

TEMİZ VE STERİL ÜRETİM ALANLARI PLANLAMA KRİTERLERİ

H. Metin KENTER

ÖZET

Medikal malzeme ve ekipman imalatında, ilaç üretimi ve ilaç yan sanayinde ürünü mikroorganizmalardan ve partiküllerden korumak ve insan sağlığını temel alan riskleri en az seviyeye indirmek için belirli şartların yerine getirilmesi gereklidir. Bu şartlar ürünün iyi tanınmasına, üretim alanının yapılandırılması ve iklimlendirilmesine, bu alanlarda çalışacak olan personelin eğitimi ve disiplinine bağlıdır. Bu tip üretim alanlarının bir temiz oda mühendisi gözü ile bakıldığında zaman planlama aşamasında direkt ve çapraz kontaminasyon tehlikesinin en düşük seviyeye indirilmesi, mikroorganizma ve toz birikiminin önlenmesi ve tüm sistemin dezenfeksiyon ve bakımının kolay bir şekilde yapılmasının sağlanması gereklidir. Bunun yanında kalitenin aynı düzeyde kalması ve olası hataların nereden kaynaklandığının geriye dönerek kontrol edilmesi olanaklarının sağlanması kaçınılmazdır.

1. GENEL KRİTERLER

Steriliteden, yaşayan mikroorganizmaların steril olarak tarif edilen ortamlarda bulunmaması anlaşılmaktadır.

Steril ve steril olmayan, ama hijyenik olması gereken temiz üretim alanlarının yapılandırılması ve iklimlendirilmesinde özel çözümler geliştirile

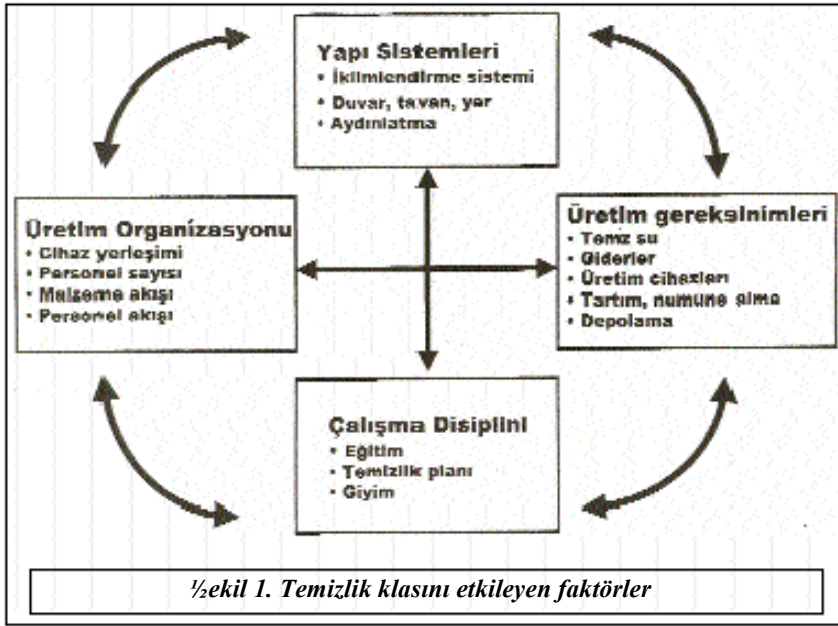
bilmesi için öncelikle aşağıda sıralanan soruları

- o Üretim için gerekli olan parametreler nedir?
- o Malzeme ve personel akışı nasıldır?
- o Ürünün insana ve/veya çevreye zararı olabilir mi?
- o Öngörülen üretim alanı, istenen temiz oda sınıfını sağlamak için, üretim cihazları ve çalışan insan sayısı ile orantılı mı?
- o Kirli malzeme ve atık akışı insana ve çevreye zarar vermeden nasıl düzenlenmelidir?
- o Duvar, tavan, aydınlatma ve yer sistemi nasıl oluşturulmalıdır?
- o Tüm alanlarda kullanılacak olan malzemelerin yüzeyleri nasıl olmalıdır?
- o Üretim alanı için nasıl bir tesisat gereklidir?

Bu analiz yapılırken üretim sorumlusunun ve temiz oda mühendisinin yükümlü olduğu kısımları birbirinden ayırmak gereklidir. Yukarıdaki ilk üç sorunun cevabını kesinlikle üretim sorumlusu vermeli, malzeme seçimini ise üretim sorumlusu ve temiz oda mühendisinin beraber yapması gereklidir. Temiz ve steril üretim alanları planlanırken iklimlendirme sistemi, yer kaplaması, duvar ve tavan panelleri, aydınlatma, otomatik kontrol sistemi bir bütün olarak kabul edilmeli ve olanaklar el verdiğince uygulamasının tek sorumlu üzerinde olmasına dikkat

H. Metin KENTER

Almanya' daki Giessen Uygulamalı Üniversitesi, Isı ve Enerji Bölümünü 1984 senesinde bitirdi. 1984-86 yılları arasında Babcock-BSH firmasında Temiz Oda geliştirme mühendisi olarak, 1986 yılından itibaren Weiss Klimatechnik GmbH Temiz Oda bölümünde geliştirme mühendisi, proje bölüm müdürü ve Almanya-Hessen bölgesi satış müdürü olarak, 1998 senesinden 2002 senesine kadar aynı firmanın Balkanlar, Türk Cumhuriyetleri ve Ortadoğu'dan sorumlu İstanbul İrtibat Bürosu yöneticisi olarak çalışmıştır. Faaliyetlerini 2002 senesinden beri İstanbul'da, İN¹/₂EL firmasında yürütmektedir.



edilmelidir. Çünkü bu işler temizlik sınıfının sağlanmasında tamamı ile birbirine bağlantılıdır. Bu sayılanların yanında genel elektrik ve temiz su tesisatları, atık su sistemi gibi tesisler bulunmakla beraber bu işleri koordineli olarak ayrı uygulamacıların yapmasında bir sakınca yoktur. Yapı sistemleri dışında temizlik sınıfını etkileyen diğer faktörleri 1/2ekil 1’de görebilirsiniz. Bu yazıda yapı sistemlerine değineceğim.

Temiz ve steril üretim alanları için genellikle dört temiz alan sınıfı bulunmaktadır. Bunun yanında bazı ilaç fabrikalarının kendi belirlediği klaslar da vardır. Esas olarak temiz hava kalitesini belirleyen faktörler partikül ve mikroorganizma

sayısıdır. Partikül ve mikroorganizma sayısı birbirine bağlantılı olarak gözükmesine rağmen rollerinin ayrı ayrı ve sınıflandırmanın da buna göre yapılması gereklidir.

Klas A: Sterilitenin en yüksek derecede olmasını gerektiren bölgeler; örneğin açık olarak dolum yapılan aseptik bölgeler. Bu alanlara havanın 0,45 m/s +/- %20 laminar olarak basılması gereklidir.

Klas B: Klas A bölgesini çevreleyen steril alanlar.

Klas C ve D: Daha az kritik olan temiz alanlar, örneğin ekipman yıkama, sölüsyon hazırlama alanları gibi.

2. PROJEYE BA1/2LARKEN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Steril üretim ve temiz alanlarının projelendirilmesine başlamadan önce GMP (Good Manufacturing Practice) kurallarına göre aşağıdaki aşamalara kesinlikle uyulması gereklidir. Değişik isimler altında, steril olmayan normal binanın da projelendirilmesinde karşımıza çıkan bu dokümanlar ve "yol haritası" (1/2ekil 2) steril üretim alanlarının projelendirilmesinde mantık olarak diğer projeler ile karşılaştırıldığında aynı

Temizlik Sınıfı	ISO 14644	Maksimum Partikül Sayısı (b)				Maksimum Mikroorganizma sayısı (d)		
		Çalışma zamanı dışında		Çalışma ortamında		Aktif Hava Testi	Açık Petri Testi	Yüzey Örnklm. Testi
		=>0,5 µm	=>0,5 µm	=>0,5 µm	=>0,5 µm			
A	5	3500	0	3500	0	<1	<1	<1
B (a)	5	3500	0	350000	2000	10	5	5
C (a)	7	350000	2000	3500000	20000	100	50	25
D (a)	8	3500000	20000	belirlenmedi (c)	belirlenmedi (c)	200	100	50

(a) Temizlik sınıfı B, C, ve D’ye ulaşmak için hava değişim katsayısı, odanın büyüklüğü ve personel sayısı ile orantılı olmalıdır. A, B ve C sınıfları için İklimlendirme sisteminde HEPA filtre kullanılmalıdır.

(b) ISO 14644-1’de istenilen partikül değerleri kabul edilebilir.

(c) Bu alanlarda belirlenecek sınır değerler yapılacak işe bağlıdır.

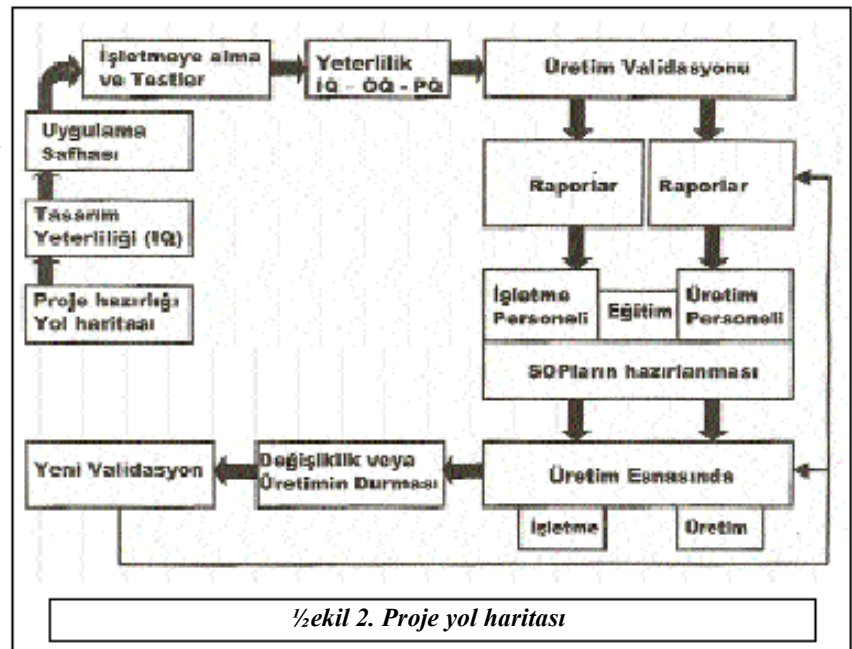
(d) Üretim esnasında

gibi gözükmesine karşılık, yapılan her işin ve değişikliklerin neden yapıldığının net bir şekilde tarif edilip belgelenmesini işveren, uygulamacı ve gerekirse diğer kontrol birimlerinin de onaylaması gerekmektedir. Herhangi bir aşamada yapılacak olan değişikliklerin o aşamaya kadar yapılanların tekrar baştan yapılmasına ve değişiklikler ile ilgili tüm raporların yazılıp gerekli onayların, örneğin üretilen ürün ile ilgili izinlerin, yeniden alınmasına sebep olabilir. Bu belgeler iş bittikten ve üretim yapılmaya başlandıktan sonrada saklanmalıdır. Bu aşamaları şu şekilde sıralayabiliriz:

- o **Proje Yönetimi:** Bu ilk aşamada üretimin ve sistemin nasıl ve kimlerin sorumluluğu altında organize edileceği belirlenir. Aynı zamanda uluslararası standartların ve kullanıcının istediği tasarım mecburiyetleri rapor halinde belgelenir.
- o **Avam projelerin hazırlanması:** Bu aşamada mimari ve diğer teknik tesisatların ön projeleri hazırlanır ve malzeme özellikleri belirlenir.
- o **Kalifikasyon:** Bu aşamada "yol haritası" (Master Plan) belirlenir. Kalifikasyon raporları hazırlanır ve yapılacak işler ile ilgili neyin, ne zaman, nasıl yapılacağına dair raporlar yazılır.
- o **Tasarım Kalifikasyonu (Design Qualifikation DQ):** Bu aşamada tasarımın uluslararası kurallara ve amaca uygunluğunun kanıtlanması gerekir. malzeme ve personel akış diagramları, üretim ve cihaz planı, oda planları, temiz oda klasları, artı eksi basınç planları, kanal ve ekipman planları vs. belgeleri hazırlanmalıdır. Bu dokümanlar hazırlandıktan sonra üretimin gerektirdiği şartların üreticisi firmanın isteklerine göre yapılıp yapılmadığının yeterliliği belgelenir ve ilgili raporlar Tasarım Kalifikasyonu (DQ) dosyası olarak hazır

lanır.

- o **Kurulum (Uygulama) Kalifikasyonu (Installation Qualifikation IQ):** Bu aşamada sistemin tasarım spesifikasyonlarına uygun olarak menü tasarımı yapılmış olan projeye göre uygulamanın yapılıp yapılmadığı ve uluslararası kurallara uyulup uyulmadığı belirlenir. Kalibrasyon planı, kanal planları, malzeme özelliklerini belirten belgeler, P&ID, yedek parça listesi vs hazırlanır. Eğer DQ'da tarif edilenin dışına çıkmış ise nedenleri açık ve net şekilde belgelenmelidir.
- o **Operasyonel (İşletme) Kalifikasyon (Operation Qualifikation OQ):** Bu aşamada sistemin çalışma sahası içinde uygun çalıştığı kanıtlanmaktadır. Tasarım kalifikasyonu sağlanmış olan projeye göre uygulanmış olan sistemin, istenilen şartları işletme sırasında ne şekilde sağladığı tüm detayları ile belgelenir, testler kullanma talimatları, test raporları hazırlanır.
- o **Verimlilik Kalifikasyonu (Performans Qualifikation PQ):** Kurulan sistemin bağlantılı tüm diğer sistemler ile birlikte üretim sırasında uygun çalıştığının kanıtlanması. Bu aşamada ürünün gerektirdiği iklimsel ve çevresel şartların ne şekilde gerçekleştirildiği kontrol edilir, testler yapılır ve belgelenir, kontrol üretimi ya



pılır ve üretimden istenilen sonucun alınıp alınmadığı kontrol edilir. Tüm parametreler, tekrarlanabilirliğin sağlanabilmesi için sabitler ve belgelenir, SOP'ler (Standart Operasyon Prosedürü İngilizce: Standard Operation Procedure) ve test raporları yazılır. Verimlilik kalifi kasyonunun yapılabilmesi için üretim ile ilgili olan her türlü montajın bitmiş olması gereklidir.

3. PROJE VE UYGULAMA AŞAMASINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN ANA HUSUSLAR

Temiz ve steril üretim alanlarının yapılması Odadaki en önemli kriter mikroorganizmaların, mantarların ürüne zarar vermesi ve "çapraz bulaşmayı" diğer bir deyim ile bir ürünün diğer bir ürüne bulaşmasını önlemektir. Bu gerçekleştirilirken üretim alanında çalışan insanların ve çevrenin, insan ve çevreye zararı olacak ürünlerden de korunmasının emin ve güvenilir bir şekilde sağlanması gereklidir. Bu gerçekleştirilirken aşağıdaki ana hususların, projenin ve uygulamanın her aşamasında göz önünde bulundurulması gereklidir:

- o Üretim alanını çevreleyen yüzeylerde mikroorganizmaların ve mantarların yerleşeceği, gelişebileceği girinti ve çıkıntıların en düşük seviyede olması,
- o Üretim alanını çevreleyen yüzeylerin kolayca temizlenmesi ve dezenfekte edilebilmesi,
- o İklimlendirme sisteminin kanallarının içinde toz birikimine sebep olacak birleşme yerlerinin en düşük seviyeye indirilmesi,
- o İklimlendirme sisteminin gerektiği zaman kolayca temizlenebilmesi ve dezenfekte edilebilmesi,
- o Bütün malzemelerin kullanılacak dezenfeksiyon maddelerinden ve kimyasallardan etkilenmemesi,
- o Üretim alanını çevreleyen yüzeylerin darbeye ve sürtünmelere karşı dayanıklı olması,
- o Üretim alanına böcek ve sineklerin girme olasılığının en düşük seviyeye indirilmesi,

- o Aydınlatma ve iklimlendirme sisteminin ürüne, üretim ve depolama aşamalarında zarar vermesinin kesinlikle önlenmesi,
- o Bakım ve tamir işlerinin üretimi en az seviyede etkilemesi ve bu esnada oluşacak kirlenmelerin en düşük seviyede kalmasını sağlamak için gerekli önlemlerin alınması,
- o Sistemin bütün sene durmadan çalışması için en yüksek düzeyde gerekli tedbirlerin alınması,
- o Kalitenin aynı düzeyde kalması ve olası hataların nereden kaynaklandığının geriye dönerek kontrol edilmesi olanaklarının sağlanması.

Odalar arasındaki basınç farklılıkları, hava kilitlerinin yerleştirileceği yerler planlanırken temizlik klasının dışında, personel ve malzeme akışı ve özellikle ürünün insan ve çevreye zararlı olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin çevreye zararlı olabilecek ama steril bir ortamda üretilmesi gereken bir ürünün kesinlikle atmosfere çıkması, aynı zamanda dışarıdan gelecek partiküllerin de üretim alanına girmesi, hava kilitleri içerisinde + ve – basınç oluşturarak önlenmesi gereklidir. İnsana ve çevreye zararı olacak atık havanın, gerekli filtre basamaklarından geçirildikten ve bu filtrelerin patlaması olasılığına karşı gerekli önlemlerin alınmasından sonra dışarıya atılması gereklidir. Odalar arasındaki artı/eksi basınç farklılıkları, hava miktarı düşürüldüğünde ve filtreler kirlendiği zamanda korunabilecek şekilde tasarlanmalıdır.

4. TEMİZ ODA YAPILMASI

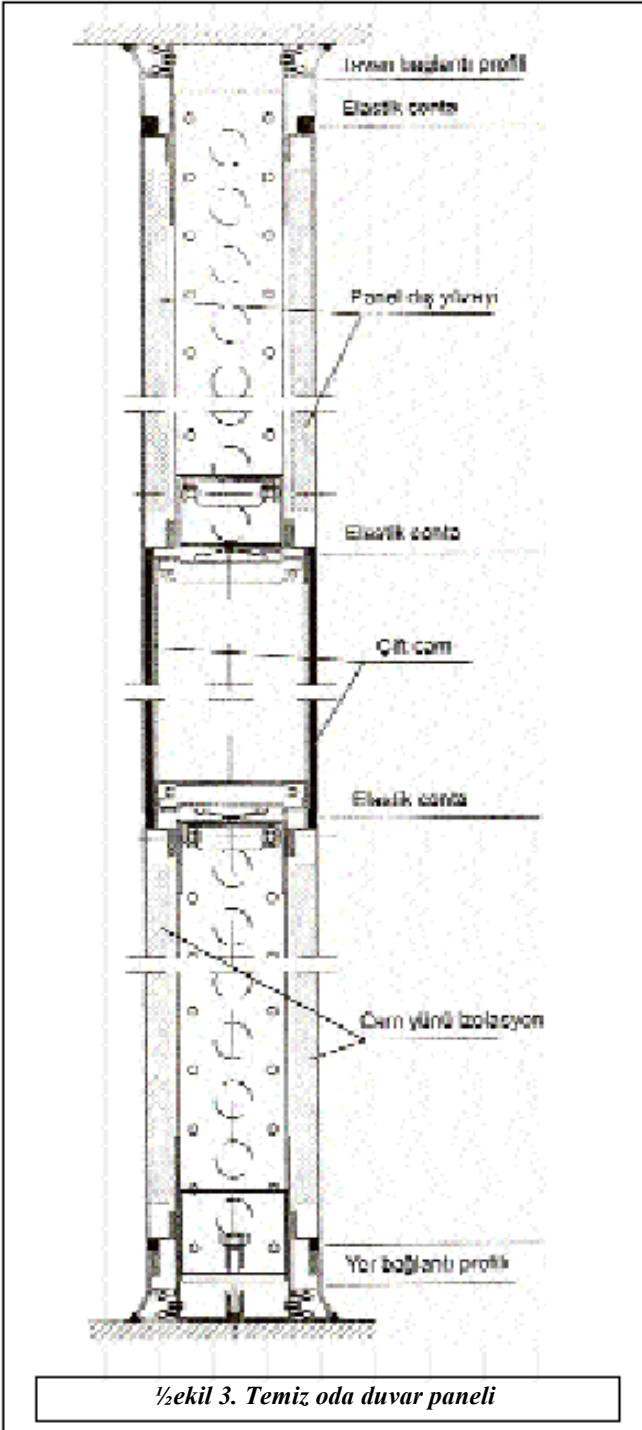
Steril üretim yapılacak mekanlar oluşturulurken yer, duvar, tavan, kapılar, pencereler ve aydınlatma için kullanılan malzemelerde büyük önem taşımaktadır. Bunların kolay dezenfekte edilebilmesi, dezenfeksiyon maddelerine, darbeye, sürtünmelere dayanıklı olması, toz tutmaması ve üzerlerinde mikroorganizmaların üremesine sebep olacak kaplama, pürüzler ve aralıkların olmaması gereklidir. Özellikle duvar, tavan, aydınlatma sistemlerinin ve kapıların uygulamasında

özel bir itina gereklidir. Aksi takdirde iklimlendiriliriz:

me sistemi ile odalar arası basınç farklılıklarını sağlamak çok güçtür.

4.1 Duvar sistemi

Duvar sistemi kurulurken seçilecek olan mal



zemenin yukarıda belirtilen genel istekleri karşılaması gereklidir (1/2ekil 3). Ayrıca dikkat edilmesi gereken konuları da aşağıdaki gibi sıralayabi

- o Seçilecek olan duvar sisteminin, basınç farklılıklarının ayarlanabilmesi, partiküllerin bir alandan diğer alana geçmesini ve aralarda birikmesini önlemek için kesinlikle sızdırmaz olması gereklidir,
- o Üretim alanında devamlı olarak paletler ile taşıma yapılıyorsa kurulacak olan duvar sistemi çarpmalara karşı dayanıklı olmalı veya buna karşı önlem alınmalıdır,
- o Duvar zedelendiğinde kolay bir şekilde tamir edilebilmelidir,
- o Duvar kaplaması çizilmeye ve dezenfeksiyon maddelerine karşı dayanıklı olmalı, üzerindeki kaplama defalarca temizlenmesine rağmen kesinlikle zarar görmemelidir,
- o Duvar panelleri arasında oluşacak fugalar olabildiğince azaltılmalıdır. Fugaları kapatmak için kullanılacak olan malzemeler de dezenfeksiyon maddelerine dayanıklı olmalı, bakteri ve mantar üremesine olanak vermemeli, zamanla sertleşip çatlaklar oluşturmamalıdır,
- o Panellerin üzerine yerleştirilecek olan camlar ile paneller arasında çıkıntı olmayıp, burada kullanılacak olan contaların da dezenfeksiyon maddelerine dayanıklı olması gereklidir. Panellerin üzerinde, camların takıldığı yerlerde oluşacak köşelerin zamanla paslanması kesinlikle önlenmelidir,
- o Üretim makinelerinin içeriye alınmasını kolaylaştırmak, gerektiğinde üretim alanından dışarıya çıkartılabilmesi için panellerin kolayca ve etrafı kirletmeden sökülüp takılabilmesi gereklidir,
- o İstenilen yangın klasına uygun olmalıdır.

4.2 Kapılar

Duvar sistemi kurulurken seçilecek olan malzemenin yukarıda belirtilen genel istekleri karşılaması gereklidir. Ayrıca dikkat edilmesi gereken konuları da aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- o Kapıların üzerinde, kapı dilinin girdiği yerde bakteri ve mantar üremesine olanak verecek-gi

- rinti ve oyukların kesinlikle olmaması,
 - o Mentşe ve kapı tokmağı gibi malzemelerin olanaklar el verdiğince az aşınan malzemelerden seçilmesi,
 - o Hava kilitlerinin kapılarından biri aēık iken diğlerinin kapalı olmasını sağlayacak bir düzenek ve akustik ve/veya optik uyarı sistemlerinin bulunması,
 - o Kapıların yüksek temiz oda klasını olanaklar elverdiğince en az seviyede etkileyecek şekilde de aēılıp kapanması,
 - o Kapılar duvar ile aynı kalınlıkta olamıyor ise, yüksek temiz oda klasının olduğu bölümde çıkıntı yapmayacak şekilde tasarlanması,
 - o Kapılardan sinek ve böceklerin girmesinin önlenmesi,
 - o Köşelerin kolayca temizlenecek ve dezenfekte edilebilecek şekilde oluşturulması,
 - o Basınç farklılıkları olan bölgeler arasındaki kapıların kolayca kapanmasını sağlayacak önlemlerin alınması
- gereklidir.

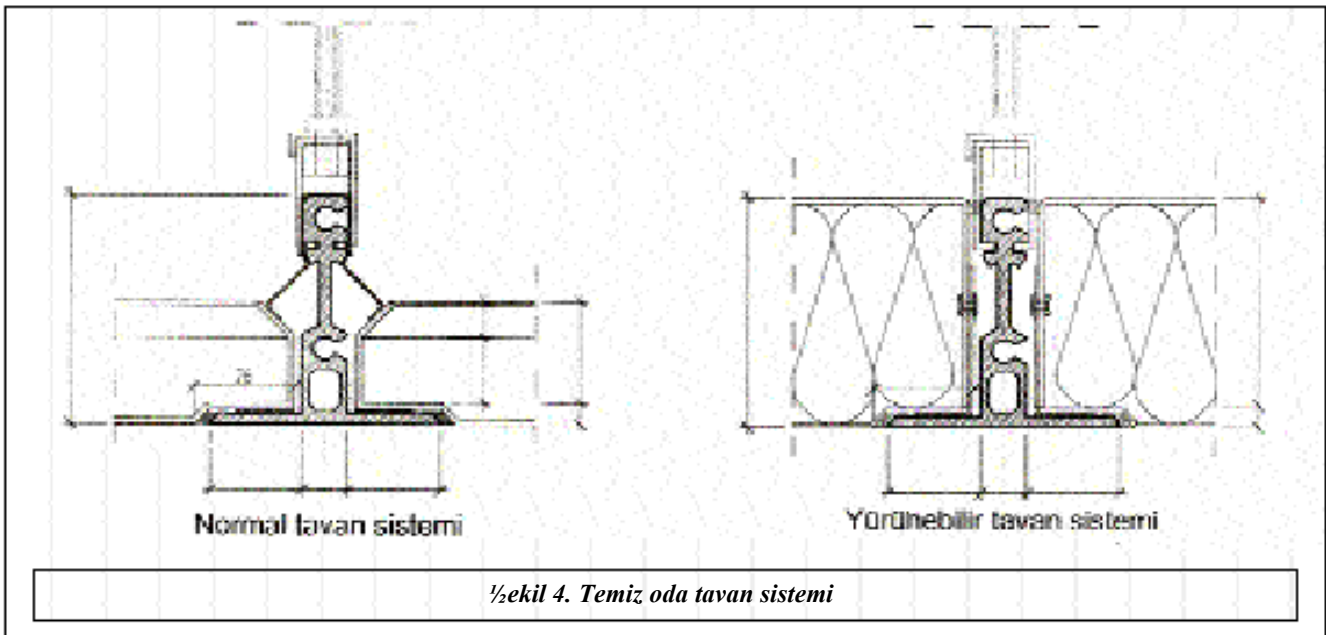
4.3 Tavan ve Aydınlatma sistemi

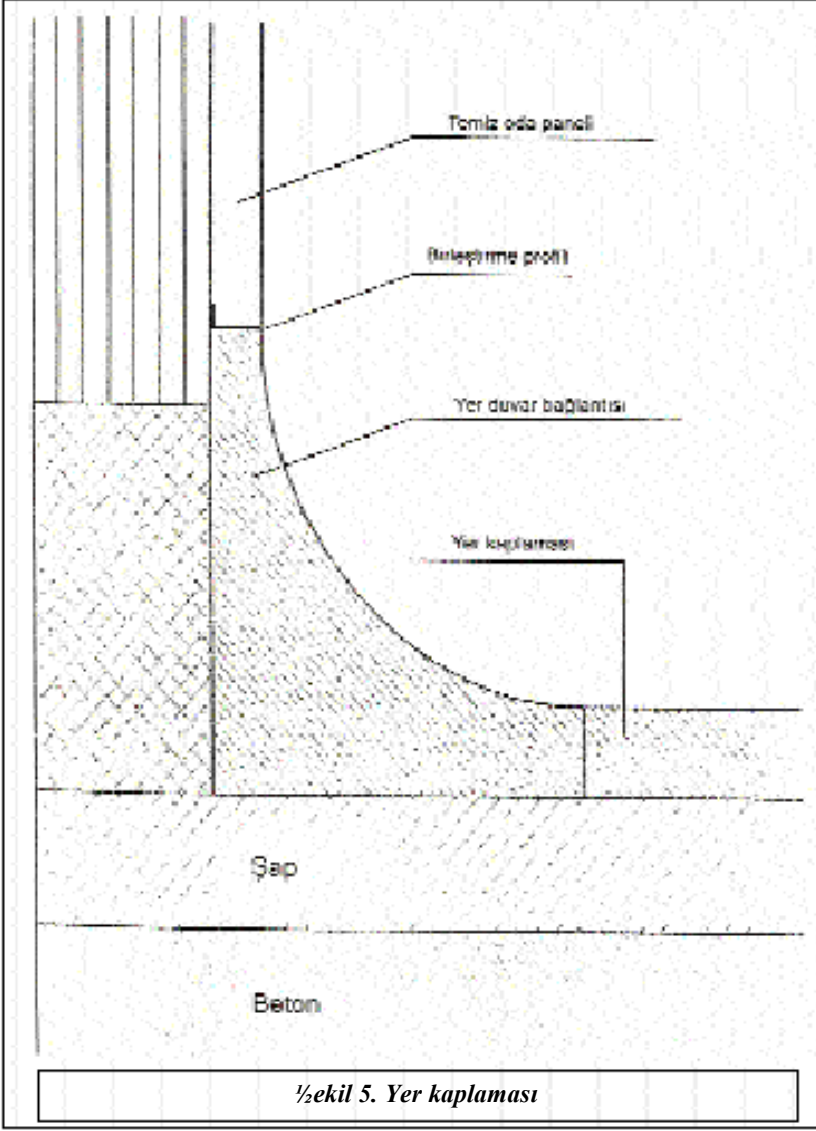
Tavan sistemi de duvar sistemi ile aynı özelliklere sahip olmalıdır (½ekil 4). Sızdırmazlığın güvenilir bir şekilde sağlanması burada özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur, çünkü asma yükler ve insan trafiği için uygundur. Bunun dı

tavan arası sistem kurulduktan sonra ulaşılması, temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi oldukça zor ama mikroorganizmaların gelişmesine elverişli olan bir bölgedir.

4.4 Yer kaplaması

Steril üretim alanlarında yer kaplaması için seçilecek malzemenin ne olacağı belki de yatırım yapılırken verilen en zor kararlardan biridir. Çünkü duvar ve tavan sistemi ile karşılaştırıldığı zaman yer kaplamasının üzerinde oldukça yoğun bir trafik vardır. Bu yüzden çizilmeye ve aşınmaya dolayısıyla mikroorganizma ve mantarların üreyeceği aralıkların oluşmasına en yatkın yüzeydir. Ayrıca yer sisteminin tamir edilmesi veya değiştirilmesi diğer yapı elemanları ile karşılaştırıldığı zaman oldukça zordur ve üretimin önemli derecede aksamasına sebep olur. Bu yüzden yer kaplaması seçimi yapılırken üzerinde öncelikle ağır malzeme taşıyan paletlerin yoğun olarak mı çalışacağı, yoksa daha çok üzerinde insanların ve hafif yüklerin mi olacağı sorusunun cevaplandırılması gereklidir. Eğer üzerinde yoğun ve ağır bir trafik olacaksa kullanılacak olan malzemenin mümkün olduğunca kalın (6-14 mm) homojen fugasız serilebilen bir maddeden (phar materazzo) oluşması gereklidir (½ekil 5). 1-3 mm kalınlığındaki fugasız yer kaplamaları, hafif





şında aşağıda belirtilen noktaları da göz önünde bulundurmak gereklidir:

- o Kolay çizilmeyen, mümkün olduğu kadar sert homojen maddelerden oluşmalıdır,
- o Yüzeyi mikroorganizmaların gelişmesine olanak vermeyecek kadar pürüzsüz olup, aynı zamanda kaygan olmamalıdır,
- o Steril alanda kullanılacak olan kimyasal maddelere ve dezenfeksiyon maddelerine karşı dayanıklı olmalıdır,
- o Özellikle sıvıların yoğun olarak bir yerde toplanmasına olanak vermeyecek derecede düz olmalıdır,
- o Temizlik sınıfı A ve B olan bölgelerde olanakları el verdiğince gider olmamalıdır. Eğer gider kullanılması kaçınılmaz ise steriliti tehlikeye sokmayacak şekilde kapaklarının olması

gereklidir,

o UV ışınlarından en az seviyede etkilenmelidir,

o Özellikle sık sık ıslak temizlik gerektiren hacimlerin ve steril alanların (A, B ve C sınıfı) duvar yer bağlantıları yuvarlak, çıkıntısız ve fugasız olmalıdır. Diğer alanlarda da duvar yer bağlantılarının yuvarlak, çıkıntısız ve fugasız olmasında fayda olmakla beraber, yatırım masraflarını yükseltmesi ve duvar panelindeki esnekliği azalttığı için getireceği faydaların analizinin iyi yapılması gereklidir.

o Patlama tehlikesi olan bölgelerde yer kaplaması yukarıdaki özellikler ile beraber iletken olmalıdır,

o Yangın veya diğer felaketlerde çevre ve yer altı sularının kirlenmesini önlemek için ürün ile kirlenen suyu binanın içinde tutmalıdır.

Yer kaplaması malzemelerinin seçiminde yatırım maliyetlerini düşük tutmak için verilecek olan yanlış bir kararın ileride çok daha ciddi masraf ve kayıplara sebep olması kaçınılmazdır.

5. İKLİMLENDİRME SİSTEMİ

Steril alanın çalıştırılmasında gerekli olan enerji giderlerinin en düşük seviyeye indirilebilmesi için, üretim şartları ve ürün elverdiğince çevrim havası ile çalıştırılmalıdır. Çevrim havası ile çalışan sistemlerde çapraz bulaşmanın emin bir şekilde önlenmesini sağlamak için kullanılacak olan filtre klasının, kademelerinin ve kalitesinin buna göre seçilmeleri gerekmektedir. İlaç sanayisinde bazı ürünlerin çevrim havası ile iklimlendirilmesi kesinlikle yasaktır. Gece ve hafta sonlarında, yani steril alanda hiç kimsenin bulunmadığı ve çalışma süreci nedeniyle partiküllerin ortaya çıkmadığı durumlarda hava mik

tarı, sistemin çalışması, yalnızca basıncın tutulmasını sağlamaya yönelik olduğundan, hava debisi ve otomatik kontrol sadece basınç farklılığını koruyacak şekilde tasarlanmalıdır.

Aynı kural taze hava için de geçerlidir. Taze hava steril alanda çalışan kişiler için gereklidir ve dışarı atılan atık havanın –ki buna artı basınç da dahildir– yerini alır. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli konu hava debisi düşürüldüğü zaman otomatik debi regülatörleri ile kanaldaki havanın oransal olarak ayarlanmasıdır. Eğer bu ayar tam olarak yapılamazsa steril alanlardaki basınç kontrolü bozulur. Ayrıca odalar arasındaki basınç farklılığı kapıların açılıp kapanmasından en az seviyede etkilenecek şekilde tasarlanmalıdır.

Steril alanların iklimlendirilmesi ile ilgili işlemlerde, yani sıcaklığın ve bağıl nemin kontrolünde, üretimin gerektirdiği şartlar dikkate alınır. Bazı hallerde üretimin türü ile ilgili nedenlerden sıcaklık ve bağıl nem, dar sınırlar içinde sabit tutulmak zorundadır. Eğer böyle bir talep söz konusu değilse, sıcaklığın en fazla 21-24°C, bağıl nemin ise % 40'ı aşmamasında mikroorganizmaların hızlı bir şekilde üremelerini önlemek için fayda vardır.

İklimlendirme sisteminin ödevi, üretim için gerekli olan sıcaklık ve nem oranlarının sağlanmasının yanında, steril alana partikülden arındırılmış hava üfleme ve artı eksi basınç ayarlarını sağlamak, insan ve ekipmanların sebep olduğu ısı yükünün alınmasını, personelin temiz hava ihtiyacının karşılanmasını, proses atık havasının uzaklaştırılmasını, çapraz kontaminasyonların engellenmesini, mikroorganizma sayısının düşürülmesi ve personelin rahat bir ortamda çalışıp konsantrasyonunu uzun zaman korumasını, en az

işletme masrafı ile sağlamaktır. Bunun için klima cihazı, kanal sisteminin ve filtrelerin seçiminin de bazı özelliklerin göz önünde bulundurulması gereklidir.

5.1 Klima Cihaz

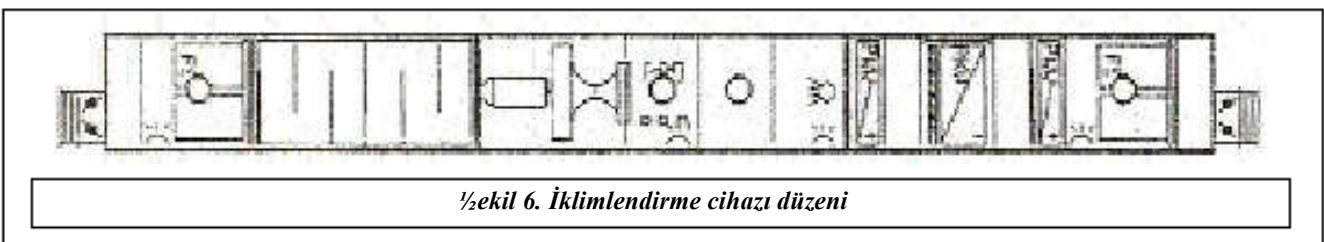
Sistemin iyi çalışması için klima cihazının seçiminde aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi de fayda vardır:

o Klima cihazları DIN 24194 Klas III'e göre en az 2500 Pa basınca kadar sızdırmaz olmalıdır, Cihazlar muhakkak çift cidarlı olmalı ve iyi bir dezenfeksiyonun sağlanması için iç yüzeylerinin düz, panellerin birleşim yerlerinin de çirkinliği kısıtlı olması gerekir,

o Klima cihazlarının düzeni DIN 1946 T4 belge sızdırmaz klape, ön filtre, (opsiyon 2. basamak filtre) gerekirse ısı geri kazanım serpantini, ısıtıcı, dezenfeksiyon hücresi, soğutucu serpantin, dezenfeksiyon hücresi, gerekirse 2. basamak ısıtıcı serpantin, nemlendirici, vantilatör, susturucu, ikinci basamak filtre (filtre düzeni için lütfen 5.2'ye bakınız) şeklinde olmalıdır (1/2 ekil 6). Bazı özel durumlarda özellikle tesisat katında klima cihazı için yeterli alan olmadığı zaman, nemlendiricinin, susturucunun ve ikinci basamak filtrenin kanal sistemi içine konmasında, hijyenik olması şartı ile sakınca

o Serpantinler, filtreler ve vantilatörler temizleme amacı ile kızaklı olup dışarı çıkarılabilmelidir,

o Serpantinlerin üzerindeki hava hızı mümkünse 2,5 m/s'yi geçmemelidir. Bu hem serpantinlerin mümkün olduğu kadar ince tutulup kolay temizlenebilmesini ve dezenfekte edilebilmesini, hem de vantilatörün az elektrik harcayıp işlet



- me masraflarının düşük olmasını sağlar. Bunun yanında serpantin üzerindeki hızın düşük seviyede olması, mikroorganizmaların en fazla ürediği ortam olan damla tutucunun konulması na da gerek bırakmaz,
- o Serpantinlerin üzerinde mikrop tutmayan bir kaplamanın olması, özellikle soğutucu serpantin üzerinde mikroorganizmaların oluşmasını en az seviyeye indirir,
- o Isıtıcı ve soğutucu serpantinlerin kanatçık aralarındaki mesafenin kesinlikle normal klima-cihazlarında olduğundan daha geniş olması gereklidir,
- o Yoğuşma ve nemlendirici tavası, fan, filtre ve serpantin kızakları muhakkak paslanmaz çelikten olmalıdır,
- o Filtreler, nemlendirici ve vantilatörün olduğu hücrelerde gözetleme camı ve lamba bulunmalıdır,
- o Nemlendiricilerin buharlı olması mikrop üremesini engelleneceği için faydalıdır,
- o Isı geri kazanım sistemi atık hava ile taze havanın birbirine karışmayacağı şekilde seçilmiştir.

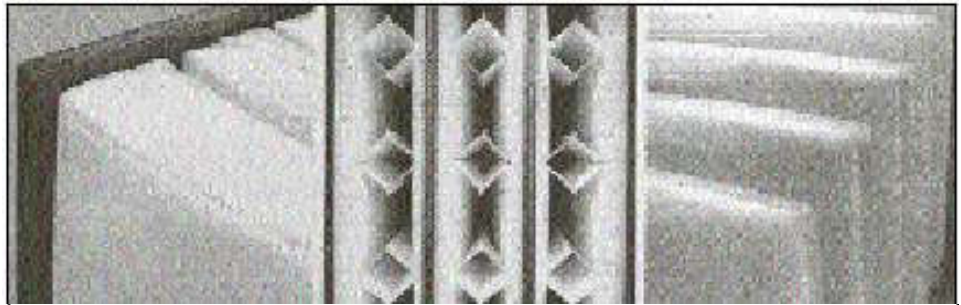
Vantilatörlerin seçiminde özel bir titizlik gösterilmelidir: Bunlar ön ve HEPA filtrelerin yüksek basınç farklarını karşılayabilmek için yeterli rezerv sahip olmalıdır. Vantilatör, filtre sisteminin basınç kaybı yükselirken hacim akışı çok az değiştiğinden, geriye kıvrımlı vantilatörlerde olduğu gibi, mümkün olduğunca dik bir karakteristiğe sahip olmalıdır. Motor çalışma ısısını mümkün olduğunca düşük tutabilmek ve böylece de soğutma sisteminin işletme giderlerinden tasarruf edebilmek için, ayrıca vantilatörün çok iyi bir randımana sahip olması gereklidir. Vantilatörlerin direkt tahrikli motorlu yani kayışsız ve salyangoz hücresiz seçilmesinde fayda vardır. Bu hem vantilatör bölümünde mikroorga-

nizma birikimini engeller hem de cihazın içinin temizmesi ve dezenfeksiyonunda büyük kolaylık sağlar. Filtrelerin kirlenmesinden ötürü artan basınç kaybına orantılı olarak hava debisinin ekonomik bir şekilde sabit kalabilmesi motorların üzerine frekans konvertörü konulması ile sağlanır.

Genellikle normal klima cihazları steril bölgelerin iklimlendirilmesinde kullanıldığı vakit, sistemdeki filtreler kirlendiğinde artan basınç, havanın cihazdan sızarak gitmesi gereken yere, yani steril bölgeye ulaşamamasına neden olmaktadır. Bu da zamanla steril bölgede mikrop sayısının artmasına, odalar arasındaki basınç farklılıklarının bozulmasına, yani sistemin işlevliliğini yavaş yavaş kaybetmesine sebep olmaktadır. Bu durum genellikle cihaz devreye alındıktan bir iki sene sonra kendisini göstermeye başlar. Bu aşamada kullanıcı, sistemi kurandan hiç bir şey talep edemez. Bu durumda tek çare, ön filtrelerin sık sık değiştirilmesi, üretimin durması, steril alanların kirlenmesi, validasyonun yapılması ve validasyon maliyetlerinin yüksek olmasından ötürü oldukça pahalıya mal olan, HEPA filtrelerini zamanından oldukça evvel değiştirmektir.

5.2 Filtreler

Temiz ve steril üretim alanları için kurulan iklimlendirme sistemlerinde filtreler sistemin en önemli ekipmanlarını oluşturmaktadır ve normal havalandırma sistemlerinde kullanılan filtrelerden oldukça daha kaliteli filtrelerin seçilmesi gereklidir (1/2 ekil 7). Filtre seçimi yapılırken aşağıda yazılı olanlara dikkat edilmelidir:



1/2 ekil 7. Ön filtre düzeni

o Filtrelerin başlangıç basınç kayıplarının en düşük seviyede olması hem işletme masraflarının düşük olmasını sağlamak hem de filtreler, özellikle HEPA filtreler değiştirilirken steril alanın kirlenmesi ve üretimin durmasının sebep olacağı kayıpların önlenmesi açısından çok önemlidir,

o Torba filtrelerin tüm yüzeyinin kullanılabilecek (yanakların birbirine değmediği) şekilde imal edilmiş olanların ömrü daha uzundur,

o Torba filtrelerin yırtılma olasılığı en düşük seviyede olan, sistem devreye girdiği zaman en az şekilde silkelenen malzemelerden imal edilmiş olmasında fayda vardır,

o Torba filtrelerin birleşim yerlerinin kaynaklı olması sistemin emniyetini sağlamak için faydalıdır,

o Cam elyafından imal edilmiş torba filtreler kolayca yırtıldıklarından ve sağlığa zararlı olduklarından kullanılmamasında fayda vardır,

o HEPA filtrelerinin ise özellikle çerçevelerinin üzerinde mikrop üremesine olanak vermeyecek malzemelerden seçilmesinde fayda vardır,

o Özellikle HEPA filtrelerin üretimden sonra tek tek testinin yapıldığına dair belge alınmalıdır. Bu aynı zamanda hazırlanacak olan dokümanlar içinde gereklidir,

o HEPA filtrelerinin önünde koruma ızgarası olmasında montaj yapılırken zarar görmemeleri için, fayda vardır.

Filtrelerin yerleştirilmesi olanaklar elverdiği kadar aşağıda tarif edildiği gibi yapılmalıdır.

Basma tarafı:

o 1. basamak ön filtre: Taze hava emme kanallarının kirlenmesini önlemek için hemen dış hava menfezinin arkasına yerleştirilmelidir.

o 2. basamak ön filtre: İklimlendirme cihazının girişine yerleştirilmelidir,

o 3. basamak filtre: 2. basamak filtrenin hemen arkasına (üretimle ilgili olarak opsiyon)

o 3. basamak aktif karbon veya aktif karbonlu kombine filtre: Özellikle üretim alanının, kirli

gazların çıktığı sanayi bölgelerinde, şehir içinde, yüksek trafiğin bulunduğu otoban kenarlarında vs. olduğu zaman, emilen taze havanın atmosferdeki gazlardan arınmasını ve üretimin, laboratuvar şartlarının bu gazlardan etkilenmesini önlemek amacı ile aktif karbon filtre veya aktif karbonlu kombine filtre yerleştirilmenin faydası vardır (üreticinin isteğine bağlı olan opsiyon),

o 4. basamak filtre: İklimlendirme cihazının çıkışında susturucudan sonra yerleştirilmelidir,

o Son basamak filtre (HEPA): Kanal sisteminin sonuna, menfez ağzına yerleştirilmelidir.

Emme tarafı:

o 1. basamak filtre: Eğer üretimden kaynaklanan toz serbest kalıyorsa kanalların pislenmesini önlemek için hemen emme menfezlerinin ağzına yerleştirilmelidir. Burada mikrop üreyip üremediğinin sık sık kontrolünün yapılması gereklidir.

o 2. basamak filtre: Genellikle insan ve çevre için tehlikeli maddelerin dışarıya çıkmasını önlemek için atık hava cihazı üzerine veya kanal sistemine HEPA filtre yerleştirilerek gerçekleştirilir.

o 3. basamak filtre: İnsan ve çevreye çok zararlı olacak maddelerin dışarıya çıkmasını önlemek için 2. bir HEPA filtre, bekçi filtre olarak yerleştirilmelidir.

Özellikle hassas bölgelerde bulunan filtrelerin patlayıp patlamadığını kontrol etmek için bir optik ve akustik alarm sisteminin konmasında fayda vardır.

5.3 Kanal Sistemi

Kanal sistemi planlanırken mümkün olduğu kadar az enerji tüketilmesine dikkat edilmelidir. Özellikle steril üretim alanlarında enerji tasarrufunu sağlayan ek yatırımlar, kendilerini genel olarak kısa süre içerisinde amorti ederler. Tüm müdahale parametrelerinin tam anlamı ile analizi, bu yazının sınırlarını çok aşacaktır. Ancak, aş -

ağıda yine de en önemli noktalara değinilmeden geçilmeyecektir.

Temiz ve steril alanlar için kurulan iklimlendirme sistemlerinde hava nakli nedeniyle oluşan enerji giderlerinin en düşük seviyeye indirilmesi, basınç kayıplarının azaltılması ile sağlanır. Bununla ilgili önlemlere aşağıdaki örnekler verilebilir:

- o Kanal sistemi için mümkün olan en büyük kesit seçilmesi,
- o Çapraz geçiş ve çevrimlerin optimal tasarımı,
- o Susturucuların, ızgara ve ayar kapaklarının büyük boyutlarda seçimi,
- o Filtrelerin başlangıç basınç farkı, enerji tüketimini önemli ölçüde etkilediğinden, ön filtre ve HEPA filtrelerin büyük boyutlu seçimi,
- o Kanal içi hava hızının 5 m/s'yi geçmemesine dikkat edilmesi,
- o Kanal sisteminin birleşim yerlerinde mikroorganizmaların yerleşebileceği aralıkların en az seviyeye düşürülmesi,
- o HEPA filtrenin son basamak olarak kullanıldığı sistemlerde Eurovent 2/2 klas C de tarif edilen şartların (test basıncı 2000 Pa) yerine getirmesinin istenebilmesi,
- o Sızdırmazlık sağlanırken olanaklar elverdiğince az silikon kullanılması, çünkü silikonun zamanla sertleşme ve açılma olasılığı yüksektir,
- o Kanal sisteminde gerekli yerlere temizleme ve dezenfeksiyon kapakları konulması,
- o Kanal sisteminde oluşacak titreşimlerin zamanla kanal sisteminin kendi üzerinde ve asma tavanda ince aralıkların oluşmasına yol açma olasılığına karşı askı elemanlarının üzerinde titreşim yutucular bulunması,
- o Kıvrımlı esnek bağlantıların kullanımından olanaklar elverdiğince kaçınılmalı, kullanılmamasının kaçınılmaz olduğu durumlarda ise bunların uzunluğunun 1,5-2 m'yi geçmemesine ve kolay dezenfekte edilebilmesine dikkat edilmemesi,
- o Kanal sisteminin parçaları monte edilmeden önce içlerinin temizlenmesi,

o Montajı biten bölümlerin ağızları kapatılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Kanal sisteminde yukarıda belirtilenlerin dışında; üfleme menfezlerinin mümkün olduğu kadar yüksek karışım oranlı olmasına, susturucuların hijyenik şartlara göre üretilmiş olmasına ve üretimden kaynaklanan partiküllerin kanal sisteminde girmesini önlemek için emme menfezlerinin önüne filtre konmasına dikkat edilmelidir.

5.4 Hava Üfleme Metodunun Seçilmesi

Temizlik sınıfı A olan bölümlerde hava akımının laminer ve $0,45 \text{ m/s} \pm \% 20$ olması tavsiye edilmektedir. Temizlik sınıfı B ve C olan bölgelerde ise hava menfez önü HEPA filtrelerden geçirdikten sonra yüksek karışım menfezleri ile steril alana üflenir. Yüksek karışım oranlı hava basma metodu, az partikül içeren hava ile partikül yoğunluğunun azaltılmasından oluşur. Temiz karışım havasının, odadaki hava ile mümkün olduğu kadar hızlı karışımı için ön koşul, akışkan tekniği açısından, alışlagelmiş menfezler yerine havanın mümkün olduğu kadar yüksek karışım derecesini sağlayan menfezlerle üflenmesidir. Yüksek karışımlı hava akımının kullanıldığı bölgelerde partikül yoğunluğunun azaltılması için gerekli hava miktarının hesaplanması, genelde beklenen partikül emisyon oranından ve buna bağlantılı olarak mikroorganizma sayısından yola çıkılarak yapılır. Ayrıca GMP ve ISO 14644 gibi kurallarda da gerekli olan hava değişim kat sayıları ile ilgili tavsiyelerde bulunulmuştur. Hava üfleme metodu seçilirken esas olarak aşağıdaki hususlara dikkat etmek gereklidir:

- o Ürünün nasıl bir ortamda ve temiz oda klasında üretileceğini belirlemek,
- o Ürünün çalışan insanlara zarar vermesini önlemek,
- o Çalışan insanların ürünü kirletmelerini önlemek,
- o Hava yolu ile çapraz bulaşma tehlikesini ortadan kaldırmak,

6. İZLETMEYE ALMA VE TESTLER

Testlerin nasıl yapılması ve dökümanların nasıl hazırlanması gerektiği bu yazının çerçevesini aşacağı için ayrı bir makalede detaylı olarak ele alınacaktır. İşletmeye alma ve testler genel olarak aşağıdaki işleri içermektedir:

- o Tüm havalandırma sisteminin ayarının yapılması ve otomatik kontrol sisteminin tüm kontrolü varsa yanlışların düzeltilmesi ve belgelendirilmesi,
- o Sistemdeki vanalar, debi regülatörleri, yangın damperleri, motorlu damperler vs gibi bütün ekipmanların tek tek işlevlerinin tespiti ve belgelendirilmesi,
- o Kanal hava kaçak testlerinin yapılması ve belgelendirilmesi,
- o İklimlendirme cihazı testlerinin yapılması ve belgelendirilmesi (serpantin kapasiteleri, hava kaçak testi, fan devir sayısı, çekilen akım vs),
- o Filtre kaçak testlerinin tek tek yapılması ve belgelendirilmesi,
- o Sistemdeki tüm filtrelerin altında partiküllerin kalibre edilmiş olan lazer partikül ölçme cihazı ile yapılması,
- o Tüm odalardaki tozluluk oranının lazer partikül ölçüm cihazı ile tespit edilmesi,
- o Tüm odaların dekontaminasyon zamanının tespiti,
- o Isı ve nem ayarlarının sensörlerin bulunduğu yerlerde ve odaların içlerinde yapılması ve kalibre edilmiş olan cihazlarla tespiti ve belgelendirilmesi,
- o Kanal sistemi üzerinde hava debi ölçümleri. Bu ölçümlerin sonuçlarının aynı zamanda kanal sistemindeki ölçüm noktalarının üzerinde ve dosyada belgelendirilmesi,
- o Tüm odalardaki artı ve/veya eksi basınç testlerinin yapılması ve belgelendirilmesi,
- o Kanal sistemini temizlemek için hava basıldıktan sonra bütün ön filtrelerin değiştirilmesi ve ardından HEPA filtrelerin yerleştirilmesi,
- o Temiz alan sınıflaması için partikül ve mikroorganizma tayinleri,

- o Tüm test sonuçlarının normlara uygun bir şekilde belgelendirilmesi,
- o Sistemi işletecek olan elemanların eğitilmesi, sisteme alıştırılması,
- o Sistemin son ayarlarının yapılması ve işletmeye teslim edilmesi gereklidir.

7. DOKÜMANTASYON

Steril üretim alanlarının işletmeye alınması ve testlerinin yapılmasındaki ve bunu takiben dökümanların etraflı bir şekilde hazırlanmasındaki en önemli amaç, üretim için gerçekleştirilen şartların tekrarlanabilirliğinin ve geriye dönük olarak istenilen şartların kontrol edilmesinin sağlanmasıdır. Steril üretim alanlarının iklimlendirme sistemleri diğer temiz oda iklimlendirme sistemleri ile karşılaştırıldığı zaman çok daha sık kontrol edilmektedir. Bu kontrollerin sağlıklı bir şekilde yapılmasını sağlamak için sistemde ölçüm yapılan yerlerin kolay erişebilir olması ve çizimlerde bu yerlerin belirtilmesi gereklidir. Sistem devredilirken aşağıda yazılı olan dokümanlar eksiksiz olarak verilmelidir:

- o Sistemin çalışma prensibinin tarifi, hava debi tabloları,
- o Sistem akış şeması. Sistem akış şemasında hangi parçaların nerelerde kullanıldığının tip ve miktarları ile birlikte ayrıntılı bir şekilde belirtilmesi,
- o Otomatik kontrol şemaları,
- o Elektrik şemaları,
- o Ayrıntılı kanal çizimleri. Kanal çizimlerinde kanal parçalarının hangi büyüklükte oldukları, sensörlerin ve kanal ekipmanlarının kanal sisteminde nerelere yerleştirildiklerinin, isim ve tipleri ile tek tek ayrıntılı olarak belirtilmesi,
- o Ayrıntılı boru ve ekipman çizimleri. Buradada kanal çizimlerindeki kriterler geçerlidir.
- o Ana hatlar üzerinde yapılmış olan debi ölçümleri,
- o Partikül ölçüm protokolleri. Partikül ölçüm protokollerinde her filtrenin altındaki partikül sayısı ve odanın çeşitli yerlerinde yapılmış olan

- o partikül ölçümlerinin tek tek belirtilmesi,
- o Ekipman işlevlilik testinin, partikül, ısı ve nem ölçümlerinin protokolleri,
- o Temiz odadaki ölçümlerde kullanılmış olan tüm ölçüm cihazlarının kalibre edilmiş olduğuna dair belgeler (partikül ölçüm cihazı, ısı ve nem ölçüm cihazları, sensörler, soğutma gurubunda kullanılan manometreler, basınç ölçüm cihazı, aydınlatma ve ses ölçüm cihazı vs),
- o Sistemde kullanılmış olan tüm cihazların kullanım kılavuzları (nemlendirici, klima cihazı, soğutma gurubu, otomatik kontrol sistemi, aydınlatma armatürleri, vs),
- o Sistemde kullanılmış olan tüm malzemelerin prospektüsleri ve kullanma kılavuzları,
- o İşletmeci için gerekli olan akım şemasının, otomatik kontrol şemasının, proje çizimlerinin, kullanma kılavuzlarının, tüm kanal ekipmanlarının el kitaplarının, sertifikaların ve test sonuçlarının bir dosya halinde düzenlenmesi,
- o Yapılan işler ile ilgili Standart Operasyon Prosedürleri (SOP),
- o Değişiklik kayıtları,
- o Eğitim kayıtları,
- o Doküman teslim belgesi (liste ile birlikte) verilmiştir.

8. SONUÇ

Yatırım aşamasında yapılacak olan iyi bir analiz, işletme giderlerinden sağlanacak tasarruflarla kısa süreli amortizasyonları da beraberinde getirebilmektedir. Çoğu zaman göz ardı edilen bu noktanın steril ve temiz alanlardaki iklimlendirme sisteminin günün yirmidört saati ve senenin üçyüzaltmışbeş günü çalıştığı dikkate alınacak olursa, ihtiyaca yönelik planlanmış olan bir iklimlendirme sisteminin özellikle işletmeler için ne kadar önemli olduğunu ortaya çıkarır. Yatırım yaparken ucuz sistem ve malzeme almak en geç bir iki sene içinde yatırım masraflarının çok üzerinde işletme masraflarına ve üretim kaybına yol

açacağından, rekabet ortamında önemli ekonomik yaralar alınmasına sebep olacaktır. Steril alanları sadece iklimlendirme açısından ele almıyıp; duvar, kapı, pencere, zemin kaplamasını aydınlatma ile bir bütün olarak görmenin önemle belirtilmesi gerekliliğini ve bu yüzden de bu alanların planlama ve özellikle malzeme seçimi ve uygulama aşamasında özel olarak ele alınıp, steril alan yapımının işinin uzmanı olan firmalara verilmesinin gerekli olduğunu vurgulamak istiyorum. Steril üretimde temizlik klasını işletmeye alırken sağlamak zor değildir, ama özellikle büyük bir yatırım yapıldığı zaman mikroorganizmaların bu alanlara yerleşip üremesini önlemek bütünsel bir planlamayla, kaliteli ve uzun ömürlü malzeme seçimine bağlıdır.

KAYNAKLAR

[1] *Leitfaden für die gute Herstellungspraxis Band 4.*

[2] *ISO 14644.*

[3] *VDI 2083 Blatt 2*

[4] *Kelticka, G; Mayr, E; Energiebedarf von Reinraumkomponenten Schriftenreihe der SRRT Reinraumtechnik Band 4*

[5] *Kenter, M; Bartz, Dr. H; Kostenminimierung von Reinraumanlagen Sonderdruck aus Technik am Bau*

[6] *Leonhard Weiss; "Pharmaterazzo yer kaplaması firma dökümanları"*

[7] *Ritterwandsystem; Duvar Panelleri firma dökümanları*

[8] *Freudenberg-Viledon Filtreleri Firma dökümanları*

[9] *BDK-Almanya Laminer Akım Kabinleri Firma dökümanları*

[10] *Kenter, M.; Hijyenik Klima Sistemleri (Anios – Sterilizasyon Dezenfeksiyon Hastane İnfeksiyonları Sempozyumu, 21-22 Ekim 1999, Samsun)*

[11] *Özkaynak, Prof. Dr. Taner, Mak. Yük.*

Müh; Hijyenik Ortam Klima Santralleri ve Kaynak Sistemlerinde Aranacak Özellikler (TTMD Dergisi, Mayıs-Haziran 2001).

[12] Amschler, Dr. Uwe; Behördenanforderungen an Reine Bereiche und deren Konzepte (Swiss Pharma 23, 2001)

[13] Bilge, Dr. Mustafa. Mak. Yük. Müh; Temiz Oda Tasarım Kriterleri ve Testleri (TTMD Dergisi, Mayıs-Haziran 2001).

[14] Kenter, M; Steril Üretimde Temiz Oda Planlama Kriterleri (TTMD Dergisi, Mart-Nisan 2003).

[15] İnşel Ltd. Temiz Oda Uygulama El Kitabı.