



# Sağlık Kurumlarında Temiz Oda, Havalandırma Sistemleri ve Validasyonu

**Ecz. Dilek SUNAR**

*I.C.C.E İstanbul Validasyon ve Eğitim Ticaret Limited Şirketi, İSTANBUL*

e-posta: dileksunar@icceturkey.com

**T**emiz odanın altın kuralları:

- Partikül ve mikroorganizmaların temiz odaya girişinin engellenmesi,
- Temiz odada oluşan partikül ve mikroorganizmaların sürekli elimine edilmesi,
- Temiz oda içindeki kontaminasyon (kirlilik, bulaşma) kaynaklarının sınırlandırılması,
- Temiz odaya hizmet eden teknik alanların (koridor, kolon) bulunması,
- Malzeme/ürün/personel/atık dolaşımının (sirkülasyon) açıklanması,
- Mümkün olduğu kadar kapalı proses sistemlerinin kullanılması.

Temiz odalarda canlı-cansız partikülden söz edilir. Canlı partiküller mikroorganizmalardır. Cansız partiküller de saç telinden tutun da tozdan, kimyasal maddeye, kıyafetinizden dökülen bir life kadar herşey olabilir.

Ne yazık ki en önemli kontaminasyon (kirlilik) kaynağı insandır. İnsan vücudunda hem canlı hem de cansız partiküller vardır. O nedenle temiz odalarda insan çalıştığı sürece, prosesin kirliliğine ek olarak sürekli canlı ve cansız partikül üretilecektir. Temiz odanın amacı, kontaminasyon kaynaklarını minimize etmek ve engellenemeyen kirliliklerin de sürekli elimine edilmesini sağlamaktır.

Temiz alana hizmet eden teknik alan, koridor, oda veya kolon şeklinde olabilir. Teknik alanların amaçlarını şöyle özetleyebiliriz. Temiz odaların maliyetleri çok yüksektir (hem yatırım maliyeti hem de işletim maliyeti). Siz büyük bir alanı temiz oda haline getirirseniz, hem yatırım maliyetiniz, hem de işletme maliyetiniz çok yüksek olacaktır. O nedenle amaç, temiz odaların mümkün olduğu kadar küçük olması ve temiz odaya hizmet verecek teknik alan dediğimiz alanların temiz odadan ayrılması ve mümkün olduğu

kadar da temiz odaya yakın olması ve altyapı servislerinin -elektrik, su, herhangi bir gaz çıkışı gibi- en kısa noktadan temiz odaya ulaşması ve oda içerisinde kesinlikle dolaşmamasıdır.

Temiz odanın kullanım alanları nedir?

- İlaç ve ilaç hammaddesi üretim alanları,
- Biyoteknolojik ürün üretim alanları,
- Tıbbi malzeme üretim alanları,
- Gıda üretim alanları,
- Hastanelerdeki ameliyathaneler ve yoğun bakım üniteleri,
- Elektronik sanayi (sınıf 10, hatta sınıf 1'e kadar düşen temiz odalar vardır),
- Otomotivde otomobil camı üretim alanları,
- Özellikle mikrobiyoloji testleri yapan laboratuvarlarda temiz odalar ve/veya laminar air flow (LAF) üniteleri.

## **TEMİZ ODA DİZAYNI İÇİN ÖNEMLİ PARAMETRELER NELERDİR?**

### **Temiz Oda Dizaynları**

Dizayn yaparken prosesi çok iyi bilmek zorundasınız. Bu temiz oda, hangi proses için kullanılacak? Çünkü çok farklı prosesler var. Örneğin ilaç üretimi ve aşı üretimi (aşı üretiminde mikroorganizma ile çalışıyorsunuz). O nedenle tek tip bir temiz odayı kesinlikle düşünemeyiz. Hastanelerde temiz oda denilince, ameliyathane, yoğun bakım alanları ama aynı zamanda infeksiyon ünite ve laboratuvarlarının bulunduğu alanlar var. Bunların dizaynı kuşkusuz farklı olacaktır.

### **Uygun Yapı Malzemeleri**

Bunun içerisinde duvar, tavan, taban elemanları, cam, kapı kolları, elektrik prizleri, yani oda içerisinde görebileceğiniz her şey vardır. Çünkü eğer uygun malzeme seçmezseniz, belli bir zaman sonra bunlar kirlilik kaynağı haline gelir. Bu nedenle temiz odalarda 90°'lik açı olmaz; çünkü 90°'lik açıda köşeyi ve birleşim yerlerini temizlemek her zaman için çok zordur, aynı el tırnakları gibi. Nasıl tırnak dipleri her zaman en zor temizlenen yerlerse, temiz odaların tırnakları da 90°'lik açılardır. O nedenle dizayn mümkün olduğu kadar hep yuvarlak olmalıdır.

### **Uygun Ekipman**

Çok mükemmel temiz oda yaptınız, içeriye bir makine koydunuz, vakum pompası var, çalışırken partikül üretiyor. Temiz oda bir anda tüm işlevini yitirir. Temiz odayı istediğiniz kadar mükemmel yapın, uygun ekipmanı seçmezseniz partikülü engelleyemezsiniz.

### **Uygun Hijyen Uygulamaları**

Bu çok önemlidir, çünkü en büyük kontaminasyon kaynağı insandır. Örneğin ameliyathanede çalışanlar hijyen kurallarına dikkat etmezlerse temiz oda ne kadar mükemmel yapılmış olursa olsun yine kontaminasyonu engelleyemezsiniz.

## Steril Malzemeler

Temiz odada kullanılan tüm malzemelerin steril edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle sterilizatörlerin seçimi ve yerleşimi çok önemlidir. İlaç sanayinde sterilizatörler (otoklav, kuru hava fırını, ETO vb.) çift kapılı dizayn edilir. Temiz taraf (steril taraf) kapısı ve non steril taraf kapısı vardır, malzemeyi non steril taraf kapısından koyarsınız, steril edersiniz ve steril malzemeyi temiz odaya steril taraf kapısından alırsınız. Otoklav başka bir yerde, ameliyathane başka bir yerde bulunursa steril malzemeyi ameliyathanenin içine getirirken bir çok riski üstlenmek zorunda kalırsınız.

### Dolaşım (Sirkülasyon) Koşulları

Ürün, malzeme, personel, hasta, atıklar temiz odaya sürekli girecek ve çıkacaktır. Bu sirkülasyonun kolay ve zorunlu olması gerekir. Sirkülasyon mümkün olduğu kadar tek yönlü olmalıdır. Çünkü çok yönlü hareketlerde kontrolü kaybedebilirsiniz. Sirkülasyonun mutlaka daha dizayn aşamasında çok ayrıntılı ve net bir şekilde belirlenmelidir; örneğin ameliyathane için: Hasta ve personel ameliyathanenin içine kadar nasıl gelecek? Cerrah ve steril malzeme nasıl gelecek? Bunları adım adım önceden açıklamak zorundayız.

Kısaca yukarıda anlatılan herşey bir zincirin halkalarıdır ve bu zincirin kopmaması için tüm bu halkaların sağlam olması gerekir. Türkiye'de bir bakıyorsunuz bir apartman birdenbire bir hastane haline getiriliyor. O zaman yukarıda anlatılan şartları mükemmel yapmanızın olasılığı yok. Çünkü bu bina başka amaçlı inşa edilmiş fakat siz içerisine farklı prosesleri oturtmaya çalışıyorsunuz.

#### EN/ISO 14644-1

ISO classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles ≥ ... μm					
	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10.000	2370	1020	352	83	
ISO Class 5	100.000	23.700	10.200	3520	832	29
ISO Class 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8320	293
ISO Class 7				352.000	83.200	2930
ISO Class 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Class 9				35.200.000	8.320.000	293.000

EUDRALEX Annex-1 (Avrupa GMP'si).

	At rest		In operation	
GRADE	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
*A	3.500	1(e)	3.500	1(e)
*B	3.500	1(e)	350.000	2.000
*C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
*D	3.500.000	20.000	Not defined depends on nature of operations	

### TEMİZ ODA SINIFLARINI BELİRLEYEN STANDARTLAR NELERDİR?

### TEMİZ ODA SINIFLARINDAKİ UYULMASI GEREKEN GENEL KURALLAR NELERDİR?

Çok farklı temizlik sınıfları vardır ve bu sınıflar genelde bir arada kullanılır.

Bu sınıflardan birbirlerine nasıl geçilir? Örneğin; bir sınıf B/ISO5 odamız var, bir de sınıf C/ISO7 alanımız var; birinden diğerine aradaki kapıyı açıp geçemeyiz. Çünkü iki farklı sınıf arasında eğer sadece bir kapı varsa, bu kapıyı açtığımız da iki sınıf arasında basınç farkı sıfır olacağı için iki sınıfın farklı hava kalitesi arasında bir engel kalmayacağından birbirine karışacaktır. İşte bunu engellemek için personel ve malzeme için hava kilidi dediğimiz air lock'lar kullanılır.

Bu air lock'lar türbülanslı akış şeklinde veya hava duşu şeklinde veya malzeme geçiş kutusu (material pass thorough) şeklinde olabilir.

Bu geçiş kutuları da bu malzemenin geçeceği alanın hassasiyetine göre HEPA'lı veya HEPA'sız (bazen uv lambalı) olabilir. Bu air lock'larda en önemli konulardan biri kapıların "iç kilit" dediğimiz "inter lock"un bulunmasıdır. Bir kapı açıkken diğer kapı açamaz.

Kısaca bir temiz odaya açılan ne kadar air lock varsa, açıldığı temiz odanın sınıfında olmalıdır. Ayrıca kapılarda da bir iç kilit sistemi varsa -bu ışıklı yada sesli uyarı da olabilir-, temiz odayı kontaminasyondan koruyabiliriz.

Temiz odalarda havalandırma sisteminin (HVAC = "Heating ventilation and air conditioning system = Isıtma, havalandırma, hava koşullandırma sistemi) iki temel faktörü vardır:

- AHU (air handling unit= klima santrali)

Bizi daha çok ilgilendiren hijyenik tipte olanlardır.

- Filtreler

Pre (ön) filtreler

HEPA filtreler (high efficiency particulate air filtreler = yüksek verimlilikte partikül tutucu hava filtresi)

“pre filtre” HEPA filtreyi koruyan filtrelerdir. HEPA filtre H13’ten başlar. Ulpı Filtre (Ultra low penetration air) H15, H16, H17’lere kadar gider.

### **HVAC VALİDASYONU**

Validasyon kısaca doğrulama, onaylama işlemi demektir. Daha detaylandırırsak bir tesisin dizaynının, havalandırması, su, basınçlı hava sistemlerinin, ekipman, proses veya ürünün doğruluğunun, güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin bağımsız olarak kanıtlanması işlemidir.

“Tekrarlanabilirlik” kelimesi çok önemlidir. Bir seferde doğru yapabilirsiniz, ikinci seferde de doğru yapabilirsiniz, ama amaç yüzüncü, bininci, 1 milyonuncu seferde de doğru yapmaktır.

“Bağımsız” olarak kanıtlanması ise sistemi yapan ile kontrol edenin birbirlerinden farklı olması demektir.

Validasyonda şu konular çok önemlidir.

**Kullanıcı istek dokümanı (URS = User requirement specification):** Eğer bu doküman yoksa validasyona başlanamaz. Yani kullanıcının neyi valide ediyorsa, onunla ilgili kullanıcı istek dokümanı hazırlaması gerekir.

**Dizayn kalifikasyonu:** Kalifikasyon, yeterlilik demektir. Havalandırmayı dizayn ediyorsunuz (klima santrali, kanallar, fanlar, filtreler gibi). Bu yapılan dizaynın doğrulanması gerekir. Görüldüğü gibi validasyon daha kağıt üzerinde dizayn aşamasında başlar.

**Montaj kalifikasyonu:** Çok güzel dizayn yapabilirsiniz. Montaj sırasında birçok malzeme birçok kişi tarafından birleştirilip kurulur. Sonradan yapılan bu montajın dizayna uygun olup olmadığının kontrol edilmesi gerekir.

**Çalışma kalifikasyonu:** Kurulan sistemin önceden belirlenmiş birçok fonksiyonu olacaktır. Bu fonksiyonların tek tek kontrolünün yapılması ve doğrulanması gerekir.

**Performans kalifikasyonu:** Performans testleri ikiye ayrılır: Fiziksel ve mikrobiyolojik testler.

Ben burada sadece fiziksel testlerden bahsedeceğim:

**Hepa filtre sızdırmazlık testi:** Eğer sınıf A/B (ISO5), sınıf ISO6 ya da sınıf C (ISO7) ile çalışıyorsanız HEPA filtrelerinizin sızdırmazlık testini yapmak zorundasınız. Sınıf D (ISO8) için HEPA filtre zorunluluğu yoktur.

Bu test için, iki yöntem vardır. Bir yönteme göre, bir aerosol jeneratöre poly alfa olefin türevi bir solüsyon koyup basınç altında pulvarize edersiniz. Bir fotometre ile de önce HEPA filtrenin üstünde biriken aerosolün konsantrasyonunu ölçersiniz sonra fotometrenin %100 ve sıfır ayarını yaparsınız. Hepsinin uygun olması durumunda hepa filtrenin yüzey, cota ve kabinini tarayarak test edersiniz.

**Hava değişim sayısı:** Filtre ve menfezlerin hava hızlarının ölçülmesi ve toplam debinin oda hacmine bölünerek saatteki hava değişim sayısının hesaplanması gerekir. Çünkü bunların her sınıfa göre limitleri vardır.

**Sıcaklık/rutubet ölçümü:** Temiz alanda hem mikrobiyolojik kontaminasyon açısından hem de personel konforu açısından sıcaklık ve rutubet değerleri ölçülür. Özellikle mikrobiyolojik kirlenmenin önlenmesi için sıcaklık ve rutubetin belli değerlerde olması gerekir.

**Basınç farkı:** Temiz alanların birbirine ve sınıflandırılmamış alana göre ayarlanmış belli basınç farklarının olması gerekir. Basınç farkları içinde belirlenmiş minimum değerler vardır.

**Partikül sayımları:** Yukarıda sözü edilen tüm testlerin uygun çıkmasından sonra ISO 14644-1'e göre partikül sayımlarını yapıp oda sınıflandırılmasının yapılması ile fiziksel testleri bitirebilirsiniz.

İlaç, gıda, tıbbi malzeme üretiminde ve hastanelerde bulunan temiz odalarda mikrobiyolojik limitler de vardır, bu nedenle mikrobiyolojik testlerinde yapılması ve uygun bulunması durumunda temiz odaların sertifikalandırılması yapılabilir.

## SONUÇ

Ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan performans kalifikasyonları çoğu hastanede sadece birkaç noktadan alınan ve standarda uygun olarak yapılmayan partikül sayımları ile sınırlı kalmaktadır.

Gerçek anlamda validasyon yapılmasını isteyen hastanelerin çoğunda da hepa filtre sızıntı testi başarılı olmadığından kalifikasyonlar başlanamadan son bulmaktadır (düzeltme maliyetleri yüksek olması nedeniyle).

Hepa filtre sızıntı testi başarılı olan hastanelerin bir kısmında da yerleşim ve HVAC proje değerlerinin uygun olmamasından dolayı hava hızı/debi değerleri ve/veya basınç farkı değerleri uygun bulunmamakta bu nedenle ancak "durum tespit raporu" verilebilmektedir.

Yukarıda sözü geçen testlerin tümünün uygun olarak tamamlanması durumunda partikül sayımı ve oda sınıflandırması testlerinde limit dışı bir sonuç elde edilmemektedir.

Ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinin yerleşim tasarımı ve HVAC proje değerleri, temiz oda/alan standart ve kıstaslarına uygun yapıldıkça, yukarıda sözü geçen testlerin uygun olması durumu gittikçe artan bir eğilim gösterecektir.

## KAYNAKLAR

1. ISO 14644-1, *Clean rooms and associated controlled environments. Bölüm 1: Classification of air cleanliness*, 1999.
2. *Eudrax, Vol. 4, Annex 15, Qualification and Validation, September 2001.*
3. ISO 14644-4 Part 4: *Design, construction and start-up*, 2001
4. IEST-RP-CC-006.03 *Testing Clean Room*,
5. IEST-RP-CC-034.02 *Hepa and Ulpa Filtre Leak Tests*,
6. ISO 14644-3 Part 3 *Test Metotları*, 2005.
7. *FDA Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing; September 2004*
8. *Eudrax, Vol. 4, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, September 2003.*
9. *ISPE, Volume 3, Sterile Manufacturing Facilities, Jan. 1999.*