

Antiseptik Solüsyonlar



PROF. DR. SERHAN SAKARYA

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ A.D

Kronik yaralar



Normal iyileşme süreci bozulmuştur



Gecikmiş iyileşme, mikroorganizma için iyi bir niştir



Mikroorganizmanın yaşamı için uygun olmayan ortam



Biyofilm gelişimi



Biyofilm altındaki mikroorganizmanın bağışık sistem ve Antibiyotik etkisinden kaçarak yaşamını sürdürebilme

Tedavi



- Debridman
 - Cerrahi
 - Mekanik
 - Otolitik
 - Enzimatik
 - Biyolojik (Maggot)
- Antibiyoterapi
 - Sistemik ?
 - Lokal
- Negatif basınçlı yara tedavisi
- Flep/Greft cerrahisi



Topikal Antimikrobia Ajanlar

Neden topikal tedavi?



- Mikroorganizma varlığının kesin tanımlanma sorunu
 - Enfeksiyon ↔ Kolonizasyon
 - Sistemik kullanım sonrası kronik yara bölgesinde etkin antimikrobiyal varlığı
 - ✦ Vasküler problemler
 - ✦ Enfekte dokuya antimikrobiyal penetrasyonu
 - Toksisite
 - Etkinlik süresi
 - Direnç gelişimi
 - Biyofilm üzerine etkinlik



Avantajları

- Enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyon
- Az tüketim, toksisite, yan etki ve maliyet
- Direnç gelişiminin azaltılması
- Yara bölgesine direkt ve kolay uygulama
- Hasta mobilizasyonu

Dezavantajları

- Zayıf doku penetrasyonu
- Lokal hipersensitivite
- Lokal cilt florasında değişim
- Doz ayarlamada güçlük
- Sık uygulama gereksinimi
- Kontaminasyon riski
- Geniş yaralarda sistemik etki.

Formları



- Topikal antimikrobiale ajanlar
 - Antibiotikler
 - Antiseptikler
- Formları
 - **Merhem**
 - Kalıcıdır
 - Kolay kapatır (%5-%10 genişlik)
 - Kuru lezyonlar için uygundur
 - **Krem**
 - Az kalıcıdır
 - Kolay uygulanır
 - Nemli yaralarda kullanılabilir
 - Suyla yıkanabilir
 - **Solusyon**
 - Her noktaya kolayca ulaşabilir

Yara
örtüleri;
Alginatlar,
Köpükler,
Süngerler

Antibiyotikler



- 
- Bacitracin
 - Polymixin B
 - Clindamycin
 - Metronidazole
 - Mupirocin
 - Mafenide acetate
 - Nitrofurazone

- Neomycin
- Gentamicin
- Retapamulin
- Fucidic acid
- Sulfacetamide

Gram pozitif etkinlik



- Mupirocin 2 % (enterococci hariç)
- Retapamulin 1% (anti-anaerobik etkinlik)
- Fucidic acid 2%
- Bacitracin

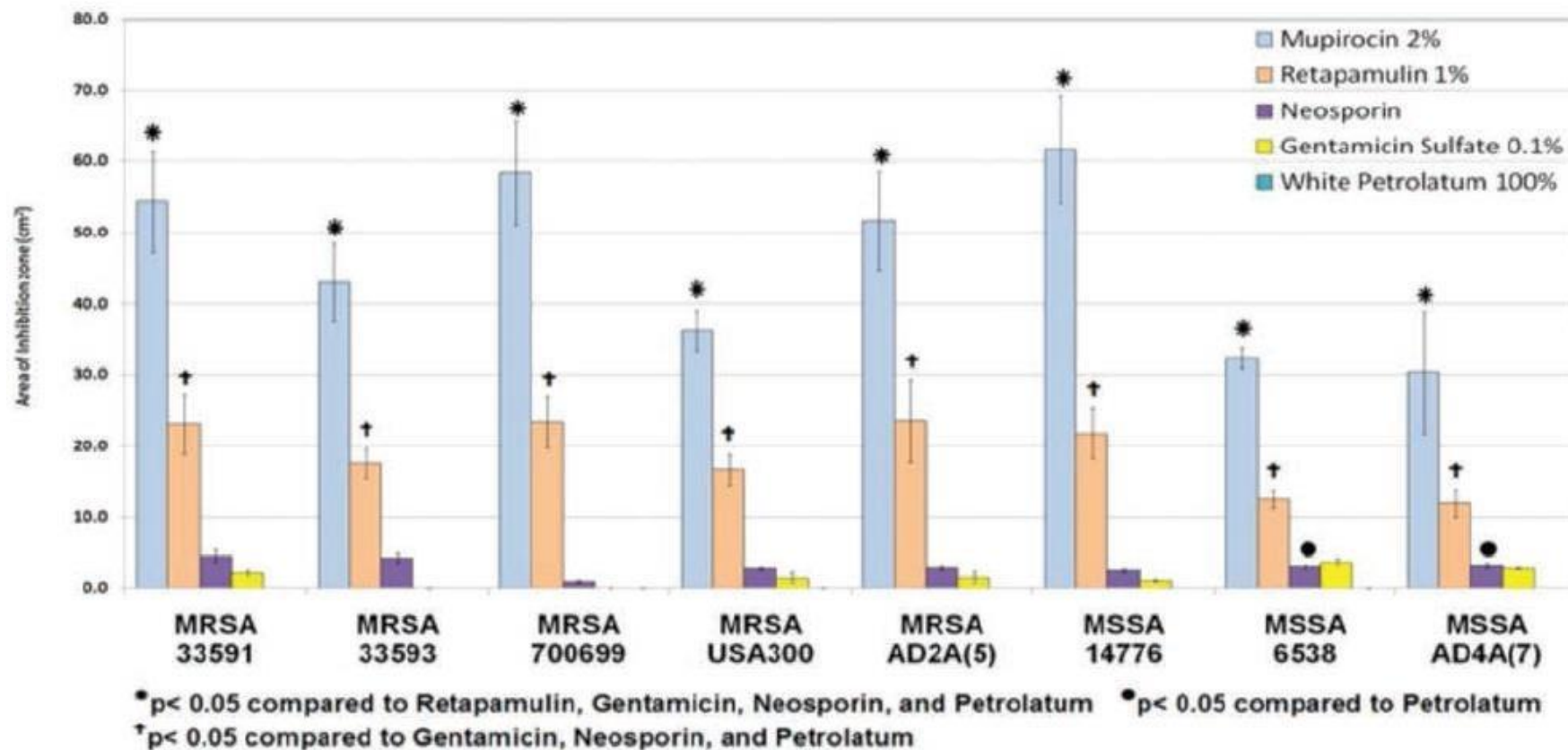


Figure 1. Staphylococcus aureus area of Inhibition zone (cm²) with different antibiotics.

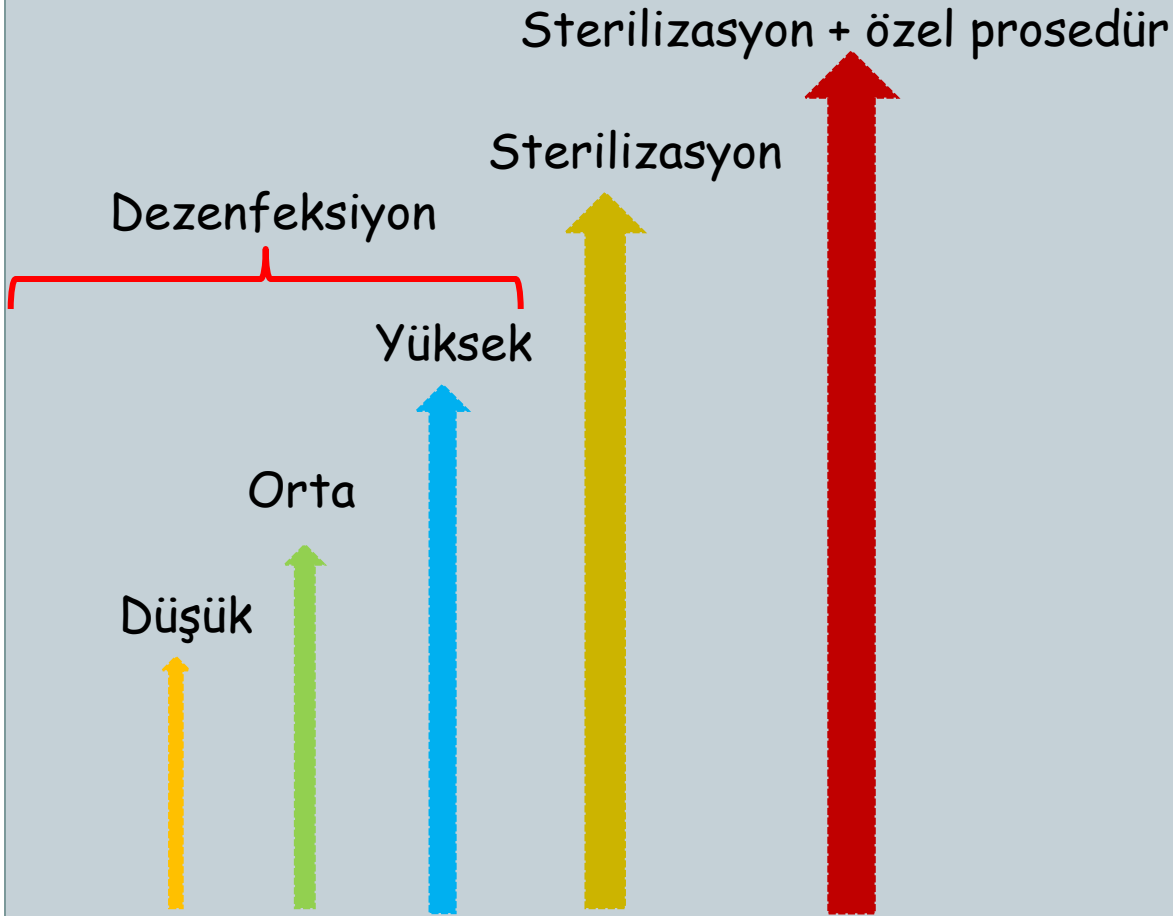
Gram negatif etkinlik



- Neomycin, gentamicin ve polymixin
- Thiocilline (Neomycin+bacitracin)
- Terramycine (Tetrasiklin+Polymixin)

Antiseptikler





- Prion
- Bakteri sporları
- Protozoa kisti
- Mikobakteriler
- Zarfsız virüsler
- Mantarlar
- Vejetatif bakteriler
- Zarflı virüsler

Antibiotikler ile farkı



- Birçok mikroorganizmaya etkin
- Aktivitede birden fazla mekanizmayla etkin
- Geniş Spektrum
- Hızlı ve kalıcı bakterisidal etkinlik
- Debride edici etkinlik
- Açık doku üzerine çoğunlukla toksik

Sınıflandırma

Etki mekanizmalarına göre



1. Proteinleri denatüre edenler,
 - Fenoller, iodin, alkol, aldehydler ve metaller
2. Hücrede ozmatik harabiyet oluşturanlar;
 - Katyonik deterjanlar (plazma membran permeabilitesini arttırarak).
3. Spesifik metabolit kaskadlarla ilişkiye girenler;
 - Kuarterner amonyum bileşenleri, okside edici maddeler, formaldehid, etilen oksit.

Kimyasal yapılarına göre



I. İnorganik yapılar

1. Halojenler:

- İyot bileşikleri
- Klor bileşikleri
- Klorhekzidin
- Flor bileşikleri
- Brom bileşikleri

2. Oksidanlar:

- Hidrojen peroksit
- Potasyum permanganat

3. Asit ve alkaliler:

- Asetik asit
- Borik asid
- Salisilik acid

4. Metalik tuzlar:

- Gümüş
- Bakır
- Çinko

II. Organik yapılar

1. Aldehitler:

- Formaldehit
- Glutaraldehit

2. Alkol

3. Amonyom bileşenleri

- Kuarterner amonyum bileşenleri

4. Fenol bileşikleri:

- Fenol (Fenolum purum, Karbolik acid)
- Cresol (Tricresolum)
- Resorsinolcinol
- Timol
- Benzilbenzoat

5. Boyalar:

- Metilen Mavisi
- Brilliant yeşili
- Etakridin laktat

6. Deterjanlar:

7. Petrol ürünleri:

- Tar
- Resini

8. Nitrofuran Bileşikleri:

- Nitrofurason (Furacilinum)

9. Doğal ürünler:

- Bitkilerden
 - Chlorophylliptum
 - Novoimaninum
- Bal

Halojenler

İyotlar



- Etki mekanizması: Hızlıca hücre duvarını geçerek protein ve nükleik asit yapıları ve sentezini bozarlar
- Sporosid dahil geniş spektrumludur,(Sporosidal etki için uzun süre temas gerekir)
- İyodun toksik etkisini azaltmak için farklı formülasyonlar ile kullanılmaktadır
 - Povidon iodine
 - Geniş spektrumludur
 - Etki 10. dk da başlar,
 - Kalıcı değildir
 - Sitotoksik olarak kabul edilmektedir
 - Kan ve doku ile inaktivasyon olmaktadır
 - Zayıf anti biofilm etkinlik



- Cadexomer iodine (Modifiye nişasta kombinasyonu)
 - Yavaş salındığı için etkinlik devamlıdır
 - Zayıf antibiofilm etkinlik
 - Non-toksik
 - Yara iyileşmesi;
 - Epidermal rejenerasyon ve epitelizasyonu arttırır
 - Granülasyon oluşum, neovaskülarizasyon ve yara kontraksiyonunun üzerine etkin değildir
 - İyi bir yara örtüsü;
 - Anti bakteriyel
 - Yara iyileşimini arttırma
 - Ağrıyı azaltma
 - Püs ve eksudanın ortamdan uzaklaştırılması

Klor ve klor bileşikleri



- **Etki Mekanizması:** Moleküllerin atomlarının oksidasyonu ve klorizasyonu sonucunda yaşamsal birçok kaskadı durdurarak.
- Oksidasyon derecelerine ve yapısal özelliklerine göre prionlardan mikroorganizmalara kadar etkili olabilirler.
- Geniş etki spektrumu gösterirler. Yüksek yoğunlukta sporisittirler.
- Yoğunluk ve temas süresine göre dezenfektan veya antiseptik olarak kullanılabilir.
- Etki süreleri hızlı fakat kalıcı değildir.



Klor gazı; basınçlı kaplarda sıvı halde muhafaza edilerek sıvıların dezenfeksiyonunda kullanılır.

Hipokloritler; yaygın kullanılan klor bileşikleridir.

- sodyum hipoklorit (NaOCl) çamaşır suyu adıyla (genellikle %6 yoğunlukta sodyum hipoklorit) bilinmektedir.

Klor dioksit (ClO_2); İçme sularının dezenfeksiyonunda kötü koku ve tat oluşturmaması nedeniyle tercih edilir.

Hipokloröz asit;

- Oksitleyici etkisi en güçlü klor bileşiğidir.
- Tüm mikroorganizmalar ve tüm türleri ile Prionlara bile etkili güçlü bir ajandır.

Doza bağımlı etki



- < 5 ppm vejetatif bakterileri
- 100 ppm 1 s içinde mantarların vejetatif formlarını
- 200-500 ppm virüslerin inaktivasyonu
- 500 ppm mantar sporlarını
- 5000 ppm bakteri sporlarını
- 1000-10,000 ppm *M. Tuberculosis*
- Tür ve doza bağlı olarak antibiyofilm etkinlik
- Yara iyileşmesi;
 - Keratinosit ve fibroblast aktivasyonu

Klorheksidin glukonat



- Katyonik bir biguanit türevidir.
- Etki mekanizması;
 - Mikroorganizmaların zarlarını parçalayarak
 - proteinleri pıhtılaştırarak etki eder.
- Etki alanı;
 - Gram pozitif bakterilere daha etkilidir.
 - Mikobakterilere ve sporlara etkinliği zayıftır.
 - Zarflı virüsleri (hepadno, HSV, HIV, CMV, RSV, influenza virüs) hızla etkilediği halde zarfsız virüsler (adeno, polio, parvo, papilloma, rotav, enterovirüs) direnç gösterebilmektedir.
- Cilt ve mukoza kullanımı için güvenli
- Toksisite doza bağımlı
- Preoperatif cilt temizliğinde kullanılabilir
- Uzun süreli etkinlik (6saat)
- Zayıf biyofilm etkinlik
- Açık yarada doza bağımlı yara iyileşmesi üzerine etkinlik. (FDA tarafından düşük dozların yara irigasyonunda kullanılması onaylanmıştır)

Oksidanlar

Hidrojen peroksit



- **Etki mekanizması:** Yıkıcı hidroksil serbest radikaller üreterek membran lipidleri, DNA ve diğer esensiyel hücre yapılarına zarar verir.
- Gram pozitif ve negatif bakteriye, mantara, virüse ve spora etkindir
- %3-6 konsantrasyonlarda kullanılabilmektedir.
- Katalazın aktivitesi üzerine etkinliği nedeniyle katalaz üreten bakterilerde aktivite düşmektedir=Bakteri yükünü azaltmada yetersiz
- Biyofilim;
 - Etkisiz
 - Oluşumunu arttırabilmekte (endojen)



- İnsan ve hayvan çalışmalarında yara iyileşmesi üzerine negatif etkisi görülmemiştir(yeni epitelize olan yarada kullanılmamamsı tavsiye edilmekte)
- Göz ve mukozalarda yakıcıdır
- Derin yaralarda kullanıldığında embolizm riski vardır
- Kimyasal debritman ajanı olarak kullanılabilir (en etkin özelliği)

Asit ve alkaliler

Asetik asit



- Hücre membran fonksiyonlarını bozarak etki eder.
- %0.25-1 lik dilüsyonlarda yaralarda Gram pozitif, negatif bakteriler ve mantarlar için etkindir.
- Kullanış şekline ve konsantrasyonuna göre bakteriyel etkinlik değişkendir,
- Anti biofilim etkinlik gösterilmiştir.
- *In vitro* çalışmalarda sitotoksik olduğu gösterilmişse de yapılan *in vivo* çalışmalarla konfirme edilememiştir.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of 1% acetic acid in the treatment of chronic wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa*: prospective randomised controlled clinical trial

VL Madhusudhan

Department of Plastic Surgery, Christian Medical College, Vellore, India

Int. Wound J 2016 Dec;13(6):1129-1136

Antibiofilm Properties of Acetic Acid

Thomas Bjarnsholt,^{1,2,*} Morten Alhede,^{1,2} Peter Østrup Jensen,² Anne K. Nielsen,¹ Helle Krogh Johansen,^{1,3} Preben Homøe,⁴ Niels Høiby,^{1,2} Michael Givskov,^{1,5} and Klaus Kirketerp-Møller⁶

¹Department of International Health, Immunology, and Microbiology, Faculty of Health Sciences, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

²Department of Clinical Microbiology, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark.

³Novo Nordisk Foundation Centre for Biosustainability, Technical University of Denmark, Hørsholm, Denmark.

⁴Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Køge University Hospital, Køge, Denmark.

⁵Singapore Centre on Environmental Life Sciences Engineering, School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore.

⁶Department of Orthopaedic Surgery, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark.

ADVANCES IN WOUND CARE, 2014, 4 (7), 363-372

Borik asit



- **Etki mekanizması:** Ortamın pH ını düşürerek mikroorganizma protoplazmasındaki proteinleri denatüre eder.
- İnsan cilt ve mukus membranları çözülmeyen albüminden zengin olmaları nedeniyle herhangi bir etkisi olmayacağından mukoza ve açık yaralarda kullanılabilir.
- Uzun süre kullanım sonucu ciltten geçebildiği için renal fonksiyonların bozulması ile karakterize kronik zehirlenme olabilir.

Metalik tuzlar

Gümüş bileşikleri



- **Etki Mekanizması:** Mikroorganizmaların protein ve enzimlerinin sülfhidril, karboksil ve amino gruplarını bloke ederek denatüre ederek.
- Sulfodiazin ve nitrat formları yarada kullanılmaktadır
- Metalik, iyonik ve nanokristal yapı
- Geniş bakterisidal spektrum (MRSA, VRE, ESBL)
- Biofilm üzerine etkin
- Hızlı inaktivasyon
- Nadiren direnç



- Yara iyileşmesinde
 - inflamatuvar ve granulasyon fazını hızlandırıp,
 - neovaskülarizasyonu arttırır
 - yara iyileşmesi üzerinde çelişkili bulgular var
 - ✦ Dokudaki tiol enzimlerinin inhibisyonu ile sitotoksik etki
- Nadir yan etki

Alkoller



- **Etki mekanizması:** Proteinleri pıhtılaştırıp ve lipitleri eriterek gösterir. (Protein denatürasyonu bir miktar su gerektirdiğinden mutlak alkolün (%100) antimikrobik etkisi zayıftır).
- Geniş etki spektrumlu, ancak **sporlara** etkisizdirler.
- %60-90 yoğunlukta (optimal %70) etkili olup %50'nin altında aktivitesini kaybeder.
- Hızlı etki gösterirler (1-3 dk).
- Hızla buharlaştıkları için kalıcı etkileri yoktur.
- Uygulandıkları yüzeylerde hiçbir artık bırakmazlar.
- **Açık yara ve mukoza üzerine uygulanmaz**
- Alkollerin penetrasyon gücü zayıftır, kir ve organik maddeler etkinliği ortadan kaldırır.
- **Fiksatif özelliği organik kirleri yüzeylere yapıştırırlar.** Bu nedenle ancak temiz şartlarda kullanılmalıdırlar.



Etanol

- %60-95 → bakterisit ,
- %70 → virusit ve mikobakterisit
- Diğer maddelerle uyumludur.
 - Klorhekzidin ve iyot gibi maddeler ile birlikte daha etkili preparatlar elde edilir.

İsopropanol

- Virüs ve bakterilere etanolden daha az etkilidir.
- %70 ve daha az konsantrasyondaki çözeltisi derinin antisepsisinde etanole alternatif olarak kullanılabilir.



- Benzil alkol
- Klorbutanol
- Feniletanol
- Fenoksietanol
- Bronopol

Koruyucu olarak kullanılır

Amonyum Bileşenleri

Kuarterner amonyum bileşenleri



- Etki mekanizmaları:
 - Enerji üreten enzimlerin işlevlerini bozarak
 - Esensiyal hücre proteinlerini denatüre ederek
 - Hücre membranını bozarak
- Bunlar;
 - Setrimid,
 - Setilpiridyum klorid ve
 - Benzatonyum klorid (zefiran)
- Bakteriyostatik ve fungustatik özelliktedir.
 - Gram-pozitif bakteriler üzerine daha fazla etkilidir.
 - Gram-negatif bakteriler, Mikobakteriler ve funguslar üzerine daha az etkilidir,
 - Lipofilik virüsler üzerine daha iyi bir aktivitesi vardır.
 - Sporlar üzerine etkilidir.
- Organik maddelerden olumsuz etkilenir ve anyonik deterjanlarla uyumsuzdur.
- Genellikle iyi tolere edilir.

Fenol bileşikleri

Triklosan



- Etki mekanizması: Taşıyıcı protein redüktazları ile mikroorganizma yağ asitlerini inhibe ederler.
- Gram-pozitif bakteriler (MRSA dahil) üzerine etkilidir,
- Gram-negatif bakteri, bakteri sporları, mikobakteriler ve virüslere karşı düşük aktivite gösterir.
- Direnç gelişimi olmuştur.
- El antisepsisinde kullanılır (%0.2-2'lik solüsyonları)
- Deriden absorbe olur,
- Organik materyalden etkilenir ve inaktive olur.

Hekzaklorofen



- Etki mekanizması: Membran ile ilişkili elektron transport zincirini bozarak;
 - Hücre içi sızıntı
 - Protoplast lizisi
 - Solunum inhibisyonu yaparak mikroorganizmaları öldürür
- Genel olarak bakteriyostatik etkinliğe sahiptir.
 - Gram-pozitif bakteriler üzerine çok etkilidir,
 - Gram-negatif mikroorganizmalara, funguslara ve mikobakterilere karşı daha az etkindir.
- Aktivitesi yavaştır.
- Toksik yan etkileri nedeniyle su içerisinde %3'lük dilüsyonları kullanılmaktadır.
- Bütünlüğü bozulmuş deri, mukoz membranlar ve vücut banyoları için kullanılmamalıdır.
- Nörotoksik (vakuoler dejenerasyon) bir ajandır= doku penetrasyonu çocuklarda daha fazla.

Paraklorometaksilenol



- %0.5-3.75 konsantrasyonlarında solüsyonlar şeklinde kullanılır
- Etkinlik;
 - Gram-pozitif bakterilere güçlü etkinlik
 - Gram-negatif bakterilere, mikobakteriler ve bazı virüslere de daha az olmakla birlikte etkilidir (EDTA ilavesi bu etkinliği artırır)
- Deride irritanıdır.
- Alkali pH'larda etkinliği artar.
- Antimikrobiyal aktivitesi organik maddelerden çok az etkilenir, ancak noniyonik sürfaktanlar ile nötralize edilir.

Diğer

Octenidine



- Etkinliği klorhekzidine benzer, onun gibi kalıcı aktivite gösterir.
- Tahriş edici etkisi daha fazladır



Mukozalarda kullanılmaz

Pexiganan



- Etki Mekanizması; Hücre membran elektrik aktivitesini, bozarak membranolitik aktivite
- Antimikrobal peptid
- Geniş spektrumlu ve hızlı bakterisidal etkinlik
- Nadiren direnç
- Yara iyileşmesini arttırmaktadır

Topical versus Systemic Antimicrobial Therapy for Treating Mildly Infected Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled, Double-Blinded, Multicenter Trial of Pexiganan Cream

Benjamin A. Lipsky,^{1,2} Kenneth J. Holroyd,³ and Michael Zasloff⁴

¹Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and ²University of Washington School of Medicine, Seattle; ³Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; and ⁴Georgetown University School of Medicine, Washington, DC

	Pexiganan	Ofloxacin
Klinik iyileşme	85 %	90 %
Mikrobal eradikasyon	42 %	47 %
Kötüleşme	2 %	4 %
Amputasyon	2 %	3 %

Bal (Medical grade) =manuka



- Sporlu bakteri içerebilir
- Geniş spektrumlu (ozmotik etki)
 - MRSA ve VRE
- Cilt kolonizasyonunu azaltır
- Yara iyileşmesini hızlandırır
- Çok düşük yan etki

	Gram (+)	Gram (-)	Mikobak.	Mantar	Virus	Spor
Alkol	+++	+++	+	+	+	-
Asetik asit	++	++	-	++	-	-
Klorheksidin	+++	+	-	?	±	-
Octenidin	+++	+	-	?	+	-
Kuarter Am. Bil.	+++	+++	-	?	±	-
İyodoforlar	+++	+++	+	++	+	+
Trikloran	+++	++	±	-	±	-
Klor Bileşikleri (hipokloröz asit)	+++	+++	+++	+++	+++	++
Hexachlorphen	+	-	-	-	-	-
Hidrojen peroksit	+++	++	+	+	±	+

	Antimiktobiyal etkinlik				Yara iyileşme etkinliği	
	Hız	Spektrum	Kalıcı etkinlik	Biyofilm	Arttırma	Sitotoksite
Asetik asit	+	++	+	++	?	+ (DB)
Klorheksidin	+	+++	++	+	-	++ (DB)
Povidon iodin	+	+++	+	+	-	++
Cadexomer iodin	+	+++	++++	+/-	+	-
Hidrojen peroksit	++	+++	+	-	+	+
Gümüş bileşikleri	+	+++	++	+	?	-
Pexiganan	++	++	+	?	+	-
Bal	+	++	++	+	++	-
Klor Bileşikleri (Hipokloröz asit)	+++	++++	-	+++	+++	-

A close-up photograph of a pond. The water is dark, and several large, green lily pads are floating on the surface. Some lily pads have brown spots or damage. In the center, a small, white flower bud is visible, partially open, with a pinkish-red stem. The text "Teşekkür ederim" is overlaid in yellow, bold, sans-serif font across the middle of the image.

Teşekkür ederim