

Yüksek Patojen Organizmalarla Çalışmak İçin Biyogüvenlik Seviyesi 3 Laboratuvar Altyapısının Kurulumu ve Çalışma Prensipleri

Establishment of Biosafety Level 3 Laboratory Infrastructure to Study with Highly Pathogen Organisms and Principles of Operation: Review

Fatıma YÜCEL,^a
Hivda ÜLBEĞİ POLAT,^a
Esin AKÇAEL,^a
Taşkın DENİZ^b

^aTÜBİTAK MAM Gen Mühendisliği ve
Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli
^bT.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık
Bakanlığı, Şap Enstitüsü Müdürlüğü,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 03.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Fatıma YÜCEL
TÜBİTAK MAM Gen Mühendisliği ve
Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli
TÜRKİYE/TURKEY
fatma.yucel@tubitak.gov.tr

ÖZET Biyogüvenlik Seviyesi 3 laboratuvarları (BSL-3), ciddi veya ölümcül hastalıklara neden olabilen, önemli boyutta ekonomik kayıba yol açan Avian influenza (kuş gribi), *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis* gibi BSL-3 sınıfı bulaşıcı materyallerin çalışıldığı veya üretildiği laboratuvarlardır. Çalışan personelin ve çalışılan ürünün ve çevrenin korunması amacıyla bulaşma riskleri optimize edilmiş ve özel olarak tasarlanmış laboratuvarlardır. BSL-3 laboratuvarlarda alınan güvenlik önlemleri, başlıca üç seviyede tanımlanabilir. *Birinci Seviye Tedbirler*: Daha çok çalışan personel ve laboratuvar alanına yönelik standart çalışma prosedürlerini kapsar. *İkinci Seviye Tedbirler*: Çalışma alanı dışındaki çevreye yönelik alınan önlemleri içerir. Laboratuvar dizaynı ve işletim uygulamaları bu kapsamdadır. *Üçüncü Seviye Tedbirler*: Bu iki tedbir dışındaki diğer özel tedbirleri kapsar. Alınan tedbirlerde standart çalışma prosedürleri, güvenli ekipman kullanımı ve tesisin tasarımı ana bileşenlerdir. Bu derlemede yüksek patojen organizmalarla güvenli çalışabilmek için gerekli olan biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarı ve biyogüvenlik seviye 3 hayvan laboratuvarı (ABSL-3) altyapısının kurulmasına yönelik çalışmalar, bu laboratuvarların kurulumunda ve teknik özelliklerin belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar, ekipman ve laboratuvar cihazlarının seçimi, BSL-3 laboratuvarı için gerekli eğitimler, laboratuvarın çalışma kurallarını anlatan Standart operasyon prosedürlerinin (SOP) hazırlanması, risk ve acil eylem planları anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz; kuş gribi; donanım güvenliği; güvenlik

ABSTRACT Biosafety Level-3 (BSL-3) labs are specially designed to study or produce the BSL-3 class contagious materials, like Avian influenza, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis*, which all cause serious or fatal diseases and very substantial economic loss. These labs are optimized to protect personnel working in the laboratories, materials and environment against the risks of contamination. Safety precautions can be defined at three levels: The primary barriers: Mostly include precautions such as standard operational procedures for staff and laboratory area. Secondary barriers: Include precautions for the outer side of the working area. Tertiary barriers: Include "Special Precautions" which are not included in the first and second levels. The main components of these precautions are the standard operational procedures, safe use of equipment and the design criteria of the facility. In this review, the establishment of infrastructural properties of BSL-3 labs and biosafety level-3 animal labs (ABSL-3) which are essential to work safely with the pathogenic organisms; the critical points while determining the technical setup specifications of such laboratories, selection of materials and instruments for the laboratories, necessary trainings to work in a BSL-3 type lab, rules to prepare the standard operational procedures (SOP) of the laboratories, risk analyses and emergency action plans are discussed.

Key Words: Tuberculosis; influenza in birds; equipment safety; safety

Turkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(1):120-36

Biyogüvenlik, biyolojik materyallerle gerçekleştirilen araştırmalarda, laboratuvar kaynaklı enfeksiyonları kontrol altına almak, oluşabilecek potansiyel tehlikeleri ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek

mek için laboratuvar alt yapı, tasarım, donanım, uygulama ve tekniklerin oluşturulması olarak tanımlanmaktadır.¹ Biyogüvenliğin amacı; çalışanın kendisini, beraber çalıştığı kişileri, çevreyi ve toplumu olası biyolojik (patojen ve genetiği değiştirilmiş organizmalar) zararlardan korumaktır.²

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) biyogüvenlik açısından mikroorganizmaları dört risk grubuna ayırmıştır. Gruplandırma yapılırken mikroorganizmanın konakçı varlığı ve özellikleri, patojenitesi, enfeksiyon dozu, bulaş yolu, toplum sağlığına etkileri, korunma ve tedavisinin bulunup bulunmadığı gibi kriterler göz önüne alınmıştır. Çalışılacak biyolojik ajan ve materyallere göre laboratuvar tasarım ihtiyaçlarında farklılıklar olabilir. Araştırma amaçlı kullanılan enfektif patojenler ile ilgili olarak CDC, BMML, NIH ve WHO'nun yayınladığı Laboratuvar Biyogüvenlik Klavuzlarında dört farklı biyogüvenlik laboratuvar seviye tipi belirlenmiştir. Biyogüvenlik seviye 1 (BSL-1) ve seviye 2 (BSL-2) "Temel Laboratuvarlar"dır. Biyogüvenlik seviye 3 (BSL-3) "Tecrit Laboratuvarı", biyogüvenlik seviye 4 (BSL-4) ise "Maksimum Tecrit Laboratuvarı" olarak adlandırılır. Biyogüvenlik seviyesi 1 laboratuvarı; hayvanlarda ya da insanlarda hastalığa neden olma ihtimali çok düşük olan mikroorganizmalarla (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, vb) yapılan çalışmalarda kullanılır. Biyogüvenlik seviyesi 2 laboratuvarı; hayvan ya da insan hastalığına neden olabilecek ama laboratuvar personeli, toplum, evcil hayvanlar ve çevre için ciddi bir tehlike oluşturması muhtemel olmayan *Salmonella*, *Toksoplazma*, *Staphylococcus aureus*, gibi ajanlarla yapılan çalışmalarda kullanılır. Biyogüvenlik seviyesi 3 laboratuvarı; hem yüksek hacim veya konsantrasyonda risk grubu 2 mikroorganizmalar ile, hem de insan ve hayvanlar için tehlike oluşturan yüksek düzeyde riskli, aerosol formunda yayılabilen patojenlerle (*Avian influenza*, *Mycobacterium tuberculosis*, *HIV*, *HBV*, *Varicella zoster*, *Bacillus anthracis*, vb.) sistemli, kontrollü ve güvenli olarak çalışmaların yürütülmesine olanak sağlayan, oluşabilecek risklerin ortaya çıkması durumunda, zararların kontrol altında tutulması için alınacak önlemleri kapsayan alt yapı sistemleridir. Biyogüvenlik seviyesi 4 laboratuvarı ise hayvan ve insanlarda aéro-

soller ya da bilinmeyen geçiş yolları ile ciddi hastalıklara neden olabilen bir bireyden doğrudan ya da dolaylı olarak kolayca geçebilen, etkili tedavi ve koruyucu önlemleri minimal olan ajanlarla (Marburg- Ebola, Dang, Hemorajik ateş virüsleri) yapılan çalışmalarda kullanılır.^{3,4}

Bu derleme yazısında yüksek patojen organizmalarla güvenli çalışabilmek için gerekli olan BSL-3 laboratuvarı, enfeksiyon hastalıkları için gerekli ABSL-3 altyapısının kurulmasına yönelik çalışmalar, bu laboratuvarların kuruluşu için teknik özelliklerin belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar, ekipman ve laboratuvar cihazlarının seçimi, BSL-3 laboratuvarı için gerekli eğitimler, laboratuvarın çalışma kurallarını anlatan standart operasyon prosedürlerinin (SOP) (hazırlanması, risk, acil eylem planları, laboratuvar ve destek personeline güvenlik bilincini yüksek düzeyde tutmak için sürekli ve uygulamalı eğitim programlarının kapsamı sunulacaktır. Ayrıca özel donanım gerektiren bu laboratuvarın uluslararası düzeyde uygunluğunu belgeleyebilmek için biyogüvenlik uzmanı tarafından tescil ve sertifikalandırılması ve laboratuvarın sistematik olarak yıllık denetimlerinde dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

Bu tip laboratuvarların WHO'nun belirlediği kurallar çerçevesinde, çalışılan materyali, çalışanı ve çevreyi koruyucu özelliklerde kurulması, bu konuda uzman kişi veya kurumlar tarafından projelendirilmesi, imalatlarının yapılması, denetlenmesi ve işletilmesi önem arz etmektedir.

Ülkemizde araştırma veya üretim amaçlı yapılan ve yapılacak BSL-3, BSL-4 gibi biyogüvenlik seviyesi yüksek kritik laboratuvarların; proje onayı, sertifikasyonu ve rutin denetimleri için bir otorite bulunmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde bu çalışmalar merkezi otoriteler tarafından izlenmekte ve kontrol edilmektedir.

BSL-3 LABORATUVAR TASARIMI

BSL-3 laboratuvarları, çalışma koşulları ve altyapısal olarak, BSL-1 ve BSL-2 laboratuvarlarından önemli farklılıklara sahiptir. BSL-3'lerde yapılan çalışmaların yüksek güvenlik koşullarında ve tüm

detayları planlanmış olarak yürütülmesi zorunludur. BSL-3 laboratuvar tasarımı; uluslararası biyogüvenlik standartları, risk ve maliyet ilişkileri gözönüne alınarak tasarımının optimize edilmesini gerektirir.⁵

Uluslararası standartlara uygun bir tasarım için, risklerin belirlenmesi, optimize çözümlerin üretilmesi, proje tasarımı (mimari-inşaat, mekanik ve elektrik) ve hazırlanan projelerin onaylarının alınması gereklidir.

Projenin başarısı ilk basamaktan itibaren farklı disiplinlerden (Biyogüvenlik Uzmanı, Sağlık Bilimleri, Mühendislik Bilimleri, vb.) uzmanların ortak çalışmasını gerektirmektedir. Genel tasarım prensibi en riskli alandan itibaren güvenlik tedbirlerinin kademeli olarak uygulanması ile olası saçılmaları belirli alanlarda sınırlandıracak bariyerlerin ("Shell in a Shell" prensibi ile) oluşturulmasıdır. Laboratuvar alanlarında hiçbir saçılım olmaması için sonsuz sayıda kademelendirme gerekir. Bu pratik açıdan mümkün olmadığı için, BSL-3 laboratuvar tasarımında enfeksiyona neden olabilecek kritik dozların ortamda bulunmaması için projelendirme yapılır. İmalatın tamamlanması sonrası laboratuvar rutin çalışmalara açılmadan önce; test-devreye alma (comissioning), doğrulama çalışmaları (validation) ve sertifikasyon (certification) çalışmaları yapılmalıdır.⁵

Yapılan çalışmalar; *TS EN 12128, Centers For Disease Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL), United States Department of Agriculture (USDA), TS 11605 EN ISO 14644 Temiz Odalar ve Bu Odalarda Birlikte Kontrol Edilen Ortamlar*, vb. standartlara uygun olarak yürütülmelidir.

BSL-3 laboratuvar tasarımı genel olarak; havalandırma (HVAC; Heating, Ventilation and Air Conditioning) sistemi, egzost filtrasyon sistemi, vakum ve gaz sistemleri, yangın sistemi, kontrollü personel geçiş sistemi, kirli ve temiz malzeme yönetim sistemi, biyogüvenlik kabinleri, atık dekontaminasyon sistemi, çift kapılı otoklav ve varsa hayvan izolatör sistemleri gibi yapıları kapsamaktadır. Oluşturulacak güvenlik kademelerinin başa-

rısı sistem elemanlarının (inşai detaylar, otomasyon, HVAC sistemi, vb.) birbiri ile ilişkisinin başa-rısına dayanır.

BSL-3 laboratuvar tasarımında dikkat edilmesi gerekli hususların bir kısmı aşağıda anlatılmıştır.

GENEL ÖZELLİKLER

1. BSL-3 laboratuvarı yapımı; tasarım ve projelendirme aşamasından başlayarak, test ve devreye alma süreçlerinin tümünde sertifikalı bir biyogüvenlik uzmanının denetiminde olmalıdır.

2. Tüm laboratuvarlar yürütülecek çalışmalara özel olarak tasarlanır. Oda büyüklükleri ve cihaz yerleşimleri BSL-3 laboratuvarları için kritik öneme sahiptir.⁶

3. İnsan hataları, yetersiz laboratuvar teknikleri, cihazların yanlış kullanımı laboratuvar kazalarının, yaralanmaların ve iş kaynaklı enfeksiyonların ana nedenleridir.⁷

4. BSL-3 laboratuvarı personelin ortak kullandığı alanlar ve koridorlardan uzak olmalıdır.⁸

5. Laboratuvar hava akışlarını etkileyerek basınç dengelerini bozabilecek (asansör, dış kapılar, sıcaklık değişimlerinin olduğu ve yüksek rüzgâr alan cepheler) alanlara kurulmamalıdır.⁶

6. BSL-3 laboratuvar alanlarında ofis bulundurulmamalı, yiyecek ve içecek içeri sokulmamalıdır.⁹

7. Bulunulan bölge deprem bölgesi ise uzun laboratuvar cihazları (örneğin biyogüvenlik kabinleri, otoklav, derin dondurucular, vb.) Richter ölçeğine göre 7,0 şiddetindeki depreme dayanacak şekilde sismik sabitleme yapılmış olmalıdır.⁹

8. Laboratuvar; bakım, onarım, işletme ve yıllık doğrulama (validation) çalışmalarının kolayca yapılabilmesine olanak sağlayacak şekilde tasarlanmış olmalıdır. Hava akış kontrol cihazları (VAV: variable air volume, CAV: constant air volume), mümkünse asma tavan arasında bırakılmamalı ve oluşturulacak kontrollü bir alana planlanmalıdır.

9. Laboratuvarda kullanılan büyük cihazların, laboratuvar alanlarının, HVAC sistemi ve egzost filtre sisteminin dekontaminasyonu için tedbir alınmış olmalıdır.^{8,10,11}

10. Laboratuvar personeli için konfor şartları düşünülmeli ve ısı hesapları yapılmış olmalıdır. Konfor alt sıcaklığı genellikle 20 °C (68 °F) olarak bildirilmiştir.¹²

11. Bazı durumlarda BMBL kılavuzlarında zorunlu olarak bildirilmemiş, çevre güvenliğinin artırılmasına yönelik konuların (egzost havası HEPA filtrasyonu, sıvı atık dekontaminasyonu, personel üst değişim odalarında duş bulunması) gözönüne alınması gerekli olabilir.⁶

ANTRE (GİRİŞ)

■ Laboratuvara giriş antreden ve iki kapı ile olmalıdır. Kapılar interlok sistemine sahip ve kendi kendine kapanır özellikte olmalıdır. Acil durumlarda kapı kontrol sistemi el ile devre dışı bırakılabilmelidir.⁸

■ Antre temiz kıyafet giyim alanı olarak değerlendirildiğinde ayrı bir havalandırma sistemi olmalı, arıza durumunda BSL-3 ile diğer alanlar arasında hava bariyeri oluşturmalıdır.⁹

■ Antrede yeterli miktarda temiz laboratuvar kıyafet stoklanabilmeli, kayıt defteri ve kirli kıyafet biriktirme dolabını alacak alan bulunmalıdır.⁹

■ Antrede haberleşme (telefon veya intercom) sistemi olmalıdır.⁹

■ Giriş kapısı yanında bir panoda biyogüvenlik uyarı işareti, girmeye yetkili personel listesi ve giriş çıkış kuralları, laboratuvar sorumlularının isim ve telefonları yazılı olmalıdır.⁸

ZEMİNLER

■ Zemin kaplamaları su geçirmez, eksiz veya kaynaklı olarak imal edilmiş olmalıdır.⁸

■ Duvar birleşimleri yuvarlatılmış olmalıdır.⁹

■ Zeminlerde kolay temizlenebilir, dezenfeksiyon amaçlı kullanılacak kimyasallara dayanıklı (vinil veya cam fiber takviyeli epoksi) kaymaz ve pürüzsüz kaplamalar kullanılmalıdır.⁸

DUVAR VE TAVANLAR

■ Duvar ve tavanlar genel olarak iyi imalat uygulamaları (cGMP: Current Good Manufacturing Practices) ve temiz alan (clean room) teknolojisine

uygun, tercihen yıkanabilir ve dezenfeksiyon kimyasallarına dayanıklı olmalıdır.^{8,9}

■ Duvar ve tavan geçişleri, esneme ve çekme problemi olmayan malzemeler ile izole edilmelidir.¹³

■ Malzeme transferlerinin mobil arabalar ile yapılması durumunda özellikle köşe ve koridorlarda duvar yüzeyleri çarpmaya karşı bariyer veya uygun yöntemlerle korunmalıdır.⁹

■ Malzeme transferleri için malzeme kapıları (pass-box) kullanılmalıdır.⁹

■ Tavan yüksekliğinin biyogüvenlik kabinleri ve bunların egzost bağlantılarının (rigid & thimble) montajına müsaade edecek yükseklikte olması gereklidir.⁸

KAPI VE PENCERELER

■ Kapılar kilitlenebilir, kapı otomatikleri yardımıyla kendiliğinden kapanabilir olmalıdır.⁸

■ Antre ve koridor bağlantı kapı altları haşere kontrolüne uygun olmalıdır.¹⁴

■ Laboratuvar iç kapıları hava akımları için zeminden yaklaşık 3/4" (~20 mm) mesafesi bulunmalıdır.¹⁵

■ Kapılar derin dondurucu vb. büyük cihazların geçebileceği şekilde ölçülendirilmelidir.⁶

■ Laboratuvarda mümkün olan her odada doğal aydınlatma düşünülmeli, pencereler sızdırmaz, kolay temizlenebilir olmalı, dış ortama açılan pencere kanatları olmamalıdır.^{8,16}

DUŞLAR

■ Personel girişlerine duş konulması durumunda, personel hareketlerinin ve kirli laboratuvar kıyafetlerinin, temiz kıyafetleri ve personel koruma ekipmanlarını (PPE: Personal Protective Equipment) kontamine etmesini engelleyecek tedbirler alınmalıdır.⁹

■ Laboratuvar oda çıkışlarına yakın bir noktada lavabo ve göz duşu olmalıdır. Laboratuvar alanında acil boy duşu öngörülmüşse kolay ulaşılabilecek bir noktaya konulmalıdır.⁸

TESİSATLAR

■ Laboratuvar alanına giren tüm tesisatlar yüzeye dik olarak geçmeli ve sızdırmazlık için kullanılan conta zamanla çekme yaparak açılmayan silikon veya latex conta olmalıdır.¹³

■ Laboratuvar alanını besleyen; gaz, buhar, su tesisatlarının ana kesme vanaları laboratuvar dışında olmalı ve ulaşımı kolay olmalıdır.¹⁷

■ BSL-3 laboratuvarına giren tüm tesisatlar mümkünse diğer laboratuvarlardan ayrı olmalı, bu sağlanamadığı durumlarda tesisatlara geri akış önleyici cihaz montajları yapılmalıdır.¹³

■ Laboratuvar alanında ihtiyaç duyulan proses gazlarının laboratuvar dışında oluşturulacak bir transfer tesisatı yardımı ile içeri alınması önerilmektedir.¹⁴

■ Merkezi vakum hatları ve protatif vakum pompası emiş hattı, sıvı dezenfektan kapanları HEPA filtre veya eşdeğeri filtreler ile korunmalıdır. Filtreler belirli zaman aralıklarıyla değiştirilmeli veya bütünlük testleri (integrity) yapılarak kullanılmalıdır.^{8,11}

LAVABOLAR

■ Laboratuvarlar el yıkama amaçlı, korozyona dayanıklı, köşeleri radyüslü ve sızdırmaz bir şekilde montajı yapılmış olmalıdır.^{9,16}

■ Lavaboların bataryası, kağıt havlu ve sıvı sabun makinesi el değmeden çalışabilir (fotoselli, dirsek kontrollü vb.) olmalıdır.^{9,11,16}

■ Her lavaboda dezenfektanlara dayanıklı tıpa bulunmalı, suyun lavabo kenarlarından akmasını engellemek için tedbir alınmış olmalıdır.⁹

PERSONEL GÜVENLİĞİ

■ Laboratuvara personel giriş ve çıkışları kapı kontrol (kartlı, tuşlu, el okuma vb.) sistemi ile olmalı, personelin laboratuvara giriş-çıkış tarih ve saatleri kaydedilmelidir.¹³

■ Laboratuvar odalarına ve koridorlara haberleşme için temiz oda telefonları (hand-free interkom) monte edilmeli, çalışmalar sırasında ve acil durumlarda sorumlu personele ulaşılacak bir merkeze bağlanmalıdır.¹²

■ BSL-3 laboratuvarlarda kritik cihazların kesintisiz güç kaynağı (UPS) ile beslenmesi ve HVAC sistemi gibi kritik cihazların yedeklenmesi ile çalışma emniyeti artırılmalıdır.¹¹

ALARMLAR

■ Laboratuvarında yangın durumunda, fark basınç problemlerinde ($\Delta P < 12,5$ Pa), - 80 °C derin dondurucu, inkübatör ve HVAC arızaları için UPS ile beslenen alarm sistemleri olmalı ve bina yönetim sistemine (BMS: Building Management System) bağlanmış olmalıdır.⁹

■ Laboratuvar alanlarında, yangın ve hava akışlarının (basınç farkları) bozulması gibi durumlarda alarm sistemlerine kolayca ulaşılabilmesi, alarmlar tüm laboratuvar alanlarından ve uygun bir merkezden görülmeli ve duyulmalıdır.^{8,9}

ELEKTRİK SİSTEMİ

■ Kapı kontrol sistemi, HVAC sistemi, alarm sistemleri, acil durum aydınlatmaları, biyogüvenlik kabinleri, ABSL-3 laboratuvarındaki hayvan kafesleri, derin dondurucu ve inkübatör gibi kritik cihaz ve sistemler jeneratör ile beslenmelidir.^{12,15}

■ Elektrik tesisatında kullanılan malzemeler dekontaminasyon gazları veya sıvılarına maruz kalacaksa gaz sızdırmaz olarak izole edilmeli ve kimyasallara dayanıklı olmalıdır.¹⁵

■ Aydınlatma lambaları temiz oda tekniğine uygun, yüzeylerde çıkıntı yapmayan, kolay temizlenebilir, cam kapaklı ve hava sızdırmaz şekilde tasarlanmış olmalıdır.⁹

HAVALANDIRMA (HVAC) SİSTEMİ;

■ BSL-3 laboratuvarının en önemli elemanlarından birisi HVAC sistemidir. Laboratuvar alanlarına taze hava beslenmesi, egzoz havasının filtrasyonu, personel için konfor şartları ve ürün için istenen işletme koşulları ve yönlendirilmiş hava akımlarının oluşturulması, negatif basınçların sağlanması HVAC sisteminin görevlerindedir.¹¹

■ Laboratuvar alanlarında genel tasarım ayrıntıları ile ilgili olarak birçok dokümanda detay verilmemekle birlikte "CRC Handbook of Laboratory Safety, 5th Edition, 2000, p.90." en az saatte 6 hava çevrimi yapılmasını, daha yüksek riskli alanlar için

bu değerin 10-20 çevrim/saat olmasını önermektedir. BSL-3 laboratuvar tasarımları için 10-12 çevrim/saat uygun kabul edilebilir. Gece modu uygulamasında 6 çevrim/saat olarak düzenleme yapılması ile enerji tasarrufu yapılması mümkündür. Bu gibi çalışmalarda çalışan diğer cihazların egzost ihtiyaçları da tasarımda göz önüne alınmalıdır. Günümüzde yapılan çalışmalarda 20-25 çevrim/saat olarak yapılmış uygulamalar da mevcuttur.¹

- Laboratuvar alanlarındaki sıcaklık değeri ve nem oranı için çalışılan maddenin özel bir sıcaklık ve nem ihtiyacı olmadığı sürece temiz oda teknolojisinde kabul gören ve personel konforunu da kapsayan max 23 °C ve maksimum % 60 RH olarak tasarlanabilir.

- BSL-3 laboratuvarının HVAC sistemi müstakil olmalıdır.¹⁴

- Havalandırma sistemi %100 taze hava ile çalışmalıdır. BSL-3 egzost havasının laboratuvar alanında tekrar kullanılmasına (resirkülasyon) izin verilmemelidir.⁸

- BSL-3 egzost havası; yerleşim alanlarından, taze hava emişlerinden uzağa atılmalı veya egzost edilmeden önce HEPA filtrasyon sisteminden geçirilmelidir.^{8,18}

- Sistemin sürekli çalışacağı göz önüne alınarak, arıza ve bakım durumlarında egzost sisteminin yedeklenmesi konusu risk değerlendirme sürecinde karar verilmelidir.⁹

- Vantilatör ve aspiratör kapasiteleri tespit edilen mühendislik hesap değerlerinden %25 yüksek kapasitede seçilmelidir.⁹

- Yönlendirilmiş hava akımları az riskli alanlardan çok riskli alanlara doğru olmalıdır.⁸

- Yönlendirilmiş hava akımı için üfleminin %15'i kadar fazla hava egzost edilmeli, odalar arası basınç farkı en az 12,5 -50 Pa aralığında olacak şekilde belirlenmelidir.^{13,14}

- Laboratuvar alanlarında kullanılan biyogüvenlik kabinlerinin (Class II tip A, B2) egzost bağlantı ihtiyaçları (thimble/hard duct) göz önüne

alınmalıdır. Laboratuvar havalandırma sistemi, biyogüvenlik kabinlerinin basınç dengelerinin bozulmasına neden olmamalıdır.^{8,11}

- Class III biyogüvenlik kabinleri rijit bağlantı ile doğrudan 2. HEPA filtre üzerinden egzost edilmelidir.⁸

- Yıllık test ve sertifikasyonları yapılmış ve üreticinin tavsiyelerine uygun olarak çalıştırılan biyogüvenlik kabinlerinin HEPA filtreden geçirilmiş egzost havasının oda içine verilmesi güvenlidir.⁸

- Laboratuvar girişine mevcut hava akımını ve basınçları gösteren basınç sensörü ve/veya dijital fark basınç monitörleri monte edilmelidir.⁸

- Laboratuvar havalandırma egzost sistemi arızası durumunda pozitif basınca geçmemelidir. Vantilatör ve aspiratör elektriksel otomatik bağlanma (interlock) sistemi ile birbirine bağlanmalıdır.^{14,ii}

- Egzost kanalları gaz sızdırmaz özellikte olmalı, olası bir arıza durumunda pozitif basınç altında kalmamalı veya sızdırma yapmamalıdır.¹³

- Taze hava ve egzost damperleri gaz sızdırmaz olmalıdır. Gaz dekontaminasyonu sırasında tesis dışarıdan kapatılan gaz sızdırmaz damperler ile izole edilmelidir.^{12,15,19}

- Oda içi hava akış difüzörleri tercihen laminar akışlı olmalı ve biyogüvenlik kabininin hava akışına olumsuz etki etmemelidir.^{9,14,19}

- Egzost havası insan yaşam alanlarından ve taze hava emişinden uzağa atılmalı veya egzost havası HEPA filtreden geçirilmelidir. HEPA filtre yuvaları gaz sızdırmaz damperler ile izole edilebilmeli, dekontaminasyon için bağlantı uçları olmalıdır.⁸

HEPA FİLTRELER

- Egzost sisteminde HEPA filtre montajı için kapalı torba (bag-in/bag-out) veya muadili özel sistemler önerilir. Kullanılacak kabin, yeterli basınca dayanıklı olarak imal edilmiş olmalı, filtre bütün-

¹ Biosafety level-3 Laboratory Design Resource, Phoenix Controls Corporation, Massachusetts: Newton 2003

ⁱⁱ Ellis, J. BSL3/4 Laboratory Secondary Containment Designs, and HVAC Management: To Leak or Not to Leak Proceedings of the American Biological Safety Association (ABSA) Conference. American Biological Safety Association, Mundelein, IL, 2004

lük testleri (integrity) yapılabilir. Gaz sızdırmaz damperler ile sızdırmaz duruma getirilerek, gaz dekontaminasyonu ile filtreler dekontamine edilebilir.⁹

- HEPA filtrelerin doluluk durumları mekanik fark basınç manometreleri veya dijital fark basınç bilgilerinin izlenmesi mümkün olmalıdır.⁹

- Kullanılan HEPA filtreler için test sertifikalarını ve yapılan değişimler havalandırma sistemi kayıt defterlerine (log book) işlenmelidir.

LABORATUVAR MOBİLYALARI VE TEZGÂHLAR

- Laboratuvar mobilyaları ve tezgâhlar ve kullanılan personel koltukları sağlam, eksiz, su geçirmez, çalışılan kimyasal ajanlara (asit, alkali, organik solventler ve) dekontaminasyon sıvılarına ve orta derecedeki sıcaklığa dayanıklı olmalıdır.⁹

- Tezgâhların kenarlarında damlamaya karşı tedbir olmalıdır.

- Modüler ve mobil tezgâhlar ile sistemin esnekliği artırılmalı, ergonomik tasarımlar tercih edilmeli ve temizlik amaçlı çalışmalara uygun olmalıdır.^{9,8}

- Sabit tezgâhların tercih edilmesi durumunda olası ölü noktalar izole edilerek mikrobiyolojik olarak üremeler veya böcek yuvası oluşumları engellenmelidir.^{9,14}

TEKNİK EKİPMANLAR

Biyogüvenlik Kabinleri (BSC/ BGK): BSL3 laboratuvarlarında bulunması gerekli olan, çalışanı, materyali ve çevreyi koruması için kullanılan temel cihazlardır. Yüksek verimli özel hava filtresi (HEPA filtre) ile donatılmış olan kabinler, genellikle 0.3 mikron ve üzerindeki partikülleri %99,97 tutabilme kapasitesine sahiptir. Yalnızca partikülleri filtre eder, buhar veya gazları filtre etmezler. BSL-3 laboratuvarlarda kullanılabilen biyogüvenlik kabinleri Class II tipinde olanlardır. Özellikle Class II A2 ve Class II B2 tipindeki BGK'ler uçucu toksik kimyasallar, aerosoller ve radyonüklid uygulamaları için de kullanıldığı için daha güvenlidir. Tablo 1'de kabinlerin hava akış hızları, atılan ve resirküle edilen hava oranları, kirli havanın korunma modeli (kabin iç kısmında kontamine havanın geçtiği plenumu saran ortamın özelliği) karşılaştırmalı olarak verilmektedir (Tablo 1). Kabinlerin havalandırma sistemine bağlantı şekilleri BSL-3 laboratuvarları için en kritik noktadır. Class II A2 ve Class II B2 kabinlerin egzoz çıkışları sırasıyla huni (thimble/canopy) bağlantı ve doğrudan sıkı (hard) bağlantı şeklinde yapılmalıdır.⁸

BGK'ler, montajı gerçekleştirildikten sonra Avrupa Standartı EN ISO 12469 ve NSF 49'a göre aşağıda yer alan performans özellikleri bakımından gerekli testlerden geçirilmiş ve belgelenmiş olma-

TABLO 1: Biyogüvenlik kabinlerinin karşılaştırmalı özellikleri.

Class (Sınıf)	Minimum hava akışı (lfpm)	Resirküle edilen hava (%)	Egzoz (Atılan hava) (%)	Kontamine plenumu saran ortamın özelliği	Ekzos şekilleri
I	75	0	100	Dış hava (lab ortamı)	Oda içerisine/ sıkı (rigit/hard) bağlantı
II A1	75	70	30	Dış hava (lab ortamı)	Oda içerisine/ huni (canopy/thimble) bağlantı
II A2	100	70	30	Negatif basınç	Oda içerisine/ huni (canopy/thimble) bağlantı
II B1	100	30	70	Negatif basınç	Sadece sıkı bağlantı
II B2	100	0	100	Negatif basınç	Sadece sıkı bağlantı
III	Kapalı	0	100	Negatif basınç	Oda içerisine/ sıkı (hard) bağlantı

lıdır. Bu testler kabin tarafından sağlanan ürün koruma seviyesi ve kontrollü alanla ilgilidir, test sonuçları kabin tipine göre NSF tarafından bildirilen değerlerle orantılı olmalıdır.²⁰

- Hacimsel hava akış hızı ölçümleri
- Hava akış modellerinin kontrolü
- HEPA filtre sistemi testi
- Kabin bütünlük (integrity) testleri (Tip A1 kabinler için)
- Alarm fonksiyon testleri
- Üfleli fan/hava körüğü (blower) testleri (Tip B1 ve B2 kabinleri için)
- Egzoz sistem performans testleri (bina egzoz sistemine bağlanan kabinler için)

ÇİFT KAPILI OTOKLAV

Laboratuvar çalışmalarından çıkan tüm malzemeler, kültür atıkları ve enfekte materyallerin BSL-3 alanı içerisinde dekontaminasyonu gerçekleştirilmelidir. Dekontaminasyon işlemi çift kapılı otoklav, yakma ve bazı özel durumlarda kimyasal dezenfeksiyon gibi valide edilebilen bir yöntemle yapılır. Her bir yöntem için uygun SOP'lar oluşturulur. Dekontaminasyon için BSL-3 alanında öncelikle bulunması gereken çift kapılı otoklavdır. Otoklav büyüklüğü, laboratuvar büyüklüğü ve alandaki çalışma yoğunluğuna göre belirlenir. İhtiyaca ve alana göre destek olarak ikinci ve daha küçük çift kapılı olmayan bir otoklav da kullanılabilir.³

Otoklavın "bioseal" özelliği olmalı veya uygun bir yolla dış ortamdan izole edilmelidir¹². Otoklav kapıları interlok sistemi yardımıyla sterilizasyon işlemi başarılı bir şekilde tamamlanmadan dış ortama açılmamalıdır.¹⁴ Otoklav gövdesi biyogüvenlik alanı dışında olmalı ve kolay bakım yapılabilmelidir.⁶ Otoklav kontrol paneline içeriden ve dışarıdan ulaşılabilmelidir. Kontamine malzemeler için otoklav önünde yeterli depolama alanı olmalıdır.⁹ Otoklav çıkış kısmında kapak açıldığında, açığa çıkan buharı toplamak için bir davlumbaz montajı yapılmalı veya havalandırma emişi bu şekilde projelendirilmelidir.⁶ Otoklav, yetkili firma yardımıyla devreye alınmalı ve IQ (Installation Qualification),

OQ (Operational Qualification) ve PQ (Performance Qualification) dokümantasyonları yapılmalıdır.^{9,19} Otoklav odası hava çevrim oranı en az 10 çevrim/saat olmalıdır.ⁱⁱⁱ

Çok sayıda ve çeşitli hayvanla çalışılması durumunda ve BSL-3 alanının büyüklüğü, çalışma yoğunluğu ve kullanılmış malzemenin çıkış oranına bağlı olarak yakma ünitesi gibi diğer dekontaminasyon sistemleri de (microincinerator; mikro yakma ünitesi) kullanılmaktadır.

SIVI ATIK DEKONTAMİNASYONU

Sıvı atıkların dekontaminasyonu BSL-3 laboratuvarlar için kritik hususlardan biridir. Risk analizine göre farklı yöntemler uygulanabilir. Sıvı atıkların çıktığı lavabo ve varsa duşlardaki sular toplanarak, kimyasal işleme dekontamine edilebilir. Bu yöntem BSL-3 laboratuvarının alanına bağlı olarak manuel bir sistemle veya otomatik bir sistemle uygulanabilir. Manuel sistemde lavabo altlarından toplanan sular otoklavlanır veya toplu olarak kimyasal işlemle geçirilir. Ancak hayvan BSL-3 biriminin ve duşların da bulunduğu nispeten geniş laboratuvarlarda atık suların çift cidarlı ve kontrol edilebilir boru tesisatı tarafından toplanması ve merkezi bir atık dekontaminasyon sistemine gönderilmesi daha uygundur. Piyasada bu amaca yönelik termal veya kimyasal yöntemle çalışan cihazlar mevcuttur. Atık miktarına bağlı olarak ölçeklendirilebilen kimyasal dekontaminasyonun gerçekleştirildiği kapalı yarı kesikli reaktör sistemleri de tasarlanarak, kurulabilir. Dekontaminasyon sistemi laboratuvar dışında, korunaklı bir alan içine yerleştirilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta BSL-3 alanı dışına atık sıvıyı taşıyan boru hatlarının çift cidarlı, ulaşılabilir ve kontrol edilebilir şekilde tasarlanmasıdır.

DİĞER LABORATUVAR CİHAZLARI

Hayvan birimini içeren BSL-3 alanlarında çalışılacak hayvan (fare, sıçan, tavuk tavşan, vb.) türüne

ⁱⁱⁱ American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Industrial Ventilation: A Manual of Recommended Practice, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2007

bağlı olarak izolatörler seçilir. Özel HEPA filtreli kafeslerden oluşan sistemler enfekteli deney hayvanları ile güvenle çalışılmasını sağlar. Bio-containment (izolatör) kafes sisteminin egzoz çıkışı, kirli havayla gelen kokuyu ve ısıyı laboratuvar dışına tahliye edebilmek için merkezi havalandırmaya bağlanır. BSL-3 laboratuvarında kullanılacak cihazlar aerosol oluşumunu kontrol altında tutacak özelliklerde seçilmelidir.

TESTLER-DEVREYE ALMA VE SERTİFİKASYON

BSL-3 laboratuvarı çalışmaya açılmadan önce; tasarım, işletme parametreleri ve prosedürleri doğrulanmalı ve tüm çalışmalar dökümanite edilmelidir. Tesiste işletme koşulları (sıcaklık, nem, basınç ve hava çevrimleri) periyodik olarak takip edilmeli ve sistem kontrol listeleri ile kayıt altına alınmalıdır.⁷ Doğrulama çalışmaları ve dökümantasyonlar yıllık olarak tekrarlanmalıdır.⁸ BSL-3 laboratuvarının sertifikasyonunda altyapıya ait bileşenler, emniyet sistemleri, test ve devreye alma çalışmalarının ayrılmaz parçalarıdır. Genel olarak sertifikasyon kapsamında; elektrik sistemi, nem ve sıcaklık değerleri, fark basınç değerleri, hava akış debi değerleri, laboratuvar cihazları, alarm sistemi, haberleşme sistemi, personel giriş sistemi gibi sistemler tek tek değerlendirilir. Kritik olan bu sistemlere ait doğrulama çalışmaları tamamlanarak dokümanite edilmelidir. Kurulan sisteme ait proje tasarım değerleri ile elde edilen ölçüm sonuçları karşılaştırılır.^{9,11}

■ BSL-3 laboratuvar sisteminin devreye alınması bağımsız kişi veya kurumlar tarafından yapılır. Tüm imalatlar, biyogüvenlik uzmanının proje tasarımına uygun olarak hazırladığı kontrol listesine göre değerlendirilir.⁹

■ Test ve devreye alma çalışmalarında sistemin zorlanmaması esastır. Testler uygun sınırlarda yapılmalı sistemin zorlanması engellenmelidir. Çift test yapılması tavsiye edilir.^{9,14}

■ Otoklav üzerindeki sıcaklık sensörleri, basınç sensörleri, saat ve zaman sayaçlarının kalibrasyonları yapılmış olmalıdır. Otoklavın montaj kalifikasyonları (IQ, OQ, PQ, biyolojik indikatör-

lerle cihazın mikrobiyolojik testleri, ısı dağılım ve ısı iletim testleri, steril filtre integrity testleri, vb.) yapılmalı ve sonuçların uygun olduğu gösterilmelidir.

■ Biyogüvenlik kabinleri içeri ve dışarı hava akış hızı testleri, filtre doğruluğu için PAO aerosol testleri/ HEPA filtre sızdırmazlık testi, duman testi, ışık, gürültü, titreşim testleri, elektrik güvenlik testleri, kabin integrity testleri (DOP testi), ekzos sistem performansı (bina ekzosuna bağlanan kabinler için), blower interlok (içten kitlenme), mikrobiyoloji testleri gibi performans özellikleri bakımından gerekli testlerden geçirilmiş ve belgelenmiş olmalıdır.

■ Otoklav ve sıvı atık dekontaminasyon cihazları için FAT (fabrika kabul testi), SAT (saha kabul testi) testleri yapılmalı ve belgelenmiş olmalıdır

■ BSL-3 laboratuvar alanına giren tesisatlara yerleştirilmiş olan geri akış önleyici cihazların çalışıp çalışmadığı test edilmelidir.

■ Havalandırma sistem validasyonunda; hava debilerinin proje değerlerine uygun olup olmadığı, duman testi ile yönlendirilmiş hava akımlarının uygunluğu, duman testi ile biyogüvenlik kabinlerinin ön kısmında türbülans olup olmadığı ve havalandırma sistem arıza senaryolarına (üfleme, emiş, oda basınç, vb.) göre alarm sistemlerinin testleri yapılmalıdır.

■ Hava balans raporu biyogüvenlik uzmanı tarafından doğrulanmalıdır.⁹

■ İlave çevresel ve personel tedbirleri (personel duşları, egzost ve üfleme HEPA filtre montajları, sıvı atık dekontaminasyon sistemi, vb.) risk değerlendirme çalışmalarına göre belirlenmiş olan detayların uygulanıp uygulanmadığı tespit edilmelidir.

■ Bu ön hazırlıklar ile hazırlanan doküman ve sunumlar, bağımsız ve akredite bir sertifikasyon kurumu tarafından sertifikasyon denetimi çalışmalarında incelenecektir.

■ Sertifikasyon sürecinde; sertifikasyon denetimi yapan uzmana, sertifikasyona başvuran kurum ve sertifika alınacak BSL-3 laboratuvara ait detaylı

bilgi verilir. Denetçi tarafından BSL-3 laboratuvarında çalışacak personelin eğitim dokümanları, çalışma prosedürleri (SOP) incelenir. BSL-3 laboratuvar sisteminde kullanılan kritik cihaz ve sistemlere ait, tasarım, test, doğrulama ve devreye alma dokümanları incelenir. Çalışmaların tamamlanması sonrası genel değerlendirme toplantısı yapılarak denetleme bulguları üzerinde çalışılır. Eksiklerin tespiti halinde düzeltilmesi için süre verilir. Tüm eksiklerin tamamlanması sonrası sertifikasyonu yapan denetçinin uygun görüş bildirdiği denetleme raporu ile birlikte sertifikasyon süreci tamamlanmış olur.

BIYOGÜVENLİK SEVİYE 3 HAYVAN ÜNİTESİ (ABSL-3)

BSL-3 laboratuvarlarında hayvan çalışmaları için hayvan bulundurulması gerekiyorsa, yapılan çalışmalar desteklemek amacıyla Risk Grubu 3 ajanlarla enfekte edilmiş deney hayvanlarını muhafaza etmek ve hayvan deneylerini yapmak için ABSL-3 laboratuvarı tasarlanır.

Laboratuvarın bu bölümü hayvanlarla çalışmaya uygun tasarlanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. ABSL-3 laboratuvarları negatif basınçlı olmalıdır. ABSL-3 laboratuvarlarında hayvan geçişlerini sağlamak için ABSL-3 ve BSL-2 hayvan ünitesi arasında malzeme kapısı (pass box) olmalıdır. Bu laboratuvarlarda muhafaza edilecek deney hayvanlarının türüne uygun izolatörlü kafesler olmalıdır. Hava yoluyla bulaşabilecek hastalık ve allerjenleri en az düzeye indirmek için bu kafeslerde extra havalandırma sistemi ve tahliye ünitelerinde HEPA filtreler olmalıdır. Kafes sisteminde içindeki havanın sıcaklığı, nemi, kafes basıncı, filtre durumu ve mevcut aksaklığın bildirilmesi için merkezi bir alarm sistemi olmalıdır.²¹⁻²³ Hayvanlar için ortam ışığı 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olabilecek şekilde tasarlanmalıdır. Pencere kapalı, hava geçirmez ve kırılmaya dirençli olmalıdır. Hayvanların üzerine yattığı talaş ve kullandıkları yem otoklavlanarak steril edilmiş olmalıdır. Hayvan barındırma odasında kafeslerin değişimi için biyogüvenlik seviye 2 kabini olması gerekmektedir. Kontamine olan kafes, suluk, talaş ve her türlü

kontamine ekipman çift taraflı otoklav ile steril edilmelidir.^{24,iv,v}

Hayvan kadvraları için tesisde yakma fırını sisteminin (incinerator) kurulması önerilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda bölgedeki en yakın tıbbi atık depolarının yakma fırınlarına özel taşıma kapları ile gönderilmelidir.²⁵

BSL-3 EĞİTİMLERİ

Güvenlik bilinci açısından BSL-3 laboratuvarında çalışacak tüm personel; yani araştırmacılar, teknisyenler, misafir araştırmacılar ve güvenlik personeli kendi sorumluluklarına uygun olarak gerekli eğitimleri bu konuda ehliyet sahibi uzman araştırmacılardan almak zorundadır. Eğitimler Biyogüvenlik Yetkilisi ve/veya proje yürütücüleri tarafından belirlenmeli, uygulanmaya alınmalı ve eğitim kayıtları (sertifikalar, katılım çizelgeleri vb.) muhafaza edilmelidir.

BSL-3 laboratuvarında çalışacak personel aşğıdaki konular doğrultusunda eğitimler almalıdır.

BSL-3 alt yapısı kapsamında; biyogüvenlik laboratuvar Seviyeleri (BSL-1, BSL-2, BSL-3 ve BSL-4) bina gereksinimleri, laboratuvar tasarım ve olanakları, havalandırma ve otomasyon sistemleri, otoklav, santrifügasyon, biyogüvenlik kabinleri, atık dekontaminasyonu, deney hayvanı izolatörleri gibi laboratuvar cihazlarının kullanımı ve laboratuvarın akredite kuruluşlarca yıllık validasyonları, **Çalışma Prosedürleri kapsamında;** çalışılacak patojenler ve patojene maruz kalma, biyogüvenlik, genel laboratuvar prosedürleri, deney hayvanları ile çalışma prensibi, oluşabilecek riskler ve risklerin analizi, **Standart Operasyon Prosedürleri kapsamında;** BSL-3 laboratuvarı giriş-çıkış kuralları ve kişisel koruyucu ekipmanların seçimi (respiratör dâhil), kullanımı ve bertarafı; malzemelerin taşınması; biyolojik materyalin uzak ve kısa mesafeli nakli; etiketleme, kayıtların tutulması ve yasal sorumluluklar; temizlik ve dezenfeksiyon, kontami-

^{iv} The National Institutes of Health, Office of Laboratory Animal Welfare], Public Health Service policy on humane care and use of laboratory animals, Bethesda (MD); (US); 2002. p. 1-23

^v TKB KKGGM 'nin Deney Hayvanları Ünitesi ile İlgili Yönetmeliğin Uygulama Talimatı

nasyonların kontrolü, **Acil Eylem Prosedürü kapsamında**; biyogüvenlik kabinlerinde, inkübatörlerde, santrifüjlerde ve genel çalışma alanlarında oluşan sıvı madde dökülmesi ve sıçrama kirliliği, yangın veya tahliye prosedürü, deprem sırasında tahliye durumu konularında eğitilmelidir. Teorik eğitimler tamamlandıktan sonra eğitimin değerlendirilmesi için sınav yapılmalıdır. Sınavda başarılı olanlar için uygulamalar senaryo şeklinde planlanarak, uygulamaya dönüştürülmelidir. Uygulamalı eğitimde adayın süreci yönetip, yönetemediği tespit edilmelidir. Uygulamayı başaran personele sertifika verilmeli, sertifika sonrasında 40-60 saat bir sürede uzman uygulayıcı (mentor) gözetiminde eğitim süreci tamamlanmalıdır. Amerika gibi ülkelerde bu laboratuvarında çalışacak personel için güvenlik soruşturması talep edilmektedir.³

PERSONEL TIBBİ GÖZETİM PROGRAMI

İş Sağlığı ve İş Güvenliği Yönetmeliği ile Ağır ve Tehlikeli İşler Tüzüğü'ne uygun olarak çalışanların meslek hastalıklarından korunması amacı ile görev yaptıkları iş ortamına ve yaptıkları işin özelliğine göre farklılık gösteren sağlık kontrollerinin periyodik olarak yapılması sağlanır.^{1-3,23,26}

Bu kapsamda meslek hastalıklarının izlenmesi amacıyla tıbbi gözetim zorunludur ve periyodik olarak sağlık taramaları yapılır/yaptırılır.

Tıbbi gözetim faaliyet adımları aşağıda verilmiştir: Yeni başlayacak projeler için ilgili patojene göre "Proje Risk Analiz" çalışması yapılır ve Biyogüvenlik Kurulu'nun onayına sunulur. Onaylanan proje risk analizi çalışmasına uygun olarak kurum doktoru liderliğinde; bu laboratuvarında çalışanların detaylı medikal öyküleri alınarak, fiziksel muayeneleri gerçekleştirilir ve kayıt altına alınır. Başlangıçta serum örneği alınarak gerekirse ileride başvurmak üzere saklanır. Kan, kan ürünleri ve bulaşıcı hastalık potansiyeli olan ürünlerle çalışacak tüm personele Hepatit B aşısı yapılır, patojene karşı gerekli diğer önlemler alınır. Klinik değerlendirmeler sonrası, Sağlık Birimi tarafından çalışacak olan personele BSL-3 laboratuvarında çalıştığını belirten ve sürekli taşıma zorunluluğu olan bir tıbbi tanıtım kartı verilir.^{1,3,23}

Aerosol yolla bulaşacak hastalıklara hassasiyeti olan, vücutlarında kesik, ezik veya enfeksiyona neden olabilecek herhangi bir açılma oluşan, personelin BSL-3 laboratuvarında çalışmaması gerekir.

BSL-3 LABORATUVARI İÇİN STANDART OPERASYON PROSEDÜRLERİ

Standart Operasyon Prosedürleri, BSL-3 laboratuvarı kapsamında yapılan çalışmaların uluslararası standartlara uygun ve güvenli koşullarda -yürütülebilmesi amacıyla hazırlanmış bir belge niteliğindedir. Bu belgenin amacı; çalışmanı, ürünü, çevreyi korumak ve kontaminasyonu önlemektir.

Standart operasyon prosedürleri; laboratuvar giriş ve çıkış kuralları, kişisel koruyucu ekipman seçimi, malzemelerin taşınması, dezenfeksiyon, dekontaminasyon, atık taşıma ve bertaraf işlemleri, mikrobiyolojik izleme, acil durum planı, çalışılacak patojenler, risk çalışmaları gibi alt başlıklardan oluşmaktadır.

LABORATUVAR GİRİŞ VE ÇIKIŞ KURALLARI VE KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMAN SEÇİMİ

BSL- 3 Laboratuvarında kullanılması gereken kişisel koruyucu güvenlik malzemeleri güvenli bir ça-



RESİM 1: BSL-3 Laboratuvar kullanımı için örnek kişisel koruyucu ekipman. (Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

lışma ortamı için kritik öneme sahiptir.^{1,3,23} Temiz odalarda çalışacak personel için DIN/ EN 12307 standartında yer alan temel kurallar esas alınmalıdır. Bu kapsamda kişisel koruyucu malzemelerin kullanımına yönelik önemli hususlar aşağıda verilmiştir:

- Laboratuvar içinde kullanılacak kişisel koruyucu malzemeler laboratuvara özgü ve özeldir. Yapılan risk analizlerine göre farklı kıyafetler giyme ihtiyacı doğabilir. BSL-3 laboratuvarında çalışmadan önce personel Resim 1’de görüldüğü gibi uygun şekilde hazırlanmalıdır.

- Çift eldiven kullanım kuralı vardır. Uygun büyüklükte tek kullanımlık nitril ve normal eldivenler kullanılır. Tulumlar ve önlükler tek kullanımlık, ön kısmı kapalı, arkadan düğmeli ve kolları lastikli olmalıdır.

- Kolluk, ayak korumaları, galoş, bone, gözlükler ve diğer göz ve yüz koruyucu siperler kullanılmalıdır. Amaca uygun koruyucu maske (FFP-2 veya FFP-3) veya HEPA respirator (N-95) kullanılmalıdır.

Laboratuvara giriş ve çıkışlar aynı yerden olabileceği gibi ayrı yerlerden de yapılabilir. BSL-3 laboratuvarında kadın ve erkek girişleri tercihen ayrı yerlerden yapılabilir. Soyunma alanlarında temiz ve kirli alan şeklinde sınırları belirli olan iki farklı bölge oluşturulmalıdır.

Laboratuvardan çıkarken tek kullanımlık kıyafetler ve kirlenmiş laboratuvar giysileri çıkarılıp, burada yer alan otoklav çantasına konmalıdır. Kirlenmemiş laboratuvar giysileri ve tek kullanımlık olmayan diğer malzemeler (gözlük, yüz koruyucu siperler ve laboratuvar terliklerinin) tekrar kullanmak için saklanabilirler, fakat haftada en az bir kere sterilizasyonu yapılmalıdır.

MALZEMELERİN TAŞINMASI

BSL-3 laboratuvarından çıkan enfektif malzemeler sızdırmaz kapalı bir kap içerisinde ve ikincil bir taşıma kabı kullanılarak taşınmalıdır, böylece birincil taşıma kabının zarar görmesi durumunda oluşacak sızıntının bulaşması önlenmiş olacaktır.^{2,26} Taşıma kaplarına malzeme gönderim etiketleri yapıştırılmalıdır. Bu etiketlerde öncelikle BSL-3 ve

biyogüvenlik ibaresi, numunenin adı, gönderenin adı, adresi ve gönderim tarihi olmalıdır.^{1,23}

Numuneler laboratuvar dışına malzeme kapları (pass box) aracılığı ile çıkarılır ve malzemenin gönderimi, yetkisi ve yetkinliği olan firmalar tarafından gerçekleştirilir.

BSL-3 laboratuvarı içerisine alınacak malzemeler kapalı ve DSÖ önerdiği sisteme uygun olarak ambalajı yapılmış olarak teslim alınmalıdır.

Gelen numune önce malzeme kapanına (pass-box) konur. Malzeme kapanındaki numunenin dezenfektan spreyle dekontaminasyonu sağlanır ve güvenli şekilde biyogüvenlik kabinine alınır.

DEZENFEKSİYON, DEKONTAMİNASYON

Tesiste tüm laboratuvar atıklarının dekontamine edilebileceği bir metod (örneğin; otoklav, kimyasal dezenfeksiyon, yakma veya diğer doğrulanmış (valide edilmiş) dekontaminasyon metodları) olmalıdır.⁸

BSL-3 laboratuvarı için çalışılacak patojene uygun bir dezenfektan seçilir. Bu seçim proje risk değerlendirme aşamasında belirlenir. Mikroorganizmaların direnç kazanmasını engellemek için seçilen dezenfektan belirli aralıklarla değiştirilmelidir. Bu değişimin süreleri validasyonda tanımlanmalıdır. Virüs, bakteri, bakterilerin spor formu, tüberküloz, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi güçlü mikroorganizmalara etki edecek bir seçim yapılır. Laboratuvar alanının, makina ve teçhizatın dekontaminasyonunda sıvı ve gaz dezenfektanların kombinasyonları kullanılmaktadır.^{2,3,26} Yüzeyler sodyum hipoklorid (NaClO-çamaşır suyu) solüsyonu kullanılarak dekontamine edilebilir. 1 g/l klor içeren bir solüsyon genel çevresel sanitasyon için uygun olabilir ancak yüksek riskli durumlarda daha kuvvetli solüsyonlar (5 g/l) önerilir. Çevresel dekontaminasyon için %3 hidrojen peroksit içeren solüsyonlar çamaşır suyu solüsyonlarına uygun alternatiflerdir.^{1,23}

Kullanılabilecek dezenfektanlar ve bunların etki mekanizmaları Tablo 2’de gösterilmiştir.

BSL-3 laboratuvarının rutin bakım öncesi veya arıza durumunda yapılacak onarım çalışmalarından önce, filtre değişimleri veya performans testleri gibi

TABLO 2: Farklı dezenfektanların etki mekanizması.

Dezenfektan	Kullanılan dilüsyon	Dez.enfeksiyon düzeyi	Bakteri	Lipofilik virüsler	Hidrofilik virüsler	<i>M. tuberculosis</i>	Fungus	Bakteri sporları
İzopropil alkol	%60-95	Orta	+	+	-	+	+	-
Hidrojen peroksit	%3-25	Yüksek	+	+	+	+	+	+
Formaldehit	%3-8	Yüksek-Orta	+	+	+	+	+	-
Kuarterner								
amonyum bileşikler	%0,4-0,6	Düşük	+	+	+	-	+	-
Fenoller	% 0,4-5	Orta-Düşük	+	+	-	-	+	-
Klorlu bileşikler	100-1000 ppm	Yüksek-Orta	+	+	+	+	+	-
iyotlu bileşikler	30-50 ppm	Orta	+	+	+	-	+	-
Glutaraldehit	%2	Yüksek	+	+	+	+	+	+

ppm: Parts per million.

cihazın kontamine bir noktasına ulaşmak zorunluluğu olan durumlarda, biyogüvenlik kabinlerinin dekontamine edilmesi zorunludur.

Dökülme, saçılma, tamir, bakım işlemleri için dışarı malzeme çıkışında odalar ve araçlar TS EN 12469 (Biyoteknoloji/Mikrobiyolojik Güvenlik Kabinleri ile İlgili Performans Özellikleri) standardında anlatıldığı gibi paraformaldehit ısıtılarak ya da formalin kaynatılarak oluşan formaldehit gazıyla dekontamine edilebilir.^{3,6,25} Dezenfeksiyon en az 21 °C'lik ortam ısısında ve %70'lik nispi nemde yapılmalıdır.

Son yıllarda hidrojen peroksit gaz uygulaması ile alan/oda/bina içerisini dekontamine eden taşınabilir sistemler ya da BSL-3 laboratuvar alt yapısı içerisinde kurulan merkezi dekontaminasyon sistemleri gibi daha gelişmiş sistemler mevcuttur.^{2,26} Merkezi dekontaminasyon sistemi bir ana dozaj pompası (konsantrasyonu ayarlanabilir) ve timer çıkışlı elektrik panosu, dezenfeksiyon yapılacak bölümlere takılacak sisleme (foging) cihazları ve bu cihazlara bağlanan paslanmaz veya uygun özellikte borulama sisteminden oluşmaktadır.^{6,25} Bu sistemlerde risk analizine göre belirlenmekle birlikte %3-%5 hidrojen peroksit içeren solüsyonların kullanımı yaygınlaşmaktadır.

ATIK TAŞIMA VE BERTARAF İŞLEMLERİ

BSL-3 laboratuvarında üretilen tüm atık maddeler kirlenmiş olarak kabul edilmeli ve DS/EN 12740 standardında (Biotechnology-Laboratories for research, development and analysis-Guidance for containment of animals inoculated and testing of

waste) yer alan temel kurallar baz alınarak laboratuvarı terk etmeden önce dekontamine edilmelidir.^{2,6,25,26} Malzemelerin sterilizasyonu/ dekontaminasyonu için çift kapılı otoklav kullanılması gereklidir. Bu tarz yüksek korunaklı laboratuvarlarda musluk ve duşlardan akan suların kanalizasyona karışmadan önce dekontamine edilmesi gereklidir. Bu amaçla sıvı atık dekontaminasyon sistemi, otomasyonlu kimyasal dekontaminasyon sistemi gibi farklı sistemler kullanılabilir.

Tüm katı atık, mikrobiyal kültürler ve tek kullanımlık malzemeler otoklav torbaları içinde günlük dekontamine edilmelidir. Sterilize edilen malzemeler, çift kapılı otoklavın dış koridora açılan kısmından alınır ve tıbbi atık poşetine konularak yakma işlemi için "Tıbbi Atık Depolarına" etiketli olarak gönderilir.

Egzost sistemi filtrelerinin yıllık periyodlarla değişimi yapılır. Kontamine filtrelerin değişimi, eğitimli personel tarafından, laboratuvar giriş kurallarına uygun şekilde kişisel koruyucu ekipmanlarla gerçekleştirilir. HEPA filtreler uygun dezenfektan ile (formaldehit, vb.) dekontamine edilerek çıkarılır ve her biri ayrı tıbbi atık poşetlerine konularak tıbbi atık olarak bertaraf edilir.^{6,25}

BSL-3 LABORATUVARLARINDA YAPILACAK VALİDASYON ÇALIŞMALARI

MİKROBİYOLOJİK İZLEME

Personelin, çalışmanın ve çevrenin korunması açısından belirli periyodlar dâhilinde BSL-3 laboratuvarında mikrobiyolojik izleme yapılmalıdır. Bu

izlemenin sıklığına laboratuvarın çalışma yoğunluğuna bağlı olarak karar verilir. Mikrobiyolojik yük kontrolünde; toplam bakteri için Triptik Soy Agar (TSA agar) ve maya/küf için Malt Ekstrakt Agar (MEA agar) besiyerine swap örneklerinden ekimler yapılır, uygun ısı ve sürelerde etüvde inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında sayımları yapılır, veriler kaydedilir ve uygunluğu kontrol edilir.

Personele yönelik yapılan mikrobiyolojik izlemede aerosolün koruyucu kıyafetler ile taşınması ihtimalini göz önünde tutarak belirli periyodlarda kıyafetlerden swap örnekleri alınır.

Ortamın mikrobiyolojik yük tayininde; laboratuvar zeminleri, kapılar, lavabolar, bilhassa çalışmanın yapıldığı tezgahlar, biyogüvenlik kabinleri, malzeme kapanı, kimyasal sıvı atık dekontaminasyon sisteminden swap örnekleri alınır.

BSL-3 laboratuvarının temiz alan derecesine göre beklenen mikrobiyolojik yük miktarları Tablo 3'te görülmektedir.^{3,vi}

Laboratuvarda ortam hava yükü için tespit edilen 5 alanda kanlı agar plakları ağızı açık olacak şekilde bekletilir. 4 saat sonunda plaklar uygun etüvler de inkübe edilir. Tablo 3'te yer alan sayıların üstünde koloni tespit edilirse kontaminasyon varlığı tespit edilir ve yeniden validasyona gidilir.

BIYOGÜVENLİK KABİNLERİ PERFORMANS TESTLERİ

Biyogüvenlik kabininin sağlıklı çalışmasının izlenebilmesi için periyodik olarak altı ayda bir partikül sayımı yapılmalıdır. Bunun için partikül sayım

aleti kullanılarak, ISO 14644-1 standardına göre biyogüvenlik kabini içindeki partikül seviyesinin, standartta belirtilen kabul kriterlerine uygun olup olmadığı kontrol edilir. Ölçüm işleminde partikül büyüklüğü 0,3 µm ila 5 µm aralığında olan ISO 5 sınıfı olmalıdır.

Biyogüvenlik kabinlerin performans testleri içerisinde periyodik olarak ortam yüküne bakılır.^{3,vi} Biyolojik kontaminasyon oluşma riskine karşı ve her kontaminasyon şüphesinde, temizlik ve dezenfeksiyon sonrasında, filtreye değişik uzaklıkta, en az beş kanlı agar plak yerleştirilir. Cihaz 20 dakika kadar çalıştırdıktan sonra kanlı agar plaklar, 2-3 gün 37°C'de inkübe edilerek agar üzerinde on adet koloni tespit edildiğinde cihazın sağlıklı çalışmadığı sonucuna varılır.

OTOKLAV PERFORMANS TESTLERİ

Otoklavın dijital veri şeritleri ya da verdiği raporlar otoklavın günlük performans takibinde ilk olarak değerlendirilecek sonuçlardır. Laboratuvarda bulunan otoklavın doğru ve etkin çalışmasının kontrolü kimyasal ya da biyolojik sterilizasyon indikatörü kullanılarak yapılır.^{3,6,25} Otoklavda bulunan buharın her noktaya nüfus ettiğini kontrol etmek amacıyla, tek kullanımlık bowie-dick stripler kimyasal indikatör olarak kullanılır.

Ayrıca otoklavın yeterli ısıya ulaştığının kontrolü için aylık belirli periyodlarla biyolojik sterilizasyon indikatörü kullanılır.^{2,6,25,26} Bu indikatörler piyasada satılan belli sayıda patojen olmayan canlı bakteri sporu içeren malzemelerdir. 121 °C de 15 dakika süren otoklavlama sonucunda sporların tamamı ölmüş olmalıdır. İndikatörün işlevselliğine

^{vi} European Commission, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice-Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Brussels: volume 4, 2008.

TABLO 3: BSL-3 laboratuvarının temiz alan derecesine göre beklenen mikrobiyolojik yük miktarları.

Mikrobiyal kontaminasyon için tavsiye edilen limitler				
Derece	Ortam hava yükü Kob/m ³	90 mm'lik	55 mm'lik	Agar üzerine eldivenle
		Agar plaktaki mikrobiyolojik yük miktarları kob/4 saat	Agar plaktaki mikrobiyolojik yük miktarları kob/4 saat	5 parmak iz kob/eldiven
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Kob: Koloni oluşturan birim; ortam bakteri yükü.

göre otoklavın etkin çalışıp çalışmadığına karar verilir.

Sistem sıcaklık ve basınç kalibrasyonu gerektirir.^{6,25} Makine mühendisliği Odası (TMMOB) veya akredite bir firma tarafından otoklavın basınç kalibrasyonu senede bir kere yapılabilir. Otoklavda yapılan işlemler her kullanımda kayıt altına alınmalıdır.

BSL-3 ACİL DURUM PLANI

BSL-3 laboratuvarında çalışmaların kontrollü yürütülmesi için mutlaka Acil Durum Planı oluşturulmalıdır.^{3,6,25} Acil durum planında aşağıda yer alan temel konular ele alınmalıdır:

- Biyogüvenlik kabinlerinde oluşan döküntüler
- Biyogüvenlik kabini dışında oluşan döküntüler
- Santrifüjlerde oluşan döküntüler
- Biyogüvenlik kabinlerinde yanıcı ve patlayıcı malzemelerin kullanımı
- Patojene maruz kalma
- Deney hayvanları ile çalışma
- Kimyasalların dökülmesi
- Gaz kaçağı ve patlama
- Yangın veya deprem sırasında tahliye prosedürü, acil çıkışlar

BSL-3 laboratuvarında sıvı dökülmesine bağlı kazaları önleyebilmek için mümkün olan en az miktardaki (<10 ml) sıvı numunelerle çalışılmalıdır. 10 ml den fazla olan sıvı numuneler ile küçük miktarlara bölünerek çalışılmalıdır.

Kontamine materyalin dökülmesi durumunda acilen kullanılmak üzere laboratuvarında "Acil Dekontaminasyon Kit" i (spill kit) hazır bulundurulur.³ Acil Dekontaminasyon Setinde bulunması gereken malzemeler:

- Dezenfektan (örneğin çamaşır suyu gibi konsantre bir germisid kullanılacağına 1:10 konsantrasyonu taze olarak hazırlanır),
- Emici (absorban) özellikli materyal (örneğin kağıt havlu, absorban pudra),

■ Atık konteynırı (örn. otoklavlanabilir atık torbası, delici-kesici kutuları),

■ Kişisel koruyucu ekipman (örneğin eldiven, gözlük, maske),

■ Mekanik aletler (örneğin otoklavlanabilir maşa, pens, süpürge, faraş),

Deney hayvanları ile çalışırken hayvanlar tarafından yaralanmamaya ya da hayvanların kaçmamasına dikkat edilmelidir ve personelin gerekli eğitimleri almış olması sağlanmalıdır.

BSL-3 RİSK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI

BSL-3 laboratuvar tasarımında başlangıç aşamasında risk değerlendirmesi yapılması gerekir.^{3-5, 7,vii,viii}

Çalışan personel, çalışma prosedürleri de laboratuvar tasarımını etkileyeceğinden, insan ve çevre sağlığı açısından tehlike oluşturabilecek olası tüm senaryolar bu amaçla oluşturulmuş bir uzman ekip tarafından tek tek incelenir. Risk analizi ile laboratuvar kaynaklı olarak hastalığın yayılmasının ortadan kaldırılması veya azaltılması için gerekli biyogüvenliğe yönelik çalışma prosedürleri ve personel koruyucu ekipmanları ve gerekli laboratuvar cihazları ortaya konulur.

Risk değerlendirme çalışmalarında; personel faaliyetleri (eğitim, farkındalık), patojenler, kontaminasyon riskleri, patojenin dışarı taşınması, deprem, patlama, yangın gibi acil durumlarda panik ve telaş, atıkların (katı, sıvı, hayvan) kontrolü ve taşınması, egzost hava filtrasyonu, havalandırma sistemi, HVAC sistemi, bina yönetim sistemi vb. sistemlerde olası risklere karşı koruyucu ve önleyici faaliyetlerin belirlenmesine çalışılır.¹⁹

Belli bir prosedür ya da deneyin değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek pek çok araç mevcut olmakla birlikte, en önemli unsur uzman personelin değerlendirmelemdir. Risk değerlendirmeleri kul-

^{vii} First Report On The Harmonisation Of Risk Assessment Procedures, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, 2000 p.124-134

^{viii} Laboratory Risk Assessment What, Why, and How Risk Assessment In The Infectious Disease Laboratory, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia,1998

lanılması düşünülen organizmaların özgün özellikleri, kullanılacak araçlar ve prosedürler, kullanılacak hayvan modelleri, mevcut kontrol araç ve olanaklar göz önüne alınarak, ve altyapıya en çok aşına olan kişiler tarafından yapılmalıdır.^{6,25} Risk değerlendirme çalışmaları yıllık olarak ve her proje başlangıcında gözden geçirilir ve gerekli güncellemeler yapılır.

Risk değerlendirme çalışmaları yapılırken, risk derecesiyle ilgili yeni verileri ve bilimsel literatürdeki konuyla ilgili diğer yeni bilgileri ilgili sorumlular dikkate almalı ve değerlendirmelidirler.^{2,26}

PATOJENLER

Hazırlanan SOP'larda yer alan bölümlerden bir tanesi de, BSL-3 laboratuvarında çalışılacak risk grubu 3 patojenin tanımlanmasıdır. Patojenlerin

morfolojisi, temel klinik semptomları, patojenlere uygun dezenfektanlar/dezenfeksiyon sistemleri ve çalışırken dikkat edilecek unsurlar SOP'da işlenmiş olmalıdır.^{1,6,23,25} Çalışılan mikroorganizmada değişiklik olduğunda bu bölüm revize edilmelidir.

Teşekkür

TÜBİTAK MAM GMBE'de BSL-3 laboratuvarının kurulması DPT (2009K120220) alt yapı proje desteği ile kurulmuştur. DPT'ye finansal destek için teşekkür ederiz. Ayrıca BSL3 laboratuvarının çalışma koşulları yönünde bilgi birikim ve deneyimlerinden yararlandığımız Doç.Dr. Erdal Erol (USA) ve Doç.Dr. Harun Albayrak'a, laboratuvarın kurulum sürecindeki özverili teknik desteğinden dolayı Harun Kocağa'ya, destekleri için Dr. Diğdem Aktopraklıgil Aksu ve Dr. Arzu Taş Çaputçu'ya çok teşekkür ederiz.

STANDARTLAR

- TÜRK STANDARDI TS EN 1619/Nisan 2000" Biyoteknoloji Büyük Ölçekli İşlem Ve Üretim Suşun Korunması İşlemleri İçin Organizasyon ve Yönetim Genel Kuralları"
- TÜRK STANDARDI TS EN 1620/Şubat 2001" Biyoteknoloji - Büyük Ölçekli Proses ve Üretim - Tehlike Derecesine Göre Fabrika Binaları"
- TÜRK STANDARDI TS EN 1822-1/ Şubat 2001" Hava Filtreleri - Yüksek Verimli (HEPA ve ULPA) - Bölüm 1:Sınıflandırma, Performans Deneyi ve İşaretleme Kuralları."
- TÜRK STANDARTI TS 2418 EN 61010-1 /Nisan 2003 "Ölçme, Kontrol ve Laboratuvarında Kullanılan Elektrikli Cihazlar İçin Güvenlik Özellikleri, Bölüm 1: Genel Özellikler"
- TÜRK STANDARTI TS 7248 ISO 3864 /Nisan 1998" Emniyet ile İlgili Renkler ve İşaretler"
- TÜRK STANDARDI TS 11060/Nisan 1993" Grafik Semboller Fihristleme ve Kısa Gösterim Çizelgeleri"
- TÜRK STANDARDI TS EN 12347/Mart 2004" Biyoteknoloji – Buhar Sterilizatörleri ve Otoklavlar İçin Performans Özellikleri"
- TÜRK STANDARDI TS EN 12469/ Nisan 2004 "Biyoteknoloji – Mikrobiyolojik Güvenlik Kabinleri İle İlgili Performans Özellikleri"
- TÜRK STANDARDI TS EN 12740 / Mart 2000 "Biyoteknoloji - Araştırma, Geliştirme ve Analiz Laboratuvarları - İnokule Olmuş Hayvanları ve Atık Denenmesini İçeren Rehber"
- TÜRK STANDARDI TS 11605 EN ISO 14644-1 ile 14644-8 arası "Temiz Odalar ve Bu Odalarda Birlikte Kontrol Edilen Ortamlar"
- EUROPEAN STANDARD EN ISO 14698-1 September 2003 "Cleanrooms and associated controlled environments -Biocontamination control - Part 1: General principles and methods"
- TÜRK STANDARDI TS EN ISO 14698-2/Ocak 2004 "Temiz Odalar ve Birlikte Kontrol Edilen Ortamlar - Biyokontaminasyon Kontrolü" Ölçme, Kontrol İşlemlerinde ve Laboratuvarında Kullanılan Elektrik Donanımının Güvenlik Kuralları - Tıbbi Malzemelerin İşleme Tabii Tutulmasında Buhar Kullanan Otoklavlar ve Bunların Laboratuvarındaki Kullanımı İle İlgili Özel Kurallar"
- TÜRK STANDARTI TS EN 12128/Şubat 2002 "Biyoteknoloji - Araştırma, Geliştirme ve Analiz Laboratuvarları - Mikrobiyoloji Laboratuvarlarının Korunma Seviyeleri, Risk Alanları, Yerleşim Yerleri ve Fiziksel Güvenlik Kuralları"
- DS/EN 12307. Biotechnology—Large-scale Process and Production—Guidance for Good Practice, Procedures, Training and Control for Personnel.
- NSF 49 International. (2008). Standard No.49 for Class II (Laminar Flow) Biohazard Cabinetry. Ann Arbor, MI, USA
- NSF International Standart/American National Standart, NSF/ANSI 49 – 2008 " Biosafety Cabinetry; Design,Construction, Performance, and Field Certification", P101.
- INTERNATIONAL STANDARD, ISO/DIS 31000, 2008."Risk management-Principles and guidelines on Implementation"

KAYNAKLAR

1. Ortatatlı M, Kenar L, Yaren H, Karayılanoğlu T. [Safety In A Biological Research Laboratory: Review]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26(4):396-403.
2. Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. Clin Microbiol Rev 1995; 8(3):389-405.
3. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004. p.1-170.
4. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Hazardous characteristics of an agent. In: Chosewood LC, Wilson DE, eds. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL). 5th ed. Georgia and Maryland: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health; 2009. p.10-3.
5. Behrmann T, Brunner A, Daugeat S, Perrin M, Phyu S, Taillens C, et al. Regulatory compliance of a BSL-3 laboratory unit in a drug discovery environment. Applied Biosafety 2007;12(4):220-38.

6. Crane JT, Riley JF. Design of BSL-3 laboratories (Chapter 7). *Journal of the American Biological Safety Association* 1999;4(1):17-23.
7. Tun T, Sadler K, Tam JP. Implementation of a biosafety level 3 (BSL-3) facility in Singapore: Requirements, work practices, and procedures. *Applied Biosafety* 2006;11(1): 15-23.
8. Richmond JY, McKinney RW. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)*. 5th ed. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Government Printing Office, Washington, National Institutes of Health, HHS Publication No. (CDC) Revised December 2009. p.21-350.
9. Grayson R, Kapin J, Lloyd E, Morris B, Raab J. General requirements for laboratories. *Environment, Health & Safety (Eh&S) Laboratory Safety Design Guide*. 2nd ed. California: University of California Industrial Hygiene Program Management Group; 2007. p.1.1-1.9.
10. Abraham G, Le Blanc S, Nguyen S. The effectiveness of gaseous formaldehyde decontamination assessed by biological monitoring. *Journal of the American Biological Safety Association* 1997;2(1):30-8.
11. Party E, Reiman J, Gershey EL. Certification of biosafety level 3 (BSL-3) facilities. *Journal of the American Biological Safety Association* 1996;1(1):26-51.
12. Lord L. Biosafety level 3 laboratory design. *Anthology of Biosafety Volume VII: Biosafety Level 3*. In: Richmond JY, ed. 2nd ed. Mundelein, IL: American Biological Safety Association; 2007. p.1.1-11.2.
13. Koren H, Bisesi MS. *Handbook of Environmental Health*, 4th ed. Boca Raton FL: Lewis Publishers/CRC Press; 2002. p.42.
14. USDA, ARS Facilities Design Standards. US Department of Agriculture, Table 9 -1; *General Containment Guidelines*, Washington D.C. 2002. p.11.
15. Ellis J, Kelley J. BSL3 Laboratory Design and Planning Issues, BSL3 Laboratory Mechanical Issues, BSL3 Laboratory Architectural Issues, In *ABSA-Eagleson Design and Construction of BSL-3 Laboratories*, Eagleson Institute, Sanford ME, 2001. p.73-7.
16. Crews CJ, Gaunt EE. Comparative analysis of the fourth and fifth editions of biosafety in microbiological and biomedical laboratories section IV (BSL2-4). *Applied Biosafety* 2008; 13(1):6-8.
17. Richmond JY, McKinney RW. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. US Department of Health and Human Services, CDC/NIH. 4th ed. Washington: US Government Printing Office; 1999. p.1-53.
18. Crews CJ, Gaunt EE. Comparative analysis of the fourth and fifth editions of biosafety in microbiological and biomedical laboratories, vertebrate animal biosafety level criteria (ABSL1-4). *Applied Biosafety* 2009;14(1):11-8.
19. Stuart DG. Primary Containment (Chapter 3). *Journal of the American Biological Safety Association* 1999;4(1):6-16.
20. Eagleson DC. Certification of Class II biological safety cabinets, Clean Rooms, Pennwell Corporation. *Biosafety Cabinet Certification*. The Baker Company; 2008. p.2-5.
21. Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton LA, Donovan JC, Hendriksen CFM, et al., Institute for Laboratory Animal Research. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Chapter 3-Chapter 5, Washington, DC: The National Academy Press; 2010. p.45-162.
22. Richmond JY, Nesby-O'Dell SL. *Laboratory security and emergency response guidance for laboratories working with select agents*. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-19):1-6.
23. Abraham D, Adams LG, Adler M, Alderman L, Ansell CE, Barringer A, et al. Vertebrate animal biosafety level criteria for vivarium research facilities. In: Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)*. 5th ed. Georgia and Maryland: HHS Publication; 2009. p.75-82.
24. Murphy FA, Roberts JA, Bayne KAL. Background and context for occupational health and safety in the care and use of nonhuman primates. *Occupational Health and Safety in the Care and Use of Nonhuman Primates*. National Research Council; Institute for Laboratory Animal Research. Washington, DC: National Academy Press; 2003.p.9-20.
25. Abraham G, Bengtsson UA, Cairns P, Crane J, Davies H, Ellis M, et al. Experimentation with infected animals and decontamination/sterilization processes/ treatment systems. In: Mani P, Langevin P, eds. *Veterinary Containment Facilities Design & Construction Handbook*. 1st ed. Geneva: International Veterinary Biosafety Working Group; 2006. p.74-121.
26. Artsob H, Campbell J, Conlan W, Dunn P, Fry S, George F, et al. *The Laboratory Biosafety Guidelines*. Chapter 2, 3, 4, 5, 8, 10 In: Best M, Graham ML, Leitner R, Ouellette M, Ugwu K, eds. 3rd ed. Canada: Minister of Health Population and Public Health Branch Centre for Emergency Preparedness and Response; 2004, p. 4-106.