



Nötropenik Hastalarda Enfeksiyonlardan Korunma ve Kontrol

Dr Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
ozturkrecep@superonline.com

- Malinite+kemoterapi ± radyoterapi →
- Başışıklık bozulması
 - Nötropeni±kalitatif bozukluk
 - Hücresel başışıklık bozukluğu
 - Deri-mukoza bütünlüđu bozulması
- Risk artıran diğer faktörler
 - Damar içi santral venöz kateter
 - Uzun süreli ve tekrarlı hastane çevre teması
 - Farklı birimler:YBU, ameliyathane, Fizik tedavi...
 - Antibiyotik kullanımının yol açtığı değişiklikler
 - Diğer invazif işlemler

Malinite ve Enfeksiyon?

- Enfeksiyonlar kanser tedavisinin ve bunun sonucunda oluşan nütropenin en sık komplikasyonudur
- Bu hasta grubunda önlenabilir en sık ölüm nedenidir
 - Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99–109.
 - Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Int* 2003; 53: 744–50.
 - Schlesinger A et al . *Lancet Infect Dis* 2009;9: 97–107

Enfeksiyonların önlenmesi

- Nötropeni veya diğer bağışıklık yetmezliği eksikliklerinin düzeltilmesi
 - KSF, azaltılmış kemoterapi dozları rejimleri, immunglobulin uygulamak
 - **Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 319–24.**
 - **Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebocontrolled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 8–18.**

Enfeksiyonların önlenmesi

- Antimikrobiklerin profilaktik ve/veya preemptif olarak uygulanması

- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients published erratum in *Ann Intern Med* 2006; 144: 704].*Ann Intern Med* 2005; 142: 979–95.
- Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5471–89

- Enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri

- Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 373–81.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. CDC, June 2007. <http://www.cdc.gov/ncidod/hq/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf>

Korunma ve Kontrol

- Standart önlemler
- El hijyeni
- Bariyer önlemleri (eldiven, önlük,maske),
- Düşük bakterili/steril gıda
- İklimlendirme (HVAC)
 - Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; **52**: 1–42.
- İzolasyon önlemleri (temas, damlacık, solunum)
- Etkinlik, fayda ?
- Risk farklı: Allojeneik KHT(HSCT), yüksek riskteki lösemililer

- Koruyucu izolasyon
- Uygun iklimlendirme/havalandırma
- Absorbe edilmeyen veya sistemik antimikrobiklerle endojen supresyon mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır (randomize olan ve olmayan çalışmalar) (RR 0· 79 [95% CI 0· 72–0· 87])

– *Schlesinger A et al . Lancet Infect Dis 2009;9: 97–107*

- Yaşam uzaması (Improved survival) hava kalitesi kontrolü veya bariyer izolasyonu, antibiyotik ve antifungal profilaksi birlikte uygulanınca sağlanmaktadır
- Mortalite:
 - Profilaksi + (RR 0· 66 [%95 CI 0· 55–0· 79]
 - Profilaksi – (RR 0· 93 [95% CI 0· 75–1· 15]

Schlesinger A. Lancet Infect Dis 2009;9: 97–107

Maliniteli hastalarda enfeksiyonlardan korunma önlemleri

- Standart koruma önlemleri
- Riskli hastalarda (KİT, uzun süren nötropeni) ek önlemler
- Özel havlandırma sistemleri, total korunmuş çevre
 - Emek yoğun
 - Sınırlı sağlık bütçesini harcatıcı
 - Destek bulgusu?
- El yıkama, uygun aseptik teknik
 - Basit, ucuz
- Emniyetli hava, su, gıda sağlanması
- Evde özenli bakıma devam edilmesi:gıda, evcil hayvan, günlük işler/temaslar

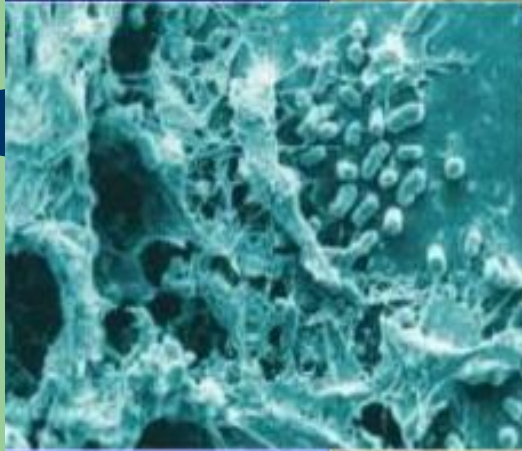
- 
- 
- **Suyla bulaşan enfeksiyonlar:
Korunma ve Kontrol**

Aşağıdaki etkenlerden hangisi nütropenik hastalarda nozokomiyal enfeksiyon yapan ve hastane su sisteminden bulaşan bir etken değildir?

- 1. Legionella
- 2. Aeromonas
- 3. Atipik mikobakteriler
- 4. Pseudomonas aeruginosa
- 5. Aspergillus spp
- 6. Stenotrophomonas maltophilia
- 7. MRSA

Suyla bulaşan nozokomiyal enfeksiyonlar

- Hastane sularında koliform:<1/100 ml
- Hastane suyu (şebekenin kolonizasyonu), diyaliz suları, lavabolar, musluklar, duş başlıkları salgın kaynağı olabilir



Legionella

Pseudomonas

Stenotrophomonas

Aspergillus

Klebsiella

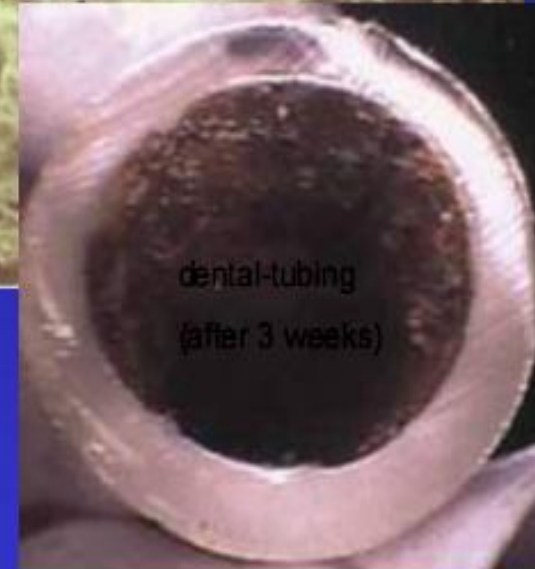
Fusarium

Serratia

Acinetobacter

Mycobacteria

etc.....



Su kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar

- Hastaneler ve diğer sağlık bakım kuruluşlarında sular değişik enfeksiyonları bulaştırabilir
- Salgınlar, yalancı salgınlar?
 - 1966-2001: 43 salgın
 - Anaissie et al., Arch Intern Med 162: 1483-92. 2002
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Stenotrophomonas maltophilia*,
- *Chryseobacterium* spp
- Tüberküloz dışı mikobakteriler
 - *Mycobacterium avium complex* (MAC):HIV enfeksiyonlularda
- *Legionella* spp
 - Squier C, Yu VL, Stout JE. Current Infectious Disease Reports 2000

Su kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar

- Bağımsızlık yetmezliklilerde:
 - *Fusarium*:
 - *Cryptosporidium*
- Virusler:Norovirus vd
- Bulaşma temas, fekal-oral, aspirasyon ve aerosolizasyonla olur

Table 1. Nosocomial Infections Related to the Hospital Water Supply (Tap Water and Water Reservoirs Only): Reports With Supporting Molecular Relatedness Studies*

Organism	Source	Site(s) of Infection	Method(s) Used to Link Patient and Environmental Strain	Susceptibility of Organism†
Bacteria				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Trautmann et al, ¹¹ 2001	Blood, lungs, peritoneum, trachea, urine	AP-PCR	Not reported
	Bert et al, ¹² 1998	Lung, sinuses, urine	DNA macrorestriction analysis	Resistant
	Buttery et al, ¹³ 1998	Blood, central venous catheter, skin, urine	PFGE	Resistant
	Ferroni et al, ¹⁴ 1998	Urine	PFGE	Not reported
	Ezpeleta et al, ¹⁵ 1998	Blood	ERIC-PCR, RAPD	Not reported
	Burucoa et al, ¹⁷ 1995	Not reported	DNA fingerprinting	Susceptible
	Richard et al, ¹⁸ 1994	Blood, lung, wound	DNA typing, serotyping	Resistant
	Kolmos et al, ¹⁹ 1993	Blood	Phage typing, serogrouping	Susceptible
	Grundmann et al, ²⁰ 1993	Blood, CSF, trachea	Genotyping, serotyping	Not reported
	Worlitzsch et al, ²¹ 1989	Urine	ExoA DNA probe	Not reported
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Weber et al, ²³ 1999	Peritoneum, respiratory tract, skin	PFGE	Resistant
	Verweij et al, ²⁴ 1998	Trachea	RAPD	Resistant
	Chachaty et al, ²⁵ 1998	Blood, stools	PFGE	Resistant
	Talon et al, ²⁶ 1994	Blood, stools, throat, urine	PFGE	Resistant
<i>Serratia marcescens</i>	Carlyn et al, ²⁸ 1998	Eye, stools	PFGE	Not reported
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Pina et al, ³² 1998	Skin, wound	PFGE, biotyping	Not reported
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Picard and Goulet, ³⁷ 1987	Blood	Electrophoretic esterase typing	Not reported
<i>Chryseobacterium</i> species	De Schuijmer et al, ⁴¹ 1998	Blood	AP-PCR	Not reported

Mycobacteria				
<i>Mycobacterium avium</i>	Von Reyn et al, ⁴² 1994	Disseminated	PFGE	Not reported
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Kauppinen et al, ⁴⁴ 1999	Disseminated	AP-PCR	Susceptible
	Hector et al, ⁴⁵ 1992	Respiratory tract, wound	PFGE	Not reported
	Burns et al, ⁴⁶ 1991	Sputum	Phenotype analysis, plasmid profiles, PFGE	Partially reported
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Benitez et al, ⁴⁷ 1999	Various	PCR-based techniques	Not reported
	Desplaces et al, ⁴⁸ 1995	Spine	Chromosomal restriction fragment patterns	Resistant
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Picardeau et al, ⁴⁹ 1997	Abscess, blood, bone, sputum, stomach, urine	RFLP, PFGE, AFLP, PCR	Not reported
<i>Mycobacterium chelonae</i> and <i>Mycobacterium fortuitum</i>	Wallace et al, ⁵⁰ 1989	Sternal wound infection, prosthetic valve	Electrophoresis of enzymes, plasmid profiling	Resistant to doxycycline
		Sternal wound infection		Susceptible to doxycycline
Fungi				
<i>Fusarium solani</i>	Anaissie, ⁵¹ 1998	Disseminated	RFLP, RAPD, IR-PCR	Resistant
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Nucci et al, ⁵² 1998	Disseminated	RAPD	Not reported
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Anaissie et al, ⁵² 2002	Lungs	PCR, SSDP	Not reported

Buzla bulaşma

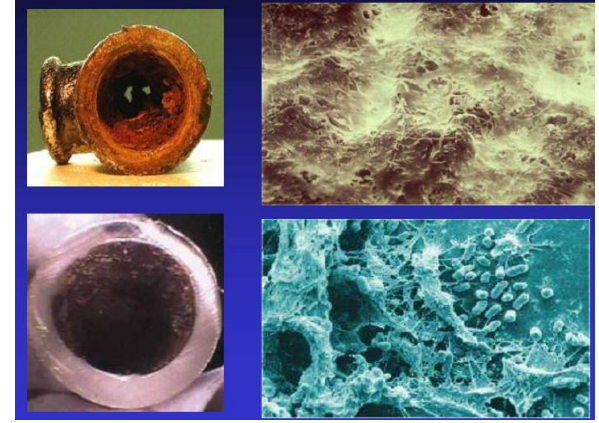
- Cihaz veya su kontamine olabilir
- Hızlı üreyen mikobakteri salgınları
 - Kalp cerrahisi enfeksiyonları: M.fortuitum
 - Kurtisky JN et al. Ann Intern Med 1983
 - M. peregrinum
 - Kİ aspirat yalancı salgınları: M.fortuitum
 - Hoy J et al. Am J Infect Control 1987

Buzla bulaşma

- Cihaz veya su kontamine olabilir
- Hızlı üreyen mikobakteri salgınları
 - Kalp cerrahisi enfeksiyonları: M.fortuitum
 - Kurtisky JN et al. Ann Intern Med 1983
 - M. peregrinum
 - Kİ aspirat yalancı salgınları: M.fortuitum
 - Hoy J et al. Am J Infect Control 1987

Su kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar

- Legionella
 - Enfeksiyonların %15 kadarı hastane kaynaklı
 - Mortalite %5-15; bağışıklık yetmezliğinde %40
 - Sular rezervuar görevi yapar
 - Optimal üreme 25°-45°C
 - Yapım ve tamirat döneminde enfeksiyonlar artar
 - Kontamine olan suyun inhalasyonu, aspirasyonu
 - Soğutma kuleleri, klimalar
- Bulaşma: temas, fekal oral ve aerosolizasyonla olur
- Biofilm ve serbest amiplerde yaşar (kist formlarında yaşar, dezenfektanlardan korunur)

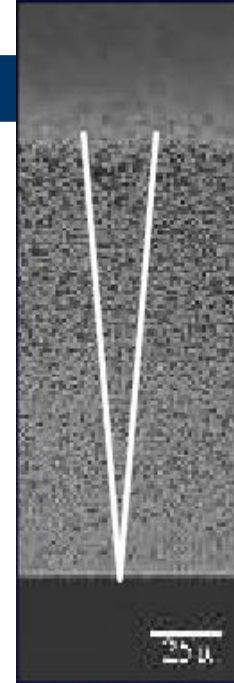
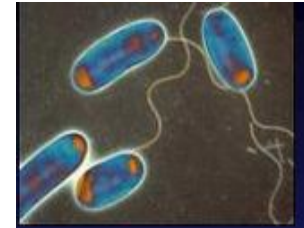


Su borularında biofilm

Squier C, Yu VL, Stout JE. Current Infectious Diseases Reports 2000
Edelstein PH Clin Infect Dis 1993;
Dondere TJ Jr et al. N Eng J Med 1980

Legionella kontrol metotları

- **Su sistemini ısıtmak**
 - Su sistemini 80°Cye kadar ısıtmak
 - 35 KOB/L
 - Su sistemini 60°Cye kadar ısıtmak
 - 3600 KOB/L
 - Geçici etkili; biofilm oluşumunu sınırlamaz
- **Klorin dioksit**
 - Etkili dezenfeksiyon, kullanımı kolay
 - Klorit oluşumu, dializ hastalarının emniyeti (karbon filtreler)
- **UV dezenfeksiyon**
 - Dezenfeksiyon sağlar
 - Uygulama alanında etkili, bulanık sularda etkisiz
- **Filtre sistemi**
 - Etkin, uygulaması kolay
 - Düzenli değişim gerekli, pahalı



Pseudomonas

- Çeşme suyu, distile su, hidroterapi havuzları, banyo suları, dializ suları...
- Suda uzun süre yaşar
- Salgınlar yapar
- Nozokomiyal pnömonilerin %20 nedeni
 - Bu enfeksiyonların %30'u su kaynaklı
- ABD'de su kaynaklı P.aeruginosa pnömonisine bağlı ölüm :1400

Anaissie EJ et al. Arch Intern Med. 2002

Diğer bakteriler

- Stenotrophomonas maltophilia
 - Çok ilaca dirençli
 - Salgınlar yapar
- Diğer bakteriyel etkenler
 - Acinetobacter, Flavobacterium, Burkholderia, Aeromonas, Enterobacter, Serratia, hızlı üreyen mikobakteriler

Anaissie EJ et al. Arch Intern Med. 2002
Wereij PE et al. Epidemiol Infect 1998
Labarca JA et al Clin Infect Dis 2000
Gebo KA et al. Clin Infect Dis 2002
Cookson BD et al Lancet 1981

Mantarlar

- Aspergillus,
- Fusarium,
- Exophiala jeanselmei,
- Acremonium,
- Pseudoallescheria boydii,
- Pneumocystis jirovecii?

Anaissie EJ et al. Arch Intern Med. 2002

Su ve Aspergillus

- Su, *Aspergillus* sporları ile kontamine olabilir
- Hastanelerde *Aspergillus* spor sayısı banyolarda hasta odalarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuş :suyla ilişki
- Depo suları rezervuar olarak önemli
 - Anaissie EJ , Stratton SL, Dignani MC et al. Pathogenic *Aspergillus* Species from a Hospital Water System: A 3-Year Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:780–9




Nosocomial Aspergillosis Is Waterborne

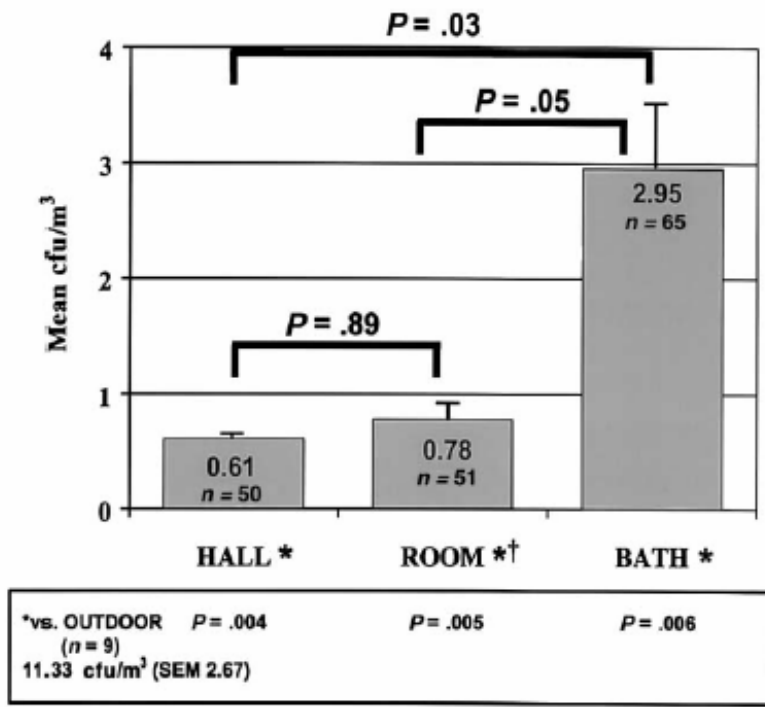
Elias J. Anaissie¹ and Silvia F. Costa²

¹Myeloma and Transplantation Research Center, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; and ²Hospital das Clinicas, Sao Paulo, Brazil

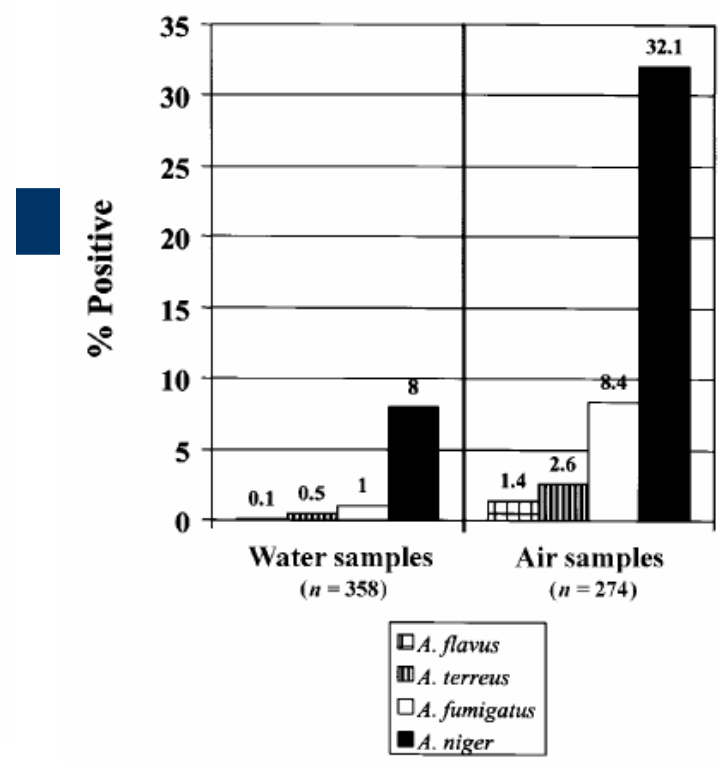
(See the counterpoint by Hajjeh and Warnock on pages 1549–53)

Nosocomial invasive aspergillosis can cause life-threatening infections among immunosuppressed patients and is thought to be primarily airborne. Despite the use of appropriate hospital air filtration systems, however, the incidence of this infection continues to increase. In this article, we present our hypothesis, which is that nosocomial aspergillosis can be airborne from a water source in the hospital. If confirmed by ongoing studies, this hypothesis would imply a change in the current infection control practices aimed at preventing nosocomial aspergillosis.





† HEPA-filtered rooms. 16 samples from 3 LAF rooms were not included in this analysis.



Anaissie EJ et al. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:780-9

Su sisteminde Aspergillus varlığında hangi önlemler alınır?

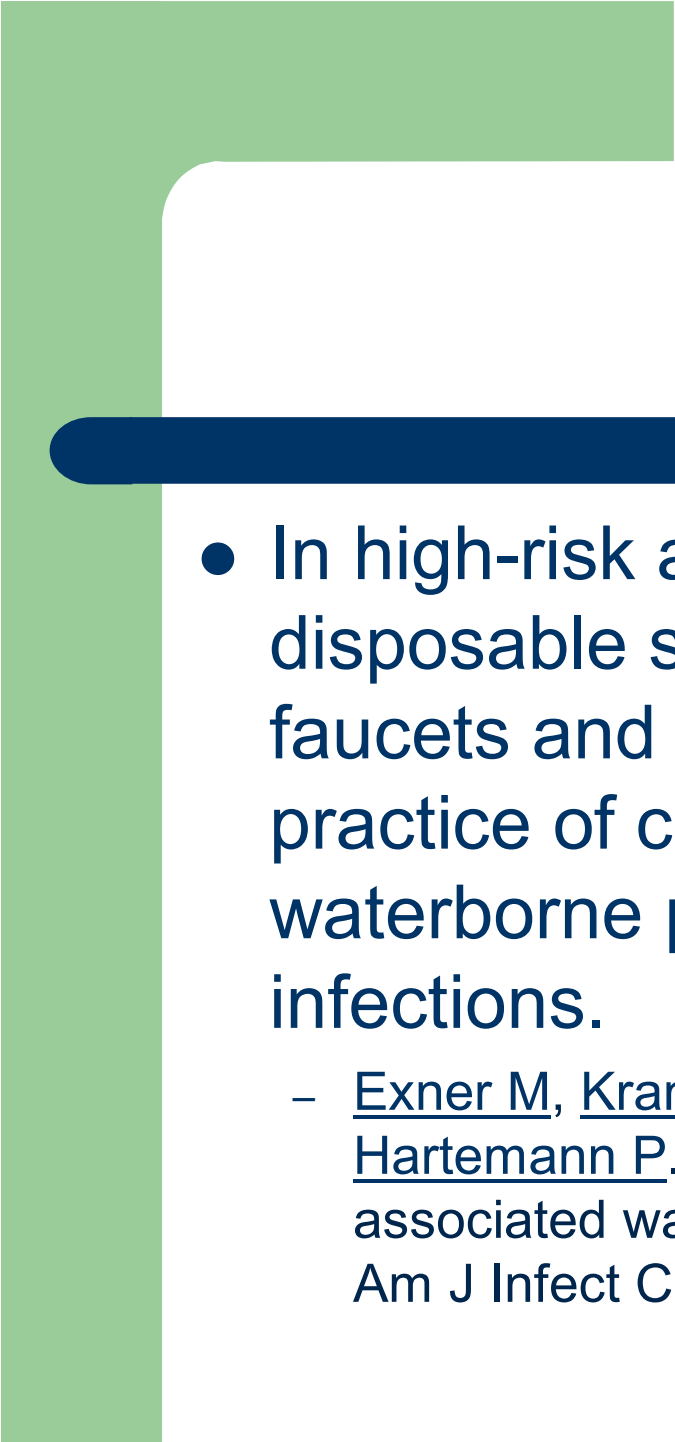

- 1)Su depolarının temizliği ve dezenfeksiyonu
- 2)Filtrasyon sistemi
- 3)Ultraviyole
- 4)Ozonlama

Aspergillus kontrolü

- Sularda *Aspergillus* yüksekse depolar temizlenir
 - Su filtrasyon sistemleri kullanılır.
- Küf kaynağı olabilecek bitki ve çiçekler riskli hasta odasında bulundurulmaz

Su ile bulaşan enfeksiyonların kontrolü

- Su sisteminin takip ve onarımı
- Rutin su kültürüne gerek yok
- Hastane suyu klor düzeyi belli aralarla kontrol edilmeli
- Depolar dahil su dağıtım sisteminin dezenfeksiyonu
- KİT biriminde musluk suyu kullanma
 - İçme ve diş fırçalamada steril su kullan
- Bir tek Legionella olgusunda bile kaynak araştırılmalı; kontrol sağlanmalı
 - 2 ay takip
 - Yüksek derecede ısıtma
 - Aşırı klorlama

- 
- 
- In high-risk areas, the application of disposable sterile point-of-use filters for faucets and shower heads appears to be the practice of choice to efficiently control waterborne pathogens and to prevent infections.

- Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control*. 2005 ;33(5 Suppl 1):S26-40.

Su dezenfeksiyonu

Metot	Legionella	Mikobak-teri	Küf	Virus	Parazit
Isıtma Kaynatma	+++	+++	+++	+++	+++
Klorlama	++	±	±	++	±
Ozonlama	++	?	?	+++	+++
UV	++	?	?	-	+++

Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)

Temiz Su Konusunda Dikkat Edilecek Noktalar

- Hastane su tesisatının sağlıklı kullanılabilmesi için sıcak su ısısının $\geq 51^{\circ}\text{C}$, soğuk su ısısının $<20^{\circ}\text{C}$ 'de tutulması esastır.
- Hastane su tesisatında kolonizasyonu engellemek için suyun ısısının periyodik olarak $> 66^{\circ}\text{C}$ 'ye çıkarılması veya aralıklı olarak klorlanması önerilmektedir.
- Su kesintisi durumlarında eşme suları ve musluk suyu kullanılmamalıdır. Kullanımı zorunluluk haline gelirse en az 1 dakika kaynatılmalıdır.

Temiz Su Konusunda Dikkat Edilecek Noktalar

- Su kesintisi bittiğinde musluk suyunu kullanmadan önce en 5 dakika boşa akıtmak, kısa bir süre için su sıcaklığını 77 derece üzerine çıkarmak veya klorlamak yollarından herhangi biri uygulanmalıdır.
- Klorlama yapılmış ise musluktan klor kokusu gelene kadar su akıtılmalı ve tüm tesisatta ≥ 2 g/l düzeyinde klor en az 2 en fazla 24 saat kalacak şekilde bırakılmalıdır.

HVAC (Heating, Ventilating, Air Conditioning System) validasyonu ve bakımı

- Temiz odalarda bulunan H.V.A.C. sistemlerinin kurulum, teslim alınma ve kullanımları süresince H.V.A.C. Sistem Validasyonu yapılarak, sistemin doğruluk, güvenilirlik ve tekrarlanabilirliğinin kanıtlanması sağlanmalıdır
- Sistem bakılmazsa kirlilik , Aspergillus spp., P. aeruginosa, S. aureus, Acinetobacter spp vb bulaşına neden olabilir

HVAC sistem kontrolünde yapılması gereken testler?

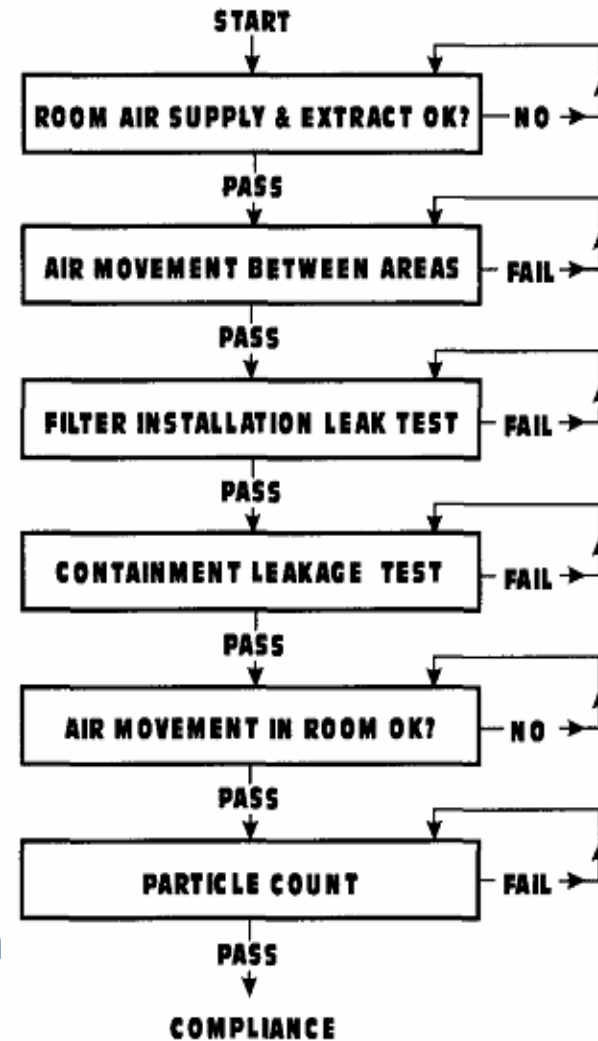
- 1)Hepa Filtre Sızdırmazlık Testi (D.O.P.test),
- 2)Hava akım hızı,
- 3)Hava değişim sayısı,
- 4)Hava akış yönü,
- 5)Yeniden temizlenme zamanı,
- 6)Partikül sayımı
- 7)Basınç farkları, sıcaklık, nem parametreleri
- 8)2+4+6
- 9)Hepsi

HVAC İzlemi

- H.V.A.C. Sistemi validasyon çalışmalarından sonra, düzenli olarak sistemin fiziksel ve mikrobiyolojik kontrolleri yapılarak performans kalifikasyon uygunluğu izlenmelidir.
- Kontrollerde periyodik olarak, Hepa Filtre Sızdırmazlık Testi (D.O.P.test), hava hızı, hava değişim sayısı, hava akış yönü(smoke test), yeniden temizlenme zamanı(recovery time), partikül sayımı (at rest - in operation), basınç farkları, sıcaklık, nem parametreleri izlenmelidir.

Temiz odaların validasyonu:

Sızdırmazlık testi \Rightarrow hava akım testi \Rightarrow partikül sayımı

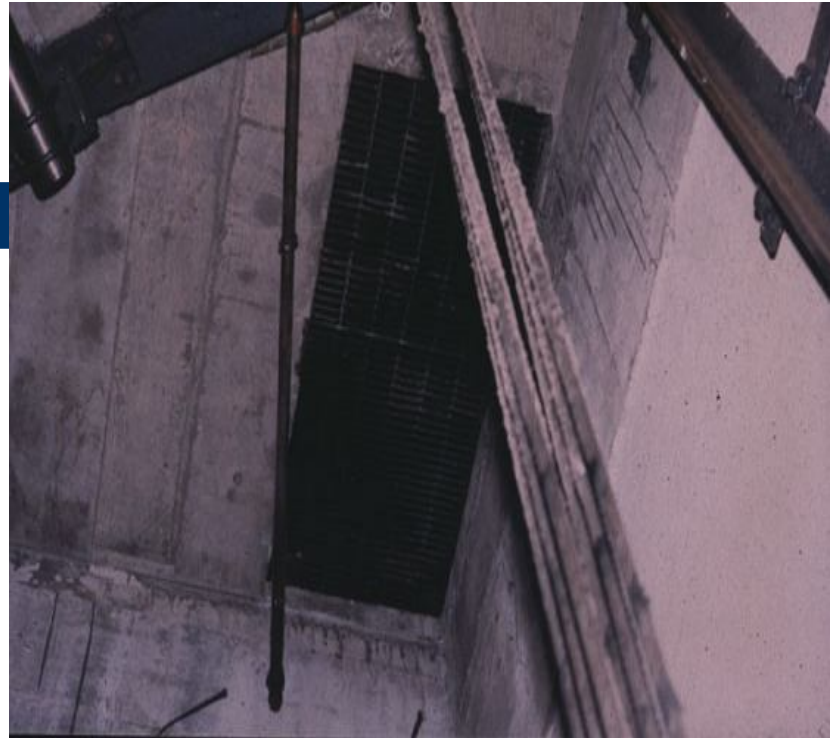


Whyte W.
Cleanroom Technology:
Fundamentals of Design, Testing and Operation
John Wiley & Sons Ltd; 2001

Figure 9.1 Cleanroom test sequence



FAN INSIDE UNIT - DIRTY



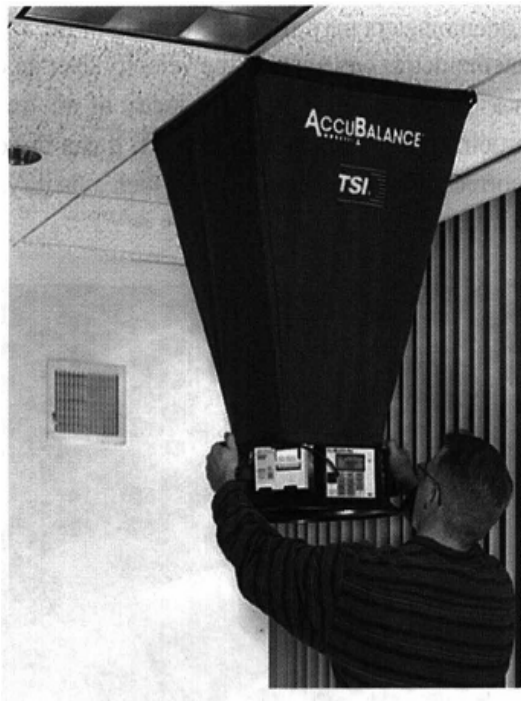


Figure 10.1 Flow measuring hood



Figure 10.2 Vane anemometer



Figure 10.3 Thermal Anemometer

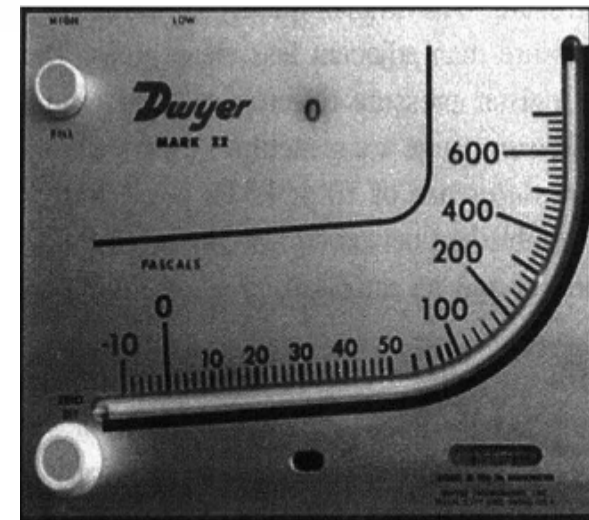


Figure 10.4 Inclined manometer



Figure 10.5 Magnehelic pressure gauge

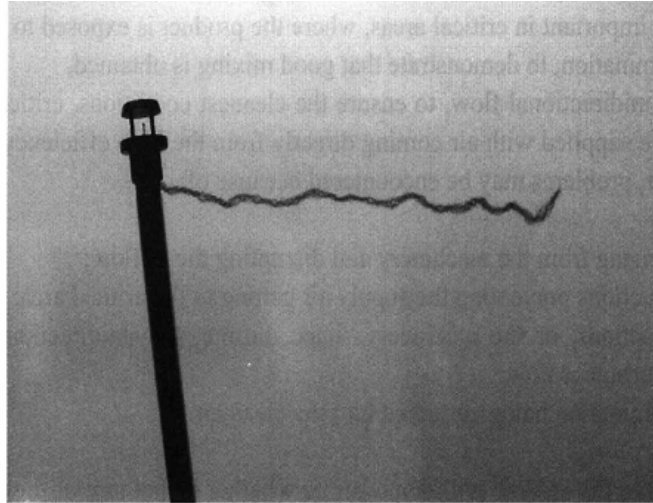


Figure 11.2 Nylon thread streamer used with an anemometer



Figure 11.4 Smoke from a puffer