

## Hastanelerde Karbapeneme Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Kontrolü

### Control of Carbapenem Resistant Gram Negative Bacterial Infections in Hospitals

 Esmâ Eren

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri.

#### ÖZ

Çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları tüm dünyada büyük bir sorun olarak her geçen gün önemini artırmaktadır. Karbapeneme dirençli enfeksiyonlarda, tedavi seçenekleri sınırlı kaldığından, mortalite ve morbidite yüksek seyretmektedir. Hastanelerde enfeksiyon kontrol uygulamaları ile karbapeneme dirençli mikroorganizmaların yayılımının önlenmesi, bu enfeksiyonların yönetiminde önemli bir basamaktır. Bu makalede, karbapeneme dirençli gram negatif bakterilerin kontrolü için hastanelerde alınacak önlemler derlenmiştir. Tedavisi oldukça zor olan, yüksek mortalite ile seyreden, karbapeneme dirençli enfeksiyonları önlemek, tedavide ilk ve en önemli basamaktır. Sağlık çalışanları, el hijyeni, izolasyon kurallarına ve enfeksiyon kontrol demetlerine uyum konusunda özenli olmalıdırlar. Hastanelerde el hijyeni teşvik edilmeli, düzenli eğitimler verilmeli ve kontroller yapılmalıdır. Ayrıca hastanelerde gerekli ve yeterli sterilizasyon sağlanmalı, prevelans çalışmaları ile yüksek riskli alanlar taranmalı ve enfeksiyon gelişikten sonra tedavide akılcı antibiyotik kullanımına dikkat edilmelidir. Hastanede yatan hastalarda gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Enfeksiyon kontrol komitelerinin kurulması bu konuda son derecede önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Karbapenemler, ilaç direnci, gram negatif bakteri, enfeksiyon kontrolü*

#### ABSTRACT

Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections are becoming a major problem all over the world. Because of limited treatment options in carbapenem-resistant infections, mortality and morbidity are high. Prevention of the spread of carbapenem-resistant microorganisms through infection control practices in hospitals is an important step in the management of these infections. In this article, measures taken in hospitals for the control of carbapenem-resistant gram-negative bacteria compiled. Preventing carbapenem-resistant infections which are very difficult to treat and have high mortality is the first and most important step in treatment. Healthcare professionals should be attentive to hand hygiene, compliance with isolation rules and infection control bundles. Hand hygiene should be encouraged in hospitals, regular trainings and controls should be made. In addition, necessary and sufficient sterilization should be provided in hospitals, high-risk areas should be screened with prevalence studies, and attention should be paid to the use of rational antibiotics in the treatment after the infection develops. Unnecessary and long-term use of antibiotics should be avoided in hospitalized patients. Establishing infection control committees is extremely important in this regard.

**Keywords:** *Carbapenems, drug resistance, gram-negative bacteria, infection control*

Geliş tarihi/Received: 06.11.2020

Kabul tarihi/Accepted: 21.11.2020

#### İletişim:

Esmâ Eren, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri.

e-mail: esmaereneryilmaz@gmail.com

Tel: +903523157700 - 22003

JAMER 2020;5(3):35-38

## GİRİŞ

Çoklu ilaç dirençli (MDR) gram-negatif (GN) organizmalar (MDRGN), özellikle karbapeneme direnç nedeniyle dünya çapında önemli bir sağlık problemidir ve son on yılda belirgin şekilde artmıştır (1). Karbapeneme dirençli gram negatif basiller (KDGNB), yani karbapenem-dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE), karbapenem-dirençli *Acinetobacter baumannii* (KDAb) ve karbapenem-dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (KDPa), sınırlı tedavi seçenekleri nedeni ile mortalite oranı %70'e varan enfeksiyonlara neden olmaktadır (2). Bu bakteriler, ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklerin keşfine, araştırılmasına ve geliştirilmesine rehberlik etmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, patojenlerin önceliklendirilmesinde kritik patojenler olarak vurgulanmıştır (3). Bu enfeksiyonların yüksek düzeyde antimikrobiyal direnç nedeniyle tedavisi zordur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (4). Karbapenemazlar (örneğin, NDM, KPC ve OXA) gram-negatif bakterilerde karbapenem direncinin ana nedeni olarak tanımlanmaktadır (5). MDRGN ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır ve tedaviye rağmen mortalite oranları yüksektir (6). Bu durum, KDGNB yayılımının önlenmesini önemli kılmaktadır. Enfeksiyon kontrolü ve MDRGN'nin bulaş zincirini kırmak ve yayılmasını kontrol etmek için, çeşitli kuruluşlar tarafından önleme araç setleri ve kılavuzları hazırlanmıştır (7). KDGNB enfeksiyonlarının önlenmesinde risk faktörlerine yönelik önlemler ve uygun antimikrobiyal tedavi birlikte yer almaktadır. KDGNB enfeksiyonları için risk faktörleri; altta yatan tıbbi durumlar, kritik hastalık, yoğun bakım ünitesinde kalış, zayıf fonksiyonel durum, antibiyotik kullanımı, invaziv işlemler ve yabancı cisimlerin kullanımıdır (8). Hastaların hastanede yatış süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması, antibiyotiklerin gereksiz yere ve uzun süre kullanılmaması, tanı ve tedavi amaçlı invaziv girişimlerin (damar içi kateter, üriner kateter, entübasyon, trakeostomi vb.) doğru endikasyonda uygulanması ve bakımlarının etkin yapılması risk faktörlerine yönelik başlıca önlemlerdir (9).

Mikrobiyoloji laboratuvarı, dirençli hastane patojenlerinin tanımlanmasında çok önemli olup, tanımlamada doğru yöntemleri -gerekirse moleküler- kullanılmalıdır. Özellikle düşük düzeyde direncin saptanmasında otomatize sistemlerin yeterli olmadığı hatırlanmalıdır. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, MDRGN'nin hastane ortamında kalıcılığını ve bulaş durumlarını belirten çok sayıda rapor yayınlanmıştır (10). Enfeksiyon kontrolünün önemi bu noktada artmaktadır.

## El Hijyeni

Sağlık hizmeti ortamlarında, genellikle sağlık çalışanlarının eller yoluyla hastadan hastaya iletimi, KDGNB görülme sıklığını ve yaygınlığını arttıran önemli bir faktör olmuştur

(11). Hastanelerde el hijyeni teşvik edilmeli, düzenli eğitimler verilmeli ve kontroller yapılmalıdır. Centers for Disease Control and Prevention/Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (CDC/HICPAC) kılavuzları eğitim ve öğretim için aşağıdaki sağlık çalışanlarının hedeflenmesini önermektedir: Tıp ve hemşirelik personeli, klinik teknisyenleri ve laboratuvar personeli, temizlik personeli, çamaşırhane, bakım ve diyet çalışanları, öğrenciler ve gönüllüler (12). El hijyeni ekipmanları, tüm sağlık tesislerinde erişilebilir ve uygun şekilde yerleştirilmelidir.

## İzolasyon Önlemleri

KDGNB ile enfekte/kolonize hastalarda izolasyon önlemleri uygulanmalıdır. Temas izolasyonu özellikle önemli olup hasta tek kişilik odaya alınmalı ve bu hastayla ilgilenen personel aktarım açısından dikkatli olmalıdır. Mümkün ise diğer hastalar ile ilgilenen personelden farklı birisi görevlendirilmelidir. Odaya giren herkes önlük ve eldiven giymelidir. Bu önlemler hastanın hastanede kalışı süresince sürdürülmelidir. Hastayla temastan sonra eller mutlaka yıkanmalıdır (13). El yıkamada isopropil alkol, betadin ve klorheksidin gibi medikal sabunlar kullanılmalıdır. Kalıcı etkinlik açısından klorheksidin üstünlük taşımaktadır.

Kritik olmayan araçlar (steteskop, tansiyon ölçme aleti, termometre vb.) hasta odasında bırakılmamalı, diğer hastalara kullanılmamalıdır. Hasta odası ve eşyalar her gün ıslak bezle temizlenmelidir. Hasta taburcu olduktan sonra oda dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon işleminin kontrolünde çevre kültürleri alınabilir (14).

## İnvaziv Aletlerin Kullanımı

Üriner kateterler, santral venöz kateter (CVC) ve arteriyel kateterler, endotrakeal tüpler ve sentetik implantlar gibi kalıcı cihazlar, patojenlerin yapışması için uygun yüzeyler sağlayarak biyofilmlerin gelişmesini ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır (15). KDE, cihazla ilişkili enfeksiyonların, özellikle kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Son zamanlarda Güney Afrika'da NDM-1 üreten *Enterobacteriaceae* salgını sırasında, bir üriner kateter veya santral venöz katetere maruz kalan her gün, sırasıyla KDE (NDM-1 enzimi ile) enfeksiyonu kazanma olasılığının sırasıyla %7 veya %8 artmasıyla ilişkilendirilmiştir (16). Bu nedenle invaziv alet ve cihaz kullanımı sınırlandırılmalıdır. Üriner ve santral kateterlerin uygun endikasyonlarda kullanılması, takılması sırasında aseptik tekniğin kullanılması ve kateterlerin mümkün olan en kısa sürede çıkarılması için gerekli şartlar sağlanmalıdır. Ventilator ilişkili pnömoni ve kateter enfeksiyonlarını önlemek için kullanılan 'bundle' ismi verilen enfeksiyon kontrol demetleri kullanılabilir (17).

### Çevresel Yüze Dekontaminasyonu

KDGNB, normal temizlik ve dekontaminasyon standartlarının sıkı bir şekilde uygulanmasıyla ortamdaki elimine edilebilir ve özel tip dezenfektan gerekli değildir (18). Çevresel yüzeylerde uzun süre hayatta kalan ve oradan hastalara bulaşabilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'den farklı olarak, *Enterobacteriaceae*, muhtemelen daha kısa çevresel sağkalım süreleri nedeniyle çevresel bulaşma için aynı derecede riskle ilişkili değildir. KDE, enfekte veya kolonize hastaların çevresinde nadiren bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, KDE ile kolonize veya enfekte olmuş hastaların odalarında sık dokunan yüzeylerin sadece %8.4'ü kontamine olarak bulunmuştur (14). KDGNB ile enfekte/kolonize hastaların taburculuğunun ardından, yataklar da dahil olmak üzere hasta odasının içeriği ile birlikte banyonun terminal temizliği ve dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Hastaneler, ekipman ve yüzeylerin temizliği ve dezenfeksiyonu için sorumluluk sıklığını tanımlayarak uyumluluğu izlemelidir.

### Prevalans Çalışmaları

Hastane infeksiyonlarının sürveyansında KDGNB infeksiyon ya da kolonizasyonunun saptanmasında yüksek riskli alanlarda (yoğun bakım, yanık, onkoloji ya da transplantasyon ünitesi) periyodik dışkı/perirektal sürüntü örnekleri alınmalıdır (19).

### Antimikrobiyal İlaçların Kullanımının Kontrolü

Hastanede yatan hastalarda gereksiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Tek başına antibiyotik kontrol politikaları ile direnç gelişim sıklığının büyük ölçüde azaldığı birçok çalışma ile desteklenmiştir. KDE gelişiminde özellikle yoğun karbapenem kullanımının rolü büyüktür. Rutin cerrahi profilakside, yerel rehberlerin önerisi göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon kontrol komitelerinin kurulması bu konuda son derecede önem taşımaktadır (20).

### SONUÇ

Tedavisi oldukça zor olan, yüksek mortalite ile seyreden, karbapenem dirençli enfeksiyonları önlemek, tedavide ilk ve en önemli basamaktır. Sağlık çalışanları, el hijyeni, izolasyon kurallarına ve enfeksiyon kontrol demetlerine uyum konusunda özenli olmalıdırlar. Ayrıca hastanelerde gerekli ve yeterli sterilizasyon sağlanmalı, prevalans çalışmaları ile yüksek riskli alanlar taranmalı ve enfeksiyon geliştikten sonra tedavide akılcı antibiyotik kullanımına dikkat edilmelidir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Yazarlar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- E.E.; Veri Toplama- E.E.; Veri Analizi/Yorumlama- E.E.; Yazı Taslağı- E.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.E.; Son Onay ve Sorumluluk- E.E.; Malzeme ve Teknik Destek- E.E.; Süpervizyon- E.E.

### KAYNAKLAR

1. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:682-707.
2. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:54-60.
3. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. Available at: [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/prioritization-of-pathogens/en/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/prioritization-of-pathogens/en/). Accessed January 2017.
4. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1170-5.
5. Zhang Y, Chen XL, Huang AW, Liu SL, Liu WJ, Zhang N, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5:e27.
6. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:416-23.
7. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 1):1-55.
8. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017. Available at: <http://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>. Accessed June 2018.
9. Otter JA, Muters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1057-66.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8:336-41.
11. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35:S65-S164.
12. WHO guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization website. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf). Accessed January 2017.
13. Cochard H, Aubier B, Quentin R, van der Mee-Marquet N. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in French nursing homes: an association between high carriage rate among residents, environmental contamination, poor conformity with good hygiene practice, and putative resident-to-resident transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:384-89.
14. Weber DJ, Rutala WA, Kanamori H, Gergen MF, Sickbert-Bennett EE. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: frequency of hospital room contamination and survival on various inoculated surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:590-93.
15. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:881-90.
16. de Jager P, Chirwa T, Naidoo S, Perovic O, Thomas J. Nosocomial outbreak of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1-producing Gram-negative bac-

- teria in South Africa: a casecontrol study. PloS One. 2015;10:e0123337.
17. Reichel M, Schlicht A, Ostermeyer C, Kampf G. Efficacy of surface disinfectant cleaners against emerging highly resistant Gram-negative bacteria. BMC Infect Dis. 2014;14:292.
18. Ben-David D, Masarwa S, Adler A, Mishali H, Carmeli Y, Schwaber MJ. A national intervention to prevent the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Israeli post-acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:802-09.
19. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis. 2011;11:355-62.
20. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase producing Gram-negative bacteria. Clin Micro Infect. 2012;18:439-48.