

KİMYASAL DEZENFEKSİYON

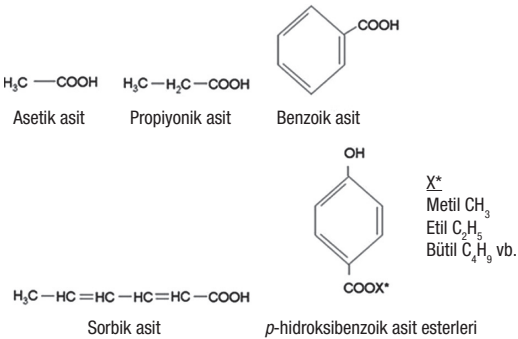
3

Çevirenler*: Ayşegül Çopur Çiçek, Ali Korhan Sığ, Aydın Aydınlı, Esra Kayar Doğan, Ahmet Başustaoğlu, Gizem İnce, Merve Aydın, Nazan Dolu, Hande Özge Altunkaynak Çamca

3.1 GİRİŞ

Kimyasal biyosidler, mikroorganizmaları inhibe veya inaktive etme özellikleri nedeniyle çeşitli uygulamalarda kullanılırlar. Bu bölümde biyosidler, alkoller, aldehitler, antimikrobiyal metaller ve halojenler dahil olmak üzere, genel kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmıştır. Her bir ana kimyasal grup için temel biyosid tipleri tanımlanmış ve bunların uygulamaları, etki spektrumları, avantajları, dezavantajları ve bilinen etki mekanizmaları tartışılmıştır. Biyosidlerin etki mekanizmaları bölüm 7'de, bazı kimyasal biyosidlerin sterilizasyon işlemlerindeki özel kullanımları ise bölüm 6'da ele alınmıştır. Kimyasal dezenfektanların uygulama ve testlerini tanımlayan çeşitli rehber ve standart örnekleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

3.2 ASİTLER VE ASİT TÜREVLERİ

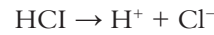


* İsimler, çevrilen konu başlıklarının sırasına göre verilmiştir.

3.2.1 Çeşitleri

Asitler, suda çözünerek hidrojen iyonları (H⁺) oluşturan maddeler olarak tanımlanır ve pH skalasında <7 olarak ölçülür. Asitler bir alkali ile karıştırıldıklarında tuzları oluştururlar (kısım 3.3). Birçok asit ya da asit tuzları koruyucular olarak, daha az ölçüde de dezenfektan olarak kullanılır. Bunlar; kısa zincirli asitler (asetik ve propiyonik asit), uzun zincirli asitler (sorbik ve sitrik asit) ve fenolik türevler (benzoik asit ve salisilik asit) ve esterler dahil olmak üzere diğer asit türevlerini içerirler. Bir ester, asit ve alkol reaksiyonu ile oluşan organik bir bileşiktir; en yaygın kullanılan esterler *p*-hidroksibenzoik esterleridir. Bunlar metil, etil, propil, bütül ve benzil türevlerini kapsar.

Hidroklorik asit (HCl) ve sülfürik asit (H₂SO₄) gibi kuvvetli asitler, çözelti içerisinde kolayca çözünür ve hidrojen iyonlarını oluştururlar. Örnek:



Düşük konsantrasyonlarda (pH 3 ila 6 aralığında) bu asitlerin bakteriyostatik olduğu tanımlanmıştır; ancak bunların daha yüksek konsantrasyonlarda (pH <3) bakterisidal ve virüsidal olduğu ve diğer mikroorganizmalara karşı da etki gösterdikleri bilinmektedir. %2.5 HCl'in, *Bacillus anthracis* sporlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen kuvvetli asitlerin kullanımı, güvenlik ve materyal uyuması ilgili endişeler nedeniyle sınırlıdır.

Bazı sıvı PAA bazlı formülasyonların, biyofilmlerin temizlenmesi veya önlenmesinde yararlı olan (özellikle lipid ve karbonhidratların yüzeylerden uzaklaştırılması için) önemli temizleyici etkileri olduğu gösterilmiştir; ancak bu etki ürün formülasyonuna bağlı gibi görünmektedir. PAA bazlı dezenfeksiyon formülasyonlarının temizleme etkilerini karşılaştıran çalışmalar, bazılarının etkili olduğunu göstermekle birlikte, bazılarının da proteinler ve diğer materyallerin test yüzeylerine sabitlenmesine neden olduğunu, böylece daha fazla biyofilm gelişim riski yarattığını ortaya koymuştur. Hidrojen peroksitten farklı olarak, PAA, katalaz ve peroksidazlar tarafından parçalanmaz ve kontamine edici kirlerin varlığında daha fazla etkinlik gösterir. Örneğin sıvı PAA, buhar ve etilen oksit gazı gibi diğer dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri için penetrasyon engeli olabilen inorganik tuzları çözebilir. Çalışmalar, test edilen PAA formülasyonuna bağlı olarak *Cryptosporidium* ve *Giardia*'ya karşı bir miktar etkinlik olduğunu ve aktivitenin sıcaklıkla birlikte arttığını göstermiştir. Diğer bir not olarak, PAA'nın pirojenleri (endotoksinler dahil) nötralize ettiği ve sıcaklığa, konsantrasyona ve formülasyona bağlı olarak prionlara karşı sınırlı etkisi olduğu bildirilmiştir.

3.13.3.4 Klor Dioksit. Klor dioksit, klor veya diğer klorlu bileşiklerden daha geniş olmasa da benzer bir etki spektrumuna sahiptir (kısım 3.11). Daha geniş bir pH aralığında aktiftir (pH 6 ila 10, yüksek alkali aralığında daha yüksek etkinlik) ve artan sıcaklıklarda daha yüksek etki gösterir. Bakterisidal ve virüsidal etkinlik için nispeten düşük konsantrasyonlar gereklidir (oda sıcaklığında ve pH 7'de 0.2 ila 0.7 mg/litre). Klor dioksit temizleyici olarak, biyofilm kontrolü amacıyla ve algisid olarak kullanılmıştır. *Giardia*, *Naegleria* ve *Cryptosporidium*'a karşı, suda ~1 mg/litre düzeyinde kistisidal etkisi gösterilmiştir. Bazı uygulamalarda sporosidal etkinlik sağlamak için daha yüksek konsantrasyonlar (1 ila 2 mg/litre) gereklidir. Her ne kadar prionlara karşı etkili olduğu iddia edilse de, bu konuda daha fazla araştırmaya gerek vardır.

3.13.4 Avantajlar

3.13.4.1 Ozon. Ozon ve diğer oksidanlar, nispeten düşük konsantrasyonlarda etkili olan güçlü antimikrobiyallerdir. Sıvı dezenfeksiyonu için çevre dostu yöntemler olarak kabul edilirler, çünkü hızla oksijen ve suya parçalanırlar; tat ve kokuya dair önemli kalıntıların bulunmaması, klor ve brom gibi alternatiflere göre estetik bir avantajdır. Ek olarak, ozon, su arıtmada tat ve koku kontrolü (kimyasal nötralizasyon olarak) için etkili bir ajandır ve ayrıca alg toksinlerini de nötralize edebilir. Ozon, siyanürler, fenoller, bazı deterjanlar ve metaller (örn. demir) dahil olmak üzere kimyasal kirlenmeyi nötralize etmede etkilidir. Alan dekontaminasyonunda, maruziyet sonrası havalandırma süresine neredeyse gerek yoktur, çünkü ortamda hızla parçalanır ve ozonun makul bir güvenlik profili vardır (tipik olarak 8 saatlik bir çalışma gününde 0.1 ppm ozonlu bir alanda çalışmak güvenli kabul edilir).

3.13.4.2 Hidrojen Peroksit. Hidrojen peroksit, vejetatif organizmalara karşı düşük konsantrasyonlarda etkili olan güçlü bir biyosiddir, sporosidal etkinlik için daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir. Hidrojen peroksit, toksik değildir ve çevre dostu olarak kabul edilir çünkü hızla su ve oksijene dönüşür. Genellikle %3 ila %6'lık peroksit çözeltileri direkt cilt üzerinde ve diğer yüzeylerde kullanım için güvenlidir; ancak, daha yüksek konsantrasyonlarda (%35 ila %50) yanıklar ve malzeme hasarı meydana gelebilir. %50'den daha yüksek konsantrasyonlarda önemli güvenlik kaygıları nedeniyle peroksitin yaygın kullanımını sınırlıdır. Hidrojen peroksit gazı, özellikle belirli bir sıcaklıkta yoğunlaşma noktasının altında tutulduğunda, düşük ısıli fumigasyon ve sterilizasyon kullanımları için geniş bir malzeme uyum profili gösterir; elektronik cihazlar (bilgisayarlı sistemler dahil) ve sıvı işlemlere dayanıklı olmayan diğer hassas malzemeler, peroksit gazının güvenle kullanıldığı uygulamalar arasındadır. Peroksit ile fumigasyon, geleneksel formaldehit yöntemlerinden daha hızlı ve daha güvenlidir.

Ayrıca kimyasal nötralizasyon etkisinin olduğunu ileri süren raporlar da vardır (örn. VX [$C_{11}H_{26}NO_2PS$] gazı ve bakteri toksinleri gibi kimyasal silah ajanları). Tipik bir 8 saatlik çalışma günü için önerilen güvenlik seviyesi 1 ppm peroksit gazıdır; bu düzey mevcut dedektör ve alarm sistemleri kullanılarak kolayca tespit edilir. Peroksit, kontamine edici organik veya inorganik kir varlığında yeterli biyosid konsantrasyonunda antimikrobiyal etkinlik gösterebilir.

Benzoil peroksit, keratinolitik (eksfolyatif) etkisi, deriyi kurutması (sebum üretimini azaltması) ve iyi lipid çözünürlüğünden dolayı deri ile ilişkili enfeksiyonlarda, özellikle de akne vulgaris tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. *P. acnes* genellikle derinin dış yüzey tabakalarının derininde bulunur ve benzoil peroksitin bu tabakalara diğer antiseptik biyosidlerden daha fazla nüfuz ettiği kabul edilmektedir (bkz. bölüm 4, kısım 4.3).

3.13.4.3 PAA. PAA, nispeten düşük konsantrasyonlarda geniş spektrumlu etkinlik gösterir. Aynı zamanda güvenli, toksik olmayan yan ürünlere ayrışır (düşük konsantrasyonda asetik asit ve su); bunun yanı sıra peroksidadlar tarafından parçalanmaması ve organik/inorganik kirlerin varlığında daha fazla etkinliğe sahip olması, hidrojen peroksit göre ek avantajlar sağlar. Muhtemelen çevrede hızla bozunması nedeniyle direnç gelişimi bildirilmemiştir ve karsinogenik olarak kabul edilmez. PAA, paslanmaz çelik ve diğer yüzeylerle uyumludur; ancak etkinliği ve malzeme uyumu biyosid formülasyonuna ve uygulamasına bağlıdır.

3.13.4.4 Klor Dioksit. Klor dioksit, nispeten düşük konsantrasyonlarda ve kirlerin varlığında bile yeterli konsantrasyonlarda güçlü bir biyosiddir. Sıklıkla su dezenfeksiyonu için klordan daha fazla tercih edilir, çünkü genel kullanım konsantrasyonlarında tat ve kokusu yoktur. Sudaki genel kullanım konsantrasyonlarında sağlık üzerine bilinen bir etkisi yoktur ve şu an için karsinogenik veya mutajenik olarak kabul edilmemektedir. Klor dioksit birçok

zararlı veya istenmeyen kimyasallarla (fenoller ve aldehitler dahil) reaksiyona girer ve onları nötralize eder; klorun aksine trihalometanlar (THM) veya kloramin türevleri oluşturmaz. Gaz halindeki uygulamalarda klor dioksit zararlı konsantrasyonlarda saptanabilir (>0.1 ppm) ve formaldehite kıyasla hızlı fumigasyon sağlar. Yoğunlaşma ile ilgili sorunları olan hidrojen peroksit gazının aksine, klor dioksit daha geniş bir sıcaklık aralığını tolere edebilir ve genel kullanım koşullarında yoğunlaşma olasılığı daha düşüktür. Bu biyosid toksik olmayan artık ürünlere parçalanır, ancak çevreye salınmadan önce klor dioksitin nötralize edilmesi önerilir.

3.13.5 Dezavantajlar

3.13.5.1 Ozon. Ozonun kısıtlı malzeme uyumluluğu, muhtemelen en büyük dezavantajdır, çünkü çok reaktif oksitleyici bir ajandır ve yüzeyler için aşındırıcı olabilir. Benzer profiller karışık oksidan sistemler için de tarif edilmiştir. Malzemeler yüksek kaliteli paslanmaz çelik, titanyum, seramik ve bazı polimerler dahil olmak üzere korozyona dayanıklı şekilde üretilebilir veya ön işleme tabi tutulabilir; ancak bu durumlarda bile, paslanmaz çelik üzerinde erken paslanma gibi hasarlar oluşabilir. Pas (FeO_2), mevcut demirin (örn. paslanmaz çelik yüzeylerindeki) ozona maruz kalması ile oluşur. Sporoidal etki için, daha yüksek konsantrasyonların daha uzun maruziyet süresince tutulması (özellikle sterilizasyon uygulamalarında), yüzeylerde daha agresif etki oluşturur. Fumigasyon uygulamalarında nemlendirme gerekliliği de bazı durumlarda kısıtlayıcı olabilir ve diğer gaz halindeki peroksijenler gibi, emici veya proteinli materyalleri içeren uygulamalar, biyosidin nötralizasyonu nedeniyle özel bir dikkat gerektirir. Son olarak, ozon, mukoz membranlar için tahriş edicidir ve genel kullanım konsantrasyonlarında dokularda ciddi hasara neden olabilir.

3.13.5.2 Hidrojen Peroksit. Hidrojen peroksitin bazı uygulamaları, bazı renkli anodize alüminyum cihazlar dahil olmak üzere yüzeylerde ağarmaya neden olabilir.

Organik malzemeler, selülozlu malzemeler (kağıt veya ahşap gibi), pirinç, bakır ve demir gibi çeşitli yüzeylerle temas, peroksitin hızlı bir şekilde bozunmasına neden olabilir. Yüksek sıvı konsantrasyonlarına doğrudan maruziyette cilt yanıklarına ve gaz halinde düşük konsantrasyonlarda bile (örn. 10 ila 20 ppm) mukoz membranlarda tahriş ve hasara yol açabilir. Gaz halindeki uygulamalarda, sıvılar (su dahil) dezenfekte veya sterilize edilemez. Yüksek konsantrasyonlarda sıvı peroksit (örn. yoğunlaşma ile), belirli yüzeylerle (örn. belirli çözücüler) temasında yangın veya patlama riski oluşturabilir.

Benzoil peroksit düşük bir çözünürlüğe sahiptir ve kararsız olarak kabul edilir; bu, biyosidin optimal formülasyonu için önemli bir husustur. Antiseptik olarak kullanımındaki en büyük dezavantaj, bazı uygulamalarda kaşıntı ve yanma dahil olmak üzere cildi tahriş etmesidir (bu etkiler biyosidin konsantrasyonuna ve formülasyonuna bağlıdır). Alerjik reaksiyonlar ve bazı toksisite sorunları (kana geçmesi ve benzoik aside parçalanması nedeniyle) bildirilmiştir; ancak, benzoil peroksitin nanopartiküller olarak kullanılması halinde bu etkilerin azaldığı ifade edilmiştir. Genel kullanım konsantrasyonlarında göz ve solunum yollarını tahriş eder.

3.13.5.3 PAA. Konsantre PAA, gözleri, mukozaları ve solunum sistemini tahriş edebilen güçlü keskin bir kokuya sahiptir. Yüksek konsantrasyonlara doğrudan maruziyetten kaçınılmalıdır, ancak uzun vadeli etkileri olduğu düşünülmemektedir; ayrıca mide bulantısına neden olabilir ve genellikle temiz havanın solunması ile düzelir. Bu nedenle, yüksek konsantrasyonlarda PAA'nın depolandığı alanlarda veya kullanıldığı açık uygulamalarda yeterli havalandırma önerilir. Zamanla bozunmaya bağlı olarak oksijen birikmesi nedeniyle, patlamayı önlemek için PAA havalandırılmalı kaplarda saklanmalıdır. Malzeme uyumluluğu, özellikle bakır, pirinç, alüminyum ve bazı plastikler için bir sorun olabilir; bu etkiler biyosidin doğru formülasyonu ile en aza indirilebilir. Ayrıca PAA $>3\%$ derişimde cilt yanıklarına ve

$>0.3\%$ derişimde gözlerde hasara neden olur. PAA kararsızdır (örn. sudaki 35% 'lik çözeltisi oda sıcaklığında, ayda 0.4% azalır) ve üreticinin talimatlarına göre gerekli uygulama için yeterli kullanım konsantrasyonunun sağlandığından emin olmak için kontroller yapılmalıdır.

3.13.5.4 Klor Dioksit. Bazı kararlı formülasyonları veya iki bileşenli üretim ve dağıtım sistemleri geliştirilmesine rağmen, klor dioksit kısa ömürlüdür ve genellikle yerinde üretilmesi gerekir. Üretim için kullanılan kimyasalların çoğu bazı güvenlik sorunları oluşturabilir, bu yüzden kontrol edilmelidir. Sıvı uygulamalarda, kullanım amaçları doğrultusunda hazırlanan çözeltilerin gereken konsantrasyonda olduğuna dikkat edilmelidir. Klor dioksit kullanımında klorit ve klorat yan ürünlerinin sağlığa etkileri konusunda bazı tartışmalar devam etmektedir. Klor dioksit $>10\%$ konsantrasyonda havada patlayıcı olabilir; bu nedenle, büyük hacimli uygulamalarda üretiminin kontrol edilmesine özen gösterilmelidir. Önerilen güvenlik seviyesi 0.1 ppm 'dir; bunun üzerinde olduğunda göz, solunum yolları ve mukoz membranları tahriş eder, daha yüksek konsantrasyonlara (örn. 19 ppm) maruz kaldığında öldürücü olabilir. Bu biyosid ışığa duyarlıdır, dolayısıyla uygulamalar en iyi karanlıkta gerçekleştirilir. Klor dioksit, uygulamaya bağlı olarak bazı metaller (bakır ve pirinç dahil) ve plastikler (örn. polikarbonat ve poliüretan) için aşındırıcı olabilir. Diğer oksitleyici ajanlarda olduğu gibi renkli yüzeylerin ağarması da gözlenebilir. Sıvı klor dioksit, özellikle üretim işlemlerinde rol alan çeşitli asitler nedeniyle daha aşındırıcı olarak kabul edilir; ancak bu durum ürün formülasyonuna bağlı olarak değişebilir. Yıkım ürünleri (özellikle klor gazı), gözlemlenen yüzey uyumsuzluğu profiline katkıda bulunabilir ve kullanılan konsantrasyonun azaltılması, formülasyon etkileri (sıvı içinde) ve gaz fumigasyon işlemlerinin karanlıkta yapılması ile en aza indirilebilir. Fumigasyon işlemlerinde etkinlik için nemin 65% 'in üzerinde tutulması gerekir. Bazı yüzey uygulamalarında ince beyaz bir toz oluştuğu bildirilmiştir, fakat bu toksik olarak kabul edilmemiştir.

Gaz halindeki diğer oksitleyici ajan bazı işlemlerde olduğu gibi, durgun sıvılar dezenfekte edilemez ve etkinlik, selülozlu (örn. kağıt) veya diğer emici malzemeler ile sınırlıdır.

3.13.6 Etki Mekanizmaları

3.13.6.1 Ozon. Ozon, iç ve dış hücresel ve yapısal bileşenlerin oksidasyonuna neden olur. Güçlü bir oksitleyici ajan olarak, ozonun enzim inaktivasyonuna ve hücre duvarı ve membranı hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Viral ve diğer nükleik asitlerin yanı sıra, lipidler, proteinler ve polipeptidler üzerine doğrudan etkileri (bozunma) olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin, özellikle asidik pH'da su uygulamalarında, ozonla doğrudan etkileşim nedeniyle olduğu düşünülmektedir; bununla birlikte diğer kararsız reaktif türlerin (kısa ömürlü hidroksil ve peroksil içermeyen radikaller dahil) dolaylı üretimi de alkali pH'da daha büyük bir rol oynayabilir. Bu etkiler aynı zamanda, alan fumigasyon uygulamaları esnasında yüksek nem (veya su varlığı) gereksinimini açıklayabilir. Ozonun, zaman içinde histidin, tirozin ve lizin dahil üzere çeşitli oksitlenebilir aminoasitleri parçaladığı gösterilmiştir; ancak bu etkiler, ozonun neden olduğu protein yapı kaybı ile mutlak bir ilişki göstermemiştir. Proteinler ve lipidler üzerindeki etkilerine ek olarak, ozonun çift sarmallı DNA'nın omurgasında kırılmalara neden olduğu iyi bilinmektedir ve bu, hidroksil radikallerinin katılımı ile güçlü şekilde ilişkilidir.

3.13.6.2 Hidrojen Peroksit. Diğer peroksijenlere benzer şekilde, hidrojen peroksitin antimikrobiyal etkisi ve oksitleyici etkileri ilk olarak mikroorganizmaların yüzeylerinde meydana gelir; hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri (ozon için tarif edildiği gibi) gibi kısa ömürlü yıkım ürünleriyle birlikte, yüzey bileşenleriyle reaksiyona girer. Bu radikallerin artmış mevcudiyeti ve lokal üretiminin, gaz halindeki peroksit ile gözlenen daha yüksek antimikrobiyal etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir; çünkü bu, sıvı hidrojen peroksitten daha fazla oksidasyon potansiyeli göstermektedir. Bu durum, genellikle hidrok-

sil radikallerinin lokal konsantrasyonlarına yol açan Fenton reaksiyonundan (hidrojen peroksitin demir gibi katalizörler ile reaksiyonu) ve bunların önemli yapısal ve işlevsel makromoleküller üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere temel hücresel bileşenler üzerindeki kümülatif oksidasyon etkileri, hücre ölümüne ve viral inaktivasyona neden olabilir. Proteinler üzerindeki etkiler bazı durumlarda özellikle önemlidir; şöyle ki, sıvı peroksitin spor kılıflarından proteinleri uzaklaştırdığı ve peptid bağlarını doğrudan kırdığı (özellikle gaz formunun etki mekanizmasında) gözlenmiştir. Açığıdaki protein sülfhidril gruplarının ve yağ asidi çift bağlarının özellikle hedeflendiği öne sürülmüştür. Sıvı ve gaz peroksitin etki mekanizmalarında küçük farklılıklar olduğu tanımlanmış ve hatta sıvı preparatların formülasyonuna göre bile değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir. Örneğin peroksit gazı, proteinler üzerinde ayrıştırıcı direkt etkilere sahipken (protein yapısına bağlı olarak, muhtemelen peptid bağları ile reaksiyona girerek veya onları parçalayarak), sıvı peroksitin (su içinde) etkisi, ağırlıklı olarak aminoasit yan zincirlerinin oksidasyonu sonucu olmaktadır. Bazı durumlarda, peroksit çözeltilerinin formülasyonunun, gaz fazı için bildirilenlere benzer etki mekanizmalarına sahip olduğu gösterilmiştir; bu nedenle gerçek antimikrobiyal etkiler, bu formülasyon etkilerine dayalı olarak çok az farklı olabilir. Yapılan çalışmalarda, bazı peroksit (ve PAA) formülasyonlarının, aminoasit yan zincirleriyle reaksiyona girebildiği ve bitişik proteinlerin içinde ve arasında bulunan reaktif aminoasitlerin çapraz bağlanmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bunun aksine diğer formülasyonlar (ve maruziyet koşulları), proteinlerin parçalanmasına yol açabilir ve daha yüksek yüzey temizleme etkisine sahip olabilir. Genel antimikrobiyal aktivite etkili olsa da, özgül etkiler farklı olabilir. Hidrojen peroksitin, özellikle de gaz formunun, bakteri sporlarına karşı etkileri üzerine yapılan son çalışmalar, birincil etki mekanizmasının, nükleik asitlerle etkileşerek onları parçalamasından kaynaklandığını göstermiştir.

Her ne kadar düşük seviyeli hasar normal hücre fonksiyonlarla tamir edilebilse de, kümülatif etkiler sonuçta tamir mekanizmasını bastırır ve hücre ölümüne yol açar. Sıvı peroksitin, sporun yüzey katmanlarına bazı etkileri olabilir, ancak genelde sporun iç yapılarına penetrasyon ve etkinliğinin yavaş olduğu gösterilmiştir (sıvı hidrojen peroksitin yavaş sporisidal etkisindeki farklılıklar ile ilişkili olarak).

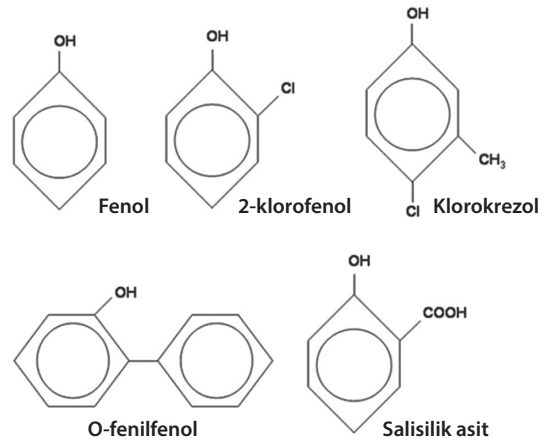
Benzoil peroksitin, hidrojen peroksite benzeyen etki mekanizması, oksitleyici aktivitesi ve hidroksil ve diğer radikallerin üretimi ile bağlantılıdır. Ek olarak, bu biyosidin parçalanmasıyla benzoik asit ortaya çıkar ki, bunun kendisi de antimikrobiyal bir maddedir (kısım 3.2).

3.13.6.3 PAA. PAA'nın etki mekanizması hidrojen peroksite benzer ve muhtemelen, öncelikle mikrobiyal yüzeyler üzerindeki direkt etkilerinden, indirekt olarak da kısa ömürlü radikallerin, özellikle de hidroksil radikallerinin üretilmesinden kaynaklanır. PAA'nın bakteri hücre duvarları, membran geçirgenliği ve viral kapsidler üzerindeki özgül etkileri incelenmiş; özellikle sülfhidril (-SH) ve kükürt (S-S) bağlarını parçalayarak proteinleri ve enzimleri ayrıştırdığı ve bozduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, hidrojen peroksite benzer şekilde, PAA'nın formülasyonuna veya durumuna (örn. gaz fazına karşı sıvı formu) bağlı olabilir. Daha yüksek sıcaklıklardaki formülasyonlarda (örn. 50°C'ye kadar), proteinlerde daha fazla bozunma olduğu bildirilmiştir. DNA ve RNA zincirlerinin kırılması dahil olmak üzere, nükleik asitler üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir ve bu özellikle antiviral etkinlikte önemlidir. PAA'nın formülasyonlardaki direkt rolünü belirlemek zordur; çünkü formülasyonlar her zaman belirli konsantrasyonlarda ve denge halinde olan hidrojen peroksit ve asetik asit içerir. Her ne kadar PAA güçlü bir oksitleyici ajan olarak kabul edilse de, hidrojen peroksit ve PAA arasında belirgin bir sinerjistik etki mekanizması vardır. Bu etkileşim, bakteri sporları ile yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Şöyle ki, hidrojen peroksitin, sporun temel direnç faktörü olan spor kılıfı üzerinde oluşturduğu küçük etkiler,

PPA'nın daha fazla penetre olmasını ve germi-nasyon için esas olan iç membranlar üzerindeki belirli etkilerle sporu inaktive etmesini sağlamaktadır. Ayrıca hem PAA hem de hidrojen peroksit, nükleik asitlerin oksidasyonuna neden olarak, DNA'nın bozulmasına, parçalanmasına ve inaktivasyonuna yol açmaktadır.

3.13.6.4 Klor Dioksit. Klor dioksit molekülü reaktif bir radikaldır, temas halinde yüzeylerle reaksiyona girer. Bu nedenle temel etki mekanizmasının, hücre ölümü veya enfektivite kaybı ile sonuçlanan hücre duvarları/membranlarının ve mikrobiyal yüzeylerin bozulması ile olduğuna inanılmaktadır. Klor dioksitin özellikle belirli aminoasitlerle (triptofan, sistein ve tirozin gibi) reaksiyona girdiği rapor edilmekle birlikte, bu sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır. Bu araştırmacılar, protein ve enzim ekspresyonu, yapısı ve fonksiyonundaki kayıpların, daha başka etkilerin birikimine bağlı olduğunu savunmaktadır. Ayrıca yağ asitleriyle direkt reaksiyonların olduğu da bildirilmiştir. Sıvı form ile yapılan testlerde, nükleik asitler (DNA veya RNA) üzerinde neredeyse hiç etki gözlenmemiştir; ancak nükleik asit fonksiyonlarının (replikasyon ve transkripsiyon) inhibe edildiği açıktır (muhtemelen protein inhibisyonuna bağlı olarak). Bu sonuçlar, klor ve klor salan ajanların nükleik asitler üzerinde gösterdiği özgül etkilerin aksinedir (kısım 3.11).

3.14 FENOLİKLER



3.14.1 Çeşitleri

Fenolikler kimyasal olarak aromatik bir hidrokarbon halkasına bağlı bir veya daha fazla hidroksil (-OH) grubu olan bir alkol bileşikler sınıfıdır. Dezenfeksiyon, koruma ve antisepsi amacıyla çok çeşitli fenolikler kullanılmaktadır (Tablo 3.6). Fenol, krezoller ve ksilenoller dahil olmak üzere geleneksel fenolik çeşitleri, ilk kez kömür veya katrandan fraksiyonlama ile, doğal yolla oluşan antimikrobiyaller olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bunların çoğu ve alternatif fenolik bileşikler (“kömür katranı olmayan” fenoller), halojenasyon (örn. klorlama ve nitrifikasyon) ve yoğunlaştırma (örn. bisfenoller) üretmek için aldehitler ve ketonlar ile) ile modifikasyonlar da dahil olmak üzere, sentetik olarak üretilmiş ve araştırılmıştır.

3.14.2 Uygulamalar

Fenolikler ve türevleri, endüstriyel ve tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılan önemli bir bileşik sınıfıdır. Antimikrobiyal özelliklerine ek olarak, fenolik bileşikler ayrıca ağrı kesici olarak (örn. asetilsalisilik asit veya aspirin), herbisid olarak ve reçinelerin ve sentetik elyafların üretiminde kullanılır. Fenolik bileşikler antiseptik, dezenfektan ve koruma özellikleri nedeniyle uzun süredir kullanılmaktadır. Fenolün kendisi, cildi tahriş etmesine rağmen, Joseph Lister (1827-1912) tarafından cerrahi işlemler sırasında öncü antiseptik olarak başarıyla kullanılmıştır.

TABLO 3.6 Fenolik bileşiklerin çeşitli türleri

Kömür katranı olan	Kömür katranı olmayan
Fenol	2-Fenilfenol
Krezoller	4-Heksilrezorsinol
Ksilenoller	
Naftoller	
Halojenlenmiş Fenoller	Bisfenoller
4-Kloro-3,5-dimetilfenol (kloroksilenol, PCMX)	Triklosan
4-Nitrofenol	Hekzaklorofen
2-Klorofenol	Feniklor
Klorokrezol	
Diğer fenol türevleri	
2,3-Diaminofenol	
Salisilik asit	
8-Hidroksikinolin	

Günümüzde cilt üzerinde en yaygın kullanılan fenolikler, bisfenoller (heksaklorofen ve triklosan), kloroksilenol (aynı zamanda PCMX [*p*-kloro-*m*-ksilenol]) olarak da bilinir) ve salisilik asittir, bunların antiseptik uygulamaları ayrıca ele alınmıştır (bkz. kısım 3.15 ve bölüm 4). Kloroksilenol ayrıca koruyucu olarak ve bazı yüzey dezenfektanlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Fenolün kendisi halen antiseptik merhemlerde ve sprelerde düşük konsantrasyonlarda diğer biyosidlerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır (örn. klorheksidin, kısım 3.8). Suda çözünmezlikleri nedeniyle fenolikler, çözünürleşme ve kullanılabilirlik için sabunlar, yağlar veya sentetik anyonik deterjanlarla birleştirilir (veya formüle edilir). Sabunlar ve sürfaktanlar, bir sıvının yüzeyinde veya ara yüzeyindeki yüzey gerilimini bozarak özelliklerini değiştiren moleküllerdir. Her iki durumda da, suda çözünür (iyonik, polar veya hidrofilik) bir kısım ve daha uzun zincirli suda çözünmeyen (polar olmayan veya hidrofobik) bir kısımdan oluşurlar. Bunlar misel oluşumuyla fenolün çözünürlüğüne yardımcı olurlar; fenolik, merkezi hidrofobik bölgede çözünür (bkz. kısım 1.4.6). Bu nedenle formülasyon etkileri, fenolik dezenfektan aktivitesinin optimizasyonunda kilit bir rol oynar; öyle ki çözünür kalmanın yanı sıra (örn. konsantre dezenfektanlar su ile seyreltiğinde), optimize edilmiş antimikrobiyal aktivite için kullanılabilir. Çoğu fenolik dezenfektan formülasyonu, antimikrobiyal etkinlik dahil olmak üzere, sinerjistik özelliklere bağlı olarak iki veya daha fazla fenolik tür içerir. Fenolikler, sağlık kuruluşlarında, veterinerlik uygulamalarında ve temiz odalar gibi kritik üretim alanlarında, duvarlar ve zeminler dahil, genel yüzey dezenfeksiyonu için, geniş spektrumlu, orta düzey dezenfektanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Şekil 3.27).

Bazı uygulamalar için (temiz oda dezenfeksiyonu dahil) formülasyonlar, spor kontaminasyonu riskini azaltmak amacıyla sterilize edilmiş (filtrasyon veya radyasyonla) olarak sağlanır. Fenoller sporostatiktir, fakat sporisidal değildir; dolayısıyla üründen kaynaklanan çapraz kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak için sterilize edilmektedir. Fenolikler, nispeten



ŞEKİL 3.27 Fenolik bazlı dezenfektanlar. Görülen her iki formülasyon da kullanımdan önce suda seyreltilen konsantrelerdir. Dezenfektan formülasyonları ayrıca, hem steril hem de steril olmayan formlarda kullanıma hazır ve temizleme amaçlı teknolojiler olarak da mevcuttur. Görüntü STERIS'in izniyle kullanılmıştır.

düşük konsantrasyonlarda geniş spektrumlu inhibisyon yaptıklarından, düşük konsantrasyonlarda koruyucu olarak da kullanılırlar. Fenolün kendisi geleneksel olarak, dezenfeksiyon etkinlik çalışmalarında kullanılan bakteri ve mantar kültürlerinin direncini standardize etmek amacıyla bir yöntem olarak kullanılmıştır. Amerikan Resmi Analitik Kimyacılar Birliği (Association of Official Analytical Chemists) tarafından kabul edilen fenol katsayısı testi, bilinen bir fenol konsantrasyonuna maruz bırakılan test kültürünün doğal direncini belirlemektedir. Bazı bisfenoller (özellikle triklosan), kalıcı antimikrobiyal aktivite sağlamak için, kumaşlar ve kesme tahtaları ve diş fırçaları gibi çeşitli yüzeyler dahil, çeşitli polimerlere başarıyla entegre edilmiştir.

3.14.3 Etki Spektrumu

Fenoliklerin çoğu, bakteriler (gram-pozitif ve gram-negatif), mantarlar ve virüslere karşı hızlı etkinlik gösterir. Genel olarak fenolikler, gram-pozitif bakterilere karşı gram-negatiflerden daha etkilidir. Belirli fenolik biyosid türüne (veya formülasyondaki kombinasyonlara) bağlı olarak hızlı tüberkülosidal aktivite de gösterilmiştir. Etkinlik, fenol türlerine ve formülasyonlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Ürünlerin etiketle-

rinde belirtilen hususlara ve etkinliklerini doğrulamada kullanılan test yöntemlerine özellikle dikkat edilmelidir, çünkü bunlar oldukça değişken olabilir. Çoğu formülasyon, genellikle tek bir fenolik kullanımından daha geniş bir etki aralığı sağlamak için iki veya daha fazla fenolik bileşik içerir. Genel olarak daha lipofilik fenolikler, lipofilik virüslere karşı daha yüksek aktivite gösterirken, hidrofilik virüslere karşı daha az aktivite gösterir. Benzer durum, lipofilik hücre duvar yapıları nedeniyle, mikobakterilere karşı aktivite için de geçerlidir. Antiseptik olarak kullanılan bisfenollerin çoğu, gram-negatif bakterilere karşı yavaş etki gösterir; bu aktivite formülasyon etkileriyle, özellikle de biyosidlerin hücre duvarından geçişini artıran EDTA veya diğer şelatlayan ajanların eklenmesiyle artırabilir. Bunun aksine, bisfenollerin gram-pozitif bakterilere karşı daha hızlı etkili olduğu kabul edilir, ancak mantar ve mikobakterilere karşı etkinliği çok azdır. Fenolikler sporostatiktir, sporosidal aktivite neredeyse hiç yoktur. Genel olarak prionlara karşı etkili olmadıkları düşünülmektedir; ancak ilginç olarak formülasyondaki belirli fenol tiplerinin etkili olduğu gösterilmiş, fakat kesin etki mekanizması belirlenememiştir.

3.14.4 Avantajlar

Fenolikler, geniş spektrumlu dezenfektanlar ve antiseptikler olarak yaygın şekilde kullanılır. Dezenfektan formülasyonlarının çoğu, orta düzey dezenfektanlar olarak, tüberkülosidal (veya mikobakterisidal) aktivite dahil, geniş spektrumlu etkinliğe sahiptir. Fenolikler, organik ve inorganik kirleri içeren engelleyici maddelerin varlığını tolere edebilirler. Bu durum özellikle, sağlık kurumlarında kan kaynaklı patojenlerin bulaş riskini artıran dökülen kanlar dahil olmak üzere, mikrobiyal kontaminasyonun direkt temizliği ("tek aşamalı" dezenfektanlar) için önem taşır. Bu nedenle fenoliklerin deterjanlarla kombine edilmesi, temizleme ve dezenfeksiyon avantajlarını birleştirebilir. Fenolikler "geleneksel" bir kokuya sahiptirler ve bu özellik, koku kontrolü için yararlı olabilir. Antiseptik olarak ciltteki gram-pozitif bakterilere karşı hızlı ve bir miktar kalıcı etki gösterirler (yıkama sonrası ciltte kalan; bkz. bölüm 4).

Her ne kadar oluşan tahriş, biyosid türüne göre değişiklik gösterse de, triklosan genellikle tahriş edici değildir ve hatta bazı çalışmalarda inflamatuvar yanıtı inhibe ettiği belirtilmiştir. Salisilik asit, iyi bir fungusidal ve virüsidal aktiviteye sahiptir; tüy dökücü etkileri (veya cildin yüzey katmanının kaldırılması) ile birlikte, siğiller gibi kalıcı cilt enfeksiyonlarının tedavisinde yararlıdır. Bunun aksine fenolik dezenfektanlar genellikle tahriş edici olarak etiketlenir ve nispeten toksik olarak kabul edilir. Fenolikler uygulamanın ardından bir yüzeyde kaldığında, kalıntı aktivitesi, bazı durumlarda avantaj, bazı durumlarda ise dezavantaj olabilir (örn. deri veya mukoz membranlarla uzun süre temas eden tıbbi cihazlarda). Günümüzde yaygın olarak kullanılan fenoliklerin çoğu, *o*-fenil-fenol ve *o*-benzil-*p*-klorofenol dahil olmak üzere, biyoçözünür olarak kabul edilir.

3.14.5 Dezavantajlar

Birçok fenolik, gözler ve cilt için tahriş edici olarak kabul edilir ve toksik olabilir. Bunların gıda ile temas eden yüzeylerde kullanımı genellikle kontrendikedir. Kalıntıların varlığı, çapraz kontaminasyon nedeniyle diğer endüstriyel uygulamalarda sorun olabilir ve kullanım sonrası yüzeyin durulanması gerekmektedir. Bazı ülkelerde, yenidoğanlarda bildirilen yan etkiler nedeniyle, sağlık hizmetleri kreşlerinde kullanımın kısıtlanması önerilmiştir; ancak bu durum ürünün yanlış kullanılması ile ilgili olabilir. Fenolik dezenfektanların karakteristik özelliği olan güçlü kokular bazı durumlarda istenmeyebilir; buna karşın daha yeni fenoliklerin kokusu genellikle çok azdır. Fenoliklerin bakteri sporlarına karşı etkinliği neredeyse hiç yoktur, bu durum belirli uygulamaları sınırlandırabilir; fakat dezenfektan olarak genellikle alternatif kuaterner amonyum bileşikleri bazı formülasyonlardan daha etkili oldukları kabul edilir (bkz. kısım 3.16). Fenolikler, formülasyonlarına bağlı olarak, uzun süreli kullanımda bazı plastik ve kauçuk yüzeylere zarar verebilir. Bazı fenoliklere karşı bazı bakterilerde artan tolerans bildirilmiştir, ancak bunun önemi tartışmalıdır. İlginç olarak, triklosana toleran *E. coli* ve *Pseudomonas* suşlarının aynı zamanda mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisin-

de kullanılan bir antibiyotik olan izoniyazide karşı da direnç gösterdiği saptanmıştır. Bu veri, biyosidlerin kullanımı nedeniyle çevrede antibiyotik direncinin artmasına ilişkin spekülasyonlara yol açmıştır (bkz. kısım 3.15 ve bölüm 8, kısım 8.7.2). Belirli fenolik türlerinin kullanımları, çevresel riskler gibi toksisite kaygıları (Avrupa Birliği'nde Biyosidal Ürün Yönetmeliği kapsamında) ve Birleşik Devletler'de triklosan ile ilişkili bir dizi olumsuz sağlık ve çevresel etki konusunda devam eden tartışmalar nedeniyle kısıtlanmıştır ya da kısıtlanması düşünülmektedir.

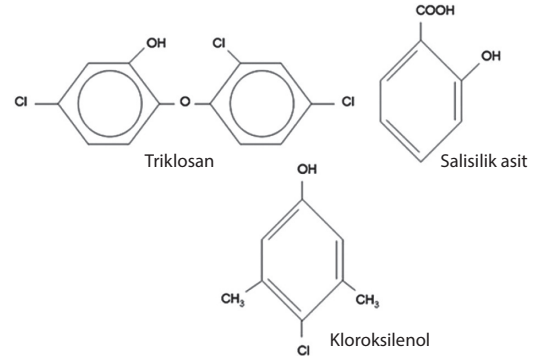
3.14.6 Etki Mekanizmaları

Fenollerin antibakteriyel etkileri iyi incelenmiştir. Fenollerin genel hücresel zehirler olmasının yanı sıra, hücre membranında da aktif özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir. Hidroksil (-OH) grubu çok reaktiftir ve makromoleküllerle, özellikle de proteinlerle hidrojen bağları oluşturur. Fenoliklerin çok düşük konsantrasyonları (her bir milyonda kısım olarak), temel membran enzimlerinin işlevlerini inaktive ederek ve hücre duvarı geçirgenliğini artırarak bakteriyostatik etkiye neden olur. Fenoller, membran hasarının ilk göstergesi olan potasyum iyonlarının salınımı da dahil olmak üzere, hücre içi bileşenlerinin progresif olarak dışarı sızmasını indükler. Aktif olarak üreyen gram-negatif (*E. coli*) ve gram-pozitif (*Staphylococcus* ve *Streptococcus*) bakteri kültürlerinde özgül ve hızlı hücre lizisinin olduğu gösterilmiştir; bu olay, internal, hücresel otolitik enzimlerden bağımsız gibi görünmektedir. Sitoplazmik sızıntıya ayrıca, fentiklor ve triklosan dahil bisfenollerin de neden olduğu belirlenmiştir. Fentiklor ve triklosanın aynı zamanda *S. aureus* ve *E. coli*'nin metabolik aktivitesini de etkilediği bildirilmiştir; bu etki, hücre membranı aktivitesinin bozulması, protonlara karşı geçirgenliğin artması ve sonuçta proton devinim kuvvetinin kaybı ve oksidatif fosforilasyonun kesilmesi ile ortaya çıkmıştır. Benzer etkiler, klorokresol dahil diğer fenoliklerle de gözlenmiştir. Aktif olarak çoğalan bakteri kültürleri daha duyarlı gibi görünmektedir; bu durum, özgün hedefin (veya duyarlılığın) hücre bölünmesi ve ayrılması sırasında olduğunu ifade edebilir.

Son zamanlarda, triklosan ve heksaklorofen gibi benzer bisfenollerin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu biyosidlerin düşük konsantrasyonları ile yapılan çalışmalar, lipid biyosentezi de dahil olmak üzere, önemli metabolik süreçlerle özgül bir etkileşim ve bozulma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda, lipid biyosentezine katılan enzimlerle özgül etkileşimler olduğu saptanmıştır; özellikle triklosan, bir yağ asidi sentezi enzimi olan enoil redüktaz ve kofaktörü NAD⁺ ile kompleks oluşturarak konformasyonel değişikliğe ve kompleksin çökmesine neden olmaktadır. Triklosanın ayrıca, diğer enzimlerin aktivitesini de inhibe ettiği ve fosfolipid membranın içine katılarak, bakteri ve mantarların yapı ve işlevlerini bozduğu gösterilmiştir. Bisfenollerin etki mekanizması kısım 3.15'de ayrıca ele alınmıştır. Daha yüksek konsantrasyonlarda, fenollerin hücre duvarı (örn. lipid hasarı), hücre membranı ve sitoplazmik bileşenler üzerinde birçok etkisi vardır. Bunlar arasında, geri dönüşsüz hücresel hasara yol açan sitoplazmik bileşenlerin koagülasyonu da yer alır.

Diğer mikroorganizmalara karşı etki mekanizması daha az çalışılmıştır. Fenolikler, antifungal ve antiviral özelliklere sahiptir. Bakteriyele etkilerine benzer olarak, antifungal etkileri de, hücre içi bileşenlerin dışarı sızmasıyla sonuçlanan plazma membranı hasarını ve bakteriler için tanımlanan diğer etkileri içerir. Virüsler üzerindeki özgül etkileri hakkında fazla bilgi yoktur. Bakteriyofajlarla yapılan bazı çalışmalar, faj DNA'sında belirli bir etkinin çok az ya da hiç olmadığını, ancak kapsid proteinleri üzerinde bazı etkileri olduğunu göstermiştir. Zarflı virüsler, muhtemelen yüzey proteinleri üzerindeki koagülatif etkiler ve membran hasarı nedeniyle daha duyarlıdır.

3.15 ANTİSEPTİK FENOLİKLER

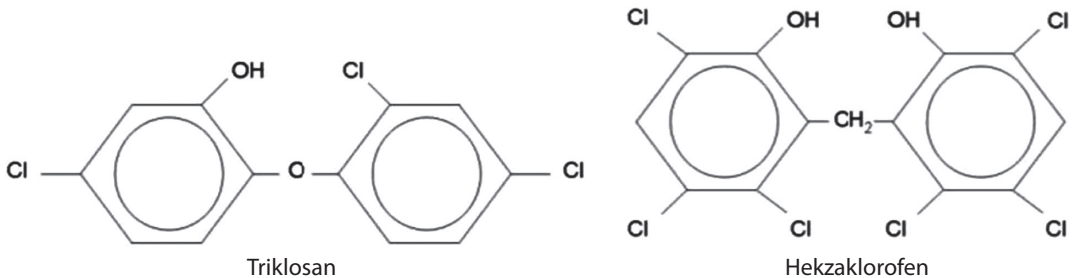


3.15.1 Çeşitleri

Bu kısımda, etkili antiseptikler olarak yaygın şekilde kullanılan çeşitli fenolikler (bölüm 3.14), tartışılmıştır. Bunlar bisfenoller, halo-fenoller ve organik asit olan salisilik asit olarak alt gruplara ayrılabilirler.

Bisfenoller, birbirine köprülerle bağlanmış iki fenolik grubun hidroksi-halojenlenmiş türevleridir (Şekil 3.28). Bir fenolün bir aldehit veya bir keton ile yoğunlaşmasından oluşurlar.

Bisfenoller, genel olarak bakterilere (özellikle gram-pozitif vejetatif bakteriler) ve mantarlara karşı geniş spektrumlu etki gösterir, ancak *P. aeruginosa* ve küflere karşı çok az aktiviteye sahiptir ve bakteri sporlarına karşı sporostatiktir. Gram-negatif bakteriler ve mantarlara karşı aktiviteleri, formülasyon etkileri ile dramatik bir şekilde geliştirilebilir. Bu gruptaki triklosan (2,4,4' trikloro-2' hidroksidifenil eter; Irgasan DP 300) ve heksaklorofen (hexachlorophane; 2-2'-dihidroksi-3,5,6, 3',5',6'-heksakloro-difenil metan) en sık kullanılan biyosidlerdir.



ŞEKİL 3.28 Tipik bisfenolik yapılar.