



**REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ KULLANILARAK TIBBİ
EKİPMANLARIN STERİLİZASYONUN YAPILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hesna  zbek ÜLKÜTAŞ ATALAY

**DOKTORA TEZİ
İLERİ TEKNOLOJİLER ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Hesna Özbek ÜLKÜTAŞ ATALAY

15/05/2023

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ KULLANILARAK TIBBİ EKİPMANLARIN STERİLİZASYONUN YAPILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

Hesna Özbek ÜLKÜTAŞ ATALAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2023

ÖZET

Hastalık teşhis, tedavi ve önlenmesinde kullanılan tıbbi ekipmanların hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanabilmesi için ulusal ve uluslararası standartları karşılayacak şekilde sterilize edilmesi gerekmektedir. Bu çalışma ile sağlık sektöründe kullanılan tıbbi ekipmanların sterilizasyonunu gerçekleştiren yeni bir sistem tasarlanmış ve sistemin doğruluğu, etkinliği ve etkililiğinin test edilmesi hedeflenmiştir. Geliştirilen sistem ile Soğuk Atmosferik Plazma Korona Deşarjı yöntemi kullanılarak reaktör tasarımı gerçekleştirilmiş ve yeni tip bir oksijen molekül allotropu (YOMA) elde edilmiştir. Hâlihazırda kullanılan, gaz ile sterilizasyon yapan sistemlere alternatif olarak geliştirilen sistemin doğruluğunun test edilmesi ilk olarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bünyesindeki Farmasötik Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Testleri gerçekleştirilen sistemin sonuçlarının güvenilirliğini kanıtlamak amacıyla ISO/IEC 17025:2017 standardını karşılayan, izlenebilirliği olan akredite bir laboratuvarda daha önce gerçekleştirilen deney ile aynı ortam şartları ve sürelerde, aynı malzemeler ile yalnızca test işleminin gerçekleştiği desikatör kapasitesi iki katına çıkarılarak deney tekrarlanmıştır. Test gerçekleştirilmeden önce aynı ebatlarda olan (2 cm²), 14 farklı özellikteki materyal, otoklavda 1 atm basınç ve 120 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca sterilize edilmiştir. Sonraki aşamada, biyolojik indikatör olarak kullanılan *Geobacillus stearothermophilus*'un etüvde 37 °C'de kültürü hazırlanmış ve materyallerin bütün yüzeyleri kontamine edilmiştir. Test örnekleri steril petri kabında desikatör içerisine yerleştirilmiş, ilk deneyde 15, 30, 45 ve 60 dakika sürelerinde, ikinci deneyde ise 30, 45 ve 60 dakika sürelerinde YOMA'ya maruz bırakılmıştır. Ardından etüvde 37 °C'de, test edilecek örneklerin üzerinde üremenin olup olmadığı 16-18 saatlik inkübasyon sonunda kontrol edilmiştir. Tasarlanan sistemin sporlu bakterilerle test işleminin sonuçları göz önüne alınarak sterilize edilen tıbbi ekipmanlarda varsa bakteri üremesinin saptanması sağlanmış ve mikropları sterilize etme başarımının 30 dakika ve üstü sürelerde %100 olduğu, 15 dakikalık sürede ve hacmin iki katına çıktığı desikatördeki numunelerde ise üremenin büyük ölçüde azaldığı ve “kabul edilebilir sterilite güvence düzeyini” gerçekleştirecek seviyede sterilizasyon işleminin başarıya ulaştığı saptanmıştır. Bu kapsamda söz konusu çalışmayı etilen oksit vb. gazlar kullanılarak tıbbi malzeme sterilizasyonu yapan diğer sistemlerle karşılaştırdığımızda; ilave sarf malzeme kullanılmadan, personele, hastaya ve sterilizasyonu yapılan ekipmanlara zarar vermeden ve üzerinde kalıntı bırakmadan, daha az enerji tüketen, doğa dostu, daha hızlı, daha düşük sıcaklıkta sterilizasyon işlemi yapılabilen bir sistem geliştirilmiş ve sistemin güvenilirliği, etkisi ve etkinliği test edilmiş ve doğrulanmıştır.

Bilim Kodu : 92505

Anahtar Kelimeler : Sterilizasyon, Dielektrik bariyer deşarjı, Reaktif oksijen türleri, Enerjilendirilmiş oksijen, Etilen oksit,

Sayfa Adedi : 68

Danışman : Prof. Dr. İnan GÜLER

INVESTIGATION OF THE FEASIBILITY OF STERILIZATION OF MEDICAL EQUIPMENT USING REACTIVE OXYGEN SPECIES

(Ph. D. Thesis)

Hesna Özbek ÜLKÜTAŞ ATALAY

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

May 2023

ABSTRACT

Medical equipment used in the diagnosis, treatment and prevention of diseases must be sterilized to meet national and international standards so as to guarantee patient and employee safety. This study aims to design a new system that performs sterilization of medical equipment used in the health sector and to test the accuracy, efficiency and effectiveness of the system. With the designed system, a reactor design was realized to obtain a new type of oxygen molecule allotrope (YOMA) using the Cold Atmospheric Plasma Corona Discharge method. The accuracy of the system developed as an alternative to the currently used gas sterilization systems was first tested at Gazi University Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Microbiology Research Laboratory. To test the reliability of the outcomes of the tested system, the experiment was repeated in an accredited laboratory that meets the ISO/IEC 17025:2017 standard and has traceability, under the same ambient conditions and times as the former experiment, with the same materials, only by doubling the capacity of the desiccator where the test process takes place. Before the test was performed, 14 different materials of the same size (2 cm²) were sterilized in an autoclave at a pressure of 1 atm and a temperature of 120 °C for 20 minutes. Subsequently, *Geobacillus stearothermophilus*, used as a biological indicator, was cultured in an incubator at 37 °C and all surfaces of the materials were contaminated. The test samples were placed in a sterile petri dish in a desiccator and exposed to YOMA for 15, 30, 45 and 60 minutes in the first experiment and 30, 45 and 60 minutes in the second experiment. Afterwards, at 37 °C in an incubator, the samples to be tested were checked for growth after 16-18 hours of incubation. Considering the results of the test process of the designed system with spore bacteria, it was checked if there was any bacterial growth on the sterilized medical equipment and it was determined that the success of sterilizing microbes was 100% in 30 minutes and above, while the growth was greatly reduced on the samples in 15 minutes and in the samples where the volume doubled and the sterilization process was carried out to provide "acceptable sterility assurance level". In conclusion, when compared with the other systems that sterilize medical equipment using gas, an environmentally friendly, less energy-consuming, faster, can be used at lower temperatures YOMA sterilization system has been developed without using additional consumables, without damaging the personnel, the patient and the sterilized equipment and without leaving any residue on it, and the effectiveness, effect and reliability of the system has been tested and verified.

Science Code : 92505

Key Words : Sterilization, Dielectric barrier discharge, Reactive oxygen species,
Energized oxygen, Ethylene oxide,

Page Number : 68

Supervisor : Prof. Dr. İnan GÜLER

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimimden bu yana hem teknik desteği hem de manevi desteğiyle çalışmamın her aşamasında beni yüreklendiren, gece gündüz demeden her an, her konuda yardımına koşan, en önemlisi bir baba şevkati ile hayata dair deneyimlerini benimle paylaşan ve beni doğru ve düzgün insan olmaya yönlendiren saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. İnan GÜLER'e, Tez İzleme Komitesinde bulunan ve değerli görüşlerini benimle paylaşan, tezimin başarıya ulaşmasında bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa BURUNKAYA ve Doç. Dr. Uçman ERGÜN'e, kıymetli deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Murat YÜCEL ve Doç. Dr. Adem GÖLCÜK'e, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Prof. Dr. Berrin ÖZÇELİK'e, Yusuf Serdar DEMİRTAŞ'a ve Yeşim GÜNHAN BAYRAM'a,

FDK-2021-7017 No'lu Proje kapsamında bu tez çalışmasına sağladığı destek için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne,

Kendimi bildim bileli eğitimime destek olan, hayatlarını benim ve ablamın başarılı olmasına adayan öğretmenlerim; annem Hilal ÜLKÜTAŞ'a ve canım babam merhum Şerafettin ÜLKÜTAŞ'a, başarıları ile daima beni motive eden ablam Dr. Özge ÜLKÜTAŞ SAÇCI'ya, zorlu sürecimin son zamanlarında hayatıma giren, bana gösterdiği sınırsız sabır ve desteği ile heyecanımı paylaşan sevgili eşim Okan ATALAY'a teşekkürlerimi içtenlikle sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE METOD.....	3
2.1. Tıbbi Cihaz.....	3
2.2. Sterilizasyon, Dekontaminasyon ve Dezenfeksiyon	3
2.3. Dekontaminasyon ve Sterilizasyon Kontrolü	4
2.4. Sterilizasyon İşlemine Yönelik Kalite Kontrol Çalışmaları	4
2.4.1. Fiziksel kontrol yöntemleri	4
2.4.2. Kimyasal kontrol yöntemleri.....	5
2.4.3. Biyolojik kontrol yöntemleri.....	6
2.5. Sterilizasyonu Gerçekleştirilen Ekipmanların Enfeksiyon Riskine Göre Sınıflandırılması	7
2.6. Sterilizasyon Yöntemleri.....	9
2.6.1. Fiziksel yöntemler	10
2.6.2. Kimyasal yöntemler	13
2.7. Ozon (O ₃)	19
2.8. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	20

	Sayfa
2.9. Tetraoksijen	22
2.10. Literatür Araştırması	23
3. TASARLANAN SİSTEM.....	33
3.1. Önerilen Sistem Donanım.....	36
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	41
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	57
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	67

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Çalışma kapsamında yararlanılan TSE tarafından yayımlanan kalite standartları.....	2
Çizelge 2.1. Enfeksiyon riskine göre ayrılmış tıbbi malzemeler	8
Çizelge 2.2. Sterilizasyon yöntemlerinin kıyaslanması	9
Çizelge 2.3. Sık kullanılan sterilizasyon yöntemleri, endikasyonları, mekanizmaları ve parametrelerinin kıyaslanması	18
Çizelge 4.1. Test örneklerinin YOMA'ya farklı sürelerde maruz kalması sonucu görülen test sonuçları.....	47
Çizelge 5.1. ETO ve YOMA ile sterilizasyonun karşılaştırılması	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. ROS formülasyonu	21
Şekil 2.2. ROS oluşumu.....	21
Şekil 2.3. Yeni sterilizasyon sisteminin temel yapısı	24
Şekil 2.4. Reaksiyon sisteminin şematik görseli.....	25
Şekil 2.5. Deney düzeneğinin şematik diyagramı.....	25
Şekil 2.6. Çalışmanın özet grafiği.....	26
Şekil 2.7. Sterilizasyon sistemi ve deney aparatının şematik diyagramı	28
Şekil 2.8. Deney düzeneğinin şematik diyagramı.....	30
Şekil 2.9. Sistemin şematik görseli	31
Şekil 2.10. Sistemin şematik görseli.....	31
Şekil 3.1. Kaydedilen emisyon spektrumu	34
Şekil 3.2. Donanımın blok diyagramı	36
Şekil 3.3. Tasarlanan sistemin şematik görseli	37
Şekil 4.1. Deneylerde kullanılan etilen oksit biyolojik indikatörü	41
Şekil 4.2. Test sonuçlarının analiz grafiği	54

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Kontrol hücreleri (a) ve 75 W'de 2 dakikalık plazma işleminden sonraki hücreler (b)	27
Resim 2.2. Yapılan işlem sonrası yüzey morfolojileri	27
Resim 2.3. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş elmas numunelerinde kortikal nöron hücresi büyümesi (a-b), Otoklav ile sterilize edilmiş elmasa bağlı bir nöron hücresinin SEM görüntüleri (c-d)	29
Resim 2.4. İşlenmemiş kontrol ve atmosferik basınçta ve mikrodalga kaynaklı argon plazmasına maruz bırakılan sporların SEM fotoğrafları.....	29
Resim 3.1. Tasarlanan devredeki bobin görüntüsü	37
Resim 3.2. Tasarlanan sistemdeki soğutucu devre	38
Resim 3.3. Plazma ile delinmiş cam	38
Resim 3.4. Tasarlanan sistemdeki dielektrik malzeme	39
Resim 3.5. Tasarlanan sistemdeki reaktör ve reaktörün ayaklar üzerine konulmuş hali	40
Resim 3.6. Tasarlanan sistemin kutulanmış son hali.....	40
Resim 4.1. Test örnekleri (pürüzlü yüzeyli tahta, tırtıklı yüzeyli tahta, düz yüzeyli tahta, kağıt havlu, karton, cerrahi maske, kumaş, plastik su şişesi kapağı, plastik şişe parçası, madeni para, çengel iğne, plastik oyuncak parçası, cam, alüminyum folyo: 2cm ²).....	42
Resim 4.2. Geobacillus stearothermophilus biyolojik indikatörünün hazırlanan kültürü .	43
Resim 4.3. Biyolojik indikatör ile materyallerin bütün yüzeylerinin kontaminasyonu..	43
Resim 4.4. Test örneklerinin işlem öncesi sterilizasyonunun sağlandığı Nüve marka OT 4060 model otoklav	44
Resim 4.5. Test örneklerinin desikatör içerisine yerleştirilmesi	44
Resim 4.6. Oxytime 7F-5 oksijen konsantratörü	45
Resim 4.7. Test örneklerinin YOMA'ya maruz bırakılması	45
Resim 4.8. Test örneklerinin 16-18 saat inkübasyon için yerleştirilmesi	46
Resim 4.9. Test sonuçlarının gözlemlenmesi.....	46

Resim	Sayfa
Resim 4.10. Akredite laboratuvarda denenen test örnekleri	48
Resim 4.11. Test örneklerinin sterilizasyon kabinine yerleştirilmesi	49
Resim 4.12. Ultrasonik su banyosunda bekleyen test örnekleri	50
Resim 4.13. Katı besiyeri üzerine yerleştirilmiş malzemeler	50
Resim 4.14. Testin gerçekleşmesi için kurulan sistem.....	51
Resim 4.15. Akredite laboratuvar test sonuçları	52
Resim 4.16. Akredite laboratuvar test sonuçları	53
Resim 4.17. Üremenin küçük koloniler şeklinde olduğu plaklar.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

atm	Atmosphere
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
cm²	Santimetrekare
°F	Fahrenheit derece
kGy	Kilogray
kV	Kilovolt
mA	Miliamper
MHz	Megahertz
mm	Milimetre
ml	Mililitre
mW/cm²	Milliwatts per square centimeter
nm	Nanometre
ppm	Parts per million
PSI	Pounds Per Square Inch
UV	Ultraviyole
V	Volt
W	Watt

Kısaltmalar

Açıklamalar

AAMI	Association for Advancement of Medical Instrumentation
CO₂	Karbondioksit
DAS	Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon Derneği
DBD	Dielektrik Bariyer deşarjı

Kısaltmalar**Açıklamalar**

DC	Doğru Akım
DFT	Discrete Fourier transform
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECR	Elektron siklotron rezonansı
EPA	U.S. Environmental Protection Agency
ESR	Elektron spin rezonansı
ETO	Etilen Oksit
FDA	U.S. Food and Drug Administration
H₂O₂	Hidrojenperoksit
ISO	International Organization for Standardization
MHRA	U.K. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
N	Azot
NBM	Nutrient broth medium
NO₂	Azotdioksit
NO₃	Nitrat
OH	Hidroksil
O₂	Oksijen
O₃	Ozon
O₄	Tetraoksijen
RNA	Ribonükleik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
RVR	Radikal buhar reaktörü
SEM	Scanning electron microscope
SGD	Sterilite Güvence Düzeyi
TSE	Türk Standardları Enstitüsü
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
YOMA	Yeni tip bir oksijen molekül allotropu

1. GİRİŞ

Sağlık sektöründe hastalığın teşhisi ve tedavisi amacıyla kullanılan, hasta ile vücut içi veya dışı teması bulunan tüm malzemelerin hasta ve çalışan sağlığının güvenliğini sağlaması maksadıyla steril olması önem arz etmektedir.

Sterilizasyon ve dezenfeksiyon, hastane enfeksiyon kontrol faaliyetlerinin temel bileşenleridir. Teşhis ve tedavi işlemleri sırasında hastanın steril dokusu veya mukus zarı ile temas eden tıbbi cihaz veya cerrahi alet, hastanın vücuduna patojenlerin girme riskini artırır [1].

Hastanelerde sıklıkla kullanılan ve steril olması zorunlu olan kritik malzemelerin daha kısa sürede, daha verimli sterilize edilmesi gerekmektedir. Sterilizasyon işleminin, gerek sağlık hizmeti sağlayıcılarının kendi bünyesinde gerekse hizmet alımı yöntemi ile ilgili ekipmanlara minimum zarar vererek ve ekipmanlarda kalıntı bırakmayacak şekilde gerçekleştirilmesi sağlanmalıdır.

Gerçekleştirilen sterilizasyonun güvenilirliğinin test edilmesi sürecinde, prosedürün gerekli özellikleri karşılayıp karşılamadığının doğrulanması amacıyla sterilizasyon işleminin ne ölçüde gerçekleştiği sonucuna erişirken, sterilizasyon işleminin ulusal ve uluslararası mevzuatta belirtilen standart şartlarına uygun olarak yapıldığından emin olunmalıdır. Ülkemizde sağlık kuruluşlarında sterilizasyon işleminin gerçekleştirilmesi T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı kalite standardı olan, en son versiyonu 14.03.2020 tarihinde güncellenen, "Sağlıkta Kalite (Sürüm 6) Standartları Hastane Seti"nde mevcut olan "Temizlik, Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Hizmetleri" alt başlığı kapsamında yapılan sağlıkta kalite değerlendirmeleri ile kontrol edilmektedir [2].

Ülkemizde sterilizasyon işleminin gerçekleştirilmesi sırasında güvenilirliğin ve uluslararası izlenebilirliğin sağlanması maksadıyla sterilizasyonda kullanılan indikatörler, tıbbi cihaz üretimindeki kalite standartları ve laboratuvar kalite standartları, Türk Standardları Enstitüsü'nün (TSE) yayımladığı sterilizasyon güvence düzeyi International Organization for Standardization (ISO)'nun kalite standartlarına göre gerçekleştirilmektedir.

Çalışma kapsamında yapılan tüm işlemler Çizelge 1.1’de bulunan kalite standart şartları sağlanacak şekilde gerçekleştirilmiştir [3].

Çizelge 1.1. Çalışma kapsamında yararlanılan TSE tarafından yayımlanan kalite standartları

S.N.	Standart Döküman No	Kabul Tarihi	Standart Başlık Adı
1	TS EN ISO 9001	23.10.2015	Kalite yönetim sistemleri – Şartlar
2	TS EN ISO/IEC 17025	18.12.2017	Deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının yetkinliği için genel gereklilikler
3	TS EN ISO 13485	18.04.2016	Tıbbi cihazlar – Kalite yönetim sistemleri – Düzenleyici amaçlar için gereklilikler
4	TS EN ISO 14937	22.11.2011	Sağlık malzemelerinin sterilizasyonu - Bir steril edici maddenin özelliklerinin belirlenmesi ve tıbbi cihazlara yönelik bir sterilizasyon sürecinin geliştirilmesi, geçerli kılınması ve rutin kontrolü için genel şartlar
5	TS EN 556-1	16.04.2009	Tıbbi cihazların sterilizasyonu- “steril” olarak işaretlenecek tıbbi cihazlar için özellikler - Bölüm 1: Son olarak steril edilen tıbbi cihazların özellikleri
6	TS EN 1422	30.10.2014	Tıbbi amaçlı sterilizatörler - Etilen oksit sterilizatörleri - Gereklilikler ve deney yöntemleri
7	TS EN ISO 11138-1	24.04.2017	Sağlık bakım ürünlerinin sterilizasyonu - Biyolojik indikatörler - Bölüm 1: Genel gereklilikler
8	TS EN ISO 11135	15.12.2017	Sağlık malzemelerinin sterilizasyonu - Etilen oksit - Tıbbi cihazların sterilizasyon sürecinin geliştirilmesi, geçerli kılınması ve rutin kontrolü için gereklilikler

Tez kapsamında materyal ve metot bölümünde sterilizasyonun tanımı, mevcutta kullanılan sterilizasyon yöntemleri ile reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksijenin formları açıklanmış, ROS kullanılarak yapılan sterilizasyon çalışmalarını kapsayan literatür taraması sunulmuştur. Tasarlanan sistem başlıklı bölümde; sterilizasyon işlemini gerçekleştiren sistemin tasarım aşaması için yöntem ve malzemeler, deneysel çalışmalar bölümünde; tasarlanan cihazın test edilmesi amacıyla yapılan mikrobiyolojik deneyler hakkında bilgiler verilmiştir. Son bölümde ise gerçekleştirilen deneylerden elde edilen sonuçlar analiz edilmiş, sistemin geliştirilmesine yönelik bilgiler verilmiştir.

Bu teze konu olan çalışma ile; sağlık sektöründe kullanılan kritik alet ve malzemelerin sterilizasyon işlemini gerçekleştirmeye yarayan, ROS elde edilmesi yöntemiyle çalışan yeni bir sistem tasarlanmıştır. Bu sayede sarf malzemeye gerek olmadan, kısa sürede, az enerji tüketerek, doğa dostu, çevreye ve insana zarar vermeden, hız, zaman ve insan gücü kayıplarını en aza indirerek, cihaz güvenliğini ve etkinliğini sağlayarak sterilizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

2. MATERİYAL VE METOD

2.1. Tıbbi Cihaz

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayımlanan “Tıbbi Cihaz Yönetmeliği”ne göre tıbbi cihaz özetle; hastalığın tanısı, tahmini, önlenmesi, izlenmesi, üretici marifetiyle insan üzerinde kullanılmak maksadıyla geliştirilen teçhizat, alet, yazılım, implant ve malzemeleri dezenfekte veya sterilize etmek amacıyla geliştirilen ürünlerdir. Ayrıca söz konusu yönetmeliğe göre; tıbbi cihazların sterilizasyonunun veya dezenfeksiyonunun gerçekleştirilmesini amaçlayan cihazlar sınıf IIa olacak şekilde sınıflandırılmıştır [4].

Bu tanıma göre, sterilizasyon işlemi gerçekleştirilirken cihazın ve çevre faktörlerinin etkinliği, etkililiği ve güvenliği sağlanmalıdır. Geliştirilen sistemde de bu hususlar göz önünde bulundurularak tıbbi cihaz tasarımı gerçekleştirilmiştir.

2.2. Sterilizasyon, Dekontaminasyon ve Dezenfeksiyon

Sterilizasyon, tüm canlı mikroorganizmaların ve bunların sporlar, endosporlar ve yumurtalar gibi çimlenme elemanları dahil yok edilmesi için kullanılan işlem olarak tanımlanır [5]. Dekontaminasyon, yeniden kullanılabilir tıbbi cihazların temizlik ve ardından dezenfeksiyon veya sterilizasyon yoluyla yeniden kullanım için güvenli hale getirildiği süreçtir [6]. Dezenfeksiyon, cansız nesneler üzerindeki bakteri sporları dışında patojenik mikroorganizmaların çoğunu veya tamamını ortadan kaldıran bir işlemi tanımlar [7].

Sterilizasyon ve dezenfeksiyon standartlara uygun olarak gerçekleştirildiğinde, invaziv veya invaziv olmayan tıbbi malzemelerin güvenli olarak kullanılmasını sağlar. Mevcut dezenfeksiyon ve sterilizasyon standartlarına tabii olmak, hasta enfeksiyonlarını ve enfeksiyöz ajanlara maruz kalmayı önlemek için önem arz etmektedir. Böylece cihazdan hastaya, hastadan hastaya ya da hastadan sağlık personeline geçecek enfeksiyon riski minimize edilmiş olur.

Tıbbi cihazların ve sağlık teknolojilerinin güvenliğini, etkinliğini, güvenli kullanımını ve yönetimini artırmayı amaçlayan standartlara yönelik belgeleri geliştiren Association for

Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) adlı kurumun sterilizasyon tanımında “kabul edilebilir sterilité güvence düzeyini gerçekleştirecek ölçüde” ifadesi bulunmaktadır [8]. Sterilizasyon etkinliği veya sterilité, Sterilité Güvence Düzeyi (SGD) cinsinden ölçülür. Sterilizasyon prosedürleri için genellikle 10^{-6} ’lık bir SGD limiti kabul edilir ve sterilize edilmiş bir milyon materyalde birden fazla canlı mikroorganizma bulunmama olasılığı olarak tanımlanır. Bu tanım, cihazın veya ürünün, sterilizasyondan emin olmak için hastalarla temas etmeden önce, sterilize edilmiş bir milyon öđe başına birden fazla canlı mikroorganizma içerebileceği anlamına gelir [9,10].

2.3. Dekontaminasyon ve Sterilizasyon Kontrolü

Yaşayan organizmaların etkisizleştirilmesi veya yok edilmesi, onları ölümcül koşullara maruz bırakarak (örneğin oksidasyon, zehirlenme) veya yaşam için gerekli hücre yapılarını (örneğin DNA veya protein yapıları) yok ederek yapılabilir.

Sterilizasyon doğrudan ölçülenmediğinden, tıbbi cihazların gerçekten sterilize edildiğini kanıtlamak için farklı teknikler uygulanmalıdır. Sterilizasyon prosedürüne göre, kimyasal ve biyolojik indikatörlerle veya fiziksel olarak doğrulama yapılabilir [5,11].

2.4. Sterilizasyon İşlemine Yönelik Kalite Kontrol Çalışmaları

SGD şartları çerçevesinde, sterilizasyon işlemini gerçekleştirme sürecinde yer alan tüm adımların denetlenmesi gerekir. Kontrol işlemi; biyolojik, fiziksel ve kimyasal yöntemlerden biriyle gerçekleştirilebilir.

2.4.1. Fiziksel kontrol yöntemleri

Basınç, nem, sıcaklık, gaz konsantrasyonu vb. değişkenleri kapsayan program döngüsüne ait kayıtlar ve cihazın bakım ve kalibrasyonuna ait verileri kapsar.

Vakum kaçak testi

Buhar sterilizatörüyle gerçekleşen sterilizasyon işleminde vakum kaçağı en fazla 1.3 milibar/dakika olmalıdır. Rutin olarak haftada bir kez, eğer sınır değere yakın değerde ölçüm

yapılırsa daha sık da gerçekleştirilebilir. Sonuçların kaydedilmesi ve sterilizatörün çıktılarının saklanması gerekmektedir [12].

Bowie&dick testi

Bu test ile; doymuş buharın vakumlu buhar sterilizatörlerde steril edilmesiyle hedeflenen malzemeye hızlı ve düzgün olarak girip girmediği test edilmektedir. Testin bitmesinin ardından test yaprağı kontrol edilerek üzerinde bulunan bütün çizgilerin homojen görünüme sahip, referans olan renge dönmesi beklenir [12].

Elektronik test sistemleri

Buhar penetrasyonu, hava kalıntısını, vakum kaçağını, sıcaklığı, basıncı ve zaman değişkenlerini test etme yeteneğine sahip olan elektronik test sistemlerini ve sterilizasyon döngüsü esnasındaki parametreleri kaydedebilen bir özelliğe sahiptir [12].

2.4.2. Kimyasal kontrol yöntemleri

Kimyasal indikatörler sterilizasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılır. Standardı belirlenmiş olan sıcaklık ve zaman aralığında çalışmaları için üretilmişlerdir. Belirlenen aralıklar haricinde düzgün çalışmadıkları değerlendirilir.

Kimyasal indikatörler ile gerçekleştirilen sterilizasyon işleminde elde edilen bilginin doğruluğu indikatörün sterilizatör içinde yerleştirildiği yere, sınıfına ve sayısına bağlıdır. Bu indikatörler validasyon işlemi sırasında belirlenen ve sterilizatörün tamamını test edebilecek yerlere yerleştirilmelidir [12].

Kimyasal indikatörlerin ISO-11140 standartlarına göre sınıflandırılması

Sınıf I (İşlem İndikatörleri): Sterilizasyon işlemine giren ve girmeyen malzemeleri belirlemek amacıyla kullanılır. Sterilizasyon işleminin etkinliği konusunda bilgi vermemektedir.

Sınıf II (Özel Testlerde Kullanılan İndikatörler): Bowie&Dick testi için uygulanan özel testleri tarif eder. Sterilizasyonun etkinliği konusunda bilgilendirmez.

Sınıf III (Tek parametrelili indikatörler): Sterilizasyon işlemi gerçekleştirilirken süreç boyunca sadece parametrelerden birini (zaman, sıcaklık vb.) izlemek için kullanılan indikatörlerdir.

Sınıf IV (Çok parametrelili indikatörler): Sterilizasyon işlemi gerçekleştirilirken birden fazla parametrenin (sıcaklık/süre, süre/buhar kalitesi/sıcaklık, süre/buhar kalitesi vb.) izlenmesi için kullanılan indikatörlerdir.

Sınıf V (Entegratörler): Çok değişkenli indikatörlerle kıyaslandığında daha sınırlı aralıkta izlenebilen indikatörlerdir. İlerlemeli ya da renk değişkenli şerit olarak kullanılabilir.

Sınıf VI (Emülatörler): Bu indikatörler yalnızca gerçekleşen çevrime özgüdür. Her bir sterilizasyon çevriminde, ilgili çevrime uyumlu olacak şekilde üretilmiş emülatörlerle gerçekleştirilmelidir [12].

2.4.3. Biyolojik kontrol yöntemleri

Biyolojik indikatörlerden sterilizasyon işlemine karşı en dayanıklı olduğu tespit edilen bakteri sporları ile gerçekleştirilir. Söz konusu indikatörler farklı bir bohça veya paket içine yerleştirilerek, sterilizatörün köşesi, vakum çıkışları ve kapağı gibi sterilize edilmesinin daha zor olduğu değerlendirilen yerlere konulur.

Gerçekleştirilen bütün çevrimlerin sonunda, biyolojik indikatör tüpü kırılır ve inkübatöre yerleştirilir. Ardından önceden belirlenen sıcaklıkta inkübe edilir. İnkübasyon işleminin bitiminde üreme varlığı değerlendirilerek sterilizasyon işleminin biyolojik ölümü sağlayıp sağlamadığı hakkında bilgi edinilir [12].

2.5. Sterilizasyonu Gerçekleştirilen Ekipmanların Enfeksiyon Riskine Göre Sınıflandırılması

Spaulding, hasta bakım malzemelerinin ve ekipmanlarının dezenfeksiyonu ve sterilizasyonunu için akılcı bir yaklaşım geliştirmiştir. Dezenfeksiyonun, hasta bakımı için kullanılan aletler ve eşyaların kullanımıyla ilgili enfeksiyon riskinin derecesine göre 3 kategoriye ayrılması durumunda daha kolay anlaşılabilirliğini tespit etmiştir. Dezenfeksiyon veya sterilizasyon seviyesine göre tanımladığı 3 kategori, nesnenin kullanım amacına bağlı olarak; kritik malzemelere sterilizasyon, yarı kritik malzemelere yüksek düzey dezenfeksiyon ve kritik olmayan malzemelere ise düşük düzey dezenfeksiyon uygulanmasını gerekli kılar [8,13].

Kritik öğeler, mikroorganizma ile kontamine olması durumunda yüksek enfeksiyon riski taşıması sebebiyle bu şekilde isimlendirilmiştir. Herhangi bir mikrobiyal kontaminasyon hastalık bulaşmasına neden olabileceğinden, steril dokuya veya vasküler sisteme giren nesnelerin steril olması çok önemlidir. Bu kategorideki ısıya duyarlı malzemeler, etilen oksit, hidrojen peroksit gaz plazması, buharlaştırılmış hidrojen peroksit, hidrojen peroksit buharı, ozon veya sıvı kimyasal sterilanlarla işlenebilir.

Yarı kritik maddeler, bozulmamış mukoza zarları veya bozulmamış deriyle teması olan maddelerdir.

Kritik olmayan öğeler, bozulmamış ciltle teması olan ancak mukoza zarlarıyla temas etmeyen öğelerdir. Bozulmamış cilt, çoğu mikroorganizmaya karşı etkili bir bariyer görevi görür; bu nedenle, bozulmamış cilt ile temas eden öğelerin sterilliği kritik değildir. Kritik ve bazı yarı kritik öğelerin aksine, kritik olmayan yeniden kullanılabilir öğelerin çoğu kullanıldıkları yerde dekontamine edilebilir ve merkezi bir işleme alanına nakledilmeleri gerekmemektedir [14].

Ulusal (Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon Derneği (DAS)) ve uluslararası kuruluşların (FDA, MHRA vb.) belirlediği sınıflandırmada literatürle paralel olacak şekilde sağlık alanında kullanılan malzemelerin kullanım alanına, enfeksiyon gelişme riskine, vücutla temasına ve kullanılacak yöntemlere göre ayırım yapılmıştır. Çizelge 2.1’de bu kuruluşların

belirlediği sınıflandırmalar doğrultusunda enfeksiyon riskine göre ayrılmış tıbbi malzemeler bulunmaktadır.

Çizelge 2.1. Enfeksiyon riskine göre ayrılmış tıbbi malzemeler [14,15]

Spaulding Sınıfı	Enfeksiyon Riski	Yöntem	Cihaz Örnekleri	Doku Teması	Minimum Dekontaminasyon Gereksinimi
Kritik	Yüksek	Sterilizasyon Buhar sterilizasyonu/ düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen sterilizasyon yöntemleri	Cerrahi alet, implant, kardiyak/üriner kateter, dren, enjektör/ akupunktur iğnesi, biyopsi/transfer forsepsi, laparoskop, bronkoskop, sistoskop, artroskop.	Steril doku/ damar sistemi	Sterilizasyon
Yarı Kritik	Orta/Yüksek	Yüksek düzey dezenfeksiyon İşlem sırasında yüksek düzeyde kullanılan dezenfektanın türüne bağlı olarak temas etme süresi 5 ila 20 dakika arasındadır.	Anestezi ekipman, bazı endoskoplar, laringoskop, transözefagial EKO, yemek borusu manometri, vaginal- rektal, ultrasonografi probu, endotrakeal tüp, nazal kanüller, nemlendiriciler, nebulizer kabı, ventilatör bağlantı hortumu, beslenme/ aspirasyon sondası, laringoskop bıçağı, larengeal tüpü, fiberoptik bronkoskop, amalgam kondansörü, kulak kanülü	Mukoza zarları veya bozulmamış cilt Bozulmamış mukoza zarları, yani gastrointestinal sistem, genel olarak yaygın bakteri sporlarının neden olduğu enfeksiyona karşı dirençlidir	Kimyasal dezenfektanlar kullanılarak üst düzey dezenfeksiyon
Kritik Olmayan	Düşük/Orta	Düşük/orta düzey dezenfeksiyon 10 dakikadan az temas	Koltuk değneği, çarşaf, hasta mobilyası ve zeminler, tansiyon aleti manşonu, küvöz pulse oksimetre, kulak spekulumu tespit malzemesi, hasta yatağı örtüsü, EKG/ BIS elektrotları, stetoskop, yemek kabı, sürgü vb.	Bozulmamış cilt, ancak mukoza zarları değil. Bozulmamış cilt çoğu mikroorganizma için etkili bir bariyerdir	Temizleme/düşük seviyeli dezenfeksiyon. Merkezi dekontaminasyon alanına nakliye ihtiyacı duymaz

Sağlık tesislerinde sterilizasyon işleminin gerçekleşmiş olması, tek kullanımlık olmayan tıbbi malzemelerin enfeksiyona sebep olma riskini minimize ederek tekrar kullanılmasını sağlar. Sterilizasyonun işlem süreci, kullanım aşamasında kontamine olmuş tıbbi malzemelerin kullanıldığı yerden taşınması, ilk olarak yıkanması, sonrasında paketlenmesi,

ardından steril edilmesi ve son olarak tekrar kullanılabilecek kadar sterilliğinin korunarak muhafaza edilmesi basamaklarının tümünü kapsar. Sterilizasyon işleminin güvenilirliği, söz konusu basamakların hepsinde gerçekleştirilen uygulamaların önceden belirlenen prosedürlere uygun, kontrollerinin düzenli yapılması ve bu işlemlerin kayıtlarının tutulması ve saklanması ile gerçekleştirilebilir [16].

2.6. Sterilizasyon Yöntemleri

Sterilizasyon yöntemleri iki temel kısma ayrılır. Bunlar fiziksel ve kimyasal yöntemlerdir. Fiziksel yöntemler; termal, filtreleme ve radyasyon olmak üzere üçe ayrılır. Kimyasal yöntemler ise sıvı ve gaz olmak üzere ikiye ayrılır. Çizelge 2.2’de sterilizasyon yöntemlerinin sınıflandırılması bulunmaktadır.

Çizelge 2.2. Sterilizasyon yöntemlerinin kıyaslanması

Sterilizasyon & Dezenfeksiyon Yöntemleri				
Fiziksel			Kimyasal	
Termal	Filtreleme	Radyasyon	Sıvı	Gaz
Kuru sıcak	Membran filtre	UV ışını	NaOCl	Ozon
Kaynatma	HEPA filtre	X ışını	H ₂ O ₂	Etilen oksit
Alevden geçirme		Gama ışını	Fenol	Formaldehit
Pastörizasyon			Alkol	
Tindalizasyon			Perasetik asit	

2.6.1. Fiziksel yöntemler

Kuru ısı sterilizasyon yöntemi

Kuru ısıyla sterilizasyon, 2 saat boyunca yaklaşık 160 °C sıcaklıkta bir fırın kullanılarak gerçekleştirilen basit bir sterilizasyon tekniğidir [9].

Buhar sterilizasyonundan farklı olarak, kuru ısı sterilizasyonunda sıcaklık ve süre arasında doğrudan bir ilişki vardır. 60 dakika için 170 °C, 120 dakika için 160 °C ve 150 dakika için 150 °C örnek verilebilir. Bunun nedeni, kuru ısının mikroorganizmayı öldürmek için penetrasyonda nemli buhar ısından daha az etkili olmasıdır. Genellikle çok uzun bir döngü süresi (10-11 saat) ve ayrıca çok yüksek sıcaklık gerektirir. Dezavantajları arasında uzun

sürede gerçekleşmesi, dolayısıyla buhar ile sterilizasyondan daha yavaş sterilizasyon döngüsü, sınırlı malzemeler için etkili olması ve daha az güvenli olması hususları bulunmaktadır. Sterilizasyon işlemin uzun zaman alması, sterilizasyon kontrolünü sağlayan parametrelerin güvenilir olmaması, kabin içerisinde ısı dağılımının homojen olarak sağlanamaması ve yüksek ısının, sterilizasyonu gerçekleştiren tıbbi malzemeleri tekrar eden maruziyet sonucu aşındırması gibi nedenlerle kullanımı azalmış bir sterilizasyon tekniğidir [16]. Bununla birlikte, bu yöntemin avantajları; buhar sterilizasyonuna kıyasla daha az karmaşık olması, basınç gerektirmemesi ve daha az ek gereksinime sahip olmasıdır [17].

Buharlı sterilizasyon

Tıbbi ekipman sterilize etmenin bilinen en eski ve en güvenli yöntemidir. Sterilizasyonu gerçekleştirmek için ısı ve nemi yüksek basınçla birleştiren bir otoklav kullanır. Bu yöntemle yaklaşık 121 °C buhar ve 15 PSI basınç altında enzimlerin ve yapısal proteinlerin geri dönüşümsüz pıhtılaşması ve denatürasyonu yoluyla mikroorganizmalar yok edilir. Otoklavlama döngüsünün kritik parametreleri, hedeflenecek mikroorganizmanın türüne ve basınca bağlı olan sıcaklık ve süredir. Sterilizasyonun ardından buhar salınır ve sterilize edilen nesneler çıkarılır. Tüm döngü yaklaşık 20–60 dakika sürer [9].

Genellikle bir döngünün süresi, ekipmanın boyutuna ve sıcaklık derecesine bağlıdır. Otoklav döngülerinin; sert maddeler, sarılı maddeler, havalandırılmalı kaplardaki sıvılar, atık ve cam eşyalar gibi benzer malzeme özelliklerine sahip her tıbbi ekipman grubu için özelleştirilebileceği anlamına gelir [17].

Bu yöntemle çoğunlukla cerrahi aletlerin sterilizasyon işlemi gerçekleştirilir. Buharlı otoklavın avantajları; çok çeşitli medikal malzemelerin sterilizasyonuna olanak sağlaması, diğer yöntemlere göre daha güvenli olması ve çeşitli medikal malzemelerin uyumluluğu için seçeneklere sahip olmasıdır. Buhar sterilizasyonu toksik değildir, ucuzdur, hızlı mikrop ve spor öldürücüdür ve kumaşlara hızla nüfuz eder.

Dişçilik el aletlerini aşındırması, laringoskopların ışığı iletme yeteneğini azaltması gibi malzemeler üzerinde bazı zararlı etkileri dezavantajları arasındadır [14]. Ayrıca işlem sırasında elektrik, soğuk su ve buhar kullanımı gerektirir. Yöntemin diğer dezavantajları; ısıya duyarlı aletler için zararlı olması, tekrarlanan maruz kalmanın mikrocerrahi aletlere

zarar verebilmesi, aletlerin sterilizasyondan sonra nemli kalabilmesi, paslanma olasılığı ve yanık potansiyeli olmasıdır [17].

Alevden geçirme

Tüp erlenmayer vb. cam malzemeler, içerisinde besiyeri mevcut olan petri kapları ve mikroskopik preparatlar, kullanılmadan önce ve kullanıldıktan sonra alevden geçirilmek suretiyle sterilizasyon işlemleri tamamlanır [18].

Flaş sterilizasyon

Flaş buhar sterilizasyonu ilk olarak Underwood ve Perkins tarafından, ambalajsız bir nesnenin 27 ila 28 PSI değerinde uygulanan basınçta 3 dakika boyunca 132 °C'de sterilizasyonunun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. Sterilize edilecek malzemeyi uygun prosedürle sterilize etmek için yeterli zaman olmadığında (örneğin düşen aletler) sterilizasyon işlemini gerçekleştirmek için tasarlanmıştır [14].

Flaş sterilizasyon, hızlı sterilizasyon gerçekleştirmek için flaşlanmış ögenin açık bir tepsiye veya özel olarak tasarlanmış, kapalı, sert bir kaba yerleştirildiği geleneksel buhar sterilizasyonunun (yerçekimi, ön vakum veya buharla yıkama basınçlı darbe) bir modifikasyonudur [19].

Flaş sterilizasyon, enstrümantasyona acilen ihtiyaç duyulduğunda ve zamanın rutin işlemlere izin vermediği durumlarda hemen kullanım için tasarlanmıştır. İşlem; termometreler, kalorimetrik kimyasal bantlar, Brownes tüpü ve Bacillus stearothermophilus NCTC 10007 sporları gibi biyolojik göstergeler tarafından izlenir [15].

Radyasyon sterilizasyonu

Bu yöntem radyasyon kaynağına bağlı olarak iki tipte olabilir. Bunlar; gama ışını sterilizasyonu ve elektron ışını sterilizasyonudur. Gama ışını sterilizasyonu yaygın kullanılan bir metottur, ancak bu metot bir radyasyon cihazı gerektirir ve sadece belirli materyallerle birlikte kullanılabilir [20]. Gama radyasyonunda penetrasyon gücüne sahip olan yüksek enerjili gama ışınları kullanılır. Gama ışını ışınlaması, bir sterilizasyon

işleminde tüm mikroorganizmaları ve sporlarını yok etmek için kullanılan, kısa dalga boyu, yüksek güç yoğunluğu özelliklerine sahip bir iyonlaştırıcı radyasyon şeklidir. Gama ışınları, temel olarak genetik materyal olarak kabul edilen DNA ve RNA üzerinde hücre ölümü ve ardından organizma ölümü ile sonuçlanan doğrudan veya dolaylı olarak hasara neden olan mikropların genetik oluşumlarında yer alan atom parçacıkları üzerinde değişikliklere neden olur ve onları yok eder. Bu yöntem, buharlı otoklavın aşırı ısısına veya kuru ısıya dayanamayan ekipmanı sterilize etmek için kullanılır [9].

Elektron ışını sterilizasyonunda ise sabit yüksek enerjili elektron akışı kullanılır. Radyasyon sterilizasyonu, hızlı bir işlem olup 15–45 kGy arasında yalnızca elektron akışı gerektirir, bu nedenle uygulama kolaylığı sağlar. 25 kGy, mikrobiyal yükü yok etmek için yaygın olarak kullanılan tipik bir dozdur. Radyasyon etkili bir sterilizasyon tekniği olmasına rağmen, bir radyasyon tesisi kurmak için ilk yatırım maliyeti çok yüksektir. Radyasyon, bakteri DNA'sını parçalayarak bakterileri öldürür böylece bakteri bölünmesini inhibe eder. Radyasyon ayrıca serbest radikaller oluşturarak bakterileri öldürebilir [9].

Avantajları; yüksek penetrasyon gücüne sahip olması, kuru, nemli ve hatta donmuş ürünler gibi her türlü malzeme için uygun olmasıdır. Dezavantajları ise sterilizasyon yapılan malzemeye zarar verebilmesi, ürünün renginde, çözünürlüğünde ve dokusunda istenmeyen değişikliklere neden olabilmesi, radyasyona maruz kalma riskinin çalışanlar için zararlı olabilmesi, pahalı olması ve kullanılan tipik radyasyon dozunun yüksek (25 kGy) olmasıdır. Ayrıca elektron ışını hızlandırıcısı/gama ışınlayıcısı, ürün işleme, proses kontrolü ve izleme sistemi, odanın ve tüm binanın korunmasını gerektirir (Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından zorunlu tutulmuştur) [17].

Ultraviyole ışık (UV) sterilizasyonu

UV ışık sterilizasyonunda mikroorganizmaları öldürmek için dalga boyu 328-210 nm arasında değişen UV ışınları kullanılır. Maksimum bakterisidal etki 240–280 nm arasında elde edilir. Civa lambaları yaygın olarak kullanılan ışık kaynağıdır. UV ışığı, diğer radyasyon bazlı sterilizasyon tekniklerine kıyasla çok düşük penetrasyon gücüne sahiptir. Bu nedenle, bu teknik su ve yüzeylerin arıtılması ile sınırlıdır. İmplant edilebilir cihazların sterilizasyonunda kullanımı için UV sterilizasyonu araştırılmaktadır [21].

Sterilizasyon için lazer ışınlama kullanmanın avantajları arasında yüksek verimlilik, kısa süre gereksinimleri, yüksek iş hacmi, minimum ekipman kontaminasyonu, fiziksel temas olmadan uzun mesafeli dekontaminasyon, kimyasal veya reaktif gereksinimi olmaması ve minimum ikincil atık oluşumu hususları sayılabilir [22].

Filtreleme

Filtrasyonun ana uygulaması sterilizasyon, dezenfeksiyon ve hava kalitesi kontrolüdür. Kritik uygulamalar; diyaliz için su üretimi, üretim kaplarını durulamak için steril su ve enjeksiyon için sudur. Aşıların, antibiyotiklerin ve farmasötik ürünlerin steril oluşumu gibi kontaminasyon tehdidini en aza indirmek için çeşitli hassas sıcaklık malzemeleri filtrelendir [5].

2.6.2. Kimyasal yöntemler

Hidrojen peroksit (H_2O_2) sterilizasyonu

Tıbbi ekipmanlar, H_2O_2 'nin mikrop öldürücü etkisi sayesinde buharlaştırılmış hidrojen peroksit ve hidrojen peroksit plazma yöntemleri kullanılarak sterilize edilir. H_2O_2 , nükleik asitler, enzimler, hücre duvarı proteinleri ve lipitler dahil olmak üzere çoklu moleküler hedeflere saldıran ROS'ları kullanarak oksidatif stres oluşturur, bu da mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar. Çoğunlukla implante edilebilir cihazlar için bir yüzey sterilizasyon tekniği olarak kullanılır [9].

Gaz plazmaları, maddenin dördüncü hali olarak anılır. Gaz moleküllerini uyarmak ve çoğu serbest radikal formunda olan yüklü parçacıklar üretmek için radyo frekansı veya mikrodalga enerjisi kullanılarak derin vakum altında kapalı bir odada üretilir. Serbest radikal, eşleşmemiş elektrona sahip bir atomdur ve oldukça reaktif bir türdür. Bu cihazın önerilen etki mekanizması, temel hücre bileşenleriyle (örneğin enzimler, nükleik asitler) etkileşime girebilen ve böylece mikroorganizmaların metabolizmasını bozabilen bir plazma alanı içinde serbest radikallerin üretilmesidir [12].

H_2O_2 gaz plazması, neme ve muhtelif ısıya duyarlı tıbbi cihazla uyumlu, düşük sıcaklıkta gerçekleşen bir sterilizasyon yöntemidir. Gaz plazması yönteminde, etilen oksit

sterilizasyonu gibi mesleki, çevresel ve hasta güvenliği endişesi bulunmamaktadır. Ayrıca önemli ölçüde daha kısa döngü süreleri bulunur ve daha ucuzdur. Bir vakum odası çözeltisindeki hidrojen peroksit plazma bulutu mikroorganizmalarla reaksiyona giren reaktif türler üretir. Gaz plazma, selüloz ve kağıt ürünleri gibi oldukça gözenekli emiciler ile uyumlu değildir ve sıvıları işlemek için kullanılamaz. Sıcaklık aralığı 40-55 °C ve toplam döngü süresi 28-75 dakika arasında değişir [15].

Etilen oksit (ETO) sterilizasyonu

Isıya duyarlı tıbbi cihazlar ve diğer malzemeler için ETO, en sık kullanılan sterilizasyon yöntemlerinden birisidir. Sterilizasyon işlemi için saf gaz veya bir gaz taşıyıcı ile karıştırılmış olarak kullanılır [5]. 760 mm civada kaynama noktası 10,4 °C olan renksiz bir gazdır [7].

Tıbbi cihazların temizliği için 50-60 °C gibi düşük bir sıcaklık kullanan en popüler gaz ile sterilizasyon veya kimyasal sterilizasyon yöntemidir. ETO; canlıların hücresel proteinleri, nükleik asitler, mikroorganizmalar ve sporlar için zehirli olan bir gazdır. Gaz sterilizasyonunun hacmi ve zaman döngüsü genellikle 14 saat için 10 litredir [17].

ETO sterilizasyonu için temel parametreler; gaz konsantrasyonu, bağıl nem, sıcaklık, basınç ve maruz kalma süresidir. Hastane ortamında rutin olarak sterilize edilen ürünlerin konfigürasyonu, yoğunluğu, tasarımı ve geçirgenliğindeki büyük farklılıklar nedeniyle çoğu duruma uyum sağlamak için standart döngü parametreleri oluşturulmuştur [15,23,24].

Pek çok implante edilebilir tıbbi cihaz, özellikle ilaç/polimer kaplı implantlar, kuru ısı sterilizasyonu sırasında kullanılan yüksek sıcaklığa dayanamaz ve buhar sterilizasyonunda kullanılan neme karşı hassastır. ETO gazı kullanılarak yapılan sterilizasyon işleminin yüksek oranda malzemeye nüfuz etmesi ve tıbbi ürünlerdeki tıkalı yerleri sterilize edebilmesi sayesinde tıbbi cihazlar ile ısıya veya neme duyarlı tıbbi ekipmanlar düşük sıcaklıklarda üzerlerinde zararlı etkiler olmaksızın sterilize edilebilir. ETO yüksek penetre kabiliyetine sahip ve çoğu malzemeyle yüksek uyumludur [5,9,14,15,23,25,26].

Dirençli sporları öldürmek için etkili ve verimli olan düşük sıcaklıkta kullanılır. Plastik, metal ve kauçuk malzemeleri aşındırmaz ve tıbbi cihazlar için çok büyük bir hacim/hazne kapasitesine sahiptir [17].

ETO ile sterilizasyonun dezavantajlarından biri; çok yüksek konsantrasyonda, saf gaz halindeki ETO'nun kararlı bir durumda bulunabilmesi, uçucu ve yanıcı yapısı nedeniyle çok tehlikeli olmasıdır. ETO konsantrasyonunda gaza maruz kalma tehlikesini en aza indirmek için uygun bir havalandırma ve dikkatli düzenleme gereklidir [5].

ETO sterilizasyonu ile ilgili diğer dezavantajlar ise; uzun döngü süresi, maliyetli olması, hastalar, personel ve çevre üzerindeki potansiyel tehlikeleri ve toksisitesinin yanı sıra yanıcı ve patlayıcı bir gaz olmasıdır. Karmaşıklığı, tehlikeli ve toksik potansiyeli nedeniyle, uygun şekilde tasarlanmış bir alan, gelişmiş teknoloji ve ekipman, uygulanabilir ve devam eden mühendislik kontrolleri, güvenli çalışma uygulamaları ve eğitilmiş personel gerektirir. Özellikle bu gazın 430 ppm seviyesine kadar renksiz ve kokusuz olması nedeniyle ETO'ya maruz kalınıp kalınmadığı anlaşılamadığından çalışanların korunması gerekmektedir. Ayrıca, ETO ile sterilize edilmiş tıbbi cihazların tekrar kullanılmadan önce dikkatli bir şekilde havalandırılması gerekir. Uzun olan havalandırma süresinin bitiminden önce sterilizatörü açarken operatörlerin güvenliği konusunda da endişeler bulunmaktadır. Cerrahi aletlerde toksik kalıntılar olabilir. Ayrıca, yüksek miktarda yıllık bakım, servis ve sarf malzemesi, özel oda ve güvenlik gerektirir. Çevrim süresi genellikle 14 saatten fazladır [14,17,27,28].

EPA tarafından Grup B1 (muhtemel insan kanserojeni) olarak sınıflandırıldığından, ETO'ya kontrollü mesleki maruz kalmayla ilgili son epidemiyolojik çalışmalar, çalışanlarda potansiyel kanser riskini göstermiştir. Bu nedenle ETO kullanımına çok dikkat edilmelidir. ETO'ya akut maruz kalma tahrişe (örneğin ciltte, gözlerde veya gastrointestinal veya solunum yollarında) ve merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olabilir. Sağlık tesislerinde mesleki maruziyet, hematolojik değişikliklerle ve spontan düşüklükler ve çeşitli kanserler için artan riskle ilişkilendirilmiştir. ETO, bilinen bir insan kanserojeni olarak kabul edilmektedir [13]. ETO ile sterilizasyon yönteminin etkinliği inorganik tuzlar ve organik maddeler, lümen çapı ve uzunluğu ile değiştirilebilir. Birkaç çalışma ETO'nun endoskop kanalları veya lümen test ünitelerinde kontamine edici sporları etkisizleştirmede başarısız olduğunu göstermiştir. Standart gaz giderme süresinden sonra bile ortalama 66,2 ppm olan artık ETO seviyeleri bulunmuştur. Dental piyasemenler Streptococcus mutans ile kontamine olduğunda ve ETO'ya maruz kaldığında da ETO'nun başarısızlığı gözlemlenmiştir [14].

ETO için mutlak koku algılama seviyesini bir araştırmacı 260 ppm, başka bir araştırmacı ise 700 ppm olarak bildirmiştir. Koku tanıma seviyesi ise 500 ppm'dir. İnsanlarda ETO buharı gözleri, solunum yolunu, merkezi ve periferik sinir sistemlerini, gastrointestinal sistemi, hematopoietik sistemi, üreme sistemini ve fetüsü etkiler. Koku algılama seviyesinde (≥ 260 ppm) etilen okside akut maruz kalma, göz ve üst solunum yollarında tahrişe neden olur ve merkezi ve periferik sinir sistemleri üzerinde etkisi vardır. EPA, ETO'yu olası bir kansere neden olan madde olarak kabul etmektedir [29].

ETO ile sterilizasyon yapılmadan önce 'National Institute for Occupational Safety and Health'in (NIOSH) belirlediği koruyucu önlemler alınmalıdır. Yalnızca yetkilendirilmiş kişiler ETO ile sterilizasyon işlemini gerçekleştirmelidir [24].

Ozon (O_3) sterilizasyonu

Düşük sıcaklıkta sterilizasyon işlemlerinde ozon kullanımına dayanan çok sayıda sistem önerilmiş ve üretilmiştir. O_3 , oksijen veya su varlığında oluşturulabilir, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliğini gösterir ve çevrede tehlikesiz kalıntılara (su ve oksijen) ayrılır. Düşük konsantrasyonda O_3 vejetatif bakterilere karşı aktifken, sporisidal aktivite için dayanıklı konsantrasyon gereklidir [5].

O_3 , çok sayıda kimyasal kirleticisi ve patojeni kimyasal olarak değiştirebilen ve etkisiz hale getirebilen güçlü bir oksidatif gazdır. O_3 , bir elektrik alanında oksijene (O_2) enerji verildiğinde üretilir. O_2 iki tek atomlu moleküle ayrılır. Tek atomlu oksijen molekülü daha sonra bir O_2 molekülü ile çarpışarak O_3 'ü oluşturur.

Sterilizasyon döngüsü yaklaşık 4,5 saat sürer. İlk adımda, vakum oluşturmaya, ardından cihazların nemlendirilmesini ve O_3 üretimini içerir. Sıralı bir monitör, üretilen ozon gazını ölçer. İki O_3 döngüsüne maruz kaldıktan sonra, O_3 'ü hazneden çıkarmak için havalandırma gerçekleştirilir. Sterilize edilecek tıbbi cihazlar, ozonun yüksek oksitleyici özelliğinden dolayı oksidasyona karşı dayanıklı olmalıdır. Bazı polimerler ozonla reaksiyona girebilir ve dolayısıyla bu teknikle sterilize edilemez. Ancak ETO sterilizasyonunda görüldüğü gibi ürün üzerinde toksik kalıntı bırakmaz. O_3 , H_2O_2 'ye kıyasla daha yüksek penetrasyon gücüne sahiptir ancak ETO gazına kıyasla daha az penetrasyon gücüne sahiptir [15]. Çizelge 2.3'de sterilizasyon yöntemlerinin kıyaslanması görülmektedir.

Çizelge 2.3. Sık kullanılan sterilizasyon yöntemleri, endikasyonları, mekanizmaları ve parametrelerinin kıyaslanması [15]

Yöntem	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar	Mekanizma	Parametreler	Avantajlar	Dezavantajlar
Buhar (ön vakum veya yerçekimi deplasmanı ve flaş)	Isıya dayanıklı cihazlar	Isıya ve neme duyarlı ürünler	Hücrel protein pıhtılaşması ve denatürasyonu	Ön vakum: 132 °C 4 dakika maruz kalma; 30 dakika kuruma süresi Yerçekimi deplasmanı: 121 °C 30 dakika maruz kalma 45 dakika kuruma süresi	Uygun maliyetli ve hızlıdır	Yalnızca sınırlı malzemeler. Aletle doğrudan temas gerektirir
Etilen oksit	Isıya ve neme duyarlı tıbbi cihazlar (elektrikli ekipmanlar, tek kullanımlık, vakumlu paketlenme öncesi kullanılan ürünler, lensler, kauçuk, plastik, dikişler)	Gözenekli ürünler	ETO, nükleik asitleri doğrudan bağlar ve alkile eder.	Bağıl nem: %50 –75 Sıcaklıklar: 30–60 °C Maruz Kalma Süresi: yaklaşık 2 saat Havalandırma süreleri/sıcaklıklar: 8 saat 60 °C’de, 12 saat 30 °C’de	Düşük ve basınç sıcaklık modu	Kanserojen, mutajenik, yanıcı, pahalı, yaygın olarak bulunmaz, sağlık çalışanları için risk
Hidrojen peroksit gaz plazması	Isıya ve neme duyarlı tıbbi cihazlar	Aktivasyon gerekmez İmha sorunu yoktur Koku veya tahriş sorunu yoktur Kanı pıhtılaştırmaz veya dokuları yüzeylere sabitlemez	Plazma bulutu, hücrel proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonu ile reaktif oksijen türleri oluşturur.	Sıcaklıklar 40–55 °C Toplam döngü süresi: 28 – 75 dakika.	Alçak ve basınçlı sıcaklık modalitesi Ucuz, nispeten toksik olmayan	Malzemelerle uyumluluk (pirinç, çinko, bakır ve nikel/gümüş kaplama) ve hem kozmetik hem de işlevsel hasarla ilgili endişeler Temas halinde ciddi göz hasarı
Sıvı kimyasal sterilizasyon (perasetik asit veya glutaraldehit)	Daldırılabilen ısıya duyarlı cihazlar (endoskoplar vb.)	Daldırılmayan öğeler	Hücrel bileşenlerle reaksiyon yoluyla hücrel protein denatürasyonu	Toplam daldırma. Dezenfeksiyon için: Oda sıcaklığında 12 Dakika. Sterilizasyon için: Perasetik asit: 12 dakika 50 °C ila 30 °C. Glutaraldehit: 10 saat	Ucuz, hızlı ve yaygın olarak bulunabilir	Tam zamanında kullanım. raf ömrü yok. Bakım çalışanları için sağlık riski mevcut Belirli malzemelerle uyumluluğa ve hem kozmetik hem de işlevsel hasara ilişkin endişeler mevcut Sınırlı klinik kullanım Göz ve cilt hasarı potansiyeli

Çizelge 2.3. (devam) Sık kullanılan sterilizasyon yöntemleri, endikasyonları, mekanizmaları ve parametrelerinin kıyaslanması [15]

Kuru sıcak	Susuz ürünler (bazı yeniden kullanılabilir iğneler ve beyin cerrahisi çapakları)	Isıya duyarlı ürünler	Hücrel proteinlerin oksidasyonu ve pıhtılaşması ile dıştan iç yüzeylere iletim	Sıcaklık aralığı: 30 dakika 180 °C ila 6 saat 121°F	Nemden zarar görebilecek keskin aletlerle kullanılabilir	Sıcaklık ve maruz kalma sürelerinde büyük değişkenlik gösteren uzun sterilizasyon süreci
Ozon	Isıya ve neme duyarlı tıbbi cihazlar	Lümen kısıtlamaları. Esnek endoskoplar, cam veya plastik ampuller, sıvılar veya implantlar için onaylanmamıştır	Hücrel proteinlerin oksidasyonu	Sıcaklık aralığı 30–35 °C, 4,5 saat	Ucuz, toksik olmayan ve çevre dostu.	Düşük kullanılabilirlik ve öge kısıtlaması
UV Sterilizasyon	Fiziksel temas olmadan uzun mesafeli dekontaminasyon	İmplant edilebilir cihazların UV sterilizasyonu araştırılmaktadır	Maksimum bakterisidal etki 240–280 nm	328-210 nm arasında değişen UV ışınlarını	Minimum ikincil atık oluşumu	Düşük penetrasyon gücü su ve yüzeylerin arıtılması ile sınırlama
Gama	Kuru, nemli ürünler gibi her türlü malzeme için uygun	Tüm mikroorganizmaları ve sporlarını yok etmek için kullanılan, kısa dalga boyu, yüksek güç yoğunluğu özelliklerine sahip bir iyonlaştırıcı radyasyon	DNA ve RNA üzerinde hücre ölümü ve ardından organizma ölümü	15–45 kGy arasında elektron akışı gerektirir	Yüksek penetrasyon gücüne sahip olmasıdır	Sterilizasyon yapılan malzemeye zarar verebilir ürünün rengi, çözünürlüğü ve dokusu gibi istenmeyen değişikliklere elektron ışını hızlandırıcısı/ gama ışınlayıcısı, ürün işleme, proses kontrolü ve izleme sistemi, odanın ve tüm binanın korunmasını gerektirir

2.7. Ozon (O₃)

O₃, organik moleküllerle reaksiyona giren güçlü bir oksitleyicidir ve bu nedenle bakteri, virüs ve mantar öldürücü etkilere sahiptir. Ancak doğru miktarlarda kullanılmadığında sağlık ve güvenlik üzerinde olumsuz etkileri olan toksik bir maddedir. İnsanlar için bulunan ortamda ozonun koku algılama eşiği 0,04 mg/m³'tür bu da yaklaşık ~ 0,02 ppm'ye eşittir, bu eşik insan sağlığı üzerinde etkisi olmadığı tespit edilen konsantrasyonlardır [30].

Hayvan ve insan verileri temelinde, çevre yönergeleri ve hava kalitesi standartları, 0,063 ppm'den fazla ozon maruziyetini günlük konsantrasyon için bir eşik olarak önermektedir [31].

Uluslararası kuruluşların belirlediği iç ve dış ortam ozon maruziyeti değerlerine bakıldığında; FDA, iç mekan tıbbi cihazlarının ozon çıktısının 0,05 ppm'den fazla olmamasını şart koşmaktadır. EPA, Ulusal Ortam Hava Kalitesi Standardına göre ozon için, maksimum 8 saatlik maruziyet ortalamasının 0,08 ppm dış ortam konsantrasyonunu geçmemesi gerektiğini belirtmiştir [32].

Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı "Ozon ile Yapılacak Dezenfeksiyon Sistemlerinin Ruhsatlandırılma Prosedürü"nde O_3 'ün; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda olumsuz sağlık etkilerine neden olabilecek güçlü bir oksitleyici gaz olduğu için, ortam havasında O_3 konsantrasyonunun 8 saatlik ortalamasının 0,05 ppm değerini geçmemesi gerektiğinin belirtildiği ifade edilmiştir. İnsan ve çevre sağlığının korunması açısından ana ürün ya da yan ürün olarak O_3 üreten cihaz/sistemlerin kullanılması halinde, genel halkın bulunduğu kapalı ortamlarda oluşabilecek O_3 'ün kabul edilebilir üst sınır değerinin 0,05 ppm olması gerektiği, ortamda canlı varken 0,05 ppm üzerinde ozon salınımının uygun bulunmadığı bildirilmiştir.

Bahsedilen zararlarından dolayı ve O_3 maruziyetinin insan sağlığı açısından sonuçlarının henüz kesin olmaması ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulması sebepleriyle O_3 tabanlı sistemlerin sterilizasyon amacıyla kullanılması tavsiye edilmemektedir [33].

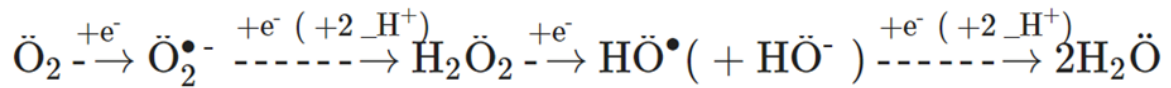
2.8. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

ROS, ortam hava kirliliği ile ilişkili olumsuz sağlık etkilerinin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Havada oksijeni tutmak, havayı dezenfekte etmek, havanın iç ve dış kirleticilere karşı korunmasını sağlamak görevleri arasındadır. ROS, doymamış hidrokarbonların O_3 ile reaksiyonu yoluyla oluşturulabilir. Atmosferik ROS ya doğrudan organik materyallerin yanmasından yayılır ya da gün içinde uçucu organik bileşikler ile O_3 ve hidroksil radikali (OH) gibi oksidanlar arasındaki fotokimyasal reaksiyonlar yoluyla oluşur. Güneş ışığı olmadan, uçucu organik bileşiklerin nitrat (NO_3) (ve kalan titre edilmemiş O_3) ile reaksiyonları, ROS oluşumunda etkilidir. ROS hem gaz hem de partikül

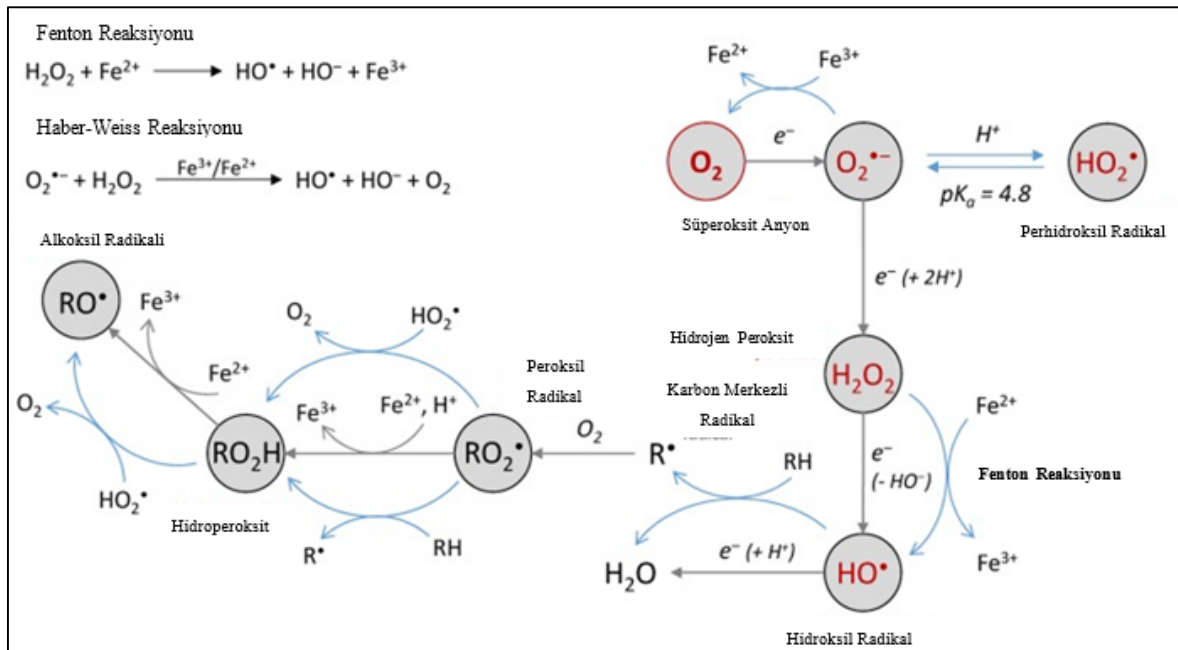
fazlarda mevcut olabilir ve fazlar arasındaki nispi dağılım oksidasyon durumuna, buhar basıncına ve partikül konsantrasyonuna bağlıdır [34].

İnsan sağlığını korumak ve toksisiteye karşı önlemler alabilmek için metal ve metal oksit nanoparçacıklarının neden olduğu ROS oluşumuyla ilgili bant aralığı, korozyon, kinetik, biyomolekül etkileşimleri, radikal türlerin oluşması ve reaksiyon mekanizmalarının etkisi hakkında önemli ölçüde daha fazla bilginin ortaya çıkarılması gerekmektedir [35].

ROS, fiziksel-kimyasal özellikleri hem termodinamik hem de kinetik açıdan iyi bilinen radikal veya moleküler türlerdir. 1-elektron indirgemenin birbirini izleyen 4 adımı sırasında moleküler oksijenden üretilirler. ROS oluşumunun kimyasal temeli; birincil radikal ve moleküler türler, moleküler oksijenin eksik indirgenmesiyle üretilir ve ayrıca substrattan türetilen ROS oluşturmak için organik bir substrat ile reaksiyona girdiği bildirilmiştir. Şekil 2.1’de formülasyonu, Şekil 2.2’de oluşumu görülmektedir [36].



Şekil 2.1. ROS formülasyonu [36]



Şekil 2.2. ROS oluşumu [36]

Oksijen molekülleri, güneş ışınlarının etkisiyle şiddetli plazmik UV radyasyonuna (254 nm dalga boyunda) maruz kalarak enerjilendirilmiş olurlar. 254 nm UV-ışığı, emici olmayan ortamın varlığında organik kirleticiler tarafından doğrudan emilir ve kabuk direncinin çıkarılmasına veya yüzey iyileştirmeye yol açar. Bu enerji ile kendi aralarında geçici bağlar oluşturan oksijen molekülleri bahse konu enerjiyi bu sayede geçici bağlarında depolar [37].

UV'nin bakteri hücreleri üzerindeki etkileri arasında DNA zincirlerindeki timin bazlarının dimerizasyonu yer alır. Bu, bakterilerin düzgün bir şekilde çoğalma yeteneğini engeller. 220–280 nm aralığındaki dalga boylarının ve birkaç milliwatts per square centimeter (mW/cm^2)'lik dozların optimum etkiye sahip olduğu bilinmektedir [38].

Radyoaktif reaksiyonlar sonucunda oluşan plazmadan güneş ışınları yayılmaktadır. Plazma radyasyon ortamı ile ilgili olarak pozitif yüklü oksijen iyonlarından (O^+) ve güneş aktivitesi ve irtifa ile değişen serbest elektronlardan oluşur [39].

ROS'un, O_3 'e göre daha aktif ve zararsız olduğu ortaya konulmuştur [40,41]. Bu nedenle çalışmada mevcutta en sık kullanılan en etkili sterilizasyon yöntemi olan ETO yerine ROS ile sterilizasyonun etkinlik araştırılması yapılmıştır.

2.9. Tetraoksijen (O_4)

Lewis tarafından 1924'te öne sürülen ve teorik olarak tahmin edilen bozulmamış O_4 'ün varlığı, nötralizasyon-re-iyonizasyon kütle spektrometresi ile elde edilen, ayrışması 10 kcal mol^{-1} mertebesinde bir bariyerin aşılmasını gerektiren $1 \mu\text{s}$ 'den daha uzun ömürlü bir gaz fazı türü olarak ispatlanmıştır. Kütle spektrometresi ile DC deşarjı tarafından uyarılan O_2 'nin fotoiyonizasyonunu içeren çalışmada, yarı kararlı O_4 için güçlü kanıtlar elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, deneysel çalışmanın sonuçlarının, teorik olarak tahmin edilen moleküllere ek olarak üçüncü bir yarı kararlı O_4 türünün, yani temel durumdaki bir O_2 molekülü ile diğer bir O_2 molekülü arasında nispeten uzun ömürlü bir kompleksin varlığı olarak yorumlandığı bildirilmiştir [42].

O_2 atomu doğal olan serbest atomik parçacık, iki atomlu O_2 , O_3 ve O_4 dahil olmak üzere dört temel formda bulunur. O_4 tipik olarak kararsız, nadir bulunan, manyetik olmayan soluk mavi bir gazdır. Spektroskopik yöntem kullanılarak moleküler oksijenin ilk deneysel çalışması,

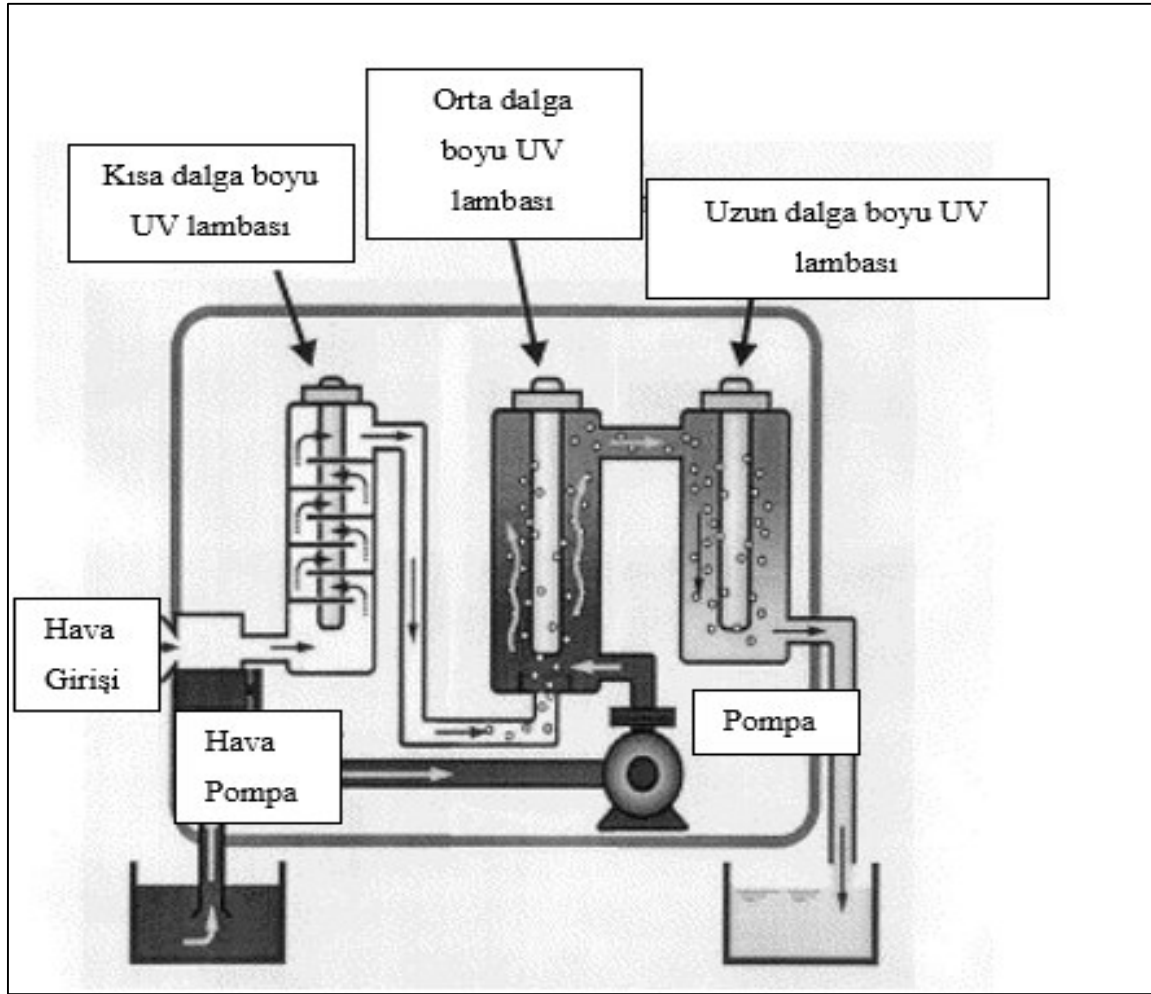
Arnold ve arkadaşlarının araştırmaları ile gerçekleştirilmiştir. O_4 molekülünün varlığını van der Waals kompleksi olarak tanımlamışlardır. Ayrıca Helm ve Walter tarafından O_4^{+} 'ya elektron transfer edildiğinde O_4 molekülünün oluşumu gözlenmiştir. Kinetik enerji salınımı ve ayrışmanın doğası, elektronik uyarılmış durum kullanılarak incelenmiştir. O_4 molekülünün yarı kararlı yapısı Cacace ve arkadaşları tarafından kütle spektroskopisi deneylerinde gözlemlenmiştir. Bevssek ve arkadaşları, bir dc deşarjında üretilen enerjik yarı kararlı bir O_4 türünün 1:1 (veya 1+1) rezonant fotoiyonizasyon spektrumunu tanımlamışlardır. Başka bir çalışmada ise Adamantides ve arkadaşları uzun süredir tahmin edilen kovalent formları, döngüsel veya fırıldak yapılar olarak tanımlamıştır [43].

Tüm sıcaklıklarda kızılötesi ve görünür spektrumlar, çarpışma kaynaklı absorpsiyon olarak atanabilen geniş bir bant gösterir. Bununla birlikte, düşük sıcaklıklarda, gaz yoğunluğunun karesine bağlı olarak entegre yoğunluklarla küçük ama ayırık özellikler ortaya çıkar. Bu özellikler, $(O_2)_2$ tipindeki bağlı durumdaki van der Waals moleküllerine atanır [44].

Moleküler momentlerin antiferromanyetik bir tarzda hizalandığı O_4 birimleri olarak bilinen dinamik olarak birleşmiş moleküllerin oluşumu gözlemlenmiştir. Yaşam süresine dayalı bir analiz O_4 birimlerinin çoğu durumda çarpışmalar sırasında geçici konfigürasyonlar olarak ortaya çıktığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, nispeten uzun süreler boyunca hayatta kalan küçük bir O_4 birimi fraksiyonu da gözlenmiştir [45].

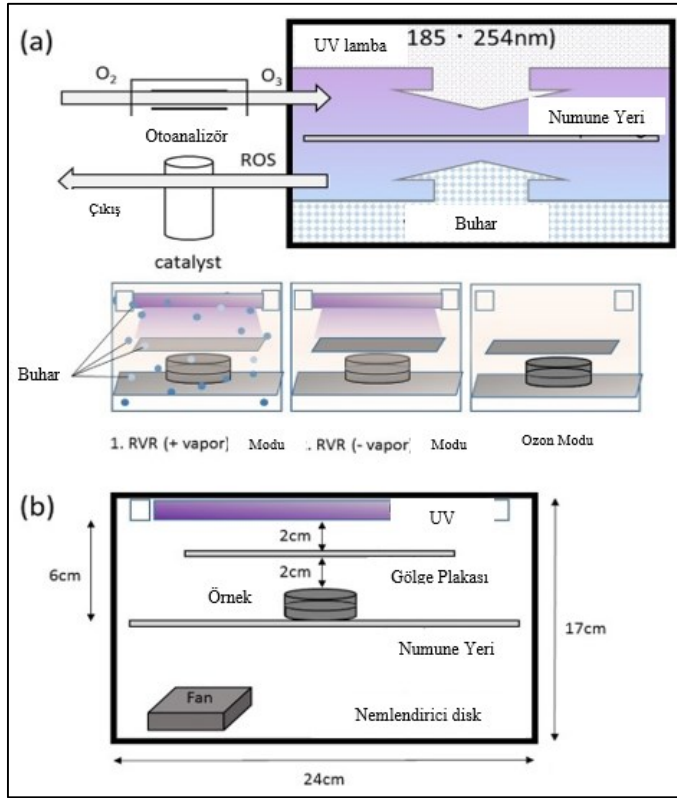
2.10. Literatür Araştırması

ROS'ların sterilizasyon işlemlerinde kullanılmasına dair geçmiş çalışmalar ele alındığında, ROS'un üretilmesi maksadıyla UV ışını üç farklı dalga boyunda kullanılmıştır. Bahse konu çalışmadaki suyun, UV ışın haznesinden geçerek temizlendiği ve sistem için tasarlanan cihazdan geçerek çıkış noktasına ulaştığında ROS'ların etkisiyle sterilizasyon işlemini tamamen gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Yeni sterilizasyon sisteminin etkinliği, sterilizasyon testinin sonuçları, alglerin ayrışması ve boyanın renginin giderilmesi ile kanıtlanmıştır [46]. Şekil 2.3'de sistemin temel yapısının görseli görülmektedir.



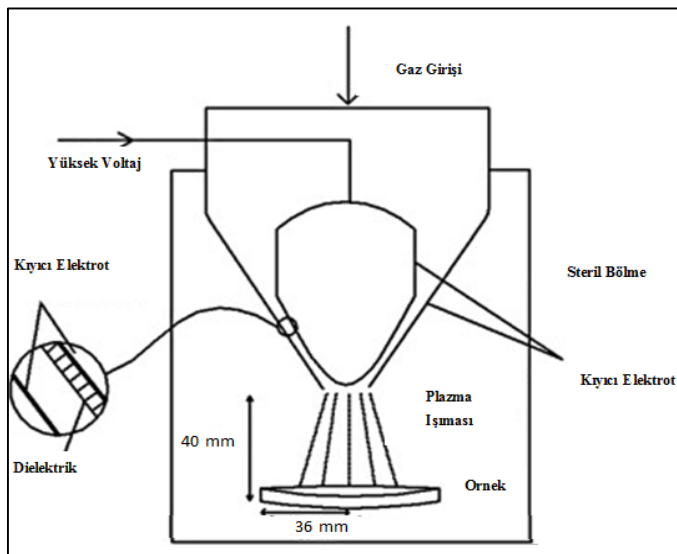
Şekil 2.3. Yeni sterilizasyon sisteminin temel yapısı [46]

Mikroorganizmanın sterilize edilmesinde etkili bir araç olarak kullanılan radikal buhar reaktörü (RVR) ile üretilen ROS, elektron spin rezonansı (ESR) kullanılarak ölçülmüş ve singlet oksijen ve hidroksil radikalleri üretebilen ve açığa çıkarılabilen sistemin etkili bir sterilizasyon yöntemi olduğu görülmüştür [47]. Reaksiyon sisteminin görseli Şekil 2.4’de görülmektedir.



Şekil 2.4. Reaksiyon sisteminin şematik görseli [47]

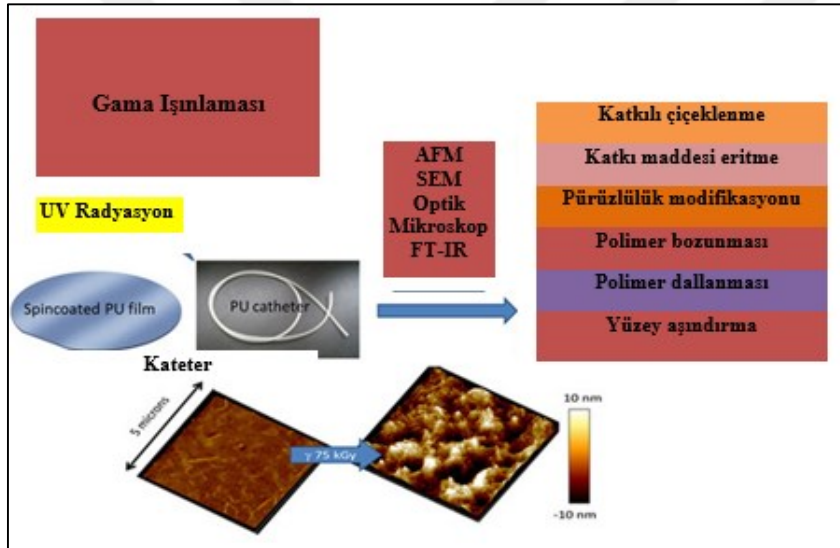
Diğer bir çalışmada araştırmacılar Dielektrik Bariyer deşarjı (DBD) kullanılarak Streptokok piyojenlerinin dezenfeksiyonunda O₂ ve CO₂ gazlarının etkisini araştırmışlardır. O₂ gazının dielektrik bariyer deşarjına etkin olduğunu ortaya çıkarmışlardır [48]. Şekil 2.5’de deney düzeneği görülmektedir.



Şekil 2.5. Deney düzeneğinin şematik diyagramı [48]

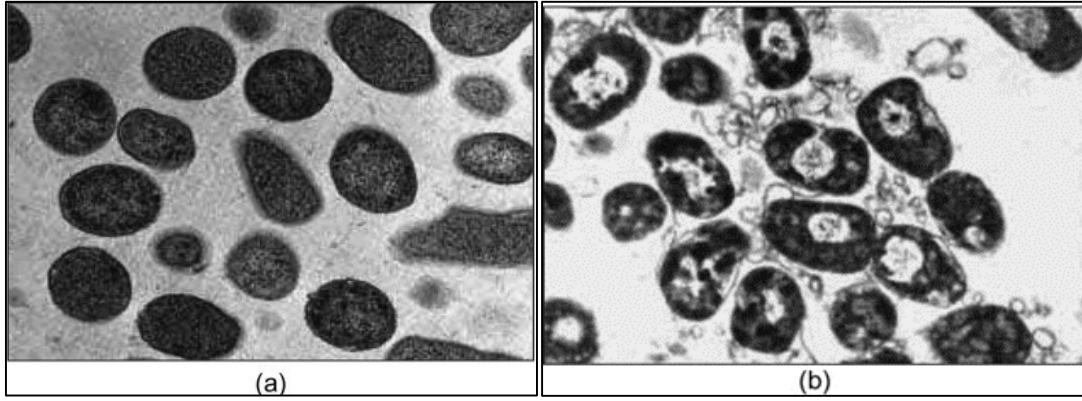
ROS türlerinden biri olan singlet oksijenin az miktarda uygulanmasının, yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara karşı direnç gösterdiği ve sonrasında bakterinin sterilize edildiği gözlemlenmiştir [49].

Tıbbi cihazların üretiminde kullanılan malzemelerin radyasyon ve oksidasyonun etkisi sonucundaki davranışının önemine dikkat çekilerek ilgili işlem süreçlerinin implantların yüzeylerine olan etkileri araştırılmış, radyasyon aracılığıyla yapılan işlemin yüzey deformasyonu ile birlikte ısı artışına da sebep olduğu, ancak oksidasyonla gerçekleştirilen işlemin büyük ölçüde olumsuzluğa neden olacak etkileri olmadığı belirlenmiştir [50]. Şekil 2.6'da çalışmanın özet grafiği görülmektedir.



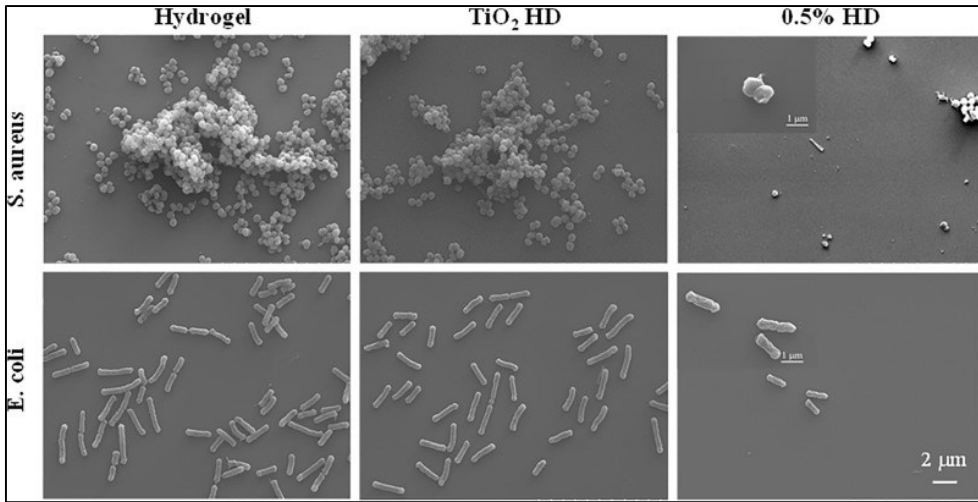
Şekil 2.6. Çalışmanın özet grafiği [50]

Diğer bir çalışmada sterilizasyonun temel unsurlarının O_2 radikalleri olduğu ortaya konulmuştur. Besinlerin oksidatif metabolizmasıyla ROS'ların üretilebileceği açıklanmış, jet konfigürasyonu ile üretilen ROS'ların patojenlere karşı savunma mekanizması oluşturduğu böylece tıbbi cihazlardaki mikroorganizmaların sterilize edilmesinde etkin olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [51]. Resim 2.1'de kontrol hücreleri ve plazma işleminden sonraki hücrelerin mikroskopik görüntüsü yer almaktadır.



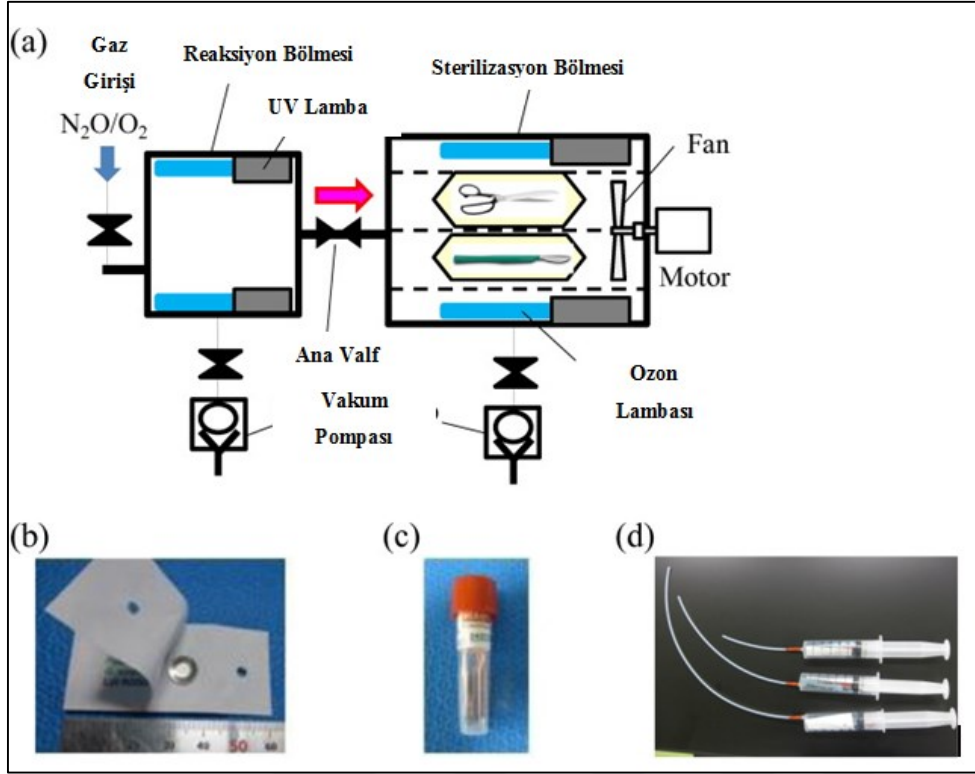
Resim 2.1. Kontrol hücreleri (a) ve 75 W'de 2 dakikalık plazma işleminden sonraki hücreler (b) [51]

Antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin sterilizasyonu ve yaraların daha kısa sürede iyileşmesi sürecinde ROS türlerinden yararlanılmıştır. Gerçekleştirilen in vivo testler sonucunda %0,5 HD'nin gram pozitif ile birlikte gram negatif bakteriye karşı da etkili olmasının yanı sıra bakterileri öldürdüğü ve yaraların iyileşme sürecini hızlandığı görülmüştür. Bunlara ek olarak organlar üzerinde toksisitenin tespit edilmediği ortaya konulmuştur [52]. Resim 2.2'de yapılan işlem sonrası yüzey morfolojileri görülmektedir.



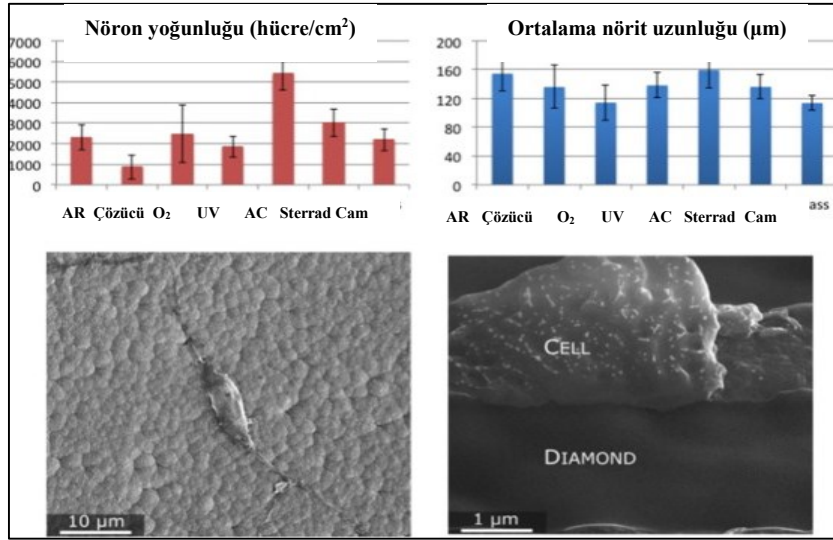
Resim 2.2. Yapılan işlem sonrası yüzey morfolojileri [52]

Çalışma ile ETO'nun; kadınlarda doğurganlık oranını azaltma, sterilizasyon haznesinden temizlenme işleminin uzun sürmesi ve toksisite gibi dezavantajları değerlendirilmiş ve singlet oksijen gibi aktif oksijen türlerinin yüksek oksidasyonu sayesinde sterilizasyon işlemlerinde kullanımı açıklanmıştır [53]. Şekil 2.7'de Sterilizasyon sistemi ve deney aparatının şematik diyagramı görülmektedir.



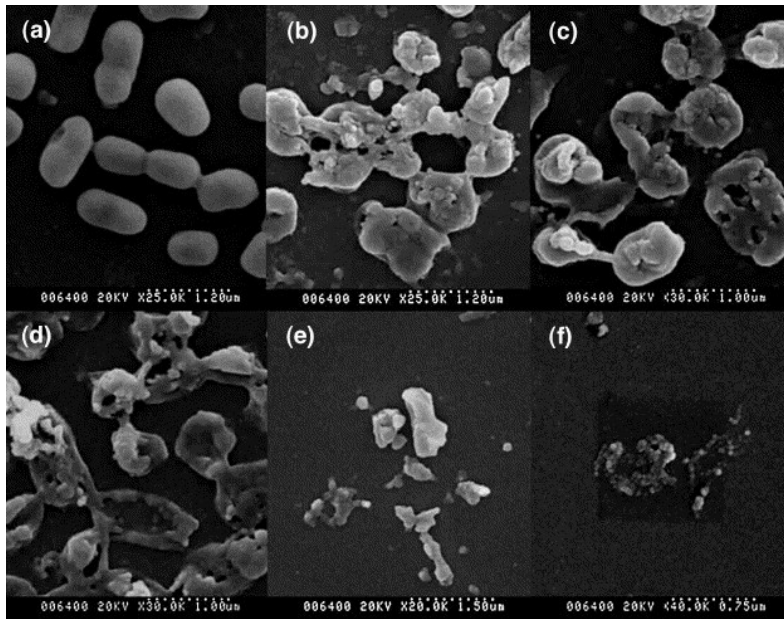
Şekil 2.7. Sterilizasyon sistemi ve deney aparatının şematik diyagramı [53]

Farklı sterilizasyon tekniklerinin (çözücü temizleme, O_2 plazma, UV ışınması, otoklav ve H_2O_2 , N) ultrananokristal elmasın yüzey kimyası, hücre tepkisi, biyoaktivitesi ve elektrokimyasal özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sterilizasyon tekniklerinin, grafit tane sınırlarının kısmen aşındırılması ve karbon oksit işlevselliklerinin oluşturulmasıyla elmas yüzeyini değiştirdiği, hidrojen peroksit gazı sterilizasyonunun fibroblast hücreleri için optimum yöntem olduğu tespit edilmiştir [54]. Bir cam lamel referansı ile karşılaştırıldığında sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş elmas numunelerinde kortikal nöron hücresi büyümesi, 48 saatlik kültürden sonra hücre yoğunluğu, ortalama nörit uzunluğu ve otoklav ile sterilize edilmiş elmasa bağlı bir nöron hücresinin Scanning electron microscope (SEM) görüntüleri Resim 2.3’de gösterilmiştir.



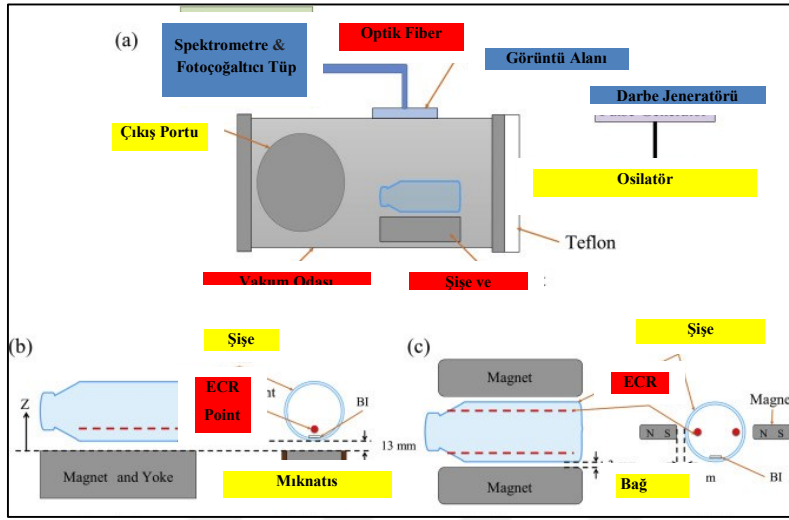
Resim 2.3. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş elmas numunelerinde kortikal nöron hücresi büyümesi (a-b), Otoklav ile sterilize edilmiş elmasa bağlı bir nöron hücresinin SEM görüntüleri (c-d) [54]

Diğer bir çalışmada, *Escherichia coli*'nin sterilizasyonu ve *Escherichia coli*'den türetilen lipopolisakarit'in eliminasyonu, atmosferik basınçta kendi tasarladıkları mikrodalga kaynaklı plazma sistemi kullanılarak incelenmiştir [55]. Resim 2.4'de işlenmemiş kontrol ve atmosferik basınçta mikrodalga kaynaklı argon plazmasına maruz bırakılan sporların SEM fotoğrafları bulunmaktadır.



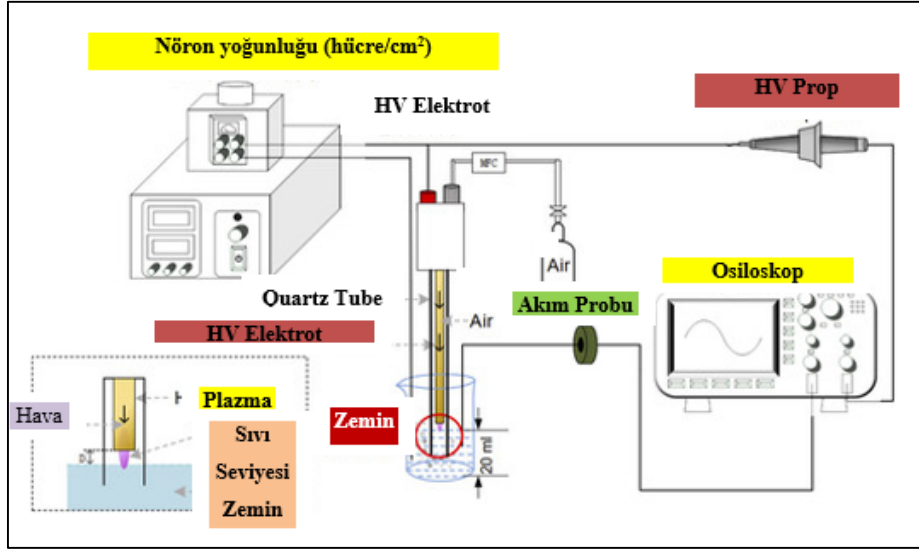
Resim 2.4. İşlenmemiş kontrol ve atmosferik basınçta mikrodalga kaynaklı argon plazmasına maruz bırakılan sporların SEM fotoğrafları [55]

Plazma yöntemiyle yapılan bir başka çalışmada, elektron siklotron rezonansı (ECR) plazmanın darbeli tahriki ile küçük şişenin içine yerleştirilmiş sonrasında ise manyetik konfigürasyon kullanılarak kumaşla kapatılmış şişenin düşük sıcaklıkta sterilizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. ECR plazma ile küçük bir şişenin sterilizasyonu araştırılmış ve şişedeki ECR noktası dışındaki konumlarda sterilizasyon doğrulanmıştır [56]. Şekil 2.8’de deney düzeneğinin şematik görseli bulunmaktadır.



Şekil 2.8. Deney düzeneğinin şematik diyagramı [56]

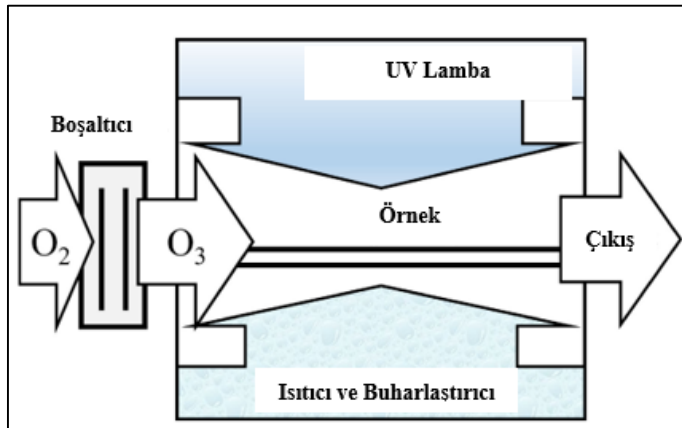
Farklı deşarj modlarında çalışma için plazma oluşumundaki farklılıklar incelenmiş ve spesifik olarak, plazmanın farklı sürüş voltajları ve gaz akış hızları için deşarj özellikleri incelenmiştir. Geliştirilen cihazın gaz-sıvı karışabilir deşarj modunda daha iyi performans gösterdiği ve bakteri zarı potansiyeli ölçülerek hücrelerin depolarizasyona uğradığı, bakterilerin ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Deşarjın yüksek seviyelerde H_2O_2 ve NO_2 içerdiği ve aktifleştirilmiş suyun mikroorganizmalarla kontamine olmuş numuneleri sterilize etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır [57]. Şekil 2.9’da sistemin şematik görseli görülmektedir.



Şekil 2.9. Sistemin şematik görseli [57]

ROS'un diş hekimliği alanında diş beyazlatma ve kompozit reçine polimerizasyonu gibi diş tedavilerinde kullanıldığı, ayrıca kök kanalının periodontal tedavisi ve sterilizasyonu için uygulandığı bildirilmiştir [58].

Katı yüzeyler üzerindeki yapışmış organik kirlilik ve yüzey işlevselleştirme için yeşil temizleme işlemlerini gerçekleştirmek amacıyla, bir radikal buhar reaktörü (RVR) kullanılarak ROS üretebilen bir sistem geliştirilmiştir. Bir organik polimer ve bir protein tarafından kirlenmiş katı yüzeylerin herhangi bir kimyasal madde olmaksızın RVR kullanılarak başarıyla temizleme işlemi gerçekleştirildiği görülmüştür [59]. Şekil 2.10'da sistemin şematik görseli görülmektedir.



Şekil 2.10. Sistemin şematik görseli [59]

Tez çalışması kapsamında yapılan literatür araştırmasında, ROS'ların sterilizasyon işlemi gerçekleştirmek için kullanıldığı fakat tıbbi cihazların sterilizasyon işlemlerinde daha önce kullanılmadığı tespit edilmiştir.





3. TASARLANAN SİSTEM

Son yıllarda atmosferik basınçlı dielektrik bariyer deşarjlı plazma jetleri (DBD) biyoloji, biyomedikal, kimyasal sentez, polimer uygulamaları ve diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Halihazırdaki kullanımı ve onkoloji alanında gerçekleştirilecek olası uygulamaları sebebiyle ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Plazma üretmek ve sürdürmek için termal, elektrik veya ışık enerjisi kullanılabilir [60-61].

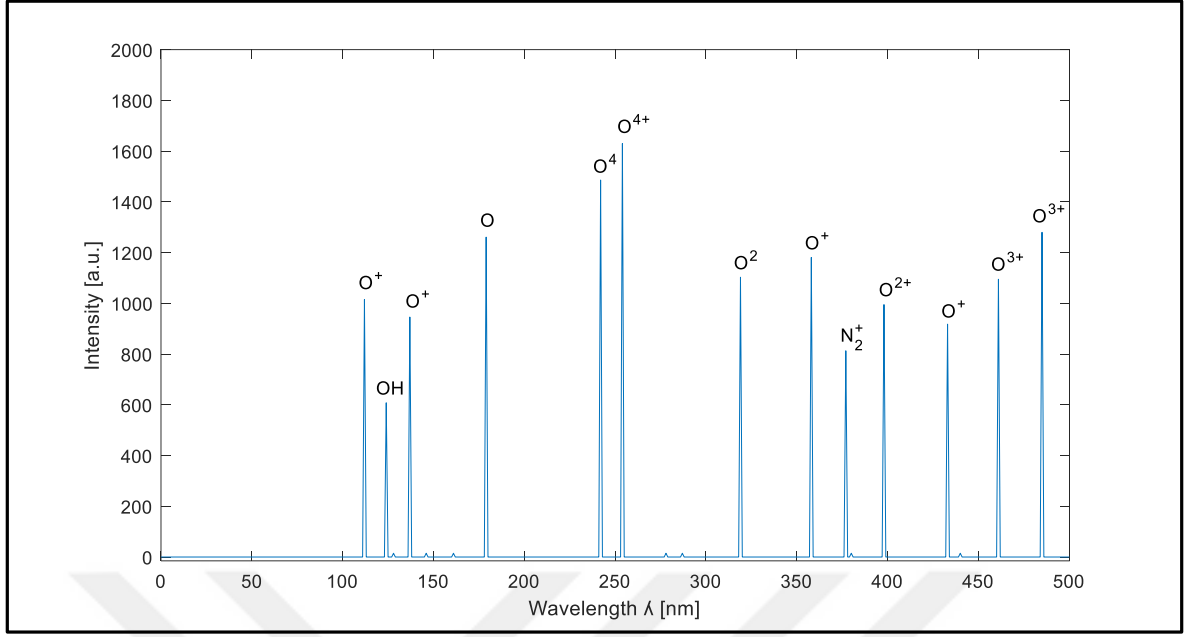
O₄ oluşumu, O₄'ün D_{2d} singlet temel durumunun sıcaklık dinamik süreci Born-Oppenheimer moleküler dinamik simülasyonları ile kalibre edilmiş bir Discrete Fourier transform (DFT) tabanlı elektronik yapı kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir [62].

O₄'ün bir takım çoklu konfigürasyonel karaktere sahip bir molekül olduğu spektroskopik bilgilerle gösterilmiştir. Kimyasal hesaplamadan önce, Kohn-Sham determinantına dayanan bir DFT yönteminin O₄ için anında elektronik yapı hesaplamaları yapmak için güvenilir bir şekilde kullanılıp kullanılamayacağı tespit edilmiştir. Hem optimize edilmiş geometriler hem de bir dizi temsili değişim-korelasyon fonksiyoneli ile elde edilen statik titreşim spektrumları üzerinde kapsamlı ve ayrıntılı bir çalışma gerçekleştirilmiştir [63-64].

Atmosferik basınçlı DBD, tek kutuplu pozitif darbeleri güç kaynağı kullanılarak plazma üretmek için tasarlanmıştır. Uygulanan voltaj ve gaz akış hızının fonksiyonu olarak üretilen plazmanın özelliklerini araştırmak için hem optik hem de elektrik teknikleri kullanılmıştır.

Spektrofotometre çıkışı sayısal hale getirilerek bilgisayar ortamına aktarılmıştır. DBD'nın 3,5 kV'da, 26,5 °C'de O₂ ile ölçülen tipik deşarj voltajı ve akım dalga formları 3 litre/dakika akış hızı ile türlerin tanımlanan ana pikleri ile birlikte kaydedilen emisyon spektrumu Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Reaktif türleri belirlemek için, 100-500 nm arasındaki geniş bir dalga boyu aralığında optik emisyon spektroskopisi ölçümleri yapılmıştır. Optik emisyon spektrumunda, OH ve N içeren türler, O₂ atomları, yarı kararlı O₂ molekülleri görülmektedir.



Şekil 3.1. Kaydedilen emisyon spektrumu

Korona deşarjları, atmosfer basıncında veya yakınında meydana gelen orta derecede düşük güçlü elektrik deşarjlarıdır. Korona bir elektrot üzerindeki küçük çaplı teller, iğneler veya keskin kenarlarla ilişkili güçlü elektrik alanları tarafından üretilir [65].

Tasarlanan sistemde, korona deşarjı oluşturmak için DBD plazma reaktörü geliştirilmiştir. Geliştirilen reaktör, silindirik yapıdadır ve alüminyumdan imal edilmiştir. Silindirin uçlarında O₂ gazının giriş-çıkış yapabilmesi için bağlantı nipelleri bulunur ve bahse konu nipellerden saf O₂ gazı uygulanmıştır. Reaktör, 8 bar basınca dayanabilecek güce sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Reaktörün içerisine, iç duvarına yapışık olacak şekilde silindirik sintilatör dielektrik materyal yerleştirilme işlemi gerçekleştirilmiştir. Materyalin iç yüzeyine ise krom elektrot malzeme gerilmesi sağlanmıştır. Böylece dielektrik materyalin her iki yüzeyi de iletken elektrotlar ile çevrelenmiştir.

İki iletken arasında yer alan yalıtkan malzeme yapısına sahip olması nedeniyle reaktör sistemi kondansatör görevi görmektedir. Kapasitörün içinde bulunan dielektrik materyalin yüzeyinde bulunan nanotüpler plazma yöntemi ile delinmiştir. Ayrıca materyalin tüm yüzeyleri özel bir nano polikristal yarı-iletken malzeme ile kaplanmıştır. Elektron geçirgenliği dielektrik materyal ile sağlanmaktadır. Materyal üzerindeki nanotüplerin sayısı, elektron geçirgenliğinin ne kadar olacağını ve sistemin çalışacağı potansiyeli belirlemiştir.

Elektrotların elektron aktivitesi, yüksek potansiyel ile indüklenmesiyle oluşturulmuştur. Bu da materyalin yüzeyinde 240-254 nm dalga boylarında plazmik UV ışını oluşumuna sebep olur.

İyon değiştirmeli kütle spektrometresinde ölçüm yapılırken test kalibrasyonu sırasında 254,4 nm dalga boyunun O_4 elde etmekte ideal dalga boyu olduğu tespit edilmiştir.

Reaktörün indüklenmesi aşamasında reaktör üzerindeki şok dalgaları elektromanyetik sıkıştırma etkisi teorisi ile oluşturulmuştur. Reaktör alternatif akım ile indüklenenmiştir. Şok dalgaları sinüzoidal indükleme potansiyelinin negatif bölgesindeki en uç (ekstreum) noktasına uygulanmıştır. Böylelikle kullanılan UV, oksijenin dış 2 orbitalinden son dış orbitaline kadar elektronları toplamak ve elektron çıkarılmasını kolaylaştırmak dolayısıyla O_4 elde etmek için kullanılmıştır.

Reaktörden geçirilen oksijen gazı, nötr oksijen molekülünden farklı özellikler göstermektedir. Bu gaz spektrofotometri cihazında test edildiğinde, 240 nm – 254 nm dalga boyu aralığındaki ışığı absorbe etmektedir. Bu dalga boyunda plazmik UV ışığı ile uyarılan O_2 molekülünden elektromanyetik sıkıştırma etkili şok dalgaları ile elektron koparılmış ve bu sayede yeni tip bir oksijen allotrop molekülü oluşturulmuştur.

Reaktör ile radyoaktif olmayan plazma üretilmiş ve bu işlem için havadan elde edilen saf oksijen kullanılarak enerjilendirilme işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylelikle manyetik sürtünme minimum seviyede tutularak işlem sırasında yüksek ısının açığa çıkması engellenmiştir. Elektrik enerjisi az miktarda kullanılarak havadan elde edilen saf oksijen enerjilendirilmiştir. Bunun dışında hiçbir kimyasal veya sarf giderine ihtiyaç duyulmamıştır.

Enerjilendirilmiş oksijen reaktörünün kapasitans değerine uygun endüktanslı yüksek gerilim trafosu seçilmiştir. Buna göre L ve C değerlerinden yola çıkarak devrenin rezonans frekansı hesaplanmıştır. Tasarlanan devre bu frekansa uygun topolojide çalıştırıldığında enerjilendirilmiş oksijen reaktörünün iletken plakaları arasında meydana gelen elektrik arkları plazmik ışığı oluşturmaktadır.

Ana mikro denetleyiciyi besleyen güç kaynağı 12 V ve 12 W, transformatör için elektronik sürücü ise 24 V ve 150 W değerlerine sahiptir. Mikrodenetleyici olarak 8-bit Midray Class PIC18F4550 I/P 8-Bit 48 MHz kullanılmıştır [66-68]. Mikrodenetleyici, sterilizasyonu

gerçekleşecek tıbbi ekipmanların YOMA'ya maruz kalma süresini ayarlamak için kullanılmıştır. Tasarlanan sistemde sıfır gerilim anahtarlamalı push flyback sürücü kullanılmıştır. Yüksek gerilim trafosunun birincil bobin sargısı 2x15'tir; sekonderde 3000 bobin sarımı vardır. Transformatörün çıkışında 50.000 V'luk bir potansiyel elde edilmiştir ve reaktörün çektiği akım miktarı yaklaşık 1 mA'dir.

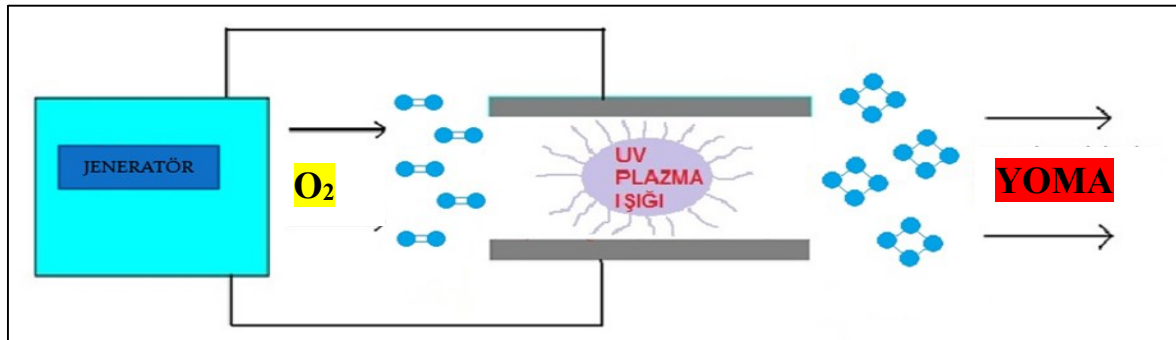
Devre topolojisi şu şekilde tasarlanmıştır: LC rezonans devresi 20 kHz, kapasitans 12,68 μ F ve indüktans 500 MHz'dir. Reaktör tasarımında Soğuk Atmosferik Plazma Korona Deşarj yöntemi kullanılmıştır. Kapasitörde kullanılan reaktörün kapasitans değeri, reaktörde kullanılan dielektrik malzemenin tasarımına bağlıdır. Dielektrik malzeme üzerinde 1 nm'den daha küçük tasarlanmış nanotüpler vardır. Ayrıca, nano-materyal özel bir nanoatomik polikristaller ile kaplanmıştır; böylece, nanomalzeme üzerindeki elektron geçişi, kapasitörün indüksiyon voltajı ile değişmektedir. Elektron geçişine bağlı olarak kapasitörün değeri de değişmektedir. Yeni nesil Soğuk Atmosferik Plazma Reaktörü, malzemenin özelliklerinden yararlanılarak tasarlanmıştır.

3.1. Önerilen Sistem Donanım

Tasarlanan sistemin blok diyagramı Şekil 3.2'de, Şekil 3.3'de ise tasarlanan sistemin şematik diyagramı bulunmaktadır.



Şekil 3.2. Donanımın blok diyagramı.

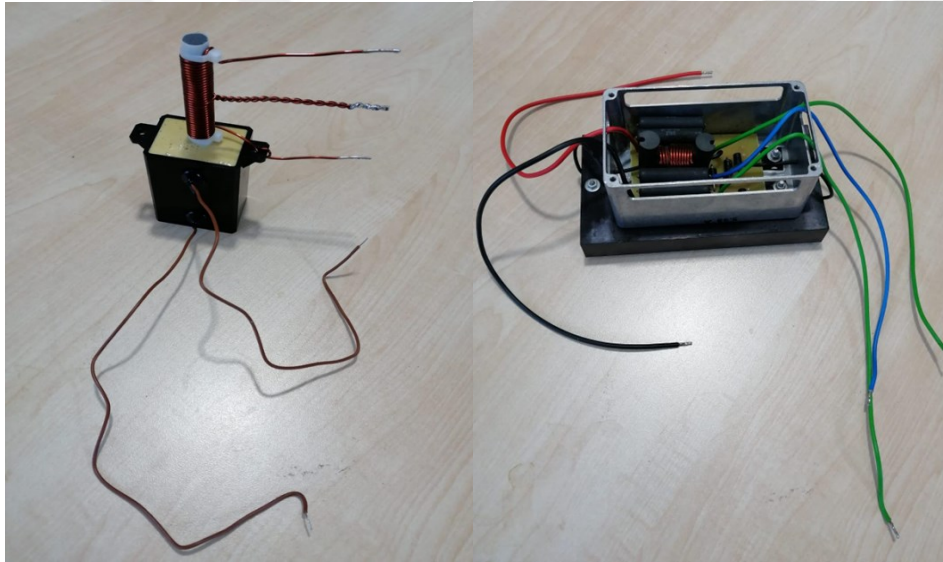


Şekil 3.3. Tasarlanan sistemin şematik görseli

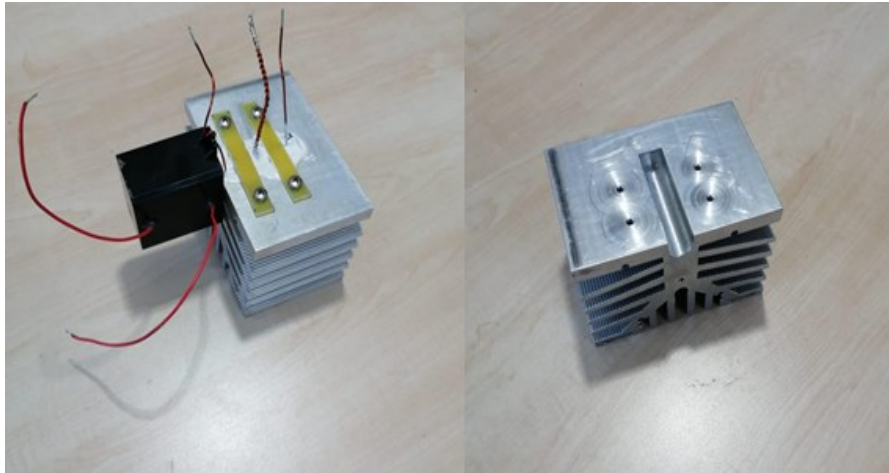
Deneyin test edilmesi sırasında kullanılan desikatörün kapağında gaz girişi ve çıkışı için iki adet delik bulunmaktadır.

Tasarlanan cihazdan gelen yeni tip oksijen molekülü allatrop hortum yardımıyla desikatöre verilirken, çıkış hortumu ile desikatör içindeki gazın atılması laboratuvar dışına verilmesi sağlanmaktadır.

Tasarlanan sisteme ait Resim 3.1’de bobin görüntüsü, Resim 3.2’de soğutucu devre, Resim 3.3’de plazma ile delinmiş cam, Resim 3.4’de tasarlanan sistemdeki dielektrik malzeme görselleri görülmektedir.



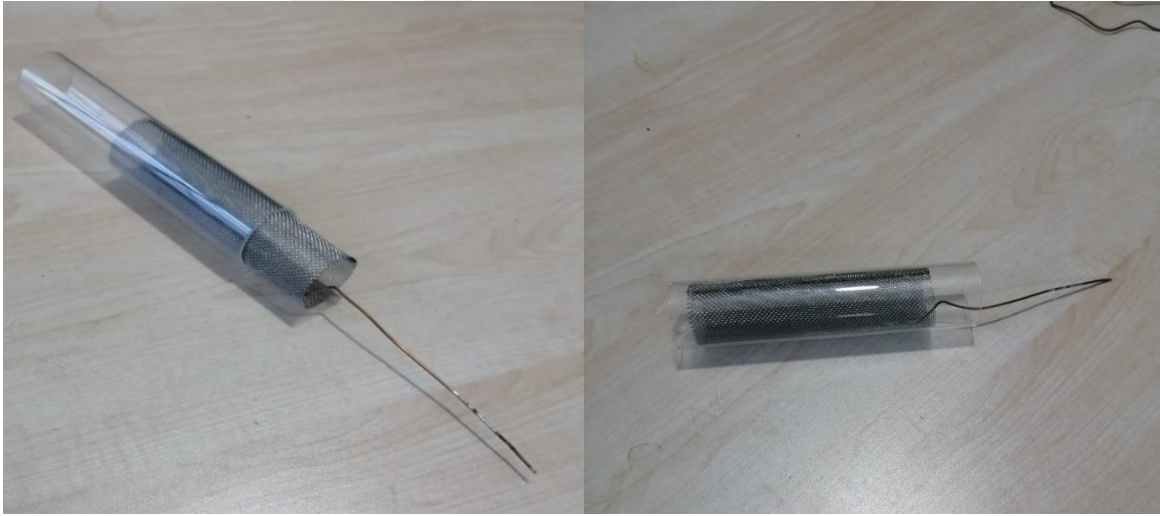
Resim 3.1. Tasarlanan devredeki bobin görüntüsü



Resim 3.2. Tasarlanan sistemdeki soğutucu devre



Resim 3.3. Plazma ile delinmiş cam



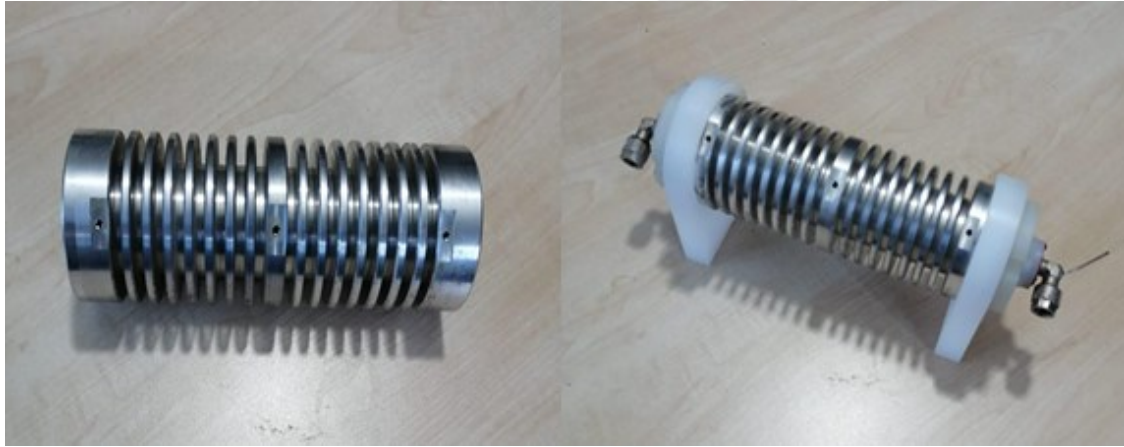
Resim 3.4. Tasarlanan sistemdeki dielektrik malzeme

Tasarlanan reaktör 6 ana bölümden oluşmaktadır;

- Dielektrik Materyal: Dış çap 30 mm, et kalınlığı 1,4 mm ve uzunluğu 1500 mm olan medikal quartz cam tüp plazma cnc ile delinmiştir. Delinen tüp plazma püskürtme yöntemi kullanılarak semikondüktör (Polikristal Sintilatör) nanomateryal ile kaplanmıştır. Önce medikal quartz boru temin edilip, daha sonra plazma cnc işlemi uygulanmış, son olarak da plazma püskürtme yapılmıştır.
- Alüminyum Reaktör: 7075 serisi alüminyum kullanılarak işlenmiştir.

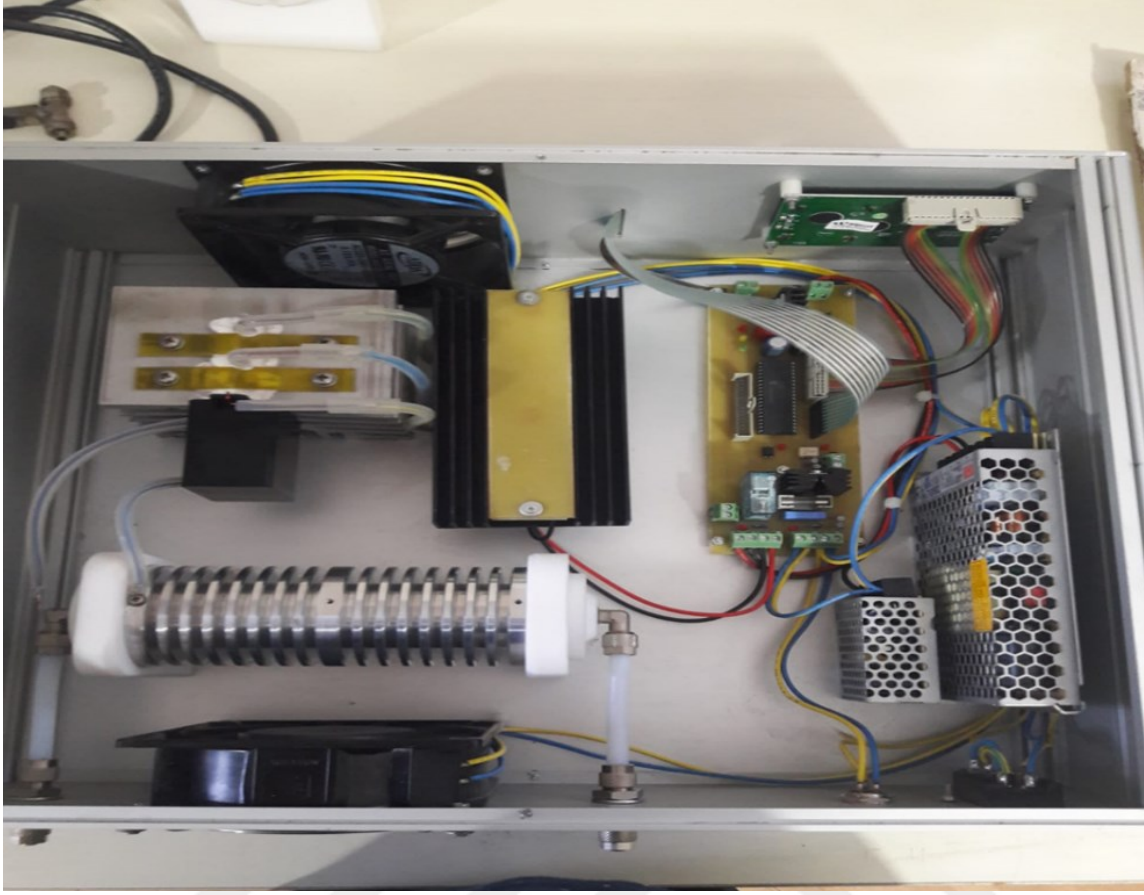
- Krom Elektrot: Saf krom malzemeden 25 mesh örgü sınıfında yapılmış materyal iç elektrot olarak kullanılmıştır. Materyal quartz cam boru içine silindirik şekilde gerilmiştir. Cam malzemenin her iki uç kısmından 0,5 cm boşluk bırakılmıştır. Elektrota 1 mm çapında kaplamasız bakır tel lehimlenmiş, bu tel dirsek rakor üzerinde açılacak delikten geçirilmiş ve bu delik lehim ile kapatılmıştır. Telin ucu ise lehim yapılabilecek bir uzunlukta kesilmiştir.
- Reaktör Ayağı: Poliamid 6 materyalden imal edilmiştir.
- Reaktör Kapağı: Poliamid 6 materyalden imal edilmiştir.
- Gaz Giriş Çıkış Bağlantıları: Gaz giriş çıkış bağlantılarında bir tarafı 3/8 konik vida diş, diğer tarafı 8x6 teflon hortuma göre somun sıkmalı bir tarafı düz ve diğer tarafı dirsek rakor kullanılmıştır.

Tasarlanan sistemdeki reaktör ve reaktörün ayaklar üzerine konulmuş hali Resim 3.5’de görülmektedir.



Resim 3.5. Tasarlanan sistemdeki reaktör ve reaktörün ayaklar üzerine konulmuş hali

Tasarlanan sistemin kutulanmış son hali ise Resim 3.6’da gösterilmektedir.



Resim 3.6. Tasarlanan sistemin kutulanmış son hali

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Yeni tasarlanan sistemin sterilizasyon etkinliğinin test edilme sürecinde; hazırlanan bütün test örneklerinin *Geobacillus stearothermophilus* ile kontaminasyonu sağlanmıştır. Sonrasında mikroorganizma varlığının sterilizasyon güvence düzeyinde olup olmadığı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bünyesindeki Farmasötik Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında ve Düzen Norwest Çevre Laboratuvarında gözlemlenmiştir.

Tasarlanan sistemin test edilmesi aşamasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde bulunan Farmasötik Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilen ilk deneyde sterilizasyon analizi, test edilecek örneklerin otoklavlama işlemi, *Geobacillus stearothermophilus* ile kontaminasyonu ve sonrasında ölçülen sterilizasyon etkinliğini tespit etme işlemi yapılmıştır.

Bahse konu sistemin sterilizasyon gerçekleştirme etkisinin doğrulama çalışmaları, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan tedarik edilen, sterilizasyon döngülerinin periyodik kontrolünde kullanılan *Geobacillus stearothermophilus* (3M Attest 1264) ETO biyolojik indikatörü ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1'de biyolojik indikatörün görseli görülmektedir.



Şekil 4.1. Deneylerde kullanılan etilen oksit biyolojik indikatörü [69].

Geobacillus stearothermophilus sporu, aerobik mikroorganizmaların ısıya en dayanıklı sporlarından biridir. Literatür incelemesi yapıldığında ısıya en dirençli bakteri olduğu tespit edilmiştir [70]. Bu mikroorganizmanın sporları, sahip oldukları ısı direnci nedeniyle sterilizasyon işlemlerinin etkinliğini değerlendirmek için biyolojik bir gösterge olarak

kullanılır. Bu nedenle deneyler gerçekleştirilirken *Geobacillus stearothermophilus* sporu tercih edilmiştir [71-73].

Sistemin güvenilirliğinin artırılması amacıyla aynı boyutlarda (2 cm^2), on dört adet farklı malzemenin, farklı zaman aralıklarındaki test sonuçlarının gözlemlenebilmesi için dörder adet aynı örnekten temin edilmiştir.

On dört farklı malzeme ise; üç tahta türü (pürüzlü, tırtıklı ve düz), kağıt havlu, karton, cerrahi maske, kumaş, plastik su şişesi kapağı, plastik şişe parçası, madeni para, çengel iğne, plastik oyuncak parçası, cam, alüminyum folyo olarak seçilmiştir. Resim 4.1’de test edilen malzemelerin petri kabına yerleştirilmiş hali görülmektedir.



Resim 4.1. Test örnekleri (pürüzlü yüzeyli tahta, tırtıklı yüzeyli tahta, düz yüzeyli tahta, kağıt havlu, karton, cerrahi maske, kumaş, plastik su şişesi kapağı, plastik şişe parçası, madeni para, çengel iğne, plastik oyuncak parçası, cam, alüminyum folyo: 2 cm^2)

Memmert marka IN75 model inkübatör ile, 10^7 cfu/ml nutrient broth medium (NBM; Difco)’da, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de hazırlanan *Geobacillus stearothermophilus* taze kültür süspansiyonu kullanılmıştır. Test örneklerinin yüzeylerinin tamamının bahse konu süspansiyon ile kontamine edilmesi sağlanmıştır. Resim 4.2’de *Geobacillus stearothermophilus* biyolojik indikatörünün etüvde $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de hazırlanan kültürü, Resim 4.3’de ise indikatör ile kontaminasyon işlemi görülmektedir.



Resim 4.2. *Geobacillus stearothermophilus* biyolojik indikatörünün hazırlanan kültürü



Resim 4.3. Biyolojik indikatör ile materyallerin bütün yüzeylerinin kontaminasyonu

Laboratuvardaki ortam koşullarının ISO/IEC 17025:2017 standardına (bağıl nem değeri $\%45 \pm 10$, sıcaklık değeri 23 ± 2 °C) uygun olacak şekilde hazırlandığı tespit edilmiştir. Deneyin gerçekleştirildiği sırada ortam bağıl nem $\%45,1$ ortam sıcaklığı $23,2$ °C olarak ölçülmüştür. Nüve marka OT 4060 model otoklavda 20 dakikada, 120 °C sıcaklık ve 1 atm basınç altında test edilecek tüm örneklerin işlem öncesi steril olması sağlanmıştır. Resim 4.4'da işlemlerin gerçekleştirildiği otoklav, Resim 4.5'de test örneklerinin desikatör içerisine yerleştirilmesi görülmektedir.

Sterilizatörün ve inkübatörün kalibrasyonu sırasında hesaplanan ölçümler, kılavuz “DKD-R 5-7 İklim Odalarının Kalibrasyonu ve Sıcaklık ve/veya Nem Kontrollü Muhafazaların

Kalibrasyonuna İlişkin Kılavuz” ilkelerinde belirtilen kalibrasyon prosedürüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.



Resim 4.4. Test örneklerinin işlem öncesi sterilizasyonunun sağlandığı Nüve marka OT 4060 model otoklav

Steril petri kabındaki on dört farklı malzemenin dörder adet test örnekleri desikatör içerisine yerleştirilmiş ve belirlenen sürelerde (15, 30, 45 ve 60 dakika) test edilmesi işlemine başlanması için hazırlık aşamaları tamamlanmıştır.



Resim 4.5. Test örneklerinin desikatör içerisine yerleştirilmesi

Tasarlanan sistemin Oxytime 7F-5 oksijen konsantratörü ile 3 litre/dakika sürekli akış saf oksijene maruz bırakılması sonucu elde edilen YOMA'nın belirlenen sürelerde (15, 30, 45 ve 60 dakika) test örneklerine nüfuz etmesi sağlanmıştır.

Resim 4.6’da Oxytime 7F-5 oksijen konsantratörü, Resim 4.7’de ise testin gerçekleşmesi sırasında test örneklerinin YOMA’ya maruz bırakıldığı sistem görülmektedir.



Resim 4.6. Oxytime 7F-5 oksijen konsantratörü



Resim 4.7. Test örneklerinin YOMA’ya maruz bırakılması

Bütün örnek malzemelerin katı besiyerine yerleştirilmesinin ardından 37 °C’de Memmert marka IN75 model inkübatör ile inkübasyonu (16-18 saat) sonrasında bakteri üremesi olup olmadığının tespit edilmesi maksadıyla ilgili örneklerin makroskopik (gözle) olarak kontrol edilmesi sağlanmıştır [74]. Resim 4.8’de YOMA’ya maruz bırakılan test örneklerinin 16-18 saat sürecek inkübasyonu öncesinde 37 °C’ye ayarlanmış etüve yerleştirilmiş hâli, Resim 4.9’da test sonuçlarının gözlemlenmesi görülmektedir.



Resim 4.8. Test örneklerinin 16-18 saat inkübasyon için yerleştirilmesi



Resim 4.9. Test sonuçlarının gözlemlenmesi

Silindir şeklinde, hacmi 18,24 (~20) dm³ olan desikatör içerisinde; pürüzlü yüzeyli tahta, tırtıklı yüzeyli tahta, düz yüzeyli tahta, kağıt havlu, karton, cerrahi maske, kumaş, plastik su şişesi kapağı, plastik şişe parçası, madeni para, çengel iğne, plastik oyuncak parçası, cam, alüminyum folyo (2cm²) olmak üzere toplam on dört farklı örneğin (14x4); *Geobacillus stearothermophilus* (10⁷ cfu/ml) taze kültür süspansiyonu ile kontamine edilmesi sonrasında 15, 30, 45 ve 60 dakika süresince YOMA gazına maruz bırakılmasıyla besiyerinde üreme olup olmasının (37 °C Etüv; 16 saat) makroskopik gözlem sonuçları Çizelge 4.1’de açıklanmıştır.

Çizelge 4.1. Test örneklerinin YOMA'ya farklı sürelerde maruz kalması sonucu görülen test sonuçları

S.N.	Örnekler	YOMA Gazına Maruziyet Süreleri			
		15 dakika	30 dakika	45 dakika	60 dakika
		Maktoskopik Sterilizasyon Sonuçları			
1.	Kağıt Havlu	+	-	-	-
2.	Karton	+	-	-	-
3.	Cerrahi Maske	+	-	-	-
4.	Kumaş	+	-	-	-
5.	Plastik Su Şişesi Kapağı	+	-	-	-
6.	Plastik Şişe Parçası	+	-	-	-
7.	Pürüzsüz Tahta	+	-	-	-
8.	Tırtıklı Yüzeyli Tahta	+	-	-	-
9.	Düz Yüzeyli Tahta	+	-	-	-
10.	Madeni Para	+	-	-	-
11.	Çengel İğne	+	-	-	-
12.	Alüminyum folyo	+	-	-	-
13.	Plastik Oyuncak Parçası	+	-	-	-
14.	Cam	+	-	-	-

Üreme var: + Üreme yok: -

Testlerden elde edilen sonuçlar ele alındığında, sterilizasyonu tamamlanan tıbbi cihazlarda bakteri üremesi durumunun kontrolü sağlanmış ve tasarlanan sistemin sporlu bakterilerle test edilmesi sonucu mikropları yok etme başarımının optimum 30 dakikada %100 sağlandığı, örneklerin üzerinde üremeye rastlanılmadığı tespit edilmiştir. Ancak 15 dakikada YOMA'nın istenilen etkiyi gösteremediği tespit edilmiştir.

Sterilize etme başarımının optimum 30 dakikada %100 olduğunun tespitinin ardından yapılan çalışmanın güvenilirliğinin artırılması maksadıyla; yeni tasarlanan sistemin sterilizasyon etkinliğinin Deney ve Kalibrasyon Laboratuvarının Yeterliliği için Genel Şartlar (TS EN ISO/IEC 17025) uluslararası standardının gerekliliklerini sağlayarak hizmet veren Düzen Norwest Çevre laboratuvarında tekrar test edilmesi sağlanmıştır. Standartta uygun olan ortam koşulları Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bünyesindeki Farmasötik

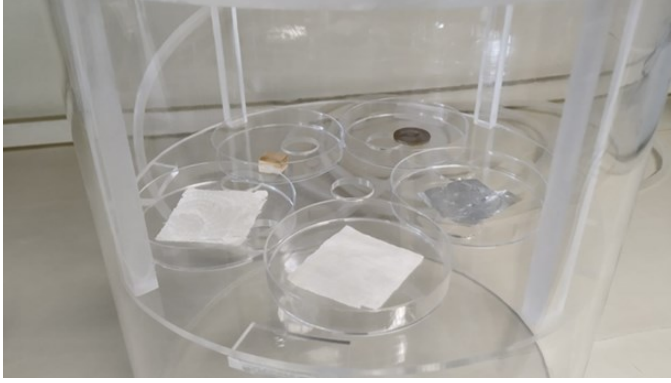
Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılan deney ile aynı olacak şekilde (bağıl nem %45,1, sıcaklık 23,2 °C) gerçekleştirilmiştir. Ayrıca seçilen aynı test örneklerinde (tahta, havlu kağıt, madeni para, alüminyum folyo, kumaş: 2 cm²), aynı biyolojik indikatör, aynı reaktör gücü ile aynı sürede yalnızca test işleminin gerçekleştiği desikatör kapasitesi yaklaşık iki katına çıkarılarak 40,69 (~40) dm³ deney tekrarlanmıştır. Resim 4.10'da akredite laboratuvarda test edilen örnekler görülmektedir.



Resim 4.10. Akredite laboratuvarda denenen test örnekleri

Öncelikle 20 dakikada boyunca, 120 °C sıcaklık ve 1 atm basınçta bütün malzemelerin otoklavda sterilize edilmesi sağlanmıştır.

Örnekleri inkübe etmek için kullanılan *Geobacillus Stearothermophilus* bakteri suşu yine bir önceki deneyle aynı olacak şekilde Gazi Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edilen *Geobacillus stearothermophilus* (3M Attest 1264) ETO biyolojik indikatöründen elde edilmiştir. Tasarlanan sistemin Oxytime 7F-5 oksijen konsantratörü ile 3 litre/dakika sürekli akış saf oksijene maruz bırakılması sonucu elde edilen YOMA'nın belirlenen sürelerde (30, 45 ve 60 dakika) test örneklerine nüfuz etmesi sağlanmıştır. Uygulamalar sonucunda herhangi bir üreme olup olmadığı tekrar test edilmiştir. Resim 4.11'de Akredite laboratuvarda test edilecek malzemelerin 40 dm³'lük sterilizasyon kabinine yerleştirilmesi görülmektedir.



Resim 4.11. Test örneklerinin sterilizasyon kabinine yerleştirilmesi

Laboratuvardan alınan sonuç raporuna göre; paralel olarak ekim yapılan plaklarda üreme görülmemiş olup, örnekleme inoküle etmek için kullanılan *Geobacillus Stearothermophilus* suşu 3M Attest 1264 biyoindikatöründen elde edilmiştir.

Örnekler öncelikle otoklavlanarak sterilize edilmiştir. İnoküle edilecek bakteri kültürünün hazırlanmasında *Geobacillus Stearothermophilus* eklenen besiyeri, spor oluşumunu sağlamak için 40 °C derecede 3 gün inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında Gram boyama ile spor oluşumu gözlenmiştir. Spor oluşumu gözlenen bakteri kültürünü yoğunluğu 0,5 McFarland'a ayarlanmış ve steril örneklerin üzerlerine 0,1 mL olacak şekilde uygulanmıştır. Uygulama sonrası her bir örnek, 100 ml Fizyolojik tuzlu su (FTS) içeren kaplara alınarak 5 dakika süreyle ultrasonik su banyosunda bekletildikten sonra vortekslenmiş, daha sonra buradan seri dilüsyonlar hazırlanarak ekimleri yapılmıştır. Resim 4.12'de ultrasonik su banyosunda bekleyen test örnekleri görülmektedir.



Resim 4.12. Ultrasonik su banyosunda bekleyen test örnekleri

YOMA'ya maruz bırakılan test örnekleri 37 °C'ye ayarlanmış etüve yerleştirilmiş ve belirlenen inkübasyon (16-18 saat) süresince beklenilmiştir. Katı besiyeri üzerine yerleştirilmiş malzemeler Resim 4.13'de görülmektedir.



Resim 4.13. Katı besiyeri üzerine yerleştirilmiş malzemeler

3 litre/dakika sürekli akış saf oksijene maruz bırakılması sonucu oluşan YOMA'nın test örneklerine nüfuz etmesi sağlanmıştır. Resim 4.14'de testin gerçekleştirilmesi için kurulan sistem görülmektedir.



Resim 4.14. Testin gerçekleştirilmesi için kurulan sistem

Test işleminin gerçekleşmesinin ardından akredite laboratuvarından alınan nihai sonuç raporu Resim 4.15 ve Resim 4.16'da, rapordan elde edilen verilerle çizilen analiz grafiği Şekil 4.2.'de görülmektedir.



DÜZEN NORWEST

ÇEVRE, GIDA VE VETERİNER SAĞLIK HİZMETLERİ EĞİTİM DANIŞMANLIK TİCARET A.Ş.

Büyükesat Mah. Kaptanpaşa Sk. No: 2 06700 G.O.P. - ANKARA

Tel: 0312 447 29 99 Faks: 0312 447 86 66 • www.duzennorwest.com.tr

ANALİZ RAPORU

ÖRNEK: YÜZEYLER ÜZERİNE O₄ GAZI UYGULAMA SONRASI ÜREME KONTROLÜ^(*) (MİKROBİYOLOJİK ANALİZ)

MÜŞTERİ BİLGİLERİ			
Rapor No : DÇ-36974	Rapor Tarihi : 09.06.2022		
Müşteri Adı : HESNA ÖZBEK ÜLKÜTAŞ ATALAY	Müşteri Adresi : ERLER MAH. DUMLUPINAR BULVARI ÇAĞLAYAN LOJMANLARI METİN TÜMER NO:21		
İlgili Kişi :	Tel/Fax : () / ()		

NUMUNE BİLGİLERİ						
Kayıt No	Ambalaj	Alındığı Tarih	Alındığı Yer	Geliş Tarihi	Analiz Tarihi	Bitiş Tarihi
DÇ-36974	ORJİNAL ÜRÜN X 1	02.06.2022	-	02.06.2022	02.06.2022	09.06.2022

YÜZEYLER ÜZERİNE O₄ GAZI UYGULAMA SONRASI ÜREME KONTROLÜ; ilgili kişi tarafından laboratuvara getirilen cihaz ve bakteri suşu ile çalışmalar yapılmıştır. Müşteri talebi üzerine özel istek numunesi olarak çalışılmıştır.

(*) Numune tanımlı müşteri beyanı esas alınarak yapılmıştır.

ÖRNEK	BİRİM	ANALİZ SONUÇLARI			
		Uygulama Yapılmayan Kontrol	30 Dakikalık Uygulama Sonrası	45 Dakikalık Uygulama Sonrası	60 Dakikalık Uygulama Sonrası
Kağıt Havlu	kob/mL	7,8 x 10 ⁴	< 1,0 x 10 ³ (*)	< 1,0 x 10 ³ (*)	5,0 x 10 ²
	Logaritmik Azalma	-	> 3,9	> 3,9	4,2
Kumaş	kob/mL	8,6 x 10 ⁴	< 1,0 x 10 ³ (*)	< 1,0 x 10 ³ (*)	5,0 x 10 ³
	Logaritmik Azalma	-	> 3,9	> 3,9	3,2
Madeni Para	kob/mL	8,0 x 10 ⁴	2,1 x 10 ⁶	2,1 x 10 ⁶	1,9 x 10 ⁶
	Logaritmik Azalma	-	0,6	0,6	0,6
Tahta	kob/mL	6,7 x 10 ⁴	1,0 x 10 ³	1,5 x 10 ⁴	2,5 x 10 ³
	Logaritmik Azalma	-	3,8	2,6	3,4
Alüminyum Folyo	kob/mL	2,0 x 10 ⁷	4,0 x 10 ³	3,0 x 10 ³	2,6 x 10 ³
	Logaritmik Azalma	-	3,7	3,8	1,9

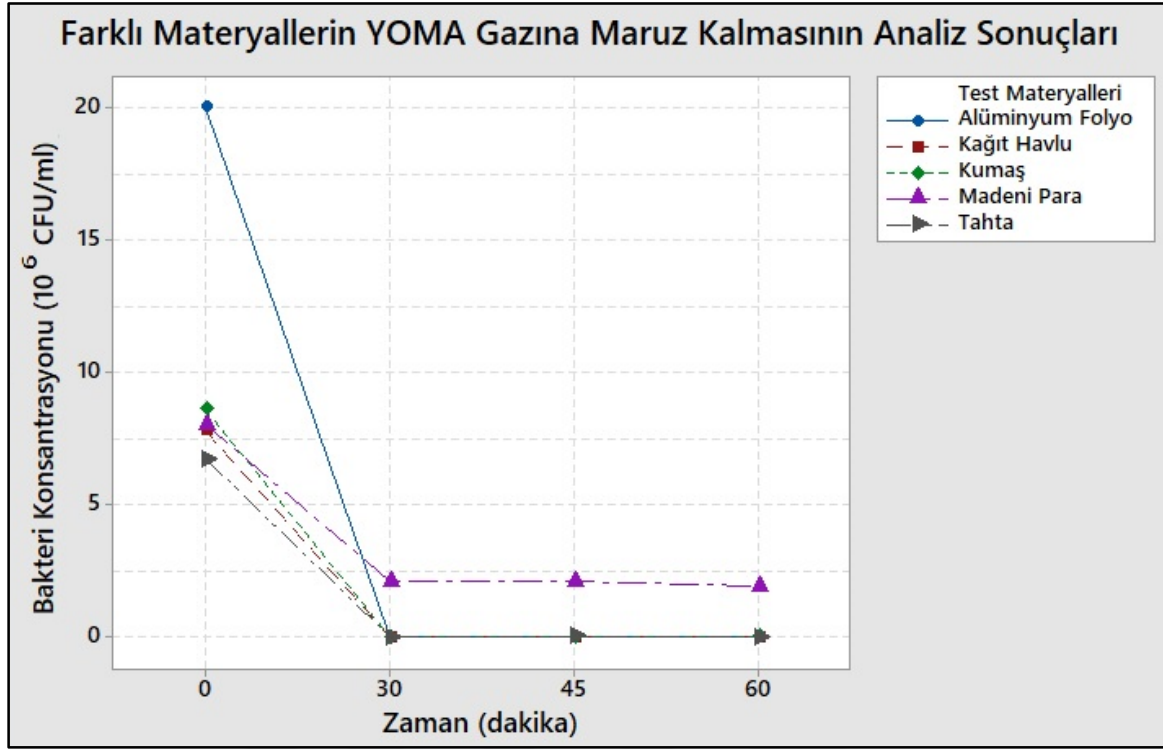
(*) Paralel olarak ekim yapılan plaklarda üreme görülmemiş olup, Dilüsyon Faktöründen gelen Metod Dedeksiyon Limitidir. Örnekler inoküle etmek için kullanılan *B. atrophaeus* suşu, müşteri tarafından temin edilen, 3M Attest 1264 biyoindikatöründen elde edilmiştir. Müşteri tarafından analizde kullanılmak için temin edilen çeşitli örnekler otoklavlanarak sterilize edilmiştir. İnoküle edilecek bakteri kültürünün hazırlanmasında, *B. atrophaeus* eklenen besiyerli, spor oluşumunu sağlamak için 40°C'de 3 gün inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrasında Gram boyama ile spor oluşumu gözlenmiştir. Spor oluşumu gözlenen bakteri kültürünün yoğunluğu 0,5 McFarland'a ayarlanmış ve steril örneklerin üzerlerine 0,1 mL olacak şekilde uygulanmıştır. Üzerine ekim yapılan örnekler cihazda 3 farklı sürede uygulamaya tabi tutulmuştur. Uygulamaya tabi tutulmayan bir seri örnek ise "Uygulama Yapılmayan Kontrol" olarak kullanılmıştır. Uygulama sonrası her bir örnek, 100 mL FTS içeren kaplara alınarak 5 dakika süreyle ultrasonik su banyosunda bekletildikten sonra vortekslenmiş, daha sonra buradan seri dilüsyonlar hazırlanarak ekimleri yapılmıştır.

Bu rapor toplam 2 sayfada

Resim 4.15. Akredite laboratuvar test sonuçları

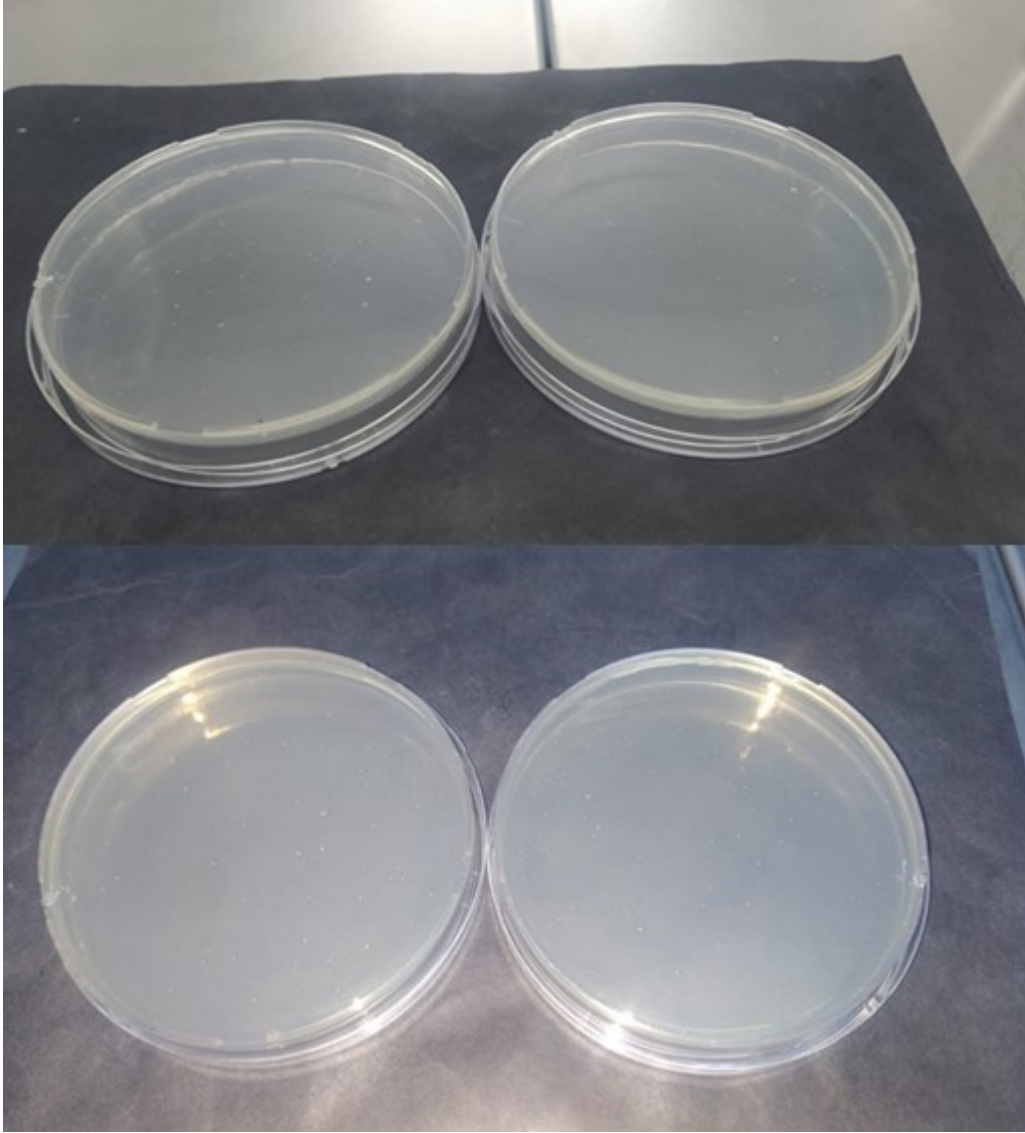
ANALİZ RAPORU		
ÖRNEK: YÜZEYLER ÜZERİNE O₄ GAZI UYGULAMA SONRASI ÜREME KONTROLÜ(*) (MİKROBİYOLOJİK ANALİZ)		
RAPOR NO: DÇ-36974		
Kullanılan Metodlar:		
Parametre	Metod	Referans
O ₄ Etkinlik Analizi	Bakteri inoküle edilen materyallerin, O ₄ gazı üreten cihazda işleme tabi tutulmasının ardından ekimi	-
NOT:	1. Analiz sonuçları laboratuvara teslim edilen, tanımlaması yukarıda yapılan numune için geçerlidir. 2. Bu rapor, laboratuvarların izni olmadan kısmi olarak çoğaltılamaz, kullanılamaz. 3. Bu analiz raporunun hiçbir bölümü tek başına veya ayrı ayrı kullanılamaz. 4. İmzasız ve kaşesiz deney raporları geçersizdir.	
Analizin Yapıldığı Yer:	Adres: Düzen Norwest Laboratuvarı, Büyükesat Mah. Kaptanpaşa Sok. No:2 Gaziosmanpaşa / ANKARA e-mail: duzennorwest@duzen.com.tr	
Taşeron Laboratuvar:	Bu testler için taşeron laboratuvar kullanılmamıştır.	
Bu rapor toplam 2 sayfadan oluşmuştur.		

Resim 4.16. Akredite laboratuvar test sonuçları



Şekil 4.2. Test sonuçlarının analiz grafiği

Testlerden elde edilen sonuçlara göre sterilize edilen tıbbi ekipman üzerinde bakteri üremesi kontrol edilmiş ve test işlemi gerçekleştirilen sistemin mikropların sterilizasyonunda mikropları yok etme konusunda başarılı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte paralel olarak ekim yapılan plaklarda belirgin üreme görülmemiştir. Ayrıca, kültürlenmiş plaklarda da bakteri üremesi gözlenmemiştir. Üremenin 30 dakika YOMA gazına maruz bırakıldığında küçük koloniler şeklinde olduğu plaklar Resim 4.17’de görülmektedir.



Resim 4.17. Üremenin küçük koloniler şeklinde olduğu plaklar

Mevcut bir sterilizasyon tekniğini optimize ettikten veya yeni bir teknik geliştirdikten sonra, metot validasyon çalışmaları yapılmalıdır. Validasyon çalışmaları, ürünün önerilen yöntemle sterilizasyon sonrası gerekli SGD elde edebildiğini belgelemelidir. Endüstriyel kurulumda, sterilizasyon doğrulaması genellikle şu şekilde değerlendirilir: (i) ürün imalatından sonra niteliksel ve niceliksel biyolojik yükün belirlenmesi; (ii) fraksiyonel işlemli sterilizasyon kullanılarak öldürme oranının belirlenmesi ve (iii) 10^{-6} SGD elde etmek için gereken sürenin belirlenmesidir. Kısmi aşamalı sterilizasyonda, ürün sabit bir sterilant dozuna maruz bırakılır, ardından dirençli mikroorganizmaların sayısı yarı logaritmik bir düzlem üzerinde grafiksel olarak rapor edilir ve ekstrapolasyon yoluyla 10^{-6} SAL elde etmek için gereken doz ve süre tahmin edilir [75].

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında mevcut tıbbi ekipmanların sterilizasyonunda kullanılan sistemlere göre daha hızlı, daha düşük sıcaklıkta sterilizasyon işlemi gerçekleştiren, çevreye ve sterilizasyonu gerçekleştiren personele zarar vermeyen, sterilizasyon yapılan ekipmanlara minimum zarar vererek ve ekipmanlarda kalıntı bırakmadan sterilizasyon işlemi gerçekleştirilmesini sağlayan ve yurt dışından satın alınan sistemlerden çok daha düşük maliyetli yerli bir sterilizasyon cihazı geliştirilmiştir.

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bünyesindeki Farmasötik Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında 20 dm³'lük desikatörde gerçekleştirilen ilk test işleminden elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş; sterilizasyonu tamamlanan tıbbi cihazlarda bakteri üremesi durumunun kontrolü sağlanmış ve tasarlanan sistemin sporlu bakterilerle test edilmesi sonucu mikropları yok etme başarımının %100 sağlandığı, örneklerin üzerinde üremeye rastlanılmadığı makroskopik (gözle) kontrol yöntemiyle tespit edilmiştir.

İkinci test işlemi, tasarlanan sistem ile gerçekleştirilen ilk test sonuçlarının güvenilirliğinin artırılması amacıyla uluslararası izlenebilirliği olan Deney ve Kalibrasyon Laboratuvarının Yeterliliği için Genel Şartlar (TS EN ISO/IEC 17025) uluslararası standardının gereklerini sağlayarak hizmet veren Düzen Norwest Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Yalnızca deney şartlarından biri (bir önceki deneyde sterilizasyon işleminin gerçekleştirildiği desikatörün hacmi iki katı (40 dm³) olan sterilizasyon kabinde) değiştirilerek gerçekleştirilen ikinci test işleminin sonuçları değerlendirildiğinde steril edilen tıbbi cihazlardaki bakteri üremesi durumu tekrar kontrol edilmiştir.

Tasarlanan sistemin sporlu bakterilerle test edilmesi sonucu mikropları yok etme başarımının SGD'deki standartları karşıladığı, malzemelerin üzerinde üremenin minimum olduğu, reaktör gücü iki katına çıkarıldığında ilk deneydeki gibi sistemin mikropları yok etme başarımının %100 olacağı düşünülmektedir. Böylelikle tasarlanan sistemin dinamik şartları olan kararlılık, doğrusalılık, doğruluk ve kesinlik hususlarının gözlemlenmesi sağlanmıştır.

Tasarladığımız sistem saatte 4 kW elektrik enerjisi tüketmekte olup sistemin sterilizasyonunu tamamlama süresi 30 dakikaya optimize edilmiştir. Bu durumda bir sterilizasyon döngüsünde toplam elektrik enerjisi tüketimi 2 kW'dır. Sistemimize en yakın çalışma prensibi olan sterilizasyon işlemini gerçekleştiren etilen oksit sterilizatör ise saatte 3 kW elektrik enerjisi tüketmekte ve tek döngüde sterilizasyon işlemini gerçekleştirme süresi ISO 14937:2009 standardına uygun üretim yapan üretici firma katalogları ve literatüre göre 6-8 saat civarındadır [76-79]. ETO tabanlı sistemin sterilizasyon işlemini tamamlandığında 18 kW elektrik enerjisi tüketilmektedir. Ayrıca sterilizasyon işlemi sırasında kullanılan ETO maliyeti de tüketilen elektrik enerjisine maliyetine eklenecektir. Bu minvalde tasarladığımız sistemin etilen oksit sterilizatörüne göre daha ekonomik olduğu saptanmıştır.

Tasarlanan sistemin sterilizasyon işlemi gerçekleştirilen tıbbi cihazlarda kalıntı bırakmaması sayesinde sterilizasyon işlemi biter bitmez sterilizasyonu yapılan tıbbi cihazlar teşhis ve tedavi amacıyla sağlık personeli tarafından kullanıma hazır olacak, sterilizasyonu gerçekleştiren cihaz ise yeni sterilizasyon döngüsü için vakit kaybetmeksizin kullanılabilir. Böylece hem zamandan tasarruf edilecek hem de aynı sürede çok daha fazla cihazın steril edilmesi sağlanacaktır. Ayrıca tasarlanan sistemin sterilizasyon işleminden sonra ETO yönteminin aksine zararlı gazın ortamdan uzaklaşmasını bekleme ihtiyacını ortadan kaldırması sayesinde maliyet açısından da etkin olduğu değerlendirilmiştir.

En önemlisi tasarlanan sistemin hâlihazırda tıbbi ekipman sterilizasyonunda sıklıkla kullanılan ETO sterilizasyon sistemlerinin bulunduğu kabinlere de kolayca entegre edilerek minimum maliyetle kullanımı yaygınlaştırılabilecektir.

Gerçekleştirilen testlerin ardından elde edilen sonuçlar doğrultusunda, tasarlanan sistemin çalışma mekanizması, kendisine en çok benzeyen ETO kullanılarak uygulanan sistemle karşılaştırılmış, tasarlanan sistemin daha etkin ve etkili olduğu saptanmıştır.

ETO'nun kanserojen, toksik, yanıcı ve patlayıcı olması, ETO ile sterilizasyon uygulaması sonucunda sterilizasyonu tamamlanan tıbbi cihazların ve ETO kabininin yaklaşık 17 saat boyunca havalandırılmasının zorunlu olması, işlem süresince doğaya zarar vermesi ve hastalarla birlikte çalışanların güvenliğini tehlikeye atabilecek olmasından dolayı ETO ile sterilizasyon yönteminin etkin olmadığı tespit edilmiştir [80,81].

Tasarladığımız sistemin, çalışma mekanizması olarak kendisine en çok benzeyen ETO sterilizasyonu ile kıyaslanması Çizelge 5.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. ETO ve YOMA ile sterilizasyonun karşılaştırılması

S.N.	YOMA ile Sterilizasyon Yöntemini Üstün Kılan Kriterler	ETO ile Sterilizasyon	YOMA ile Sterilizasyon
1	Isıya neme dayanıklı malzemelerde kullanım	Evet	Evet
2	Cerrahi aletlerde kullanım	Evet	Evet
3	Sterilizasyonu yapılan aletlere az zarar vermesi	Az	Daha az
4	Bütün mikroorganizmalara (sporlar dahil) karşı etkili olması	Evet	Evet
5	Plastik ve lümenli aletlerin sterilizasyonunda kullanılması	Evet	Evet
6	Uzun havalandırma ve sterilizasyon süresi	Evet	Hayır
7	Sağlık çalışanı, hasta ve çevre güvenliği	Hayır	Evet
8	Patlayıcı ve yanıcı ve bir gaz olması	Evet	Hayır
9	Toksik artık bırakma olasılığı	Evet	Hayır
10	Kanserojen olması	Evet	Hayır
11	Pahalı olması	Evet	Hayır
12	Sarf malzemeye ihtiyaç duyulması	Evet	Hayır

Tez kapsamında yapılan akademik çalışmalar ise, SCI’de taranan “Review of Scientific Instruments” dergisinde yayımlanan “Designing And Application Of A New Medical Instrument Sterilization System Using Reactive Oxygen Species” isimli makale, IEEE’de taranan TIPTEKNO 2022 kongresinde sunulan “Tıbbi Ekipman Sterilizasyonunda Yeni Bir Yöntem” isimli bildiri ve yine SCI’de taranan “Journal of Pharmaceutical Innovation” dergisinde yayımlanan “Using of Oxygen Species in the Sterilization of Medical Equipment and Assessment of the Test Results” başlıklı makaledir [82-84].

Tasarlanan sistemin yakın zamanda atlattığımız ve hala etkisi devam eden COVID-19 pandemisi gibi olası virütik veya bakteriyel salgınlarda yalnızca tıbbi malzeme sterilizasyonu değil ortam sterilizasyonu için de önem kazanacağı düşünülmektedir.

Bundan sonraki çalışmada tasarlanan sistemin yalnızca tıbbi ekipman sterilizasyonu ile sınırlı kalmayıp reaktör sayısı ve gücü artırılarak, hastanelerde kullanılan hepa filtreler alternatif olarak kullanılması ve hastane ortamının dezenfeksiyonunun sağlanması için geniş alan; merkezi sterilizasyon ünitesi, ameliyathane, yoğun bakım, tıbbi laboratuvarlar, hastane ortamı, hasta odaları vb. sterilizasyonunun gerçekleştirilmesi ve yapay zeka teknikleri ile sterilizasyon süreç takibi, YOMA miktarının optimizasyonu, enerji optimizasyonu, çevre optimizasyonu ve kullanım amacına uygunluğunun artırılması amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mohapatra, S. (2017). Sterilization and disinfection, *Essentials of Neuroanesthesia*, 929–944.
2. İnternet: Sağlık Bakanlığı. Web: <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR,66100/sks-hastane-surum-6-hakkinda.html#>, 2021. Son Erişim Tarihi: 14.02.2023.
3. İnternet: Türk Standardları Enstitüsü. Web: <https://intweb.tse.org.tr/Standard/Standard/StandardAra.aspx>, Son Erişim Tarihi: 14.02.2023
4. İnternet: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Web: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/T%C4%B1bbi%20Cihaz%20Y%C3%B6netmeli%C4%9Fi_91969c4b-58b3-48cb-adfb-03c2cacd5632.pdf, 2021, Son Erişim Tarihi: 16.02.2023.
5. Bharti, B., Li, H., Ren, Z., Zhu, R., Zhu, Z. (2022). Recent advances in sterilization and disinfection technology: a review, *Chemosphere*, 308, 3.
6. Gardner, M. G., Serpell, M. (2022). Disinfection, sterilization and single use, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 23(10), 571-574.
7. Amodio, E., Kuster, S. P., Garzoni, C., Zinkernagel, A. S., Sax, H. and Wolfensberger, A. (2020). Disinfecting noncritical medical equipment—effectiveness of hydrogen peroxide dry mist as an adjunctive method, *American Journal of Infection Control*, 48(8):897-902.
8. Rutala, W. A., Weber, D. J., (2019). Disinfection, sterilization, and antisepsis: an overview, *American Journal of Infection Control*, 47, A3-A9.
9. Tipnis, N. P., Burgess, D. J., (2018). Sterilization of implantable polymer-based medical devices: a review, *International Journal of Pharmaceutics*, 544, 2.
10. Feurhuber, M., Neuschwander, R., Taupitz, T., Frank, C., Hochenauer, C. and Schwarz, V., (2018). Mathematically modelling the inactivation kinetics of geobacillus stearothermophilus spores: effects of sterilization environments and temperature profiles, *Physics in Medicine*, 13, 100046.
11. Ir, D. J., Kopinga, K., (2008). Review of surface steam sterilization for validation purposes, *American Journal of Infection Control*, 36(2), 86-92.
12. İnternet: Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon (DAS) Derneği. Web: <https://www.das.org.tr/dosya/DASRehber2015.pdf>, 2015. Son Erişim Tarihi: 16.02.2023.
13. Rutala, W. A., Weber, D. J., (2021). Disinfection and sterilization in health care facilities, (2014). *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(3), 575-607.

14. Rutala, W. A., Weber, D. J., (2014). Disinfection, sterilization, and control of hospital waste, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*, 2, 3294-3309.e4.
15. Solon, G. J., Killeen, S., (2015). Decontamination and sterilization, *Surgery (Oxford)*, 33 (11) 572-578.
16. İnternet: Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon (DAS) Derneği. Web: <https://www.das.org.tr/kitaplar/DASRehber2019V10.pdf>, 2019. Son Erişim Tarihi: 16.02.2023.
17. Mübarak, M. T., Özşahin, İ. and Özşahin, Y. D., (2019). *Evaluation of sterilization methods for medical devices*, Advances in Science and Engineering Technology International Conferences, IEEE.
18. İnternet: Milli Eğitim Bakanlığı. Web: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Sterilizasyona%20Giri%C5%9F.pdf, 2012. Son Erişim Tarihi: 28.02.2022
19. İnternet: Centers for Disease Control and Prevention. Web: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/healthcare-equipment.html>, Son Erişim Tarihi: 28.02.2022
20. Teomim, D., Mader, K., Bentolila, A., Magora, A., Domb, A. J., (2001). Gamma-irradiation stability of saturated and unsaturated aliphatic polyanhydrides-ricinoleic acidbased polymers, *Biomacromolecules*, 2 (3) 1015–1022.
21. İnternet: Centers for Disease Control and Prevention. Web: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/disinfection-methods/miscellaneous.html>, Son Erişim Tarihi: 28.02.2022.
22. Jang, H., Nguyen, M., Noh, J., Cho, W. Y., Sohn, Y., Yee, K., Jung, H. and Kim, J., (2022). UV laser sterilization of bacillus atrophaeus spores on ceramic tiles, *Ceramics International*, 48(1), 1446-1450.
23. Cauwenbergha, T. V., Theys, E., Stroeykens, D., Croonenborghs, B. and Gillet, A., (2022). The effect of gamma and ethylene oxide sterilization on a selection of active pharmaceutical ingredients for ophthalmics, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(7), 2011-2017.
24. Cauwenbergha, T. V., Theys, E., Stroeykens, D., Croonenborghs, B. and Gillet, A., (2022). The effect of gamma and ethylene oxide sterilization on a selection of active pharmaceutical ingredients for ophthalmics, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 111(7), 2011-2017.
25. Shintani, H., (2017). Ethylene oxide gas sterilization of medical devices, *Biocontrol Science*, 22(1), 1-16.

26. Nagatsu, M., Terashita, F., Nonaka, H., Xu, L., Nagata, T. and Koide, Y., (2005). Effects of oxygen radicals in low-pressure surface-wave plasma on sterilization, *Applied Physics Letters*, 86 (21).
27. Moreira, A. J., Mansano, R. D., Pinto, T. D. J. A., Ruas, R., Zambon, L. D. S., Silva, M. V. and Verdonck, P. B., (2004). Sterilization by oxygen plasma”, *Applied Surface Science*, 235 (1–2) 151–155.
28. Moisan, M., Barbeau, J., Moreau, S., Pelletier, J., Tabrizian, M. and Yahia, L., (2001). Low-temperature sterilization using gas plasmas: a review of the experiments and an analysis of the inactivation mechanisms, *International Journal of Pharmaceutics*, 226, (1–2), 1-21.
29. National Research Council (US) Committee on Acute Exposure Guideline Levels. (2010). *Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals: 9*, Washington (DC): National Academies Press (US), 25032393.
30. Grignani, E., Mansi, A., Cabella, R., Castellano, P. and Tirabasso, A., (2021). Safe and effective use of ozone as air and surface disinfectant in the conjuncture of covid-19, *Gases*, 1, 19–32.
31. Aulakh, G. K., Duda, J. A. B., Soler, C. M. G., (2020). Characterization of low-dose ozone-induced murine acute lung injury, *Physiological Reports*, 1-21.
32. İnternet: U.S. Environmental Protection Agency. Web: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/ozone-generators-are-sold-air-cleaners>, Son Erişim Tarihi: 27.10.2022
33. Franke, G., Knobling, B., Brill, F. H., Becker, B., Klupp, E. M., Campos, C. B., Pfefferle, S., Lütgehetmann, M. and Knobloch, J. K., (2021). An automated room disinfection system using ozone is highly active against surrogates for sars-cov-2, *Journal of Hospital Infection*, 112, 108-113.
34. Eftekhari, A., Fortenberry, C. F., Williams, B. J., Walker, M. J., Dang, A., Annalise, P, Erçal, N. and Morrison, G. C., (2021). Continuous measurement of reactive oxygen species inside and outside of a residential house during summer, *EPA Public Access*, 31(4):1199-1216.
35. Kessler, A., Hedberg, J., Blomberg, E. and Odnevall, I., (2022) Reactive oxygen species formed by metal and metal oxide nanoparticles in physiological media-a review of reactions of importance to nanotoxicity and proposal for categorization, *Nanomaterials (Basel)*, 12(11):1922.
36. Collin, F., (2019). Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 2407.
37. Dattilo, D., Dietze, U., (2014). Efficient ozone, sulfate and ammonium free resist stripping process, *Photomask and Next Generation Lithography Mask Technology*, Volume 9256.

38. Laroussi, M., Leipold, F., (2004). Evaluation of the roles of reactive species, heat, and uv radiation in the inactivation of bacterial cells by air plasmas at atmospheric pressure, *International Journal of Mass Spectrometry*, 233(1–3).
39. Zhou, Z., Song, J., Nie, L. and Chen, X., (2016). Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy, *Chemical Society Reviews Journal*, 45(23): 6597–6626.
40. Jablonowski, H., Sousa, J. and Weltmann, K., (2018). Quantification of the ozone and singlet delta oxygen produced in gas and liquid phases by a nonthermal atmospheric plasma with relevance for medical treatment, *Scientific Reports*, 8:12195.
41. Takatsuji, Y., Ishikawa, S., Hurayama, T., (2017). Efficient sterilization using reactive oxygen species generated by a radical vapor reactor, *Process Biochemistry*, 54, 140-143.
42. Cacace, F., Petris, G., Angewandte, A. T., (2001). Experimental detection of tetraoxygen, *Chemie International*, 40(21), 3927-4105.
43. Khademzadeh, A., Vahedpour, M., and Karami, F., (2014). Prediction of tetraoxygen reaction mechanism with sulfur atom on the singlet potential energy surface, *Scientific World Journal*, Article ID 912391.
44. Long, A., C., Ewing, E. G., (1973). Spectroscopic investigation of van der waals molecules. I. the infrared and visible spectra of (O₂)₂, *The Journal of Chemical Physics*, 58, 4824.
45. Oda, T., Pasquarello, A., (2004). Noncollinear magnetism in liquid oxygen: A first-principles molecular dynamics study, *Physical Review*, 70, 134402.
46. Iwaguchi, S, Mochizai, T., Hattori, M., Takahashi, M. and Kawashima N., (2000). Instant water sterilizing system using active oxygen species, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 18(2), 113–118.
47. Takatsuji, Y, Ishikawa, S, Hurayama, T., (2017). Efficient sterilization using reactive oxygen species generated by a radical vapor reactor, *Process Biochemistry*, 54, 140-143.
48. Colagar, A, Sohbatzadeh, F, Mirzanejhad, S. and Omran, A. (2010). Sterilization of streptococcus pyogenes by afterglow dielectric barrier discharge using O₂ and CO₂ working gases, *Biochemical Engineering Journal*, 51(3), 189-193.
49. Komine, C, Tsujimoto, Y., (2013). A small amount of singlet oxygen generated via excited methylene blue by photodynamic therapy induces the sterilization of enterococcus faecalis, *Journal of Endodontics*, 39(3), 411-414.
50. Nouman, M, Saunier, J, Jubeli, E, Marliere, C. and Yagoubi, N., (2017). Impact of sterilization and oxidation processes on the additive blooming observed on the surface of polyurethane, *European Polymer Journal*, 90, 37-53.

51. Uhm, H, Cho, E, Cho, G. and Hwang, D., (2013). Influence of reactive oxygen species on the sterilization of microbes, *Current Applied Physics*, 13, 530-535.
52. Wang, J., Zhang, C., Yang, Y., Fan, A., Chi, R., Shi, J. and Zhang, X. (2019). Poly (vinyl alcohol) (PVA) hydrogel incorporated with Ag/TiO₂ for rapid sterilization by photo inspired radical oxygen species and promotion of wound healing, *Applied Surface Science*, 494, 708-720.
53. Majaranta, P., Ohnishi, Y., Matsumoto, H. and Iwamori, S. (2016). A sterilization system using ultraviolet photochemical reactions based on nitrous oxide and oxygen gases”, *Journal of Microbiological Methods*, 122, 59-63.
54. Tong, W., Tran, P. A., Turnley, A. M., Aramesh, M., Prawer, S., Brandt, M. and Fox, K., (2015). The influence of sterilization on nitrogen-included ultrananocrystalline diamond for biomedical applications, *Materials Science and Engineering:C*, 61, 324-332.
55. Park, B. J., Takatori, K., Lee, M. H., Han, D. W., Woo, Y. I., Son, H. J., Kim, J. K., Chung, K. H., Hyun, S. O. and Park, J. C., (2007). Escherichia coli sterilization and lipopolysaccharide inactivation using microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure, *Surface and Coatings Technology*, 201(9–11), 5738-5741.
56. Nishikawa, T., Abe, N., Yonesu, A. and Hayashi, N., (2018). Sterilization of small vial using electron cyclotron resonance plasma, *Vacuum*, 157, 100-104.
57. Zhang, X., Fan, R., Qi, M., (2022). Studies on a sinusoidally driven gas–liquid two-phase plasma discharge and its application to sterilization, *AIP Advances*, 12, 115218.
58. Komine, C., Uchibori, S., Tsudukibashi, O., Tsujimoto, Y., (2022). Application of reactive oxygen species in dental treatment, *Journal of Personalized Medicine*, 12(9):1531.
59. Yamasaki, R., Takatsuji, T., Morimoto, M., Sakakura, T., Matsuo, K. and Haruyama T., (2022). Green surface cleaning in a radical vapor reactor to remove organic fouling on a substrate, *The Electrochemical Society of Japan*, 18;12(9):1531.
60. Iseni, S., Zhang, S., Gessel, A. F. H., Hofmann, S., Ham, B. T. J., Reuter, S., Weltmann, K. D. and Bruggeman, P. J., (2014). Nitric oxide density distributions in the effluent of an rf argon appj: effect of gas flow rate and substrate, *New Journal of Physics*, 16.
61. Hoffmann, C., Berganza, C. and Zhangcorresponding, C., (2013). Cold atmospheric plasma: methods of production and application in dentistry and oncology, *Medical Gas Research*, 3(1):21.
62. Hanold, K. A., Continetti, R. E., (1988). Photoelectron–photofragment coincidence studies of the dissociative photodetachment of O-4, *Chemical Physics*, 239(1–3), 493-509.

63. Solis, A. R., Jolibois, F., Maron, L., (2010). Ab initio molecular dynamics studies on the ground singlet potential energy surface of the tetraoxygen molecule O₄, *Chemical Physics Letters*, 485, 16–20.
64. Wong, C. S., Mongkolnavin, R., (2016). Elements of plasma technology, *Springer Briefs in Applied Sciences and Technology*.
65. Ramkumar, M. C., Cools, P., Arunkumar, A., Geyter, N. D., Morent, R., Kumar, V., Udaykumar, S., Gopinath, P., Jaganathan, S. K. and Pandiyaraj, K. N., (2018). Polymer coatings for biocompatibility and reduced nonspecific adsorption, *Functionalised Cardiovascular Stents*, 155-198.
66. Gölcük, A, Işık, H, Güler İ. (2016). Design and construction of a microcontroller-based ventilator synchronized with pulse oximeter, *Journal of Medical Systems*, 40(7), 180.
67. Gölcük, A, Güler, İ. (2016). The use of stepper motor-controlled proportional valve for $\text{fio}(2)$ calculation in the ventilator and its control with fuzzy logic, *Journal of Medical Systems*, 41(1):1.
68. Işık, H, Saraçoğlu, E, Harmancı, H., Güler İ. (2010). Design of a cervical collar device to facilitate and accelerate implementation of first aid, *Journal of Medical Systems*, 34, 573-578.
69. İnternet: 3M. https://www.3m.com.tr/3M/tr_TR/p/d/v000057846/, Son Erişim Tarihi: 02.01.2022.
70. Watanabe, T., Furukawa, S., Hirata, J., Koyama, T., Ogihara, H. and Yamasaki, M., (2003). Inactivation of geobacillus stearothermophilus spores by high-pressure carbon dioxide treatment, *Applied and Environmental Microbiology*, 69(12):7124–7129.
71. López, M., González, I, Mazas, M., González, J., Martin, R. and Bernardo, A., (1997). Influence of recovery conditions on apparent heatresistance of bacillus stearothermophilusspores, *International Journal of Food Science and Technology*, 32, 305–311311.
72. Periago, P. A., Fernández, P. S., Ocio, M. J. and Martinez, A., (1988). Apparent thermal resistance of bacillus stearothermophilus spores recovered under anaerobic conditions, *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A.*, 206:63-67.
73. Feeherry, F. E., Munsey, D. T. and Rowley. D. B. (1987). Thermal inactivation and injury of bacillus stearothermophilus spores, *Applied and Environmental Microbiology*, 53:365-370.
74. Özalp, N., Ökte Z., and Özçelik, B., (2006). The rapid sterilization of gutta-perchacones with sodium hypochlorite and glutaraldehyde, *Journal of Endodontics*, 32(12), 1202–1204.
75. Tipnis, N. P., Burgess, D. J., (2018). Sterilization of implantable polymer-based medical devices: a review, *International Journal Of Pharmaceutics*, 544(2).

76. Lambert, B. J., Mendelson, T. A. and Craven, M. D., (2011). Radiation and ethylene oxide terminal sterilization experiences with drug eluting stent products, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 12(4).
77. İnternet: Teknomar, END ETO C 1445. Web: <http://www.teknomar.com.tr/tr/gaz/end-eto-c1445-sterilizador.asp>, Son Erişim Tarihi: 30.12.2022.
78. İnternet: Ethide Laboratories. Web: <https://ethidelabs.com/sterilization-by-ethylene-oxide-for-medical-devices/>, Son Erişim Tarihi: 30.12.2022.
79. İnternet: Zeoss Sterilizers. Web: <https://medtr.com/urunler/kategori/hastane-ve-klinik>, Son Erişim Tarihi: 30.12.2022.
80. Nakata, S., Umeshita, K., Ueyama, H. and Takashina, M., (2000). Aeration time following ethylene oxide sterilization for reusable rigid sterilization containers: concentration of gaseous ethylene oxide in containers, *Biomedical Instrumentation & Technology*, 34(2):121-4.
81. Hori, H., Yahata, K., Fujishiro, K., Yoshizumi, K., Li, D., Goto Y., Higashi T., (2002). Personal exposure level and environmental ethylene oxide gas concentration in sterilization facilities of hospitals in Japan, *Applied Occupational and Enviromental Hygiene*, 17(9):634-9.
82. Ülkütaş, H. Ö., Özçelik, B., Güler, İ., (2021). Designing and application of a new medical instrument sterilization system using reactive oxygen species, *The Review of Scientific Instruments*, 17(9):634-9.
83. Ülkütaş Atalay, H. Ö., Özçelik, B., Güler, İ., (2022). A new method of medical equipment sterilization, *2022 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)*, 22332268, Electronic ISBN:978-1-6654-5432-2.
84. Ülkütaş Atalay, H. Ö., Güler, İ., (2023). Using of Oxygen Species in the Sterilization of Medical Equipment and Assessment of the Test Results, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 11(3) 79-102





Gazili olmak ayrıcalıktır