

Antiseptik Ajanlar

- ❖ Alkoller
- ❖ Klorheksidin glukonat
- ❖ Paraklorometaksilenol
- ❖ Hezazklorofen
- ❖ İdoin ve iodoforlar
- ❖ Benzalkonyum klorid
- ❖ Triklolan

Dezenfektanlar

- ❖ Yüksek düzey dezenfektanlar
 - Gluteraldehit
 - Orto-ftaldehit
 - Hidrojen peroksit
 - Hidrojen peroksit ve perasetik asit
 - Hipoklorit(>650-675 ppm)
- ❖ Orta/Düşük düzey dezenfektanlar
 - Alkoller(etil ve izopropil)
 - Hipoklorit
 - Fenolikler
 - Kuaterner amonyum bileşikleri(KAB)

Dezenfektan Kullanımı

- | | |
|---------------------|----------|
| ❖ Alkol | 2000 yıl |
| ❖ Sodyum hipoklorid | 1827 |
| ❖ Fenolikler | 1867 |
| ❖ KAB | 1933 |
| ❖ Peroksijenler | 1954 |
| ❖ Gluteraldehit | 1960 |
| ❖ Ortoftaldehit | 1994 |



1887

Borik asit ve civa klorid

Tolerans

Kossiakoff

B pyocyaneus
(P.aeruginosa)

B subtilis

B anthracis

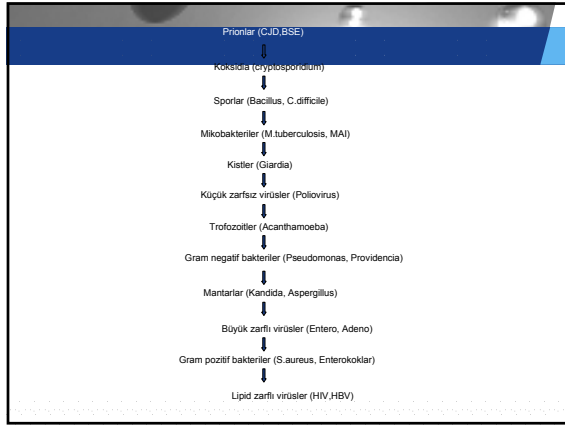
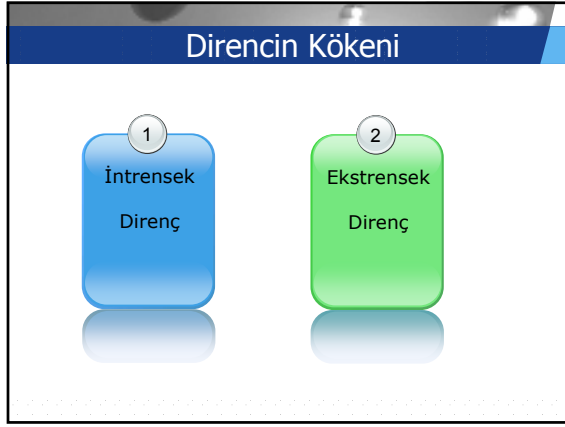
Artan dozlar

İlgi az!

- ❖ Dezenfektanlara direnç
 - Nadir!
 - Klinik önemi ?
- ❖ Son çalışmalar
 - Klinik önemi olan bir olay!

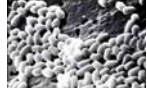
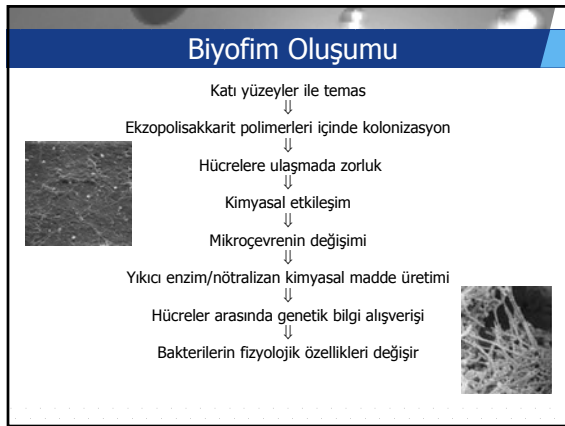
Direncin Tanımı

- ❖ Kullanımda olan dezenfektan konsantrasyonu ile inaktive olmaması
- ❖ Mikroorganizmin diğer türlerini inaktive eden konsantrasyonlarda inaktive olmaması
- ❖ Laboratuvar kültürlerinde duyarlılıkta azalma → tolerans



İntrensek Direnç

- ❖ Hüresel geçirgenlikte engel
 - Bakteri sporları Spor kılıfı, korteks
 - Mikobakteriler Kompleks hücre duvarı
 - Gram(-) bakteri Dış membran
- ❖ Yapısal parçalayıcı enzimler
- ❖ Efluks sistemi
- ❖ Biyofilm oluşumu

Dezenfektanlara Daha Dirençli

- Biyofilm tabakası uzaklaştırılması
- Sıvı kültür ortamında serbestçe üreme
- Tekrar duyarlı hale gelme
- Değerlendirmek zor
 - *M.chelonae*
 - *L.pneumophila*
 - *Pseudomonas* türleri

Kazanılmış Direnç

- ❖ Kromozomal mutasyon
- ❖ Genetik materyal kazanımı
 - Transpozon
 - Plazmid
- ❖ Geçirgenlikte azalma

Kromozomal Mutasyon

- ❖ Gram(+) bakterilerde önemli
- ❖ Çoklu ilaç efluks sistemleri
 - SMR, DMT, MFS, ABC, RND, MATE
 - *P.aeruginosa* Mex genleri
 - *E.coli* MdfA, MarA, RobA
- ❖ Nokta mutasyon
 - Enoyl redüktazi kodlayan gende
 - *E.coli* → Triklozan direnci

Plazmid Aracılı Direnç

- ❖ Çoklu ilaç efflux sistemleri
- ❖ Gram(-) bakteriler
 - emrE, qacE, qacEΔ1
- ❖ Gram(+) bakteriler
 - qacA, qacB, qacG, qacH, smr

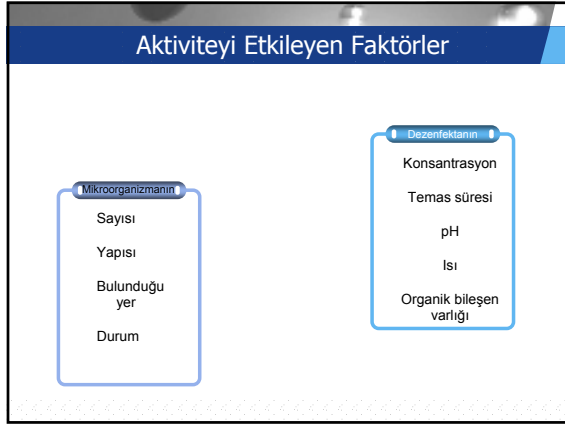
Geçirgenlikte Azalma

- ❖ Gram (-) bakterilerde önemli
- ❖ Yüzey hidrofobitesinde değişiklik
- ❖ Dış membran
 - Yapı
 - Protein bileşiminde
 - Yağ asit bileşiminde değişiklik
- ❖ Genetik defekt tanımlanmamış

Dezenfektan Kullanımı & Dezenfektan Direnci


Dezenfektan Aktivitesi

- ❖ Birden çok hedefe yönelik aktivite
- ❖ Yüksek konsantrasyonda çoklu hedef etkisi
- ❖ Düşük konsantrasyonda sınırlı hedef etkisi
- ❖ Pratik uygulamada çok yüksek konsantrasyonlarda kullanım



Dezenfektanlara Duyarlılıkta Azalma

- ❖ Yetersiz konsantrasyonda kullanım ?
- ❖ Uygunsuz kullanım ?
- ❖ Yetersiz etki süresinde kullanım ?
- ❖ Dezenfektan kalıntıları ?
- ❖ Direnç ?



Konsantrasyon

- ❖ *K. oxytoca* salgını
- ❖ 28 infant
- ❖ Formaldehit+Glycoxal+Glutaral
- ❖ %0.5 konsantrasyonda birkaç dk.
- ❖ %0.25 konsantrasyonda 20 sa.
- ❖ %0.5 → %0.25 salgın gözlenmiş

Reiss J, Lancet 2000;356:310.

Uygunsuz Kullanım

- ❖ KAB alkali pH da daha aktif
- ❖ *S.marcessens*
- ❖ Direnç artım oranı
- ❖ pH 6.8 1/100 000 → 1/5000
- ❖ pH 7.7 → 1/45000

Ficher R, Nature 1952;170:715-716.

Dezenfektan Rezidüleri

- ❖ Sınırlı bilgi
- ❖ Duyarlılıkta azalma
- ❖ Direnç genleri kazanımı
- ❖ Fizyolojik uyum
- ❖ Karşıt görüşler

Dezenfektan rezidüleri

- ❖ *P.aeruginosa*
- ❖ MİK altındaki klorheksidin rezidüleri
 - Tek temas stabil olmayan
 - Tekrarlayan temaslar stabil
- ❖ Klorheksidin direnci
- ❖ Antibiyotik duyarlılık profili değişmedi

Thomas L, J Hosp Infect 2000;46:297-303

Antiseptik Kaplı Kateterler

- ❖ 9 üniversite hastanesi → 780 hasta
- ❖ Randomize, karşılaştırmalı çalışma
- ❖ Klorheksidin ve gümüş sülfadiyazın kaplı kateter
- ❖ Kateter ilişkili bakteriyemi izolatları
- ❖ Duyarlılık benzer
- ❖ Antiseptik direncine yol açmaz

Rupp ME, Ann Intern Med 2005;143:570-80.

Dezenfektan Kontaminasyonu

- ❖ Genellikle duyarlılıkta azalma ile ilgili değil
 - Hazırlama
 - Depolama
- ❖ Endoskop yıkama makineleri
 - Gluteraldehit dirençli *M.chelonae*
 - Salgın/gerçek olmayan salgın
 - Biyofilm oluşumu

Am J Infect Control 2004;22:185-8.
Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:414-18.
Am Rev Respir Dis 1992;145:853-5.

Dezenfektanlar Arası Çapraz Direnç

- KAB-Peroksitler
- oxyR radikal defans sistemleri
- *S.marcessens*
- Plazmid kökenli formaldehit direnci
- *E.coli*'ye aktarım

Kaufers PM, Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg 1985;181:309-19

Dezenfektan Kullanımı & Antibiyotik Direnci

- ❖ 1987
- ❖ Klorheksidin dirençli
- ❖ *P.mirabilis* salgını
- ❖ 59 ay
- ❖ 89 olgu
- ❖ 2 ölüm
 - Biyosid dirençli organizmalar çeşitli antibiyotiklere de dirençli olabilir
 - Bunlar önemli morbidite ile salgınlara neden olabilir

J Hosp Infect 1987;10:10-16.



Birlikte direnç?

Çapraz direnç?

AB dirençli bakterilerin seçimi?

Hastane kökenli suşlar daha dirençli?

Çapraz / Birlikte Direnç

- ❖ Kanıt az!
- ❖ Laboratuvar bulguları!
- ❖ Genel fenomen?
- ❖ Belli özel durumlarla sınırlı?

Genetik Temel

- ❖ Fenotipik direnç genlerinin mobil genetik elemanlarda birlikte bulunması
- ❖ *S.aureus*
- ❖ qac ve çoklu antibiyotik direnç genleri birlikte
 - qacA/B ve blaZ, drfA, aacA-aacD Plazmit
- ❖ Gram()
 - qacE, EΔ1 İntegron
- ❖ Genler arası farklı organizasyonlar
- ❖ Plazmidler, transpozonlar ile yayılım olabilir!

Sidhu MS,AAC;2002;46:2797-2803

Çapraz Direnç ?

- ❖ Hedefe ulaşmak için aynı yol
- ❖ Benzer etki mekanizması
- ❖ Benzer direnç mekanizmaları

Biyosidler ve antibiyotik etki arasındaki benzerlikler			
Özellik veya Etki	İşlem	Biyosidler	Antibiyotikler
Hücre içine alın			
(1) Gram negatif bakteriler	Dış membran dıvalan katyonları yer deşimi	KAB, Klorheksidin	Aminoglikozidler, polimiksin
(2) Gram pozitif bakteriler	Pasif difüzyon	çişu	çişu
Sitoplazmik membran hasarı	Yükü etki	KAB, Klorheksidin , alkolol, Fenoksetil, triklozan	Polimiksinler, streptomisin
Sentez inhibisyonu	PTG Protein RNA DNA	? Parabenler Parabenler, Fenil etil alkol, Fenoksetil Parabenler, Fenil etil alkol, Fenoksetil	β-laktamlar, vankomisin Kloramfenikol Tetrasiklinler, Fusidik asit Rifampisin Florokinolonlar
Spesifik enzim inhibisyonu	Enoyl redüktaz E coli M smegmatis	Triklozan Triklozan	? Izoniazid
DNA üzerine etki	Eklejimi/ araya ekleme Enzim inhibisyonu (gırac)	Aksidrinler, CHX, AC, Ag ⁺ ?	mitomisinler aktinomisin D Florokinolonlar novobiosin
Sitolojik etkiler	Filaman oluşumu	Aksidrinler, Fenil etil alkol, Fenoksetil, Korastrenamid	β-laktamlar, florokinolonlar, novobiosin

RusseAD Lancet;2003;3:795-803

Antibiyotik ve biyosidlere karşı direnç mekanizmaları

Direnç mekanizmaları	Örnekler
HÜCRE İÇİNE ALINDI AZALMA	
GEÇİRGENLİĞİN OLMAMASI	
Gram negatifler	<i>P.aeruginosa</i> Klorheksidin Triklozan KAB
Sporlar	<i>Bacillus subtilis</i> Klorheksidin, KAB
Mikrobakteriler	<i>Mycobacterium chelonae</i> Klorheksidin, KAB
<i>S.aureus</i>	VISA, VISA/GISA Fenoller
EFFLUKS	Çoklu ilaç dirençli Gram(-) Bir kaç biyosid antibiyotik
inaktivasyon	Bazı β-laktamlar Klorheksidin Triklozan
Edinimi	
HEDEF BÖLGE DEĞİŞİKLİĞİ	β-laktamlar, tetrasiklinler, rifampisin, trimetoprim Vancomisin
İNAKTİVASYON	Bazı β-laktamlar, Kloramfenikol, entromisin, Formaldehit
MODİFİKASYON	Aminoglikozidler
EFFLUKS	qac genleri ve katyonik biyosidler
DUYARLI ALDININ BYPASS EDİLMESİ	Sulfonamidler, trimetoprim
HEDEFİN AŞIRI ÜRETİMİ	Trimetoprim
ENZİM-METABOLİK YOLUN YOKLUĞU	Izoniazid

RusseAD Lancet;2003;3:795-803

Çapraz Direnç ?

- ❖ Triklozan
- ❖ Çoklu ilaç efflux pompası için substrat
- ❖ Pompa mutasyonlarının seçimi
- ❖ *P.aeruginosa*
- ❖ Siprofloksasin MİK değerinde 94 kat artma
- ❖ *M.smegmatis*
- ❖ Enoyl redüktaz geninde mutasyon
- ❖ Triklozan direnci
- ❖ INH direnci

Chuang-huen J,Antimicrob Agents Chemother 2001;45:428-32

McMurry LM,Antimicrob Agents Chemother 1999;43:711-713

Çapraz Direnç ?

- ❖ *E.coli*
- ❖ Efflux
- ❖ Dış membran protein yapısında değişiklik
- ❖ Benzalkonyum klorid – Kloramfenikol

Langsrud S, J Appl Microbiol 2004;96:201-8

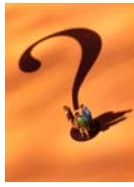
Antibiyotik dirençli bakterilerin seçimi

❖ Katyonik dezenfektanlar	<i>P.aeruginosa</i>
	<i>P.stuartii</i>
	<i>Proteus</i>
❖ KAB	Stafilokok
❖ Klorheksidin	Gram(-)
	Stafilokok

Sticker DJ, J Appl Microb 2002;92:1635-1705
Sticker DJ, J Clin Pathol 1980;33:288-296.

?

Antibiyotik dirençli bakteri dezenfektanlara duyarlı kalır mı?



?

Hastane kökenli suşlar dezenfektanlara daha mı dirençli?

EVET

- ❖ MRSA izolatları
- ❖ Mutasyon (*fem A*), efflux pompası
- ❖ Okzasilin&Benzalkonyum klorid direnci

Akimitsu N, AAC;1999:3042-43.

- ❖ 65 *S.aureus*
- ❖ 32 qacA, 1 qacB, 7qacC
- ❖ Benzalkonyum direnci
- ❖ MRSA ↑

Sekiguchi J, Jpn J Infect Dis 2004;57:288-291

Evet

- ❖ *M.chelonae*
- ❖ 2 3snif antibiyotik direnci

❖ Gluteraldehit direnci (+)	9/9	%100
❖ Gluteraldehit direnci ()	1/9	%11

Nomura K, Am J Infect Control 2004;32:185-8.

- ❖ 70 hastane kökenli izolat
- ❖ Klorheksidin Antibiyotik direnci korelasyonu
- ❖ Rutin antibiyotik direnç paterni bir indikatör

Kılıçgöç S, J Hosp Infect 2002;51:106-113.

Hayır

- ❖ 16 suş
- ❖ 6 dezenfektan
- ❖ VRE VSE fark yok

Suller MTE, J Hosp Infect 1999;43:281-91.

- ❖ 2000 2002
- ❖ 25 hastane kökenli MR/MR Stafilokok
- ❖ Standart suş
- ❖ 7 dezenfektana duyarlılık
- ❖ MR ve MS olanlar arasında fark yok

Rev Panam salud Publica 2004;16:187-92.

Hayır

- ❖ Çoklu ilaç dirençli *A.baumannii*
- ❖ 1992 2002 → Salgın izolatları
- ❖ Dezenfektan duyarlılığında azalma yok
- ❖ Antibiyotik direncinde artma var
- ❖ Korelasyon yok
- ❖ Salgında rolü yok
- ❖ Hastane kökenli bakteriler
- ❖ Antibiyotik duyarlı/dirençli
- ❖ Korelasyon yok

Martro E.J Hosp Infect 2003;55:39-46.
Rutala WA, Infect Cont Hosp Epidemiol 1997;18:417-21.

YORUM GÜÇ

- ❖ 1989-2000
- ❖ 246 → *S.aureus*
- ❖ 111 → *P.aeruginosa*
- ❖ 8 antimikrobiyal biyosid
- ❖ Pozitif korelasyon
- ❖ Negatif korelasyon

Lambert R.J.W., J Appl Microb 2004;97:699-711

Kritik / Yarı Kritik Aletler İle İlişkili Salgınlar

Mekanik problemler

Eksik mekanik temizlik işlemi

Ürünün uygunsuz kullanımı

Personelin deneyim eksikliği

Otomatize dezenfeksiyon ünitelerinde kusur /yetersiz takip

↓

İlişkili !

Corne P.J Hosp Infect 2005;61:20-6.
Cebre Xc, J Hosp Infect 2005;61:39-45.
Kressel AB, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:414-418.
Sorin M, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:409-13.

Dezenfektan Direnci Önemlidir!

Direnç gelişimi normal

↓

Giderek yaygınlaşırsa

↓


Antibiyotik direnci ile ilişkili ise

↓

Yüksek düzeyde dirençli türler

↓

Salgın/Çapraz enfeksiyonlar



Çalışmalar Laboratuvar Temelli

- ❖ Standart test yöntemi yok
- ❖ MİK düzeyinde artma
- ❖ Direnç genleri varlığı
- ❖ Gerçek ve Etkin bir direnci

GÖSTERMEZ

- ❖ Genellikle stabil direnç yok

Direnç İle Başa Çıkabilmek İçin

- ❖ Dezenfektan Rotasyonu?
 - Mikroorganizma konsantrasyonunun yüksek olduğu kirli ortamlarda
- ❖ Gerektiğinde !
- ❖ Aktivitelerini etkileyen faktörlerin tam sağlandığı şartlarda

Sonuç

- ❖ **İntrensek ve kazanılmış direnç olabilir**
- ❖ **Klinikte Kullanım konsantrasyonlarında**
 - Sorun yaşanmıyor
 - Antibiyotik direnci ile ilişkili görünmüyor
- ❖ **Hastanede mevcut rezidüel**
 - Antibiyotik dirençli bakteri seçimine neden olmuyor görünüyor
- ❖ **Klinik ile ilişkili çalışmalar az**
- ❖ **Düzenli monitorizasyonu ve değerlendirilmeler yapılmalıdır**