



תל אביב, י"ז שבט, תשע"ו
27 ינואר, 2016

סכום מפגש האגודה הישראלית לבטיחות ביולוגית

נערך במכון וייצמן ב-06.1.16

רשימת הנוכחים: -נכחו 25 חברות וחברים.

אנו מודים לד"ר דליה זגר וליחידת הבטיחות של מכון וייצמן על הארוח הנדיב

איתן ישראלי יו"ר האגודה: פתח את המפגש בהצגת הנושאים שיידונו.

1. **הנושא הראשון - Large scale Production** הוצג ע"י ד"ר דרור הלחמי מחברת -Sigma .
ד"ר ישראלי: הגדרת Large Scale (LS) כנפח של 10 ליטר ומעלה היא הגדרה שנתנה לפני שנים (2002) ע"י ה-NIH בהקשר להנחיות - NIH Guidelines for Research involving Recombinant DNA . המצגת המפורטת מצורפת לסיכום.
- ❖ דרור הציג את עצמו: עובד בסיגמה במפעל תסיסה ביולוגית הנותן שירות של strain collection, המתקן בעל תקני ISO ו-GMP. עובדים עם חיידקים ופטרייות בנפחים גדולים (4000 ליטר), עם מיקרואורגניזמים השייכים לקבוצת סיכון 2 - Risk Group (RG) ולא מעבר לכך.
- ❖ המצגת מציגה את ההגדרות של 4 רמות הבטיחות ותאור מפורט של תשתיות, ציוד מגן ונהלים כלליים וספציפיים הנחוצים לכל אחד מהם. להלן יובאו רק הדגשים הנקודים בכל רמה – פרוט מלא מובא במצגת.
- ❖ רמת הבטיחות הנמוכה ביותר במפעלים (המקבילה ל- BSL1 במעבדות) היא – **GLSP** Good Large Scale Practices, רמה זו מותאמת למיקרואורגניזמים שאינם ידועים כגורמי מחלה בבוגרים בריאים, משוייכים ל- RG1, מאופיינים היטב ויש להם היסטוריה ידועה של Safe Large Scale Work. הם אינם מעבירים עמידות לאנטיביוטיקה לזנים אחרים, שרידותם בסביבה מוגבלת ולא מייצרים טוקסינים (כגון E. coli K12). נדרשת תכנית בטיחות ובריאות לעובדים. אין צורך בעבודה במנדף ביולוגי, נדרשת חשיפה מינימלית לאירוסולים.
- ❖ רמה שניה – BSL1- LS רמה זו מותאמת לגידול מיקרואורגניזמים מרמה RG1 בנפחים גדולים. אלה מיקרואורגניזמים שאינם גורמים למחלות באדם בריא ומהווים סיכון מינימלי לעובד ולסביבה.
- הוראות (נהלים) והדרכות קבועות לעובדים בתנאי Large Scale מבוצעים – והן חייבות להיות מתועדות!
- אירוסולים הנצרים חייבים להיכלא – באמצעים שונים כגון מנדפים ביולוגיים, עבודה במערכות סגורות/אטומות, סקראברים ועוד.
- יש להשתמש בכפפות במידה ועור הידיים של העובד פגום, משקפי מגן, חלוקים, רשתות על החלונות.
- ❖ רמה שלישית – BSL2- LS רמה זו מותאמת לגידול מיקרואורגניזמים מרמה RG2 בנפחים גדולים. מיקרואורגניזמים מקבוצה זו ידועים כגורמי מחלות מדבקות באדם ומוחזקים במעבדה ברמת BSL-2.
- ברמה זו יש דרישה להגביל גישה למקום, כמו גם להפחית יצירה של אירוסולים במידת האפשר. חייבים לבצע וואלידציה ביולוגית לאחר עיקור הפסולת באוטוקלאב עם ספורות בריכוז 106. יש להתייחס להגבלות רפואיות בריאותיות של העובד, לבצע תכנית חיסונים, להמנע ככל האפשר משמוש בחפצים חדים, לשנע פסולת לחיטוי במיכלים אטומים, להחזיק ערכות שפך, לוודא קיום מערכות סגורות בכל שלבי העבודה וההשמדה של הפתוגן ונוזלי התסיסה, Rotating Seals למניעת דליפות מהמערכות הסגורות. יש להשתמש במסכות פנים ו/או בנשמיים מתאימות בהתאם להערכת הסיכונים (במידת הצורך עם פילטר HEPA). חייבים מנדף ביולוגי בעת הוצאת דגימות, סרוכז עם Safety Cups.
הערת אגב - בנושא נשמיות המתאימות לעבודה עם שחפת - משרד הבריאות המליץ על N95, ד"ר אשר פרדו וד"ר איתן ממליצים על מסכות P3 או N-100.
- באשר לתשתיות ומתקני בטיחות - בין השאר חובה 6 החלפות אויר צח בחדר והקפדה על לחץ שלילי ועל כך שנקודות הכניסה והיציאה של האויר יהיו זה מול זה ובמרחק המקסימלי האפשרי. בנוסף רמה זו מחייבת אפשרות לניקוז והכלה של נפחים גדולים של שפכים פתוגניים עד להשמדתם. מניעה מהתמזגותם



עם הביוב.

במפעל של דרוור קיים ניקוז עם מתקן אל-חזור – השפכים מתנקזים אל מערכת Bio-kill, מיכלי אגירה ומשם מועברים לאוטקלאב.

הערה של ד"ר ישראלי: בהערכות סיכונים בגידול מיקרואורגניזמים ב-LS, ריכוז הפאתוגן בריאקטורים לא יעלה מעבר לרכוז מסוים (תלוי בפקטור ההגנה בצידוד של העובדים) כך שבעת דליפה/תאונה רכוז הפאתוגן בסביבת העובד לא יגיע לרכוז המנה המדביקה של הפתוגן.

רמה רביעית – BSL3-LS רמה זו מותאמת למיקרואורגניזמים פתוגנים המוגדרים ברמת סיכון RG 3. פתוגנים אלו עלולים לגרום למחלות קשות באדם שתוצאותיהם יכולות להסתיים במוות. ההגדרה של ה-Large Scale תלוייה בסוג הפתוגן עמו עובדים.

ה-Standard Microbiological Practices ו-Special Practices כמו ב-BSL2-LS. העובדים חייבים

להראות מיומנויות גבוהות בעבודה עם פתוגנים ברמת RG3. נדרשים נסיון קודם והשתתפות בהדרכות קודמות. חיסון מתאים, מעקב רפואי וכו'.

איזור העבודה - מופרד לחלוטין, air-lock או pass-through, צמצום מס' כניסות, מנגנוני אל חזור-Backflow בצנורות נוזלים וגזים. האוויר המוצא מהמתקן נפלט החוצה דרך פילטר HEPA או טיפול מקביל להשמדת המיקרואורגניזמים. מערכת אספקת האוויר (עליה מותקנים אתראות ויזואליות וקוליות) נפרדת או מוגנת בפילטר HEPA ומנחת (Damper) למניעת דליפת מיקרואורגניזמים חיים במקרה של כשל. השמדת פסולת כולל וואלידציה בתוך מתחם המתקן עצמו.

הערה של רוני טוטנאור: אוטוקלאב להשמדת פסולת ביולוגית חייב בעיקור משני לקיטור שעבר condensation - מיכל משני שהקונדנסציה מתנקזת אליו כולל מחליף חום המחמם ומעקר את הנוזל לפני פליטה לסביבה.

ד"ר ישראלי – באוטוקלאב להשמדת פסולת ביולוגית מסוכנת, האוויר המשתחרר משתום הבטחון ודסקאות פריצה מובלים לעיקור משני.

שאלה של ענת שולמן: האם נשמיות צריכות בדיקות התאמה?

תשובתו של ד"ר אשר פרדו: ע"פ OSHA (Occupational Safety and Health Administration) האמריקאי התשובה היא כן, זאת ע"פ תכנית להגנה נשימתית אשר מחייבת לערוך בדיקות יעילות אטימה של נשמיות, גם לנשמיות חד-פעמיות לכל עובד. מחייבים גם בדיקות איכותיות וגם כמותיות. איכותיות כגון יצירה והנחתת לחץ ובדיקות ריח או טעם כמו Bitrex. בדיקות כמותיות כמו עם מכשיר של חברת 3M הבודקת אחוז חדירה של חלקיקים המוזרמים דרך הנשמית. בארץ הנושא בדיון, ישנה התחבטות האם יש להתאים נשמיות חד פעמיות לכל עובד.

ד"ר איתן ישראלי: לא מעשי להתאים לכל עובד נשמית חד-פעמית, התאמה של נשמית אחת לא רלוונטית לחבישה של מסכה אחרת בהזדמנות הבאה. ממליץ לעובדי מעבדות ומפעלים על שתי בדיקות אישיות, עצמיות (איכותיות) – הבדיקה של יצירה והנחתת לחץ ובדיקת טעם מתוק (סאכארין) או מר (Bitrex). עדיף Bitrex כי הרגישות לטעם מר גבוהה יותר. בנוסף לא כולם מרגישים את הסאכארין לכן יש לוודא רגישות הנבדק מבעוד מועד.

הערת ביניים של ד"ר איתן ישראלי בנושא - בקרה על תהליך העיקור באמצעות סמנים ביולוגיים.

לצורך הוכחת עיקור שמשמעותו השמדת כל יצור חי כולל נבגים מחייב אינדיקטור עמיד מסוג G. stearothermophilus ובריכוז של 10^6 נבגים. בעבודה עם חיידקים רגילים שאינם עמידים כמו הנבגים היינו יכולים להתחיל בריכוז התחלתי של 10^{12} ולהגיע לריכוז הרצוי בעיקור בסוף... בעיקור לצידוד סטרילי צריך הורדה ב-12 סדרי גודל.

מעדיפים שימוש ב-G. stearothermophilus כאינדיקטור בחיטוי חדרים כי אינו מכניס זהום לחדר (לא ג דלים בטמפ' חדר). גם לצורך וואלידציה של חיטוי חדרים יש לדרוש שימוש באינדיקטור בריכוז 10^6 ולא פחות. בכל מקרה נבגים של Bacillus atrophaeus מתאימים לשימוש כאינדיקטורים לעיקור עם אתילן אוקסיד וגם נחוץ ריכוז של 10^6 נבגים.

תדירות וואלידציה של אוטוקלאב להשמדת פסולת במעבדות מחקר: פעם בחודש מעקב מצומצם (סטריפ/אמפולה אחת), אחת לשנה 3 הרצות עוקבות עם 2 סטריפים/אמפולות כל אחת.

תדירות וואלידציה לסטריליזציה - כל יום מחזור ריק לפני התחלת הסטריליזציות.

ד"ר איתן ישראלי הציג אינדיקטורים ביולוגיים שונים כולל Easy test אינדיקטור למעקב מהיר, תוצאה תוך מספר שעות.

ד"ר איתן ישראלי מציע להפיץ נייר עמדה בנושא חיטוי/עיקור

ענת שולמן: האם יש תחליף לפורמאלדהיד לחיטוי לולים ומדגרות

ד"ר איתן ישראלי – כלור דיאוקסיד ומי-חמצן גם מעקרים טובים, יש לבצע וואלידציה על מנת לקבוע סופית.

רוני טוטנאור: מי חמצן הוכחו במדגרות ולא בלולים בגלל בעיות אטימה וחדירות (למשל לתוך ערימות זבל..)

ד"ר ישראלי מציע כלור דיאוקסיד בגלל היותו גז.

שאלה: כיצד לטפל בעובשים בחדרי קירור

ד"ר ישראלי: יש חברה המבצעת ניקיונות במע' האיורור עם רובוט. יש בעייה שהעובש חוזר בגלל לחות. רוני טוטנאור – ניתן לחטא עם מי חמצן אבל יש חזרה עם הזמן בגלל הלחות

2. הנושא השני – איתור חשיפה לביאורוסולים ואנדוטוקסינים במכוני תערובת ובבתי מלאכה לעיבוד שבבי הוצג ע"י ד"ר אשר פרדו.

- ❖ ביאורוסולים - חלקיקים של מיקרואורגניזמים באוויר העלולים לגרום תחלואה תעסוקתית. המחקר כלל ניטור מצעים ממכוני תערובת ונוזל קרור ממקור של עבוד שבבי (אמולסית שמן המשמש לקרור ומהווה מצע לגידול מיקרואורגניזמים)
- ❖ מטרת המחקר – לבדוק האם יש חשיפה לביאורוסולים ואנדוטוקסינים ובדיקה/איתור מקורותיה
- ❖ אפקטים של החשיפות הנ"ל כוללות ירידה בתפקודי ריאות, רגישות יתר, OTDS (Organic dust toxic syndrome), חום, כאבי ראש, רגישות במערות האף והגרונ, שיעול, קוצר נשימה, ועוד
- ❖ החומרים המנוטרים - אבק, אנדוטוקסינים, חיידקים בני-קיימא וכלל פטריות יוצרות נבגים הנבדגים באישיות והן בדגימות שטח.
- ❖ לאבק – יש חובת ניטור בתקנות
- ❖ לביאורוסולים – יש רמות מנחות בינלאומיות (בארץ אין עד עתה רגולציה). מה שידוע כי כאשר יש חשיפה לרמות הגבוהות מהרמות המנחות המירביות תתכן הווצרות מצב מחלתי.
- ❖ למרות חריגות שנמצאו – לא הגיעו תלונות לרפואה תעסוקתית (יתכן שהתלונות "נבלעו" ברפואה הקהלתית).
- ❖ נוזלי הקרור בעבוד שבבי לא הכילו רכוז גבוה של פטריות וחיידקים (ייתכן שבזמן המחקר בתי המלאכה הקפידו לא למחזר אלא להחליפו לעתים קרובות).
- ❖ במכוני תערובת - בגדול הממצאים הצביעו על עליה מובהקת בריכוז הפטריות והחיידקים בביאורוסולים ולכן מומלץ להתייחס אליהם ולנטרם בעתיד, דבר שלא נעשה עד כה.
- ❖ בבתי מלאכה לעיבוד שבבי ההבדלים לא היו מובהקים.
- ❖ במכוני התערובת – ניסו לאתר את השלבים בהם יש חשיפה. נמצא שבשלב פריקת החומר ישנה החשיפה העקרת ונשמיות עם הגנה של P20 לא מספקות. ישנו מתאם בין ריכוז החלקיקים שנוטרו ורכוזי האנדוטוקסינים, לכן סוגית פוטנציאל התחלואה הנשימתית במכוני התערובת דורשת ברוח ויש מקום לבדוק גם חיידקים גרם חיוביים.

3. נושא עבודת עבודת המחקר השניה - קידום הבריאות והבטיחות בקרב עובדים ברפתות/גישה רב תחומית - הוצגה ע"י ד"ר אשר פרדו:

- ❖ נבדקו חשיפות לגורמים פסיקאליים (רעש), כימיים (אמוניה), ביולוגיים (חיידקים), ארגונומיים (תנועות חוזרות), בטיחותיים (בעיטות). שיטת המחקר כללה, סקרים, ראיונות, שאלונים, אח"כ הדרכות ולבסוף בקרה בדיקה האם הוטמעו נושאי ההדרכה.
- ❖ ממצאים עיקריים: אחוז גבוה של העובדים נמצאו חשופים לרמות גבוהות מהמותר של אנדוטוקסינים (65% מהמדידות חרגו מהערך המותר)
- ❖ עובדים דווחו על מגוון רחב של תסמינים: 51% בדרכי נשימה עחיונות, 28% אלרגיות. 40% דווחו כי המחלה התגלתה בתקופת העבודה ברפת.
- ❖ בוצעה התערבות לתיקון ליקויים, שכללו הדרכות והטמעות – נמצא שחלקן יושם בשטח ונמצא שיפור במודעות לגבי הסיכונים האפשריים להם העובדים חשופים.

4. לסיום ניתן זמן לשאלות ותשובות בפורום-

- ❖ חנוך מהדסה: כיצד נכון לפתוח מבחנות עם דגימות דם? האם מנדף ביולוגי חיוני?
- ❖ ד"ר ישראלי: פעילות הפתיחה אינה יוצרת אירוסולים. הסיכון הוא להתזות לכן ניתן לפתוח על ה-Bench ולא במנדף. נחוצים משקפי מגן ו/או מגן פנים.
- ❖ רועי: מציע מכשיר אוטומטי הקיים לצרכים אלה למעבדות רפואיות.
- ❖ אסתי מאוניברסיטת תל אביב: האם קיימים נהלים לקבלת פוסטדוקטורנטים מחו"ל למעבדות, מבחינת בדיקות רפואיות וכד'?
- ❖ תשובה: רק במכון וייצמן קיים נוהל בו הם עוברים דרך רופא תעסוקה הנמצא במכון.
- ❖ אסתי מהטכניון: האם לצורך סירכוז לנטיירוסים באולטרהצנטריפוגה יש להשתמש בצנטריפוגה בה מורכב פילטר HEPA על מערכת הווקום למנוע זיהום הסביבה וחשיפה לאירוסולים.
- ❖ ד"ר ישראלי: רוטור הצנטריפוגה אטום, ובמידה שהוא נפתח ונסגר במנדף הביולוגי, אין חשש כי בוואקום שנוצר בזמן הסירכוז יצאו אירוסולים מהמבחנות. אדפטורים. הסיכון הוא בזמן תקלה ואז יש התראות (גם אם תהיה דליפה, סיכון לא גבוה לחשיפת הסביבה).