



Türkiye’de Bir Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde *Stenotrophomonas maltophilia*’ya Bağlı Yalancı Salgın

Pseudo-Outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* on a Pediatric Intensive Care Unit in Türkiye

Edin Botan¹(ID), Merve Boyraz²(ID), Emine Ulu Botan³(ID), Feride Akış⁴(ID), Servet Yüce⁵(ID), Zerrin Epçaçan²(ID)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Van, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

³ Van İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Van, Türkiye

⁴ Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Botan E, Boyraz M, Ulu Botan E, Akış F, Yüce S, Epçaçan Z. Türkiye’de bir çocuk yoğun bakım ünitesinde *Stenotrophomonas maltophilia*’ya bağlı yalancı salgın. J Pediatr Inf 2023;17(1):27-34.

Öz

Giriş: Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon, modern tıbbi uygulamaların bir komplikasyonu olarak meydana gelebilen ve halk sağlığı için tehdit oluşturabilen önemli bir sağlık sorunudur. Biz *S. maltophilia* ile enfekte olmuş heparinli enjektörlere bağlı bir yalancı salgını rapor ediyoruz.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, Kasım 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında çocuk yoğun bakım ünitesinde yürütülmüştür.

Bulgular: Çalışma sürecinde çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) 225 hasta yatışı olmuş ve 124 hastaya kateter takılmıştır. Bu 124 hastanın 12 (%5.33)’sinde kateter takıldıktan sonra kateterden alınan kan kültürlerinde *S. maltophilia* üremesi saptandı. Bu hastaların 121’ine juguler ve üçüne femoral kateter takıldı. Kateterden alınan kan kültürleri, aynı marka (E marka) heparin enjektörleri ile alındı. Çalışmaya alınan 12 hastanın yaş ortalaması 70.58 ± 81.02 aydı, yedisi (%58.3) erkek idi. Hastaların altısı pnömoni, üçü postoperatif, ikisi araç dışı trafik kazası (ADTK) ve biri kronik böbrek yetmezliği tanısı ile yatırıldı. Altı hastada komorbid durum mevcut olup bunların beşinde sendromik durumlar ve bir hastada kronik böbrek yetmezliği olduğu saptandı. Hastaların yoğun bakım ortalama yatış süresi 27.17 ± 34.41 gün olarak saptandı. Hastaların 11’i şifa ile taburcu edildi. Bir hasta (ADTK) sepsis-dışı nedenlerden dolayı kaybedildi. Hastaların kateter takılmasından yedinci güne kadar geçen süre içerisinde beyaz küre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0.014$). Ayrıca ortalama trombosit değerleri kateter takıldıktan sonra yükselme göstermemiş, aksine sürekli azalma eğilimi göstermiştir ($p=0.272$). Prokalsitonin değerleri de kateter takıldıktan sonraki süreçte

Abstract

Objective: Healthcare associated infections are an important health problem that can occur as a complication of modern medical practices and pose a threat to public health. We report an outbreak of pseudo-heparin injectors infected with *S. maltophilia*.

Material and Methods: This retrospective study was conducted at a PICU between November 2021 and February 2022.

Results: Two hundred and twenty-five patients were followed up in our pediatric intensive care unit during the study period, and *S. maltophilia* growth was detected in the control catheter cultures taken immediately after catheterization in 12 (5.33%) of them. Of these patients, 121 jugular and three femoral catheters were inserted. It was determined that the catheter cultures were taken with the same brand (E brand) heparin injectors. Mean age of the 12 patients included in the study was 70.58 ± 81.02 months, seven (58.3%) were male. Of the patients, six were hospitalized due to pneumonia, three postoperatively, two due to non-vehicle traffic accident (NVTa) and one due to chronic renal failure. Six patients had comorbid conditions, of whom five had syndromic conditions and one had chronic renal failure. Mean hospital stay of the patients in the intensive care unit was 27.17 ± 34.41 days. Eleven (91.67%) of the patients were discharged with good recovery. One patient (NVTa) died due to non-sepsis causes. A statistically significant decrease was found in the white blood cell values from the seventh day after the catheterization of the patients ($p=0.014$). In addition, mean platelet values did not increase after insertion of the catheter, on the contrary, they

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Edin Botan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Yoğun Bakım Kliniği,
Van-Türkiye

E-mail: edinbotan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 22.06.2022

Kabul Tarihi: 28.09.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

artış göstermemiş, aksine sürekli azalma eğilimi göstermiştir ($p= 0.309$). CRP değerleri, kateter takıldıktan sonraki günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü gösterildi ($p= 0.027$).

Sonuç: Antibiyotik dirençleri ve mortalite göz önüne alındığında, dezenfektanlara bile dirençli olan gram-negatif bakteriler açısından sterilizasyon kurallarına dikkat etmek ve sterilizasyonun etkinliğini kontrol etmek hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, sterilizasyon, çocuk yoğun bakım ünitesi, salgın yönetimi

Giriş

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar, modern tıbbi uygulamaların bir komplikasyonu olarak meydana gelebilen ve halk sağlığı için tehdit oluşturabilen önemli bir sağlık sorunudur (1). Tanı ve tedavi amacı ile hastalara uygulanan invaziv girişimler ve operasyonlarda kullanılan alet ve malzemelerdeki mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için uygulanan dezenfeksiyon ve sterilizasyon enfeksiyonların kontrolünde hayati önem taşımaktadır (2). Etkin sterilizasyon işleminin yapıldığının kanıtı olarak fiziksel, kimyasal ve biyolojik testlerin kullanılması ve dökümante edilmesi gerekir (3,4).

Hastanelerde *Stenotrophomonas maltophilia* kaynakları arasında musluklar, su sistemleri, lavabolar, sulama solüsyonları, tek kullanımlık nebulizatörler, santral venöz kateterler, ventilatörler, endoskoplar, hemodiyaliz sıvıları, kontamine dezenfektanlar, el sabunları, hasta dosyaları ve yetersiz dezenfeksiyon uygulamaları sayılabilir (5-10). Çalışmamızda, *S. maltophilia*'ya bağlı bir yalancı salgını rapor etmekteyiz.

Gereç ve Yöntemler

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) Kasım 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında yatan 12 hastanın kateterden alınan kan kültürlerinde *S. maltophilia* üremesi saptandı ve bu hastaların dosyaları retrospektif olarak taraması yapıldı.

S. maltophilia üremesi tespit edilen hastaların kliniklerinin uyumlu olmaması ve hastalara ait kateter ucu semikantitatif kültür yöntemi ile yapılan ekimlerde üreme olmaması nedeniyle etkenin tıbbi alet kontaminasyonundan kaynaklanmış olabileceği varsayıldı.

Kültürlerin ekildiği kan kültür şişeleri ve kan alımında kullanılan enjektörlerden üçer örnek laboratuvara gönderildi. Laboratuvarda kan kültür şişesi steril şartlarda inkübe edildi. Beş gün sonunda sinyal alınamamış inkübasyondan çıkarılan şişelerden kanlı agar, EMB (Eozin metilen blue agar) ve çikolata agara ekim yapıldı ve 37 derecede 48 saat inkübe edilmiş üreme tespit edilmediği gösterildi.

Tek kullanımlık steril heparin enjektörlerden her biri içerisinde 2 cc steril triptik soy broth çekilerek enjektör lümeni yıkan-

ma ve dilüsyonlar hazırlanarak 100 mikrolitre triptik soy broth kanlı agar, EMB agar ve çikolata agara ekilip 37 de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İzole edilen organizmalar Gram boyama, koloni morfolojisi, biyokimyasal testler ve VİTEK II ile tanımlanmıştır. Tanımlanmış organizmaların *S. maltophilia* suşlarına EUCAST (Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi) 2021 kriterlerine göre antibiyogram uygulandı.

Conclusion: Considering antibiotic resistance and mortality, it is vital to pay attention to sterilization rules and to control the effectiveness of sterilization in terms of gram-negative bacteria that are resistant even to disinfectants.

Keywords: *Stenotrophomonas maltophilia*, sterilization, pediatric intensive care unit, epidemic management

mış ve dilüsyonlar hazırlanarak 100 mikrolitre triptik soy broth kanlı agar, EMB agar ve çikolata agara ekilip 37 de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İzole edilen organizmalar Gram boyama, koloni morfolojisi, biyokimyasal testler ve VİTEK II ile tanımlanmıştır. Tanımlanmış organizmaların *S. maltophilia* suşlarına EUCAST (Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi) 2021 kriterlerine göre antibiyogram uygulandı.

Sürveyansta

Salgın suşunun tespit edildiği yoğun bakım ünitesinden alınan mikrobiyolojik veriler, salgından iki hafta önce, hastaların salgın suşu için pozitif olduğu salgın döneminde ve salgını takip eden dört hafta boyunca incelendi. *S. maltophilia* enfeksiyonu veya kolonizasyonu vakaları haftalık olarak sayıldı. Her hasta sadece bir kez sayıldı ve analize dahil edildi.

Salgının Kontrol Altına Alınması

Üretici firmanın ÇYBÜ'de kullanmak üzere gönderdiği tüm heparinli enjektörler toplandı ve iade edildi. Daha sonra başka bir firmanın ürettiği heparinli enjektörlerin kullanılmaya başlanması ile *S. maltophilia* üremelerinin kesildiği tespit edildi. Kontrol ve izlem amacıyla yeni heparinli enjektörlerden numune alınarak kültüre gönderildi ve üreme olmadığı saptandı. ÇYBÜ'de kullanılan eski heparinli enjektörlerin toplatılması ile bu yalancı salgının kontrol altına alındığı değerlendirildi. Ayrıca, (Z) şirketinin çalışanları ile heparinli enjektörlerinin üretimi de gözden geçirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler, özellikle hastaların laboratuvar değerleri, istatistiksel analize tabi tutulmuştur. İlk olarak verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve verilerin normal dağılıma uygun olduğu gözlenmiştir ($p= 0.271$). Bu nedenle parametrik testlerden eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Bu test ile hastalardan sıfır, üç ve yedinci günlerde elde edilmiş olan laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca tanımlayıcı analizlerle hastaların yaş, cinsiyet ve klinik durum değerlendirmesi gibi temel özellikleri de değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS paket programının 28.0 versiyonu kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların Demografik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çocuk yoğun bakım ünitemizde çalışma periyodu boyunca 225 hasta takip edildi ve 12 (%5.33)'sinde kateter takıldıktan hemen sonra kateterden alınan kontrol kan kültürlerinde *S. maltophilia* üremesi saptandı. Bu hastaların 121 (%53.7)'ine juguler ve üçüne (%1.33) femoral kateter takıldı. Kateter kültürleri, aynı marka (E marka) heparin enjektörleri ile alındığı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın yaş ortalaması 70.58 ± 81.02 ay, yedisi (%58.3) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların dokuzu (%75) invazif mekanik ventilasyon, ikisi yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) ve biri ise trakeostomi ile solunum desteği uygulandı. Hastaların altısı (%50) pnömöni, üçü (%25) postoperatif, ikisi (%16.7) araç dışı trafik kazası (ADTK) ve biri (%8.3) kronik böbrek yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Altı hastada komorbid durum mevcut olup bunların beşinde sendromik durumlar (iki hasta serebral palsi, bir hasta mikrosefali, bir hastada metabolik hastalık ve bir hastada spinal musküler atrofi) ve bir hastada kronik böbrek yetmezliği olduğu saptandı. Hiçbir hastada kistik fibrozis, malnütrisyon, immün yetmezlik gibi non-fermentatif gram-negatif bakteriyel sepsise zemin hazırlayabilecek komorbid bir durum yoktu. On iki hastanın beşine yoğun bakım ünitesi kabulünün ilk saatinde, üçüne yatışın üçüncü gününde ve diğer dördüne ise sırasıyla 8, 10, 30 ve 32. günlerde takılan kateterlerden kontamine heparinli enjektörler (E marka) ile alınan kültürler mikrobiyolojiye gönderildi. Hastaların yoğun bakım ortalama yatış süresi 27.17 ± 34.41 gün olarak saptandı. Hastaların 11 (%91.67)'i şifa ile taburcu edildi. Bir hasta (ADTK) sepsis-dışı nedenlerden dolayı kaybedildi (Tablo 1).

Hastalara kateter takıldıktan sonra ortalama beyaz küre (BK) sayısı, trombosit sayısı, prokalsitonin ve C-reaktif proteini; sıfırıncı gün $12.988 \pm 5.65/\text{mm}^3$, $334.916 \pm 275.090/\text{mm}^3$, 8.42 ± 24.7 ng/mL, 66.50 ± 71.5 mg/L, üçüncü gün $11.358 \pm 4.283/\text{mm}^3$, $296.250 \pm 204.646/\text{mm}^3$, 2.81 ± 7.42 ng/mL, 29.80 ± 32.31 mg/L ve yedinci gün $8.658 \pm 3.697/\text{mm}^3$, $286.083 \pm 151.768/\text{mm}^3$, 1.86 ± 5.02 ng/mL, 15.67 ± 18.13 mg/L olduğu saptandı. Hastaların kateter takılmasından yedinci güne kadar geçen süre içerisinde beyaz küre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0.014$). Hastaların ortalama trombosit değerleri kateter takıldıktan sonra yükselme göstermemiş, aksine sürekli azalma eğilimi göstermiştir. Bununla beraber, günler arasındaki anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.272$). Prokalsitonin değerleri de kateter takıldıktan sonraki süreçte artış göstermemiş, aksine sürekli azalma eğilimi göstermiştir ($p=0.309$). CRP değerleri, kateter takıldıktan sonraki günlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü gösterildi ($p=0.027$) (Şekil 1).

Hastaların sıfır, üç ve yedinci günde beyaz küre sayısı (BK), trombosit sayısı (PLT), prokalsitonin (PROC) ve (CRP) değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Kateterden alınan kan kültüründe üreme olan hastaların tam bir fizik muayenesi yapıldı ve tıbbi kayıtları detaylı incelendi. Bu değerlendirmelerin sonucunda hastaların kültürlerindeki üreme ile klinik ve laboratuvar bulguları ile uyumsuz olduğu saptandı ve hiçbir hastada sepsis tablosu saptanmadı.

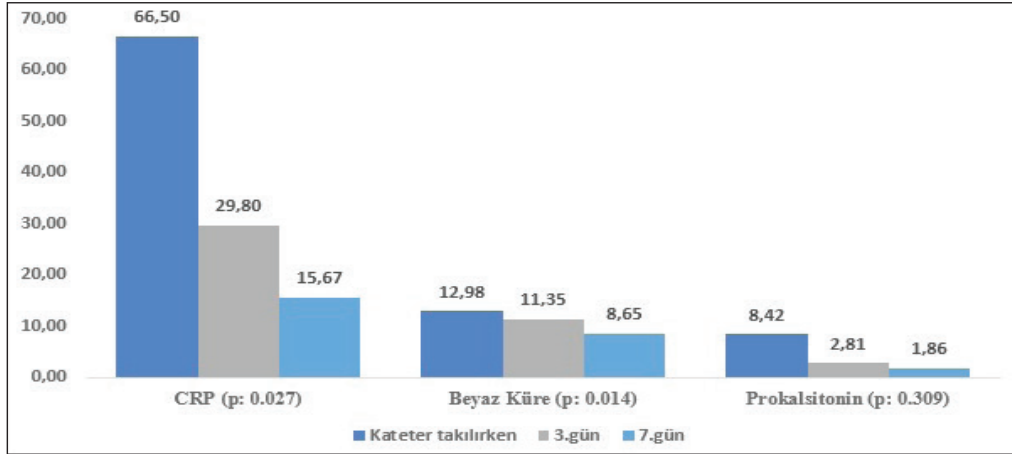
Yalancı Salgın Açıklaması ve Vaka Bulma

S. maltophilia ile 12 pozitif kateterden alınmış kan kültürü raporlarını aldıktan sonra, enfeksiyon kontrol komitesi (EKK) salgın araştırmasını ve izolatların kültür ekimlerini gerçekleştirdi. Salgın eğrisi, Kasım 2021 ile Şubat 2022'de, istatistiksel

Tablo 1. Vaka hastalarının demografik ve epidemiyolojik özellikleri

Hasta numarası	Yaşı	Tanısı	Komorbidite	Yatış süresi	Kateter üreme zamanı	MV durumu	Sonuç
1	10 ay	Post-op karniosinositoz	Sendromik durumlar	17 gün	2. gün	Entübe	Taburcu
2	6 ay	Bronşiyolit-ARDS	Yok	70 gün	32. gün	Entübe	Taburcu
3	16 yaş 2 ay	ADTK	Yok	17 gün	İlk gün	Entübe	Taburcu
4	12 yaş 3 ay	Post-op kist hidatik	Yok	2 gün	İlk gün	Entübe	Taburcu
5	1 yaş	Pnömöni	Yok	22 gün	10. gün	Entübe	Taburcu
6	6 ay	CP-Aspirasyon pnömöni	Sendromik durumlar	30 gün	8. gün	Entübe	Taburcu
7	14 yaş	ADTK	Yok	20 gün	İlk gün	Entübe	Ölüm
8	17 yaş 4 ay	KBY-Üremi	KBY	6 gün	İlk gün	HFNC	Taburcu
9	1 yaş	SMA-Pnömöni	SMA	120 gün	30. gün	Trakeostomi	Taburcu
10	3 yaş	Pnömöni	Metabolik hastalık	8 gün	2. gün	HFNC	Taburcu
11	1 yaş 4 ay	CP-Pnömöni	Sendromik durumlar	4 gün	İlk gün	Entübe	Taburcu
12	2 yaş 8 ay	Post-op ileal atrezi	Yok	10 gün	İlk gün	Entübe	Taburcu

ADTK: Araç dışı trafik kazası, ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu, CP: Serebral palsi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SMA: Spinal musküler atrofi, MV: Mekanik ventilasyon, HFNC: Yüksek frekanslı nazal kanül.



Şekil 1. Hastaların laboratuvar parametrelerinin kateter takılma esnasından itibaren yedinci güne kadar olan ortalama değerlerinin yükselme göstermediği, aksine düşüş eğiliminde olduğu ve klinik sepsis ile uyumlu olmadığı görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların sıfırncı, üçüncü ve yedinci gündeki laboratuvar parametreleri

Hasta numarası	BK 0. gün	BK 3. gün	BK 7. gün	PLT 0. gün	PLT 3. gün	PLT 7. gün	ProK 0. gün	ProK 3. gün	ProK 7. gün	CRP 0. gün	CRP 3. gün	CRP 7. gün
1	15.600	10.700	9800	128.000	140.000	277.000				240	65	24
2	13.700	16.200	9200	81.000	184.000	255.000	1.48	0.82	0.63	86.00	20.51	11.10
3	21.000	13.000	9800	96.000	112.000	190.000	0.15	0.10	0.10	7.00	8.00	4.00
4	25.000	18.000	7800	679.000	600.000	450.000	2.42	1.10	0.8	67.00	47.00	27.00
5	10.860	7300	7800	805.000	457.000	600.000	0.07	0.101	0.030	1.46	0.20	0.10
6	8200	7800	4700	337.000	216.000	300.000	1.20	0.49	0.20	21.30	9.70	6.50
7	12.700	15.400	17.000	217.000	220.000	237.000	0.70	0.49	0.21	27.70	12.20	2.10
8	5400	6400	4900	102.000	111.000	103.000	0.310	0.300	0.200	1.21	7.80	7.20
9	12.000	15.000	13.000	750.000	650.000	450.000	1.45	1.20	0.80	65.00	43.50	45.50
10	8600	5600	4600	304.000	310.000	265.000	1.10	1.0	0.24	69.80	9.30	3.20
11	15.000	13.000	9800	455.000	500.000	250.000	0.65	0.15	0.25	45.70	23.0	3.20
12	7800	7900	5500	65.000	55.000	56.000	83.10	25.16	16.98	165.80	111.40	54.10

BK: Beyaz küre, PLT: Trombosit, ProK: Prokalsitonin, CRP: C-reaktif protein.

Laboratuvarımızın prokalsitonin için referans aralığı 0-0.046 ng/mL, CRP için referans aralığı ise 0.0-5.0 mg/L'dir.

süreç kontrol çizelgesinde (U grafiği, veriler gösterilmemiştir) üst kontrol sınırını [3 standart sapma (SD)] aşan *S. maltophilia* bakteriyemisinde olağandışı bir artış olduğunu saptandı.

Bu durum HEK tarafından, E marka heparin enjektörleri üreten Z firmasına bildirilmiş olup, kontamine enjektörlerin piyasadan toplatılması sağlanmıştır.

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinin Çevresel Gözetim ve Gözlemsel Çalışması

Yoğun bakım ünitesindeki 21 el yıkama lavabosunun tamamından, bakım odasındaki dört musluktan, yoğun bakım mutfağındaki lavabo ve içme suyundan, hem el yıkama hem de kirli tıbbi ekipmanların temizlenmesi için kullanılan bir lavabonun bitişiğindeki bir hemşire istasyonundan, hemşirelerin ellerinden, hastaya temas etmiş sağlık çalışanlarının elin-

den kültürler gönderilmesi planlanmış olup içinde bulunduğu zaman diliminde çevre hastanelerden gelen (E marka) heparinli enjektörler salgınları bildirilmesi üzerine, heparinli enjektörlerden kültürler alındı. Sağlık çalışanları ile kan örneği alma süreci hakkında yapılan görüşmeler, sağlık çalışanlarının her zaman steril eldiven giydiği, ilaç hazırlama ve hastaya temasta antisepsi kurallarına uyduğu görüldü. Ancak bazı hastalardan kataterden kan kültürleri alınırken (E marka) heparinli enjektör kullanıldığı öğrenildi.

Üremeleri olan hastanın, yakın yatağında yatıp aynı hemşire bakımı alan, yakın lavabo kullanımı olan başka hastada üreme tespit edilmedi. Bu durum çapraz kontaminasyon olmadığını gösterdi. Yüz yirmi gün içerisinde 138 kez katater kan kültürü gönderildi. Bu katater kan kültürlerinin 12 tanesi heparinli enjektör kullanıldı. Heparinli enjektörler ile alınan

kateter kan kültürlerinde >100.000 CFU *S. maltophilia* ürediği tespit edildi. ÇYBÜ içerisinde kullanılmakta olan tüm heparinli enjektörlerimiz aynı firmadan alınmış olup aynı markadır. Bu heparinli enjektörlerimizden üç adet numune gönderildi ve >100.000 CFU *S. maltophilia* üreme olduğu tespit edildi. Normal enjektörler ile alınan kan kültürlerinin hiçbirinde *S. maltophilia* üremesi olmadı.

Gerİ İzleme Araştırması (Heparinize Salin Yıkama Enjektörlerinin Üretimi)

İmalat firmasının anlaşmalı olduğu eczane ile imalat firması olan Z şirketi, enjektörlerin üretimini ortak şekilde üstlenmektedir. Z şirketi heparin hammadesi tozu ve heparin jeli hazırlamak için heparin çözeltileri eczaneye teslim etmektedir. Eczane, şirketin gönderdiği malzemelerden heparin jellerini hazırlayıp, steril torbalara yerleştirerek Z şirketine göndermektedir. Şirket, heparinize jelleri steril şırıngalara pompalamak için otomatik ekipman kullanmaktadır. Doldurulan enjektörler paketlenmekte ve etiketlenmektedir. Tüm bu işlemler temiz bir odada yapılmaktadır. Şirket ile yapılan görüşmelerimizde paketlenmiş tıbbi malzemelerin sterilizasyon kontrolü için yapılması gereken "bitmiş ürün testinin" kayıtlarına ulaşamadı.

Elimizdeki kontamine enjektörlerin son kullanma tarihlerine bakıldı ve hiçbirinin son kullanma tarihinin geçmediği görüldü. Z şirketi ile yapılan görüşmede paketlenmiş heparin enjektörlerinin düşük sıcaklık basıncı ile etilen oksit kullanılarak sterilize edildiği öğrenildi. Paketlenmiş ve lümenli tıbbi cihazlar için şirketin sterilizasyon validasyon aşamalarının kontrol edilmesi önerildi.

Tartışma

Bir eczane deposunda hazırlanmış, özünde kontamine, heparinize kan gazı numune alma enjektörleri ile meydana gelen, ÇYBÜ ünitemizdeki 12 *S. maltophilia* kültür üremesi vakasının izini sürdük. Çalışmamızda kateterden alınan kan kültüründe üremesi olan hastaların hem detaylı fizik muayeneleri hem de klinik takipleri sıkı bir şekilde yapılmış ve özellikle laboratuvar parametreleri ile yapılan izlemde; kateter takılma esnasından itibaren yapılan takiplerde, yedinci güne kadar hastaların kan değerlerinde, özellikle de enfeksiyon parametrelerinde herhangi bir yükselme görülmemiş, aksine beyaz küre, trombosit, prokalsitonin ve CRP değerlerinin tamamı düşüş eğilimi göstermiştir. Bu durum da, fizik muayene ve klinik izleme uyumludur, hastalarda klinik sepsis bulgularının olmayışını destekler niteliktedir. Bu durumun hastanemiz erişkin yoğun bakım ünitesi, diğer yataklı servislerimiz ve hatta il genelinde de meydana geldiği, yani kültürde *S. maltophilia* üremelerinin sayıca oldukça fazla olduğu fark edilmiştir. İl genelinde, durumdan etkilenen tüm hastaların olduğu hastaneler ile iletişime geçilmiştir ve tüm salgına neden olan bu heparinli kan gazı enjektörlerini Z şirketinden satın aldığı, ek olarak bu hastanelerde hastanelerin çok sayıda açılmamış heparin

enjektörü mevcut olduğu tespit edilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yayınladığı bir raporda, üreticilerin ucuz malzeme üretmek için çeşitli düzenleyici kurallardan kaçındıkları bunun da önemli bir sorun teşkil edebileceği ifade edilmiştir (11). FDA'nın rapor ettiği gibi ucuz malzeme üreticilerinin bazı kurallardan kaçındıkları ve ek olarak malzeme kalitesini de düşürmesi hasta sağlığı açısından önemli risk oluşturmaktadır. Hastane malzemeleri alımlarında ucuz olmasının bir tercih nedeni olamayacağı, tıbbi malzemelerin sterilizasyon kontrol belgelerinin olması hasta sağlığı açısından daha önemli olduğunu düşünmekteyiz.

S. maltophilia, daha önce de enfeksiyonlara, kolonizasyonlara ve salgınlara yol açtığı bildirilen, önemli bir hastane patojenidir (12-15). *S. maltophilia*'nın yanı sıra *P. aeruginosa* gibi birçok diğer mikroorganizmanın da kolonizasyonlara, salgınlara ve yalancı salgınlara neden olabildiği raporlanmıştır (16-18). Bahsedilen bu etkenlerle meydana gelen salgınlara neden çapraz kontaminasyon veya dezenfeksiyon süreçlerindeki aksamalar olabilmektedir (19,20). Bununla beraber, tıbbi malzemelerde sterilizasyon süreçlerindeki aksamalar da bu etkenlerle salgın veya yalancı salgın görülmesine zemin hazırlayabilmektedir. Literatürde, steril olması gereken ürünlerin kontaminasyonuna bağlı çok sayıda enfeksiyöz salgın bildirilmiştir (17,21-23). Tüm bu sterilizasyon kusurlarına bağlı salgın raporları incelendiğinde; Gershman ve arkadaşları, yaptığı Aralık 2004-Mart 2006 tarihleri arasında altı eyaletten 80 hastanın geriye dönük incelemelerinde, eczane tarafından hazırlanan kontamine heparinize salin yıkamaya maruz kalan hastalarda *Pseudomonas fluorescens*'e bağlı olarak meydana gelen kan dolaşımı enfeksiyonunu raporlamışlardır (17). 2005 yılında Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (CDC), Missouri eyaletindeki bir onkoloji kliniğinde tedavi gören hastaların dördünde *P. fluorescens* etkenli kan dolaşımı enfeksiyonu durumu bildirilmiştir. Bu hastaların ortak özelliğinin, hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından *P. fluorescens* ile kontamine olduğu belirlenen, heparinize salin intravenöz yıkama enjektörlerine maruz kalmak olduğu tespit edilmiştir. Yapılan incelemede bu enjektörlerin, Teksas eyaletinde faaliyet gösteren bir eczane ve bir imalat şirketi (A şirketi) tarafından hazırlandığı, intravenöz flush ile enjektörlere önceden yüklendiği ve aynı firma (Pinnacle Medical Supply, Rowlett, Teksas) tarafından dağıtıldığı; Missouri'deki hastalara da santral venöz kateterlerinde oluşabilecek pıhtılaşmayı önlemek amacıyla uygulandığı belirlenmiştir. Bu bildirimden beş gün sonra, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ülke çapında bir uyarı yayınlayarak, intravenöz flush ile enjektörlere önceden yüklenmiş olan tüm heparin/salin yıkamalarının kullanımı konusunda dikkatli olunması çağrısı yapmış, hemen ardından ilgili şirket, piyasadaki tüm ürünlerin toplatılması yönünde duyuru yapmıştır. Bu tarihten sonraki iki hafta içerisinde, eyalet ve yerel sağlık departmanları ile CDC'ye, dört farklı eyalette, birden fazla lottan heparin/salin yıkama uygulanan hastalardan toplam 36 *Pseudomonas*

türü enfeksiyon tespit edildiği bildirim yapılmıştır (23). David Blossom ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarında, 2007 yılında ABD'nin dokuz eyaletinde, yine heparin ve/veya salin enjektörlerinin kullanıldığı sağlık tesislerinde toplam 162 hastada *Serratia Marcescens*'in ürettiği kan dolaşımı enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Bu hastaların incelemesinde, tüm hastaların ortak noktalarının, X şirketi tarafından üretilen, önceden doldurulmuş ve açılmamış heparin ve/veya salin enjektörleri kullanılması olduğu belirlenmiştir. Bu hastalara uygulanan bu açılmamış ve önceden doldurulmuş enjektörlerden yapılan kültürlerde *S. marcescens* üremesi olduğu teyit edilmiştir. Yedi eyaletin CDC'ye göndermiş olduğu toplam 83 kan örneğinin 70 (%84)'inde kültürde üreyen *S. marcescens* ile bu hastalarda kullanılan enjektörlerden ürettiği rapor edilen *S. marcescens* arasında genetik olarak ilişki olduğu ortaya konmuştur. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yapılan denetimlerde, X şirketinin kalite sistemi yönetmeliklerine uygun hareket etmediği, salgının da muhtemelen bu sebeple meydana geldiği tespiti yapılmıştır (24). Bunlarla paralel şekilde, 2001 yılında Rachel Civen ve arkadaşları ABD'nin Kaliforniya eyaletinde, betametazon enjeksiyonunu takiben meydana gelen *S. marcescens* enfeksiyonu salgınına bildirmişlerdir. Yazarlar, bu salgının nedenini, eczanede hazırlanan betametazonun kontamine olması olarak belirtmişlerdir. Bu salgından etkilenen 11 vakanın beşinde menenjit meydana gelmiş, bunların da üçü mortal seyretmiştir. Diğer hastalarda da beyin apsesi ve kalça eklemi enfeksiyonu meydana geldiği raporlanmıştır. Yazarlar, bu ciddi *S. marcescens* enfeksiyonunun, bir eczanede betametazon'un uygunsuz bir şekilde hazırlanmasına bağlı olduğunu ve bu tür salgınların riskini azaltmak için farmasötik bileşimlere uygulanabilir ulusal standartlara ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir. Yazarlar ayrıca, yüksek riskli bileşik steril ürünlerin eczanelere dağıtılmadan önce son ürün sterilite testinden geçmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Nitekim bu salgının ardından Kaliforniya Eczacılık Kurulu, steril formülasyonlar hazırlayan eczanelerin özel bir lisans almasını şart hale getirmiştir (22). Tüm bu kontamine tıbbi ürünler nedeniyle meydana gelen salgınlar, bizim ÇYBÜ'müzde meydana gelen salgınla benzerdir. Ancak yukarıda bahsedilen literatür örneklerinde bakteri kontamine üründen hastaya verilmiş iken bizim olgularımızda hasta kanına herhangi bir bakteri transferi olmamıştır. Hasta kanı numune alınan enjektör içerisinde enfekte olmuştur.

1968 yılından beri kullanılan Spaulding sınıflamasına göre tüm tıbbi malzemeler taşıdıkları enfeksiyon riskine göre 'kritik', 'yarı kritik' ve 'kritik olmayan' malzemeler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Uygulanacak sterilizasyon ve dezenfeksiyon yöntemi buna göre yapılmaktadır (2,25). Kritik tıbbi malzemeler mümkünse otoklavda (buhar sterilizasyon) sterilizasyon yapılır. Eğer araç ısıya duyarlı malzemelerden yapılmışsa (örneğin plastikler) düşük sıcaklıkta sterilizasyon yöntemi [etilenoksit gazı (ETO), hidrojen peroksit plazması vb.] ile sterilizasyon yapılabilir. Bizim enjektörlerimizde de kullanılmış olan bu yöntemlerden

ETO sterilizasyonu yönteminin en önemli avantajı medikal paketlere ve lümenlere iyi penetre olmasıdır (26). Lümenli tıbbi cihazların kağıt ve plastik kombinasyonları ile yapılan ambalajlarında paketlenme materyaline sterilizasyonun nüfuz etmesine izin vermeli, kullanım sırasında temas kontaminasyonuna karşı koruma sağlamalı, mikrobiyal penetrasyona karşı etkili bir bariyer sağlamalı ve sterilizasyondan sonra işlenmiş materyalin sterilliğini korumalıdır (27). Sterilizasyonun etkinliği ve güvenilirliğinin kanıtı olan fiziksel, kimyasal ve biyolojik kontrolleri sağlanmalıdır (3,4). Biyolojik bir kontrol olan "mikrobiyolojik doğrulamalar" tıbbi malzemelerin "sterilite güven düzeyini" göstermekte olup piyasaya dağıtılmadan önce ürünün sterilizasyonunun yeterliliğinin ve güvenilirliğinin bir beyanıdır (28). Sterilizasyon süreçlerinin tatmin edici kalitede kontrolü ve izlemi, steril tıbbi malzeme departmanında, steril malzemelerin güvenilirliğinin korunmasında önem taşımaktadır. Her sterilizasyon tekniğinin kalite izleme süreci, Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), Uluslararası Standartlar Organizasyonu (ISO) ve Avrupa Normlarına (EN) göre kimyasal, biyolojik ve fiziksel parametrelere bağlıdır (29,30).

Bizim çalışmamızda da hastalara uygulanan ve steril olması gereken heparin enjektörlerinin neden olduğu bir yalancı salgın durumu raporlanmıştır. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz salgının benzerinin hastanemizde ve ilimizde COVID YBÜ, Erişkin YBÜ ve ameliyathane birimlerinde çok sayıda görüldüğü de tespit edilmiştir. Bu yalancı salgından sonra hastane ve il genelinde enfeksiyon kontrol komitelerine gerekli geri bildirimler yapılmış, ilgili markanın enjektörleri toplatılıp gerekli sterilizasyon kontrolleri sağlandıktan sonra bu etkenin kültürde üreme durumunun ortadan kalktığı tespit edilmiştir, bu da salgın etkeninin sterilitesi yeterince sağlanmamış olan enjektörlerden kaynaklandığını doğrulamaktadır. Gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alındığından emin olunduktan sonraki süreçte buna benzer yeni bir salgın belgelenmemiştir. Çalışmamız, kontamine intravenöz ürünlere maruz kalan tüm hastaları ve hastaneleri bilgilendirmenin halk sağlığı açısından önemini de vurgulamaktadır. Çünkü hastalar, kateter takılı olduğu sürece enfeksiyon riski altındadırlar.

Tüm tıbbi malzemeler sterilizasyon aşamalarını başarı ile tamamlayıp, etkin ve tıbbi malzemeye uygun teknik ile sterilizasyon yapıldığından emin olmak amacı ile sterilizasyon kontrolü sağlanmalıdır. Sterilizasyon kontrollerindeki eksiklikler veya yetersiz sterilizasyon nedeni ile kontamine tıbbi cihazlar ile yalancı salgınlar ve hatta ölümcül salgınlar oluşabilmektedir. Bu nedenle tüm tıbbi malzemeler piyasa öncesinde ve özellikle hasta kullanım öncesinde sterilizasyon kontrolleri yapılmış ve tüm bunlar kayıt altına alınmış olmalıdır. Özellikle kritik malzemeler için "sterilizasyon kontrol belgesi" hayati zorunluluk taşımaktadır. Biz çalışmamızda Z firması ile olan görüşmelerde etkin ve malzemeye uygun sterilizasyon uygulandığını gördük ancak şirketin "bitmiş ürün testi" veya "sterilizasyon kontrolü belgesine" ulaşamadık.

Sonuç

Hastalara kullanılan tıbbi malzemeler ve cihazlar nedeniyle sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir. Hasta kan alımı numunelerinde her üremenin gerçek bir salgını göstermeyeceği, hastanın klinik ve laboratuvar olarak beraber değerlendirilip uyumsuzluk durumunda böyle bir yalancı salgın olabileceği akılda tutulmalıdır. Tıbbi malzemeler kullanılmadan önce sterilizasyon kontrol düzeyi testlerinin yapıldığını gösteren "sterilizasyon kontrol belgeleri" varlığı teyit edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Avantajları

Çalışmamızın belli kısıtlamaları mevcuttur. Öncelikle hastalarımızda kültürde üremiş olan *S. maltophilia*'nın genetik tiplendirmesi yapılmamıştır. Bildirim ve surveyans zincirlerindeki eksiklikler bir diğer kısıtlama olarak değerlendirilebilir. Buna karşın, çalışmamız bu şekilde steril olması gereken bir tıbbi malzemeye bağlı meydana gelen yalancı salgını raporladığı için literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamızda önceden doldurulmuş paketli kontamine enjektörler ile sadece kateterden kan çekilmiş olup, enjektörler kullanılarak hastalara herhangi bir intravenöz bolus yapılmamış olması, kan dolaşımı enfeksiyonu oluşmamasının ana nedenidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.06.2022 tarihinde 2022/13-04 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EB; Tasarım- EB, MB; Denetleme- EB, EUB; Kaynaklar- FA, MB, SY, ZE; Veri toplanması ve/veya işlemesi- MB; Analiz ve/veya yorum- EB; Literatür taraması - EB, EUB; Yazıyı yazan- MB; Eleştirel inceleme- EUB, ZE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Ostrowsky B. *Epidemiology of healthcare-associated infections*. Jarvis WR (eds): Bennett and Brachman's Hospital Infections, 5 baskı Vol. 5th eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- Özyurt M. *Hastane dezenfeksiyon politikaları ve yapılan yanlışlıklar*. Sımad Yayınları, Samsun 2002:61-72.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Sterilization of health care products-chemical indicators-Part 1: General requirements*. ANSI/AAMI/ISO 11140-1:2005. Arlington (VA): AAMI, 2005. American National Standard.
- ISO. *ISO 14161, Sterilization of health care products-biological indicators-guidance for the selection, use and interpretation of results website*. 2009. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14161:ed-2:v1:en> (Accessed date: 20.06.2022).
- Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia: An emerging global opportunistic pathogen*. Clin Microbiol Rev 2012;25(1):2-41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
- Guyot A, Turton J, Garner D. *Outbreak of Stenotrophomonas maltophilia on an intensive care unit*. J Hosp Infect 2013;85(4):303-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.007>
- Gulcan H, Kuzucu C, Durmaz R. *Nosocomial Stenotrophomonas maltophilia cross-infection: Three cases in newborns*. Am J Infect Control 2004;32(6):365-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.07.003>
- Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. *Fulminant Stenotrophomonas maltophilia soft tissue infection in immunocompromised patients: An outbreak transmitted via tap water*. The American journal of the medical sciences 2002;323(5):269-72. <https://doi.org/10.1097/0000441-200205000-00008>
- Stigt JA, Wolfhagen MJ, Smulders P, Lammers V. *The identification of Stenotrophomonas maltophilia contamination in ultrasound endoscopes and reproduction of decontamination failure by deliberate soiling tests*. Respiration 2015;89(6):565-71. <https://doi.org/10.1159/000381725>
- Vartivarian SE, Papadakis KA, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia urinary tract infection. A disease that is usually severe and complicated*. Arch Intern Med 1996;156(4):433-5. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440040111012>
- US Food and Drug Administration. *Compliance Policy Guides (CPG) Sec. 460.200 Pharmacy Compounding Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-460200-pharmacy-compounding-withdrawn-december-4-2013*, (Accesse date: 10.11.2022).
- Bouallège O, Mzoughi R, Weill FX, Mahdhaoui N, Ben Salem Y, Sboui H, et al. *Outbreak of Pseudomonas putida bacteraemia in a neonatal intensive care unit*. J Hosp Infect 2004;57(1):88-91. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.024>
- Souza Dias MB, Habert AB, Borrasca V, Stempluk V, Ciolli A, Araújo MR, et al. *Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of Pseudomonas putida and Stenotrophomonas maltophilia infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution*. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(2):125-30. <https://doi.org/10.1086/526440>
- Waite T, Georgiou A, Abrishami M, Beck C. *Pseudo-outbreaks of Stenotrophomonas maltophilia on an intensive care unit in England*. J Hosp Infect 2016;92(4):392-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.12.014>
- Park YS, Kim SY, Park SY, Kang JH, Lee HS, Seo YH, et al. *Pseudo-outbreak of Stenotrophomonas maltophilia bacteremia in a general ward*. Am J Infect Control 2008;36(1):29-32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.12.013>
- Perz JF, Craig AS, Stratton CW, Bodner SJ, Phillips Jr WE, Schaffner W. *Pseudomonas putida septicemia in a special care nursery due to contaminated flush solutions prepared in a hospital pharmacy*. J Clin Microbiol 2005;43(10):5316-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5316-5318.2005>
- Gershman MD, Kennedy DJ, Noble-Wang J, Kim C, Gullion J, Kacica M, et al. *Pseudomonas fluorescens Investigation Team. Multistate outbreak of Pseudomonas fluorescens bloodstream infection after exposure to contaminated heparinized saline flush prepared by a compounding pharmacy*. Clin Infect Dis 2008;47(11):1372-9. <https://doi.org/10.1086/592968>
- Prospero E, Barbadoro P, Savini S, Manso E, Annino I, D'Errico MM. *Cluster of Pseudomonas aeruginosa catheter-related bloodstream infections traced to contaminated multidose heparinized saline solutions in a medical ward*. Int J Hyg Environ Health. 2006;209(6):553-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2006.05.002>

19. Ogunsola FT, Orji BO, Oduyebo OO. Contamination levels of in-use disinfectants in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2002;31(2):111-4.
20. Kendirli T, Ciftçi E, Ince E, Incesoy S, Güriz H, Aysev AD, et al. *Ralstonia pickettii* outbreak associated with contaminated distilled water used for respiratory care in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56(1):77-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2003.09.011>
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Exophiala* infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy-United States, July-November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(49):1109-12.
22. Civen R, Vugia DJ, Alexander R, Brunner W, Taylor S, Parris N, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* infections following injection of beta-methasone compounded at a community pharmacy. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):831-7. <https://doi.org/10.1086/507336>
23. *Pseudomonas* bloodstream infections associated with a heparin/saline flush--Missouri, New York, Texas, and Michigan, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(11): 269-72.
24. Blossom D, Noble-Wang J, Su J, Pur S, Chemaly R, Shams A, et al. Multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections caused by contamination of prefilled heparin and isotonic sodium chloride solution syringes. *Arch Intern Med* 2009;169(18):1705-11. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.290>
25. Rutala WA, Weber DJ. Infection control: The role of disinfection and sterilization. *J Hosp Infect* 1999;43 Suppl:S43-55. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(99\)90065-8](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(99)90065-8)
26. Rutala WA, Weber DJ. Clinical effectiveness of low-temperature sterilization technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(10):798-804. <https://doi.org/10.2307/30141431>
27. Dunkelberg H, Fleitmann-Glende F. Measurement of the microbial barrier effectiveness of sterilization containers in terms of the log reduction value for prevention of nosocomial infections. *Am J Infect Control* 2006;34(5):285-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.09.012>
28. Mendes GC, Brandão TR, Silva CL. Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. *Am J Infect Control* 2007;35(9):574-81. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.10.014>
29. Basu D, Bhattacharya S, Mahajan A, Ramanan VR, Chandy M. Sterilization indicators in central sterile supply department: Quality assurance and cost implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(4):484-6. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.40>
30. Ling ML, Ching P, Widadaputra A, Stewart A, Sirijindadirat N, Thu LTA. AP-SIC guidelines for disinfection and sterilization of instruments in health care facilities. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:25 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0308-2>