
Metal İyon Katkılı Antimikrobiyal Malzemelerin Hastane İnfeksiyonlarını Önlemede Katkıları ve Uygulamaları

Doç. Dr. Aydın DOĞAN, Araş. Gör. Ceren PEKŞEN

Anadolu Üniversitesi, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, ESKİŞEHİR

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlanan “sağlık” kavramını etkileyen üç temel unsur insan, hastalık yapıcı etmenler ve çevredir. İnsanın dışındaki herşey olarak nitelenen içinde yaşadığımız çevre, hastalıklara yol açan en önemli etkenlerin başında gelen mikroorganizmalar ile her an temasta bulunduğumuz ortamdır (1). Günümüzde yaşam koşullarının değişmesi ve bireylerin zamanlarının çoğunu ev dışında geçirmeleri, değişen beslenme alışkanlıkları ve ulaşım olanakları, uluslararası ziyaretler gibi faktörler, mikroorganizmaların, toplu yaşam alanlarında kolayca bireyden bireye geçişine ve bulaşıcı hastalıkların artmasına neden olmaktadır. Mikroorganizma miktarının belli oranın üzerine çıktığı koşullarda, kişisel ve çevresel özelliklere bağlı olarak değişik şiddetlerde bulaşıcı hastalıklar hatta salgınlar (epidemi) ortaya çıkabilmektedir. Toplumun sağlıklı olabilmesi için toplumu oluşturan bireylerin sağlıklarının korunması gerekmektedir. Bu nedenle, yaşadığımız ve çalıştığımız ortamlarda kullandığımız ürünlerde hijyenin sağlanması, bir başka deyişle ortamın hastalık oluşturabilecek mikroorganizmalardan arındırılması giderek önem kazanmaktadır.

Hastane İnfeksiyonları

Hastane infeksiyonları (nozokomiyal infeksiyonlar, HI), hastaneye başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan hastaların, hastaneye başvurularından 48-72 saat sonra gelişen ya da hastanede gelişmesine karşın, bazen hasta taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkabilen infeksiyonlar olarak tanımlan-

maktadır. Değişik çalışmalarda hastane infeksiyonlarının görülme sıklığının %3.1-14.1 arasında değiştiği saptanmıştır (2).

Hastane infeksiyonları çağımızın en önemli sorunlarından birisidir. Hastaneye yatan her 100 kişiden, birimlere göre değişmekle beraber, 3-10 kişinin iyileşmeyi beklerken infeksiyon kapması, hastanede kalış süresinin uzaması, tedavi maliyetinin artması, üstelik bir kısmının ölümle yüzyüze gelmesi, hatta kaybedilmesi bile sorunun boyutlarını tam olarak göstermeye yetmeyebilir. Hastane infeksiyonlarının önlenilebilir olduğu ileri sürülse de, el yıkama vb. önlemlerin katkısı sınırlıdır ve alınabilecek tek kesin önlem hastaneye yatmamaktır (3).

Mikroorganizmalardan Arınmada Kullanılan Yöntemler

Günümüze değin mikroorganizmalardan korunmak için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler fiziksel ve kimyasal olarak ikiye ayrılır.

a. Kimyasal yöntemler: En yaygın olarak kullanılan yöntem kimyasal maddelerin yardımıyla gerçekleştirilen arınma yöntemidir. Kimyasal malzemeler sıvı ve gaz formunda kullanılmaktadır. Alkoller, fenol bileşimler, hidrojen peroksit, hipoklorid, klorin, iyot gibi kuvvetli oksitleyici sistemler, etiloksit, lipit içerikli deterjanlar ve civa, bakır ve gümüş gibi ağır metal tuzları yaygın kullanılan antimikrobiyal kimyasal ajanlardır. Ancak son yıllarda bu kimyasalların insan sağlığı için kanser dahil birçok sağlık sorunlarını yarattığı ve atıklarının çevre kirliliğine yol açtığı bilinen bir gerçektir. Kimyasal ajanlar ile yapılan bakterilerden arındırma işlemi sonrasında, kimyasal etkisi bir süre sonra geçmekte ve yüzeyde tekrar bakteri üreyebilmektedir. Başka bir deyimle sürekli arınma sağlanamamaktadır (4).

b. Fiziksel yöntemler: Bakterilere karşı geliştirilen, gama ışını, ultraviyole (UV) ışını, ultrason vb. yöntemler en etkin fiziksel yöntemlerden bazılarıdır. Son 10 yıldır bahsedilen yöntemlere ek olarak fotokatalitik oksidasyon, gümüş ve bazı ağır metal içerikli antimikrobiyal sistemler konusunda yoğun çalışmalar yürütülmekte olup, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fotokatalitik etkiye sahip malzemelerin başında anataz fazında TiO_2 gelmektedir. Fotokatalitik sistemler, UV'ye maruz kaldığında aktif oksijen oluşumuna yol açmaktadır. Aktif oksijen, kaplama yüzeyinde organik maddelerin oksitlenmesi, bakterilerin ölmesi, organik lekelerin temizlenmesi ve havadaki istenmeyen kokuların giderilmesi gibi özelliklere sahiptir (5). Bu malzemelerin en etkin kullanım alanı UV ışınımını sağlayan fotokatalitik kaplamaların hava temizleme sistemleridir. Ancak UV ışını gereksinimi, nanometre kalınlığında bir kaplama kalınlığı koşulu ve yüzey sertliğinin düşük olması bu malzemenin kullanımını kısıtlamaktadır. Gümüş ve benzeri metal içeren sistemler ise UV gereksinimi olmadan çalışabilen sistemlerdir.

Metal İyon Katkılı Antimikrobiyal Toz

Bilindiği üzere Ag^{+1} , Cu^{+2} , Zn^{+2} gibi bazı metal iyonları bakterilerin metabolizmalarına girmekte ve enzimlerini etkisiz hale getirmektedirler. Diğer bazı sistemler ise hidrojen peroksit oluşturarak bakterilerin ölmesine sebep olmaktadır. Ancak bu mekanizmalarda açıklanması gereken bazı hususlar bulunmaktadır (6).

Metal iyonlarının mikroorganizmalara karşı gösterdikleri direnç sıralaması $Ag > Hg > Cu > Cd > Cr > Pb > Co > Au > Zn > Fe > Mn > Mo > Sn$ şeklindedir. Gümüş metalinin diğer metallere göre daha sık kullanılması bakterilere karşı en dirençli metal olmasına, vücuda karşı zararlı etkilerinin bulunmamasına, çoğu malzemeye göre daha ucuz olmasına ve kolay üretim işlemine bağlıdır. Tıbbi klinik ürünlerde en çok kullanılan gümüş bileşimi gümüş nitrattır. Çünkü gümüş nitrat gümüş iyonlarını en çabuk serbest bırakabilen maddedir (7).

Gümüş iyonlarının antimikrobik etki mekanizması onların enzim ve proteinlerindeki tiyol (sülfidril, -SH) gruplarıyla yakın ilişkisine bağlıdır. Bununla birlikte muhtemelen başka hedef yerleri de vardır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın bölünmesini inhibe eder; hücre zarı ve içeriğini bozar. Virüs etki -SH gruplarına bağlanma sonucudur. Mantar gruplarına bağlanarak bunlar üzerine etkili olur. Gümüş, mikroorganizmalardan K^+ salınımına neden olur; sitoplazma ve sitoplazma membranındaki pek çok enzim gümüş etkisinin hedef yeridir. Gümüş iyonları nükleik asitlerle de ilişkiye girer (8).

Antibakteriyel seramiklerde bir taşıyıcı bünyenin bulunması ve metal iyonlarının yapıya kolay katılması gereklidir. Antibakteriyel seramikler, taşıyıcı bünye baz alınarak; amorf silika, zeolit ve kalsiyum fosfat bünyeli olarak sınıflandırılabilirler. Bu malzemelerin ortak özelliği geniş kristal yapısına sahip olmalarıdır. Böylece metal iyonları sisteme girebilmekte ve bakteriler üzerinde etkin olabilmektedirler (9).

Bu tür seramikler doğrudan insanla temas halinde olabileceklerinden biyolojik uyumluluk göstermelidirler. Daha önce yapılan çalışmalar hidroksiapatitin biyouyumluluğunun yüksek olduğunu belirlemiştir. Ameliyatla yapılan birçok implantasyonlarda insan vücudunun çeşitli yerlerinde hidroksiapatit kullanılmaktadır. Ayrıca, hidroksiapatitin Ag^{+1} , Cu^{+2} , Zn^{+2} vb. metal iyonları ile katyon değişim hızı çok yüksektir (6).

Kimyasal arınma yöntemlerinden çoğunun insan sağlığını tehdit edecek yönde zararları olduğu düşünülerek hazırlanan metal iyon katkılı antimikrobiyal toz üretiminde kullanılan metal iyonu gümüş, taşıyıcı bünye ise bu tür malzemelerin insanla temas halinde olabileceklerinden dolayı kalsiyum fosfattır.

Metal İyon Katkılı Antimikrobiyal Seramik Tozun Üretimi

Metal iyon katkılı kalsiyum fosfat esaslı antimikrobiyal seramik tozun hazırlanmasında yaş kimyasal yöntem ve nanoteknoloji kullanılmaktadır. Toz yaş kimyasal yöntem kullanılarak sentezlenmekte, filtrasyon ve kurutma işlemlerini takiben toz uygulama alanına göre 200 μm 'den 70 μm aralığında istenilen tane boyutuna öğütülmektedir. Farklı fiziksel özelliklere (farklı iyon değişim katsayısına) sahip toz sentezi mümkündür. Üretilen toz uygulama alanlarına bağlı olarak farklı boyut ve miktarda kullanılmaktadır.

Metal İyon Katkılı Antimikrobiyal Tozun Mikrobiyolojik Analizleri

Metal iyon katkılı antimikrobiyal toz için, toz olarak ve uygulandığı ürünlere yönelik farklı mikrobiyolojik analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Toz formunda Ha-

lo test metodu kullanılarak tozun antibakteriyel özelliği saptanmıştır (Tablo 1). Anadolu Üniversitesi Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarları'nda Halo test metodu kullanılarak yapılan mikrobiyolojik analiz ile metal iyon katkılı tozun, *Escherichia coli* bakterisine karşı antibakteriyel etkinliği saptanmıştır (Resim 1).

Aynı zamanda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, sentezlenen tozun tüp bakteriyostatik ve bakterisidal etkinliği dilüsyon metodu ile; bakteriyostatik etkinliği ise agar dilüsyon metodu ile saptanmıştır (Tablo 2). Yapılan testler sonucunda standart maya ve bakteriler (*P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Candida albicans* ATCC 90028) kullanılmış olup, metal katyon katkılı hidroksiapatit esaslı tozun antibakteriyostatik ve antibakteriyosidal etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Metal iyon katkılı antibakteriyel tozun uygulandığı ürünlerde antibakteriyel etkinliğinin saptanması için yeni test metotları geliştirilmiştir. Bu metotlar Halo test metodu, Kontakt test metodu ve Shake Flask test metotlarıdır. Bu metotlar "American Society for Testing and Materials (ASTM)" ve "Japanese Industrial Standards (JIS)" standartlarına uygundur.

Halo test metodu yüzeyi pürüzlü ve gözenekli numuneler için uygulanmaktadır. Petriler, numuneler içlerine yerleştirildikten sonra steril edilir, besiyerleri malzemeler üzerinde ince bir film tabakası oluşturacak şekilde dökülür ve yüzeye yayma yöntemi ile ekim yapılır. 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar gözlemlenir.

Kontakt test metodu yüzeyi pürüzsüz ve yoğun numuneler için hazırlanan dilüsyonlardan bakteri ekimi petri tabanına yapılır ve numune yüzeyi ile temas edecek şekilde numune petri tabanına yerleştirilir. Numunelerin üzerine alüminyum folyolardan hazırlanmış ve steril edilmiş küvetler yerleştirilir ve küvetler steril su ile doldurulur. Küvetler petri iç ortamında nem dengesini sağlamak ve sıvı seviyesinin azalmasını en aza indirmek amacıyla kullanılmaktadır. Petri kapları kapatılarak etrafı parafilm ile sarılır. Petriler 25°C'de 24 saat süre ile inkübe edilir. Yirmidört saat sonunda numuneler petrilerden alındıktan sonra petride kalan örnek steril katı bir besiyerine ekilir. Ekim yüzeye yayma yöntemi ile yapılır. Petriler 37°C'de 24 saat süre ile inkübe edildikten sonra sonuçlar gözlemlenir.

Shake Flask metodu küçük boyutlarda, girintili şekle sahip veya granül halindeki numuneler için uygulanmaktadır. Numuneler erlenlere yerleştirildikten son-

Tablo 1. Metal iyon katkılı toz için Halo testi.

Numune	0. saat (cfu)	24. saat (cfu)
PAK1	2×10^3	0
PAK2	2×10^3	0

cfu: Colony forming unite.

Tablo 2. Metal iyon katkılı tozun tüp dilüsyon metodu ile 24, 48, 72. saatlerde bakterisidal etkinliklerinin dağılımı.

	%10	%5	%2.5	%1.25	%0.625	Kontrol
<i>P. aeruginosa</i> -24. saat	-	10 ²	10 ³	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
<i>P. aeruginosa</i> -48. saat	-	-	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵
<i>P. aeruginosa</i> -72. saat	-	10 ²	10 ³	10 ³	10 ⁵	10 ⁵
<i>E. coli</i> -24. saat	-	-	-	-	10 ⁵	10 ⁵
<i>E. coli</i> -48. saat	-	-	10 ³	10 ³	10 ⁵	10 ⁵
<i>E. coli</i> -72. saat	-	-	10 ²	10 ³	10 ⁵	10 ⁵
<i>S. aureus</i> -24. saat	-	-	-	-	-	10 ⁵
<i>S. aureus</i> -48. saat	-	-	-	-	-	10 ⁵
<i>S. aureus</i> -72. saat	-	-	-	-	-	10 ⁵
<i>Candida</i> -24. saat	-	-	-	-	-	10 ⁵
<i>Candida</i> -48. saat	-	-	-	-	10 ⁵	10 ⁵
<i>Candida</i> -72. saat	-	-	-	-	10 ⁵	10 ⁵

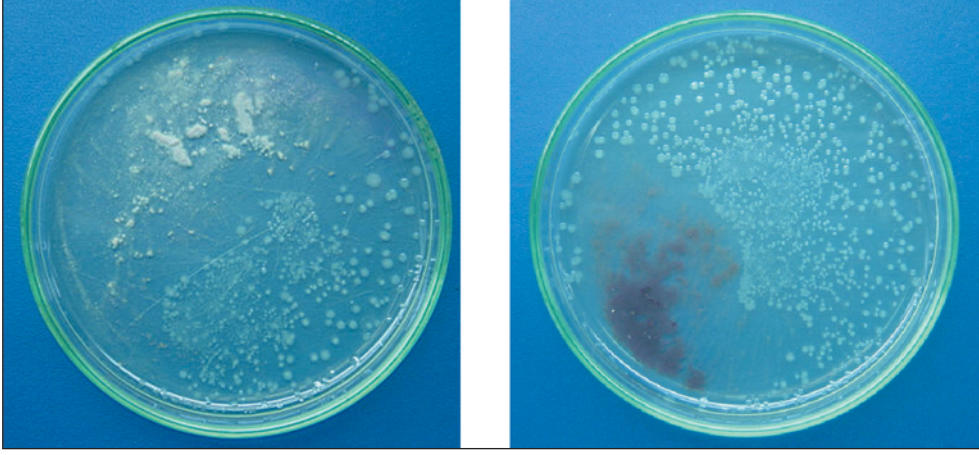
ra, erlen içine hazırlanan dilüsyon ilave edilir ve 25°C'de 24 saat çalkalamalı inkübatörde inkübe edilir. Yirmidört saat sonunda erlenlerden örnekler alınarak petri kaplarına yüzeye yayma yöntemi ile ekim yapılır. Petri kapları 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar gözlemlenir.

Metal İyon Katkılı Antimikrobiyal Tozun Kullanım Alanları

Hastane infeksiyonlarını önlemek için iki temel yol vardır. Bunlar mikroorganizmaları ortadan kaldırmak ve etkenle kişinin temasını önlemektir. Etkenle teması önlemek için uygulanacak koruyucu önlemler, kişiye ve çevreye yöneliktir. Antimikrobiyal toz katkısı ile hazırlanan iç cephe kaplama malzemelerinin hastanelerde kullanımı çevre ve çevredeki malzemeye yönelik bir korunma yoludur. Antimikrobiyal toz katkısı ile koruyucu önlemler alınmasının yanı sıra direkt hastaya yönelik uygulamalar da söz konusudur.

Metal iyon katkılı antimikrobiyal toz oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptir. Özellikle hastane infeksiyonlarını önlemek için antimikrobiyal tozun; seramik karo ve sağlık gereci, su ve plastik bazlı boyaların içerisine belirli yüzdelerde katılması, çok az miktarlarda dahi antimikrobiyal etki gösterecek niteliktedir.

Yer ve duvar kaplama malzemesi olarak kullanılan seramik karolar ve vitrifiye sağlık gereci malzemelerine antimikrobiyal etki kazandırmak amacı ile üretim aşamasında sır katmanına metal iyon katkılı antimikrobiyal toz ilave edilir. Karo üretiminde yüksek sıcaklıktan ötürü doğacak kayıplar ve yüzey yapısından dolayı %3-5 aralığında bir miktar katı oranı üzerinden karo sırasına katılmakta ve böy-

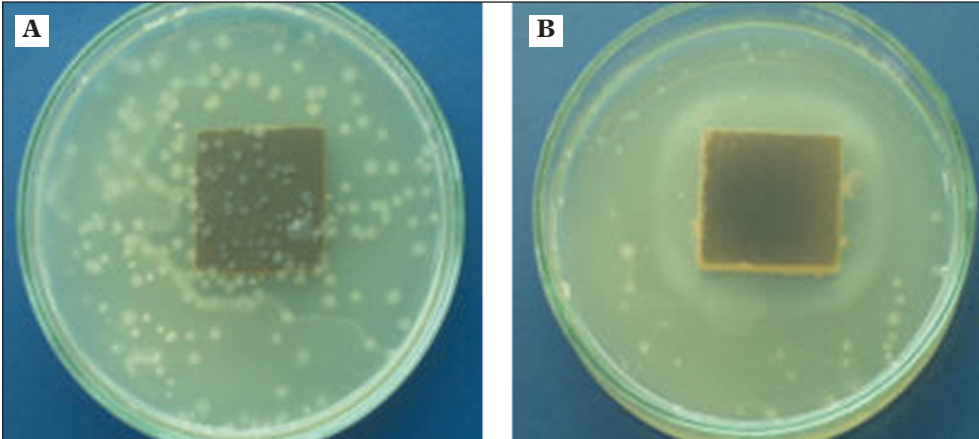


Resim 1. Metal iyon katkılı antimikrobiyal toz için Halo test sonuçları.

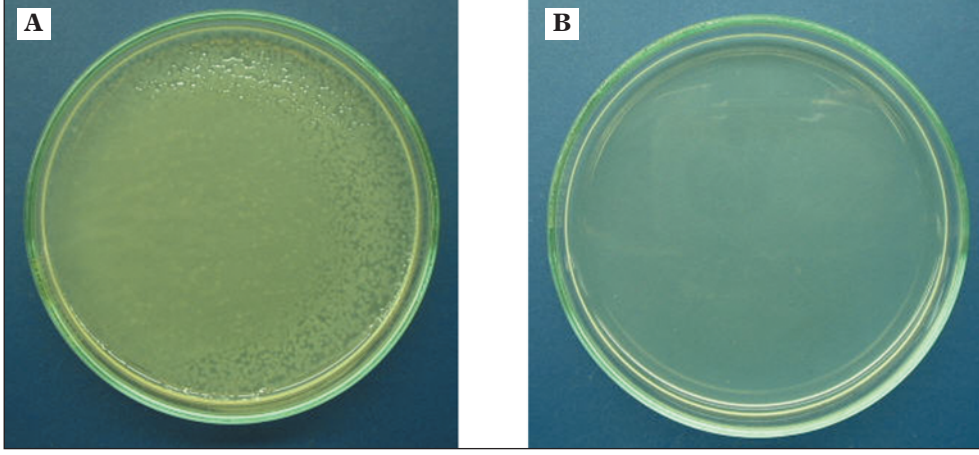
lece antimikrobiyal özellik kazandırılmaktadır. Karo numunelerinin Halo test metodu ile vitrifiye malzemelerin kontakt test metodu ile mikrobiyolojik analizleri yapılmış ve antibakteriyel etki saptanmıştır (Resim 2,3).

Duvar yüzeyi kaplaması için kullanılan boya malzemesine antimikrobiyal etki kazandırmak amacı ile %1, %3, %5 oranlarında katı oranı üzerinden katılmış ve antimikrobiyal etki Halo test metodu kullanılarak saptanmıştır (Resim 4).

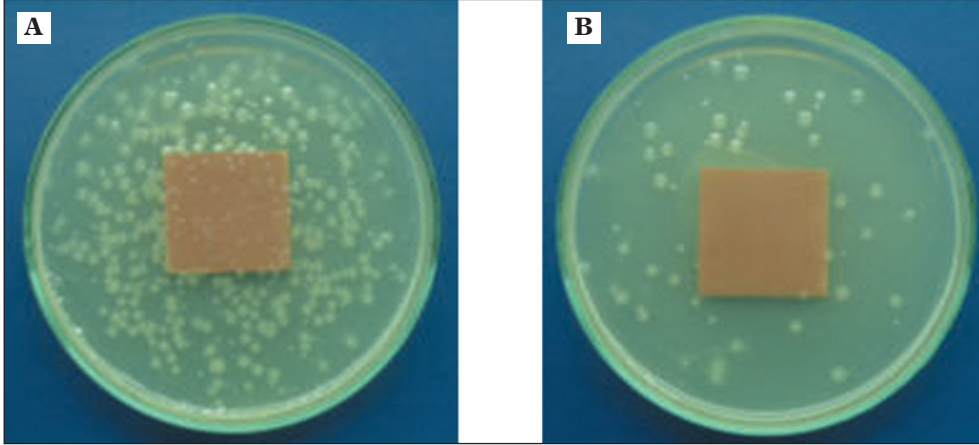
Günlük yaşamımızda birçok alanda karşımıza çıkan plastik malzemeler, özellikle yüksek sterilizasyon gerektiren ortamlarda yer kaplaması olarak, kolay temizlenebilirliği açısından tercih edilmektedir. Plastik malzemelere antimikrobiyal etki kazandırmak amacı ile üretim esnasında giydirme adı verilen üst katmanına



Resim 2. Karo numuneleri için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.



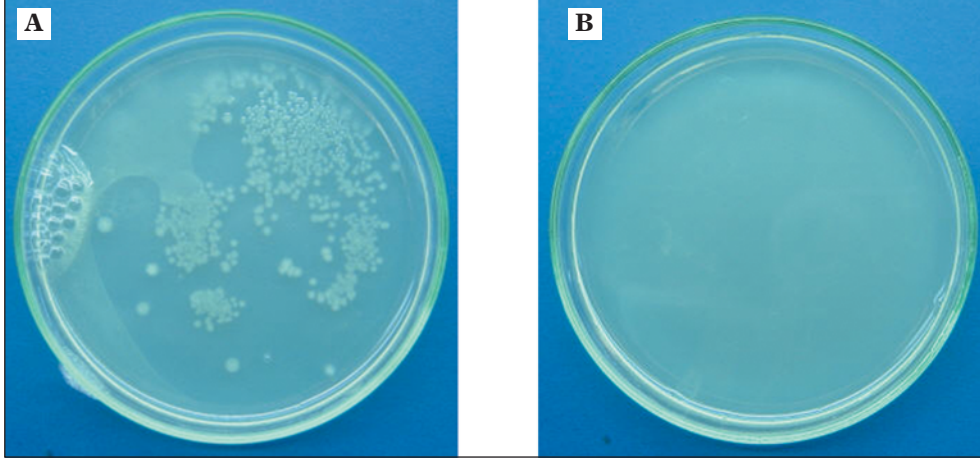
Resim 3. Vitrikiye numuneleri için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.



Resim 4. Boya numuneleri için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.

%1, %3, %5 oranlarında metal iyon katkılı antimikrobiyal toz ilave edilmiş ve antibakteriyel etkinliği Shake Flask test metodu ile saptanmıştır (Resim 5).

Hastane infeksiyonlarını önlemek amacı ile kullanılacak antimikrobiyal seramik iç cephe malzemeleri, aynı zamanda hava filtre sistemleri ve su filtre sistemleri için de kullanılabilir. Hava filtre sistemlerinde kullanılan filtre malzemesinde bulunan aktif karbonun, bakterileri öldürmediği, sadece tuttuğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, aktif karbona metal iyon katkılı antimikrobiyal toz ilavesi ile antimikrobiyal etkin-

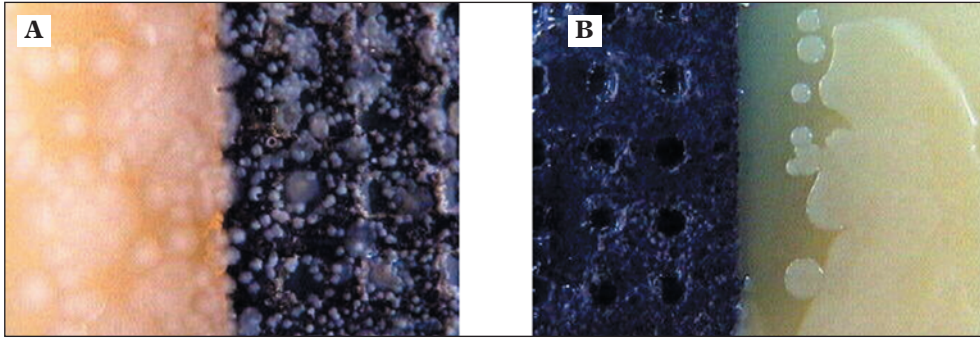


Resim 5. Plastik numuneleri için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.

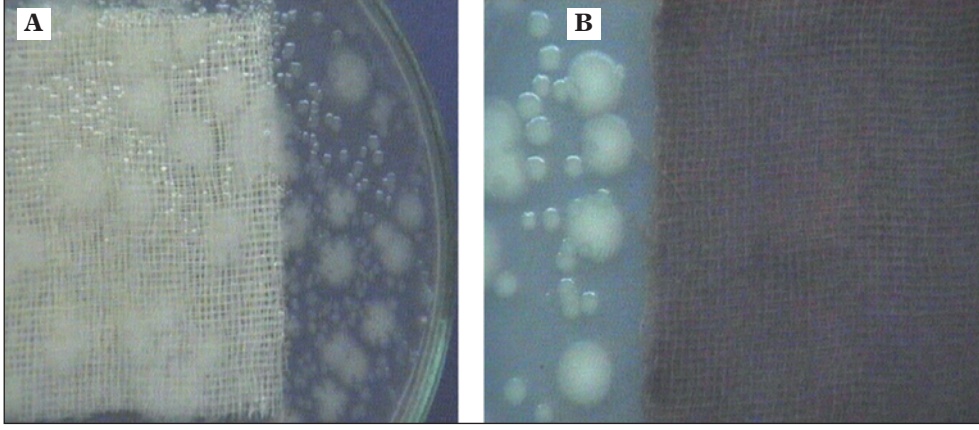
lik kazandırılmıştır (Resim 6). Hava filtre sistemleri için çalışmalar halen devam etmektedir.

Metal iyon katkılı antimikrobiyal tozun diğer uygulama alanları arasında; hastaya yönelik olarak antimikrobiyal sargı bezi ve antimikrobiyal ayakkabı keçesi önemli bir yere sahiptir. Yanık ve yara bakım tedavilerinde, sargı ve pansuman amaçlı kullanılan sargı bezlerinin yüksek oranda infeksiyon riskine sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle açık yaraların pansumanında kullanılacak sargı bezlerinin, %1-3 oranında antimikrobiyal toz emdirilerek hazırlanması, bunlara infeksiyon riskini ortadan kaldıracaktır (Resim 7).

Antibakteriyel malzemenin ayakkabı tabanına yedirilmesi bir diğer kullanım alanıdır. Ayak terlemesi, mikroorganizmaları faaliyete geçirerek istenmeyen ko-



Resim 6. Aktif karbon için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.

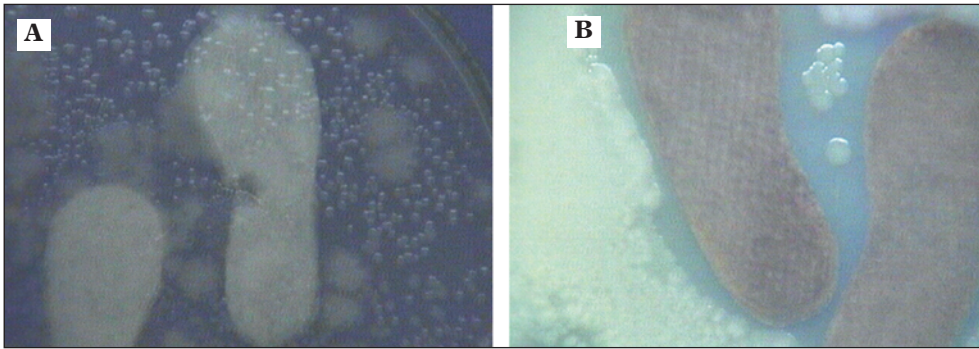


Resim 7. Sargı bezi için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.

kulara ve mantar infeksiyonlarına zemin hazırlar. Özellikle çok terleyen diyabetik hastalarda, infeksiyonlar çok uzun sürüp, yaralar uzun süre kapanmadığından, antimikrobiyal ayakkabı tabanı bu tip hastalarda ayak sağlığını korumada önemli bir gereç olacaktır (Resim 8).

Teşekkür

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet Saniç ve Prof. Dr. Murat Günaydın'a, Anadolu Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. A. Savaş Koparal ve Araş. Gör. Filiz Bayrakçı'ya mikrobiyolojik analizler için teşekkür ederiz.



Resim 8. Ayakkabı keçesi için mikrobiyolojik analiz sonuçları. A. Şahit numune, B. Antimikrobiyal numune.

KAYNAKLAR

1. Akdur R. Çağdaş sağlık ve sağlık hizmetleri kavramları, bu kavramlara etki eden dinamikler. Akdur R, Çöl M, Işık A ve ark (editörler). Halk Sağlığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998:10.
2. Pekşen Y. Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları. Simad Yayınları No: 1, 2004:199-209.
3. Çalangu S. Hastane infeksiyonlarının önemi. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları. Simad Yayınları No: 1, 2004:189-94.
4. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Medical Microbiology, 1991.
5. [www. TiO₂ Centre_files/TiO₂ Centre.htm](http://www.TiO2_Centre_files/TiO2_Centre.htm)
6. Doğan A, Uzgur E, Koparal S, Bayrakçı F. Ceramic: art, science & technology. Turkish Ceramic Society 2001;17:20.
7. Zhao G, Stevens SE. Multiple Parameters for the Comprehensive Evaluation of the Susceptible of *Escherichia coli* to the Silver Ion, Department of Microbiology and Molecular Cell Sciences, The University Memphis, USA, 1997.
8. Öztürk R. Antiseptik ve dezenfektan maddeler karşı direnç sorunu. Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları. Simad Yayınları No: 1, 2004:41-60.
9. Kim TN, Feng QL, Kim JO, Wu J, Wang H, Chen CG, Cui FZ. Antimicrobial effects of metal ions in hydroxyapatite. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 1998;9:129-34.