
Yenidoğan Ünitelerindeki TPN Uygulamalarında DAS

Prof. Dr. Fahri OVALI

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İSTANBUL

Total parenteral nütrisyon (TPN), çağdaş yenidoğan yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde kullanılan en önemli uygulamalardan birisidir. Bebeklerin doğumdan sonra hiçbir zaman aç bırakılmamaları esastan hareketle, özellikle çok düşük doğum ağırlığı ile doğan ve enteral yoldan beslenmesi olanaksız olan bebeklerde TPN doğumdan hemen sonra başlanmakta ve bebek enteral yoldan rahat bir şekilde besleninceye kadar devam ettirilmektedir. TPN çözeltileri içine, bebeğin ihtiyacı olan bütün besin öğelerinin katılması gerekmektedir. Bu da, oldukça zor, zahmetli ve titiz bir hesap ve özen gerektiren bir durumdur. Gerek bebeğin ihtiyaçlarının hesaplanmasında, gerekse dolumların yapılmasında birçok hatalar yapılabilmektedir. Bu hataların en önemlilerinden birisi de mikrobiyal kontaminasyondur. TPN solüsyonlarının kontamine olması, bebeklerde hızlı bir şekilde mortaliteye neden olabilir. Bu nedenden dolayı, TPN dolumlarının steril koşullarda ve otomatik olarak, bilgisayar desteği ile yapılması önem kazanmış ve birçok yenidoğan YBÜ'de uygulanır hale gelmiştir.

TPN'de kontaminasyon riski, hemşire tarafından, ünite içinde dolum yapılması halinde %10.9, eczanede, eczacı tarafından açık ortamda dolum yapılması halinde %5.2, otomatik dolum aletlerinde dolum yapılması halinde ise %0.095'ten küçüktür.

RİSK DÜZEYLERİ

Steril dolum üniteleri belirlenirken risk düzeylerinin bilinmesi yararlı olur. Risk düzeyi hastaların patojenlere maruz kalma riskini gösterir ve 3 grup halinde ele alınır.

Düşük Risk Grubu

Eczanede, uygun düzenek ile ISO klas 8 oda içinde, ISO klas 5 kabinde yapılan uygulamalardır. Kapalı sistemlerdeki ilaçların transferi, ölçümü ve karıştırılması ile dolum yapılır. Ampuller aseptik olarak açılır, şişelere aseptik koşullarda stoper konur, steril sıvılar steril enjektörlere çekilir ve aktarılır. Kullanımdan önce oda ısısında 48 saat, buzdolabında 14 gün, -20°C 'de 45 gün saklanabilir. Örneğin; ampul, şişe, torba ve flakonlardan steril enjektörler ile tek seferlik transferler veya en fazla 3 adet ilacın manüel olarak karıştırılması bu risk grubunda yer alır.

Orta Risk Grubu

Eczanede, uygun düzenek ile ISO klas 8 oda içinde, ISO klas 5 kabinde yapılan uygulamalardır. Birden çok hastaya veya bir hastaya birden çok kez verilecek olan steril bir karışım için birçok küçük dozun karıştırılması yapılır. Tek hacimlik transfer hariç, diğer steril dolum işlemleri uygulanır. Dolum süreci uzun olabilir. Doldurulan ürünler içinde geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotikler bulunmaz. Bu ürünler, kullanımdan önce kontrollü oda ısısında 30 saat, buzdolabında 7 gün ve -20°C 'de 45 gün saklanabilir. Manüel veya otomatik cihazlar ile TPN dolumu bu grupta yer alır. Ayrıca, enjeksiyon ve infüzyon rezervuarlarının doldurulması, birçok ampulden tek bir şişeye hacim transferi veya bir ampulden birçok şişeye hacim transferi de bu grup içinde yer alır.

Yüksek Risk Grubu

Hemşire istasyonu veya yatak başında, uygun düzenek olmaksızın yapılan dolumlardır. Tek bir liyofilize ilacın sıvı ile karıştırılması veya küçük hacimli bir torba veya büyük hacimli bir parenteral solüsyona eklenmesi uygulamasını kapsar. Transfer genellikle açık yapılıdır. Örnek olarak, büyük, nonsteril şişelerden hazırlanan veya nonsteril şişelere boşaltılan ilaçlar sayılabilir. Bu ilaçlar, oda ısısında 24 saat, buzdolabında 3 gün, -20°C 'de 45 gün saklanabilir.

TPN HAZIRLAYACAK PERSONELİN EĞİTİMİ

Steril dolum için tüm eczacılara 20 saat, teknisyenlere 40 saat kurs verilmeli, pratik yetkinlikleri gözlenmeli ve yetkinlik almamış hiçbir kimse karıştırma yapmamalıdır. Bu konuyla ilgili olarak eczacının sorumlulukları şunlardır: Eczanede dolum ile ilgili tüm kişilerin uygun eğitim alması ve yeterliliğinin sağlanması, dolum ile ilgili tüm kişilerin hizmet içi eğitimlerinin sağlanması, dolumda kullanılan tüm ilaç ve malzemelerin yeterli şekilde temin edilmesi, dolum için kullanılan aletlerin bakımının sağlanması, karışımların sterilitesinin ve kalite kontrolünün sağlanması için önlem alınması, tıbbi atıkların çevreye zarar vermeden atılması ve dolum personelinin eğitimi.

Aseptik teknikler konusunda yapılacak eğitim şu başlıklar altında verilmelidir: Kritik alanların kontaminasyonuna etki eden faktörler, çevresel değerlendirme, kullanılan oda ve aletlerin yapısı ve bakımları, steril hazırlama hesaplamaları ve terminoloji, steril hazırlama ve karıştırma kayıtları, kalite kontrol prosedür-

leri, aseptik hazırlık prosedürleri (giyim, eldiven vb.), sitotoksik ve zararlı maddelerin atılması, kontrollü bölgedeki genel davranış şekilleri.

Laminer akım altında çalışma sırasında dikkat edilecek özellikler ise şunlardır:

- Laminer akım sürekli açık olmalı veya kullanılmadan en az 30 dakika önce açılmalı,
- Her kullanımdan önce ve sonra, çalışma alanı ve duvarlar dezenfektan ile silinmeli,
- Çalışma alanı içine getirilecek her şişe, torba vb. alkol ile silinmeli,
- Çalışma alanı içindeki eşyalar, akımı engellememeli, çalışma kabin kenarından en az 15 cm içeride yapılmalı,
- HEPA filtre yılda en az 1 kez kontrol edilmeli ve temizlenmeli, sertifikaya edilmeli,
- Çalışanlar, box gömleği, bone, eldiven ve maske giymeli, sakallar örtülmeli.

Laminer akım kabininde kullanılacak aseptik teknik şunları içermelidir: Kabini kullanan herkes alana girmeden önce ve işleme başlamadan önce ellerini yıkamalıdır. Kabin en az 30 dakika önce açılmalıdır. Hava akımını engelleyecek eşya bulunmamalıdır. Uygun şekilde giyinilmelidir. Dolum işlemi dışında iş yapılmamalıdır. Kabinde aynı anda yalnızca bir kişi çalışmalıdır. Kullanılacak malzeme ve ilaçlar önceden kontrol edilmelidir. Makas, pompa, klemp gibi nonsteril aletler, kabine getirilmeden önce dezenfekte edilmelidir. Gerekli tüm aletler önceden kabin içine yerleştirilmelidir. Steril bir ürün ile steril olmayan bir ürünün teması önlenmelidir. Ampul, flakon ve torba ağızlarına enjektör sokulmadan önce alkolle silinmeli ve 30 saniye beklenmelidir. Açılan ampul ve flakonların partiküllerle kontamine olması önlenmeli, gerekirse filtreler kullanılmalıdır. Tamamlanan ürünler gözle kontrol edilmelidir. Ürünler üzerine son kullanım tarihi yazılmalıdır. Dolum uygulayan ve uygulayanları denetleyen herkesin yazılı ve uygulamalı testlerden geçmesi, gözlenmesi, örnek dolum yapması ve bu işlemlerin kayıt altına alınması gerekir.

TEMİZ ODALAR

1960 yılında ilk kez temiz oda kavramı geliştirilmiş, 1963 yılında ise temiz oda standartları geliştirilmiştir. 1992 yılında konuyla ilgili ISO standartları geliştirilmiş, 2001 yılında ise halen kullanılan ISO 14664-1 standardı geliştirilmiştir. Amerikan farmakopesi ise 2004 yılında 797. maddesinde steril ürün hazırlama standartlarını belirlemiştir.

Temiz oda, mühendislik yöntemleri kullanılarak kritik standartların uygulandığı ve çevresel kontrollerin sağlandığı odalardır. Ancak “Temiz” tutulmasında insan faktörü en önemli faktördür. Dolumun temiz odada yapılması, yalancı güven vermemelidir. Teknik açıdan yeterli olsa da, girişler kontrollü olsa da, el yıka-

ma prosedürlerine sıkı şekilde uyulsa da, yine de etkili ve yeterli temizlik ve dezenfeksiyon prosedürlerinin uygulanması gerekir. Böylece partiküller minimuma indirilmelidir. Kontaminasyonun en sık nedeni gereksiz dokunmalardır. Yapılan bir çalışmada, temiz odada sürekli çalışanlarda kontaminasyon %6.3 bulunurken, temiz odada sürekli çalışmayanlarda kontaminasyon %3.9 bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak sürekli aynı işi yapan kişilerin duyarsızlaşması gösterilmiştir.

ISO standartlarına uygun klaslardaki partikül ve bakteri düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

ISO standartlarına göre, TPN hazırlanacak odalarda önce bir giriş odası, daha sonra bir tampon bölge, sonra da hazırlık bölgesi ve hazırlık masası yer almalıdır.

Giriş Odası (Ön Oda)

ISO klas 8 hava kalitesinde, personel giyinme ve çalışma alanı olarak kullanılacak, hava akımı düzenlenmiş, ısıtma, soğutma ve iklimlendirmesi sağlanmış odadır.

Tampon Oda

ISO klas 7 hava sağlar. Dolum sırasında kullanılacak ilaçlar ve malzemeler hazırlanır. Fiziki bariyer olması şart değil, basınç bariyeri olabilir; ancak giriş odası ile tampon oda arasında belirleyici bir çizgi olmalıdır. Çevreden hiçbir malzeme buraya atılmamalı, çekilmemeli ve getirilmemelidir. Bu odada musluk veya zemin drenajı bulunmamalıdır. Açık kapılardan, personel trafiğinden veya havalandırmadan gelen kuvvetli hava akımlarının dolumu etkilemesini önlemelidir. Bağımsız bir denetleme kuruluşu tarafından 6 ayda bir denetlenmelidir. Filtreleri düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerekiyorsa değiştirilmelidir.

Tablo 1. ISO standartlarına uygun klaslardaki partikül ve bakteri düzeyleri.

ISO	Partikül/ft ³ (05 µm)	Partikül/m ³			A B	Bakteri (m ³)
		0.2 µm	0.5 µm	1 µm		
Klas 1		2				
Klas 2		24	4			
Klas 3	1	237	35	8		
Klas 4	10	2370	352	83		
Klas 5	100	23.700	3520	832	A	< 1
Klas 5*	100	23.700	3520	832	B	5
Klas 6	1000	237.000	35.200	8320		10
Klas 7	10.000		352.000	83.200	C	100
Klas 8	100.000		3.520.000	832.000	D	200

Temiz Oda

ISO tanımına göre, “Havadaki partikül sayısının kontrol altında tutulduğu, partiküllerin içeriye girmesini, oluşmasını ve kalmasını minimize edecek şekilde yapılmış, ısı, nem ve basıncın uygun şekilde ayarlandığı odadır.” Steril dolular temiz odada yapılmalıdır. Temiz odalar USP 797 standartlarını taşımaktadır. Havadaki partikül sayısı kontrol altında tutulur. Hava, yüzey ve personel üzerindeki mikrobik düzey kontrol altında tutulur. Tüm çevresel kontroller 6 ayda bir serti fiye edilmelidir. Bu oda, temiz, iyi aydınlatılmış, steril dolum yapmaya olanak sağlayacak şekilde olmalıdır. Yalnızca steril ürün dolumu için kullanılmalıdır. El yıkama ve giyinme dış bölümde olmalı ve içeride dolum yapan personele ihtiyaç duyulmadan ulaşılabilir olmalıdır. Yıkatabilir, gözeneksiz tavan ve tabanı olmalıdır. Ayrı HVAC sistemi olmalıdır. Tavan, taban, raf, masa vb. düzgün yüzeyli, çatlaksız, dökülmeyen ve dezenfeksiyona dayanıklı olmalıdır. Tavanların duvarlara birleşim yerleri çatlak ve yarıkları önleyecek şekilde olmalıdır. Uygun zemin temizliği için, ilaçlar ve sıvılar yüksek raflarda bulunmalıdır. İçeride yalnızca dolum için kullanılacak malzeme ve ilaçlar bulunmalı, ana depo bulunmamalıdır. Toz saçan malzeme içeriye konulmamalıdır.

Temiz Oda Sertifikasyonu ve Validasyonu

İnşa edilen temiz odaların yetkili bir kuruluş tarafından sertifikalandırılması ve belirli aralıklar ile aynı özellikleri muhafaza ettiğinin belirlenmesi (validasyonu) gerekir. Validasyon işlemi birkaç ana başlık altında yapılır:

A. Hava akımı:

1. Türbülan akım kontrolü (hava değişim sayısı) dilüsyon ölçümü. ISO klas 7 ve 8 odalarda, en az 15'i HEPA filtrelerden olmak üzere en az 30 değişim/saat.
2. Tek yönlü akım kontrolü: ISO klas 5 odalarda, dilüsyon yerine akım kontrolü yapılır. Hız ölçülür.
3. Duman patern testi: Türbülan akım olan odalarda yapılmaz.

B. Oda ayırımı:

1. Basınç farkı: Temiz odalarda, çevresine göre pozitif basınç bulunmalı yani, USP 797'ye göre min. 0.02” wc; Tehlikeli madde uygulamalarında min. 0.01” wc negatif olmalıdır.
2. Hava akımı ayrışması: Temiz alandan daha kirli alana doğru en az 0.2 m/san olmalı. Duman testi ile kontrol edilir.

C. HEPA filtre:

1. Her kontrolde sızdırmazlık testi yapılır.
2. Aerosol uygulaması: 10-90 µg/L ile %0.01'den fazla sızdırmazlık olmamalıdır.

D. Partikül sayımı:

1. Operasyon sırasında, 0.5 µm ve daha büyük partiküller sayılır.
2. ISO klas düzeyinin altında olmalıdır.

E. Sıcaklık ve nem ölçümü:

Temiz odada dezenfeksiyon için değişik dezenfektanlar kullanılabilir. ISO klas 5 için isopropil alkol kullanılabilir. Bunun yerine %3 hidrojen peroksit veya %2 sodyum hipoklorit (çamaşır suyu) de kullanılabilir. Bu dezenfektanlar dönüşümlü olarak kullanılması, direnç gelişimini engeller. Bu kullanımlar sırasında dezenfektanların ürünlerini kontamine etmesi önlenmelidir. Temizlik ve dezenfeksiyon en temiz alandan, kirli alana doğru temizlik yapılmalıdır. Örneğin; şöyle bir temizlik sırası uygulanabilir: tavan, duvarlar, pencereler, yatay yüzeyler, kabin duvarları, ISO klas 5 yüzeyler, kabin ayakları, zemin. Bu amaçla, uygun talimatlar ve check-listler hazırlanmalıdır.

Temiz Odanın Güvenliği

Eczacının yokluğunda, daha önceden belirlenmiş bir kişi, hazırlanmış paketleri almak için üniteye girmeye yetkilendirilebilir. Bu durumda, steril dolumun yapıldığı yer kilitlenmeli ve hazırlanan paketler ayrı bir yere konmalıdır. Bu yetkiye sahip kişilerin listesi, eczanenin uygun bir yerine asılmalıdır.

PERSONEL TEMİZLİĞİ

Temiz odada çalışacak personelin temizliği büyük önem taşımaktadır. Belirgin hastalığı veya açık lezyonu olan hiç kimse, ilaçlar ile, dolum sırasında kullanılan malzeme ile temas etmemelidir. Temiz alana girmeden önce personelin yapması gerekenler şunlardır:

- Tüm dış giysiler (palto, hırka, şapka, eşarp, bandana vb.) çıkarılmalıdır.
- Tüm kozmetikler ve makyaj silinmelidir (partikül!).
- El ve bileklerdeki tüm takılar ve piercing çıkarılmalıdır.
- Yapay tırnaklar çıkarılmalıdır.
- El kirli olandan başlayarak temizlik yapılmalıdır.
- Ayakkabılar değiştirilir.
- Baş ve yüz örtüleri değiştirilir (sakallar örtülür).
- Gerekiyorsa yüz ve göz koruyucular giyilir.
- Eller yıkanır, tırnaklar fırçalanır. Minimum 30 saniye.
- Temiz box gömleği giyilir. Gömleğin bilekleri tam olarak sıkmalıdır.
- Eldivenler giyilir ve gömlek üzerine çekilir.
- Dolum yapan personel, geçici bir süre ISO klas 7 bölgeden çıkacaksa, box gömleği eğer kirli değilse, ISO klas 8 giriş odasında bırakılabilir ve geri gelindiğinde tekrar giyilebilir.
- Galoşlar, baş ve yüz örtüleri, yüz maskesi, göz maskesi ve eldivenler, ISO klas 7'ye girmeden önce değiştirilmeli ve eller tekrar yıkanmalıdır.

KALİTE KONTROLÜ

Düşük Riskli Ürünlerde

Dolum bölgesinin rutin dezenfeksiyonu ve hava kalite ölçümü ve ISO klas 5 hava kalitesinin sağlanması gerekir. Dolum yapan personelin uygun şekilde giyindiği gözlenir. Tüm order ve paket içeriklerinin uygun şekilde doldurulduğu kontrol edilir. Torbaların içinde partikül ve sızıntı olup olmadığı gözle kontrolü, etiketlerin kontrolü yapılır. Ayrıca yılda en az bir kez her personele medya dolum testi yaptırılır. Bu test şu şekilde yapılır:

Test, ISO klas 5 ortamda kesintisiz olarak yapılır. Dört tane 5 mL'lik steril soya-kasein karışımından 3 set, aynı steril 10 mL enjektör ile alınarak, boş steril 30 mL'lik flakonlar içine boşaltılır (30 mL'lik 3 flakonun her biri içine 4 ayrı 5 mL sıvı konur). Üç flakonun ağzı, steril yapışkan bant ile kapatılır. 20-35°C sıcaklıkta 14 gün bekletilir. On dördüncü günde veya daha önce bariz bulanıklık görülmesi olumsuz olarak değerlendirilir. Pozitif kontrol örneği de yapılmalıdır.

Orta Riskli Ürünlerde

Düşük riskli ürünler için geçerli olan prosedürlere ilave olarak medya dolum testi daha titiz olarak en geç yılda bir yapılır. Bu test de ISO klas 5 ortamda kesintisiz olarak yapılır. Bu amaçla, 6 adet 100 mL'lik steril soya-kasein karışımı aseptik olarak, yerçekimi yardımıyla ayrı kanallardan ayrı steril boş şişelere aktarılır. Bunlar 3 çifte ayrılır. Steril 10 mL enjektör ve 18 g iğne ile çiftler arasında 5 mL'lik değiş-tokuş -iki kez- yapılır. Daha sonra her birinden 5 mL alınarak steril, boş 10 mL flakona doldurulur. Üç flakonun da ağzı steril yapışkan bant ile kapatılır. 20-35°C'de 14 gün bekletilir. On dördüncü gün veya öncesinde bariz bulanıklık görülmesi olumsuz olarak değerlendirilir. Pozitif kontrol örneği de yapılmalıdır.

Yüksek Riskli Ürünlerde

Düşük riskli ürünler için geçerli olan prosedürlere ilave olarak medya dolum testi yılda iki kez yapılır. Bu amaçla 3 gram nonsteril soya-kazein karışımı 100 mL suda karıştırılarak %3 nonsteril solüsyon hazırlanır. Üç tane 30 mL steril enjektör içine 25 mL solüsyon çekilir, her birinden 5 mL ayrı bir 10 mL steril flakon içine konur. Bunlar pozitif kontroldür. Aseptik koşullar altında ve aseptik teknikler kullanarak her enjektöre 0.2 µ filtre takılır, her enjektörde kalan sıvıdan 10 mL, ayrı birer 10 mL'lik flakon içine konur. Kalan 10 mL'de ayrı birer flakon içine konur. Steril yapışkan bant ile ağızları kapatılır, 20-35°C'de 14 gün bekletilir. On dördüncü gün ve öncesinde bariz bulanıklık görülmesi, olumsuz olarak değerlendirilir.

Dolum Sonrası Kontrol

Dolumdan sonra, tüm çözeltiler gözle kontrol edilerek partikül olup olmadığı araştırılır. Dolum yapılan torba ile ordırların birebir uyuşup uyuşmadığı kontrol edilir.

KAYNAKLAR

1. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajiunnesse JD. Using a medium fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium risk level compounding. *Am J Health Sys Pharm* 2005;62:285-8.
2. Stach PE. Method for aseptic filling of unit dose syringes *Am J Hosp Pharm* 1974;31:762.
3. USP. NF, 2004 Chapter 797, United States Pharmacopeia. www.usp.org
4. ISO 14644 family of cleanroom standarts. www.iso.org
5. Trissel LA et al. Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy compounded sterile preparations *Am J Health Syst Pharm* 2007.
6. Mirtallo J, Canada T, Johnson D et al. Task force for the revision of safe practice for parenteral nutrition. Safe practices for PN: Sterile compounding of parenteral nutrition formulations. *J Parenteral Enteral Nutr* 2004;28S:57-61.
7. CETA certification guide for sterile compounding facilities. CAG-003-2006, revised december 8, 2008.
8. Kastango ES. Compounding sterile preparations. *Am Society of Health System Pharm* 2003.
9. Kastango ES, DeMarco S. Pharmacy Cleanroom Project management considerations: An experience based perspective. *Int J Pharm Compd* 2001;5:221-5.
10. Baxa corporation: Environmental controls for sterile compounding. Technical paper: Baxa corporation, 2004, Englewood, USA.