

# Açık Kalp Cerrahisi Uygulanmış Hastalarda Kontamine Isıtıcı-Soğutucu Cihazlarla İlişkili *Mycobacterium chimaera* Enfeksiyonları: Küresel Bir Salgın

## *Mycobacterium chimaera* Infections Associated With Contaminated Heater-Cooler Devices Among Open Cardiac Surgery Patients: A Global Outbreak

Serap Şimşek-Yavuz

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

İlk kez 2013 yılında İsviçre’de kalp cerrahisini izleyen *Mycobacterium chimaera* enfeksiyonlarının bildirilmesinden sonra, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Almanya, Avustralya, Fransa, Hollanda, Hong-Kong, İngiltere, İrlanda, İspanya ve Kanada’da genellikle yapay kapakları, damar greftlerini ve sol ventriküler destek cihazlarını ilgilendiren yüzden fazla *M. chimaera* enfeksiyonu (infektif endokardit, damar grefti enfeksiyonu, sternal cerrahi alan enfeksiyonu vb.) görülmüş; kalp cerrahisini izleyen bu enfeksiyonlar, kardiyopulmoner baypasla yapılan tüm ameliyatların ayrılmaz bir parçası olan ısıtıcı-soğutucu cihaz (HCD)’lerin kullanılmasına bağlanmıştır. HCD’deki suyla hasta kanı arasında herhangi bir temas olmamakla birlikte, bu enfeksiyonların, HCD’lerin oluşturduğu *M. chimaera* içeren bioaerosollerin cerrahi alanı veya kullanılan yabancı cisim kontamine etmesinden ileri geldiği gösterilmiştir. Günümüze kadar bildirilen bu *M. chimaera* enfeksiyonlarının tümü, Sorin (Stöckert®) 3T Heater-Cooler System (LivaNova PLC, Londra, Birleşik Krallık; eskiden Sorin Group Deutschland GmbH, Münih, Almanya) adlı spesifik bir HCD modelinden kaynaklanmıştır. Bu 3T HCD’ler büyük olasılıkla üretim aşamasında kontamine olmuştur; çünkü hem dünyanın farklı ülkelerinde kullanımda olan Sorin (Stöckert®) 3T HCD’lerden, hem hiç kullanılmamış yeni 3T HCD’lerden, hem de LivaNova PLC’nin üretim yerinden alınan su örneklerinden *M. chimaera* izole edilmiş ve tüm genom dizilemeleri yapılarak farklı ülkelerdeki 3T HCD’lerde ve hastalarda saptanan izolatların hemen hemen özdeş olduğu ve bu durumun bir ortak kaynak salgınına gösterdiği doğrulanmıştır. Bu nedenle geçtiğimiz on yılda üretilmiş 3T HCD’lerin çoğunun aynı *M. chimaera* suşuyla kontamine olma olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Başka firmalarca üretilen HCD’lerde de *M. chimaera* kontaminasyonu bildirilmişse de bu durumun mevcut salgınla bir ilişkisi bulunmamaktadır. Bu Sorin (Stöckert®) 3T HCD’lerin 2006 yılından beri kullanıldığı; pazar payının ABD’de %60, ülkemizde ise %75 olduğu; bir yılda ABD’de 200 000, ülkemizde ise tahminen 50 000 cerrahide kullanıldığı dikkate

### Abstract

After the first report of *Mycobacterium chimaera* infections following cardiac surgery from Switzerland in 2013, more than 100 cases of *M. chimaera* infections (infective endocarditis, vascular graft infections, sternal surgical site infections etc.) generally involving prosthetic valves, vascular grafts, and left ventricular assist devices have emerged from Australia, Canada, France, Germany, Hong Kong, Ireland, Netherlands, Spain, United Kingdom, and United States of America (USA). *M. chimaera* infections following cardiac surgery have been attributed to the use of heater-cooler devices (HCDs) which are integral for cardiopulmonary bypass operations. There is not any contact between the HCU water and the patient blood during the operation, but it was shown that these infections are associated with the contamination of the surgical field or the implanted prosthetic device by *M. chimaera*-containing bioaerosols produced by HCDs. To date, all *M. chimaera* infections have been attributed to a specific model of HCD, Sorin (Stöckert®) 3T Heater-Cooler System (LivaNova PLC, London, United Kingdom; formerly Sorin Group Deutschland GmbH, Munich, Germany). These HCDs were most likely contaminated at the manufacturing facility, as *M. chimaera* has been recovered from in-use Sorin (Stöckert®) 3T HCUs within hospitals worldwide, from new unused 3T HCUs, and from water samples obtained at the manufacturing site of LivaNova PLC. Whole-genome sequencing confirms that this is a common-source outbreak, with nearly identical isolates found in 3T HCDs and patients from multiple countries. It is therefore likely that most 3T HCDs manufactured over the past decade are contaminated with the same *M. chimaera* strain. Although HCDs made by other companies have been found to be contaminated with *M. chimaera*, they have not been associated with the current outbreak. As these Sorin (Stöckert®) 3T HCDs have been used since 2006, holds 60 and 75% of the market share in USA and Turkey, respectively, and is used in 200 000 and 50 000 surgeries yearly in the USA and Turkey, respectively; the

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Serap Şimşek-Yavuz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: serapsimsekyavuz@gmail.com

(Geliş / Received: 25 Temmuz / July 2017; Kabul / Accepted: 31 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.14



alandığında çok önemli bir maruz kalma potansiyeli söz konusudur. Ülkemizde şimdiye kadar herhangi bir doğrulanmış olgu olmamasına ve tüm dünyada yapılan çok büyük sayıdaki kardiyovasküler cerrahi girişimle karşılaştırıldığında doğrulanmış olgu sayısının çok düşük olmasına karşın, bu salgının boyutları henüz bilinmemektedir ve çok muhtemeldir ki insidansı artacaktır. İnfeksiyonun belirtileri özgül olmadığı için HCD ile ilişkili *M. chimaera* enfeksiyonuna tanı konulması çok zor olmaktadır. Kuluçka süresi 6 yıl kadar uzun olabilmektedir. Tanı için gerekli olmakla birlikte immüno-kompetan hastalara mikobakteriyel kan kültürü yapılması alışılmış bir durum değildir. Bugün için hekimlerin bu mikroorganizma ve yaptığı enfeksiyonlarla ilgili bilgi ve farkındalığı çok düşüktür. Mevcut durumda, normal kan kültürlerinde üreme olmayan yapay kapak endokarditi ve greft enfeksiyonu düşünülen hastalarda, *M. chimaera* da ayırıcı tanıya girmeli ve bu hastalardan, mikobakterilerin üremesi için uygun şişeler kullanılarak kan kültürleri alınmalıdır. Etkilenen merkezlerde enfeksiyon riskinin 1/100–1/1000 arasında olduğu hesaplanmıştır; ancak bu oranın, hastanenin hangi tür cerrahi yaptığına, HCD'leri nasıl kullandığına, nasıl temizlediğine ve ameliyathanede nereye koyduğuna bağlı olarak değişmesi beklenir. Bu derlemede, açık kalp cerrahisi uygulanmış hastalarda HCD'lerle ilişkili olarak gelişen *M. chimaera* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi, klinik görünüşleri ve önlenmesi konuları, mevcut literatür eşliğinde değerlendirilmiş; ülkemizde de görülme olasılığı oldukça yüksek olan bu enfeksiyonların tanısını, takibini ve tedavisini yapacak, önlenmesi konusunda çalışacak meslektaşlarımıza bir kaynak sağlanması amaçlanmıştır. *Klimik Dergisi* 2017; 30(2): 49-58.

**Anahtar Sözcükler:** *Mycobacterium chimaera*, kalp cerrahisi, ısıtıcı-soğutucu cihazlar.

potential for exposure is significant. Although there hasn't been any case report in Turkey by now and the number of cases is very low compared to the huge number of the cardiovascular surgery procedures performed all over the world, the extent of this outbreak is yet unknown and the incidence will likely increase. Diagnosis of HCD-associated *M. chimaera* infections is challenging as the symptoms of the infection may be nonspecific; the incubation period could be as long as 6 years; mycobacterial blood cultures are not typically performed in immunocompetent patients but are required for the diagnosis; and the knowledge and awareness of the physicians about this organism and its infections is very low at the moment. In the current situation, *M. chimaera* should be considered in the differential diagnosis of the patients who have infective endocarditis or vascular graft infections and whose routine blood cultures were found to be negative; blood cultures should be taken using bottles that support the growth of the mycobacteria from these patients. The risk of infection in an affected center is currently estimated to be 1/100–1/1000 patients, but is likely variable based upon the types of surgery performed in the center, how centers use their HCDs, cleaning protocols utilized, and the location and orientation of the HCD in the operating room. This review summarizes the current knowledge about the epidemiological, pathogenetic and clinical features of and preventive measures for HCD-associated *M. chimaera* infections seen after open heart surgery and it is aimed to provide a reference for our colleagues who will make the diagnosis, follow-up and treatment of these infections which are very likely to be seen in our country. *Klimik Dergisi* 2017; 30(2): 49-58.

**Key Words:** *Mycobacterium chimaera*, cardiac surgery, heater-cooler device.

## Epidemiyoloji ve Etyolojisi

İlk kez 2004 yılında tanımlanan *Mycobacterium chimaera*, yavaş üreyenler grubundan bir nontüberküloz mikobakteri (NTM) olup, *M. avium* kompleksi (MAC) içinde yer almaktadır. *M. chimaera* ve diğer NTM'ler çevrede, özellikle doğal sularda, şehir şebeke sularında ve su içeren tıbbi cihazlarda bulunabilen su kaynaklı fırsatçı patojenlerdir. Bu bakterilerin suda persistanslarını sağlayan şey, klor ve ozon gibi dezenfektanlara direnç göstermeleridir. Gerçekten de dezenfektanlara karşı, dezenfeksiyon için endüstrinin standardı olan *Escherichia coli*'den 1000 kat daha fazla direnç gösterebilmektedir. Dezenfektan direnci, hidrofobik bir bariyer oluşturan yüksek lipid içerikli dış membranlarına ve mikroorganizmadan zengin, kalın biyofilmler üretmelerine bağlıdır (1-4).

Birkaç yıl öncesine kadar bu bakterinin kronik akciğer hastalığı olanlarda akciğer enfeksiyonlarına yol açabildiği, bağışıklığı baskılanmış konaklarda ise disemine enfeksiyonlar yapabildiği bilinmekteydi. Kardiyak cerrahi sonrasında ise kontamine domuz kalp kapağından ve kontamine hastane su sistemlerinden kaynaklanan, tek merkezli, farklı türde NTM'lerin neden olduğu enfeksiyonlar bildirilmişti (1,2). Ancak 2013 yılında ilk kez İsviçre'de iki hastada *M. chimaera*'ya bağlı yapay kapak endokarditi tanımlanmasını takiben (5), bugüne kadar Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Almanya, Avustralya, Fransa, Hollanda, Hong Kong, İngiltere, İrlanda, İspanya ve Kanada gibi birçok ülkeden toplamda 100'ün üzerinde benzer olgu bildirilmiş ve bu olgularda enfeksiyon kaynağının, açık kalp ameliyatı sırasında kullanılan kon-

tamine ısıtıcı-soğutucu cihaz (HCD)'lar olduğu anlaşılmıştır (6-16).

HCD'ler, kardiyopulmoner baypas ameliyatlarının ayrılmaz bir parçasıdır; ek olarak ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) veya ekstrakorporeal yaşam desteğinde de kullanılabilirler. HCD'lerin içinde, birbiriyle içerden bağlantılı iki veya üç soğuk ve sıcak su tankı vardır. Bu tanklar kombinasyon halinde çalışarak, ısıyı kontrollü olan suyu, kardiyopleji ve oksijenasyon ekipmanıyla bağlantılı olan eksternal ısı değiştiricilere ve hastayı ısıtma battaniyesine iletmektedir. HCD tarafından sirküle edilen suyla kan arasındaki ısı farkı, ısı aktarımını belirler ve hastaya perfüze edilecek kanın ısını düzenler. HCD'lerde yer alan su, hastayla direkt olarak temas etmemektedir. Bu salgında, mikroorganizmaların hastalara, kontamine HCD'lerin egzozundan aerosolize olan *M. chimaera* içeren biyoaerosollerin cerrahi alanı veya kullanılan yabancı cismi kontamine etmesiyle bulaştığı belirlenmiştir (1,2,6).

Günümüze kadar bildirilen *M. chimaera* enfeksiyonlarının tümü, spesifik bir ısıtıcı-soğutucu modeli olan Sorin (Stöckert®) 3T Heater-Cooler System (LivaNova PLC, Londra, Birleşik Krallık; eskiden Sorin Group Deutschland GmbH, Münih, Almanya)'den kaynaklanmıştır. Bu HCD'ler büyük olasılıkla üretim aşamasında kontamine olmuştur; çünkü *M. chimaera* hem tüm dünyada kullanımda olan Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerden, hem de LivaNova PLC'nin üretim yerindeki pompa montaj alanından alınan su örneklerinden izole edilmiştir (1,2,11,12,17-19). Bu sulardan izole edilmiş suş-

ların ve dünyanın farklı ülkelerinden belirlenmiş hastalardan izole edilmiş suşların tüm genom dizilemeleri, suşların hemen hemen özdeş olduğunu ortaya çıkarmış ve bu durumun bir ortak kaynak salgını olduğunu doğrulamıştır (18,19-22). Bu nedenle, geçtiğimiz on yılda üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerin çoğunun aynı *M. chimaera* suşuyla kontamine olma olasılığı yüksektir ve bu kontamine HCD'lerin küresel olarak kullanıldığı ve kullanılmalarına devam edileceği de bir gerçektir (1,2,21,22). Diğer firmaların ürettiği HCD'lerde, hastane sularında ve çevresinde de *M. chimaera* ve diğer NTM'ler izole edilmiş olmakla birlikte, bunların hiçbiri mevcut salgınla ilişkili bulunmamış ve buralardan izole edilmiş suşların genomu, salgın suşundan farklılık göstermiştir (1,2,6,8,12,21-26). Ek olarak, salgın suşu dışında bir *M. chimaera* suşuyla enfekte olan bir tane de hasta tanımlanmıştır (22). Bu veriler, mevcut salgın dışında da, HCD kullanılan ameliyatlarda NTM ve *M. chimaera* enfeksiyonu riskinin bulunduğunu düşündürmektedir.

Salgının kaynağı olduğu düşünülen Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerin 2006 yılından beri kullanıldığı; pazar payının ABD'de %60, ülkemizde ise %75 (Türkiye dağıtıcısı firmadan kişisel görüşmeyle alınmış bilgi) olduğu; bir yılda ABD'de 200 000, ülkemizde ise tahminen 50 000 cerrahide (ülkemizde yapılan yıllık toplam açık kalp ameliyatı sayısı 66 000, kalp kapağı ameliyatı sayısı 10 000) kullanıldığı dikkate alındığında çok önemli bir maruz kalma potansiyeli söz konusudur (27,28). Ülkemizde şimdiki kadar herhangi bir doğrulanmış olgu olmamasına ve tüm dünyada yapılan çok büyük sayıdaki kardiyovasküler cerrahi girişimle karşılaştırıldığında doğrulanmış olgu sayısının çok düşük olmasına karşın, bu salgının boyutları henüz bilinmemektedir ve çok muhtemeldir ki insidansı artacaktır.

### Klinik Özellikler

Bu salgında belirlenen *M. chimaera*'ya bağlı kardiyopulmoner baypas içeren cerrahi girişimlerden sonra saptanmış enfeksiyonlar, sıklıkla yapay kapak endokarditi, damar grefti enfeksiyonları ve sol ventrikül destek cihazı (LVAD) enfeksiyonları şeklinde seyretmiştir. İzlenen olguların çoğu yapay kapak cerrahisi sonrası ortaya çıkmıştır ve diseminasyon hastalığı (karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrekler, göz, kemikler, eklemler) olan olguların hepsinde yabancı cisim (kapak, greft veya LVAD) varlığı söz konusudur. Koroner arter baypas greftleme sonrası enfekte olmuş hastalarda (yabancı cisim olmayan), diseminasyon olmayan, lokal invazif enfeksiyonlar (sternal yara, mediasten veya plevra boşluğu) tanımlanmıştır. Şu ana kadar belirlenmiş olgular, yorgunluk (%90), ateş (%75), terleme (%60), nefes darlığı (%60), kilo kaybı (%60) ve öksürük (%50) gibi genellikle özgül olmayan semptomlarla başvurmuştur: Hastalar, disemine granülomatöz süreçlerle de başvurabilmekte, bu nedenle bazen yanlışlıkla sarkoidoz veya vaskülit tanısı da alabilmektedir. Ek olarak nedeni bilinmeyen ateş, açıklanamayan akut faz yükselmeleri nedeniyle de izlenebilmektedir. Mikroorganizma alındıktan sonra klinik bulguların ortaya çıkmasına kadar aylar yıllar geçebilmektedir. Günümüze kadar cerrahiyle klinik tablonun ortaya çıkışı arasında belirlenmiş en uzun süre 6 yıl olarak bildirilmiştir (1).

### Tanı

*M. chimaera* ile enfekte olan hastalarda klinik bulguların oldukça geç ortaya çıkması, özgül olmaması ve mikroorganizmanın klasik besiyerlerinde ürememesi nedeniyle tanı konulması çok zor olmaktadır (1,2,29). *M. chimaera* normal kan kültürü şişelerinde ürememektedir. Tanı için mikobakterilerin üremesine olanak tanıyan kan kültürü şişeleri kullanılmalıdır. Mevcut durumda, normal kan kültürlerinde üreme olmayan yapay kapak endokarditi ve greft enfeksiyonu düşünülen hastalarda, özellikle ameliyatı son 10 yıl içinde olmuşsa, *M. chimaera* da ayırıcı tanıya girmeli ve bu hastalardan, mikobakterilerin üremesi için uygun şişeler kullanılarak kan kültürleri alınmalıdır. Tanımlanmış olguların çoğunda tanı, bu tür kan kültürlerinde mikroorganizmanın üretilmesi yoluyla konulmuş olmakla birlikte, kan kültürü negatif olmasına karşın diğer vücut bölgelerinden (örneğin kemik iliği) pozitiflik belirlendiği de olmuş (29), bazı olgularda ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmıştır (12). Histopatolojik incelemede kazeifikasyon içermeyen granülomlar ve nadiren aside dirençli basil pozitifliği belirlenmiştir.

### Tedavi ve Prognoz

Bu enfeksiyonların optimal tedavisi henüz tanımlanmamıştır; ancak genellikle kombine antimikrobiyal tedavi ve mümkünse yabancı cismin çıkarılması gerekir. Şu ana kadar izlenen hastalarda en sık kullanılan antibiyotik tedavi rejimleri, klaritromisin veya azitromisine ek olarak etambutol, rifabutin, moksifloksasin veya amikasinin oluşturduğu kombinasyonlardır. İnfektif endokardit gibi ciddi enfeksiyonlarda, tedavinin ilk üç ayında amikasin de olacak şekilde beşli ilaç kullanımı önerilmekle birlikte, hafif olgularda veya ilaç etkileşimleri ve yan etkiler nedeniyle makrolid, etambutol ve rifabutin şeklinde üçlü kombinasyon da sıklıkla kullanılmıştır. Hastalardan izole edilmiş *M. chimaera* suşlarının tümü klaritromisine duyarlı (MIC <8 mg/Lt) bulunmuştur. NTM ile enfekte kardiyak implantı olan hastalarda tedavinin ne kadar sürdürüleceği konusu belirsizdir ve bu konuda bir öneri yoktur. Infectious Diseases Society of America (IDSA) ve American Thoracic Society (ATS) rehberinde, disemine MAC hastalığı olan HIV dışı hastalarda, tedavinin immün restorasyondan sonra 12 ay sürdürülmesi önerilmektedir (30). Bildirilmiş olguların çoğunda, tedavi altında enfeksiyonda alevlenmeler ve ilaç etkileşimleri nedeniyle makrolidler, rifabutin ve moksifloksasinin serum konsantrasyonlarında düşüklükler gözlenmiştir (12).

Oluşan biyofilmler nedeniyle hastalardan yabancı cisimlerin çıkarılması gerekmesine karşın, ne yazık ki hastaların çoğunun durumu ya cihazın çıkarılması için gereken ameliyatı kaldıramayacak kadar ağırdır ya da ameliyat riski çok yüksektir, ek olarak yeni takılan yabancı cismin enfekte olma riski konusunda yeterli veri henüz yoktur.

Bugüne kadar bildirilen olgularda kaba mortalite hızı oldukça yüksek olup, yaklaşık %50'dir ve disemine enfeksiyonun şifayla sonuçlanıp sonuçlanmadığı henüz bilinmemektedir. Yaşayan hastalar, debridman ve antibiyotiklerle tedavi olmuş lokalize enfeksiyonu olanlar (örneğin sternal cerrahi alan enfeksiyonu) ve disemine enfeksiyonu olup tedavi altında halen iyi olmayanlardır. Çok az sayıdaki hastada ise antibiyotik tedavisiyle birlikte yabancı cisim çıkarılmış olup, hastalar şu

anda ameliyat sonrası izleme döneminde (1,2,5,6,8,23,29). Sonuç olarak, atfedilen mortaliteyi ve yabancı cismin çıkarılmasının enfeksiyonun iyileşmesine etkisini daha iyi tanımlamak için daha fazla klinik deneyim ve daha uzun süreli hasta takibi yapılması gerekmektedir.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlarının bu salgının yönetimindeki primer rolü, maruz kalmış hastaların tanımlanması ve uyarılması, semptomatik hastaların tıbbi izlemine destek verilmesi ve ek olguların ortaya çıkmasını önlemek için bulaşma riskinin azaltılmasıdır.

### Risk Altındaki Hastaların Tanımlanması

Ameliyathanede Sorin (Stöckert®) 3T HCD ile çalışırken opere edilmiş hastaların tümünün, *M. chimaera*'ya maruz kaldığı ve bu mikroorganizmayla enfeksiyon gelişmesi açısından riskli olduğu kabul edilmelidir. Çalışan bir Sorin (Stöckert®) 3T HCD varlığında gerçekleştirilmiş bir ameliyat varsa, olgu bulma ve risk azaltma çalışmalarına başlanmalıdır. Tüm Sorin (Stöckert®) 3T HCD'ler, üretim tarihine veya HCD çevresel kültür sonuçlarına bakılmaksızın kontamine kabul edilmelidir (1,2). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 3T HCD'lerin üreticisinin Eylül 2014'te temizleme ve dezenfeksiyon prosedürlerini değiştirdiğini bildirmişse de, Eylül 2014'ten sonra üretilen bazı 3T cihazlarda da *M. chimaera* pozitifliği belirlenmiştir (24). Yukarıda da belirtildiği gibi 2006 yılından beri kullanımda olan 3T HCD'ler, ülkemizde bulunan tüm HCD'lerin %75'ini oluşturmaktadır ve ülkemizde 2006 yılından beri yıllık yaklaşık 50 000 açık kalp cerrahisi uygulanan hasta bu cihazlara maruz kalmıştır. Bu rakamlar maruz kalma potansiyelinin ne kadar yüksek olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (1,27,28). Etkilenen merkezlerde enfeksiyon riskinin 1/100–1/1000 arasında olduğu hesaplanmıştır; ancak bu oranın, hastanelerin hangi tür cerrahi yaptıklarına, HCD'leri nasıl kullandıklarına, nasıl temizlediklerine ve nereye koyduklarına göre değişeceği açıktır (1). Yukarıda belirtilmiş gruplara ek olarak, örneğin transkateter aort kapağı replasmanı (TAVR) ve karaciğer ve akciğer transplantasyonları gibi sternotomi yapılmayan bazı prosedürler sırasında da HCD'lerin hazır durumda ("standby") tutulmak üzere çalıştırılmaları gerekmektedir. TAVR'den sonra *M. chimaera* olguları ortaya çıkmıştır; bunlar muhtemelen yapay kapağın, implante edilmeden önce ameliyathane ortamına maruz kalarak kontamine olmasına bağlıdır. Daha fazla bilgi edinilene kadar, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), HCD'nin çalıştırıldığı sırada ameliyat edilen tüm hastaların maruz kalmış olarak değerlendirilmesini önermektedir (17).

### Olguların Bulunması ve İletişim

Olguların bulunabilmesi için 2006-2007 yılından itibaren söz konusu cihaza ve dolayısıyla mikroorganizmaya maruz kalan hasta listelerinin oluşturulması; kurumun mikrobiyoloji laboratuvarında balgam dışı invazif örneklerde NTM üreyen hastaların çıkarılması ve kalp-damar cerrahisi kliniklerinde yukarıda belirtilmiş klinik tabloları olan hastaların değerlendirilmesi gereklidir (Şekil 1). Bu salgınla ilgili olarak bildirilen en eski cerrahi girişim tarihi 2008'dir (12) ve 3T HCD'ler 2006 yılından beri kullanımdadır. Bu nedenle, *M. chimaera* salgın suşuyla temasın ne zaman başladığı bilinmemektedir; ancak

2006-2008 arası bir tarihte olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, o zamandan beri 3T HCD'lere maruz kalan hastalarda, yukarıda belirtilmiş semptom ve bulguların olması halinde ayırıcı tanıda *M. chimaera* enfeksiyonları da değerlendirilmelidir. Hastaların çoğunda klinik tablo en fazla dört yıl içinde geliştiği için, CDC, uyarı yapmak üzere Ocak 2012 tarihine kadar geri gitmeyi önermektedir (17). Ancak her bir kuruluş, bu tarihi, 3T HCD'leri kullanma sürelerine göre daha geriye çekebilir. Günümüze kadar cerrahiyle klinik tablonun ortaya çıkışı arasında belirlenmiş en uzun süre altı yıl olduğu için 2010 yılına kadar geri gitmek daha uygun olabilir. Ancak 2006'ya kadar gitmek en kapsamlısı olacaktır. Maruz kalan hasta listeleri oluşturulduktan sonra hastalara bir açıklama mektubu yazılarak, telefonda sistemik bir tarama yapılmak üzere hastaneyi aramaları istenebilir. Semptom bildiren hastalarda daha ileri incelemeler yapılmalıdır (17). Bu tür hastaların değerlendirilmesi için ABD'de bazı hastanelerde özel klinikler kurulmuştur.

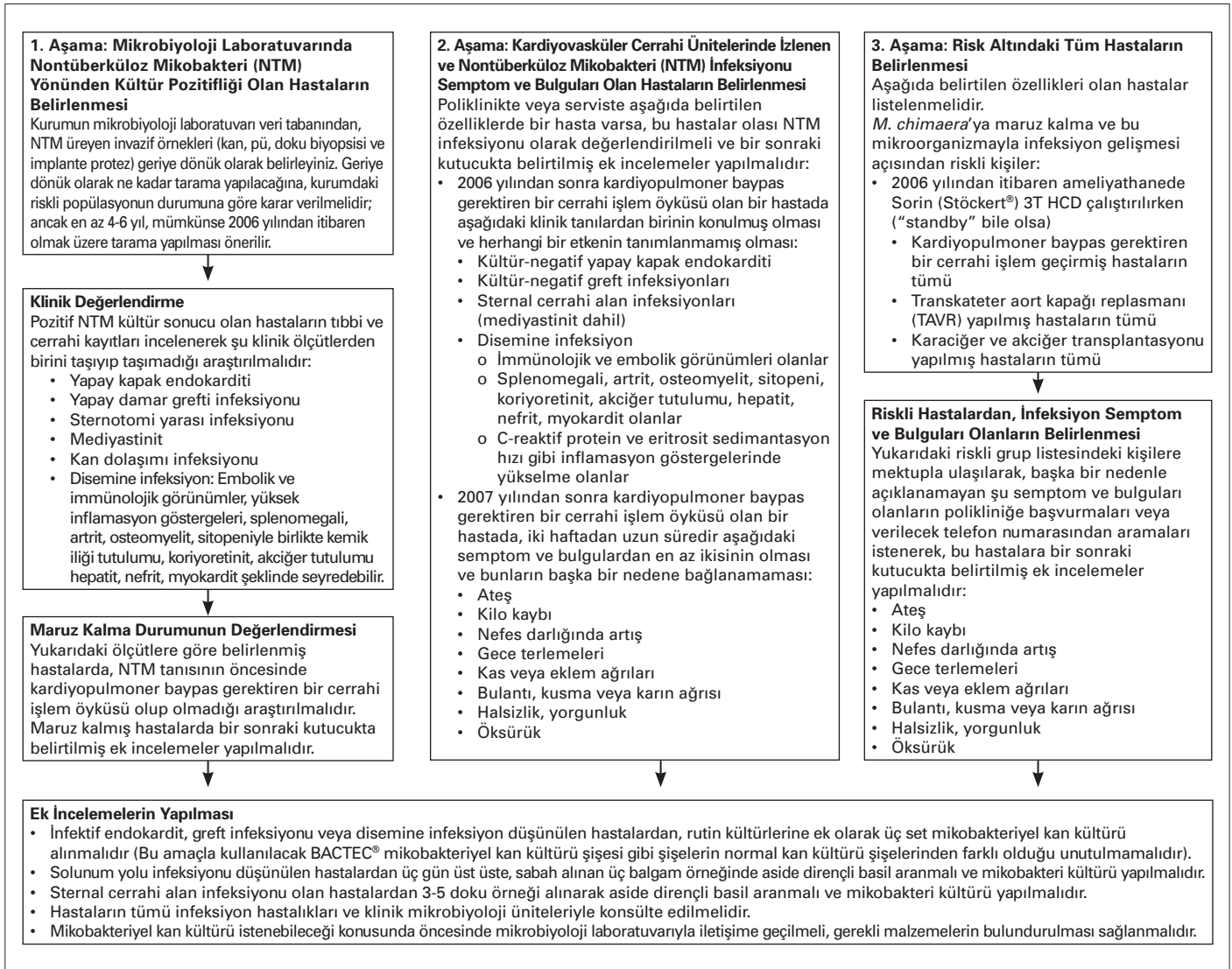
Olguların bulunabilmesi için, ek olarak mikrobiyoloji kayıtları da kullanılabilir. Bu amaçla, 2006 yılından itibaren solunum dışı örneklerde MAC veya NTM üremesi olan hastalar araştırılabilir. Laboratuvarından elde edilen listelerdeki isimlerde, maruz kalma durumu araştırılarak olgulara ulaşılabilir. Ancak bu yaklaşımla olgulara ulaşma oranı çok düşük olacaktır; çünkü immünokompetan hastalarda mikobakteriyel kan kültürü nadiren istenmektedir. Ek olarak hastanelerin çoğu MAC'ı ancak kompleks düzeyinde tanımlayabilmektedir; tür düzeyinde tanımlama için, sadece referans laboratuvarlarında bulunan moleküler yöntemler gereklidir. Bir diğer olgu yakalama yolu sarkoidoz veya vaskülit tanısı almış hastaların, maruz kalma öyküsü olan hastaların listeleriyle karşılaştırılmasıdır; çünkü hastalar sıklıkla, yanlışlıkla sarkoidoz olarak tanı konulabilen disemine granülomatöz süreçlerle başvurmaktadır (1,2,5,6,12,23,29).

HCD'lerle ilişkili *M. chimaera* enfeksiyonu olgularının bulunmasında ciddi zorluklar vardır. Hastalar, ameliyat oldukları hastanelerde uzun süreli takip edilmemiş olabilir; enfeksiyon semptomları özgül değildir ve inkübasyon süresi çok uzundur; immünokompetan hastalarda, tanı için gerekli olan mikobakteriyel kan kültürleri yapılmamaktadır.

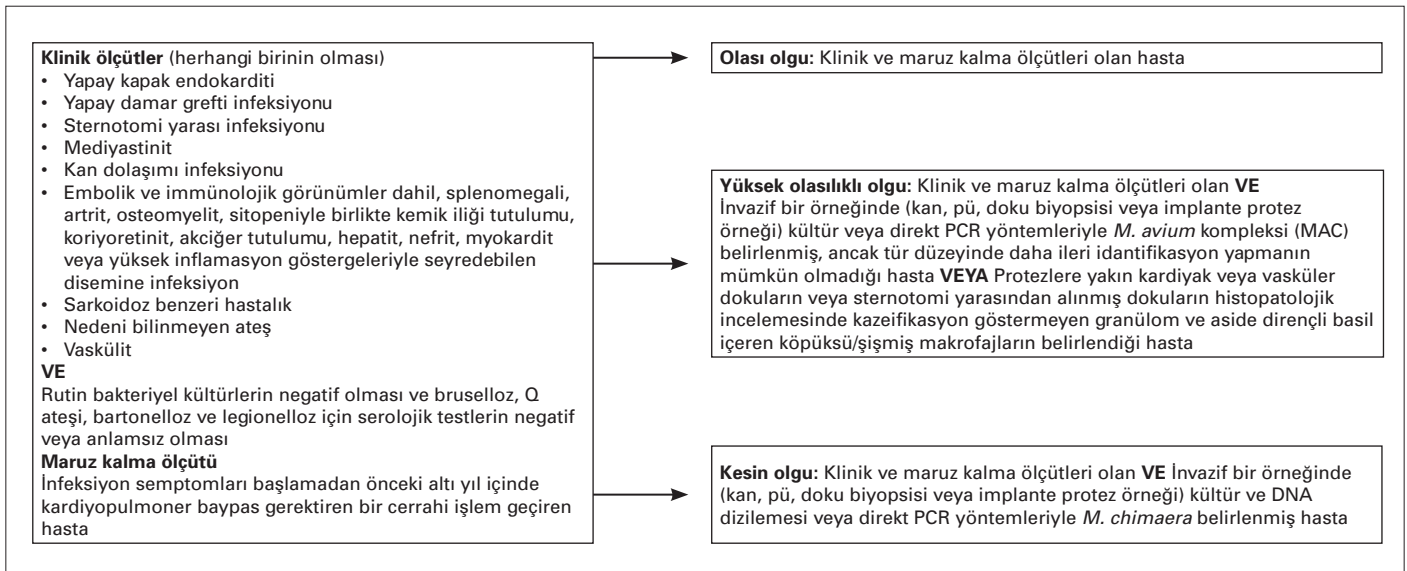
Olguların saptanmasında kullanılan olgu tanımlamaları Şekil 2'de gösterilmiştir.

### Hastaların Değerlendirilmesi

*M. chimaera* enfeksiyonuyla uyumlu semptomları olan maruz kalmış hastalarda ileri değerlendirme yapılmalıdır (Şekil 1). Kültür-negatif yapay kapak endokarditlerinde, greft enfeksiyonlarında, sternal cerrahi alan enfeksiyonlarında, mediastinitlerde, immünolojik ve embolik görünümleri olanlar dahil splenomegali, artrit, osteomyelit, sitopeni, koriyoretinit, akciğer tutulumu, hepatiti, nefrit, myokardit, yüksek inflamasyon göstergeleriyle seyredabilen disemine enfeksiyonlarda mikobakteri kültürleri alınması gerekebilir. Test yapmak için ek indikasyonlar yorgunluk, kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, artralji ve myaljilerdir. İnfeksiyon semptom ve bulguları olan hastalardan iki veya üç mikobakteriyel kan kültürü alınmalı, bunlar negatif çıkarsa, kemik iliği ve varsa etkilenen diğer örneklerden alınan örneklerin kültürü ve histopatolojik incelemesi düşünülmeli, 1-2 ay içinde de ek kan kültürle-



Şekil 1. Isıtıcı-soğutucu cihazlara maruz kalmayla ilişkili nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonu olgularının belirlenmesi için akış şeması (Kaynak 31 ve 32'den uyarlanmıştır).



Şekil 2. Isıtıcı-soğutucu cihazlarla ilişkili nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonu olgu tanımlamaları (Kaynak 31 ve 32'den uyarlanmıştır).

#### Isıtıcı-Soğutucu Cihazı (HCD) Olan Tüm Kurumlar İçin Öneriler

##### HCD'lerden Çıkan Biyoaerosollerin Ameliyat Bölgesinden Uzaklaştırılması

- Mümkünse HCD ameliyathane dışına çıkarılmalı, ameliyathanelerin kapısı da kapalı tutulmalıdır. Ameliyathane duvarında cihaz hortumlarının geçeceği, kapalı geçitler oluşturarak cihaz ameliyathane dışına çıkarılabilir. Ancak bu uygulamanın nasıl yapılacağına, her ünite kendi olanaklarına ve altyapısına uygun şekilde karar vermelidir.
- Cihazların çıkarılamaması halinde arka egzoz havalandırmaları, cerrahi alandan mümkün olduğunca uzağa ve ameliyathane hava egzozuna yakın olacak şekilde yönlendirilmelidir.
- Alternatif olarak HCD'nin su kaynakları ve devreleri hava geçirmez bir "biyogüvenlik kutusu"na konup, cihazın egzozunun, kutudan ameliyathane dışına çıkışı sağlanabilir.

##### HCD'lerin Bakım ve Dezenfeksiyonlarının Yapılması

- Üretici firma önerileri içinde bakım ve dezenfeksiyonlara devam edilir.

##### HCD'lerde Mikroorganizma Araştırılması İçin Kültürlerin Yapılması

- HCD'lerde *M. chimaera* ile kontaminasyonu belirlemek üzere yapılan testler, örnek alınmasındaki teknik güçlükler, uzun kültür süresi ve yüksek yalancı negatiflik oranları nedeniyle şu anda rutin olarak önerilmemektedir.
- Ancak üretici firma genel bakım ve dezenfeksiyon prosedüründe su örneklemesini öneriyorsa, yapılmadığında üreticinin garantisi geçerli olmayabileceğinden bu amaçla örnekleme yapılabilir. Ancak negatif sonuçların, risk azaltma yaklaşımlarını değiştirmedeği bilinmelidir.

#### Eylül 2014'ten Önce Üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T Isıtıcı-Soğutucu Cihazı (HCD) Olan Kurumlar İçin Öneriler

- LivaNova (Sorin) tarafından Eylül 2014'ten önce üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T HCD'de bir nontüberküloz mikobakteri olan *M. chimaera* ile yüksek bir kontaminasyon riski vardır. Bu nedenle, üretici firma, hastalarda infeksiyon riskini azaltmaya yönelik stratejiler oluşturana kadar, bu cihazların kullanımdan kaldırılması şiddetle düşünülmelidir.
- Bu cihazların kullanımı, sadece acil ve/veya yaşamı tehdit eden durumlarda ve başka bir cihazın olmaması halinde düşünülmelidir.
- Bu cihazları kullanımdan kaldırmak mümkün değilse, kurumlar, cihazı cerrahi bölgeden mümkün olduğunca uzak bir yere koymak ya da cihazı derin dezenfeksiyon amacıyla üretici firmaya göndermek gibi geçici risk azaltma önlemlerini değerlendirmelidir.
- HCD'lerde *M. chimaera* ile kontaminasyonu belirlemek üzere yapılan testler, örnek alınmasındaki teknik güçlükler, uzun kültür süresi ve yüksek yalancı negatiflik oranları nedeniyle şu anda rutin olarak önerilmemektedir.

#### *M. chimaera*'yla Kontamine Olduğu Bilinen Sorin (Stöckert®) 3T Isıtıcı-Soğutucu Cihazı (HCD) Olan Kurumlarda Yapılacaklar

- Kurumda *M. chimaera* pozitifliği belirlenmiş veya hastadaki *M. chimaera* infeksiyonuyla bağlantısı gösterilmiş bir 3T HCD varsa, cihazın tamamı, aksesuarları, hortumları ve konektörleri hemen kullanımdan kaldırılmalıdır.
- Başka bir HCD kullanırken, o cihazın da kontaminasyonunu önlemek için yeni aksesuarlar, hortumlar ve konektörler kullanılmalıdır.

**Şekil 3.** Isıtıcı-soğutucu cihazı bulunan ve kullanan merkezlerde nontüberküloz mikobakteri infeksiyonu riskinin azaltılması (Kaynak 31 ve 32'den uyarlanmıştır).

ri alınmalıdır. Mikobakteriyel kan kültürü sayısı çok artacağı için, mikrobiyoloji laboratuvarları sorumlularıyla iletişime geçilmelidir. Mikobakteriyel kan kültürü şişelerinin, normal kan kültürü şişelerinden farklı olduğu unutulmamalıdır. Tür düzeyinde tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için referans laboratuvarlarıyla iletişime geçilmelidir. *M. chimaera* yavaş üremektedir ve kültürlerin pozitifleşmesi 2-8 haftayı bulabilmektedir. Referans laboratuvarlarında moleküler yöntemlerle *M. chimaera* belirlenmesi, şu anda sadece araştırma laboratuvarlarında yapılabilmektedir, rutin kullanım için testler henüz yoktur (1,2,23).

### Riskin Azaltılması

Mevcut salgından sorumlu olanlar dahil tüm HCD'lerden kaynaklanabilecek NTM infeksiyonları riskinin azaltılmasında, öncelikle HCD'den çıkan biyoaerosollerin ameliyat bölgesinden uzaklaştırılması önerilmektedir (Şekil 3). Biyoaerosollerin uzaklaştırılmasında en kesin çözüm HCD'nin ameliyathane-den çıkarılmasıdır; ancak bu her kurumda uygulanamayabilir. Her ünite kendi olanaklarına ve altyapısına uygun şekilde sorunu çözmelidir. ABD'de Iowa Üniversitesi'nde, duvar

inde, önu kayan kapıyla kapatılmış küçük bir geçit oluşturularak, dışarıya çıkarılmış HCD'lerin hortumlarının duvardan geçmesi sağlanmıştır. Bu geçitlerin yeri belirlenirken elektrik gücüne ulaşım, güvenli koridorların genişliği ve çalışanlar ve malzemelerle temasının en az olması sağlanmaya çalışılmıştır. Ameliyathane kapısı kapatılmadan sadece cihazın uzağa alınması sorunu çözememiştir. Cihazların çıkarılamaması halinde arka egzoz havalandırmaları, cerrahi alandan mümkün olduğunca uzağa ve ameliyathane hava çıkış bölgesine yakın olacak şekilde yönlendirilmelidir. Alternatif olarak HCD'nin su kaynakları ve devreleri hava geçirmez bir "biyogüvenlik kutusu"na konulup, egzoz havasının kutudan ameliyathane dışına çıkışı sağlanabilir (1,2).

Mevcut HCD kaynaklı *M. chimaera* infeksiyonu salgınıyla başa çıkmak üzere yapılan bir diğer öneri, kontamine olan cihazların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmasıdır. Dezenfektanlara direnç göstermeleri ve biyofilm formasyonu nedeniyle, bir kez kontamine olmuş HCD'lerin dekontaminasyonu, imkansız olmasa da oldukça zordur (4,33,34). Direkt fabrikadan kontamine olmuş 3T HCD'lerde (6,19) duvar ve boruları kaplayan biyofilmlerin kalması nedeniyle (4), uygula-

nan çok sayıda dekontaminasyon sikluslarına rağmen *M. chimaera* elimine edilememiştir (33). Bir kez biyofilm geliştikten sonra, dekontaminasyon mikroorganizmayı azaltabilir; ancak tamamen ortadan kaldıramaz (33,34).

Şu ana kadar tüm *M. chimaera* infeksiyonları 3T HCD'lere bağlı olmakla birlikte HCD'lerin mikrobiyal kontaminasyonu çok sık görülmektedir ve bu durum belli bir modelle veya markayla sınırlı değildir (1,2,35). Böyle kontaminasyonlar, dekontaminasyon rejimlerinin, biyofilm oluşmasıyla sonuçlanan sistemik bir başarısızlığına işaret etmektedir. Çevresel koşullar ve HCD kullanımı çok çeşitli mikroorganizmaların üremesini kolaylaştırmaktadır (1,2,23,35).

Tüm üreticiler, internet sayfalarında HCD'lerin dekontaminasyonu ve örneklenmesi için öneriler yayımlamaktadır. 3T HCD için LivaNova'nın 2015'ten itibaren yaptığı son öneriler aşağıda verilmiştir (36).

**Su devrelerinin dezenfeksiyonu:** Pompa, ısıtıcı ve soğutucu tanklar, tesisat ve bağlantılarından oluşan su devrelerinin dezenfeksiyonu ilk kullanımda ve her 14 günde bir olacak şekilde yapılır. Bu amaçla cihaz tankındaki su boşaltılır; tank filtreden (0.2 µm) geçirilmiş musluk suyuyla doldurulur ve içine, kullanım kılavuzunda belirtilen miktarda Clorox® (%8.25'lik sodyum hipoklorid) veya Minncare® (perasetik asid) eklenir; prosedürüne uygun şekilde dezenfeksiyon işlemi tamamlanır; tanktaki dezenfektanlı su boşaltıldıktan sonra, "Su değişimi" başlığı altında anlatıldığı şekilde yeniden filtreden geçirilmiş su konulur.

**Su değişimi:** Su devrelerindeki su her yedi günde bir değiştirilmelidir. Mikrobiyal üremeyi ve biyofilm oluşumunu önleyici olarak tank içeriğine 150 ml %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenmelidir. Bu işlemde deiyonize veya revers ozmoz işlemi görmüş su kullanılmamalıdır. Bu tür sular soğutma sisteminde bozulmaya yol açabilir (37).

Kontamine cihazların ileri dezenfeksiyonu için, ABD, Kanada ve bazı Avrupa ülkelerinde üreticiye geri gönderilmesi, kontamine cihazı olan kurumlara yedek cihaz sağlanması gibi uygulamalar olmakla birlikte, ülkemizde bu tür bir uygulama olup olmadığı öğrenilememiştir.

LivaNova, mikrobiyolojik örnekleme için kullanıcılara suyun, dezenfeksiyon öncesinde, heterotrofik bakteriler, koliformlar, *Pseudomonas aeruginosa* ve NTM yönünden örneklenmesini tavsiye etmektedir. Ameliyathanede kullanım sırasında da kullanıcılara iki haftada bir su ve hava örnekleme tavsiye edilmiştir. Bu amaçla HCD cihazlarından su örneklerinin alınması aşağıda verilmiştir (38).

**Su örneklerinin alınması:** Su örnekleri alınmadan önce, ısıtıcı-soğutucu makineler bağlanmalı ve en az 5 dakika çalıştırılmalıdır. İdeal olarak su örnekleri, dezenfeksiyon siklusundan hemen önce alınmalıdır. Suyun konulacağı kaplara, hipokloridi nötralize edebilmek için öncesinde, en az 18 mg/lt olacak şekilde sodyum tiyosülfat eklenmelidir. Eğer 20 mg/lt'lik önceden hazırlanmış şişeler varsa onlar da kullanılabilir. Hortum sistemleri yoluyla, her iki devreden de, örneğin "hasta" ve "kardiyopleji" devrelerinden örnek alınmalıdır. Test edilecek her bir makine için steril hortum ve bağlantılarının var olduğundan emin olunmalıdır. Her bir örnek 100 ml olmalıdır. Daha önceden içine sodyum tiyosülfat konulmuş hazır

şişeler kullanılacaksa, o şişe için ne kadar örnek konulması öneriliyorsa o miktarda su konulmalıdır. Eğer su hemen ekilemeyecekse 2°C ile -8°C arasında 24 saate kadar bekletilebilir.

Hava vb. örneklemeler için de İngiltere Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanmış prosedürden yararlanılabilir (38).

3T HCD'leri, farklı bir üreticinin (Maquet Cardiovascular GmbH, Rastatt, Almanya) ürettiği oksijenatörleri kullanan hastaneler, dezenfeksiyonda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullanmamaları konusunda uyarılmıştır (39). Testler, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin Maquet oksijenatör ısı değiştiricilerden difüzyon oranının, günlük izin verilen miktarı aşabileceğini göstermiştir. HCD'lerin dezenfeksiyonu için LivaNova tarafından önerilen alternatif kimyasallardan biri perasetik asiddir; ancak hastanelerin birçoğu, çalışanların perasetik aside maruz kalması konusunda endişe duymaktadır ve bu nedenle bazı hastanelerin hem 3T HCD'ler hem de Maquet firmasının oksijenatörleri için Clorina® (aktif bileşeni: sodyum *p*-toluen-sülfonklamid) adlı ürünü kullandığı bildirilmektedir. Ancak bu cihazların garantisinin devam edebilmesi için, temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinde üreticinin önerilerinin dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır (2).

Sterilize veya filtre edilmiş su kullanımı, su devrelerinin düzenli olarak dezenfeksiyonu ve hortum değişikliğini içeren bu önerilere uyulmasına rağmen, yukarıda açıklanmış nedenlerle *M. chimaera* kontaminasyonu devam edebilir. Gerçekten de daha yoğun dezenfeksiyon işlemleri uygulayan araştırmacılar bile 3T HCD'den *M. chimaera*'yı eradike edememiştir (33,34,37). *M. chimaera*'nın saptanabilir düzeylerin altına baskılanabilmesi için perasetik asid ve tüm biyofilm içeren hortumların/boruların uzaklaştırılması gerekmektedir (37); ancak HCD'leri sürekli dekontamine edecek bir yöntem henüz gösterilmemiştir. Sonuç olarak mevcut 3T HCD'ler, egzoz havaları ameliyathane havasından fiziksel olarak ayrılmadıkça güvenle kullanılamazlar (1,2,23).

Üretici firma rutin olarak önerse bile, konunun uzmanları, mevcut salgının belirlenmesinde ve yönetiminde mikobakteriler açısından HCD suyundan ve havadan rutin örnekleme yapılmasını önermemektedir. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi, bu tür kültürlerin performans karakteristikleri bilinmemektedir. Ek olarak, aynı HCD'den tekrar tekrar alınan örneklerde sonuçların sıklıkla pozitif ve negatif olarak değişebilmesi, negatif kültürlerin HCD'nin mikobakterisiz olduğunu göstermediğini, ancak bu tür sonuçların yalnızca bir güven duygusu oluşturduğunu düşündürmektedir. İkincisi, çevresel örneklerde uygun şekilde mikobakteri kültürleri yapabilme kapasitesi çok az sayıda mikrobiyoloji laboratuvarında vardır. HCD örneklerinin iki ayrı laboratuvara gönderildiği bir çalışmada, bir laboratuvar, örneklerin tümünde *M. chimaera* pozitifliği olduğunu bildirirken, ikinci laboratuvar tümünün negatif sonuçlandığını bildirmiştir. Üçüncüsü, iyi bir negatif ve pozitif prediktif değeri olsa bile, kültürlerin sekiz haftada sonuçlanması, bu testlerin kullanım ve harekete geçme anlamında değerini azaltmaktadır. Sonuç olarak, en güvenli strateji, tüm 3T HCD'lerin kontamine kabul edilmesidir (1,2). Ancak dezenfeksiyon işlemlerinde olduğu gibi, örnekleme işlemleri de üreticinin önerilerine göre yapılmadığı zaman üreticinin garantisi geçerli olmayabileceğinden, garantinin geçerliliğini sürdürebilmek adına örnekleme yapılabilir; ancak örnekleme sonuçlarının salgın yönetiminde çok yararlı olmadığı unutulmamalıdır.

## Dünyadan Salgın Yaklaşımı Örnekleri

FDA, ilki 15 Ekim 2015'te, ikincisi 1 Temmuz 2016'da, üçüncüsü ise 13 Ekim 2016'da (24) olmak üzere bu konuyla ilgili üç güvenlik uyarısı yayımlayarak, 2014 yılı Eylül ayından önce Sorin (Stöckert®) 3T HCD cihazlarından satın almış merkezlere yönelik olarak, bu cihazların *M. chimaera* ile kontamine olabileceğini bilmeleri ve şunları yapmaları gerektiğini bildirmiştir:

- 1) Kalp cerrahisi uygulamış hekimlere, hastalarının *M. chimaera* ile infekte olabileceği konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Şu ana kadar yapılmış bildirimler, 3T HCD kullanılarak yabancı cisim (kalp kapağı, damar grefti vb.) içeren ameliyathane veya transplantasyon yapılan hastaların en riskli grup olduğunu göstermiştir.
- 2) Maruz kalmış olabilecek hastalar için bir takip ve sürveyans yöntemi belirlenmelidir.
- 3) Kurumunuzda 3T HCD varsa,
  - *M. chimaera* pozitifliği belirlenmiş veya kurumunuzda bilinen bir *M. chimaera* hastasının enfeksiyonu ile bağlantısı gösterilmiş bir HCD varsa, cihaz, aksesuarları, hortumları ve konektörleri hemen kullanımdan kaldırılmalıdır.
  - Başka bir HCD kullanırken, o cihazın da kontaminasyonunu önlemek için yeni aksesuarlar, hortumlar ve konektörler kullanılmalıdır.
  - HCD'nin egzozu, hastadan uzak bir noktaya, örneğin ameliyathane egzozuna yönlendirilmelidir.
- 4) Kurumunuzda Eylül 2014'ten önce üretilmiş 3T HCD varsa,
  - Üretici firma, hastalarda enfeksiyon riskini azaltılmaya yönelik stratejiler oluşturana kadar, bu cihazların açık kalp cerrahisinde kullanılmaması şiddetle düşünülmelidir.
  - Bu cihazların kullanımı, sadece acil ve/veya yaşamı tehdit eden durumlarda ve başka bir cihazın olmaması halinde düşünülmelidir.
  - HCD'lerdeki *M. chimaera* kontaminasyonunu belirlemek üzere yapılan testler, örnek alınmasındaki teknik güçlükler, uzun kültür süresi ve yüksek yalancı negatiflik oranları nedeniyle şu anda rutin olarak önerilmemektedir.
- 5) Kurumunuzda Eylül 2014'ten sonra üretilmiş HCD'ler varsa,
  - Hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak için yapılmış öneriler dikkate alınmalı ve uygulanmalıdır.
  - HCD'lerde *M. chimaera* kontaminasyonunu belirlemek üzere yapılan testler, örnek alınmasındaki teknik güçlükler, uzun kültür süresi ve yüksek yalancı negatiflik oranları nedeniyle şu anda rutin olarak önerilmemektedir.

Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından da 17 Şubat 2017 tarihinde bir güvenlik ve geri çağırma uyarısı yayımlanarak şunlar önerilmiştir (40):

- LivaNova tarafından Eylül 2014'ten önce üretilmiş Sorin (Stöckert®) 3T HCD'lerde bir NTM olan *M. chimaera* ile yüksek bir kontaminasyon riski vardır ve bu cihazlar kullanımdan kaldırılmalıdır.
- Bu cihazları kullanımdan kaldırmak mümkün değilse, kurumlar, cihazı cerrahi bölgeden mümkün olduğun-

ca uzak bir yere koymak ya da cihazı firmaya derin dezenfeksiyon amacıyla göndermek gibi geçici risk azaltma önlemlerini değerlendirmelidir.

- Bugüne kadar Kanada'dan ve diğer ülkelerden bildirilen *M. chimaera* enfeksiyonlarının tümü, sadece Eylül 2014'den önce LivaNova tarafından üretilmiş 3T HCD'lerle bağlantılıdır. Kanada Sağlık Bakanlığı, bu tarihten sonra üretilmiş 3T HCD'lerle ilgili bir enfeksiyon belirlememiştir.
- HCD'lerden alınmış su örneklerinde *M. chimaera* saptamaya yönelik mevcut test yöntemleri güvenilir değildir. Rutin su örnekleme yapmanın yararı henüz gösterilememiştir.
- Tüm 3T HCD'ler için LivaNova'nın yaptığı temizleme ve dezenfeksiyon işlemlerine ilişkin öneriler sıkı bir biçimde uygulanmalıdır.

## Sonuç

Kalp cerrahisi uygulanmış hastalarda, HCD'lerden kaynaklanan *M. chimaera*'ya bağlı invazif enfeksiyonlar küresel bir salgın halini almıştır. Salgın, büyük olasılıkla LivaNova üretim noktasındaki tek nokta kontaminasyonundan kaynaklanmıştır; ancak hastane düzeylerinde de ek kontaminasyonlar olabileceği bilinmektedir. Ülkemizde henüz bir olgu tanımlanmamış olmakla birlikte, kaynaklık eden cihazların ülkemizde kalp cerrahisinde yıllardan beri yaygın olarak kullanıldığı gerçeği önümüzdeki yıllarda bu tür olgularla karşılaşabileceğimizi düşündürmektedir. Hekimlerin invazif *M. chimaera* enfeksiyonları konusunda bilgi sahibi olmaması, enfeksiyonun kuluçka süresinin 5-6 yılı bulması, klinik olarak özgül olmayan semptomlarla seyretmesi ve tanısının özel kültür yöntemleri gerektirmesi nedeniyle tanıda ciddi güçlükler vardır ve olguların gözden kaçması çok olasıdır. Mevcut durumda, normal kan kültürlerinde üreme olmayan yapay kapak endokarditi ve greft enfeksiyonu düşünülen hastalarda, ayırıcı tanıya *M. chimaera* da girmeli ve bu hastalardan, mikobakterilerin üremesi için uygun şişeler kullanılarak kan kültürleri alınmalıdır. Ayrıca, şu ana kadar bildirilen olguların tümünün gelişmiş ülkelere olması, bu olguların, tanı olanakları daha sınırlı olan gelişmekte olan ülkelere daha fazla gözden kaçtığını da düşündürmektedir (41). Bu nedenle, hem Sağlık Bakanlığı'nın, hem ilgili firmaların, hem de ilgili uzmanlık derneklerinin birlikte çalışarak, bu hastaların tanınması ve etkili tedavilerinin sağlanması ve bu cihazlardan gelişecek enfeksiyonların azaltılması için gereken önlemlerin alınmasına yönelik stratejiler geliştirmesi zorunludur. Şu anda elimizdeki en önemli kontrol önlemleri, HCD'lerin ameliyathanelerden çıkarılması ve kontamine olan cihazların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmasıdır. *M. chimaera*'nın kalp cerrahisi sırasındaki bulaşma riski iyi tanımlanmış olsa da bu yaşamı kurtarıcı olabilen ameliyathanelerin birçoğunda bu cihazları kullanma zorunluluğu vardır. Bu nedenle, halen oldukça düşük olduğu görülen bu enfeksiyon riski, cerrahinin geciktirilmesinden kaynaklanacak genellikle çok daha fazla olan riskle dengelenmelidir.

## Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.



## Kaynaklar

- Marra AR, Diekema DJ, Edmond MB. Mycobacterium chimaera infections associated with contaminated heater-cooler devices for cardiac surgery: outbreak management. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(4): 669-74. [CrossRef]
- Walker J, Moore G, Collins S, et al. Microbiological problems and biofilms associated with Mycobacterium chimaera in heater-cooler units used for cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect*. 2017; 96(3): 209-20. [CrossRef]
- Taylor RH, Falkinham JO 3rd, Norton CD, LeChevallier MW. Chlorine, chloramine, chlorine dioxide, and ozone susceptibility of Mycobacterium avium. *Appl Environ Microbiol*. 2000; 66(4): 1702-5. [CrossRef]
- Weitkemper HH, Spilker A, Knobl HJ, Körfer R. The heater-cooler unit--a conceivable source of infection. *J Extra Corpor Technol*. 2002; 34(4): 276-80.
- Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to Mycobacterium chimaera. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(6): 1769-73. [CrossRef]
- Sax H, Bloemberg G, Hasse B, et al. Prolonged outbreak of Mycobacterium chimaera infection after open-chest heart surgery. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(1): 67-75. [CrossRef]
- Robinson JO, Coombs GW, Speers DJ, et al. Mycobacterium chimaera colonisation of heater-cooler units (HCU) in Western Australia, 2015: investigation of possible iatrogenic infection using whole genome sequencing. *Euro Surveill*. 2016; 21(46): pii: 30396. [CrossRef]
- Chand M, Lamagni T, Kranzer K, et al. Insidious risk of severe Mycobacterium chimaera infection in cardiac surgery patients. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(3): 335-42. [CrossRef]
- Non-tuberculous Mycobacterium Infections Associated With Heater-Cooler Devices. Alert -Updated Advice for Health Professionals and Facilities Following Report of Patient Infection [Internet]. Australia: Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://www.tga.gov.au/alert/non-tuberculous-mycobacterium-infections-associated-heater-cooler-devices>.
- Heater-Cooler Devices - Risk of Nontuberculous Mycobacteria Infections [Internet]. Ottawa, Ontario: Government of Canada, Health Canada [erişim 24 Temmuz 2017]. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/60662a-eng.php>.
- Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera associated with 3T heater-cooler system used during open-heart surgery. 18 November 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/RRA-mycobacterium-chimaera-November-2016.pdf>.
- Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated Mycobacterium chimaera infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2745-53. [CrossRef]
- Safety Alert on Contamination Of Heater-Cooler Device Use In Cardiothoracic Surgery. Hong Kong: Government of the Hong Kong Special Administrative Region [erişim 24 Temmuz 2017]. <http://www.info.gov.hk/gia/general/201611/15/P2016111500974.htm>.
- Cai Y, Landolfo K, Renew JR. Mycobacterium infection from a cardiopulmonary bypass heater-cooler unit in a patient with steroid induced immunosuppression. *Can J Anaesth*. 2017; 64(5): 513-6. [CrossRef]
- Tan N, Sampath R, Abu Saleh OM, et al. Disseminated Mycobacterium chimaera infection after cardiothoracic surgery. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3(3): ofw131. [CrossRef]
- Hamad R, Noly PE, Perrault LP, Pellerin M, Demers P. Mycobacterium chimaera infection after cardiac surgery: First Canadian outbreak. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104(1): e43-5. [CrossRef]
- Contaminated Heater-Cooler Devices [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/heater-cooler.html>.
- Haller S, Höller C, Jacobshagen A, et al. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. *Euro Surveill*. 2016; 21(17): pii=30215. [CrossRef]
- Williamson D, Howden B, Stinear T. Mycobacterium chimaera spread from heating and cooling units in heart surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376(6): 600-2. [CrossRef]
- Perkins KM, Lawsin A, Hasan NA, et al. Notes from the field: Mycobacterium chimaera contamination of heater-cooler devices used in cardiac surgery-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(40): 1117-8. [CrossRef]
- Svensson E, Jensen ET, Rasmussen EM, Folkvardsen DB, Norman A, Lillebaek T. Mycobacterium chimaera in heater-cooler units in Denmark related to isolates from the United States and United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(3): 507-9. [CrossRef]
- van Ingen J, Koh TA, Kranzer K, et al. Global outbreak of severe Mycobacterium chimaera disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. (Baskıda).
- Sommerstein R, Schreiber PW, Diekema DJ, et al. Mycobacterium chimaera outbreak associated with heater-cooler devices: piecing the puzzle together. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38(1): 103-8. [CrossRef]
- Update: Mycobacterium chimaera infections associated with LivaNova PLC (formerly Sorin Group Deutschland GmbH) Stöckert 3T heater-cooler system: FDA safety communication [Internet]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm520191.htm>.
- Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(11): 1423-35. [CrossRef]
- Wallace RJ Jr, Iakhiaeva E, Williams MD, et al. Absence of Mycobacterium intracellulare and presence of Mycobacterium chimaera in household water and biofilm samples of patients in the United States with Mycobacterium avium complex respiratory disease. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(6): 1747-52. [CrossRef]
- 3T-USA [Internet]. London: LivaNova. [erişim 24 Temmuz 2017]. <http://www.livanova.sorin.com/products/cardiac-surgery/perfusion/hlm/3t>.
- Kervan Ü, Koç O, Özatik MA, et al. Türkiye'deki kalp damar cerrahisi kliniklerinin dağılımı ve hizmetlerinin niteliği. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2011; 19(4): 483-89.
- Appenheimer AB, Diekema DJ, Berriel-Cass D, et al. Mycobacterium chimaera outbreak response: Experience from four US healthcare systems [Abstract]. In: IDWeek 2016 (October, 26-30, 2016, New Orleans, LA) [Internet]. USA: IDSA, SHEA, HIVMA, PIDS [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://idsa.confex.com/idsa/2016/webprogram/Paper60925.html>.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(4): 367-416. [CrossRef]
- EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of Mycobacterium chimaera infections potentially associated with heater-cooler units: case definition

- and environmental testing methodology. August 2015 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>.
32. Mycobacterium chimaera Retrospective case identification [Internet]. Sydney: NSW Ministry of Health [erişim 24 Temmuz 2017]. <http://www.health.nsw.gov.au/Infectious/alerts/Documents/2017/M-chimaera-interim-case-definition-02March2017.pdf>.
  33. Götting T, Klassen S, Jonas D, *et al.* Heater-cooler units: contamination of crucial devices in cardiothoracic surgery. *J Hosp Infect.* 2016; 93(3): 223–8. [CrossRef]
  34. Schreiber PW, Kuster SP, Hasse B, *et al.* Reemergence of Mycobacterium chimaera in heater-cooler units despite intensified cleaning and disinfection protocol. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(10): 1830-3. [CrossRef]
  35. Rodriguez-Coste MA, Chirca I, Steed LL, Salgado CD. Epidemiology of rapidly growing Mycobacteria bloodstream infections. *Am J Med Sci.* 2016; 351(3): 253-8. [CrossRef]
  36. Heater-Cooler System 3T: Operating Instructions [Internet]. Arvada, CO: Sorin Group USA, Inc. [erişim 24 Temmuz 2017]. [http://www.sorineifu.com/PDFs/45-91-45USA\\_C.PDF](http://www.sorineifu.com/PDFs/45-91-45USA_C.PDF).
  37. Garvey MI, Ashford R, Bradley CW, *et al.* Decontamination of heater-cooler units associated with contamination by atypical mycobacteria. *J Hosp Infect.* 2016; 93(3): 229-34. [CrossRef]
  38. Kranzer K, Ahmed N, Hoffman P, Pink F. Protocol for Environmental Sampling, Processing and Culturing of Water and Air Samples for the Isolation of Slow-Growing Mycobacteria: Standard Operating Procedure [Internet]. London: Public Health England [erişim 24 Temmuz 2017]. <https://www.gov.uk/government/publications/isolation-of-slow-growing-mycobacteria-environmental-and-air-sampling>.
  39. Field Safety Corrective Action (FSCA). Use of Hydrogen Peroxide in Heater Cooler Systems with Maquet Oxygenators [Internet]. Germany: Maquet Cardiopulmonary AG [erişim 24 Temmuz 2017]. [https://www.hpra.ie/docs/default-source/field-safety-notices/december-2015/v26487\\_fsn.pdf?sfvrsn=2](https://www.hpra.ie/docs/default-source/field-safety-notices/december-2015/v26487_fsn.pdf?sfvrsn=2).
  40. LivaNova Stöckert 3T Heater-Cooler Device - Risk of Mycobacterium chimaera Infections [Internet]. Ottawa, Ontario: Government of Canada, Health Canada [erişim 24 Temmuz 2017]. <http://healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/62252a-eng.php>.
  41. Ortiz-Martínez Y. Mycobacterium chimaera: An under-diagnosed pathogen in developing countries? *J Hosp Infect.* (Baskıda).