











Salgın bizim işimiz: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* salgın yönetimi

Outbreaks is our business: Management of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak

Hüseyin Aytaç Erdem¹  Dilşah Başkol¹  Nilüfer Uzunbayır Ake²  Nilgün Deniz Küçükler² 
Behiye Ulusoy²  Nilay Bilgili Korkmaz²  Şükran Akşit Barık²  Dilek Yeşim Metin³ 
Feriha Çilli³  Oğuz Reşat Sipahi¹  Bilgin Arda¹ 

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde el yıkama, çevre temizliği, izolasyon kurallarına uyum gibi temel uygulamalar ile birlikte enfeksiyon kontrol komitesinin yürüttüğü aktif surveians ve personel eğitimi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) salgın yönetim tecrübesinin aktarılması ve yapılan uygulamaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Organ Nakli Servis'inde 22.05.2020 ile 14.06.2020 tarihleri arasında yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilerek, verilerin toplanması ve geriye dönük olarak değerlendirilmesi sırasında enfeksiyon kontrol komitesi surveians kayıtları ve toplantı tutanakları kullanılmıştır.

Bulgular: Organ Nakli Ünitesi'nde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu/kolonizasyonu (beş enfeksiyon, bir kolonizasyon) nedeniyle temas izolasyonunda izlenen hasta sayısının artması nedeniyle, enfeksiyon/kolonizasyonu olmayan hastalardan rektal sürüntü taraması yapılması planlanarak, 32 hastadan rektal sürüntü kültürü gönderildi. Tarama yapılan hastalardan sekizinde (8/32-%25) KDE kolonizasyonu saptandı. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından KDE yayılımının engellenmesi amacıyla yapılan uygulamalar, gözlemler ve eğitimler sonucunda izolasyondaki hasta sayısının (iki hasta) belirgin derecede azalmış olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Standart önlemler ve temas izolasyonuna uyumsuzluk, KDE kolonizasyonu ve ardından enfeksiyonların daha sık görülmesine neden olabilir. KDE'lerin yayılımının önlenmesinde, el hijyeni ve temas izolasyonu gibi temel önleyici tedbirler ile birlikte enfeksiyon kontrol komitesinin kararlı uygulama ve eğitimleri kritik bir öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Hastane enfeksiyonu, *Enterobacteriaceae*, karbapenem direnci.

Not: Çalışmamız 16-19 Aralık 2021 tarihlerindeki Hastane İnfeksiyonları Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: In preventing healthcare-associated infections, it's crucial to follow basic practices like handwashing, maintaining clean environments, adhering to isolation rules, and conducting active surveillance and staff training by the Infection Control Committee. This study aimed to share the experience of managing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) outbreaks and evaluate the implemented measures

Sorumlu yazar Hüseyin Aytaç Erdem
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: huseyin.aytac.erdem@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 06.10.2023 Kabul tarihi: 25.12.2023

Materials and Methods: All patients hospitalized in the Organ Transplant Service between 05.22.2020 and 06.14.2020 were included in the study, and Infection Control Committee surveillance records and meeting minutes were used during data collection and retrospective evaluation.

Results: Due to an increase in the number of patients under contact isolation in the Transplant Unit because of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection/colonization (five infections, one colonization), it was planned to conduct rectal swab screenings among patients without infection/colonization. As a result, rectal swab cultures were obtained from 32 patients. Among the screened patients, eight (8/32 - 25%) were found to be colonized with CRE. Following the practices, observations, and training conducted by the Infection Control Committee to prevent the spread of CRE, it was observed that the number of isolated patients (two patients) had significantly decreased

Conclusion: Failure to comply with standard precautions and contact isolation may lead to an increased incidence of CRE colonization and infections. In preventing the spread of CRE, basic preventive measures such as hand hygiene and contact isolation, as well as determined implementation and training of the Infection Control Committee, are vital.

Keywords: Nosocomial infection, Enterobacteriaceae; Carbapenem resistance.

Note: Our study was presented as a poster at the Hospital Infections Congress, 16-19 December 2021, Ankara.

GİRİŞ

Yirmi birinci yüzyılda SARS-CoV-1, H1N1 ve son olarak SARS-CoV-2 gibi yeni mikroorganizmaların ortaya çıkması ile başlayan salgınlar tüm insanoğlu için ciddi bir tehdit haline gelmiştir. Ancak bu durum sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarla mücadeleyi sürdüren sağlık çalışanları için gündelik yaşamın bir parçasıdır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının sürveyansı ve önlenmesi konusunda özelleşmiş olarak sağlık tesislerinde görev yapmakta olan enfeksiyon kontrol komiteleri bu savaşın en ön cephesindedir. Enfeksiyon kontrol komitesi çoğu hastanede Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji, dahili/cerrahi branştan birçok hekim ve enfeksiyon kontrol hemşirelerinin yer aldığı multidisipliner bir çalışma grubundan oluşmaktadır (1).

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların mortalite ve morbidite üzerine görülen belirgin etkisinin yanında dirençli mikroorganizmaların yaygınlaşması, antibiyotik direnci/kullanımının artışı, yatış süresinin uzaması ile ek tedavi gereksinimlerinin yarattığı iş yoğunluğu ve ekonomik yük düşünüldüğünde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Karbapenem dirençli gram olumsuz bakteriler, özellikle günlük pratikte sıklıkla "KDE" olarak adlandırdığımız karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve bunlarla birlikte yine karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bulaş/yayılım riski son derece yüksek, tedavisi zor ve yüksek mortaliteyle seyreden enfeksiyonlar ve salgınlara yol açabilen hastane enfeksiyonu etkenleridir.

Karbapenem dirençlerine ek olarak sıklıkla diğer birçok antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç sağlayan genleri de taşımaları nedeni ile bu hastaların tedavisinde terapötik seçenekler sınırlıdır (2, 3). Son yıllarda karbapenem dirençli gram olumsuz bakteriler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ulusal Sağlık Hizmetleri ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) 2022 raporuna göre sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda karbapenem türü antibiyotiklere direnç oranları *K. pneumoniae* için %66.56, *A. baumannii* için %92.18, *P. aeruginosa* için %67.60 olarak bildirilmiştir (4).

Her ne kadar dirençli mikroorganizmalar olsalar da sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde özellikle el yıkama, gereklilik durumunda hasta ve temas izolasyonu, aktif sürveyans, çevre temizliği ve personel eğitimi gibi temel uygulamaların önemi büyüktür. Bu yazıda Organ Nakli Ünitesi servisinde tespit edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) salgın yönetim tecrübesinin aktarılması ve yapılan uygulamaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

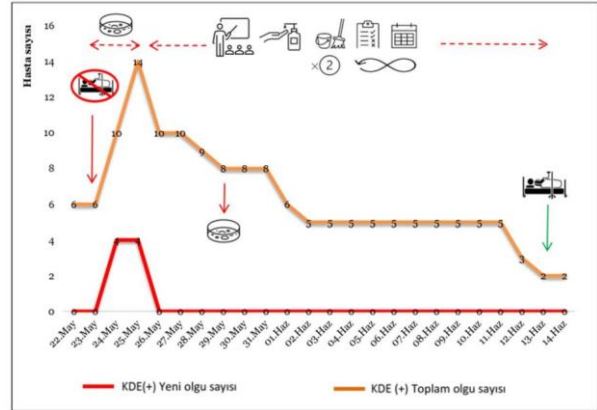
Organ Nakli Servis'inde 22.05.2020 ile 14.06.2020 tarihleri arasında yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların mikrobiyolojik klinik örnek ve rektal sürüntü kültür sonuçları, izolasyon bilgileri ve uyarıları, yapılan eğitimler, enfeksiyon kontrol önlemleri uygulamaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm verilerin toplanması ve geriye dönük

değerlendirilmesi sırasında enfeksiyon kontrol komitesi sürveyans kayıtları ve toplantı tutanakları kullanılmıştır. Çalışma için 07.09.2023 tarih ve 23-9T/52 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Organ Nakli Ünitesi'nde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu/kolonizasyonu (beş enfeksiyon, bir kolonizasyon) nedeniyle temas izolasyonunda izlenen hasta sayısının artması ve enfeksiyon kontrol komitesi ziyaretleri esnasında temas izolasyonu önlemlerinin uygulanmasında aksaklıklar olduğu gözlenmesi üzerine 22.05.2020 tarihinde servise yeni hasta yatışı durduruldu. Serviste izlenen enfeksiyon/kolonizasyonu olmayan hastalardan rektal sürüntü taraması yapılması planlanarak, yatış süresi 48 saatin üzerinde olan 32 hastadan iki güne yayılarak rektal sürüntü kültürü gönderildi. Tarama yapılan hastalardan sekizinde (8/32-%25) KDE kolonizasyonu saptanmış olup, temas izolasyonu gerektiren hasta sayısında 2 katından fazla bir artış olduğu görüldü (Şekil-1). Temas izolasyonuna yeni alınmış olan hastalardan ikisinde batın dren sıvısında bir hafta içerisinde karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremesi (2/8-%25) olduğu gözlemlendi. Klinik, günlük olarak izolasyon önlemlerine uyum açısından gözlemlenerek, bu süreç zarfında toplamda 33 doktor, 23 hemşire, üç anestezi teknisyeni ve yedi temizlik personeline standart önlemler ve temas izolasyonu önlemleri ile ilgili bilgilendirme ve sözel uyarılar yapıldı. Temizlik personellerine ise temizlik eğitimi tekrar verilerek, ameliyathane salonlarının, servisin ve organ nakli yoğun bakımın çift temizliğinin yapılması sağlandı. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, doktorlara ve hemşirelere mevcut durum ile ilgili bilgiler paylaşarak, yapılması gerekenler, izolasyon önlemleri ve el hijyeninin önemi vurgulanarak gerekli eğitimler yapıldı. İlk rektal taramalardan bir hafta sonra (29.05.2020'de) mevcut durumun tekrar gözden geçirilmesi amacıyla klinikte yatan ve izole izlenmeyen diğer dokuz hastadan gönderilen rektal sürüntü örneklerinde üreme olmadığı görüldü. İzolasyonda olan hastalardan bir hasta klinik takip esnasında exitus ile sonuçlanmış olup, diğer mevcut hastalar taburculuk veya diğer servislere nakil nedeni ile takipten çıkarıldı. Servis 24 gün süre ile yeni hasta yatışına

kapanmasının ardından izolasyondaki hasta sayısı ikiye düştüğü 13.06.2020 tarihinde tekrar yeni hasta yatışına açıldı.



Şekil-1. Salgın eğrisi.

TARTIŞMA

Tüm dünyada özellikle son on yılda karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin insidansında endişe verici bir artış olmuştur. Bu dönemde Avrupa'da da özellikle Yunanistan, İtalya, İspanya, Çek Cumhuriyeti, Almanya ve Fransa gibi ülkelerde karbapenem dirençli *K. pneumoniae'* nin sebep olduğu büyük hastane salgınları bildirilmiştir (5). Hastanelerde dirençli mikroorganizmalara bağlı salgınların özellikle sağlık çalışanlarının elleri, kontamine cihazlar ve hasta çevresinden bulaş yolu ile gerçekleşmektedir. El hijyeni, dirençli mikroorganizmaların sürveyansı, temas önlemleri, hasta izolasyonu, çevresel temizlik gibi uygulamaları içeren enfeksiyon kontrol ve önleme tedbirleri sağlık bakımı ile ilişki enfeksiyonların azaltılmasında oldukça etkilidir (6).

Enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle, sürekli ve eksiksiz uygulanması dirençli enfeksiyonların tedavisinden daha kolay olması nedeniyle, rutinde uygulanacak akılcı bir strateji olarak tercih edilebilir. Enfield ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, yoğun bakım personeline haftalık el hijyeni ve temas izolasyonu konusunda eğitim verilmiş, bununla birlikte kolonize/enfekte hastaların izole edilmesi ve kohortlanması, günlük %2 klorheksidin banyosu, preempetif temas izolasyonu uygulanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotik kullanımının da kısıtlandığı bu dönemde insidans dansitesi 7,77/1000 hasta gününden 1,22/1000 (p=.001) güne düştüğü bildirilmiştir (7). Hayden ve arkadaşları tarafından uzun yatış sürelerinin

olduğu dört hastanede paket/bundle uygulamalarının karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu ve enfeksiyonları üzerine etkisini değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada kademeli olarak iki dönem karşılaştırılmıştır. Müdahale öncesi 3894 hasta ve sonrasında uygulama paketlerinin etkisini değerlendirdikleri 2951 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yatışta ve iki haftada bir kez karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* açısından rektal taranması, temas izolasyonu, KDE pozitif hastaların kohortlanarak veya tek kişilik odalarda izlenmesi, tüm hastaların klorheksidin glukonat ile yıkanması ve sağlık çalışanlarının uyumunu izleme gibi uygulamaları içeren paketlerin etkisi değerlendirilmiştir. Enfeksiyon kontrol ve önleme paket uygulamaları ile müdahale yapıldığı dönemde hastalarda KDE ile enfekte hasta sayısında (3,7 & 2,5/1000 hasta günü; $P = .001$), kolonizasyonunda (4 & 2/100 hasta haftası; $P = .004$), ve bakteriyemisinde (11,2 & 7,6/1000 hasta günü; $P = .006$) belirgin olarak düşüş görüldüğü belirtilmiştir (8). Çalışmamızda izolasyon önlemlerine uyum açısından ilgili servisin sık ziyaret edilmesi, personelin eğitimi ve gerektiğine uyarının yanı sıra bir hafta ara ile hastaların rektal tarama uygulamaları sonucunda KDE ile enfekte/kolonize hasta sayısında düşüş görülmüştür. Çalışmamızda uygulamaların etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiş olsa da, böyle bir salgının aktif yönetiminde KDE pozitif hasta sayısının yeni hasta yatışını kısıtlamak, taburculuk veya diğer servislere transfer gibi yöntemler yeni hastaları enfekte/kolonize etmemek açısından farklı bir yaklaşım olarak tercih edilebilir.

Dünya sağlık örgütünün el hijyeninin iyileştirilmesi temelinde geliştirilen multimodal stratejik uygulamalar sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde gereken eylemlerin önemini vurgulamaktadır. Sağlık personeline verilen yineleyen eğitimlerle birlikte gün içinde yapılan aktif hatırlatmalar, uyarı& takip ve geri bildirimler, görsel uyarı ve posterler, çevresel temizliğin ve hasta çevresinin izolasyonunun ve güvenliğinin sağlanması, karbapenemaz üreten mikroorganizmaların takibi gibi bir takım sistemsel değişiklikler sürdürülebilir iyileştirmenin sağlanmasında etkili olabilir (9). Ancak bu uygulamaların tümü belki de değiştirilmesi en zor kısım olan insan davranışlarını hedef aldığı düşünüldüğünde, önerilerin gerçekleştirilmesinde ilgili tesisin ihtiyaç ve hedeflerine göre yeni yerel kararlar almayı da gerektirebilir. Çalışmamızda da bu stratejiler çerçevesine sağlık personeline

yineleyen eğitimler ve uyarılar, çevresel temizliğin aktif olarak denetlenmesi, hasta sayısındaki düşüş çalışan sağlık personel ile geri bildirim yoluyla paylaşılarak uygulamalara olan uyumun artırılması sağlanmıştır.

Sönmez ve arkadaşlarının pediatri yoğun bakım ünitesinde çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni salgını, analizi ve uygulanan enfeksiyon kontrol yöntemlerini aktardıkları araştırma bu konuda ülkemizden bildirilen az sayıda çalışmadan biridir. Çalışmada alınan çevre kültürleri ve yoğun bakım personeli görüşmeleri sonucunda sterilizasyona gönderilmeden kullanılan kontamine laringoskopların salgına neden olduğu düşünülmüştür. Salgın analizi için önemli basamaklardan izolatlar arasındaki klonal ilişkiyi tanımlamak için gerekli olan moleküler yöntemler (PGFE=Pulsed Gel Field Electrophoresis, PCR= Polymerase chain reaction gibi) teknik yetersizlik nedeniyle kullanılamamış ancak laringoskoplardan alınan kültürlerde izole edilen *P. aeruginosa* ile aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip suşlar olması ve vakaların ardı ardına ortaya çıkması nedeni ile, kontamine larinkoskop kullanımı sonucu gelişen hastane kaynaklı pnömoni salgını sonucuna varıldığı bildirilmektedir. Salgının ardından enfeksiyon kontrol komitesi tarafından el hijyeni, invaziv aletlerin ve YBÜ ortamının dezenfeksiyonu ile ilgili eğitimler verilerek iki kez genel ortam ve alet dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu yapılması sağlandığı ve bir ay sonra tekrarlanan çevresel örnek kültürlerinde üreme olmadığı ifade edilmektedir (10). Çalışmamızın da benzer şekilde en önemli kısıtlılığı KDE enfekte/kolonize hastalardaki suşların maddi ve bazı alt yapı yetersizleri nedeniyle moleküler yöntemler ile köken benzerliği açısından araştırılmamış olmasıdır.

SONUÇ

Standart önlemler ve temas izolasyonuna uyumsuzluk KDE kolonizasyonuna ve ardından enfeksiyonlara neden olabilmektedir. KDE'lerin yayılımının önlenmesinde el hijyeni ve temas izolasyonu gibi temel önleyici tedbirlerin yanı sıra eğitim çalışmaları, aktif ve sürekli geri bildirim, sağlık personelinin uyumunu arttırmaya yönelik ödül, tebrik veya ceza uygulamalarının da faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Gozel MG, Hekimoglu CH, Gozel EY, et al. National Infection Control Program in Turkey: The healthcare associated infection rate experiences over 10 years. *Am J Infect Control* 2021; 49(7):885-892.
2. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update - CRE Toolkit National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Healthcare Quality Promotion. 2015.
3. Önal U, Sipahi OR, Pullukçu H, et al. Retrospective evaluation of the patients with urinary tract infections due to carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Chemother* 2020;32(1):15–20.
4. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) özet raporu. 2022 [cited 2023 Dec 8th]; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHİESA_OZET_RAPORU_2022.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Combined clonal and plasmid-mediated outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriales in Lithuania, ECDC: Stockholm; 2020. [cited 2023 Dec 12th]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/combined-clonal-and-plasmid-mediated-outbreak-carbapenemase-producing>
6. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. Geneva: World Health Organization. 2017 [cited 2023 Oct 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/>
7. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing enterobacteriaceae and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(7):810-817.
8. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, et al. Prevention of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1153–61.
9. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level. Geneva: World Health Organization. 2019;(6)
10. Sönmezer MÇ, Tezer H, Parlakay A, et al. Control of a nosocomial outbreak due to multi drug resistant Pseudomonas aeruginosa in a pediatric intensive care unit. *Turk J Pediatr Dis* 2014;8(3), 124-128.