

Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu

◆ Prof. Dr. Recep Öztürk

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD. - İstanbul

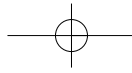
Mikroorganizmalar üzerine değişik mekanizmalarla mikrobisit veya mikrobiostatik etki gösteren antiseptik ve dezenfektanlar, diğer yaygın bir terimle biyositler günümüz tıp pratiğinde yaygın kullanım alanı bulan maddeler arasındadır. Bu maddeler, hastaneler, diğer sağlık kurumları ve veterinerlikte kullanılmaktadır. Özellikle nozokomial enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolünde ilgili maddelerden geniş ölçüde yararlanılmaktadır. Ayrıca hazır gıda sanayiinde ve kozmetik sektöründe ilgili maddelerin koruma amacıyla kullanımının giderek artması biyositlerin kullanım alanlarını genişletmiştir.

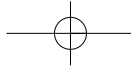
Giderek artan kullanımları, diğer antimikrobik maddelerde olduğu gibi, bunlara karşı da bir direncin gelişip gelişmediği sorusunu gündeme getirmiştir. Konu ile ilgili çalışmalar antibiyotik direnci kadar olmasa bile, son yıllarda üzerine önem verilen konulardan biri haline gelmiştir.

Antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç gelişimine değinmeden önce bu maddelerin etki mekanizmalarını ele almak uygundur.

Antiseptik ve Dezenfektanların Etki Mekanizmaları

Antiseptik, dezenfektan ve koruyucu maddeler, hücrede özgül bir hedefi bulunan antibiyotiklerden daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir; çünkü bunların mikroorganizmalar üzerinde daha çok hedefi bulunmaktadır. Antibiyotiklerde olduğu gibi biyosit maddeler de değişik mekanizmalarla mikroplar üzerinde üremeyi durdurucu veya öldürücü etki gösterir. Bunların özellikle bakteriler üzerine etki mekanizmaları



**◆ Recep Öztürk**

diğer mikroorganizmalara (virüs, protozoon) göre daha iyi belirlenmiştir. Aynı madde bir veya daha fazla mekanizma ile etki edebilir. Biyositler, hücre duvarını bozma (sentezi önleme, lipidleri, eritme), sitoplazma zarını bozma, protoplazmayı pıhtılaştırma, hücre içi bileşenlerinin dışarıya sızmasına neden olma, hücre homeostazini bozma, mikropların enzim, koenzim ve diğer protein yapılarını bozma (oksidleme, alkilleme...), elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonu inhibe etme, makromoleküllerle etkileşme veya bunların sentezini önleme gibi mekanizmalarla etki etmektedir (1-5).

Alkoller

Membran hasarı yapar, mikroorganizma proteinlerini denatüre eder ve sonuçta hücre metabolizmasına engel olur (1,3,5).

Aldehitler (Gluteraldehit, Fitalaldehit, Formaldehit)**Gluteraldehit**

Mikroorganizmanın dış tabakasına kuvvetli şekilde bağlanır; gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarı ile ilişkiye girer; proteinlerdeki aminoasitlerin çapraz bağlanmasına sebep olur, bakteriye transport işlemini engeller. Gram negatif bakterilerde transportu inhibe eder; dehidrogenaz aktivitesini ve permeazları inhibe eder; S. aureus'ta lizostafin ve E. coli'de sodyum lauril sulfat tarafından indüklenen lizisi engeller; hipotonik ortamda sferoplast ve protoplast lizisini engeller. DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder (2,4).

Bakteri sporlarına karşı etkisi: düşük dozlarda germinasyonu inhibe eder, yüksek dozlarda sporisidal etkilidir. Muhtemel etki dış hücre tabakası ile olan ilişkiye bağlıdır (4).

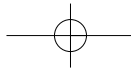
Mikobakteriler üzerine etki tarzı tam olarak bilinmemekle birlikte hücre duvarına bağlanarak etkili olduğu düşünülmektedir (4).

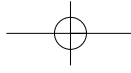
Mantarlarda hücre duvarına, özellikle kitine bağlanıp etki gösterir; ama gluteraldehitin fungisidal etki mekanizması ayrıntılı çalışılmamıştır (4).

Gluteraldehitin virüslere karşı olan etki mekanizması tam bilinmemektedir. Gluteraldehit, hepatit B virüsünde HBsAg ve HBcAg aktivitesini azaltır. Hepatit A virüsü yüzeyindeki lizin rezidüleri ile etkileşir. Bu maddenin virüsler üzerine muhtemel etki yolu protein, DNA çapraz bağlanması ve kapsid değişikliklerine bağlıdır (4).

Protozoonlar üzerine etki mekanizması bilinmemektedir.

Fitalaldehit adlı madde, iki aldehit grubuyla birlikte bir aromatik bileşimdir ve etki mekanizması gluteraldehite benzemektedir.



**Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu****Formaldehit**

Bakterisit, sporisit ve virüsit etkili olup, etkisi gluteraldehitten daha zayıftır. İn vitro olarak proteinler, DNA ve RNA ile ilişkiye giren reaktif bir kimya maddesidir. Karboksil, sulfidril ve amino gruplarıyla reaksiyona girerek alkilleyici etki yapar. Protein-DNA çapraz bağlanması yaparak DNA sentezini engeller (2,4).

Biguanidler (Klorhekzidin, Aleksidin, Polimerik Biguanidler)**Klorhekzidin**

Sporisit değildir, ama spor gelişimini önler (germinasyonu önlemez). Yapılan çalışmalarda bakterilerin dış tabakalarını hasarladığı görülmüştür. Membran aktif madde olarak fonksiyon görür. Hücre duvarı ve dış membranını muhtemelen pasif difüzyonla geçer, daha sonra bakteri sitoplazma zarı veya iç membranı ve mantar plazma zarını etkiler, küçük moleküllerin dışa sızmasına neden olur. Protoplast ve sferoplast lizisine neden olur. Klorhekzidin yüksek yoğunlukları protein ve nükleik asitlerin presipite olmasına neden olur (2,4,5).

Mikobakteriler üzerine olan bakteriostatik etkinin mekanizması bilinmiyor. *M. avium-intracellulare* diğer mikobakterilerden daha dirençlidir (4).

Mayalarda hücre duvarı, plazma zarı ve sitoplazmaya dağılır; membran aktif madde olarak etki eder. Oldukça ince membran üzerindeki hasar sonrası sitoplazmadaki bileşimler dışarı sızar (protoplast lizisi ve iç bileşenlerin dışarı sızması) (2,4).

Klorhekzidin pek çok virüse karşı düşük aktivite gösterir; virüsler üzerine olan etkisinin kapsid, az bir oranda nükleik asit "core" üzerine yaptığı değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Zarflı virüsler üzerine zarfsızlardan daha etkilidir. Rotavirüs, hepatit A virüsü veya poliovirüsler gibi zarfsız virüsleri inaktive edemez. Düşük dozlarda komple poliovirüse etkilidir (çıplak poliovirus RNA sı üzerine etkisi az). Muhtemel etki zarf ve lipid parçacıklar üzerinedir (2,4).

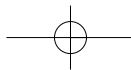
Portozoonlar üzerine membranı hasarlayarak etki eder. Kistlere göre trofozoitlere daha etkilidir.

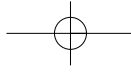
Aleksidin

Bakterisidal permeabilitede hızlı değişiklikler yapar. Lipid faz ayrımı ve sitoplazmik membranda lipid domainler oluşumuna neden olur (4).

Polimerik Biguanidler (Vantosil)

Gram pozitif ve negatif bakteriler üzerine etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus vulgaris* üzerine daha az etki eder. Sporisit etki yapmaz. Membran aktif ajan etkisi yapar ve aynı zamanda gram negatif bakterilerin dış membran bütünlüğünü bozar. Sitoplazma membranındaki asidik fosfolipidlerin domain oluşturmasına neden



**◆ Recep Öztürk**

olur. Permeabilite değişikliklerine neden olur; membran ilişkili bazı enzimlerin fonksiyonunu değiştirir (4).

Diamidinler (Propamidin, Dibromopropamidin)

Etki mekanizması tam bilinmiyor. Olasılıkla oksijen alımını inhibe etme ve aminoasit dışı sızdırılmasını indükleyerek etkili olur. *P. aeruginosa* ve *Enterobacter cloacae*'nin hücre duvarına hasar verdiği gösterilmiştir (4).

Halojen Salan Maddeler

Klor salan maddeler (sodyum hipoklorit, klorin dioksit, sodyum dikloroizosiyanurat ve kloramin T bileşiği)

Bu maddeler sık kullanılmalarına rağmen etki mekanizmaları tam bilinmemektedir. Bu maddeler oldukça aktif oksidize edici maddelerdir ve bu şekilde proteinlerin hücresel aktivitesini bozarlar; nükleotid bazların klorlanmış derivelerini oluşturarak bakteri DNA'sı üzerine etki ederler (2,4,5).

Klor salan maddeler yüksek dozlarda sporisit etki gösterir. Bu maddelerle muamele sonrası spor refraktivitesini kaybeder, spor mantosu, korteksden ayrılır ve lizis olur. Spor mantosunun permeabilitesini artırır (4).

Klor salan maddeler virüs etki de gösterir. RNA'yı parçalama, kapsidin bozulması gibi olası etki mekanizmaları düşünülmekle birlikte konu üzerinde daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

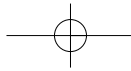
İyot ve İyodoforlar (Povidon İyodür, Poloksamer İyodür)

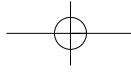
Hızlı bakterisit, fungusit, tüberküloz, virüs etki ve sporisit etkili maddelerdir; ama klor salan maddelerden daha az reaktifdirler. Etki mekanizmaları tam bilinmiyor. İyot hızla mikroorganizmalara penetre olur ve ana protein grupları (özellikle serbest sülfür aminoasitler sistein ve metionin), nükleotidler ve yağ asitlerini etkiler ve sonuçta hücreyi öldürür (4).

Virüs etki mekanizması iyi bilinmiyor; zarflı virüslere daha etkilidir; yüzey proteinlerini etkiler ve aynı zamanda doymamış karbon bağları ile reaksiyona girerek membran yağ asitlerinin stabilitesini bozabilir.

Gümüş Bileşikleri (Gümüş Sulfadiazin, Gümüş Nitrat, Gümüş Asetat)

Gümüş iyonlarının antimikrobik etki mekanizması onların enzim ve proteinlerdeki tiyol (sulfidril, -SH) gruplarıyla yakın ilişkisine bağlıdır. Bununla birlikte muhtemelen başka hedef yerleri de vardır. *P. aeruginosa*'nın bölünmesini inhibe eder; hücre zarı ve içeriğini bozar. Virüs etki -SH gruplarına bağlanma sonucudur. Mantar en-



**Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu**

zimlerinin ana gruplarına bağlanarak bunlar üzerine etkili olur. Gümüş, mikroorganizmalardan K^+ salınımına neden olur; sitoplazma veya sitoplazma membranındaki pek çok enzim gümüş etkisinin hedef yeridir. Gümüş iyonları nükleik asitlerle de ilişkiye girer (özellikle DNA'daki bazlarla) (2,4).

Peroksijenler (Hidrojen Peroksit, Perasetik Asit)**Hidrojen Peroksit**

Virüs, bakteri, maya ve bakteri sporları üzerine etki gösterir. Gram negatiflere göre gram pozitif bakterilere daha etkilidir. Sporisit aktivite için %10-30 gibi yüksek yoğunluk ve uzun süreli temas gereklidir (4).

H_2O_2 , hidroksil serbest radikaller($\cdot OH$) oluşturarak oksidant etki gösterir ve hücrenin protein, lipid ve DNA'sı dahil ana komponentlerini etkiler. Hedef özellikle sulfidril grupları ve çift bağlardır (4).

Perasetik Asit (PAA)

Düşük yoğunluklarda (<%0.3) sporisit, bakterisit, virüs ve fungusit etki gösterir. Muhtemelen protein ve enzimleri denatüre eder; sulfidril (-SH) ve sulfur (S-S) bağlarını parçalayarak hücre duvarı permeabilitesini artırır (4).

Fenoller

Antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkileri vardır. Bunlar genel protoplazma zehirleri diye bilinir; üstelik membran aktif özellikleri vardır. Fenol, hücre membranını hasarlayıp potasyum dahil hücre içi bileşenlerinin hücre dışına çıkışına neden olur. Yüksek fenol konsantrasyonları sitoplazma içeriğini koagüle eder, enzimleri inaktive eder. Plazma zarını hasarlayıp, hücre içi bileşenlerin dışarı çıkmasına neden olarak antifungal etki gösterir (2-5).

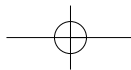
Bis-fenollerden triklozan özellikle gram pozitif bakterilere etkili olmakla beraber, yeni formülasyonlarla gram negatif bakteriler ve mayalar üzerine etkisi artırılmıştır. EDTA ile kombine edilmiş triklozan dış membran geçirgenliğini artırır. Triklozan esas olarak sitoplazma membranı üzerine etki gösterir (2,4).

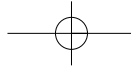
Bisfenollerden olan diğer bir madde heksaklorofendir. Bu madde elektron transport zincirinin membran bağlı kısmını inhibe eder. Sızıntı indüksiyonu yapar, protoplast lizisine neden olur, solunumu inhibe eder (4).

Fenolik bileşiklerden halofenoller (kloroksilenol) mikrop membranları üzerine etki eder.

Kuartern Amonyum Bileşikleri (KAB)

Katyonik deterjanlar olarak da bilinen bir gruptur. Yüzey aktif etkilidirler (sümfaktant). KAB'nin etki için hedefi, bakterilerde sitoplazmik membran, mayalarda plaz-

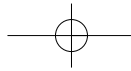


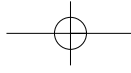


◆ Recep Öztürk

Tablo 1. Antiseptik ve dezenfektan maddelerin etki mekanizması (2,4)

Hedef	Antiseptik/dezenfektan	Etki şekli
Hücre duvarı, dış membran	Gluteraldehit	Proteinlerin, peptidoglikanın –NH ₂ gruplarıyla etkileşim; gram pozitif bakterilerde peptidoglikanın çapraz bağlanması; gram negatif bakterilerde hücre duvarı proteinleriyle etkileşim
	EDTA ve diğer permeabilizerler	<i>Gram negatif bakteriler:</i> Mg'un çıkarılması, bazı LPS'lerin salınması
	<i>Katyonik biyositler:</i> klorheksidin diasetat, KAB, polihekzametilen biguanid, dibrompropamidin izotiyonat	Dış membranın hasarlanması ve biyositin kendi girişini hızlandırması
Sitoplazma zarı	KAB	Fosfolipid tabakaları içeren genel membran hasarı
	Klorheksidin	Düşük yoğunlukta hücre bütünlüğünü etkiler, yüksek yoğunlukta sitoplazmada pıhtılaşma yapar
	Diaminler	Aminoasitlerin sızmasını indükler
	Hekzakorofen	Membran bağımlı elektron transport zincirini inhibe eder
	Polihekzametilen biguanid, aleksidin	Membran lipidlerinin faz ayrışması ve asidik fosfolipitlerin domain oluşturması
Fenol bileşikleri	Genel membran hasarı sonucu sızıntı; bazıları mikroorganizmanın parçalanmasına sebep olur	
Metal bileşikleri (civa, gümüş, bakır)	Protein ve enzimlerdeki -SH gruplarıyla etkileşim yaparlar	
Makromoleküllerin çapraz bağlanması	Formaldehit	Proteinler, RNA ve DNA'nın çapraz bağlanması
	Gluteraldehit	Hücre duvarı ve başka yerlerde proteinlerin çapraz bağlanması
DNA'a eklenme	Akridinler	Akridin molekülünün DNA'daki iki baz tabakası arasına eklenmesi
Tiyol gruplarıyla etkileşim	Gümüş bileşikleri	Membran bağlı enzimler etkilenir
DNA üzerine etkiler	Halojenler	DNA sentezi inhibisyonu
	Hidrojen peroksit, gümüş iyonları	DNA zinciri kırılması
Oksidize eden maddeler	Halojenler	Tiyol gruplarının disulfidlere, sulfoksitlere veya disulfoksitlere oksidasyonu
	Peroksijenler	Hidrojen peroksit: enzim ve proteinlerdeki tiyol gruplarını oksidize eden serbest hidroksi radikallerin (-OH) oluşumuna bağlı aktivite PAA: protein ve enzimlerdeki tiyol gruplarının bozulması





Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu

ma membranıdır. Mikroorganizmaya adsorbe ve penetre olan KAB sitoplazmik membran lipid veya proteinlerini etkiler, membran disorganize olur; ardından hücre içi düşük mol. ağırlıklı maddeler dışarı sızar. Protein ve nükleik asitleri degrade eder ve otolitik enzimler tarafından hücre lizisi meydana gelir. Kısaca bakterilerde yapı ve sitoplazma membranı bütünlüğünü bozar. Sferoplast ve protoplast lizisine neden olur. KAB, sporostatik etkilidir. Germinasyonu değil, sporulasyonu etkiler. Mikobakteriostatik etkilidir. Zarflı virüsler üzerine etkilidir (1-5).

Tablo 1'de antiseptik ve dezenfektan maddelerin etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı direnç sorunu

Biyositler, hücre yapısı, bileşimi ve fizyolojisine göre değişik mikroorganizmalar üzerine farklı düzeyde etkilidir. Örneğin bu maddelere karşı prionlar, zarflı virüslerden çok daha dirençlidir ve biyositlerin pek çoğu prionları inaktive edemez (şekil 1).

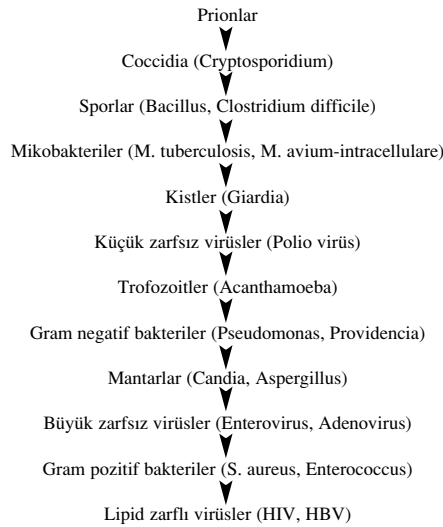
Biyositlere karşı direnç sorunu bakterilerde olduğu kadar ayrıntılı çalışılmamıştır.

Biyosidal aktivitenin üç seviyesi tanımlanmıştır:

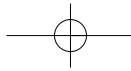
Bakteri sporlarını, mantar, mikobakteri ve virüsleri etkileyen yüksek seviye

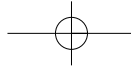
Mikobakteri, mantar ve virüsleri inaktive eden orta seviye

Sadece sporsuz bakterileri (mikobakteriler hariç) ve zarflı virüsleri inaktive eden düşük seviye (2).



Şekil 1. Mikroorganizmalarda antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç durumu (duyarlılık üstten aşağı artmaktadır) (4)





◆ Recep Öztürk

Bakterilerde Antiseptik ve Dezenfektanlara Karşı Direnç

Antibiyotiklere karşı olduğu gibi antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı bir direnç söz konusudur; bu intrinsik ve kazanılmış direnç diye iki ana bölümde incelenebilir.

İntrinsik direnç; mikroorganizmanın antiseptik maddeyle temasına bağlı olmaksızın doğal olarak ilgili maddeye karşı direnç durumunu ifade eder. İntrinsik direnç bakterileri sporları, gram negatif bakteriler, mikobakteriler ve bazı koşullar altında stafilokoklarda gösterilmiştir (2,4).

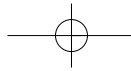
Kazanılmış direnç; kromozomlardaki mutasyon veya plazmid ya da transpozonlar aracılığı ile olmaktadır. Plazmid aracılıklı kazanılmış direnç, civa bileşikleri ve diğer metal tuzları için saptanmıştır ve son yıllarda değişik biyositlere karşı özellikle stafilokoklarda olmak üzere direnç geliştiği görülmektedir (2,4).

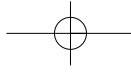
İntrinsik (İçsel) Bakteri Direnci Mekanizmaları

Bir antiseptik veya dezenfektan molekülü hedefine ulaşmak için bakterinin dış tabakalarını geçmelidir. Bu tabakaların yapı ve bileşimi organizmanın tipine bağlıdır ve burası bir permeabilite engeli veya maddenin alımını azaltan yer olarak fonksiyon görebilir. İntrinsik direncin diğer ve daha az sıklıkla görülen bir nedeni, burada yapısal olarak bulunan enzimlerin biyositi parçalayabilmesidir. İntrinsik direnç doğal olarak vardır ve bu özellik bakterinin kromozomu ile kontrol edilir (2,4). Tablo 2’de antiseptik ve dezenfektanlara karşı intrinsik direncin mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 2. Antiseptik ve dezenfektanlara karşı bakterilerde intrinsik direncin mekanizmaları (2,4)

Direnç tipi	Örnekler	Direnç Mekanizması
Geçirimsizlik Gram-negatif bakteriler	KAB, triklozan, diaminler	Dış membranla ilgili permeabilite engeli biyositin geçirgenliğini (hücreye alınımını) önler; glikokaliks de bu olaya katkıda bulunabilir; yapısal biyosit yıkıcı enzimler?
Mikobakteriler	Klorheksidin, KAB, Gluteraldehit	Mikobakteri hücre duvarındaki balmumsu madde, mikolat ve arabinogalaktan yeterli biyosit girişini engeller
Bakteri sporları	Klorheksidin, KAB, fenol Bileşikleri	Spor mantosu ve korteks biyosit girişine engel olur.
Gram pozitif bakteriler	Klorheksidin	Hücre duvarı değişiklikleri: peptidoglikan değişiklikleri, lipid artışı; glikokaliks/mukoekzopolisakarit biyosit difüzyonunu azaltır.
İnaktivasyon (kromozom aracılıklı)	Klorheksidin	Klorheksidin Klorheksidin molekülünün parçalanması





Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu ◆

Bakteri Sporlarının İntrinsik Direnci

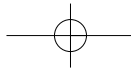
Bir bakteri sporu içten dışa doğru şu yapılardan oluşur: protoplast → hücre duvarı → peptidoglikanlı spor duvarı (korteks) → özel peptidoglikanlı ve dipikolin asitli kalsiyumu bulunan birkaç tabaka kabuk (iç ve dış manto:büyük oranda değişik proteinlerden oluşur) (4,6). Spor protoplastı kalsiyum ve dipikolin asidi yönünden zengindir; ayrıca düşük mol. ağırlıklı ana proteinler bulunur. Korteks spora özgül müramik laktam dahil büyük oranda peptidoglikan içerir. Manto (spor kabuğu) biyositlerin geçişine önemli engeldir ve sporun direncini sağlayan en önemli kısımdır, bununla birlikte korteks de biyositlerin penetrasyonuna karşı önemli bir bariyerdir. Pek çok biyosit, sporsuz bakterilere karşı düşük yoğunlukta bakterisit veya bakteristatik etki gösterir, ama sporisit etki için biyositin yüksek yoğunluklarına (gluteraldehit, kloralan bileşikler) gereksinim vardır; hatta alkol, fenol bileşikler gibi, KAB ve klorhekzidin yüksek yoğunlukları bile sporisit etki sağlayamaz (bu maddeler yüksek ısı ortamında uygulanırsa sporisit etki sağlayabilir) (2,4).

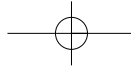
Mikobakterilerin İntrinsik Direnci

Mikobakterilere etkili biyositler fenol bileşikler, perasetik asit, hidrojen peroksit, alkol ve gluteraldehittir. Gluteraldehite dirençli kökenlere peroksijen bileşikler etkili olmaktadır. Klorhekzidin, KAB mikobakteristatiktir (1,4,7).

Bakteriler arasında spor yapılarından sonra biyositlere en fazla intrinsik direnç gösterenler mikobakterilerdir. İntrinsik direncin nedeni mikobakterilerin kompleks hücre duvarının, biyositlerin bakteriye girişine engel olmalarıdır. Mikobakteri hücre duvarının esas iskeletini mikoarabinogalaktan-peptidoglikan yapı oluşturur; bunlar yanında duvarda lipidler, lipopolisakkaritler ve proteinler de mevcuttur. Mikobakteri hücre duvarı oldukça hidrofobik bir yapıdır, bu nedenle hidrofilik biyositlerin mikobakterisidal etki sağlayacak yoğunlukta mikobakteri hücre duvarından penetre olmaları zorlaşır. Arabinogalaktan, klorhekzidin, KAB permeabilite bariyerini sağlar. Mikozit C, arabinogalaktan, ve mikolik asit inhibisyonu mikobakterilerin biyositlere karşı duyarlılığını artırır. Mikobakterilerin, KAB'ne intrinsik direnci duvardaki lipidlerin fazlalığı ile ilişkilidir; nitekim toplam hücre lipidi daha az olan *M. phlei*, *M. tuberculosis*'den daha duyarlıdır. Hücre duvarındaki balmumsu maddeler de intrinsik dirençte rol alır (2,4).

Son yıllarda endoskop yıkama suları ve diyaliz sularından izole edilen ve alkalik gluteraldehitle 60 dakikada bile öldürülemeyen *M. chelonae* kökenlerine rastlanmıştır. Bu kökenlerin perasetik asite karşı toleransı artmış bulunurken, sodyum dikloroizosiyanurat ve fenol bileşiklerine karşı tolerans artışı saptanmamıştır. Yüksek seviyeli gluteraldehit direncinin nedeni anlaşılamamıştır. Bununla birlikte *M. chelonae*'nin düz yüzeylere kuvvetle yapışması ve biyofilm içindeki basillerin biyositlere daha az duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar mikobakterilerde biyositlere karşı plazmid veya transpozon aracılıklı direnç gelişimi gösterilememiştir (2,4,8).





◆ Recep Öztürk

Gram Pozitif Bakterilerde İntrinsik Direnç

Stafilokok gibi gram pozitif bakterilerin duvarının esas yapısı peptidoglikan ve taykoik asitten yapıldır. Bu maddeler biyositlere karşı etkili bir engel oluşturamaz. Yüksek mol. ağırlıklı maddeler, stafilokokların ve vegetatif Bacillus sp. duvarından kolayca geçebilmektedir. Bu nedenle gram pozitif bakteriler KAB ve klorhekzidin dahil değişik biyositlere karşı duyarlıdır (2,4).

Bununla birlikte bakteri üreme hızı ve üreme ortamındaki besin kısıtlamaları, biyositlere karşı duyarlılığı değiştirebilir; daha dirençli formlar meydana gelebilir (hücre duvarı uyumu adlı fenomen) (4).

Mukoid ve/veya "slime" faktörü (biyosite karşı fiziki engel ve absorpsiyon engeli sağlar) taşıyan stafilokoklar, mukoid olmayanlara göre kloroksilenol, setrimid ve klorhekzidin gibi biyositlere daha dirençlidir (fenoller ve klorlu fenol bileşikleri açısından fark yok). Slime faktörü uzaklaştırılan kökenler biyositlere daha duyarlı hale gelmektedir (4).

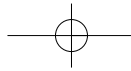
Enterokoklar genel olarak stafilokoklardan daha dirençli olmakla birlikte son yılların sorun bakterileri olan vankomisin dirençli enterokok kökenlerinin vankomisin duyarlı olanlara göre biyositlere daha dirençli olduklarına dair bir kanıt elde edilememiştir (4,9).

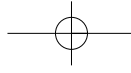
Gram Negatif Bakterilerde İntrinsik Direnç

Gram negatif bakteriler sporsuz gram pozitif bakterilere göre (mikobakteriler hariç) biyositlere daha fazla dirençlidir (şekil 1). Tablo 3'de antiseptik ve dezenfektanların

Tablo 3. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin bazı biyositler için MİK değerleri (4)

Kimya maddesi	MİK (µg/ml)		
	S. aureus	E.coli	P. aeruginosa
Benzalkonyum klorid	0.5	50	250
Benzetonyum klorid	0.5	32	250
Setrimid	4	16	64-128
Klorhekzidin	0.5-1	1	5-60
Hekzaklorofen	0.5	12.5	250
Fenol	2000	2000	2000
o-Fenilfenol	100	500	1000
Propamidin izotiyonat	2	64	256
Dibromopropamidin izotiyonat	1	4	32
Triklozan	0.1	5	>300



**Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu**

değişik bakterilere karşı MİK değerleri görülmektedir. Bu tabloda *S. aureus*'un değişik biyositler için MİK değerlerinin *E. coli* ve *P. aeruginosa*'dan 10-500 kat daha düşük olduğu görülmektedir.

Gram negatif bakterilerin dış membranı antibiyotikler gibi biyositlerin de, bakteriye girişini önemli derecede engeller. S koloni oluşturan doğal ortamdaki (vahşi "wild" tip) gram negatif bakteriler biyositlere, mutant R tipi koloni oluşturanlardan belirgin şekilde daha fazla direnç gösterir. R tipi koloni yapan mutant gram negatif bakteriler hidrofobik yapıdaki biyositlere oldukça duyarlıdır. Mutant olmayan, S koloni oluşturan gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri mutant kökenlerden daha sağlam, eksiksiz bir yapı göstermesi nedeniyle biyositlerin geçişini daha fazla engelledikleri düşünülmektedir. Geçişte molekülün suya olan ilgisi de önemlidir, hidrofilik moleküller gram-negatif hücre duvarı porinlerinden kolayca geçerken, hidrofobik moleküller dış membran çift tabakasından diffüze olur (2,4).

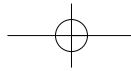
Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus spp* ve *Providencia stuartii* pek çok antiseptik ve dezenfektana karşı yüksek seviyeli direnç gösterir. *P. aeruginosa* dış membranının LPS bileşimi ve katyon içeriği, biyositlere daha duyarlı diğer gram negatif bakterilerden farklıdır. Örneğin yüksek magnezyum içeriği lipopolisakkaritler arasındaki bağları oldukça güçlendirir. Hastane ortamındaki *B. cepacia* kökenleri kültür ortamına üreyenlere göre biyositlere daha dirençlidir; bunun nedeni, LPS'sinde fazla miktarda fosfat bağlı arabinoz içeriği bulunmasına bağlı olarak biyositlerin dış membrana olan afinitesinin azalmasıdır. Diğer dirençli gram negatif bakterilerin intrinsik direnç nedeni de duvar yapılarıyla ilişkilidir (4).

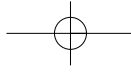
Pseudomonas stutzeri, bir çok biyosite karşı intrinsik duyarlıdır; bu bakteri diğer *pseudomonas* türlerine göre daha az muramik asit içerir (4,10).

Gram negatif bakterilerde sitoplazmik membranın da intrinsik direnç katkısı sağladığı tahmin edilmektedir. Lipoprotein yapıları bu membran hidrofobik moleküllerin pasif difüzyonunu engellemektedir (4).

İntrinsik Bir Direnç Mekanizması Olarak Fizyolojik (Fenotipik) Uyum

Katı yüzeylerle temas eden mikroorganizmalar biyofilm oluşumuna yol açar; biyofilm, yaygın ekzopolisakkarit ekzopolimerleri içinde organize olan mikroorganizmaların yaptığı bir oluşumdur. Biyofilmler farklı bir kaç tür veya aynı türün farklı fenotiplerinden oluşur. Biyofilmin farklı bölgelerine yerleşen mikroorganizmaların duyarlılık dahil, özellikleri değişken olabilir. Biyofilm içindeki mikroorganizmaların duyarlılıkları azalmıştır. Duyarlılık azalmasının önemli nedenleri: biyositlerin biyofilm içindeki mikroorganizmalara ulaşma zorluğu, biyofilm ile biyosit arasındaki kimyasal etkileşme, mikroçevrenin değişimi, yıkıcı enzimlerin oluşumu ve biyofilm içindeki hücreler arasındaki genetik bilgi aktarımı ile oluşan değişikliklerdir. Biyofilm içinde dirençli olan mikroorganizmanın pasaj kökenleri yeniden biyositlere duyarlı hale gelmektedir (4).



**◆ Recep Öztürk**

Fizyolojik (fenotipik) adaptasyonel intrinsik direnç kazanmanın bir örneği gliserol içeren besiyerlerinde ardışık tekrarlı pasajları yapılan *S. aureus*'dur; hücre duvarı lipidleri artan bu tip kökenler benzil penisilin ve yüksek fenol bileşiklerine karşı daha dirençli hale gelirler. Ayrıca besiyerlerinde besin kısıtlaması ve bakterinin üreme hızının azaltılması, peptidoglikan tabakası kalınlığı ve çapraz bağlanmasında değişiklikler oluşturarak biyositlere karşı duyarlılık durumunu etkileyebilir (2,4).

Bakterilerle değişik biyosit solüsyonlarının kontamine olmasına dair değişik raporlar vardır. Örneğin %2 klorheksidin solüsyonunda *S. marcescens* (bakteri saklama kabının duvarlarına yapışan kalın bir matrikse iyice gömülerek yerleşir) veya *B. cepacia*'nın uzun süre yaşaması veya iodofor solüsyonların *Pseudomonas* ile kontamine olması konunun bir iki örneğidir. Bu olaydan saklama kablari içinde oluşan biyofilm sorumlu tutulmuştur (4).

Benzeri bir olay üriner kateterli kişilerde, kateterli mesanede gram negatif çomakların biyofilm oluşturması ve ilgili bakterilerin kateter takılı olmayan kişilerin aynı mikroorganizmalarına göre daha dirençli olması halidir. Hastane çevresinden izole edilen *B. cepacia*, pasaj kökenlerinden klorheksidine daha dirençlidir (2,4).

Hastane sularının dağıtım sistemi ve soğutma kulelerinde sıklıkla bulunan Legionella pneumophila klorlama ve sürekli 60 °C'de ısıtmaya biyofilm oluşturarak dayanabilir. Hücre agregasyonu yapan amorf bir ekzopolisakkarit eksprese eden *V. cholerae* kökenleri de su klorlamasına dirençlidir (4).

İşlem sonrası iyice yıkanıp temizlenmemiş fiberoptik endoskop veya bronkoskoplar gluteraldehitte "sterilize" edilemeyebilir, çünkü gluteraldehitin çapraz bağlanma etkisi ile ilgili cihazların üzerinde kalan çözünmez rezidüleri, mikroorganizmalarla birlikte biyofilm gibi etki eder (psödobiyofilm). Bu nedenle *M. chelonae*, *M. tuberculosis* ve HCV hastane salgınları bildirilmiştir (4).

Görüldüğü gibi biyofilm oluşumu fizyolojik(fenotipik) adaptasyonu sağlayarak intrinsik dirence neden olmaktadır.

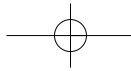
Fizyolojik (fenotipik) adaptasyonun intrinsik dirence neden olmasının diğer bir örneği, hidrojen peroksitin subinhibitor dozlarıyla muamele edilen gram negatif bakterilerin ilgili maddeye tolerans kazanmasıdır (4).

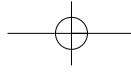
Kazanılmış Direnç

Antibiyotiklerde olduğu gibi biyositlere karşı direnç kazanımı kromozomlarda mutasyon, plazmid veya transpozon adlı genetik materyelin kazanımı yoluyla olmaktadır.

Plazmidler ve Bakterilerde Biyosit Direnci

Biyositlere karşı plazmid aracılıklı bir direncin olup olmadığı konusunda değişik çalışmalar yapılmıştır. Gümüş, diğer metaller ve organik civa bileşikleri dışındaki bi-





Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu ◆

yositler için böyle bir ilişki kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte bakterilerde klorhekzidin, KAB, triklozanla birlikte diamidinler, akridinler ve etidyum bromide karşı artmış toleransın plazmidik ilişkisi konusundaki iddialar literatürde mevcuttur (2,4,10,11). Tablo 4'te plazmidik direncin olası mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 4. Biyositlere karşı plazmitlerce kodlanan direncin olası mekanizmaları (4)

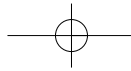
Kimya maddesi	Örnekler	Mekanizmalar
Antiseptik veya dezenfektanlar	Klorhekzidin tuzları KAB Gümüş bileşikleri Formaldehit Akridinler, diamidinler ve kristal viyole	İnaktivasyon (kromozom aracılıklı inaktivasyon, henüz plazmid aracılıklı inaktivasyon saptanmamış) Dışa atılma (efflux): bazı S. aureus ve S. epidermidis kökenleri Azalmış alım (uptake)? a. Dışa atılma: bazı S. aureus ve S.epidermidis kökenleri b. Azalmış alım (uptake)? Azalmış alım, inktivasyon yok a. Formaldehit dehidrogenazla inaktivasyon b. Hücre yüzeyi (dış membran proteinleri) değişiklikleri Dışa atılma: bazı S. aureus ve S.epidermidis kökenleri
Diğer biyositler	Cıva bileşikleri Etidyum bromid	İnaktivasyon (redüktazlar, liyazlar) Dışa atılma: bazı S. aureus ve S.epidermidis kökenleri

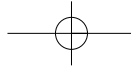
Cıvaya karşı direnç plazmid kökenlidir, indüklenebilir ve konjugasyon veya transdüksiyonla transfer edilebilir. İnorganik cıva veya organik cıva direnci penisilinaz plazmidi içeren S. aureus klinik izolatlarının sık bir özelliğidir. Cıva bileşiklerine direnç sağlayan plazmidler ya cıva ve cıva bileşiklerine direnç sağlayıcı, dar spektrumlu, yada yukarıdaklere ilaveten organik cıva bileşiklerine direnç sağlayabilecek geniş spektrumludur (2,4,10).

Gümüş tuzlarına karşı plazmidik direnç P. stutzeri, Citrobacter spp ve diğer bazı Enterobacteriaceae üyelerinde saptanmıştır. Gümüş tuzlarına karşı direncin mekanizması tam bilinmese de gümüş birikimi ile ilişkili olabilir (4).

Gram Negatif Bakterilerde Plazmid Aracılıklı Biyosit Direnci

RP1 plazmidi, P. aeruginosa'nın KAB, klorhekzidin, iyot veya klorlanmış fenol bileşiklerine direnci etkilemezken, heksaklorofene karşı direnci artırdığı görülmüştür; ama heksaklorofen gram negatiflerden ziyade gram pozitif bakterilere karşı kullanılmaktadır. Bu plazmidin (karbenisilin, tetrasiklin, neomisin ve kanamisin direnci kodlar) E. coli veya P. aeruginosa'ya transformasyonu mikroorganizmaların antiseptiklere karşı duyarlılığını artırmamıştır (2,4,12).



**◆ Recep Öztürk**

P. stuartii kökenleri, civa, katyonik dezenfektanlar (klorheksidin, KAB) ve antibiyotiklere karşı oldukça toleran olabilir (4).

P. stuartii, *Pseudomonas* spp ve *Proteus* spp'deki biyosit ile antibiotik direnci arasındaki ilişkide plazmidlerin rolü olduğuna dair veri yoktur. Diğer hastane izolatlarında saptanan yüksek seviyeli dezenfektan direncinin plazmidik ilişkisi konusunda açık delil yoktur. Klorheksidin ve KAB'ne karşı yüksek seviyeli tolerans intrinsik olabilir veya korozomal mutasyon sonucu kazanılmış olabilir. Katyonik ajanların yaygın kullanımı biyosit dirençli kökenlerin seleksiyonundan sorumlu olabilirse de bu hükmü doğrulayacak fazla veri yoktur. Yapılan çalışmaların sonucunda normal koşullarda klorheksidin veya KAB direncini transfer etmenin zor olduğunu ve gram negatif bakterilerde biyositlere karşı plazmid aracılıklı direncin olası olmayan bir durum olduğu görülmüştür. Aksine, R124 plazmidini *E. coli*'de OmpF dış membran proteinini değiştirir ve bu plazmidini içeren bakteriler KAB (setrimid) ve diğer maddelere karşı daha dirençli hale gelir (2,4).

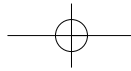
Formaldehit ve endüstriyel biyositlere karşı bakteri direnci mekanizmaları plazmid tarafından kodlanabilir. Hücre yüzeyindeki değişiklikler (dış membran proteinleri) ve formaldehit dehidrogenaz bu olaydan sorumlu olabilir. Ayrıca TOM plazmidini *B. cepacia*'da toluen ve fenol degradasyonundan sorumlu enzimleri kodlar (4).

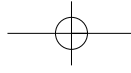
Stafilokoklarda Plazmid Aracılıklı Biyosit Direnci

Gentamisin direncini kodlayan plazmid taşıyan *S. aureus* kökenlerinin klorheksidin, diamidinler, KAB, etidyum bromid, propamidin izotionat ve akridinler gibi bazı biyositler için MİK düzeyi yükselmektedir. Metisilin dirençli *S. aureus* kökenlerinin povidon iyota karşı toleransında 500 kat gibi ileri düzeyde artış saptanmıştır. Bununla birlikte fenolik bileşiklere (fenol, krezol, klorokrezol) veya parabenler olarak koruyucu maddelere karşı antibiyotik dirençli kökenlerin duyarlılığında azalma bildirilmemiştir (4,13).

Setiltrimetil amonyum bromid ve propamidin izotionata karşı artmış direncin plazmid ilişkili olabileceği ve bu biyositlerin direnci kodlayan plazmidin kaybedilmemesinde selektif baskı yaptığı bildirilmiştir, ama bu bulgunun klinik önemi konusunda çalışma yapılmamıştır (4).

Stafilokoklarda biyositlere karşı plazmid aracılıklı direncin genetik mekanizması da araştırılmıştır. *S. aureus*'da bu mekanizmalar *qacA* (çoklu ilaç direnci plazmidlerinin pSK1 ailesi, aynı zamanda beta-laktamaz ve ağır metal direnci ailesi), *qacB* (beta-laktamaz ve ağır metal direnci ailesi), *qacC* (küçük, <3 kb veya büyük konjugatif plazmidler) ve *qacD* (büyük, 50 kb, konjugatif çoklu direnç plazmidleri) çok ilaç direnci belirleyicisi genler tarafından kodlanmaktadır. Artmış direnç iki ayrı gen aile-



**Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu**

siyle ilişkilendirilmiştir: *qacAB* (proton bağımlı eksport proteinleri kodlar) ve *qacCD*. *qacA* geni çoklu ilaç direncinden sorumlu plazmidlerin pSK1 ailesi üzerinde baskın olarak bulunmaktadır; bu plazmidler kromozom üzerinde de bulunabilir. *qacA* geni KAB, klorheksidin, diamidinler, akridinler ve etidyum bromid direncini kodlar. *qacB* geni ağır metal direnciyle ilişkili büyük bir plazmid üzerindedir; bazı KAB, akridinler ve etidyum bromid direncini kodlar. *qacC* ve *qacD* aynı fenotipleri kodlar(bazı KAB ve etidyum bromide direnci kodlar) (2,4,14,15).

Oksasiline karşı artmış MİK gösteren *S. aureus*'larda klorheksidin, benzalkonium klorid, heksamin ve akriflavine karşı tolerans artmaktadır. Çoklu ilaç direncini kodlayan genler duyarlı kökenlerde saptanamazken, yukarıdaki dört biyosite dirençli kökenlerin %70'inde, en az bir antiseptiğe dirençli kökenlerin %45 kadarında saptanmıştır. KAB toleransını kodlayan genler gıda ilişkili stafilokok türlerinde yaygın olabilir. Koagülaz negatif stafilokokların (KNS) %40 kadarı *qacA* ve *qacC* genlerini birlikte içermektedir (4).

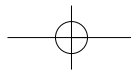
MRSA kökenlerinde triklozana karşı aktarılabılır direnç bildirilmiştir. Dirençli kökenlerin triklozan MİK değeri duyarlılardan 64 kat daha fazladır (4).

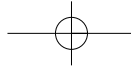
Klorheksidin ve triklozanla yapılan çalışmalar, bakteri MİK değerlerinin yükselmesinin sidal etkiyi etkilemediği ve öldürücü etkinin azalmadığını göstermiştir; çünkü antibiyotiklerin aksine bakteriler üzerinde biyositler için bir değil daha çok hedef bulunmaktadır (4).

Plazmid aracılıklı "efflux" pompaları metaller, KAB, klorheksidin, diamidinler ve akridinlere karşı direnç mekanizmaları için önemlidir. Nitekim *E. coli*'ye aktarılan rekombinant *S. aureus* plazmidleri gram negatif bakterilerde katyonik ajanlara karşı MİK düzeylerini artırmıştır (4).

Diğer Gram Pozitif Bakterilerde Plazmid Aracılıklı Biyosit Direnci

Corynebacterium jeikeium, etidyum bromid ve heksaklorofene diğer korinebakterilerden daha tolerandır; ama bu toleransta plazmidlerin rolü kanıtlanamamıştır. Vankomisin ve yüksek düzey aminoglikozit direnci gösteren *Enterococcus faecium* kökenlerinin biyositlere karşı, duyarlı kökenlerden daha dirençli olmadıkları saptanmıştır. Klorheksidin, diş hekimliği alanında yaygın kullanılmasına rağmen *Streptococcus mutans* buna duyarlı kalmıştır. *Listeria* cinsi bakterilerde benzalkonium klorid, heksamidin dizetionat ve etidyum bromide karşı %6.7 oranında rastlanan çoklu biyosit direncinin stafiloklardan orijin almış olabileceği belirtilmiştir, ama bu konuda destekleyici çalışma yapılmamıştır. Kısaca stafilokok harici gram pozitif bakterilerde biyositlere karşı plazmid aracılıklı bir direncin net bulgusu günümüzde yoktur (4,16).





◆ Recep Öztürk

Biyositlere Karşı Mutasyonel Direnç

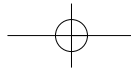
Biyositlere karşı kromozomal mutasyon aracılıklı direnç araştırmaları antibiyotiklere göre çok azdır. Bir *Serratia marcescens* kökeni KAB'ne karşı 1000 kat daha yüksek dozla inhibe edilmeye adapte olmuştur. İlgili bakterinin duyarlı ve dirençli kökenlerinin yüzey karakterleri farklıydı (elektroforetik değişkenlik), ama dirençli kökenin KAB içermeyen besiyerlerinde pasajına devam edilince direncini yitirdiği görülmüştür (4).

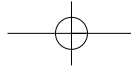
Klorheksidine karşı bazı organizmalarda (*P. mirabilis*, *S. marcescens*) direnç indüklenebilirken, diğerlerinde (*Salmonella enteritidis*...) bu başarılamamıştır. *S. marcescens*'de direncin stabil, ama *P. mirabilis*'de direncin sabit olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde *E. coli* ve *S. aureus* ve enterokoklarda da sabit klorheksidin direnci oluşturulamamıştır; ama son yıllarda *Pseudomonas stutzeri*'de sabit klorheksidin ve setilpridinyum klorid direnci geliştirilebilmiştir; bu tip kökenlerde KAB ve triklozana karşı artmış tolerans saptanmıştır. Saptanan direnç, hücre duvarında özgül olmayan değişimlerle açıklanmıştır. Klorheksidin içeren kontakt lens dezenfektanlarında *S. marcescens*'in adaptasyonu ve üremesi bildirilmiştir, köken aynı zamanda KAB'ne karşı çapraz dirençliydi (4,17).

Fenolik konsantrasyonların tedricen arttığı besiyerlerinde kloroksilenol dirençli *P. aeruginosa* kökenleri üremeye adapte olmuştur, ama bu direncin sabit olmadığı anlaşılmıştır. *P. aeruginosa*'nın KAB'ne karşı adaptasyonu iyi bilinen bir fenomendir. Amfoterik surfaktanlara karşı kazanılan direnç klorheksidine çapraz direnç sağlamıştır. Bu direncin özgül olmayıp, dış membran değişimiyle (yağ asidi profili ve dış membran proteinlerinde değişiklikler) ilgili olduğu bildirilmiştir. *Pseudomonas fluorescens*'in KAB direnci EDTA ile birlikte denenince azalmıştır. EDTA, özellikle pseudomonaslar olmak üzere gram negatif bakterilerin dış membranlarında değişikliklere neden olmaktadır. Sonuçta, direnç gelişiminin dış membranda değişimler sonucunda biyositlerin alımının sınırlandırılmasına bağlı olduğu çalışma verilerinden anlaşılmaktadır (4).

Hastane ortamı ve yatan hastalardan izole edilen kökenler her zaman biyositlere laboratuvar kökenlerinden daha az duyarlıdır. Bu kökenlerin direncinde plazmidler değil, seleksiyon ve mutasyon önemli rol oynar. Kliniklerde biyositlerin rezidü yoğunlukları antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyon etkisi gibi bakterilerin dış membranlarında değişiklikler yapabilir (4).

Diğer bir duyarlılık mekanizması proflavin dirençli ve duyarlı kökenlerin akridine eşit geçiren olmasına karşı, akridin dirençli kökenlerde, duyarlı kökenlere göre bağlı boyanın daha hızlı sarf edilmesiyle gösterilmiştir. Çoklu ilaç direnç genleri bazı tip uyarılar tarafından oluşturulan indüksiyon veya mutasyonla aktive edilir, ki onlar her yerde yaygındır ve genetik transfere ihtiyaç göstermezler. Bir operon veya genin biyosit duyarlılığındaki değişiklerle ilişkili çoklu ilaç sistemlerinin birkaç örneği çalış-



**Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Karşı Direnç Sorunu**

malarda gösterilmiştir. Örneğin Acr sistemindeki acr lokusundaki mutasyonların E. coli'yi hidrofobik antibiyotikler, boyalar ve deterjanlara daha duyarlı hale getirmesi, robA geninin çoklu antibiyotik ve ağır metal direnci sağlayan RobA proteinin E. coli'de aşırı eksprese edilmesinden sorumlu olması, MarA proteinin sadece değişik antibiyotiklere değil, aynı zamanda superoksit oluşturan maddelere direnci sağlayan bir gen takımını (mar ve soxRS regulonları) kontrol etmesi gibi. Ayrıca, E. coli MdfA proteini (çoklu ilaç taşıyıcısı) son yıllarda izole edilmiş olup, hem antibiyotiklere, hem de KAB'ne daha fazla tolerans oluşumuna neden olmaktadır (2,4,10).

Mevcut tüm çalışmalardan elde edilen sonuçlar biyosit ve antibiyotik direnci arasında çapraz direnç konusunda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Mycobacterium smegmatis inhA genindeki mutasyonların hem izoniazid hem de triklozana direnç oluşturmaları bulgusu dışında biyosit direncinin antibiyotik dirençli kökenlerin seleksiyonuna yol açması konusunda detaylı veri yoktur. Şu andaki laboratuvar verilerinin sonuçlarını klinik uygulama hakkında fikir oluşturma noktasında kullanmak zordur. Özellikle antibiyotik dirençli bakterilerin biyositlerin öldürücü etkisine antibiyotik duyarlı kökenlerden önemli derecede dirençli olmadığı gösterilmiştir (antibiyotik dirençli kökenlerin MİK'leri yükselebilmektedir) (4,18,19).

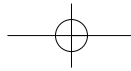
Mantarlarda Biyosit Direncinin Mekanizmaları

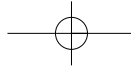
Konu hakkında çalışmalar bakteriler kadar fazla değildir. Bakterilerde olduğu gibi mantarlarda biyosit direnci iki yolla olmaktadır: 1) intrinsik direnç (dışarı bırakılmaklorhekzidin, enzimatik inaktivasyon-formaldehit, fenotipik modülasyon-etanol), 2) kazanılmış direnç (mutasyon-bazı koruyucu maddeler, indüklenen "efflux" -bazı koruyucu maddeler). Mantarlarda kazanılmış dirençte plazmidlerin rolü hakkında veri yoktur. Mantarlarda biyosite cevap hücre duvarı bileşimi (glukan, mannan), hücre duvarı kalınlığı (eski kültürlerde artar), nisbi porozite (eski kültürlerde azalır) ve plazma membranı ile ilişkilidir (4).

Duvardaki glukan ve muhtemelen mannoproteinler klorhekzidin alımı ve sonuçta aktivitesini etkiler. Örneğin Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae'ya göre klorhekzidine daha dirençlidir (4).

Farklı şartlarda üretilmiş mayaların etanole duyarlılığı değişiktir. Linoleik asitten zengin plazma membranı olanlar (daha sıvı ve akışkan membran), oleik asitten zengin plazma membranı olanlardan etanole daha dirençlidir (4).

Küfler mayalara göre biyositlere daha dirençlidir. Küfler için gereken öldürücü biyosit yoğunluğu mayalar için gerekenden 10-20 kat kadar fazladır. Küflerin dirençli duvar yapısı ile ilişkilidir. Küf sporları ise bakteri sporlarından daha duyarlıdır (4).





◆ Recep Öztürk

Virüslerde Biyosit Direncinin Mekanizmaları

Virüslerin lipid zarfı, kapsidi ve genomu biyositlerin hedef bölgeleridir. Biyositlere duyarlılık virüslerin lipofilik olup olmamalarına bağlıdır. Lipid zarflı virüsler lipofilik biyositlere (2-fenilfenol, katyonik surfaktanlar, klorhekzidin, izopropanol, eter, kloroform) duyarlıdır. Virüsler biyositlere cevap açısından üçe ayrılır: 1-Lipid içerenler (HSV, HIV, rabies virüs, influenza virüs), 2-Lipid içermeyen-pikornavirüsler (polio virüs, coxsackie virüs, echo virüs)-, 3-İkinci gruptan daha büyük olan lipid içermeyenler (adenovirus, reovirus). Dezenfektanlarda virüslere etki açısından iki ana grupta incelenir: 1-bütün virüsleri inaktive eden geniş spektrumlu olanlar, 2-pikornavirüsler ve parvovirüsleri inaktive edemeyen lipofilik olanlar. Lipid içeren virüsler hem geniş spektrumlu, hem de lipofilik biyositlere hassastır. Lipid içermeyen her iki grup lipofilik biyositlere dirençli, geniş spektrumlu olanlara duyarlıdır (4).

Biyositlerin farklı tip virüslere penetrasyonu ve virüs componentleriyle ilişkisi iyi çalışılmamıştır. Bakteriyofajlar biyositlerin virüslere etkisini incelemek üzere model olarak kullanılmaktadır. Örnek olarak E. coli fajı f2'nin klorla tekrarlı teması sonunda dezenfeksiyona karşı direncinin arttığı iddia edilmiştir (4).

Virüslerin biyositlere direnç mekanizmalarından biri çokluk reaktivasyonu iledir. Şöyle ki, dezenfektanla muamele edilen faj titresi önce azalır daha sonra çoğalmağa başlar (4).

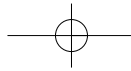
Diğer bir mekanizma virüs agregasyonu sonucu oluşan direnç artması halidir; örneğin formaldehitte muamele edilen poliovirusun infeksiyitesini devam ettirmesi, Norwalk virüsün klorlamaya direnci gibi. Perasetik asitle temas ettirilen enterovirüs ve rotavirüsün tipik bifazik yaşam eğrisi de viral agregatların varlığının bir göstergesidir (4).

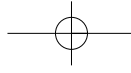
Ayrıca, virüslerin yeni çevre şartlarına uyumu söz konusudur. Örneğin klorlamaya direnci artmış poliovirüs varlığı bildirilmiştir (4).

Prionlarda Direnç

Nükleik asit içermeyen anormal proteinimsi yapı gösteren ve bulaşıcı dejeneratif veya spongiform ensefolapati tablolarına yol açan prionlar hemen her biyosite dirençlidir. Prion direnci olasılıkla degradatif işlemlere anormal şekilde dayanıklı proteaz dirençli protein yapısı ile ilişkilidir.

Günümüzde prion içeren bir dokunun garantili dekontaminasyonunu sağlayan bir yöntem bilinmemektedir. Asit muamelesi sonrası prionlar inaktive edilemez. Otoklavlama ve sodyum hidroksitle muamele prionlar üzerine sinerjik etki sağlar. Formaldehit, tamponlanmamış (asidik) gluteraldehit ve etilen oksit, prion infektivitesi üzerine pek etkili değildir; klor salan maddeler (özellikle hipokloritler), sodyum hidroksit, bazı fenoller ve guanidin izotiosiyanat kısmen daha etkilidir (4).





Protozoonlarda Biyosit Direncinin Mekanizmaları

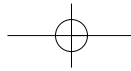
Tıpta önemli barsak protozoonlarından *Entamoeba histolytica* ve *Giardia intestinalis*'in kistleri ve *Cryptosporidium parvum*'un ooksitleri biyositlere dirençlidir. Protozoon kistlerine en etkili madde ozondur. Kistler üzerine diğer etkili biyositler klor dioksit, iyot ve serbest klordur. Kistlerin biyositlere hemen her zaman dirençli olması biyositlerin hücreye alım zorluğuyla ilişkilidir ve intrinsik bir direnç şeklindedir.

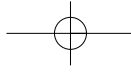
Son yıllarda yapılan araştırmalarda *Acanthamoeba castellanii*'nin kontakt lens solüsyonlarında biyositlere karşı durumu araştırılmıştır. Bu protozoon kistleşme esnasında direnç kazanırken, kistten kurtarma sonrası direncini yitirmiştir. *Acanthamoeba*'lar kontakt lensler gibi yüzeylerde biyofilm oluşturabilmektedir ve bu biyositlere cevabın değişiminden diğer bir sorumlu olaydır.

Sonuç olarak değişik fiziki ve kimyasal çevre şartlarına uyum sağlayabilen mikroorganizmalar, yaygın olarak kullanılan biyositlere karşı dirençli hale gelebilirler. Biyositlere dirençte asılan intrinsik dirençtir. İntrinsik dirençte özellikle spor yapımı, psodomonasların adaptasyonu ve biofilmlerin koruyucu etkileri önemlidir. Bu bağlamda biyosit direnci yerine biyosit toleransı terimi gerçeğe daha uygun olacaktır. Değişik biyositlere karşı artmış MİK değerlerinin klinik önemi, bakterisidal etkide fazla bir değişiklik olmadığından çok önemli değildir. Biyosit direncinin çapraz antibiyotik direncine yol açması ile ilgili şüpheler günümüzde süreyans çalışmalarının devamını gerektirmektedir. Biyosit direnci konusu günümüzde halk sağlığını tehdit edici bir klinik sorun olmaktan öte akademik bir sorun gibi durmaktadır ve biyositlere direncin antibiyotik dirençli kökenlerin seçiminde rol alması konusunda kesin bir karara henüz varılmamıştır (2,4,18).

Kaynaklar

1. Russell AD. Principles of antimicrobial activity, In:Block SS(ed). Disinfection, Sterilization, and Preservation, Fourth ed, Philadelphia, Lea&Febiger, 1991:29-58.
2. Russell AD. Microbial susceptibility and resistance to chemical and physical agents. In:Collier L, Balows A, Sussman M(ed). Topley&Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Ninth Edition, London, Arnold, 1998(CD-ROM).
3. Unat EK. Temel Mikrobiyoloji, III.Baskı, İstanbul, İst. Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını (Rektörlük No:4018, Fakülte No:207), 1997:172-84.
4. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants:activity, action and resistance. Clinical Microbiology Reviews 1999; 12:147-79.
5. Chambers HF, Hadley WK. Miscellaneous antimicrobial agents; disinfectants, antiseptics & sterilants. In:Katzung BG(ed). Basic & Clinical Pharmacology, Seventh ed, Connecticut, Appleton& Lange, 1998:803-11.
6. Unat EK.Tıp Bakteriolojisi ve Virolojisi, 2. Baskı, cilt 1, İstanbul, Dergah Yayınları, 1986:25-27.
7. Stanley PM. Efficacy of peroxygen compounds against glutaraldehyde-resistant mycobacteria. Am J Infect Control 1999;27:339-43.
8. Van Klingeren B, Pullen W. Glutaraldehyde-resistant mycobacteria from endoscope washers. J Hosp Infect 1993; 25:147-49.



**◆ Recep Öztürk**

9. Anderson RL, Carr JH, Bond WW, Favero MS. Susceptibility of vancomycin-resistant enterococci to environmental disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:195-99.
10. Özalp M. Antiseptik, dezenfektan ve koruyuculara karşı bakteriyel direnç. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 4-9 Ekim 1998, Antalya, Özet Kitabı, s.20-23.
11. Russell AD. The role of plasmids in bacterial resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives. *J Hosp Infect* 1985;6:9-19.
12. Sutton L, Jacoby GA. Plasmid-determined resistance to hexachlorophene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13:634-36.
13. Mycock G. Methicillin/antiseptic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1985;ii:949-50.
14. Rutala WA. Selection use of disinfectants in health care. In:Mayhall CG(ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*, Baltimore, Williams and Wilkins,1996:913-36.
15. Tennent JM, Lyon BR, Gillespie MT, May JW, Skurray RA. Cloning and expression of *Staphylococcus aureus* plasmid-mediated quaternary ammonium resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:79-83.
16. Lemaitre JP, Echchannaoui H, Michaut G, Divies C, Rousset A. Plasmid-mediated resistance to antimicrobial agents among listeriae. *J Food Prot* 1998;61:1459-64 (medline özeti)
17. Tattawasart U, Maillard J-Y, Furr JR, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J Hosp Infect* 1999;42:219-29.
18. Russell AD, Suller MTE, Maillard J-Y. Do antiseptics and disinfectants select for antibiotic resistance? *J Med Microbiol* 1999;48:613-15.
19. McMurry LM, McDermott PF, Levy SB. Genetic evidence that *InhA* of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:711-13.

