

مشکلات بالقوه استفاده از کلرهگزیدین در محصولات ضد عفونی دست

(۱) عدم سازگاری کلرهگزیدین با محصولاتی که حاوی مواد آنیونی با بار منفی هستند:

مطالعات علمی نشان داده که کلرهگزیدین به خاطر داشتن بار الکتریکی مثبت می تواند با مواد مختلف آنیونی که حاوی بار منفی هستند واکنش بدهد و خنثی شود. به عنوان مثال وجود امولسیفایرهای آنیونی در کرم های دست و یا پایه های آنیونی (مانند کربومر در زل ها) می تواند باعث خنثی و بی اثر شدن کلرهگزیدین شود.

اصولا پرسنل بیمارستانی به دلیل استفاده مداوم از محصولات ضد عفونی دست، ناچارند از کرم ها و یا لوسیون های دست استفاده کنند که عمدتاً حاوی امولسیفایرهای آنیونی هستند که باعث خنثی شدن کلرهگزیدین می شوند.

رفرنس ها:

Am. J. Infect. Control. 2009 Sep;37(7):569-73. doi: 10.1016/j.ajic.2008.12.008. Epub 2009 Apr 23.

Inactivation of chlorhexidine gluconate on skin by incompatible alcohol hand sanitizing gels.

Kaiser N¹, Klein D, Karanja P, Greten Z, Newman J.

Infect Control Hosp Epidemiol. 1990 Feb;11(2):67-70.

The effects of surfactant systems and moisturizing products on the residual activity of a chlorhexidine gluconate handwash using a pigskin substrate.

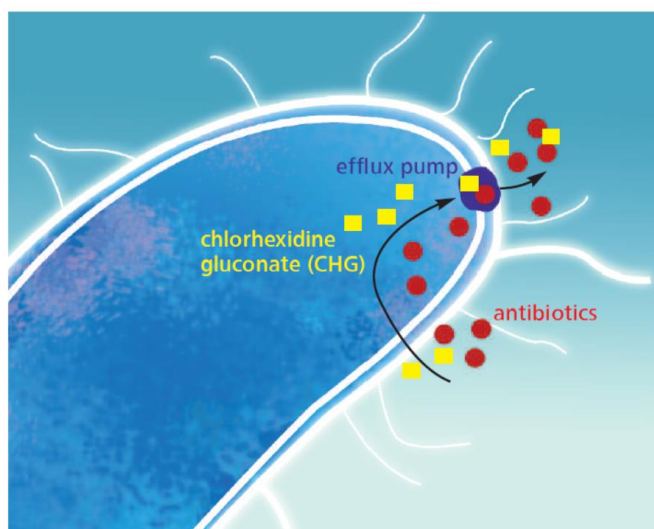
Benson L¹, LeBlanc D, Bush L, White J.

(۲) بروز مقاومت باکتریایی در اثر استفاده بیش از حد از کلرهگزیدین:

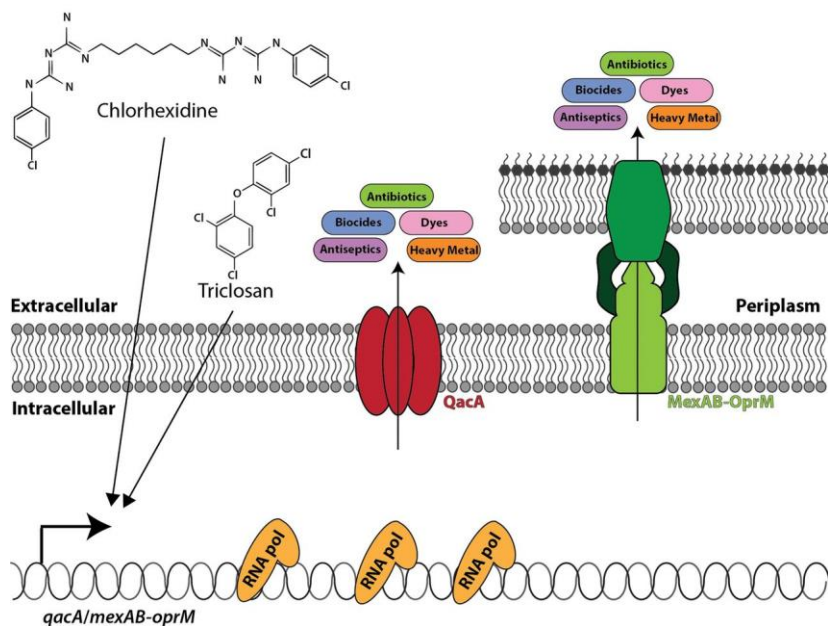
زمانی که باکتری ها به طور مداوم در معرض کلرهگزیدین قرار بگیرند این احتمال وجود دارد که حساسیت خود را از دست داده و یا به عبارت دیگر مقاوم شوند. همچنین شواهد علمی نشان داده که استفاده بی رویه از کلرهگزیدین ممکن است باعث مقاومت به آنتی بیوتیک ها شود (cross-resistance). به عنوان مثال مشاهده شده که استفاده از کلرهگزیدین می تواند باعث بروز مقاومت آنتی بیوتیکی در آسینتوباکتر، کلبسیلا و سودوموناس شود.

CHG: acquired resistance mechanisms

- **Plasmid-mediated resistance:**
Bacteria can develop certain proteins in their cell wall, so-called efflux pumps that eject the chlorhexidine out of the cell; the bacteria thus become more insusceptible to CHG. The genetic information for this resistance mechanism is on the plasmids – small independent genetic units that are transferred from cell to cell. Thus, there is a risk that these resistance genes spread rapidly.
- **Cross-resistance to antibiotics**
The bacteria's efflux pumps can also eject other antimicrobial substances, e.g. some antibiotics. This leads to cross-resistances. Alcohols have a natural resistance to spores. Bacteria, however, do not develop resistances to alcohols [2].



The bacteria's efflux pumps can also eject other antimicrobial substances, e.g. some antibiotics. This leads to cross-resistances.



همان طور که در شکل روبرو ملاحظه می شود، استفاده از کلر هگزیدین باعث می شود که ژن هایی در باکتری ها القاء شوند و منجر به افزایش بیان پروتئین هایی در غشای باکتری شود که می توانند به عنوان یک پمپ خارج کننده آنتی بیوتیک های مختلف، مواد ضد عفونی کننده، و... از درون باکتری به محیط خارج سلولی عمل نمایند.

رفرنس ها:

J. Hosp. Infect. 2016 Nov;94(3):213-227. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.018. Epub 2016 Aug 26.

Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative?

Kampf G¹.

Am J Infect Control. 2019 Jan 11. pii: S0196-6553(18)31102-7. doi: 10.1016/j.ajic.2018.11.013. [Epub ahead of print]

Risks and benefits of using chlorhexidine gluconate in handwashing: A systematic literature review.

Baraldi MM¹, Gnatta JR², Padoveze MC³.

Essays Biochem. 2017 Mar 3;61(1):1-10. doi: 10.1042/EBC20160053. Print 2017 Feb 28.

Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture and the environment: the biochemistry behind the headlines.

Venter H¹, Henningsen ML², Begg SL².

نتیجه گیری: استفاده مکرر از کلر هگزیدین در محلولهای ضد عفونی کننده، نه تنها موجب ایجاد عدم حساسیت باکتریها نسبت به محلولهای ضد عفونی کننده حاوی کلر هگزیدین می شود، بلکه سبب بروز مقاومت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها نیز می گردد.

(۳) ایجاد مشکلات و آسیب پوستی در اثر استفاده مداوم از محصولات حاوی کلرهگزیدین:

مطالعات علمی نشان داده اند که استفاده مداوم از محصولات حاوی کلرهگزیدین می تواند منجر به بروز مشکلات پوستی مانند قرمزی، خشکی، ترک و حتی خونریزی در افراد مصرف کننده شود.



استفاده از CHG در محلولهای ضد عفونی کننده ممکن است سبب شروع تحریکات و التهابات پوستی در دستها گردد. در ضمن افزودن CHG به محلولهای الکلی نیز احتمال ایجاد حساسیتهای پوستی را افزایش می دهد. یک مطالعه آماری بر روی ۱۳۰۱ نفر از کارکنان یک بیمارستان نشان می دهد که بیشترین علت ایجاد حساسیتهای و التهابات پوستی در دست های این افراد -علاوه بردستکش- استفاده از محلولهای ضد عفونی کننده ی حاوی CHG بوده است. یک مطالعه دیگر توسط یک گروه ژاپنی نشان داده است که ۸۹ نفر از ۳۰۷ نفر کارکنان یک مرکز بهداشتی که دچار التهابات پوستی دست شده اند، دومین علت عمده ایجاد آن را پس از حساسیت به دستکش، حساسیت به محلول ضد عفونی کننده CHG ذکر کرده اند. در مائیت تماسی بیشترین عارضه ای است که در این مطالعه دیده شده است. اغلب واکنشهای پوستی با مصرف طولانی تر و تکرار مصرف محلولهای ضد عفونی کننده اتفاق می افتند. بدلیل اینکه در طول روز پرسنل بهداشتی و پزشکی بر حسب فعالیتهایی که انجام می دهند ملزم به ضد عفونی کردن دستهای خود به دفعات متعدد می باشند، محلولهای ضد عفونی کننده ی حاوی CHG ریسک التهابات جلدی را بمقدار زیادی افزایش می دهند.

J Occup Health. 2004 Mar;46(2):165-70.

Occupational allergy in medical doctors.

Sato K¹, Kusaka Y, Suganuma N, Nagasawa S, Deguchi Y.

Contact Dermatitis. 1995 Sep;33(3):172-6.

Occupational hand dermatitis in hospital environments.

Stingeni L¹, Lapomarda V, Lisi P.

Dermatitis. 2013 May-Jun;24(3):112-8. doi: 10.1097/DER.0b013e3182905561.

Chlorhexidine: uses and adverse reactions.

Silvestri DL¹, McEnery-Stonelake M.

Am J Infect Control. 2019 Jan 11. pii: S0196-6553(18)31102-7. doi: 10.1016/j.ajic.2018.11.013. [Epub ahead of print]

Risks and benefits of using chlorhexidine gluconate in handwashing: A systematic literature review.

Baraldi MM¹, Gnatta JR², Padoveze MC³.

(۴) هشدار FDA مبنی بر احتمال بروز واکنش حساسیتی شدید و یا شوک آنافیلاکتیک ناشی از مصرف کلر هگزیدین:

<https://www.fda.gov/media/102986/download>

 U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting Your Health	Drug Safety Communications
FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate Safety Announcement	
<i>Anaesth Intensive Care</i>. 2019 Jan;47(1):13-15. doi: 10.1177/0310057X18820723. Epub 2019 Feb 13. Chlorhexidine anaphylaxis: Again and again. Sadleir PH¹, Platt PR¹.	
<i>Anaesth Intensive Care</i>. 2019 Jan;47(1):90-95. doi: 10.1177/0310057X18811974. Epub 2019 Feb 13. Chlorhexidine wipes: Time to stop and think about allergy. Doolan BT¹, Crilly HM¹.	
<i>Turk J Anaesthesiol Reanim</i>. 2019 Aug;47(4):342-344. doi: 10.5152/TJAR.2019.22058. Epub 2019 Mar 12. Chlorhexidine Allergy: Mild Allergic Reactions Can Precede Anaphylaxis in the Healthcare Setting. Opstrup MS^{1,2}, Garvey LH^{2,3}.	
<i>Med Lav</i>. 2018 Feb 1;109(1):68-76. doi: 10.23749/mdl.v109i1.6618. Chlorhexidine-induced anaphylaxis occurring in the workplace in a health-care worker: case report and review of the literature. Toletone A¹, Dini G, Massa E, Bragazzi NL, Pignatti P, Voltolini S, Durando P.	

(۵) توصیه ها و بیانیه های سازمان های تخصصی و بین المللی مرتبط با بهداشت دست، اذعان دارند که وجود کلر هگزیدین در فرآورده های ضد عفونی دست هیچ گونه برتری بر محصولات با پایه الکل ندارند:

سازمان بهداشت جهانی:

"... طبق این واقعیت که ترکیبات فرار نظیر الکل های آلیفاتیک کوتاه زنجیر (نظیر اتانول، ایزوپروپانول و n-پروپانول) بطور کامل می توانند تاثیر ماندگاری مشابه ترکیبات شیمیایی میکروب کش غیر فرار داشته باشند، لذا وجود این ترکیبات میکروب کش در محصولات ضد عفونی کننده ممکن است غیر ضروری باشد." [1]

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری ها (CDC) :

الکل ها در تمیز کردن دست پرسنل جراحی قبل از انجام عمل جراحی موثر می باشند (...). در تمامی مطالعات، استفاده از محلول های پایه الکلی نسبت به شستن دستها با صابون های معمولی موثر تر بوده است. همچنین در اکثریت آزمایش ها این محلول های پایه الکلی به نسبت صابونهای آنتی میکروبیال و دترجنت ها تعداد باکتری های روی دستها را به میزان بیشتری کاهش داده اند (...). علاوه بر این بیشتر محصولات پایه الکلی بیشتر از پوئیدون-آیوداین و کلرهگزیدین موثر بوده اند. [2]

اتحادیه ی بیمارستانهای آمریکا (AHA) :

اتحادیه بیمارستانهای آمریکا که در واقع نماینده ی ۵۰۰۰ کلینیک می باشد اعلامیه ای مبنی بر استفاده ی انحصاری از محلولهای پایه الکلی صادر می نماید:

" اتحادیه ی بیمارستان های آمریکا تحت تاثیر اثربخشی و مزایای محلولهای ضد عفونی کننده ی پایه الکلی در زمینه ی بهداشت و سلامتی قرار گرفته است. این محلولها ثابت کرده اند که در کاهش دادن عفونتهای مرتبط با پرسنل بهداشتی و پزشکی موثر می باشند (...). الکل به تنهایی نشان داده است که در بهداشت دست کادریهشتی بسیار موثر است (...). توصیه ی ما این است که لزوم وجود دائمی یک ماده ضدباکتری با اثر پایدار در ضد عفونی کننده های پایه الکلی بدون نیاز به آب برداشته شود یا اینکه تبصره ای برای این دسته از فرمولاسیون ها گذاشته شود. " [3]

موسسه ی رابرت کخ (RKI) :

هنوز سندی دال بر موثرتر بودن محلول های ضد عفونی کننده پایه الکلی و محتوی ترکیبات اضافی دیگر نظیر کلرهگزیدین در زمینه ی پیشگیری از عفونت های محل جراحی در دست نیست. گرچه برخی از تحقیقات نشان می دهند که افزودن کلرهگزیدین به بهبود ماندگاری اثر این محصولات کمک می کند، تفسیر نتایج چنین تحقیقاتی باید با در نظر گرفتن این نکته صورت گیرد که کلرهگزیدین در نمونه ی محلول مورد آزمایش خنثی نشده است. در نتیجه رشد

باکتری های باقیمانده در محل ممکن است متوقف شده و منجر به دریافت نتایج کاذب یعنی تعداد کلونی های کمتری گردد. بنابراین چنین ارقام و اطلاعاتی دارای محدودیت می باشند. " [4]

References

1. World Health Organization. Methods to evaluate the antimicrobial efficacy of handrub and handwash agents and formulations for surgical hand preparation. In: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009.
2. Boyce JM1, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task Force. CDC Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Dec;23(12 Suppl): S3-40.
3. Letter from Rick Pollack Executive Vice President of the American Hospital Association (AHA) to Mark B. McClellan, M.D., Ph.D. Commissioner Food and Drug Administration (HFA-305)AHA letter to FDA, August 27, 2003.
4. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl 2016 · 59:1189–1220

۶) انجام آزمایشات کلرهگزیدین گلوکونات (CHG) بدون انجام مرحله خنثی سازی موجب کسب نتایج مثبت کاذب می گردد:



شرایط خنثی چیست؟ شرایط خنثی (neutralized) زمانی فراهم است که در مورد هر دو محلول مورد تست (محلولهای پایه الکلی و CHG) در زمان نمونه گیری از دستها برای شمارش تعداد باکتری، محلول ضد عفونی کننده ی مورد نظر

بر روی پوست دست وجود نداشته باشد، مثلاً در مورد محلولهای پایه الکلی، این میزان صفر است چون الکل بسرعت تبخیر شده و بر روی پوست باقی نمی ماند و بدین ترتیب شرایط خنثی فراهم می شود، در صورتی که برای محلول CHG این شرایط وجود ندارد و در زمان نمونه گیری هنوز محلول ضد عفونی کننده فعال بر روی پوست وجود دارد که در این صورت به آن شرایط خنثی گفته نمی شود و با اضافه کردن یک ماده خنثی کننده این شرایط باید بوجود آید.

یکی از ملزومات پروتوکل **EN12791** این است که در نمونه محلول ضد عفونی کننده ی مورد نظر و نیز محلولهایی که در طی آزمایشات بعنوان رقیق کننده استفاده می شوند، یک ماده خنثی کننده افزوده گردد. این ماده خنثی کننده خود نیازمند اخذ تائیدیه طبق پروتوکل **prEN 12054** می باشد.

توضیح: ترکیبات فعال غیر فرار مانند CHG در صورتی که خنثی نشده باشند، همچنان به غیر فعال کردن باکتری ها در نمونه، در محلول رقیق کننده و نیز در محیط کشت آگار ادامه می دهند که این زمان اثر بخشی بسیار فراتر از زمان مورد نظر در تست است. در این صورت، نتیجه ی آزمون که تعداد باکتری های اندازه گیری شده در زمان معینی می باشد (مثلاً اثر بخشی فوری)، کاذب بوده و بیش از عدد واقعی آن [1,2,3] نشان داده می شود (بین ۰/۳ تا ۱/۱ واحد لگاریتمی). بنابراین زمانی که بی خطر بودن یک ماده یا دارو برای بیماران مد نظر است، الزاماً باید شرایط خنثی شده در تست ها فراهم گردد.

1. Rotter, M.L. 1981. Journal of Hospital Infection 2: 273-2762.
2. Benson, L., L. Bush, and D. LeBlanc. 1990. Infection Control and Hospital Epidemiology 11:595-599.3.
3. Kampf, G., M. Shaffer, and C. Hunte. 2005. BMC Infectious Diseases 5: 48.

نتیجه گیری و جمع بندی:

مزایای محلولهای ضد عفونی کننده ی پایه الکلی بدون کلرهگزیدین:

۱- تاثیر بهتر:

تاثیر کلرهگزیدین معمولاً کم است ولی بیش از حد واقعی تخمین زده می شود زیرا شرایط خنثی شده در تست ها رعایت نمی شود. محلولهای ضد عفونی کننده ی پایه الکلی برای اینکه تاثیر اولیه کافی داشته باشند باید غلظت بالائی از الکل را داشته باشند. محلولهای ضد عفونی کننده ی کلرهگزیدین که امروزه در بازار مصرف در دسترس هستند، معمولاً محتوی غلظت کمتری از الکل می باشند که خود سبب کاهش تاثیر اولیه ی آنها می شود. بنابراین، توصیه ی سازمان بهداشت جهانی استفاده از محلولهای ضد عفونی کننده پایه الکلی و بدون ترکیبات افزودنی آنتی میکروبیال می باشد. این محصولات استاندارد طلایی WHO در مبحث ضد عفونی دست ها قبل از جراحی شناخته شده اند.

۲- تحمل پوستی بهتر:

کلر هگزیدین گلوکونات (CHG) زمانی که به دفعات استفاده شود سبب ایجاد تحریکات جلدی بر روی پوست دست می گردد و بهمین علت بعنوان یک ماده ی آلرژی زای تماسی (contact allergen) شناخته می شود. در دستورالعمل های سازمان بهداشت جهانی به تحقیقاتی اشاره شده است که بخوبی تحمل پوستی فوق العاده ی محلول های ضد عفونی کننده ی پایه الکلی را نشان می دهند:

" در آزمایشات آینده نگر دیده شده است که محلول ها یا ژل های ضد عفونی کننده ی پایه الکلی محتوی ترکیبات مرطوب کننده، خشکی و التهابات پوستی کمتری را نسبت به صابون ها یا دترجنت های آنتی میکروبیال ایجاد می نمایند." [2]

۳- عدم ایجاد مقاومت باکتریائی اکتسابی:

الکل ها بسیار سریع و غیر اختصاصی عمل می کنند و ساختار باکتری ها را بطرز غیر قابل بازگشت تخریب می نمایند. در نتیجه تاکنون هیچ نوع مقاومت باکتریائی اکتسابی در مقابل الکل ها دیده نشده است، این مسئله شامل باکتری های مقاوم به چند آنتی بیوتیک (multi drug resistant bacteria) هم می باشد.

۴- کاهش چشمگیر هزینه های مصرفی:

محلول های ضد عفونی کننده ی پایه الکلی بدلیل اینکه روش استفاده ی متفاوتی دارند، نیازی به مصرف آب، حوله های استریل و فیلترهای آب ندارند. بهمین علت این نوع ضد عفونی کننده ها هزینه های مصرفی در زمینه ی ضد عفونی دستها قبل از جراحی را تا دو سوم کاهش می دهند.

1. Kampf G, Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an “antiseptic stewardship” initiative? Journal of Hospital Infection (2016)
2. WHO World Health Organization. Methods to evaluate the antimicrobial efficacy of handrub and handwash agents and formulations for surgical hand preparation. In: WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009