surface dust. Am Ind Hyg Assoc J. 1994;55(4):339-42.
 37. Clingenpeel S, Handy R, Pahler L, Sleeth D, Rees T. A comparative evaluation of the effectiveness of wipe sampling materials to remove beryllium from differently textured surfaces using zinc oxide as a surrogate. Journal of Chemical Health & Safety. 2019;26(1):15-22.
 38. Willison SA, Stout ID, Mysz A, Starr J, Tabor D, Wyrzykowska-Ceradini B, et al. The impact of wipe sampling variables on method performance associated with indoor pesticide misuse and highly contaminated areas. Sci Total Environ. 2019;655:539-46.
 39. Schierl R, Böhlant A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. Ann Occup Hyg. 2009;53(7):703-11.
 40. Pharmacists ASoH-S. Drug information Fluorouracil (Systemic). 2021.
 41. Safety O, Administration H. Evaluation guidelines for surface sampling methods. OSHA Salt Lake Technical

- Center: Salt Lake City, UT, USA. 2001.
42. Billets S. A literature review of wipe sampling methods for chemical warfare agents and toxic industrial chemicals. US Environmental Protection Agency, Washington, DC. EPA/600/R-07/004, 2007. [https://permanent.access.gpo.gov/lps84975 ...](https://permanent.access.gpo.gov/lps84975...); 2007.
 43. Willison SA. Wipe selection for the analysis of surface materials containing chemical warfare agent nitrogen mustard degradation products by ultra-high pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2012;1270:72-9.
 44. (ASTM) ASfTMS. ASTM D6966 Standard Practice for Collection of Settled Dust Samples Using Wipe Sampling Methods for Subsequent Determination of Metals. 2013.
 45. Viegas S, Cebola de Oliveira A, Carolino E, Pádua M. Occupational exposure to cytotoxic drugs: the importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2018;69(3):238-49.
 46. Bernard CE, Berry MR, Wymer LJ, Melnyk LJ. Sampling household surfaces for pesticide residues: comparison between a press sampler and solvent-moistened wipes. *Sci Total Environ*. 2008;389(2-3):514-21.
 47. Sarna K. Best Practices for Monitoring Hazardous Drug Surface Contamination. Transportation. 2024.
 48. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
 49. Hodson L, Ovesen J, Couch J, Mead K. Managing hazardous drug exposures: information for healthcare settings. Department of Health and Human Services, CDC. National Institute for Occupational Safety and Health May. 2020;1.
 50. Imran M, Kumar N, Thakare VB, Gupta A, Acharya J, Garg P. Sampling and analyses of surfaces contaminated with chemical warfare agents by using a newly developed triple layered composite wipe. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412:1097-110.
 51. Carr BL, Hill DF. Sampling of common pesticides and PCBs from inert surfaces: US Environmental Protection Agency, Office of Enforcement and Compliance ...; 1989.
 52. International A. Standard Practice for Field Collection of Organic Compounds from Surfaces Using Wipe Sampling. . In: International A, editor. 2011. p. D6661-10.
 53. Agriculture USDo. Collecting Wipe Samples for Residue Analysis. SOP No. EM-24. 2003.
 54. ASTM. E1728-03 Standard Practice for Collection of Settled Dust Samples Using Wipe Sampling Methods for Subsequent Lead Determination. Annual Book of Standards.Vol. 04.12. 2003.
 55. Menking DL, Fruchey IR, Rhea KA, Buckley PA. US ARMY COMBAT CAPABILITIES DEVELOPMENT COMMAND CHEMICAL BIOLOGICAL CENTER.
 56. Gorski CIO. A Comparison of Surface Sampling Wipe Media for Isocyanate Sampling in the Auto Repair Industry 2013.
 57. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies-the MEWIP project. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):444-55.
 58. Chabut C, Bussi eres J-F. Characteristics of wipe sampling methods for antineoplastic drugs in North America: Comparison of six providers. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2020;5(1):20200016.
 59. Rohrer CA, Hieber TE, Melnyk LJ, Berry MR. Transfer efficiencies of pesticides from household flooring surfaces to foods. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2003;13(6):454-64.
 60. Madireddy SB, Bodeddula VR, Mansani SK, Wells MJ, Boles JO. Wipe sampling of amphetamine-type stimulants and recreational drugs on selected household surfaces with analysis by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Hazard Mater Adv*. 2013;254:46-56.
 61. Cettier J, Bayle M-L, B eranger R, Billoir E, Nuckols JR, Combourieu B, et al. Efficiency of wipe sampling on hard surfaces for pesticides and PCB residues in dust. *Sci Total Environ*. 2015;505:11-21.
 62. de Souza DCB, Vicente R, editors. Wipe sampling–review of the literature. 2011 International Nuclear Atlantic Conference–INAC; 2011.
 63. K aredal M, J onsson R, Wetterling M, Bj ork B, Hedmer M. A quantitative LC–MS method to determine surface contamination of antineoplastic drugs by wipe sampling. *J Occup Environ Hyg*. 2022;19(1):50-66.