

Radyasyonla Sterilizasyon I : Radyasyonla Sterilizasyonun Tıbbi Aletlerde Kullanımı

Fatma BERK*, A. Yekta ÖZER*^o

Radyasyonla Sterilizasyon I : Radyasyonla Sterilizasyonun Tıbbi Aletlerde Kullanımı

Özet : Tıbbi aletlerin sterilizasyonunda, kuru hava, buhar, etilen oksit ve radyasyon gibi, çeşitli sterilizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu derlemede radyasyonla sterilizasyon konusunda, radyasyon mikrobiyolojisinin esasları, radyasyon kaynakları, iyi üretim koşulları, iyi radyasyon uygulamaları, sterilite güvenlik sınırının seçimi, sterilizasyon dozu seçimi ve tıbbi malzemelerdeki uygulamaları gözden geçirilmiştir.

Radyasyonun etkisi, mikroorganizmaların DNA'larında oluşturduğu zincir kırıkları ve çapraz bağlarda hasarlar sonucu oluşan ölümcül etkilerle ortaya çıkmaktadır. Radyasyonla sterilizasyonda ⁶⁰Co ve ¹³⁷Cs gibi radyoaktif kaynaklar kullanılmakta olup, ⁶⁰Co kullanımı yaygındır. Sterilize edilecek olan materyalin iyi üretim uygulamaları ile üretilmiş olması ve sterilizasyon işleminde iyi radyasyon uygulamaları kurallarına özen gösterilmesi gerekmektedir. Ürünün kullanım alanına göre SAL seçilerek, materyalin mikrobiyal yük özelliklerine göre sterilizasyon dozu tespit edilir. Materyalin mikrobiyal yükü ve radyasyon direnci hakkında yeterli veri yoksa minimum sterilizasyon dozu olarak 25 kGy önerilmektedir. Gama ışınları enjektör, eldiven gibi çok kullanılan tıbbi malzemelerin sterilizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyasyona dayanıklı materyalden üretilmiş, hava filtreleri, maskeler, galoşlar, cerrahi setler, sütür materyalleri, protezler, implantlar gibi tıbbi malzemelerde giderek artan kullanımı mevcuttur. Radyasyonla sterilizasyonda, paketlenmiş son ürün halinde sterilizasyonun mümkün olması, işlemin sürekli olarak uygulanabilirliği, toksik kalıntıların oluşmaması ve birikmemesi yöntemin üstünlüğüdür. Materyalin uygun seçilmesi durumunda, tesis kurmak için pahalı yatırım gerektirmesine karşın, yaygın ve güvenilir olarak kullanılması mümkündür.

Anahtar kelimeler: Sterilizasyon, Radyasyonla sterilizasyon, Tıbbi aletlerin sterilizasyonu

Geliş Tarihi : 1.12.1998

Düzeltilme Tarihi : 28.05.1999

Kabul Tarihi : 28.05.1999

Radiation Sterilization I : The Use of Radiation Sterilization in Medical Instruments

Summary : Medical instruments may be sterilised with heat, vapour ethylene oxide and radiation. In this article we review the basic principles of radiation science, radiation sources, good radiation practice, good manufacturing practice, sterility assurance level, dosage, safety and microbiology of sterilisation procedures used in medical instruments.

Radiation exerts a lethal effect on microorganisms by causing DNA breakage and cross-link damage. Radioactive sources such as ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs are used for radiation sterilisation and the use of ⁶⁰Co is more common. The product to be sterilised must be produced according to the GMP rules and irradiated according to the GRP rules set. SAL must be chosen according to the field of use of the material and the sterilising dose is adjusted to the microbial load of the product. If this data is not reliable, a dose of 25 kGy is recommended for minimum sterilisation dose. The material to be sterilised must be produced from radiation resistant materials. Radiation sterilisation enables the product to be sterilised after packaging and the process is continuous without formation of any toxic residues. Despite requiring a higher investment at the beginning, radiation sterilisation is much more cost-effective and reliable in the long-run.

Key words: Sterilisation, Radiation sterilisation, Sterilisation in medical instruments

* Ankara Numune Hastanesi, Görüntüleme Merkezi, Nükleer Tıp Bölümü, Sıhhiye, 06100, Ankara

** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100, Ankara

^o Correspondence

GİRİŞ

Ortamdaki tüm canlı organizmaların uzaklaştırılması veya öldürülmesi, koşullar normale döndüğünde dahi mikroorganizmaların çoğalamayacağı şartların oluşması, canlı mikroorganizmaların bulunmaması şeklinde tanımlanan sterilizasyon, tıbbi aletlerin kullanımında, sağlık açısından çok önemlidir^{1,2}. Tıbbi aletlerin sterilizasyonunda çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte, son yıllarda radyasyonla sterilizasyon yöntemi daha emin, güvenilir bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Bu makalede de radyasyonla sterilizasyon ve tıbbi aletlerdeki kullanımından bahsedilecektir.

Radyasyonla sterilizasyon yönteminin kullanımının yaygınlaşması, bilim adamlarının, mühendislerin, atom enerjisi ajansının ve endüstri şirketlerinin başlattığı yoğun çalışmaların sonucudur. Tek kullanımlık tıbbi malzemelerin üretimindeki artış ve bu ürünlerin konvansiyonel yöntemlerle sterilizasyonunun zor oluşu da bu gelişmelerde önemli rol oynamıştır.

Kuru hava ve buhar ile sterilizasyon güvenilir ve yaygın olarak kabul edilmiş yöntemlerdir. Sterilize edilecek materyalin ısı veya neme dayanıklı olması gerekliliği yöntemin kısıtlayıcı tarafıdır. İkinci dünya savaşı sonrasında, sterilizasyonda etilen oksit kullanımı kabul görmeye başlamıştır. Etilen oksitin, patlayıcı ve yanıcı olması, paketlemede kullanılan materyalin gaz için yeterince geçirgen olması zorunluluğu, β -kloroetanol ve etilen glikol gibi toksik maddelerin oluşumu dezavantaj oluşturmaktadır^{3,4}.

Radyasyon ile sterilizasyon konusundaki çalışmalar, 1940'lı yılların sonlarına dayanmaktadır. Çeşitli mikroorganizmaların öldürülmesinde ve gıda, farmasötik ve tıbbi alandaki sterilizasyon çalışmalarında elektron hızlandırıcıların ve radyoizotop kaynakların kullanımı çeşitli firmalarca desteklenmiştir. Radyasyon uygulamalarının güvenilir ve emin olduğunun başarılı bir şekilde gösterilmesiyle, dünya çapında kullanımı artmıştır.

Tıbbi aletlerin radyasyonla sterilizasyonu için Uluslararası Atom Enerjisi Kurumunun önerdiği uy-

gulama kuralları 1967 yılında yayınlanmış, 1973 yılında bu kurallarla ilgili revizyon yapıp yayınlanmıştır^{5,6}. Bu bilgilerin ışığı altında, sürekli olarak radyasyon uygulamalarında artış izlenmektedir. 1992 yılında 200 civarında geniş ölçekli gama ışınlayıcısı, 800 civarında elektron hızlandırıcısı ve yüzlerce laboratuvar ve araştırma tipi gama ışınlayıcısı bulunmaktaydı. Bu sayı her yıl yaklaşık olarak % 10 oranında artmaktadır⁷. Türkiye'de "ışınlama işlemi" yapmak üzere kurulmuş iki adet Gama Işınlama tesisi bulunmaktadır⁸.

Radyasyon Mikrobiyolojisinin Esasları

Radyasyon, hücreleri fizyolojik, biyolojik ve kimyasal kompleks işlemler sonucunda inaktive etmektedir. Radyasyonun etkisi, erken dönemde fizyolojik değişiklikler olarak ortaya çıkabildiği gibi, karsinogenezis gibi geç biyolojik etkiler olarak da görülebilmektedir. Radyasyonun etkileri, geleneksel olarak, direkt ve indirekt olarak sınıflandırılmakta iken, günümüzde letal, subletal ve potansiyel letal etkiler olarak gruplandırılmaktadır. Radyasyonun madde ile etkileşimi sonucu, iyonlaşma veya uyarılma gibi etkiler oluşmaktadır. Mikroorganizmalarda radyasyon, etkileşim sonucu her ne kadar geniş fizyolojik ve biyolojik hasarlar oluştursa da asıl hedef DNA'dır. DNA da meydana gelen zincir kırıkları ve çapraz bağ hasarları öldürücü etkiyi oluşturmaktadır^{7,9,10}.

Mikroorganizmalara uygulanan radyasyon dozu ve etkisi konusunda üç hipotezsel eğri tanımlanmıştır :

Üstel eğri : Her mikroorganizma, maruz kaldığı belirli bir radyasyon dozu ile inaktive olur. Mikroorganizma popülasyonunun absorbe ettiği radyasyon (d) sonucu canlı kalabilen mikroorganizma sayısını (S) veren eşitlik aşağıda gösterilmiştir.

$$S = e^{-kd}$$

Bileşik eğri : İki veya daha fazla mikroorganizma alt grubundan oluşmuş bir popülasyonda her mikroorganizma grubu absorbe edilen radyasyon dozuna göre üstel yanıt gösterir. a ve b gibi iki alt

gruptan oluştuğu düşünülen karışım halindeki popülasyondan canlı kalabilen mikroorganizma sayısı (S)

$$S = a.e^{-kd} + b.e^{-kd}$$

şeklinde formüle edilebilir.

Sigmoidal eğri : Her mikroorganizmanın inaktive edilmesi için birden fazla doz gerektiğini gösteren eğridir. Hedef mikroorganizma sayısı (n) olduğunda canlı kalabilen mikroorganizma sayısı (S) :

$$S = 1 - (1 - e^{-k} n^d)^n$$

şeklinde belirtilebilir.

Mikroorganizmaların radyasyona yanıtı fiziksel faktörler (ısı, radyasyonun tipi), kimyasal faktörler (sterilize edici veya koruyucu faktörler), biyolojik ve fiziksel faktörler (büyüme fazı gibi) ile değişebilmektedir. Ortamda O₂ varlığı radyasyona karşı duyarlılığı arttırmaktadır.

Sterilizasyon açısından bakıldığında, sterilize edilecek materyalin kontamine olduğu mikrofloranın özellikleri önem taşımaktadır. Çeşitli mikroorganizma tipleri, türleri ve suşları radyasyona karşı farklı duyarlılık gösterebilmektedir :

- Radyasyona bakteri ve bakteriyel spora göre virüsler daha az duyarlıdır.
- Tek zincirli basit virüsler, iki zincirli kompleks virüslere göre daha çok duyarlıdır.
- Virüslerin hidrasyon düzeyi, duyarlılığı etkilemektedir.
- Bakteri sporları vejetatif formlara göre radyorezistandır. *Micrococcus radiodurans* ve *Micrococcus radiophylus* oldukça radyorezistandır.

Radyasyon ile sterilizasyonda, materyalin mikrobiyolojik olarak incelenmesi önemli rol oynamaktadır. Bu mikrobiyolojik incelemeler de şunlardır:

- Sterilizasyon öncesi ürünün kontaminasyonunun (bioburden) belirlenmesi,

- Kontamine mikroorganizmanın radyoduyarlılığının araştırılması,
- Son ürünün sterilizasyon kontrolü,
- Biyolojik indikatörlerin hazırlanması ve kullanımı,
- Ortamın hijyenik koşulları hakkındaki bilgilenme.

Radyasyonla sterilizasyonda biyolojik indikatörler olarak, *Bacillus pumilis* E601 (Go-no-Go 25 kGy test eder) ve *Bacillus sphaericus* CA sporları kullanılmaktadır¹¹.

Radyasyon kaynağı

Radyasyonla sterilizasyonda radyasyon kaynakları, gama kaynakları, elektron hızlandırıcılar, X-ışınları kaynakları kullanılır. Bu makalede gama ışını kaynaklarından bahsedilecektir.

Gama ışınları için kaynak olarak ⁶⁰Co ve ¹³⁷Cs kullanılmaktadır. ⁶⁰Co 1.17, 1.33 MeV luk gama ışınları yayar. Yarı ömrü 5.27 yıl olup, oldukça uzundur. Yüksek enerji verimi (1480 W / 100 kCi) ve enerji verim kapasitesine (540 Mrad kg / saat / 100 kCi) sahiptir. Kaynak etkinliği, 540 Mrad kg / saat / 100 kCi de % 100'dür. ⁶⁰Co kaynağı piyasadan kolay olarak elde edilebilir. Bu kaynakların, endüstriyel uygulamalar için 20 MCi/yıl, tıbbi uygulamalar için 5-6 MCi/yıl gama ışını veren dozlarda üretimleri mevcuttur. Kaynak tasarımı, yüzey alanı 0.5mx1m veya 1mx3m, derinliği de 5m olacak şekilde yapılabilir. Kaynağın hizmet süresi 15-20 yıldır. 10-200 Ci/g gibi oldukça geniş spesifik aktivite aralığında uygulanabilir. Kaynaktan 10 cm uzaklıkta yatay ekseninde yapılan doz ölçümleri aşağıdaki gibidir :

- 6.6 Mrad/saat 4.5 m uzunluğunda 1MCi lik doğrusal kaynak
- 2.4 Mrad/saat 4.5 m uzunluğunda 0.4 m çapında silindirik kaynak
- 2.7 Mrad/saat 4.5 m uzunluğunda 1 m genişliğinde geniş plak kaynak
- 5.6 Mrad/saat 1m x 2 m plak kaynak
- 130 Mrad/saat nokta kaynak

Diğer bir gama ışını kaynağı olan ^{137}Cs nin yarı ömrü 30 yıl olup, 0.66 MeV enerji pikine sahip foton yayar. Enerji verimi orta derecede, 370 W/100 kCi ve enerji verim kapasitesi 135 Mrad kg/saat/100 kCi'nde etkinliği %100'dür. Geniş ölçekli endüstriyel uygulamalarda ender olarak kullanılır. Fizyon ürünü olduğu için, 1-20 Ci/gr gibi düşük spesifik aktiviteye sahip kaynaklar satılmaktadır. Uzun yarı ömrü nedeniyle, kaynak hizmet süresi 60-100 yıl arasında olmaktadır. Yüksek "Z" değeri nedeniyle zırhlama için daha az kalınlıkta kurşun gerekmektedir. Günümüzde radyasyonla sterilizasyon için yaygın olarak kullanılmamaktadır¹²⁻¹⁵.

Gama ışınlayıcıları IAEA dökümanlarına göre dört kategoriye ayrılmaktadır^{12,14}:

Kategori I : Kendiliğinden zırlı Gama hücreleri, onbeş farklı tipi mevcut olup, yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kategori II : Kuru olarak saklanan zırlı ışınlama odası, genellikle araştırmalarda kullanılmaktadır.

Kategori III : Kaynak saklama havuzu içinde yer almaktadır. Oldukça ucuz ünitelerdir.

Kategori IV : Havuz içinde bulunan zırlı ışınlama odası, çok amaçlı, oldukça yüksek kapasiteye sahip kaynaklardır.

Kaynaklar yukarıda da belirtildiği gibi ^{60}Co ve ^{137}Cs izotoplarından uygun kategorilerde seçilmelidir.

Radyoaktif kaynak seçildikten sonra yapılması planlanan işleme göre alan belirlenerek kaynağın yerleştirilmesi gerekmektedir. Yer seçiminde, elektrik enerjisi stabil olan, yüksek su seviyesi olmayan, deprem bölgesinden uzak, yerleşim alanındaki popülasyonun radyasyondan etkilenmeyeceği, yeterli analizlerin yapıp Atom Enerjisi Kurumu tarafından onaylandığı, doğal radyasyon düzeyinin ölçülüp belirlendiği, zehirli gazların mümkün olduğunca düşük olduğu alanlar tercih edilmelidir.

Kaynak yerleştirildikten sonra, güvenlik ve çevresel kontroller ile ilgili çalışmalar başlatılır. Kaynağın zırhlama kontrolleri, transportunu sağlayan sistemlerin kontrolleri, dozimetrik kontroller yapılmalıdır.

İyi Üretim Uygulamaları

Bir tıbbi materyalin üretiminde ve sterilizasyonunda iyi üretim uygulamaları (GMP) na uyulması gerekir. Bu da ürünün yeterli kalitede olması ve üretimde çalışanların sağlığı açısından oldukça önemlidir. Tıbbi materyale kontrollü ve validasyonu yapılmış şekilde radyasyonla sterilizasyon işleminin yapılması, materyalin yeterli derecede steril olduğunu ve steril kalacağını göstermeyebilir. Bunun yanısıra üretici firma, üretimin her aşamasında işlem esnasında yapılması gereken denetimleri yapmak, üretimle ilgili tüzük ve kuralları içeren iyi üretim uygulamalarına titizlikle uymak zorundadır. Bu konudaki kurallar üretilmiş materyalin kalitesi, güvenliği, performansı ile ilgili karşılması gereken nitelikleri belirtmektedir. İyi üretim uygulamalarının temel esasları :

Entegre olmuş üretim sistemi ve kalite garantisi,
Üretim ve kalite güvencesi için ayrı yöntem sorumluluğu,
Uygun koşullar, aletler ve materyaller,
Eğitilmiş personel,
Üretim ve kalite garantisi için dökümante edilmiş işlemler,
Uygun seri ve üretim kayıtları,
Yeterli işleme, taşıma ve saklama koşulları,
GMP işlemlerini kontrol edecek sistemdir¹⁶⁻¹⁸.

İyi Radyasyon Uygulamaları

Radyasyon uygulamaları da materyal üretim işleminin bir parçası olarak iyi imalat koşullarının uygulanabilir kısımlarına uymak zorundadır. Bu kurallar da İyi Radyasyon Uygulamaları (GRP) olarak adlandırılmaktadır. İyi Radyasyon Uygulamaları, teknolojinin kontrolü, işlem geçerliliği, organizasyon, personel, personel eğitimi, işlem kontrolü ve kayıt tutma gibi kısımları içermektedir. Tek-

nolojinin kontrolü, materyalde absorbe edilen dozun uygulanabilirliği, dağılımı ve büyüklüğü ve işlem koşullarında bu parametrelerin ortaya konması şeklinde belirtilebilir¹⁹.

Radyasyon kaynağı, yukarıda anlatılan koşullarda seçildikten sonra, kaynağın elektromekanik sistemlerin tam olarak çalıştığı ve daha önce yapılan dozimetri çalışmalarının tekrarlanabilir olduğu gösterilmelidir.

Radyasyonla sterilizasyon yapmak üzere işletmeye açılan yeni bir tesis tek bir ürün ya da sınırlı sayıda ürün için tasarımıdır. Bu tesis işletmeye alınırken işlem kontrolü yapılmalıdır. İşletmeye alınması sırasında ilk dozimetrik ölçümler taşıma sistemi üzerinde bulunan ürün paketlerinin kaynak önünden tam bir tur geçişi sırasında aldığı doz dağılımının belirlenmesi için yapılır. Bu ölçümlerde maksimum-minimum doz değerleri ve doz haritaları çıkarılır. Böylece tesisin kalibrasyonu da yapılmış olur. Tesisin kalibrasyonu, ürün tarafından soğurulan doz ile tesis parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi açısından yapılan ölçümleri de kapsamaktadır. Dozimetrik çalışmalar yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Tesiste, kaynak değişikliği, yeni bir taşıma sistemi veya ürün değişikliği gibi doz ve dağılımı etkileyecek bir değişiklik yapılmış ise doz dağılımı çalışmaları yenilenmelidir. Rutin işlemler sırasında da dozimetrik çalışmalar ile sistem kontrolü yapılmalıdır^{18,19}.

Radyasyon ile sterilize edilmiş ürünün aldığı dozun monitorize edilmesinde rutin dozimetreler kullanılmaktadır. Rutin dozimetreler, boyalı polimetakrilat, sellüloz tri asetat, Termo Luminesan Dozimetreler (TLD) gibi katı, serik sülfat, ferröz bakır, potasyum dikromat gibi kimyasal çözeltilerden oluşmaktadır. Rutin dozimetrelerde absorbe edilen radyasyon dozu spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Rutin dozimetrelerin doz ölçüm etkinliği kolorimetrik veya Fricke dozimetresi gibi referans dozimetreleri ile değerlendirilmektedir. Işınlama sonrası, dozimetreler okunarak radyasyon haritaları çıkarılır ve ürünün aldığı en düşük ve en yüksek doz belirlenir. Radyasyonla sterilizasyonda,

sterilizasyon dozu hesaplanıp, alınan doz rutin dozimetreler ile de denetlendiği için biyolojik endikatörler gereksiz olup, kullanımı önerilmemektedir.

İşlem geçerliliğini, materyal uyumunun gösterilmesi, sterilizasyon için gereken minimum dozun belirlenmesi, ürün yükleme şeklinin belirlenmesi, en düşük ve en yüksek doz bölgesinin belirlenmesini de içeren doz haritalaması ve sterilizasyon sıklıklarının süresinin ayarlanması oluşturur²⁰.

Sterilite güvenlik düzeyinin (SAL) seçimi

Sterilite güvenlik düzeyi, geçerli sterilizasyon işlemi sonrasında, ürünün beklenen maksimum steril olmama ihtimalidir. Steril tıbbi ürünlerde sterilizasyon güvenlik sınırı olarak 10^{-6} yaygın şekilde kabul edilmektedir. Son ürün parenteral kullanılacaksa SAL 10^{-6} , parenteral kullanım dışı ürünlerde ise 10^{-3} tür^{1,2,20}.

Sterilizasyon dozu seçimi

Sterilizasyon için radyasyon dozu seçiminde, ürünün kullanım özelliğine göre istenilen SAL ve ürünün mikrobiyal yükünün radyasyon direnci gözönünde bulundurulmalıdır. Sterilizasyon dozu hesaplamaları için, radyasyon kaynağı, yeterli bir mikrobiyoloji laboratuvarı ve eğitilmiş personel gerekmektedir.

Bütün metodlarda sterilizasyon dozundan daha düşük doz almış örneklerin sterilite testini kullanılarak doz tespitine gidilmektedir. Sterilite testi için hem aerobik, hem de fakültatif anaerobik mikroorganizmalar için uygun olan soya-kazein besi yeri kullanılır. 30-32°C de 14 gün inkübasyon yapılır. Spesifik mikrobiyal yük tespit edilmiş ise, diğer uygun besi yerleri ve inkübasyon koşulları kullanılabilir²¹⁻²⁵.

Doz hesaplamasında çeşitli kurumların çalışmaları mevcuttur. Bu kurumlar,

Tıbbi Aletlerin Üretimini Geliştirilmesi Birliği (Association for Advancement of Medical Instrumentation, AAMI),

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA),

Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO) dır.

AAMI tarafından önerilen yöntemlerde, dört doz hesaplama yöntemi (B_1 , B_2 , B_3 , B_4) ve bu yöntemlerin geçerliliğini test eden beşinci bir yöntem yer almaktadır. ISO'nun önerdiği yöntemler de, yöntem 1, 2, 3 dır. Yöntemler birbirine çok benzemektedir. AAMI B_1 yöntemi, aletin tümü veya belli bir oranı için 10^{-2} SAL elde edecek radyasyon dozunun deneysel olarak tayinine dayanır. Farklı üretim serilerinden alınan örneklerdeki mikrobiyal yük belirlenir. AAMI tablosundan verifikasyon dozu hesaplanır. Bu doza göre yüz örnek ışınlanır. İki veya daha fazla ürünün steril çıkmaması durumunda alternatif doz hesaplama yöntemleri kullanılmalıdır. AAMI B_2 yönteminde giderek artan dozlar kullanarak doz hesaplanmaktadır. Örnekler bağımsız 3 seriden rastgele alınır. Bazı örneklerin minimum olduğu dozu tayin etmek için artan dozlarda örnekler ışınlanır. Bir takım hesaplamalardan sonra doz tayin edilmiş olur. Bu yöntemde mikrobiyolojik yükü belirlemeye gerek yoktur²¹.

Etkili bir sterilizasyon dozu IAEA tarafından 25 kGy (2.5 Mrad) olarak kabul edilmiştir. Bu dozun, maksimum SAL 10^{-6} olasılığını gerçekleştirdiği kabul edilir. Ürün üzerindeki doğal mikrobiyal yükün miktarı ve radyasyon direnci hakkında tespit edilmiş bir veri yoksa minimum sterilizasyon dozu olarak 25 kGy alınabilir¹².

Doz hesaplama yöntemleri ile yapılan çalışmalarda, hesaplanan dozlar IAEA'nin önerdiği 25 kGy'den daha düşük çıkmaktadır. Bu da dozimetrik çalışmaların, materyalin radyasyona duyarlı olduğu durumlarda önemli rol oynadığını göstermektedir. Doz hesaplama çalışmaları uzun ve zahmetli çalışmalardır. Az ürünün sterilize edildiği (1000 den az) ve rutin olarak sterilizasyon işleminin yapılmadığı materyallerde 25 kGy'lik dozun tercih edilmesi önerilmektedir.

Ürün, taşıyıcı sisteme üniform bir şekilde yerleştirildikten sonra, her ürüne göre dozimetrik ça-

lışmalarda belirlenmiş zaman aralığında ışınlama işlemi yapılmalıdır. İşlemler sırasında dozimetrik kontroller, gerektiğinde mikrobiyolojik kontroller yapılmalı ve yapılan her işlemin kaydı tutulmalıdır.

Tıbbi Malzemelerde Uygulama

Tıbbi alet ve malzemelerin, bazı kimyasal ve farmasötik maddelerin, plastik materyallerin sterilizasyonunda etilen oksit sterilizasyon yöntemi uygulanmaktadır. Ancak etilen oksitle sterilizasyonda, etilen oksidin malzeme içine penetre olması, orada toksik artık bırakması, malzeme ile etkileşmesi, bu yöntemin kullanılma alanını kısıtlamaktadır. Tıbbi malzeme üretimindeki teknolojik gelişmeler, malzemenin efektif ve güvenilir bir şekilde sterilize edilmiş olması zorunluluğu, problem olarak ortaya çıkmıştır. Radyosterilizasyon, bu problemi, geniş paketleme seçenekleri ve paketli halde son ürün olarak sterilize etme imkanı ile ortadan kaldırmıştır. Seri ve güvenilir olması nedeniyle radyasyon ile sterilizasyon yönteminin en büyük avantajı, tek kullanımlık tıbbi alet kullanımını arttırması olmuştur.

Tek kullanımlık tıbbi malzeme üretiminde kullanılan plastik maddeler genellikle radyasyona dirençli materyallerden seçilmekte olup, sterilizasyon sonrası mekanik, fiziksel ve kimyasal özelliklerinde anlamlı değişiklikler saptanmamaktadır.

Ticari olarak ilk kullanımı göz merhemleridir^{26,27} Daha sonra cerrahi sütür materyalinde kullanımı başlamıştır. Yapılan çalışmalarda materyalin 2.5-5 MRad'lık uygulamalarda minimal hasara uğradığı saptanmıştır. Diğer yöntemlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir²⁸.

Gama ışını ile sterilize edilebilen tıbbi malzemeler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir :

I- Tıbbi bakımda kullanılan malzemeler

Hava filtreleri, yüz maskeleri, galoşlar, fırçalar, aşı taşıyıcıları, petri plakları, idrar analiz tüpleri, test tüpleri gibi malzemeler tıbbi bakım sırasında kullanılan malzemelerdir.

II- Cerrahi işlemde kullanılan ya da hasta ile direkt temasta bulunan malzemeler

Yapışkan bantlar, hava tüpleri, eldivenler, drenler, enjektörler, petler, spekulumlar, cerrahi setler, sütür materyalleri, klipler, hemodiyaliz setleri... gibi malzemeler cerrahi işlem sırasında kullanılmaktadır.

III- Geçici veya kalıcı implant ve cihazlar

Arteriyo-venöz şantlar, periton diyaliz setleri, kalp kapakçıkları, periferel vasküler protezler, dental implantlar, yapay göz kapağı, eklem protezleri gibi malzemelerle geçici veya kalıcı implantlar ve cihazlardır.

En çok kullanılan tıbbi malzeme olan plastik enjektörlerin, iğnelerin ve eldivenlerin sterilizasyonunda radyosterilizasyon yöntemi Amerika'da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Radyosterilizasyon uygulanan tıbbi malzeme, mekanik, fiziksel ve kimyasal değişiklikler yönünden, hemen uygun zaman periyodunda kontrol edildikten sonra kullanılmalıdır.

Plastik tıbbi malzemelerde radyasyonla sterilizasyon sonrası, görünümde, kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklerde değişiklik olmaktadır. Görünümdeki değişiklik, renk değişikliği veya gaz oluşumu gibi kalıcı olabildiği gibi geçici değişiklikler de izlenebilir.

Kimyasal değişiklikler, hidrojen ekstraksiyonu, dehidroklorinasyon, çift bağ oluşumu, bağlarda kopma, çapraz bağlanma, oksidatif dejenerasyon, serbest radikal oluşumu, polimerizasyon, depolimerizasyon ve gaz oluşumudur. **Fiziksel** değişiklikler arasında viskozitenin, çözünürlüğün, iletkenliğin değişimi, kristal yapı ve floresan özellik kazanma sayılabilir. **Mekanik** özelliklerde gerginlikte değişim, sertlik, uzama, fleksibilite, plastik akışkanlık gibi değişiklikler izlenebilir⁶.

Tıbbi ürünlerde radyasyonla sterilizasyon işlemini seçmeden önce, radyasyonun ürünü oluşturan materyal üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, polistiren 200 kGy ve üzerindeki radyasyon dozuna dayanıklı iken, politetrafluoroetilen (PTFE, teflon) 5-15 kGy lik doz-

larda, kırılabilirliği artarak ve renk değişimine uğrayarak yıkıma uğrar. Renk değişimi plastiklerde bulunan fenolik antioksidanların radyolizi sonucunda oluşmaktadır. Kırılabilirliğin artışı da önemli bir problem olup, plastik materyalin dikkatli seçimi ile önlenir. Sterilize edilen ürünlerde stabiliteye etkinin araştırılması için fiziksel ve mekanik testler yapılmaktadır. Radyasyonun materyal üzerindeki etkisi kümülatif olduğundan yeniden sterilizasyon uygulanmamalıdır.

Yeni teknolojik araştırmalar daha önce radyasyona duyarlı olan polimerleri stabilize etmeye yöneliktir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucu polivinilklorür ve polipropilen formulasyonlarının radyasyona dirençleri artmıştır.

Yüksek molekül ağırlıklı polietilenden yapılmış protezler (diz, kalça) ile yapılan çalışmalarda radyasyonla sterilize edilmiş protezin mekanik özelliklerinde değişiklikler olduğu, argonlu ortamda vakumlanarak sterilize edilse bile geç dönemde oksidasyon problemlerinin ortaya çıktığı, polietilende mikroyapısal değişiklikler oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle polietilenden yapılmış malzemelerin sterilizasyonunda etilen oksit sterilizasyonunun daha uygun olduğu bildirilmiştir²⁹⁻³⁴.

Nontoksik polivinilklorür ile yapılan çalışmalarda da 2.5 Mrad radyasyon dozunun belirgin mekanik, fiziksel değişiklik yapmadığı rapor edilmiştir³⁵. Silikon ve poliüretan elastomerlerinin farklı sterilizasyon yöntemleri uygulanıp, kullanılmasıyla doku yanıtları araştırıldığında biyolojik yanıtlarda sterilizasyon yönteminden bağımsız küçük farklılıklar olduğu rapor edilmiştir³⁶.

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda kateter enfeksiyonunu önlemek için, lümen yüzeyi klorheksidin ile kaplanmış 3 lümenli kateterler radyasyonla sterilizasyona tabi tutulduğunda enfeksiyon düzeyinde belirgin azalma olmadığı saptanmıştır. Klorheksidin gamma ışınlanması ile aktivitesinin azalmasına neden olduğu ileri sürülmüştür³⁷.

Stabilite açısından gama ışınına dayanıklı olan ve dayanıksız plastik maddeler Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Sterilizasyon Dozunda Radyasyona Duyarlı ve Dayanıklı Materyaller¹²

Dayanıklı Materyaller	Duyarlı Materyaller
Akrilonitril/Butadien	Polipropilen
Polistiren	Fluoropolimerler
Polistiren-akrilonitril	Sellülöz ve esterleri
Poliäten	Poliasetaller
Poliamid	Poliakrilik
Polisülfon	Bütül elastomer
Poliamid (naylon)	Klorosülfonlu poliäten
Poliüretan	
Polifenil sülfid	
Poliester	
Poliäten-vinil asetat	
Poliäten akrilat	
Fenolikler	
Epoksiler	
Lateks, doğal kauçuk	
Silikon	
Sentetik elastomerlerin çoğunluğu (Bütül ve poliakrilik dışındaki)	

Radyasyonla sterilizasyon, farmasötik ürünlerde de kullanılmakta olup, bölümümüzde yapılan çalışmalarda yeni ilaç taşıyıcı sistemler olan lipozom ve niozomlarda etkin bir şekilde kullanılabilceği belirtilmiştir^{38,39}.

Çeşitli sterilizasyon yöntemleri maliyet açısından karşılaştırıldığında ısı ile sterilizasyon en ucuz, radyasyon ile sterilizasyon ise en pahalı yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyasyon ile sterilizasyonun maliyetini paketleme ve hazırlama arttırmaktadır⁴⁰.

Tablo II'de tek kullanımlık tıbbi malzeme sterilizasyonunda geleneksel teknoloji olan etilen oksit ve basınçlı buhar yöntemleri karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak, radyasyon ile sterilizasyon yaygın ola-

Tablo II. Gama radyasyon, etilen oksit ve basınçlı buhar sterilizasyon yöntemlerinin karşılaştırılması⁸

KRİTERLER	GAMA RADYASYON	ETİLEN OKSİT	BASINÇLI BUHAR
Mamul Tasarımı	Sınırlama yok, gama ışınları mamulün her noktasına ulaşır	Yüzey sterilize edicidir, kapalı bölümlere etki etmeyebilir.	Yüzey sterilize edicidir, kapalı bölümlere etki etmeyebilir.
İmalat Malzemesi	Malzemelerin çoğu için uygundur	Malzemelerin çoğu için uygundur	Isı ve neme duyarlılar hariç malzemelerin çoğu için uygundur.
Mamul Ambalajı	Sınırlama yoktur, malzeme ve ambalaj üzerine basınç yapmaz	Gaz geçirgen malzeme kullanılmalı, işlem sırasında ambalaj genişleyebilmeli ve ambalaj malzemesi, vakum ve basınca dayanıklı olmalıdır.	Gaz geçirgen malzeme kullanılmalı, işlem sırasında ambalaj genişleyebilmeli ve ambalaj malzemesi basınca dayanıklı olmalıdır.
Kontrol edilmesi gerekli parametreler	Zaman	Etilen oksit konsantrasyonu, vakum, basınç, sıcaklık, bağıl nem, zaman	Vakum, basınç, bağıl nem, zaman
İşlemin geçerliliği	Mükemmel	İyi	İyi
Sterilizasyon sonrası mikrobiyolojik test geçerliliği	Elimine edilebilir	Gerekli	Yapılması tercih edilir
Karantina süresi	Gerek yoktur, mamulde kalıntı bırakmaz	5-14 gün	7-14 gün
Proses sonrası işlem yapma gereği	Gereksiz	Toksik kalıntıları geri almak için havalandırma	Mamulün kurutulması
İşlemin miktarsal denetleme imkanı	Evet	Mümkün değil	Mümkün değil
Ekonomik durum	Büyük ve küçük hacimlerde mükemmel	Büyük ve küçük hacimlerde iyi	Büyük ve küçük hacimlerde iyi

rak kullanılmamasına rağmen, radyosterilizasyon diğer konvansiyonel metodlara göre birçok avantaja sahiptir. Sterilizasyon yöntemleri içinde ilk ve sürekli olan tek yöntemdir. Kontrolü kolay ve oldukça güvenilirdir. Radyasyonun penetrasyonu nedeniyle paketlenme işlemi tamamlanmış ürünlerin sterilizasyonu mümkündür. Paketleme için her tür malzeme seçilebilir. Sterilizasyon işlemi sırasında ısı oluşmadığı için radyasyonun kimyasal etkisi düşüktür. Tıbbi malzemelerin sterilizasyonunda radyasyonla sterilizasyonun, pahalı yatırım gerektirmesine karşın tam ve güvenilir bir sterilizasyon yöntemi olduğu için özellikle hastanelerde kullanımı açısından etilen oksit sterilizasyonuna üstün tutulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. U.S. Pharmacopeia. Sterilization and sterility assurance / General Information (Section 1211). United States Pharmacopeia Convention, In *United States Pharmacopeia* (23rd ed). Easton PA: Mack Publishing Co., 1990.
2. C.B. Philips and W.S. Miller. Sterilization, Osol A (Ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, Easton, PA, Mack Publishing Co, pp. 1390-1402, 1980.
3. Andersen S. Ethylene oxide toxicity. *J. Lab. Clin. Med.*, 77, 346-356, 1971.
4. Lynch D, Lewis T, Moorman W, et al. Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F 344 rats. *Tox. App. Pharm.*, 76, 69-84, 1984.
5. Radiosterilization of medical products, Pharmaceuticals and Bioproducts, IAEA, *Technical Reports Series*, No. 72, 1967.
6. Manual on radiation sterilization of medical and biological materials, IAEA, *Technical Reports Series*, No. 149, 1973.
7. Stenger V. Classification and description of gamma irradiators, IAEA regional workshop for Europe and the Middle East on safe operation of industrial radiation facilities-regulatory responsibilities, Prague, Czechoslovakia, pp: 1-10, 24 August-4 September 1992.
8. Siyakuş G, Taraklı MD. TS-EN552 "Tıbbi gereçlerin sterilizasyonu-Işınlamayla sterilizasyonun rutin kontrol ve geçerliliği" Standardının endüstriyel sterilizasyon teknolojimize getirdikleri. *Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, Teknik dökümanı*, 1996.
9. Gazso LG. Fundamentals of radiation microbiology, process and quality control sterility assurance, National training course on industrial radiation sterilization, Ankara 2-13 november, pp: 1-5, 1992.
10. Saper CJ, Davrees DJG. Microbiological aspects of sterilization. Denyer SP, Baird RM (eds), *Guide to microbiological control in pharmaceuticals*, London, Ellis Harwood, pp: 157-171, 1990.
11. Gazso LG. Microbiological parameters and radiation microbiology in process and quality control, Process and quality control sterility assurance, National training course on industrial radiation sterilization, Ankara, pp: 1-5, 2-13 November, 1992.
12. Guidelines for industrial radiation sterilization of disposable medical products (Cobalt-60 gamma irradiation). IAEA *Technical document*, 539, 1990.
13. Stenger V. Environmental consideration transport and loading of radioactive sources, IAEA Regional training course for Europe and the Middle East on regulatory control of food irradiation, Budapest, Hungary, pp: 1-12, 8-26 June 1992.
14. Stenger V. Classification and description of gamma irradiators, safe operation of industrial Radiation facilities regulatory responsibilities. IAEA Regional Workshop for Europe and the Middle East, Prague, Czechoslovakia, pp: 1-14, 24 August-4 September 1992.
15. Stenger V. Process control at gamma radiation sterilization, regional workshop on "industrial radiation sterilization standard and guidelines" Region of Europe and Middle East, pp: 1-8, 25-29 May 1992.
16. Gazso LG. Guidelines and criteria standards in radiation processing, process and quality control-sterility assurance, National training course on industrial sterilization, Ankara, pp: 1-5, 2-13 November 1992.
17. Mukherjee RN. Good manufacturing practices (GMP)-principle, *International Atomic Energy Agency*, pp: 1-10, 1992.
18. Gazso LG. Guidelines and criteria standard in radiation processing. Process control, Process and quality control-sterility assurance, National training course on industrial sterilization, Ankara, pp: 1-4, 2-13 November 1992.
19. Gazso LG. Industrial sterilization-process validation and radiohygiene, process and quality control-sterility assurance, National training course on industrial sterilization, Ankara, pp: 1-5, 2-13 November 1992.
20. Gazso LG. Selection of SAL and sterilizing dose, process and quality control-sterility assurance, National training course on industrial sterilization, Ankara, pp: 1-3, 2-13 November 1992.
21. AAMI Recommended practice. Process control guidelines for gamma radiation sterilization of medical devices, Association for the advancement of Medical Instrumentation, Arlington, VA, 1984.
22. Laizier J, Steinetz AC, Vincet F, Darbord JC. Proposition d'une methode de determination experimentale de la dose en radiosterilisation, *S.T.P. Pharma*, 4, 778-784, 1988.
23. Laizier J, Darbord JC. Theoretical basis of a procedure of choice of the dose in radiation sterilization of medical supplies. *Radiat. Phys. Chem.*, 31, 727-739, 1988.
24. Darbord JC, Laizier J. A theoretical basis for choosing the dose in radiation sterilization of medical supplies. *Int. J. Pharm.*, 37, 1-10, 1987.
25. Davis KW, Strawderman WE, Whitby JL. The rationale and a computer evaluation of a gamma irradiation sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol. *J. App. Bact.*, 57, 31-50, 1984.
26. Hangay G, Hortobagyı G, Muranyi Y. Sterilization of

- hydrocortisone eye-ointment by γ -radiation : I. Physical and chemical aspects. Radiation Sterilization of medical product (Proc. Symp. Budapest, 1967), IAEA, Vienna, 55-62, 1967.
27. Haraszti M, Czeh K, Hangay G. Sterilization of hydrocortisone ey-ointment by γ -radiation : II. Bacteriological aspects. Radiation Sterilization of medical product (Proc. Symp. Budapest, 1967), IAEA, Vienna, 63-68, 1967.
 28. Hudemann H. *Modern methods for sterilization of catgut*. Wiss Z. Humboldt, Univ. Berlin, 16, 225, 1987.
 29. Ries MD, Weaver K, Beals N. Safety and efficacy of ethylene oxide sterilized polyethylene in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Surg.*, 331, 159-163, 1996.
 30. White SE, Paxson RD, Tanner MG, Whiteside LA. Effects of sterilization on wear in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Surg.*, 331, 164-171, 1996.
 31. Premnath V, Harris WH, Merrill EW. Gamma sterilization on UHMWPE articular implants : an analysis of the oxidation problem. *Biomaterials*, 17, 1741-1753, 1996.
 32. Ries MD, Weaver K, Rose RM, Gunther J, Sauer W, Beals N. Fatigue strength of polyethylene after sterilization by gamma irradiation or ethylene oxide. *Clin. Orthop. Rel. Surg.*, 333, 87-95, 1996.
 33. Sauer WL, Weaver D, Beals NB. Fatigue performance of ultra-high-molecular-weight polyethylene: effect of gamma radiation sterilization. *Biomaterials*, 17, 1929-1935, 1998.
 34. Collier JP, Sutula LC, Currier BH et al: Overview of polyethylene as a bearing material. *Clin. Orthop. Rel. Surg.*, 333, 76-86, 1996.
 35. Saxena A, Kaallyanakrishnan V, Pal SN: Studies on the effects on nontoxic PVC formulations. *J. App. Pol. Scien.*, 34, 1727-1738, 1987.
 36. Zhang YZ, Bjursten LM, Freij-Llarsson C, Kober M, Wesslen B: Tissue response to commercial silicone and polyurethane elastomers after different sterilization procedures. *Biomaterials*, 17, 2265-2272, 1996.
 37. Scherertz RJ, O. Heard S, Raad I et al: Gamma radiation sterilized triple lumen catheters coated with a low concentration of clorhexidine were not efficacious at preventing catheter infections in intensive care unit patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40, 1995-1997, 1996.
 38. Erdoğan S, Özer AY, Hincal AA: Radyoopak lipozomların nükleer tıpta kullanımları. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 20, 105-116, 1995.
 39. Korkmaz M: DTPA (Dietilen Triamin Penta Asetik Asit) içeren lipozom ve niozom taşıyıcı sistemleri ve Tc-99m-DTPA kitlerinin görüntüleme kullanımları ve kalite kontrolleri üzerinde çalışmalar. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 1996, Ankara.
 40. Kennedy L, Vaughan LM, Steel L, Sahn SA: Sterilization of talc for pleurodesis. Available techniques, efficacy and cost analysis. *Chest*, 107, 1032-1034, 1995.