



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة تشرين

كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

مراقبة وتقييم الفعالية المطهرة لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية

دراسة أعدت لنيل درجة الماجستير في اختصاص تصميم ومراقبة الدواء

إعداد

نداء أنيس موسى

بإشراف

د. فاتن سليمان

د. يوسف زريق

اللاذقية

2016-2015

قدمت هذه الدراسة استكمالاً لمتطلبات نيل درجة الماجستير في تصميم ومراقبة الدواء في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

This thesis has been submitted as a partial fulfillment of requirement for the degree of master in Drug Design and Control at Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department – Faculty of pharmacy – Tishreen University.

المرشحة

نداء أنيس موسى



-تصريح-

أصّرُح بأن هذا البحث "مراقبة وتقييم الفعالية المطهرة لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية " لم يسبق أن قبل للحصول على شهادة، ولا هو مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أخرى.

المرشحة

نداء أنيس موسى



تاريخ: 30/3/2016

-Declaration-

I declare that this work "Control and evaluation of the antiseptic activity of common povidone-iodine solutions in the market " has not been submitted, nor being submitted concurrently for any another degree.

Candidate

Nidaa Anis Moussa



Date: 30/3/2016


- شهادة -

نشهد بأن البحث في هذه الأطروحة " مراقبة وتقييم الفعالية المطهرة لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية" هو نتيجة لدراسة أجرتها طالبة الدراسات العليا (نداء أنيس موسى)، لصالح قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، لنيل درجة الماجستير اختصاص تصميم ومراقبة الدواء بإشراف


الدكتورة فاتن سليمان (مدرسة باختصاص الكيمياء الصيدلانية في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية).

الدكتور يوسف زريق (مدرس باختصاص الأحياء الدقيقة/الفيروسات في قسم الطب المخبري).
إن البحث لم يقدم سابقاً، وهو غير مقدم حالياً للحصول على أية شهادة أو درجة علمية أخرى، كما أن الرجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.


الدكتور المشرف الرئيسي


د. فاتن سليمان

الدكتور المشرف المشارك


د. يوسف زريق

المرشحة


نداء أنيس موسى

نوقشت هذه الدراسة بتاريخ 2016 / 3 / 30 وأجيزت

لجنة الحكم:

الأستاذة الدكتورة منى مرعي

أستاذة في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة فاتن سليمان

مدرسة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة هلا بركات

مدرسة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين

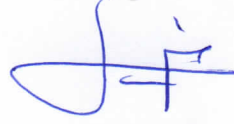


بعد الاطلاع والقيام بالتصويبات المطلوبة:

لجنة الحكم:

الأستاذة الدكتورة منى مرعي

أستاذة في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة فاتن سليمان

مدرسة في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



الدكتورة هلا بركات

مدرسة في قسم الكيمياء والصيدلة والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين



كلمة شكر

أتوجّه بالشكر لإدارة جامعة تشرين على عملها المستمر لتطوير البحث العلمي وتقديمها كل الدعم لذلك

وأقدم جزيل الشكر والامتنان لإدارة كلية الصيدلة والسادة أعضاء الهيئة التدريسية على سعيهم الدائم لرفع السوية العلمية للطلاب في جميع المراحل الدراسية

وأخص بالذكر السيدة الدكتورة فاتن سليمان والسيد الدكتور يوسف زريق على تفضلهما بالإشراف على هذا البحث وتقديمهما كل الدعم والتوجيه لإنجازه

كما أشكر السادة أعضاء لجنة الحكم على الجهود المبذولة في قراءة الأطروحة وتصويبها

ختاماً، أتقدم بالشكر لكل من كان عوناً وداعماً لي خلال سنوات التحصيل العلمي أهلي والأصدقاء

المرشحة

نداء أنيس موسى

فهرس المحتويات

الموضوع	الصفحة
جدول الرموز.....	v.....
جدول الاختصارات.....	vi.....
جدول الأشكال.....	vii.....
جدول الجداول.....	viii.....
جدول المخططات.....	ix.....
الملخص.....	x.....
الدراسة النظرية	
الفصل الأول	
مقدمة عامة عن المطهرات.....	2.....
1.1. مقدمة وتعريف.....	2.....
2.1. تصنيف المطهرات حسب الفعالية.....	4.....
1.2.1. المعقمات أو المطهرات ذات القدرة العالية.....	4.....
2.2.1. المطهرات ذات الدرجة المتوسطة.....	5.....
3.2.1. المطهرات ذات الدرجة المنخفضة.....	5.....
3.1. تصنيف المطهرات كيميائياً.....	5.....
1.3.1. العوامل المحررة للكلور (Chlorine-releasing Agents, CRAs).....	6.....
2.3.1. مركبات اليود (Iodine Compounds).....	8.....
الفصل الثاني	
مركبات اليود (Iodine Compounds).....	9.....
1.2. مقدمة عامة في كيمياء اليود.....	9.....
2.2. آلية عمل اليود.....	11.....
3.2. التطور التاريخي للمطهرات اليودية.....	12.....
1.3.2. فعالية البوفيدون اليودي القاتلة للأحياء الدقيقة.....	15.....
1.1.3.2. طيف تأثير البوفيدون اليودي.....	15.....
2.1.3.2. سرعة التأثير المطهر.....	16.....
2.3.2. كيمياء البوفيدون اليودي.....	17.....
1.2.3.2. مقدمة وتعريف.....	17.....

17.....	2.2.3.2. سلوك معقد البوفيدون اليودي في محاليله المائية.....
18.....	3.3.2. العوامل المؤثرة على فعالية البوفيدون اليودي.....
18.....	1.3.3.2. الملوثات العضوية واللاعضوية.....
19.....	2.3.3.2. العوامل الفيزيائية والكيميائية.....
19.....	▪ تأثير الحرارة.....
19.....	▪ تأثير درجة الـ pH.....
20.....	3.3.3.2. تركيز المطهر ومدة التعرض.....
23.....	4.3.2. مراقبة البوفيدون اليودي.....
23.....	1.4.3.2. مراقبة محتوى اليود الحر.....
23.....	1.1.4.3.2. استحصال اليود الحر من محاليل البوفيدون اليودي.....
23.....	• اختبار التحال (Dialysis).....
24.....	• اختبار الاستخلاص (Extraction).....
24.....	2.4.3.2. مراقبة درجة pH البوفيدون اليودي.....
24.....	3.4.3.2. مراقبة فعالية البوفيدون اليودي المضادة للجراثيم في الزجاج (<i>in vitro</i>).....
25.....	1.3.4.3.2. طريقة معامل الفينول (PC) Phenol coefficient.....
25.....	2.3.4.3.2. طريقة أطباق الآغار Agar-plat method.....
25.....	3.3.4.3.2. طريقة التمديد بالأنبوب Tube-dilution method.....
الفصل الثالث	
27.....	1.3. أهمية البحث.....
27.....	2.3. أهداف البحث.....
الدراسة العملية	
الفصل الرابع	
30.....	أولاً: المواد والأجهزة والطرانق.....
30.....	1.4. المواد والأجهزة المستخدمة.....
30.....	1.1.4. الأجهزة والأدوات.....
31.....	2.1.4. المواد المستخدمة.....
32.....	2.4. العينات المدروسة.....
32.....	3.4. المحاليل والأوساط الزرعية.....
35.....	4.4. الطرانق.....
35.....	1.4.4. تحضير السلسلة العيارية لليود.....

- 2.4.4. تحضير سلسلة التمديدات لمحلول البوفيدون اليودي 10%.....35
- 3.4.4. قياس درجة حموضة محاليل البوفيدون اليودي 10% والمحاليل الممددة.....35
- 4.4.4. تحديد محتوى اليود الحر.....35
- 5.4.4. اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج.....37
- 1.5.4.4. تحضير المعلق الجرثومي.....37
- 2.5.4.4. اختبار الفعالية القاتلة بطريقة أطباق الآغار (Agar-plate method).....37
- طريقة الانتشار في الآبار (Well diffusion method).....37
- طريقة الانتشار في الأقراص (Disc diffusion method).....37
- 3.5.4.4. اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب (Tube-dilution method).....38
- 5.4. التحليل الإحصائي.....38

الفصل الرابع

ثانياً: النتائج والمناقشة.....40

- 6.4. قياس درجة pH المحاليل.....40
- 1.6.4. قياس درجة pH محلول PVP-I الأصلي (10%).....40
- 2.6.4. قياس درجة pH المحاليل الممددة.....41
- 7.4. تحديد محتوى اليود الحر.....43
- 1.7.4. تحديد محتوى اليود الحر في محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%).....44
- 2.7.4. تحديد محتوى اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي الممددة.....45
- 8.4. اختبارات الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج.....47
- 1.8.4. اختبار الفعالية القاتلة بطريقة أطباق الآغار (Agar-plate method).....48
- 1.1.8.4. طريقة الانتشار في الآبار (Well diffusion method).....48
- 2.1.8.4. طريقة الانتشار في الأقراص (Disc diffusion method).....48
- نتائج اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص للمحلول الأصلي (10%).....49
- نتائج اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص للمحاليل الممددة.....50
- 2.8.4. اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب (Tube-dilution method).....52
- 1.2.8.4. نتائج اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب للمحلول الأصلي (10%).....53
- 2.2.8.4. نتائج اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب للمحلول الممدد (1/5).....54

الفصل الخامس

56.....	الاستنتاجات والتوصيات
56.....	1.5. الاستنتاجات
57.....	2.5. التوصيات
58.....	المراجع
64.....	الملحقات
64.....	الملحق (1)
65.....	الملحق (2)
66.....	الملحق (3)
68.....	الملخص باللغة الإنكليزية

جدول الرموز

الاسم الكامل باللغة الانكليزية	الاسم الكامل	الرمز
Microgram	ميكرو غرام	μg
Liter	لتر	L
Molarity	المولارية	M
Milligram	ميلي غرام	mg
Millimeter	ميلي متر	mm
Nanometer	نانو متر	nm
	درجة حموضة الوسط	pH
Round per minute	دورة في الدقيقة	rpm
	نسبة مئوية حجمية / حجمية	% v/v
	نسبة مئوية وزنية / حجمية	% w/v
°C	درجة مئوية	°م
Second	ثانية	ثا
Minute	دقيقة	د
Centimeter	سنتي متر	سم
Gram	غرام	غ
Milliliter	ميلي لتر	مل
Liter	لتر	ل

جدول الاختصارات

الاختصار	الاسم الكامل	الاسم الكامل باللغة الانكليزية
CFU/mL	وحدة تشكيل المستعمرات/مل	Colony Forming Unit/ Milliliter
CRAs	العوامل المحررة للكلور	Chlorine-releasing Agents
HDPE	عديد الإيثيلين ذو الكثافة العالية	High density polyethylene
MRSA	العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NADCC	ثنائي كلورو إيزو سيانورات الصوديوم	Sodium dichloroisocyanurate
PC	معامل الفينول	Phenol coefficient
PVP-I	البوفيدون اليودي	Povidone-Iodine

جدول الأشكال

الصفحة	الشكل
	الشكل (1): (A) بعض مواقع تأثير المطهرات على الخلية الجرثومية، (B) صيغة حمض
4.....	Dipicolinic Acid
6.....	الشكل (2): صيغ بعض المطهرات من زمر مختلفة.....
7.....	الشكل (3): صيغ بعض المطهرات المحررة للكور.....
9.....	الشكل (4): (تصعد اليود؛ a) بالتسخين، (b) بدرجة حرارة الغرفة.....
10.....	الشكل (5): تفاعلات اليود المحتملة في محلوله المائي.....
11.....	الشكل (6): تفاعلات اليود في محلوله المائي عند درجات pH مختلفة.....
12.....	الشكل (7): تأثيرات اليود على الخلية الجرثومية.....
14.....	الشكل (8): (A) صيغة معقد (B·Cadexomer Iodine) صيغة إيبى كلورهدرين.....
14.....	الشكل (9): صيغة معقد البوفيدون اليودي.....
18.....	الشكل (10): بنية PVP-I حسب نوع اليود المعقد.....
21.....	الشكل (11): العلاقة بين تركيز محلول البوفيدون اليودي وتركيز اليود بصيغته المختلفة.....
	الشكل (12): العلاقة بين تركيز اليود غير المعقد والفعالية القاتلة بعد 15 ثانية من التعرض لمحلول
22.....	PVP-I بتراكيزه المختلفة.....
23.....	الشكل (13): رسم توضيحي يعبر عن خروج اليود الحر من المعقد وانتقاله بطريقة التحال.....
	الشكل (14): (A) سلسلة تمديدات محلول البوفيدون اليودي (10%، B) خلاصات اليود الهبتانية
36.....	العائدة للمحلول الأصلي وسلسلة تمديداته.....
48.....	الشكل (15): نتائج اختبار الانتشار في الآبار.....
49.....	الشكل (16): نتائج اختبار الانتشار في الأقراص.....
53.....	الشكل (17): اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب.....

جدول الجداول

الصفحة	العنوان
15.....	الجدول (1): الطيف القاتل لبعض المطهرات شائعة الاستعمال.
16.....	الجدول (2): زمن التماس اللازم لقتل بعض سلالات الجراثيم والفتور.
20.....	الجدول (3): تأثير درجة pH المحلول المائي لليود على النسبة المئوية لصيغته المختلفة.
30.....	الجدول (4): الأدوات المستخدمة في الدراسة.
31.....	الجدول (5): الأجهزة المستخدمة في الدراسة.
31.....	الجدول (6): المواد المستخدمة في الدراسة.
33.....	الجدول (7): تركيب وسط المرق المغذي.
34.....	الجدول (8): تركيب وسط موللر-هنتون آغار.
39.....	الجدول (9): جدول T ستيودنت (T- student).
40.....	الجدول (10): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).
42.....	الجدول (11): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي والممدد (1/5، 1/10) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).
44.....	الجدول (12): تركيز اليود الحر (mg/L) في محاليل البوفيدون اليودي (10%) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).
52.....	الجدول (13): أقطار هالات التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي (10%) والتمديد (1/5) تجاه نوعي الجراثيم المدروسة، معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري.
54.....	الجدول (14): نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I, 10% على نوعي الجراثيم المدروسة.
55.....	الجدول (15): نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I الممدد (1/5) على نوعي الجراثيم المدروسة.

جدول المخططات

الصفحة	العنوان
41	المخطط (1): قيم pH محاليل البوفيدون اليودي (10%) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
42	المخطط (2): قيم pH محاليل البوفيدون اليودي الممددة (1/5، 1/10)؛ معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
43	المخطط (3): السلسلة العيارية لليود.....
45	المخطط (4): تركيز اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي (10%) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
46	المخطط (5): تركيز اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي (10%) والمحاليل الممددة العائدة للشركات الأربع معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
47	المخطط (6): تركيز اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي (10%) والمحاليل الممددة معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
49	المخطط (7): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الأصلي تجاه <i>Escherichia coli</i> معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
51	المخطط (8): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي والممدد (1/5) تجاه <i>Escherichia coli</i> معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....
51	المخطط (9): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الأصلي والممدد (1/5) تجاه <i>Staphylococcus aureus</i> معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD).....

الملخص

يُعدّ اليود الحر (I_2) غير المعقد مع (PVP) الداخِل في تركيب مطهر البوفيدون اليودي المسؤول الرئيسي عن فعالية الأخير المطهرة، ومنه تأتي أهمية مراقبة محتواه من اليود الحر بهدف تقييم الفعالية المطهرة لمحاليل البوفيدون اليودي.

تم في هذه الدراسة مقارنة بعض محاليل البوفيدون اليودي المُنتجة محلياً فيما بينها من جهة ومع محلول مصنع من قبل إحدى الشركات الأجنبية ($Betadine^{\circledR}$) من جهة أخرى، حيث اعتُبر كمحلول مرجعي للمقارنة. شملت العينات التجارية محاليل (PVP-I, 10%) لثلاث شركات محلية (A, B, C) مع اختيار طبخة واحدة من كل شركة. شمل البحث مراقبة درجة الحموضة (pH)، محتوى اليود الحر، تقييم الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج من حيث شدة الفعالية وسرعة التأثير على النوعين الجرثوميين *Staphylococcus aureus*، *Escherichia coli* بالإضافة لدراسة تأثير عامل التمديد على المتغيرات السابقة.

تم تحديد محتوى اليود الحر بعد استخلاصه من محاليل البوفيدون اليودي بواسطة الهبتان، ثم قيست امتصاصية الخلاصة الهبتانية طيفياً عند طول موجة 520 نانومتر. تم تقييم شدة الفعالية المضادة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص، وسرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب.

احتوت المحاليل الأصلية للشركات المحلية تراكيز عالية من اليود الحر مع أفضلية للشركة (C); الأقرب للشركة الأجنبية ذات المحتوى الأعلى من اليود الحر. ترافق ارتفاع مستوى اليود الحر في المحاليل مع ازدياد في قطر التثبيط وسرعة التأثير. أظهرت الدراسة وجود اختلافات ذات دلالات إحصائية هامة ما بين الشركات المحلية حيث امتلكت الشركة (C) الفعالية الأفضل.

أبدت محاليل الشركات المحلية قيم pH ضمن المجال المثالي للفعالية والثباتية، حيث توزعت حول الحد الأدنى لذلك المجال مقارنة مع المحلول الأجنبي الذي أعطى قيماً أعلى وأكثر قبولاً لبشرة الجلد.

لم يبد التمديد تأثيراً هاماً على درجة pH المحاليل المدروسة، بينما أدى إلى تزايد في محتوى اليود الحر عند النسبة (1/5)، دون أن تترافق تلك الزيادة مع فعالية مطهرة أفضل.

الكلمات المفتاحية: البوفيدون اليودي، اليود الحر، الاستخلاص، الهبتان، الفعالية المطهرة، طريقة الانتشار بالأقراص، التمديد بالأنبوب.

الدراسة النظرية

Theoretical Study

الفصل الأول

مقدمة عامة عن المطهرات

1.1. مقدمة وتعريف

يستخدم مفهوم "المطهرات" للدلالة على كل المركبات المستعملة بهدف الحد من العضويات الدقيقة والسيطرة عليها، وهي تقسم بشكل عام إلى (Antiseptics) و (Disinfectants). يستعمل كلا النوعين من أجل قتل أو إيقاف نمو العضويات الدقيقة عند تطبيقه على أنسجة حية أو على عناصر غير حية كالأسطح الخام. يطلق مصطلح "Antiseptics" على المركبات الكيميائية الممكن تطبيقها على الجلد أو غيره من الأنسجة الحية بغرض قتل أو إيقاف نمو العضويات الدقيقة، أما "Disinfectants" فهي المركبات الكيميائية الفعالة والمؤثرة على تلك العضويات والتي تطبق فقط على عناصر خاملة كالأرضيات، الأسرّة وغيرها [1].

في الوقت الحالي وكنتيجة لتصاعد المخاوف بشأن احتمال التلوث ومخاطر العدوى في المواد الغذائية والأسواق الاستهلاكية العامة، ازداد استخدام المطهرات من قبل الإنسان حيث استعملت بشكل خاص كعامل مساعد في عمليات ضبط العدوى ومنع حدوث عدوى المشافي [2, 3, 4]. تختلف المطهرات عن الصادات الحيوية بعدة نقاط مثل تعدد مواقع تأثيرها؛ فعلى خلاف الصادات الحيوية التي تملك أهدافاً خلوية ثابتة ومحددة في الكائن الحي الدقيق، تعمل المطهرات على عدة مواقع بالإضافة إلى اقتصار استخدامها خارجياً (الشكل 1 A) [5]. تتلخص الأماكن المحتملة لعمل المطهرات على الخلايا الجرثومية (كمثال عن العضويات الدقيقة) في بعض النقاط الرئيسية التالية:

• الغشاء الخارجي لجدار الخلية الجرثومية

تكون الخلية الجرثومية في الجراثيم سلبية الغرام محمية من محيطها بغشاء خارجي إضافي خاص بها. يتألف هذا الغشاء بشكل رئيسي من ليبوبولي سكاريد (Lipopolysaccharides)، تعتبر سلامة هذا الغشاء عاملاً أساسياً لاستمرار حياة الخلية. عند حدوث التماس الأولي بين المطهر والغشاء فمن المحتمل حدوث إحدى أو بعض طرق التأثير التالية:

- انحلال جزيئات المادة المطهرة اللاقطبية ودخولها عبر الطور الدسم.
- قيام أنظمة حمل معينة بحمل جزيئات أخرى عبر الغشاء.
- إحداث خلل في تنظيم الغشاء من خلال باقي الجزيئات عبر ارتباطها بمواقع محددة.

• جدار الخلية الجرثومية

يعد جدار الخلية الجرثومية من أجزائها الهامة، حيث يمنحها المساواة كما يعطي الجرثوم قدرة على مقاومة العوامل الخارجية. تختلف سماكة هذا الجدار بشكل كبير ما بين الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. يذكر من أمثلة المطهرات المؤثرة على الجدار الخلوي كلاً من الفينولات ومركب تحت كلوريت الصوديوم.

• الغشاء السيتوبلازمي

يمكن للعامل المطهر أن يخترق الغشاء السيتوبلازمي بالطرق التالية:

- الانتشار السلبي (لا نوعي وبطيء).
- النقل الفعال (نوعي ويسمح بتراكم المادة المطهرة في الجرثوم بعد انتقالها أو ارتباطها مع بروتينات الغشاء).

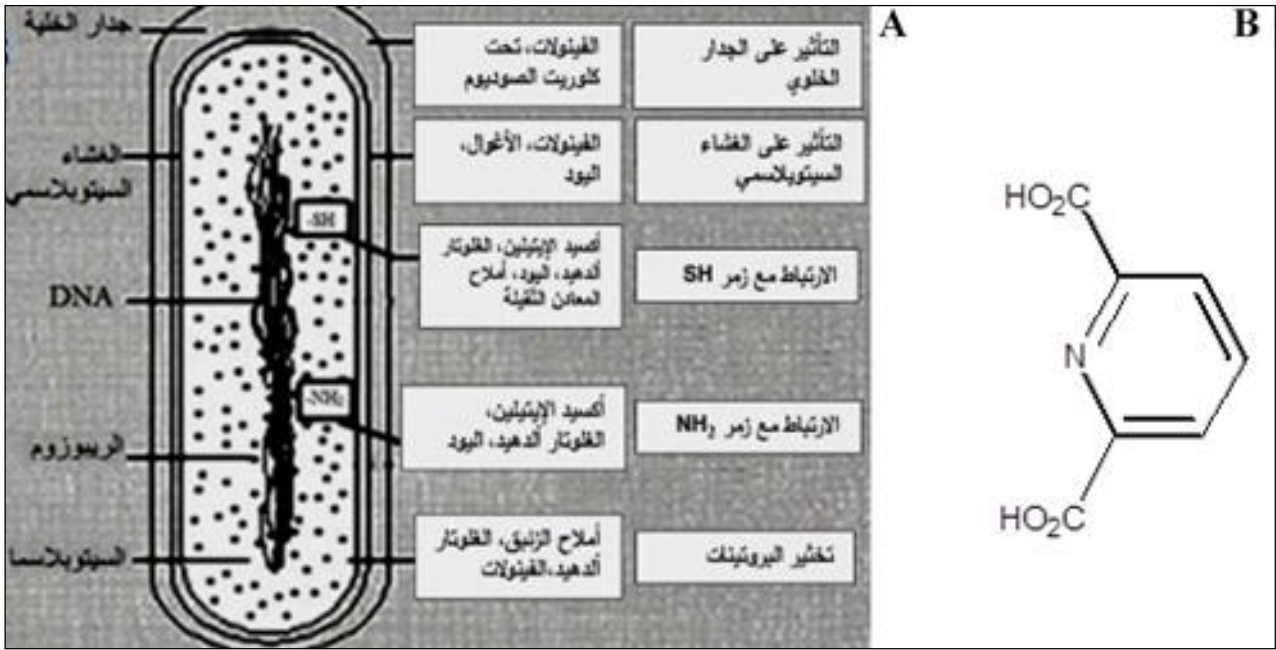
يعد اليود والكحولات من المطهرات المؤثرة على الغشاء السيتوبلازمي.

• السيتوبلازما والنواة

تقوم بعض المطهرات بدورها من خلال التأثير على بروتينات السيتوبلازما مؤديةً إلى تحنّرها، وتعمل أيضاً على الأحماض النووية كما هو الحال بالنسبة للفورم ألدهيد الذي يسبب تمسخ بروتينات السيتوبلازما وألكلة الأحماض النووية الجرثومية.

• الأبواغ الجرثومية

تعد الأبواغ الجرثومية أكثر مقاومة لفعل المطهرات، حيث يساعد وجود حمض Dipicolinic Acid في تلك الأبواغ بتعزيز ثبات الخلية ومقاومتها تجاه العوامل الخارجية (الشكل B 1). يمكن للمطهر الفعال والذي يعطي نواتج مؤكسدة قوية (كالماء الأوكسجيني والكلور) أن يؤثر على الأبواغ ويخلّ ببنيتها [6].



الشكل (1): (A) بعض مواقع تأثير المطهرات على الخلية الجرثومية، (B) صيغة حمض

Dipicolinic Acid

2.1. تصنيف المطهرات حسب الفعالية

تصنف المطهرات حسب الفعالية إلى ثلاثة مستويات (عالية-متوسطة-منخفضة) الفعالية، علماً أنه يمكن للتركيز المستخدم من العامل المطهر أن يحدد مستوى فعاليته فقد يكون المطهر عالي الفعالية بتركيز محدد ومتوسط الفعالية بتركيز أقل مثل الماء الأوكسجيني بتركيزه المختلفة.

1.2.1. المعقمات أو المطهرات ذات القدرة العالية

يطلق تصنيف "مطهرات المشفى" على المطهرات ذات القدرة العالية والقادرة على قتل ثلاثة أنواع من البكتيريا وهي: الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa*، السالمونيلا التيفية *Salmonella Typhimurium* والمكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* [7].

غالباً ما تستخدم مطهرات هذا المستوى لمعالجة مواد طبية وجراحية محددة، حيث تكون (في ظل غياب الأبواغ الجرثومية) سريعة التأثير وشديدة الفعالية. تعتمد الفعالية المبيدة للأبواغ عند هذه المطهرات على العامل الكيميائي المستخدم من جهة وعلى الطريقة المستخدمة من جهة أخرى مثل التطبيق والتركيز المستخدم، يمكن مثلاً تحقيق ذلك عند التعرض لمدة 20 دقيقة على الأقل لـ 2% من الجلوتار ألدهيد أو للمحلول (30-6) % من الماء الأوكسجيني [7].

2.2.1. المطهرات ذات الدرجة المتوسطة

هي المطهرات القادرة على تثبيط نمو أو قتل الجراثيم، معظم الفطور والفيروسات الصغيرة غير المغلفة والتي تكون أشد مقاومة من الفيروسات المتوسطة الحجم المغلفة. من الجدير بالذكر أن المطهرات من الدرجة المتوسطة غالباً ما تكون ضعيفة التأثير على الأبواغ ومنها نذكر كلاً من البوفيدون اليودي، الكحول والماء الأوكسجيني بتركيز (3-6) % [7].

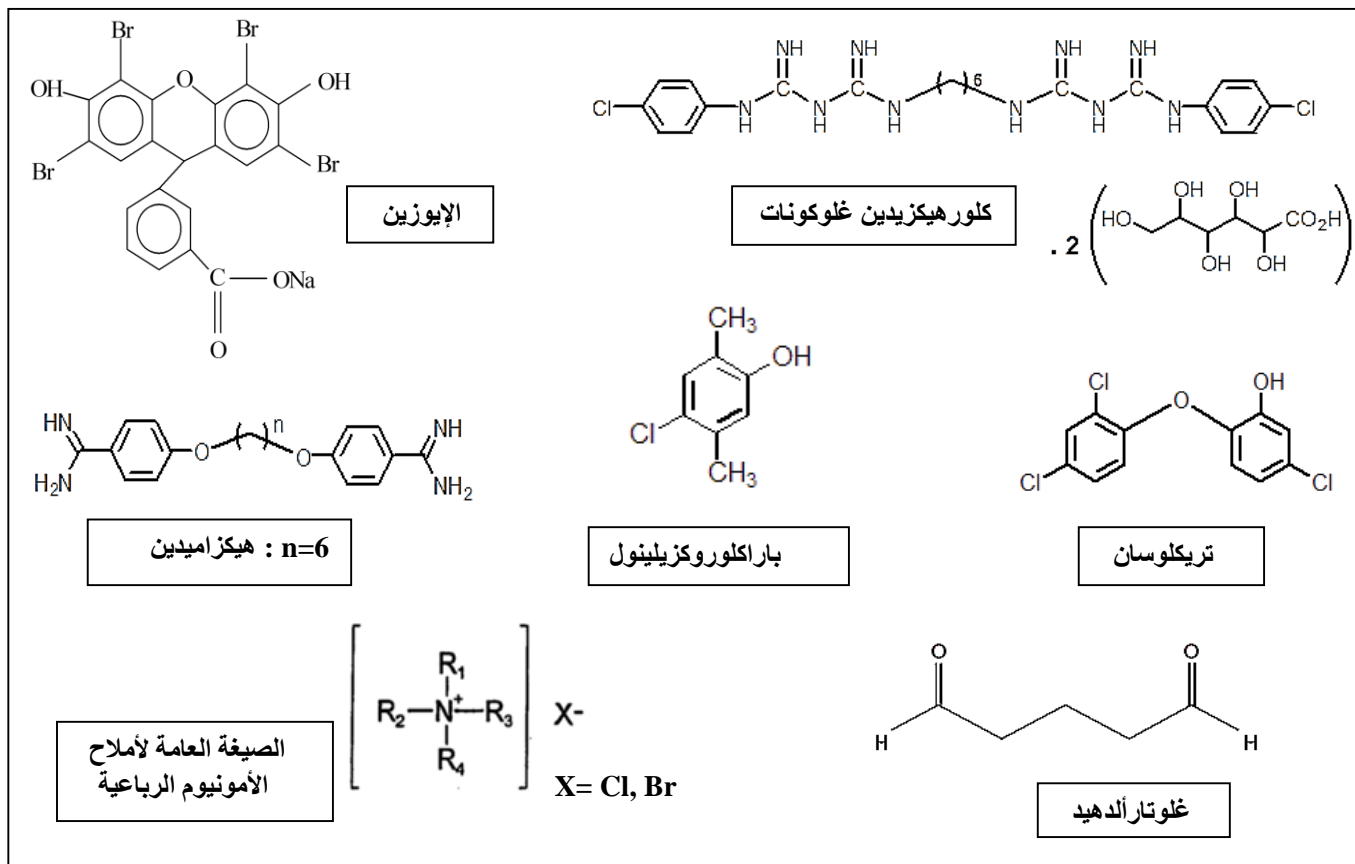
3.2.1. المطهرات ذات الدرجة المنخفضة

تصنف المواد الكيميائية ذات الطيف الضيق كمطهرات من الدرجة المنخفضة كأملح الأمونيوم الرباعية، الفينولات، المنظفات (وهي مناسبة كمنظفات للأسطح). تكون مطهرات هذه الدرجة قادرة غالباً على قتل أغلب الجراثيم وبعض الفطور والفيروسات المغلفة دون التأثير على عصيات السل والفيروسات غير المغلفة [7].

3.1. تصنيف المطهرات كيميائياً

تقسم العوامل المطهرة من حيث بنيتها إلى الزمر التالية [1, 7] :

- المطهرات المعدنية الثقيلة: الزئبق، الفضة، الزنك والنحاس.
- زمرة المطهرات الهالوجينية: الكلور، اليود والفلور.
- زمرة المطهرات المحررة للأوكسجين: الماء الأوكسجيني والأوزون.
- زمرة الأغوال المطهرة: الكحول الميثيلي، الكحول الإيثيلي والكحول الإيزوبروبيلي.
- زمرة الفينولات المطهرة: الكلوروكزيليول، التريكوسان، الإيوزين وحمض الصفصاف.
- زمرة الزيوت العطرية المطهرة.
- زمرة العوامل الفعالة على السطح: العوامل الفعالة على السطح الشرجية (أملح الأمونيوم الرباعية)، الشرسبية (لوريل سلفات الصوديوم) وغير المتشردة [مشتقات dodecyl .[di(aminoethyl)-glycine
- زمرة الأحماض والقلويات: حمض الخل، حمض البنزويك وهيدروكسيد الباريوم.
- زمرة الغازات الأكليلية والألدهيدات المطهرة: أكسيد الإيتيلين، الفورم ألدهيد والغلوتار ألدهيد.
- زمرة المطهرات المتنوعة: مشتقات البيغوانيدات (الكلورهيكرين) ومشتقات الأميديين (الهيكراميديين). يبين الشكل (2) صيغ بعض المطهرات من زمر مختلفة.

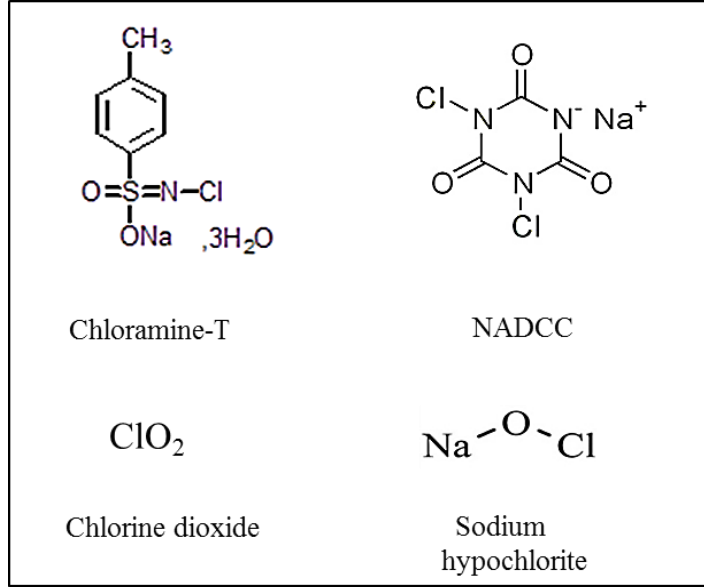


الشكل (2): صيغ بعض المطهرات من زمرة مختلفة

تعتبر زمرة المطهرات الهالوجينية من الزمر الهامة والشائعة الاستعمال في المجالات الطبية والصناعية وذلك بالإضافة لاستخداماتها المنزلية. تشكل المطهرات الكلورية والبيودية أكثر المطهرات الهالوجينية أهمية واستعمالاً، والتي استخدمت بشكل تقليدي لأغراض تطهير الجلد وحتى الأسطح الخام.

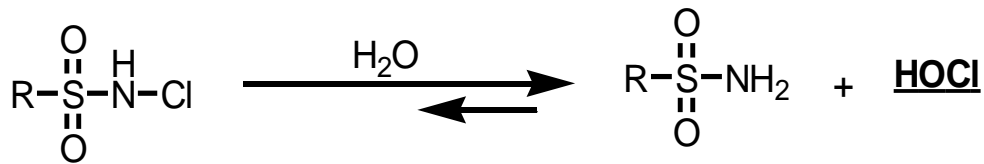
1.3.1 العوامل المحررة للكلور (Chlorine-releasing Agents, CRAs)

حتى الآن، هناك العديد من المشتقات الهالوجينية الكلورية المستخدمة سواء كانت عضوية أو لاعضوية، حيث تعتمد جميعها على الكلور كعنصر فعال مؤكسد مضاد للأحياء الدقيقة. يُذكر من بين أهم المطهرات الكلورية: مركبات N-chloro العضوية مثل ثنائي كلورو إيزو سيانورات الصوديوم (NADCC Sodium dichloroisocyanurate) ومادة الكلورامين-T (Chloramine-T)، في حين يمكن تمييز كل من تحت كلوريت الصوديوم؛ Sodium hypochlorite وثنائي أكسيد الكلور؛ Chlorine dioxide كمشتقات لاعضوية للكلور (الشكل 3).



الشكل (3): صيغ بعض المطهرات المحررة للكlor

تستعمل محاليل تحت كلوريت الصوديوم (الماء جافيل) بشكل واسع لأغراض تطهير السطوح الصلبة، ويمكن استعمالها في تطهير لطاخات الدم الحاوية على فيروس نقص المناعة البشرية أو فيروس التهاب الكبد الفيروسي نمط (B). يستعمل (NaDCC) أيضاً في تلك المواضع ويمتاز بأنه يعطي تراكيز عالية من الكلور المتوافر وأقل قابلية للتثبيط بالمواد العضوية. بالرغم من أنها مدروسة بشكل واسع إلا أن الآلية الفعلية لعمل CRAs غير معلومة بشكل كامل، فهي عوامل مؤكسدة قوية وبالتالي فهي تثبط بروتينات الخلية وتفاعلات الاستقلاب [8]. تحدث زيادة في قوة الأكسدة عند قيم pH منخفضة مما يجعل نشاط CRAs في ذلك المجال من pH أعظماً. اعتُبر حمض تحت الكلوريت HOCl ولفترة طويلة الوحدة الفعالة والمسؤولة عن تثبيط الجراثيم بفعل CRAs بينما امتلكت شاردة OCl⁻ تأثير ضعيف مقارنة مع الشكل غير المشترك HOCl [9]. يتوافق ذلك مع الملاحظة التي تقول أن نشاط CRAs يكون أعظماً كلما زادت نسبة HOCl غير المشترك. تخضع مركبات تحت الكلوريت، NaDCC والكلورامين-T لنفس التأثير، فهي تحرر بوجود الماء حمض تحت الكلوريت HOCl الحساس بدوره لتغير pH كما سبق وذكرنا [10, 11, 12].



2.3.1. مركبات اليود (Iodine Compounds)

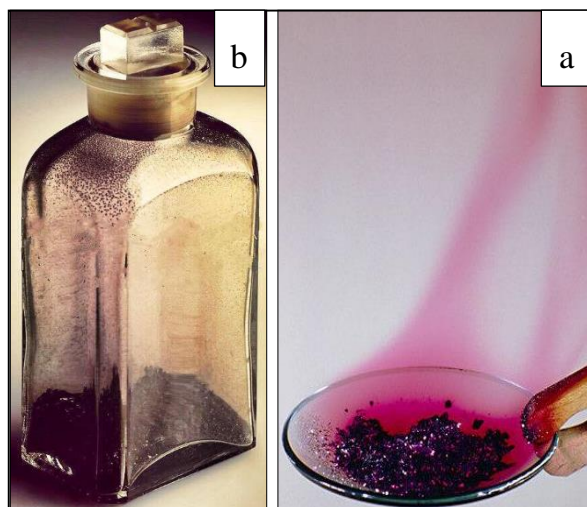
احتلت المطهرات اليودية المحررة لعنصر اليود مكانة هامة من بين جميع المطهرات الهالوجينية، حيث يشكل عنصر اليود الجزيئي المؤكسد المسؤول الأساسي عن الفعل المطهر لهذه المركبات. دفعت أهمية اليود كعامل مطهر العلماء لإجراء العديد من الدراسات والأبحاث عليه، كما سمحت بإنتاج العديد من المطهرات يودية المحتوى. تركز عملنا خلال رسالة الماجستير على دراسة ومراقبة أحد أنواع المطهرات اليودية وهو البوفيدون اليودي، ولكن بدايةً لا بد من ذكر مقدمة شاملة عن هذا النوع من المطهرات.

الفصل الثاني

مركبات اليود (Iodine Compounds)

1.2. مقدمة عامة في كيمياء اليود

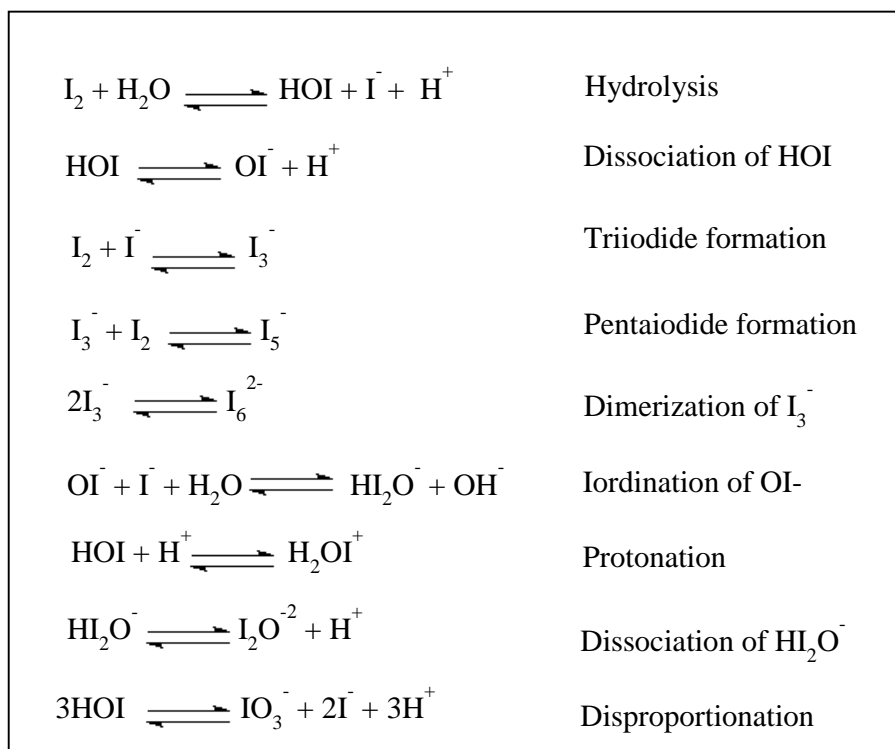
يشترك اسم "اليود" من الكلمة اليونانية "iodēs" والتي تعني "violet" أي بنفسجي عائداً للون مسحوقه، ففي درجة حرارة الغرفة يتواجد اليود بشكل صلب بللوري لامع بلون بنفسجي داكن ينصهر عند 113.5°م ويغلي عند الدرجة 184.4°م مشكلاً أبخرة بنفسجية إلى زهرية اللون. يمكن لعنصر اليود أن يتصعد إلى أبخرة مباشرة انطلاقاً من الشكل الصلب وهذا ما نلاحظه من تلون أغطية عبواته أو المكان المحفوظ ضمنه بلونه (الشكل 4). يعطي اليود عادةً في المحلات القطبية لوناً بنياً داكناً بينما يعطي اللون البنفسجي في المحلات اللاقطبية [13, 14].



الشكل (4): تصعد اليود؛ (a) بالتسخين، (b) بدرجة حرارة الغرفة

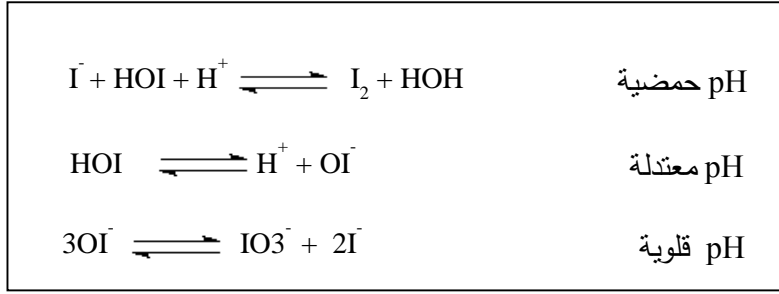
يتمتع عنصر اليود بخواص كارهة للماء تفسر ضعف انحلاله في المحاليل المائية على حساب المحاليل العضوية، فهو ينحل بسهولة في المحلات العضوية مثل الإيثانول، الإيتر، الكلوروفورم والهبتان في حين يبدي انحلالية ضئيلة في الماء لا تتجاوز (0.33 g/L بالدرجة 25°م). تزداد انحلالية عنصر اليود بوجود شوارد اليود (مثل يوديد البوتاسيوم KI)، حيث يتفاعل معها ليشكل شوارد اليود

الثلاثية (Tri-iodide, I_3^-) المنحلة بسهولة في الماء [13، 14]. يكون اليود غير ثابت في محاليله المائية، حيث يمكن أن يدخل في مجموعة من التفاعلات الكيميائية وذلك اعتماداً على تغير الشروط المطبقة. تم تحديد عدد كبير من صيغ اليود المحتملة ضمن محاليله المائية (الشكل 5) [15].



الشكل (5): تفاعلات اليود المحتملة في محلوله المائي

نلاحظ في المعادلات السابقة إمكانية احتواء المحلول المائي لليود على أكثر من عشرة صيغ (I^- , IO_3^- , H_2OI^+ , OI^- , I_2O^- , HI_2O^- , OI^- , HOI , I_6^{2-} , I_5^- , I_3^- , I_2)، تملك ثلاثاً منها فقط نشاطاً قاتلاً للأحياء الدقيقة وهي (HOI , H_2OI^+) والنوع الأكثر فعالية (I_2) [13، 16]. تتأثر الصيغة التي يأخذها اليود ضمن محاليله المائية كثيراً بدرجة pH الوسط، حيث يساعد وجود الوسط الحمضي على انزياح التفاعل لينتقل اليود الجزيئي (I_2) ليصبح الصيغة السائدة عند قيم pH منخفضة. تبدي الأوساط المعتدلة إلى القلوية تأثيراً سلبياً على ثباتية اليود معطية صيغاً غير فعالة مثل (IO_3^- , OI^-)، حيث يلاحظ زيادة تشكل شاردة الأيودات (IO_3^-) عند قيم $pH > 7$ ليصبح المحلول غير مستقر عند هذه القيم [17]. يظهر الشكل (6) تفاعلات اليود في محلوله المائي عند درجات pH مختلفة.

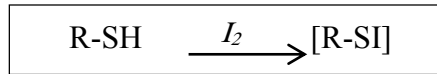


الشكل (6): تفاعلات اليود في محلوله المائي عند درجات pH مختلفة

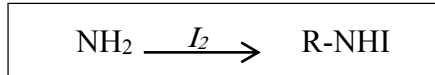
2.2. آلية عمل اليود

بالرغم من أن الآلية الدقيقة لتأثيرات اليود المطهرة غير مدروسة بشكل كامل، إلا أن قدرته على الاختراق السريع لجدار خلية الكائن الحي والارتباط مع البروتينات تشكل عاملاً أساسياً في إحداث تلك التأثيرات [18, 19]. يمكن لليود ممارسة فعله المطهر بكل من التأثيرات التالية:

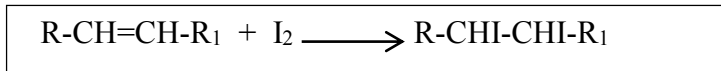
- يؤدي ارتباط اليود مع البروتينات إلى تمسخها بطرق متعددة حيث تحدث أكسدة الروابط (S-H) الموجودة في الأحماض الأمينية كالسيستئين مما يعرقل اتصال سلاسل البروتين بالجسور ثنائية الكبريت وبالتالي عرقلة اصطناع بروتينات الجرثوم.



- يسبب جزيء اليود منع تشكل الروابط الهيدروجينية مع زمر (OH) بسبب تفاعله مع مجموعات (N-H) في أحماض الأرجينين، الهيستيدين والليزين، أو عبر تفاعله مع المجموعة الفينولية للثيروزين مما ينتج عنه مشتقات أحادية وثنائية اليود. يعيق وجود ذرات اليود شبكة الروابط الهيدروجينية الموجودة والضرورية لبنية وثنائية البروتينات الناتجة.

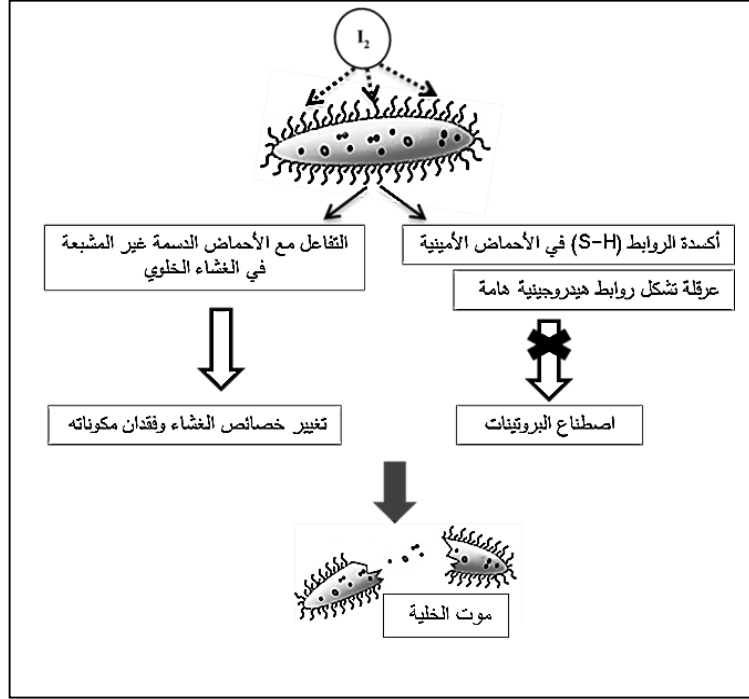


- يتفاعل اليود مع الأحماض الدسمة غير المشبعة الموجودة في الغشاء الدسم مما يؤدي إلى تغير الخصائص الفيزيائية والكيميائية للغشاء محدثاً ثقباً في غشاء الخلية الجرثومية مسبباً بذلك فقدان مكوناتها.



تؤدي التأثيرات السابقة لليود والحاصلة على مستوى جدر، أغشية وسيتوبلاسما الخلية إلى حدوث تموت سريع يتلو التعرض له مما يعطي اليود طيفاً قاتلاً واسعاً يشمل الجراثيم إيجابيات وسلبيات

الغرام، الفيروسات، الفطور والأوالي [17، 19، 20، 21]. يمثل الشكل (7) رسماً تخطيطياً لتأثيرات اليود المتعددة على الخلية الجرثومية.



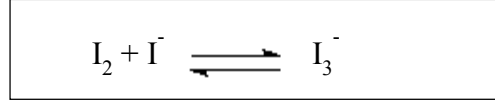
الشكل (7): تأثيرات اليود على الخلية الجرثومية

3.2. التطور التاريخي للمطهرات اليودية

اكتشف Theophrastus (تلميذ أرسطو) في القرن الرابع قبل الميلاد إمكانية استخدام الأعشاب البحرية الغنية باليود لتخفيف الآلام الناتجة عن الحروق الشمسية [22]. استعملت هذه الخلاصات وغيرها من النباتات الغنية باليود أثناء حملة نابليون على مصر بين عامي (1798-1801 م)، حيث كان الجنود الجرحى يعالجون بها [23]. وصفت تأثيرات اليود القاتلة للأحياء الدقيقة للمرة الأولى عام 1880 م من قبل العالم Casimir Davaine [24]، وبدأ الجراحون باستعماله لتطهير الجلد قبل إجراء العمليات الجراحية منذ أواسط القرن التاسع عشر، حيث كانت تستعمل محاليله المائية لهذا الغرض [25].

ارتبط استعمال محاليل اليود المائية المطهرة بمشاكل عدّة كالانحلالية الضعيفة في الماء، الثباتية الكيميائية المحدودة والأذية الموضعية العالية (تخريش الجلد) [10]. جرت محاولات عدة للتغلب على تلك العيوب ابتداءً بمزج عنصر اليود مع أملاح يوديد البوتاسيوم (KI)، كما في محاليل اليود المائي

كمحلول Lugol (ذو التركيز 5%). أدت إضافة اليود الشاردي (I^-) إلى تحسين انحلالية اليود عبر تشكيل شاردة اليود الثلاثي (I_3^-) المنحلة بسهولة في الماء، وذلك حسب المعادلة التالية:



تمت فيما بعد معالجة مشكلة الانحلالية بشكل فعال أكثر عبر تطوير محاليل اليود الكحولية (صبغات اليود; Iodine tinctures)، تستفيد تلك المحاليل أيضاً من يوديد البوتاسيوم لتوجيه التوازن نحو شاردة اليود الثلاثي (I_3^-)، ولكنها عالجت مشكلة الانحلالية أيضاً بالاستفادة من نسبة مئوية من الكحول الإيثيلي قد تصل إلى 70% (w/v أو w/w) من الكحول. تحضر هذه المحاليل بحيث تحتوي (2-7) % من عنصر اليود (I_2) مع تركيز أقل من يوديد البوتاسيوم مقارنة مع محاليل لوغول، وبهذه الطريقة يتم الوصول إلى انحلالية أعلى لليود وتركيز أكبر منه [26].

حدث لاحقاً (في أوائل عام 1950 م) ويهدف التغلب على جميع مشاكل اليود ظهور ما يدعى بحاملات اليود أو "نواقل اليود" "Iodine Carriers" أو "Iodophors"، وهي عبارة عن بوليميرات أو متماثرات عضوية كبيرة معقدة مع اليود. تم تحضير عدة أنماط من تلك المتماثرات، ومن أشهر هذه الأنماط نذكر التالي:

- Polyoxamer Iodophors
- Cationic Surfactant Iodophors
- Nonionic Surfactant Iodophor
- Polyvinylpyrrolidone Iodophors المعروف اختصاراً بـ PVP-I أو Povidone-Iodine

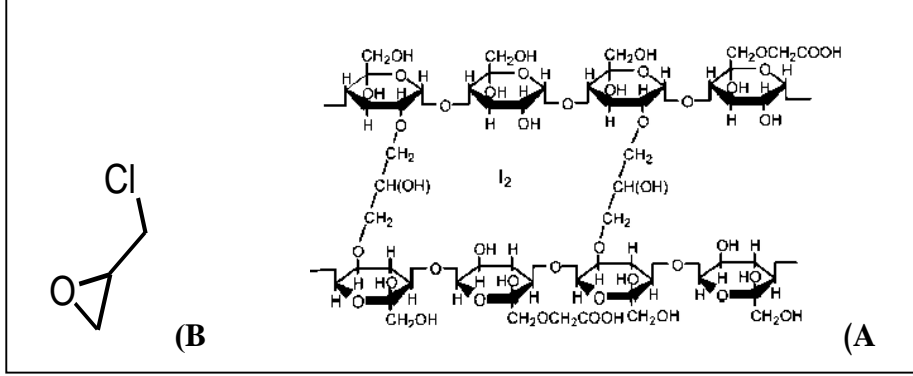
Iodine

ظهر أيضاً فيما بعد نوع آخر من حاملات اليود وهو (Cadexomer Iodoine). أصبحت حاملات اليود منذ ذلك الوقت الطريقة الأكثر شيوعاً لحل مشاكل اليود في محاليله (المائية والكحولية)، علماً أنه لم تسبب التعديلات الخاصة بهذا الجيل من المطهرات اليودية انخفاضاً في الفعالية المطهرة مقارنة مع الأجيال السابقة [27, 28]. يعد (Povidone-Iodine، Cadexomer-Iodine) من أكثر تلك الأنواع استعمالاً [29].

• Cadexomer-Iodine

إحدى أنواع حاملات اليود والذي ينتج عن تفاعل الديكسترين مع إيبى كلورهدرين بوجود مجموعات مبادلة للشوارد واليود. هو عبارة عن بوليمير من النشاء المعدل، ذو بنية حلزونية، ينحل في الماء

ويحتوي 0.9 % من اليود محسوبة بالنسبة للوزن الجاف. يبين الشكل (8) صيغة معقد Cadexomer Iodine [31, 30].

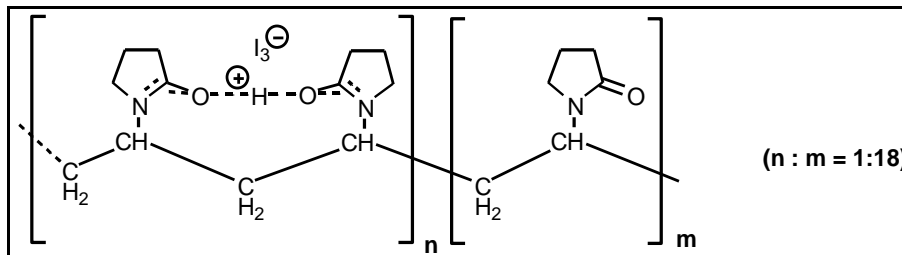


الشكل (8): (A) صيغة معقد Cadexomer Iodine، (B) صيغة إبي كلورهدرين

يأخذ هذا المعقد شكل الخرزات الصغيرة الكروية والتي تقوم بفضل حبها للماء بامتصاص السائل الموجود في مكان إفرازات الجرح وتبدأ عندها بالانتباج وتشكيل بنية هلامية. يؤدي ذلك إلى زيادة حجم المسام الموجودة في الخرزات مما يسمح بتحرر بطيء ومديد لجزيء اليود منها. تملك هذه الخرزات أيضاً القدرة على امتصاص بقايا الجروح وبذلك تلعب دوراً مساعداً في تنظيفها من جهة [34, 33, 32]، كما تساهم من جهة أخرى بتسريع عملية شفاء الجروح عبر زيادة تجدد بشرة الجلد واندمالها [35].

• (PVP-I) ; Povidone Iodine

إحدى أنواع حاملات اليود والأكثر استعمالاً سريرياً، حيث تقوم فيها وحدات البوليمير (PVP) بتكرار معين (عادة 1:20) بتعقيد جزيئات اليود ومنه تمت تسمية هذا النوع بمعقدات البوفيدون اليودي (الشكل 9). هناك لآن العديد من المستحضرات الصيدلانية الحاوية على البوفيدون اليودي ومنها المحاليل، البخاخات، المراهم، الكريمات، ضمادات الجروح وغيرها [37, 36].



الشكل (9): صيغة معقد البوفيدون اليودي

1.3.2. فعالية البوفيدون اليودي القاتلة لأحياء الدقيقة

1.1.3.2. طيف تأثير البوفيدون اليودي

تعد زمرة المشتقات الهالوجينية من المطهرات ذات الطيف الواسع القاتل للعضويات الحية الدقيقة [10]. يبين الجدول (1) مقارنة طيف البوفيدون اليودي (زمرة المشتقات الهالوجينية) مع اثنين من المطهرات شائعة الاستخدام وهما الكلورهيكزدين (زمرة البيغوانيدات) والكحول الإيثيلي (زمرة الأغوال) [38, 39, 40, 41].

الجدول (1): الطيف القاتل لبعض المطهرات شائعة الاستعمال

Antiseptic	Bacteria			Spores	Fungi	Viruses
	G ⁺	G ⁻	Actinobacteria			
Halogenated compound						
Povidone iodine 10%	BC +++	BC +++	BC ++	SC ++	FC +++	VC ++
Biguanides						
Chlorhexidine	BC +++	BC +++	NA	NA	FC ++	VC +
Alcohol						
Ethanol 70%	BC +	BC +	BC +	NA	FC +	VC +
الفعالية: + ضعيف ++ متوسط +++ عالي						
قاتل للجراثيم (BC); Bactericidal قاتل للفطور (FC); Fungicidal قاتل للفيروسات (VC); Virucidal						
قاتل للأبواغ (SC); Sporocidal غير فعال (NA); No activity						

تعود فعالية البوفيدون اليودي بشكل رئيسي إلى جزيء اليود والذي يتمتع حسب الدراسات بفعالية مطهرة عالية وطيف واسع يشمل كلاً من الجراثيم، الفطور والأوالي. يكون اليود فعالاً أيضاً على الأبواغ ومختلف الفيروسات بزيادة زمن التعرض [25, 42, 43]، يذكر من تلك الفيروسات سلالات من فيروس الإنفلونزا (Influenza virus) وفيروس نقص المناعة البشري المكتسب (Human immunodeficiency virus) [44, 45].

تختلف شدة فعالية اليود على الفيروسات حسب كونها مغلفة أو غير مغلفة حيث تكون المغلفة منها أكثر حساسية، حيث تفسر تلك الفعالية العالية بقدرة جزيء اليود الكاره للماء على الارتباط مع المكون الدسم الموجود في غلاف الفيروس [46].

يشمل طيف اليود القاتل كلاً من الجراثيم (G^+ , G^-)، كما بينت الأبحاث فعاليته بشكل خاص تجاه عزلات الجراثيم الهامة وبائياً والمأخوذة من أنسجة الجروح بما فيها جراثيم الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* والإيشيرشيا المعوية *Escherichia coli* [47, 48, 49]. أظهرت دراسات عدة كفاءة اليود أيضاً في القضاء على الجراثيم المقاومة [مثل المتفطرة السلية *Mycobacterium tuberculosis* والمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمتيسيلين Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)] [38, 50].

2.1.3.2. سرعة التأثير المطهر

تختلف سرعة تأثير البوفيدون اليودي باختلاف نوع العضويات الدقيقة وقدرتها على مقاومة تأثيره، فعلى سبيل المثال يتراوح زمن التماس الأفضل للبوفيدون اليودي تجاه عدد من سلالات *Staphylococcus*, *Escherichia coli* بين (15-120) ثانية وبين (80-15) ثانية على الترتيب (الجدول 2) [51, 52]. يُظهر البوفيدون اليودي بشكل عام فعالية قاتلة جيدة تجاه معظم الأنواع الجرثومية الشائعة بعد (30-60) ثانية من تطبيقه.

الجدول (2): زمن التماس اللازم لقتل بعض سلالات الجراثيم والفطور

النوع (عدد السلالات)	زمن التماس (ثانية/ساعة)
<i>Staphylococcus</i> (36)	15-80
<i>Pseudomonas</i> (36)	15-900
<i>Escherichia coli</i> (23)	15-120
<i>Klebsiella</i> (4)	60
<i>Shigella</i> (3)	60
<i>Enterobacter</i> (4)	60
<i>Streptococcus</i> (25)	15-30
<i>Clostridium</i> (4)	30-60
<i>Candida</i> (8)	10-120
<i>Bacillus</i> (3)	10-30
<i>Trichophyton</i> (2)	60
Spores- <i>Bacillus</i> ; <i>Clostridium</i> (6)	2-5 Hours

2.3.2. كيمياء البوفيدون اليودي

1.2.3.2. مقدمة وتعريف

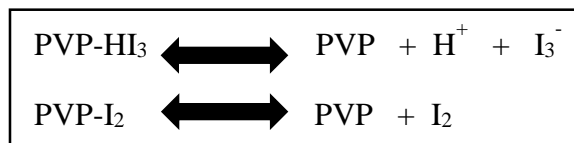
قبل البدء بتفاصيل كيمياء البوفيدون اليودي، لا بد من تمييز وتعريف المصطلحات الهامة التالية:

- **Available Iodine (اليود المتوافر)**، ويقصد به اليود القابل للمعايرة لمحلول قياسي من ثيوسلفات الصوديوم. تتراوح نسبته عادةً في الأشكال الصيدلانية كما في محاليل البوفيدون اليودي الجلدية بين (9-12) % معبراً عنها كنسبة (w/v) ومحسوبة بالنسبة للوزن الجاف [53].
- **Iodide Ion** شاردة اليود الأحادي (I^-) المساهمة في تشكيل معقد اليود الثلاثي (I_3^-).
- **Tri-iodide (اليود الثلاثي I_3^-)**، ينتج عن تفاعل اليود الجزيئي (I_2) مع شاردة اليود الأحادي.
- **Total Iodine (اليود الكلي)**، وهو مجموع اليود القابل للمعايرة بثيوسلفات الصوديوم (اليود المتوافر) واليود الشاردي الأحادي.
- **Free Iodine (اليود الحر)**، وهو جزء من اليود المتوافر غير المعقد مع البولي فينيل بيروليديون والمسؤول المباشر عن الفعالية المطهرة العائدة للبوفيدون اليودي [51]. يعرّف أيضاً بأنه اليود القابل للاستخلاص بواسطة الهبتان اعتباراً من المحلول المائي للبوفيدون اليودي أو اليود العابر للغشاء في اختبار التحال [54]. يمكن تحديد تركيز اليود الحر كما سنرى لاحقاً إما بواسطة مقياس الطيف الضوئي أو بطرق كيميائية مثل مقياس الأكسدة-الإرجاع [55, 56]. يعتبر اليود الحر المسؤول الرئيسي عن الفعالية المطهرة لمحاليل البوفيدون اليودي وهذا ما دفع العلماء لإيجاد طرق لتحديد تراكيزه ضمن محاليل PVP-I.

2.2.3.2. سلوك معقد البوفيدون اليودي في محاليله المائية

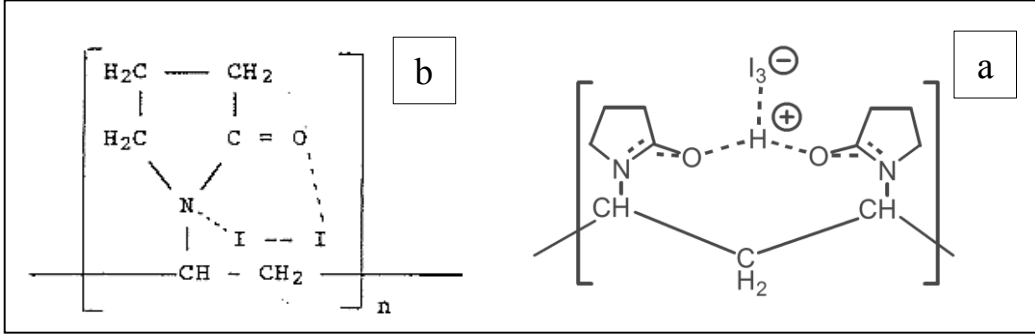
تصبح كيمياء اليود أكثر تعقيداً بوجود حاملات اليود القادرة على تعقيد جزيئاته، حيث من المفترض أن تتفاعل هذه الحاملات التي تملك مجموعات وظيفية (حاوية على الأوكسجين في زمر الكربونيل) مع اليود لتشكل معقدات (مانحة - مستقبلية)، حيث يشكل اليود فيها الجزء المستقبل.

بالنسبة لحاملات اليود من نمط (Polyvinylpyrrolidone)، والمحضرة باستخدام اليود الجزيئي وبوليمير PVP ضمن الماء، يبدي اليود عدة صيغ نميز منها تلك الموضحة في المعادلتين التاليتين:



يمنح ارتباط اليود مع جزيء البوليمير البوفيدون اليودي خصائص متعددة، حيث يكون المعقد الناتج ذو انحلالية جيدة جداً في الماء (في درجة حرارة الغرفة) مما يلغي مشكلة صيغ الجلد المرتبطة بالمحاليل اليودية التقليدية [17، 57]. من جهة أخرى، تخفف هذه الصيغ من رائحة المحاليل اليودية وذلك لعدم تشكل ضغط بخار اليود فيها، كما يكون المعقد الناتج أقل سمية وتخريشاً لكونه يحرر اليود منه بشكل بطيء بدلاً من تحرر كميات عالية كما هو الحال في المحاليل اليودية التقليدية.

يمكن وصف البوفيدون اليودي في محلوله المائي بأنه بوليمير منتج يحمل عدداً محدداً من وحدات اليود حسب الصيغة المعقدة منه مع البوليمير؛ يتشارك اليود الثلاثي في جزيئة (HI₃) مع أوكسجين زمرة الكربونيل في تثبيت الهيدروجين بواسطة الروابط الهيدروجينية، في حين يمكن لجزيئة اليود أن ترتبط مباشرة مع البوليمير كما في الشكل (10) [17، 57].



الشكل (10): بنية PVP-I حسب نوع اليود المعقد

3.3.2. العوامل المؤثرة على فعالية البوفيدون اليودي

تتأثر فعالية البوفيدون اليودي بعدة عوامل كوجود الملوثات العضوية واللاعضوية، العوامل الفيزيائية والكيميائية، تركيز المطهر ومدة التعرض له [3، 58].

1.3.3.2. الملوثات العضوية واللاعضوية

يمكن للمواد العضوية (المصل، الدم، القيح والبراز) أن تتداخل في نشاط المطهر بطرق كيميائية و/أو فيزيائية. يعد التداخل الكيميائي الشكل الشائع حيث ينتج عنه تشكل معقد عديم أو قليل الفعالية المطهرة. تكون المطهرات الكلورية واليودية بشكل خاص عرضة لهذا النمط من التداخل مع الملوثات المذكورة. من جهة أخرى يمكن للملوثات العضوية أن تلعب دور حواجز فيزيائية للكائنات الحية الدقيقة بشكل تحميها من هجوم العامل المطهر [59، 60].

تظهر الدراسات أنه يمكن للملوثات اللاعضوية مثل بللورات الملح أن تساهم في حماية الكائنات الحية الدقيقة عن طريق دخولها إلى البللورات وبالتالي احتمائها من عمليات التطهير المطبقة [61], [62].

2.3.3.2. العوامل الفيزيائية والكيميائية

تتأثر فعالية المطهرات بشكل عام بعدة عوامل فيزيائية وكيميائية من أهمها الحرارة ودرجة الـ pH.

▪ تأثير الحرارة

تزداد فعالية معظم المطهرات عموماً بارتفاع درجة الحرارة، يمكن بالمقابل أن تسبب الزيادة الشديدة في الحرارة تفكك العامل المطهر وبالتالي إنقاص فعاليته [63]. بالنسبة لتأثير الحرارة على فعالية البوفيدون اليودي، استنتج الباحث Leung في دراسة أجريت حول تأثير رفع درجة حرارة محلول PVP-I (10%) على فعاليته المطهرة أن زيادة درجة الحرارة من 25°م إلى 32°م لم تتوافق مع تغير في الفعالية المطهرة للمحلول. أوصت الدراسة باستعمال محلول PVP-I بعد رفع درجة حرارته إلى 32°م وذلك بهدف زيادة راحة المريض في التداخلات غير المصحوبة بتطبيق المخدرات الموضعية [64].

من جهة أخرى توصلت دراسة أجراها العالم Heiner حول إمكانية استخدام محلول البوفيدون اليودي 10% لتطهير المياه إلى أن فعالية البوفيدون اليودي كانت مرتبطة بدرجة حرارة المياه (عند ثبات المتغيرات الأخرى). حيث انخفض الحمل الجرثومي في المياه بعد تعريضها لمحلول PVP-I ذو التركيز المحدد ولفترة زمنية معينة انخفاضاً واضحاً عند درجة الحرارة 30°م مقارنة مع درجتي الحرارة (20 و 10)°م [65]. لم تركز كلتا الدراستين على دراسة ثباتية المحلول المطهر مع ارتفاع درجة الحرارة والذي تناولته دراسة أخرى لتظهر تناقصاً في محتوى اليود الجزيئي لدى رفع حرارة الحفظ للدرجة 52°م ولمدة 14 يوم [54].

▪ تأثير درجة الـ pH

يختلف تأثير درجة الـ pH على الفعالية بين مطهر وآخر، حيث تزداد فعالية بعض المطهرات بارتفاع درجة الـ pH (مثل مركبات الأمونيوم الرباعية، الجلوتار ألدهيد والهيكزاميديين) بينما تنخفض فعالية مطهرات أخرى (مثل الفينولات، أملاح تحت الكلوريت والمطهرات اليودية) [66].

فيما يخص محاليل البوفيدون اليودي، أثبتت الدراسات فعالية أفضل لذلك المطهر في الأوساط من حمضية إلى معتدلة (2.5-7) وبشكل أمثل في المجال (3-6) [51]، إن ارتفاع قيم الـ pH عن الحد

المذكور يتوافق مع انخفاض في فعالية البوفيدون اليودي. يعود ذلك الانخفاض إلى تناقص في مستوى اليود الحر المسؤول عن الفعالية المطهرة للمحلول. تعطي محاليل البوفيدون اليودي (كما رأينا في الشكل 6) في الأوساط القلوية صيغاً أخرى لليود ضعيفة إلى عديمة الفعالية المطهرة. يبين الجدول (3) تأثير درجة pH المحلول المائي لليود على النسبة المئوية لصيغته المختلفة [16, 66].

الجدول (3): تأثير درجة pH المحلول المائي لليود على النسبة المئوية لصيغته المختلفة

Iodine %			pH
OI ⁻	HOI	I ₂	
-	1.2	98.8	3.0
-	6.3	93.7	4.5
-	30.5	69.3	6.0
0.1	83.5	16.4	7.5
2.2	97.0	0.7	9

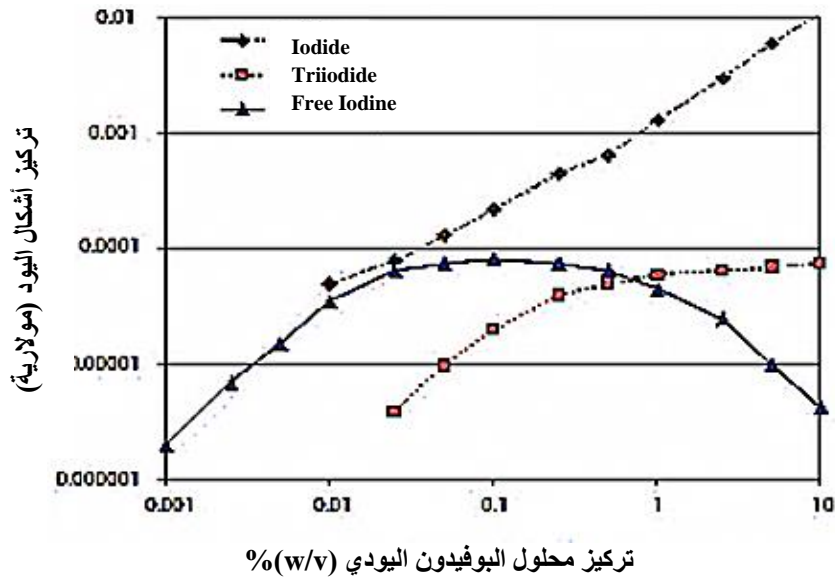
يفسر الجدول السابق أهمية ضبط pH محلول البوفيدون اليودي ضمن المجال (3-6)، حيث يأخذ اليود ضمن هذا المجال وبشكل أعظمي الصيغة (I₂) ذات التأثير المطهر، تترافق زيادة قيمة pH المحلول مع نقصان في كل من ثباتية اليود وفعالية المحلول المطهر. توصي الشركات العالمية بشكل عام بتحضير محاليل البوفيدون اليودي بدرجة pH مقاربة لـ (5) ولا تزيد عن (6) بشكل يتم ضمان الفعالية المطهرة المثلى من جهة وتحمل الأنسجة الحية للمحاليل المطبقة من جهة أخرى [67].

3.3.3.2. تركيز المطهر ومدة التعرض

بشكل عام تزداد فعالية المطهرات وينخفض الزمن اللازم للوصول إلى الفعالية العظمى بزيادة التراكيز المطبقة (مع ثبات المتغيرات الأخرى). تُظهر بعض الدراسات المجراة على PVP-I خروج حاملات اليود عن تلك القاعدة [68]، إذ تشير تلك الدراسات في الزجاج (*in vitro*) إلى ازدياد في كمية اليود الجزيئي الحر عند تمديد محلول البوفيدون اليودي (10%) [16]. توصل العالم Atemnkeng في دراسته إلى نتيجة مماثلة لدى مقارنة تركيز اليود الحر في محلول (PVP-I, 10%) العائد لشركات مختلفة كنتيجة لعملية التمديد بالماء المقطر [67].

فسر العالم Rackur ظاهرة التمديد بأن التجمعات البوليميرية والتي تحتبس اليود الحر تبدأ بالانفصال عن بعضها عند زيادة كمية المحل مما يضعف ارتباط اليود مع هذه التجمعات وبالتالي يتحرر إلى وسط المحلول [69]. أثناء تمديد المحلول (10%) فإن محتوى اليود الجزيئي الحر يزداد في البداية بشكل تدريجي ليصل إلى أعظم قيمة له عند النسبة (1/100) أي ما يعادل التركيز (0.1%) من المعقد (PVP-I).

يصبح سلوك معقد البوفيدون اليودي في التمديدات التالية (الأكبر من 1/100) سلوكاً طبيعياً؛ إذ ينخفض محتوى محلوله من اليود الحر مع زيادة التمديد [16]، في حين تسلك صيغ اليود الأخرى الموجودة في المحلول (I_3^- , I^-) سلوكاً طبيعياً واحداً خلال كل مراحل التمديد (الشكل 11) [17، 69، 70].

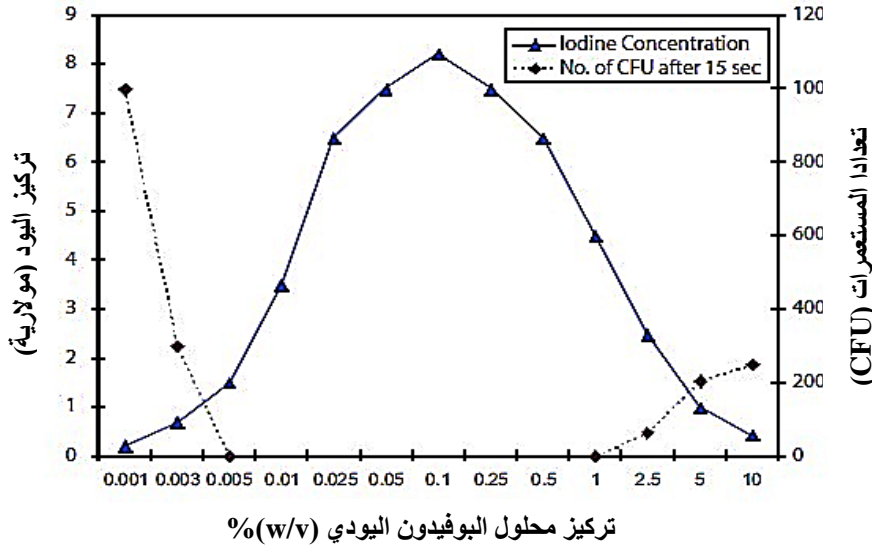


الشكل (11): العلاقة بين تركيز محلول البوفيدون اليودي وتركيز اليود بصيغته المختلفة [69]

توافقت الدراسات السابقة مع كل من Berkelman و Haley [71, 72]، حيث أظهر العالمان في دراستين منفصلتين في الزجاج ازدياد الفعالية القاتلة للبوفيدون اليودي عند تمديده، حيث تبين أن تمديد المحاليل حتى النسبة (1/100) يسمح بقتل كل المستعمرات الجرثومية خلال زمن تعرض أقل بالمقارنة مع محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%).

إن جمع نتائج الاختبارات حول الفعالية القاتلة للبوفيدون اليودي يقدم دليلاً واضحاً على وجود علاقة ما بين تزايد تراكيز اليود الحر والفعالية المطهرة للمحلول. يظهر الشكل (12) العلاقة ما بين

تركيز اليود غير المعقد والفعالية القاتلة بعد 15 ثانية من التعرض لمحلول PVP-I بتركيزه المختلفة [69].



الشكل (12): العلاقة بين تركيز اليود غير المعقد والفعالية القاتلة بعد 15 ثانية من التعرض لمحلول PVP-I بتركيزه المختلفة [69]

بطريقة معاكسة توصلت دراسات أخرى في العضوية (*in vivo*) إلى نتائج مختلفة عن الدراسات المجراة في الزجاج. ففي دراسة قام بها العالم Ferguson بهدف مقارنة كفاءة محلول اليوفيدون اليودي (5%) مع المحلول الممدد (1%) لدى استخدامها للتطهير قبل جراحة الساد، استنتج أن الفعالية القاتلة للجراثيم للمحلول (5%) تفوقت على فعالية المحلول الممدد بدليل انخفاض التعداد الجرثومي (بعد تطبيق المطهر) بنسبة أكبر عند استعمال المحلول غير الممدد [73].

قام العالم Bing أيضاً بالمقارنة ما بين التراكيز الثلاثة (10%، 5%، 1%) لمحلول اليوفيدون اليودي بالمشاركة مع الليفوفلوكساسين الموضعي (0.3%) من حيث القدرة على خفض الحمل الجرثومي في الملتحمة قبل إجراء الساد. خلصت دراسته إلى أن المحلول (10%) كان الأفضل من بين المحاليل الثلاثة [74].

فيما يخص زمن التعرض للمطهر، فمن الطبيعي أن تؤثر مدة التعرض والتماس مع المطهر في الوصول إلى الفعالية المطلوبة، حيث يعتبر المحلول المطهر أفضل كلما احتاج لزمن أقصر للوصول للفعل المطهر المطلوب.

4.3.2. مراقبة البوفيدون اليودي

1.4.3.2. مراقبة محتوى اليود الحر

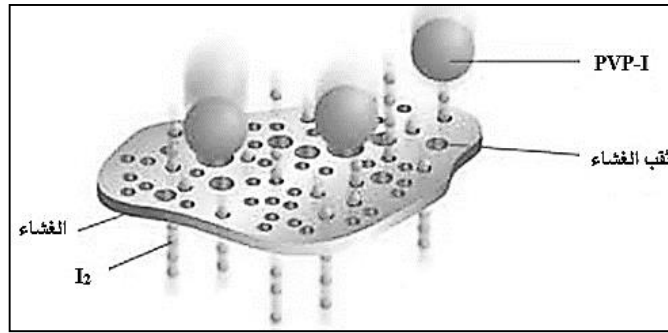
لم تذكر دساتير الأدوية أية معايير واضحة حول مراقبة محتوى اليود الحر بل اکتفت بأهمية قياس اليود المتوافر، في حين تشير الدراسات إلى ضرورة احتواء محاليل البوفيدون اليودي على تراكيز من اليود الحر لا تقل عن (5 mg/L) للحصول على الفعل المطهر المطلوب وزيادة الفعل المطهر بالتزامن مع ازدياد هذا المحتوى [75]. من جهة أخرى، توضح الدراسات المذكورة أيضاً الطرق العامة الممكنة اتباعها لاستحصاء اليود الحر من محاليل البوفيدون اليودي بهدف تحديد محتواه [67, 76].

1.1.4.3.2. استحصاء اليود الحر من محاليل البوفيدون اليودي

تتم الاستفادة بشكل عام من الخواص الفيزيوكيميائية لليود لاستحصاء اليود الحر فقط من محاليل PVP-I وذلك بإحدى الطريقتين التاليتين:

• اختبار التحال (Dialysis)

يتم في هذا الاختبار تعبئة خلايا التحال بحجم 2 مل من محلول PVP-I في إحدى الحجيرتين ويوضع الماء في الحجيرة المقابلة. يتألف الغشاء الفاصل بين الحجيرتين من عديد الإيتيلين ذو الكثافة العالية (High density polyethylene), (HDPE) ويسمكة تتراوح بين (50-70) ميكرومتر. يجرى اختبار التحال خلال مدة 5 ساعات وبسرعة (20 rpm) وذلك بالنسبة لمحاليل PVP-I المائية (الشكل 13).



الشكل (13): رسم توضيحي يعبر عن خروج اليود الحر من المعقد وانتقاله بطريقة التحال

يوضع في خلايا القياس 0.25 مل من محلول يود البوتاسيوم 10%. يؤخذ 1 مل من خلايا حجيرة الماء ويضاف بسرعة إلى محلول يود البوتاسيوم. يجرى تحريك خفيف للمحلول وبعدها يتم قياس

الامتصاصية عند طول موجة 351 نانومتر وذلك باستخدام شاهد من 0.25 مل من محلول يود اليوتاسيوم مع 1 مل من الماء [55, 67].

• طريقة الاستخلاص (Extraction)

يمكن استحصال اليود الحر المتواجد في عينة PVP-I عن طريق استخلاصه بواسطة محل عضوي كنظامي الهبتان. يؤخذ 1 مل من العينة ويوضع في حبابة الإبانة ثم يضاف له 25 مل من نظامي الهبتان مع التحريك المستمر لمدة تقارب الدقيقة في درجة حرارة الغرفة. يترك السائل لينفصل وتتخذ بعدها الطبقة العلوية (طبقة الهبتان الحاوية على اليود الحر) ذات اللون الزهري، ثم تقاس امتصاصية هذه الطبقة بواسطة مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 520 نانومتر [76, 77].

لا يعتبر تركيز اليود الحر المتواجد تحديداً ضمن المحلول العامل المحدد الوحيد للفعالية المطهرة للبوفيدون اليودي، وإنما ما يهم هو تركيز اليود الحر المتواجد على تماس مع جدار الكائن الحي الدقيق [17]. لا بد من التنويه أن جزء البولي فينيل بيروليدون لا يملك بحد ذاته أية فعالية مطهرة ولكنه يساهم بالفعالية بسبب ألفته للغشاء الخلوي الدسم، حيث يسمح هذا البوليمير بإيصال جزيئات اليود الكارهة للماء إلى الهدف المنشود [26, 78].

2.4.3.2. مراقبة درجة pH البوفيدون اليودي

يحدد دستور الأدوية درجة pH البوفيدون اليودي بين (5-1.5)، ولكن كما ذكر سابقاً يعتبر المجال بين (6-3) هو المجال الأمثل؛ كونه يسمح بالحصول على الفعالية الأفضل للبوفيدون اليودي من جهة، كما يؤمن ثباتية اليود في معقدات البوفيدون اليودي من جهة أخرى [51].

3.4.3.2. مراقبة فعالية البوفيدون اليودي المضادة للجراثيم في الزجاج (in vitro)

تتم مراقبة فعالية البوفيدون اليودي المضادة للجراثيم في الزجاج بإحدى الطرق المتبعة لتقييم فعالية المطهرات بشكل عام على اختلاف أنواعها (Antiseptics, Disinfectants) [79, 80]. تشمل هذه الطرق ما يلي:

- طريقة معامل الفينول (PC) Phenol coefficient
- طريقة أطباق الأغار Agar-plate method
- طريقة التمديد بالأنبوب Tube-dilution method

1.3.4.3.2. طريقة معامل الفينول (PC) Phenol coefficient

معامل الفينول (PC) هو دلالة رقمية تعبر عن كفاءة المطهر بالمقارنة مع الفينول 5% (w/v) وباستعمال جراثيم المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* أو السالمونيلا *Salmonella Typhi* كعضويات لإجراء الاختبار (نموذج للعوامل الممرضة من نمط G^+ ، G^- على الترتيب). يستخدم (PC) أيضاً للمقارنة بين كفاءة المطهرات المختلفة.

يعتمد مبدأ هذه الطريقة على مقارنة الفعالية المضادة للجراثيم لعدة تمديدات من العامل المطهر مع تمديدات مختلفة من الفينول (المطهر المرجعي في الاختبار). لحساب قيمة (PC)، تُنسب قيمة التمديد الأعظمي من المطهر (القائل للجرثوم خلال 10 دقائق وغير قائل له خلال 5 دقائق) إلى قيمة التمديد الأعظمي للفينول الذي يعطي نفس النتيجة، وتشير قيم (PC) الأكبر من الواحد إلى تفوق المطهر المدروس على الفينول والعكس صحيح [79, 80].

2.3.4.3.2. طريقة أطباق الآغار Agar-plate method

يمكن قياس فعالية المطهرات المضادة للجراثيم على أوساط صلبة عن طريق رؤية مناطق تثبيط النمو الجرثومي بشكل واضح. يتم بدايةً فرش الجرثوم المدروس على طبق من وسط مولر-هنتون آغار، ثم يوزع محلول العامل المطهر على أقراص ورقية صغيرة بحيث تشبع تلك الأقراص بالمحلول المطهر وتطبق بعدها على سطح الآغار المحضر. تعرف هذه الطريقة بالانتشار في الأقراص (Disc diffusion method). يمكن أيضاً في حالة المطهرات السائلة أن يوزع حجم صغير من المحلول المطهر ضمن آبار فارغة محفورة مسبقاً في الآغار وهذا ما يعرف بطريقة الانتشار في الآبار (Well diffusion method).

بعد مرور فترة حضانة (24-48 ساعة) المناسبة لانتشار العامل المطهر خارج القرص/البئر من جهة وإحداث النمو الجرثومي القابل للتثبيط من جهة أخرى، تتم قراءة النتيجة في الطريقتين السابقتين بقياس أقطار هالات التثبيط (مناطق اللانمو) المتشكلة حول الأقراص/الآبار [79, 80].

3.3.4.3.2. طريقة التمديد بالأنبوب Tube-dilution method

تسمح هذه الطريقة بقياس طيف تأثير العامل المطهر وسرعة التأثير في آن واحد. يتم في البداية تحضير عدة تمديدات من العامل المطهر ثم توزع أحجام متساوية من كل تمديد ضمن أنابيب اختبار عقيمة، يضاف بعد ذلك حجم محدد من المعلق الجرثومي (قيد الدراسة) إلى كل أنبوب من أنابيب

الاختبار. بعد مرور فترة زمنية محددة، يضاف العامل المثبط لفعالية المطهر ثم ينقل بعدها جزء من محتوى كل أنبوب إلى أنبوب آخر فيه مرق مغذي عقيم فقط.

تحضن الأنابيب السابقة بعد ذلك بالدرجة 37°م ولمدة (24-48) ساعة ثم تفحص عن طريق ظهور أو عدم ظهور العكر فيها. يشير العكر إلى وجود نمو جرثومي، بينما يدل صفاء المرق بعد الحضن (غياب النمو الجرثومي) على قدرة التمديد المحضّر من العامل المطهر على قتل الجرثوم المدروس بعد فترة تماس محددة [79, 80].

يمكن تقييم فعالية المطهرات بطريقة أخرى وذلك بتطبيقها مباشرة على أماكن استعمالها المتوقعة مثل الأسطح أو الأنسجة الحية كالجلد. يتم أخذ العينات بشكل مسحات من السطح أو النسيج الذي يطبق عليه العامل المطهر، حيث تؤخذ المسحات قبل تطبيق المطهر ثم بعد مرور فترات زمنية محددة من التطبيق. يُجرى بعد ذلك زرع للمسحات المأخوذة على الوسط المغذي المناسب وتحضن لمدة (24-48) ساعة وبدرجة الحرارة 37°م. يتم تقييم فعالية العامل المطهر بمقارنة مسحات العينات قبل وبعد تطبيق المطهر بإجراء تعداد للمستعمرات الجرثومية النامية في الحالتين [73, 74].

الفصل الثالث

أهمية وأهداف البحث

1.3. أهمية البحث

يعد مطهر البوفيدون اليودي من أكثر أنواع المطهرات الشائعة الاستخدام في المشافي، دور الصحة العامة وفي المنازل لأغراض تطهير الجروح والأغشية المخاطية. تتعدد الأشكال الصيدلانية للبوفيدون اليودي، فمنها المحاليل (المائية والكحولية)، الغسولات، الهلاميات، المراهم، الكريمات والبخاخات.

كثرت الدراسات العالمية (القديمة منها والحديثة) التي تمحورت حول البوفيدون اليودي وأضاءت على عدة نقاط هامة مثل فعاليته (*in vivo, in vitro*)، الطيف القاتل ومقارنته مع أطيايف عدد من المطهرات الشائعة، علاقة الفعالية بالتمديد، زمن التماس الأفضل للحصول على الفعالية المثلى وعلاقة هذا الزمن بالتمديد، تأثير التمديد على محتوى اليود الحر (I_2) وغيرها من الدراسات الكثيرة. بالمقابل لا توجد دراسات محلية سابقة اهتمت بمراقبة النقاط السابقة على الأشكال الصيدلانية المختلفة من البوفيدون اليودي المنتجة محلياً.

تأتي أهمية بحثنا هذا من أهمية البوفيدون اليودي، شيوع استخدامه، تعدد أشكاله الصيدلانية وعدم وجود دراسات محلية سابقة مهتمة بمراقبة تلك المستحضرات.

2.3. أهداف البحث

شملت الدراسة ثلاث شركات محلية وشركة واحدة أجنبية، حيث تركز البحث على إجراء مراقبة لمطهر البوفيدون اليودي العائد للشركات الأربعة من خلال قياس ومراقبة عدة متغيرات هامة وهي:

- درجة الـ pH المناسبة للفعالية والتطبيق الموضوعي على الأنسجة الحية.
- تحديد محتوى اليود الحر المسؤول عن الفعل المطهر.

- اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج والتي شملت تقييم شدة الفعالية القاتلة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص وقياس سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب.
- دراسة أثر التمديد على المتغيرات السابقة.

الدراسة العملية

Practical Study

الفصل الرابع

أولاً: المواد والأجهزة والطرائق

1.4. المواد والأجهزة المستخدمة

استخدمت في هذه الدراسة مجموعة من الأجهزة والأدوات المتوفرة في مخابر الكلية، كما تم استخدام مجموعة من المواد الكيميائية والحيوية.

1.1.4. الأجهزة والأدوات

استخدمت لإجراء الدراسة مجموعة من الأدوات المخبرية بالإضافة لمجموعة من الأجهزة المتوفرة في مخابر الكلية كما هو موضح في الجدولين (4)، (5).

الجدول (4): الأدوات المستخدمة في الدراسة

السعة/ القطر	الأداة
(50، 100، 250) مل	بيشر Beaker
(50، 100، 250) مل	أرلنماير Erlenmeyer
(100) مل	حباية أبانة Separatory funnel
(50، 100) مل	دورق حجمي Volumetric flask
(50) مل	أسطوانة حجمية Volumetric Cylinder
(1، 2، 5) مل	ممصات عيارية Pipette
(20، 50) ميكروليتر	ممصات Micropipette
-	ممصات باستور Pasteur pipette
12 مل	أنابيب زجاجية قابلة للتعقيم
90 mm	أطباق بتري Petri dishes
8 mm	أقراص ورقية
-	عروة زرع Inoculating loop

الجدول (5) الأجهزة المستخدمة في الدراسة

الطراز	الجهاز
Precisa XB220A	ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ
Jasco V-530nm	مقياس الطيف الضوئي
Sension3 pH meter	مقياس درجة الحموضة
Vortex Mixer (Model: CM101)	مازج دوراني
NÜVE SteamArt™/OT40L	صاد موصل
JRAD	حاضنة جرثومية

2.1.4. المواد المستخدمة

استخدمت في الدراسة مجموعة من المواد الكيميائية والحيوية المذكورة في الجدول (6).

الجدول (6): المواد المستخدمة في الدراسة

الشركة المنتجة	المادة	الشركة المنتجة	المادة
Merck, Germany	كلوريد الباريوم المائي	Riedel-de Haën,	اليود المخبري
HMEDIA®, India	مرق مغذي	Surechem Products LTD,	نظامي الهبتان
HIMEDIA®, India	موللر - هنتون آغار	HIMEDIA®, India	ثيوسلفات الصوديوم
مسعود وقداح فارما/ سوريا	مصل فيزيولوجي	Sisco Laboratories, India	هيدروكسيد الصوديوم
Bioanalyse®, Turkey	Imipenem	Sisco Laboratories, India	حمض كلور الماء
-	ماء حديث التقطير	Sisco Laboratories, India	حمض الكبريت
		BDH Laboratories, England	فوسفات أحادية البوتاسيوم
		BDH Laboratories, England	ثنائي فتالات البوتاسيوم

2.4. العينات المدروسة

شملت الدراسة محلول البوفيدون اليودي الجلدي (10%) العائد لثلاث شركات وطنية مختلفة (A, B, C) وشركة أجنبية (Betadine® Solution 10%, MUNDIPHARMA AG)، حيث تمت دراسة طبخة واحدة من كل شركة. كما تناولت الدراسة نوعين من الجراثيم (*Staphylococcus aureus*، *Escherichia coli*) ممثلة بذلك إيجابيات وسلبيات الغرام وتم اختيارها لكونها من أكثر أنواع الجراثيم تسبباً بالإنتانات عند الإنسان. تم الحصول على السلالتين الجرثوميتين من مخبر الأحياء الدقيقة في مشفى الأسد الجامعي، والتي تم مسبقاً التأكد من هويتها بإجراء الاختبارات الكيميائية الحيوية المناسبة.

3.4. المحاليل والأوساط الزرعية

تم تحضير المحاليل والأوساط الزرعية وفق الطرق الدستورية أو حسب إرشادات وتعليمات المصنّع، حيث تم تحضير مايلي:

▪ وقاء فوسفات أحادية البوتاسيوم 0.2 M

تم بداية تحضير محلول فوسفات أحادية البوتاسيوم (0.2 M) بحل 27.22 غ من فوسفات أحادية البوتاسيوم في كمية مناسبة من الماء المقطر حديثاً ثم إكمال الحجم بالمحل نفسه إلى 1000 مل. للحصول على درجة pH مساوية 7، أخذ 50 مل من المحلول السابق وأضيف له 29.1 مل من محلول NaOH (0.2 M) ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى 200 مل [81]. حفظ المحلول بعيداً عن الضوء وبدرجة حرارة الغرفة لحين استخدامه.

▪ وقاء ثنائي فتالات البوتاسيوم 0.2 M

تم بداية تحضير محلول ثنائي فتالات البوتاسيوم (0.2 M) بحل 40.85 غ من ثنائي فتالات البوتاسيوم في كمية مناسبة من الماء المقطر حديثاً ثم إكمال الحجم بالمحل نفسه إلى 1000 مل. للحصول على درجة pH مساوية 4، أخذ 50 مل من المحلول السابق وأضيف له 0.1 مل من محلول HCl (0.2 M) ثم أكمل الحجم بالماء المقطر إلى 200 مل [81]. حفظ المحلول بعيداً عن الضوء وبدرجة حرارة الغرفة لحين استخدامه.

▪ السلسلة العيارية لليود

حُضِرَ في البداية محلول أم بتركيز 448 mg/L في الهبتان، حيث أخذ 44.8 مغ من اليود وتم حله في حجم من الهبتان ثم تم إكمال الحجم إلى 100 مل بالمحل نفسه. تم تحضير ستة محاليل ممددة من المحلول الأم وذلك وفق نسب التمديد التالية: 7/10، 6/10، 4/10، 3/10، 2/10، 1/10 أي بتركيز تراوحت ما بين (313-44.8) mg/L. تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 520 نانومتر.

▪ المرق المغذي

تم حل 1.3 غ من المرق المغذي في 100 مل من الماء المقطر وسخن حتى الغليان. وضع الوسط المغذي بعدها في الصاد الموصل (في حرارة 121° م لمدة 15 دقيقة) للتعقيم. يبين الجدول (7) تركيب المرق المغذي.

الجدول (7): تركيب وسط المرق المغذي

التركيز (غ/ل)	مكونات الوسط	
5	Peptic digest of animal tissue	مشابه للبيبتون
5	Sodium Chloride	كلور الصوديوم
1.5	Beef extract	خلاصة اللحم
1.5	Yeast extract	خلاصة الخميرة
pH= 7.4 ± 0.2 at 25° C		

• الوسط الزرعي (مولر-هنتون آغار)

تم حل 38 غ من مولر-هنتون آغار في 1000 مل من الماء المقطر وسخن حتى الغليان. وضع المزيج في الصاد الموصل (في حرارة 121° م لمدة 15 دقيقة) للتعقيم. تم صب حوالي 20 مل من الوسط الزرعي في كل طبق بتري، ثم حضنت الأطباق في الدرجة 37° م لمدة 24 ساعة للتأكد من العقمة التامة قبل الاستخدام. لُخصت مكونات هذا الوسط وتركيزها في الجدول (8).

الجدول (8): تركيب وسط موللر-هنتون آغار

التركيز (غ/ل)	مكونات الوسط	
300	Beef infusion	منقوع اللحم
17.5	Casein acid hydrolysate	حلالة الكازئين الحمضية
1.5	Starch	نشاء
17	Agar	آغار
pH= 7.3 ± 0.1 at 25° C		

- محلول كلوريد الباريوم المائي 0.048 M
حضر بجل 0.99 غ من مسحوق كلوريد الباريوم المائي في كمية كافية من الماء المقطر، ومن ثم أكمل الحجم إلى 100 مل بالماء المقطر.

- محلول حمض الكبريت 0.18 M
حضر بوزن 1.88 غ من حمض الكبريت 98% ثم أضيفت هذه الكمية إلى كمية من الماء المقطر، ومن ثم أكمل الحجم حتى 100 مل بالمحل نفسه.

- عياري مك-فارلاند 0.5 لتحديد عكارة المعلقات الجرثومية
استخدم في الدراسة العياري 0.5 الذي يوافق التركيز $(1 \times 10^8 \text{ CFU/mL})$ ، وقد حضر بإضافة (0.5) مل من محلول كلوريد الباريوم 0.048 M إلى (99.5) مل من محلول حمض الكبريت 0.18 M. بعد مزج المعلق الناتج بشكل كافٍ، أخذ منه 5 مل ووضع ضمن أنبوب شفاف مغلق لحين استعماله وقد خض جيداً قبل كل استعمال. تم التحقق من الكثافة الضوئية لعياري مك-فارلاند 0.5 بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 625 نانومتر لتكون ما بين (0.08-0.1).

- المستعمرات الجرثومية
بعد الحصول على سلالاتي النوعين الجرثوميين المدروسين، تم إكثارها على وسط المرق المغذي بالحضن لمدة 24 ساعة بالدرجة 37°م. قمنا بعدها بحفظ هذه الجراثيم بالدرجة -80°م

وذلك بمزجها مع الغليسرين العقيم بنسبة 50% (v/v). عند استعمال الجراثيم المحفوظة في الاختبارات الجرثومية، أُخرج الأنبوب بدايةً من المجمدة وتُرك في درجة حرارة الغرفة حتى تمام الذوبان ثم تم فرش الجراثيم على وسط الآغار المغذي لمدة 24 ساعة بالدرجة 37°م لتصبح جاهزة لإجراء الاختبارات الجرثومية.

4.4. الطرائق

1.4.4. تحضير السلسلة العيارية لليود

حُضِر في البداية محلول أم بتركيز 448 mg/L في الهبتان، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز تراوحت ما بين (313-44.8) mg/L. تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 520 نانومتر. حسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومُنِّلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة الموافقة بيانياً.

2.4.4. تحضير سلسلة التمديدات لمحلول البوفيدون اليودي 10%

شملت الدراسة بالإضافة للمحلول الأصلي (10% PVP-I)، سلسلة التمديدات التالية: 1/10، 1/5، 1/25، 1/50، 1/100. حضرت التمديدات السابقة بأخذ الحجم المناسب من المحلول الأصلي وإكماله حتى 50 مل بالماء المقطر (الشكل A، 14)، وقد تم تحضير كل تمديد منها ثلاث مرات.

3.4.4. قياس درجة حموضة محاليل البوفيدون اليودي 10% والمحاليل

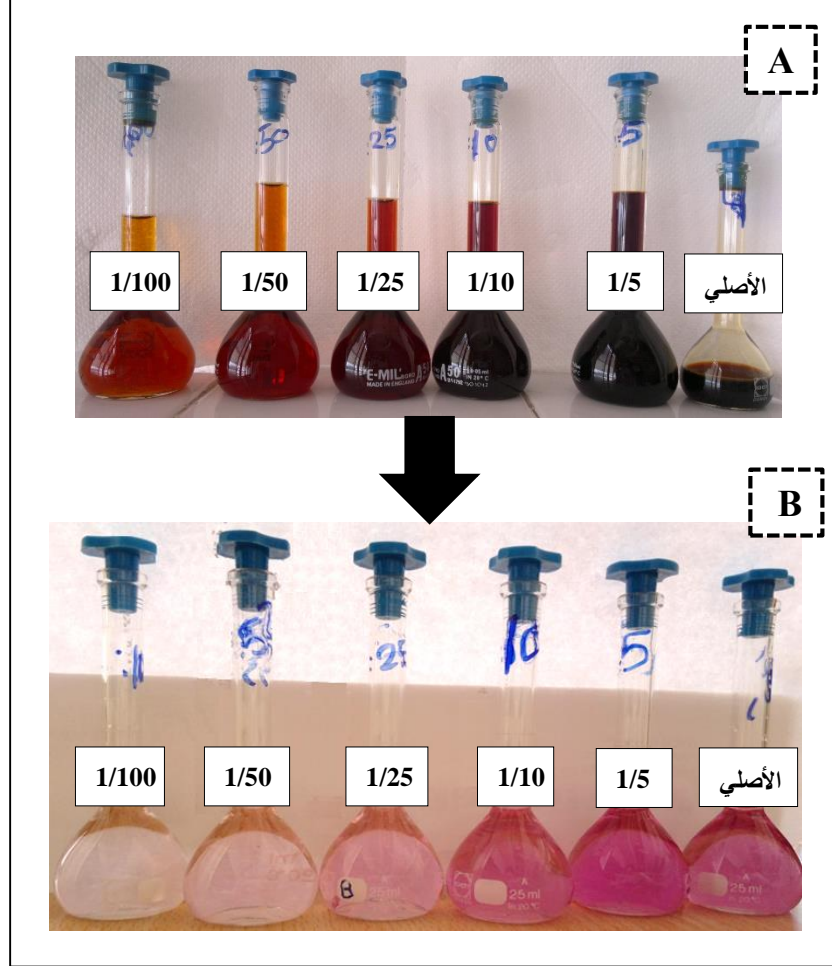
الممددة

تم قياس درجة حموضة العينات باستخدام جهاز مقياس درجة الحموضة pH بعد ضبطه بمحلولي الوقاء ثنائي فنتالات البوتاسيوم 0.2 M وفوسفات أحادية البوتاسيوم 0.2 M (pH = 4 و 7 على الترتيب). تم تكرار التجربة ثلاث مرات، وفي كل مرة اعتمد متوسط ثلاث قراءات سجلها الجهاز لنفس المحلول المقاس.

4.4.4. تحديد محتوى اليود الحر

قمنا في البداية بتجربة استخلاص اليود الحر اعتباراً من محلول البوفيدون اليودي، حيث شملت المرحلة تجربة عدة محلات بهدف اختيار المحل الأنسب القادر على حل اليود الحر لوحده دوناً عن مركب البوفيدون.

تم اختبار عدة محلات عضوية ومنها الكلوروفورم، حلقي الهكسان والهيبتان، حيث تم اختيار الهيبتان كأفضل محل لإجراء عملية الاستخلاص نظراً لطبيعته الكارهة للماء وقدرته على حل اليود I_2 (دون أن يقوم بحلّ الجزء البوليميري؛ PVP)، إضافة لكونه المحل المختار في براءتي الاختراع [76, 77]; (الشكل B, 14).



الشكل (14): (A) سلسلة تمديدات محلول اليوفيدون اليودي 10%، (B) خلاصات اليود الهيبتانية العائدة للمحلول الأصلي وسلسلة تمديداته

تم تحديد محتوى اليود الحر في عينات الشركات الأربعة (A, B, C, Betadine®) ومحاليلها الممددة بعد إجراء استخلاص لليود بمحلول الهيبتان. تطلبت عملية الاستخلاص استخدام كمية كبيرة من المحل العضوي الهيبتان (25 مل) بالمقارنة مع محلول العينة المدروسة (1 مل) بما يسمح بانتزاع اليود الحر من المحلول المائي لليوفيدون اليودي. أبدت محاليل اليوفيدون المدروسة قيم امتصاصية وتراكيز يود حر صغيرة أغلبها خارج مجال السلسلة الخطية، تم لحل المشكلة إضافة كمية محددة

وثابتة (5 mg) من مسحوق البيود إلى كل طبقة هبتانية محضرة لقياس الامتصاصية الإجمالية للبيود. جرى حساب متوسط محتوى البيود الحر بالاعتماد على معادلة السلسلة العيارية. كررت كل عملية استخلاص ثلاث مرات.

5.4.4. اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج

ينقسم العمل إلى عدة مراحل ابتداءً بتحضير المعلق الجرثومي، وصولاً لاختبار سرعة تأثير المحلول المطهر.

1.5.4.4. تحضير المعلق الجرثومي

قمنا بأخذ عدد من المستعمرات الجرثومية (1-3) وتوزيعها ضمن 10 مل من مصف فيزيولوجي عقيم، ثم تحريكها بواسطة المازج الدوراني بشكل يضمن الحصول على معلق متجانس ذو درجة عكارة موافقة لعكارة عياري مك-فارلاند 0.5.

2.5.4.4. اختبار الفعالية القاتلة بطريقة أطباق الآغار (Agar-plate method)

تم فرش المعلق الجرثومي المحضر على سطح أطباق موللر-هنتون آغار مع تحريك الطبقة حتى الحصول على التوزيع الكامل المتجانس للمعلق على السطح ليصبح جاهزاً لإجراء الدراسة. جرى اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم لمحاليل الشركات الأربعة وممدداتها بطريقتين مختلفتين:

• طريقة الانتشار في الآبار (Well diffusion method)

قمنا في البداية بنقب وسط الآغار المغذي في مواقع متباعدة لتشكيل الحفر (الآبار) المطلوبة، وتم ذلك بواسطة ممص باستور زجاجي بعد تعقيمه باللهب المباشر قبل كل استعمال. ملئت الآبار الناتجة بـ 50 ميكروليتر من المحلول المدروس. نقلت إلى الحاضنة بعد مرور زمن مناسب لمدة 24 ساعة بالدرجة 37°م.

• طريقة الانتشار في الأقراص (Disc diffusion method)

استعملت في الدراسة أقراص ورقية قطرها 8 mm بعد تعقيمه. تم في البداية فرش المعلق الجرثومي المحضر على سطح أطباق موللر-هنتون آغار حتى الحصول على التوزيع الكامل المتجانس للمعلق على السطح. بعد حوالي 15 دقيقة من توزيع المعلق الجرثومي، قمنا بتطبيق الأقراص الورقية المشبعة على الأطباق (حيث أشبع كل قرص ورقي بـ 50 ميكروليتر من محلول العينة المدروسة قبل نقله إلى

الوسط الزراعي). حُضنت الأطباق بالدرجة 37°م ولمدة 24 ساعة ثم قُمن بقياس قطر هالة التثبيط المتشكلة حول الأقراص بعد انتهاء فترة الحضانة. أُجريت اختبارات الانتشار في الأقراص ثلاث مرات لكل عينة واستخدم الصاد الحيوي (Imipenem, 10 µg) كشاهد إيجابي في الدراسة على حساسية نوعي الجراثيم المدروسة تجاه العوامل المؤثرة [79, 80].

3.5.4.4 اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب (Tube-dilution method)

تم إجراء هذا الاختبار بأخذ (20 ميكروليتر) من المعلق الجرثومي المحضر ليحُرك بشكل جيد مع 0.2 مل من محلول عينة PVP-I. بعد مرور زمن تماس محدد قيد الاختبار، تم تثبيط فعالية البوفيدون اليودي بإضافة 2 مل من محلول ثيوسلفات الصوديوم 0.5%؛ لا يتمتع محلول الثيوسلفات بأية فعالية قاتلة أو مثبطة لنمو الجراثيم حيث يقتصر دوره على التفاعل وإرجاع اليود الجزيئي الحر الموجود وإبطال دوره في عملية التطهير. شمل الاختبار فترات التماس التالية (15ثا، 30ثا، 1د، 3د، 5د، 10د). بعد تثبيط المحاليل المدروسة، قُمن بإضافة المرق المغذي كوسط زرع سائل ثم حُضنت الأنابيب بالدرجة 37°م ولمدة 24 ساعة. تم تقييم النتيجة عيانياً من خلال ظهور أو عدم ظهور العكر في المرق المغذي [71, 79, 80].

5.4 التحليل الإحصائي:

تم الاعتماد على اختبار T-student الإحصائي وقيمة (p value) لتحديد وجود فرق إحصائي ما بين النتائج التي تم الحصول عليها عند مقارنة شدة فعالية (أقطار التثبيط) الخاصة بالمستحضرات المحلية مع الشركة الأجنبية (Betadine®) كعيارٍ وذلك عند مستوى دلالة 5% ومجال ثقة 95%. يكون للفرق أهمية ذات دلالة إحصائية عندما تكون القيمة المحسوبة T أكبر من القيمة الجدولية (جدول 9)، وعندما تكون قيمة p أصغر من 0.05 ($p > 0.05$).

تُحسب القيمة T وفقاً للقانون التالي [82]:

$$T = \sqrt{n} \times |x_i - \bar{x}| / S$$

حيث أن:

\bar{x} : المتوسط الحسابي للقيم المقاسة.

x_i : القيمة القياسية (المطلوبة).

S: الانحراف المعياري عن المتوسط الحسابي.

n : عدد مرات القياس وفي الدراسة الحالية تساوي ثلاث مرات.

الجدول (9): جدول T ستيودنت (T-student)

Degrees of freedom	Significance Level		
	%5	%2	%1
1	12.706	31.821	63.657
2	4.303	6.965	9.925
3	3.182	4.541	5.841
4	2.776	3.747	4.604
5	2.571	3.365	4.032

الفصل الرابع

ثانياً: النتائج والمناقشة

6.4. قياس درجة pH المحاليل

تم تسجيل قيم pH محاليل البوفيدون اليودي المُقاسة حيث اعتمد المتوسط الحسابي للقراءات المسجلة بالجهاز لنفس المحلول المقاس.

1.6.4. قياس درجة pH محلول PVP-I الأصلي (10%)

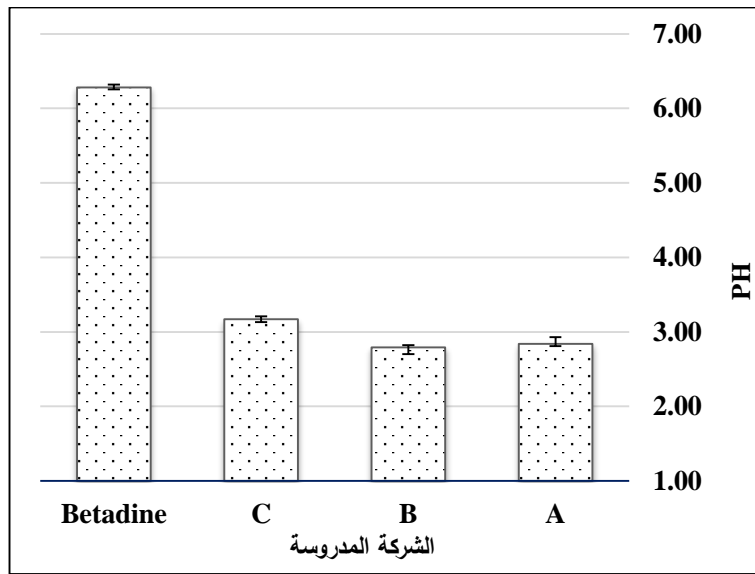
أظهرت الدراسة امتلاك محاليل الشركات المحلية الثلاث لدرجة حموضة منخفضة نسبياً تتراوح ما بين (2.79-3.16). تتوافق تلك القيم مع درجات الحموضة المناسبة لفعالية محاليل البوفيدون اليودي المطهرة؛ تسمح قيم pH الموجودة بتواجد I₂ كصيغة سائدة من بين الصيغ الفعالة لليود (كما رأينا في الجدول 3). امتلك محلول الشركة الأجنبية قيمة pH عالية نسبياً (6.27) ومتوضعة ضمن الحدود العليا المقبولة لفعالية محاليل البوفيدون اليودي كما يبين الجدول (10).

الجدول (10): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%) معبراً عنها
بالمتوسط ± الانحراف المعياري (Mean ± SD)

الشركة المدروسة	pH (Mean ± SD)
Betadine	6.27 ± 0.03
A	2.84 ± 0.03
B	2.79 ± 0.09
C	3.16 ± 0.04

من ناحية أخرى، وعلى خلاف الشركة الأجنبية أبدت جميع المستحضرات المحلية درجات pH منخفضة مخرشة وغير ملائمة للأنسجة المفتوحة والأغشية المخاطية المطبقة عليها.

يمكن تلخيص نتائج هذا الاختبار بامتلاك محاليل الشركات المحلية لقيم pH مناسبة للفعالية والثباتية دون مراعاة تحمل الأنسجة الحية، وذلك على عكس محلول الشركة الأجنبية والمحاليل المستخدمة في الدراسة التي أجراها Atemnkeng على بعض عينات البوفيدون اليودي الجلدي والتي أظهرت قيم pH مقارنة لـ (6) [67]. تم تلخيص النتائج التي توصلنا إليها والتعبير عنها في المخطط (1).



المخطط (1): قيم pH محاليل البوفيدون اليودي (10%) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

2.6.4. قياس درجة pH المحاليل الممددة

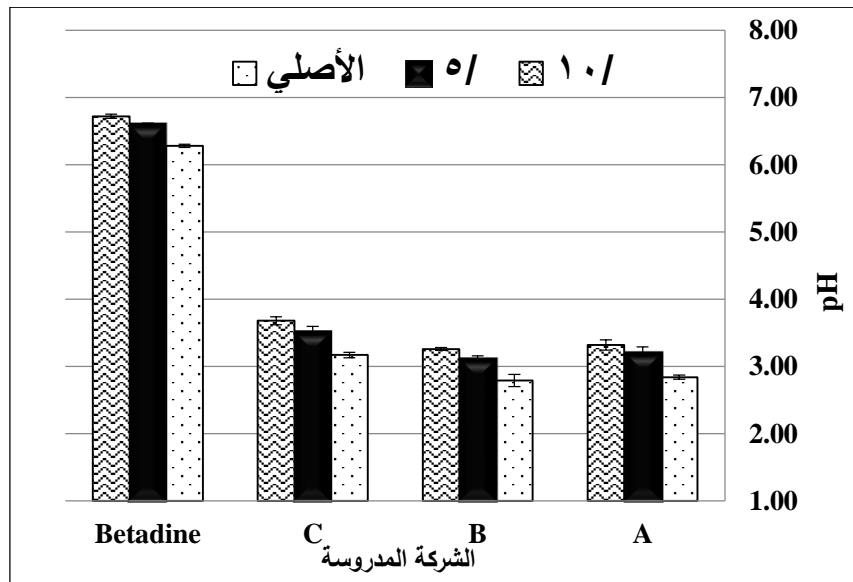
بالنسبة لمحاليل البوفيدون اليودي الممددة، قمنا بمراقبة تغير درجة الـ pH مع التمديد واكتفينا بالدرجات الأولى من التمديد (1/5، 1/10) نظراً لأهميتها من حيث محتوى اليود الحر والفعالية الجرثومية كما سنرى لاحقاً. ترافق التمديد مع ارتفاع طفيف بدرجة pH المحاليل العائدة للشركات المحلية وهذا ما يتوافق مع نفس الدراسة التي أجراها Atemnkeng لدى إجراء سلسلة من التمديدات لمحاليل البوفيدون اليودي [67]. يبين الجدول (11) درجات الـ pH التي تم الحصول عليها لدى تمديد محاليل البوفيدون للشركات الأربعة المدروسة.

الجدول (11): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي الأصلي والممدد (1/5، 1/10) معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

pH (Mean \pm SD)			الشركة المدروسة
المحلول الممدد (1/10)	المحلول الممدد (1/5)	المحلول الأصلي	
6.72 \pm 0.03	6.60 \pm 0.02	6.27 \pm 0.03	Betadine
3.32 \pm 0.08	3.26 \pm 0.07	2.84 \pm 0.03	A
3.26 \pm 0.02	3.13 \pm 0.03	2.79 \pm 0.09	B
3.68 \pm 0.06	3.53 \pm 0.07	3.16 \pm 0.04	C

بقيت درجة pH المحاليل الممددة ضمن المجال المحقق للفعالية والثباتية ولكنها كانت أيضاً غير مناسبة لتحمل الجلد، على خلاف الشركة الأجنبية التي أظهرت درجة pH الخاصة بمحاليلها الممددة قيمياً أفضل من حيث تحمل بشرة الجلد لها.

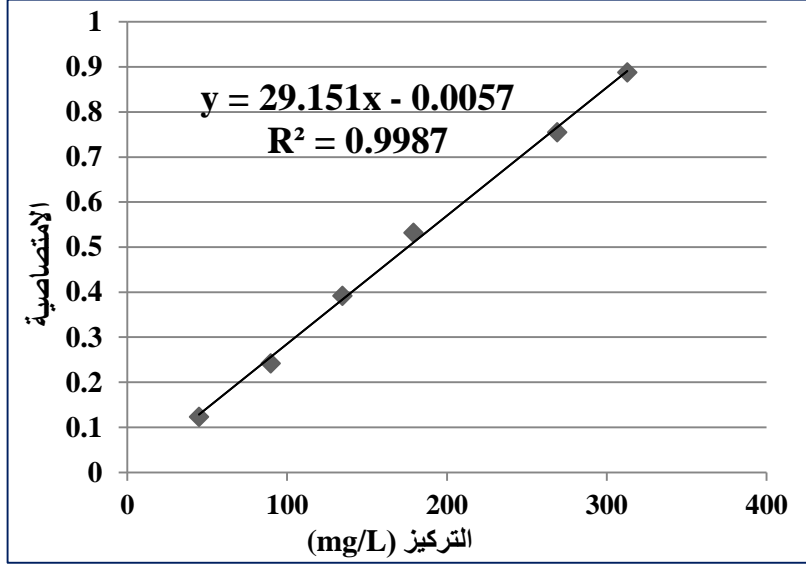
لم يبدِ التمديد تأثيراً كبيراً على درجة pH المحاليل المدروسة، حيث لاحظنا عدم وجود تغير هام في قيم pH المحاليل قبل وبعد التمديد. فيما يخص الشركة الأجنبية، ترافق ارتفاع pH محاليلها لدى التمديد مع اقترابه من القيم الحدية المؤثرة على كل من الثباتية ونسبة الصيغ الفعالة لليود المتواجدة ضمن المحاليل. تم تلخيص النتائج السابقة في المخطط (2).



المخطط (2): قيم pH محاليل البوفيدون اليودي الممددة (1/5، 1/10); معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

7.4. تحديد محتوى اليود الحر

تم في البداية التأكد من خطية الطريقة بتحضير سلسلة عيارية لليود في الهبتان بتراكيز ما بين (313-44.8) mg/L؛ حيث حُضِر كل تركيز ثلاث مرات ثم قيست امتصاصية هذه المحاليل، وحسبت القيمة الوسطى للامتصاصيات ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً كما هو موضح في المخطط (3).



المخطط (3): السلسلة العيارية لليود

إذ: Y تعبر عن الامتصاصية، X تعبر عن التراكيز بال (mg/L).

أما R^2 فقد بلغت قيمتها (0.9987)، مما يدل على أن الخطية محققة ضمن المجال المدروس.

بالاعتماد على هذه السلسلة العيارية، تم قياس تراكيز المحاليل المدروسة وذلك بقياس امتصاصيتها

ومنه حساب التراكيز الموافقة اعتماداً على قانون Beer-Lambert :

$$A = \epsilon.C.L$$

A : امتصاصية المحلول
ϵ : ثابت الامتصاص المولاري (لتر . مول ⁻¹ . سم ⁻¹)
C : تركيز المحلول (مول/ل)
L : سماكة الخلية الضوئية التي يعبرها الضوء (سم)

1.7.4. تحديد محتوى اليود الحر في محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%)

تم تحديد محتوى اليود الحر في عينات الشركات الأربعة ومحاليلها الممددة بعد إجراء استخلاص لليود بمحلول الهبتان. جرت عملية الاستخلاص باستخدام 25 مل من الهبتان لكل 1 مل من محلول العينة المدروسة، أضيف لكل خلاصة هبتانية (5 mg) من مسحوق اليود النقي ليتم قياس الامتصاصية الموافقة. عبّرت الوزن المضافة عن محلول يعادل (200 mg/L) حيث أعطى قياس امتصاصية المحلول المحضر (5 mg/ 25ml) قيم امتصاصية تعادل (0.5879)، وهو ما يعبر عن معامل استرداد جيد (101.8%). باعتماد تلك الإضافة إلى كل خلاصة هبتانية وبالرجوع إلى معادلة السلسلة الخطية تم حساب متوسط التراكيز المقاسة ومنها تراكيز اليود الحر (قبل الإضافة) المسؤولة عن الفعالية المطهرة.

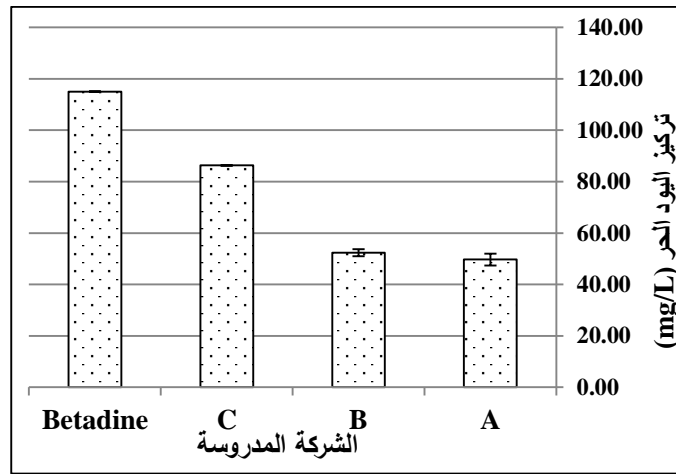
لدى إجراء التجربة على أكثر من طبخة عائدة للشركة (A)، لم تظهر نتائج الدراسة اختلافاً هاماً في محتوى اليود الحر بين الطبخات ولذلك اكتفينا بدراسة المقارنة على طبخة واحدة لجميع الشركات. يبين الجدول (12) نتائج محتوى اليود الحر للمحاليل المدروسة حيث نلاحظ امتلاك جميع المحاليل على مستوى من اليود الحر أعلى من الحد الأدنى والأساسي للفعالية (5 mg/L)، (الجدول 12، المخطط 4).

الجدول (12): تركيز اليود الحر (mg/L) في محاليل البوفيدون اليودي (10%) معبراً عنها
بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

الشركة المدروسة	تركيز اليود الحر (mg/L)
Betadine	115.07 \pm 0.06
A	49.86 \pm 6.21
B	52.67 \pm 0.47
C	80.20 \pm 0.20

من ناحية أخرى، أبدت الدراسة وجود اختلاف ذو دلالة إحصائية في مستويات اليود الحر المستخلص من محلول PVP-I الأصلي (10%) بين الشركات المدروسة مع ظهور تفوق للشركة الأجنبية الحاوية على أعظم قيمة من اليود الحر (المخطط 4). امتلكت الشركة المحلية (C) مستوى عالٍ من اليود الحر بالمقارنة مع الشركتين (A, B) ومنه يتوقع وجود فعالية أفضل لكلا الشركتين (C) والأجنبية) بالمقارنة مع البقية موضوع الدراسة.

يمكن ملاحظة ارتفاع قيمة الانحراف المعياري للشركة (A) والذي يمكن أن يعود لتغير في محتوى اليود الحر لنفس العبوة المدروسة خلال فترة الاختبار.



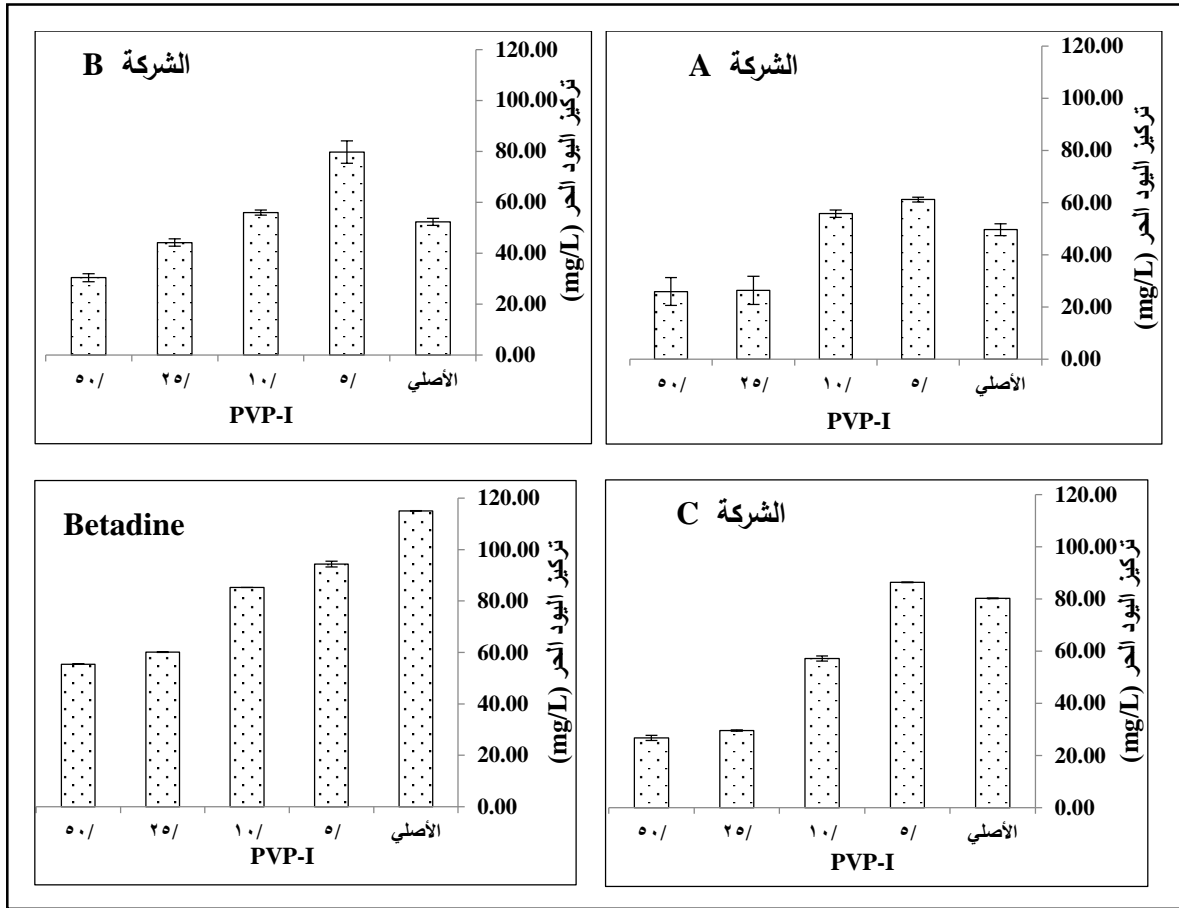
المخطط (4): تركيز اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي (10%)
معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

نلاحظ من النتائج السابقة وخلافاً لما هو متوقع، لم تكن درجة pH المحاليل العامل الوحيد المؤثر على تراكيز اليود الحر فيها ويظهر ذلك في محاليل الشركات المحلية ذات المحتوى الأقل من اليود الحر مقارنة مع الشركة الأجنبية رغم كونها أبدت درجة pH مثالية.

2.7.4. تحديد محتوى اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي الممددة

أظهرت دراسة تأثير التمديد على محتوى اليود الحر في جميع الشركات المحلية المدروسة وجود تزايد واضح في هذا المحتوى ليصل إلى حده الأعلى عند التمديد (1/5)، ويمكن تفسير ذلك بضعف ارتباط اليود الجزيئي مع البوليمير (PVP) ليزداد بالتالي تحرره في الوسط لدى التمديد. على خلاف ما تشير له الدراسات السابقة [17، 69]، عاد محتوى اليود الحر في محاليل الشركات المدروسة بعد التمديد الأول (1/5) للانخفاض بشكل ظاهر، وقد يكون ذلك عائداً لنوع وكثافة البوليمير (PVP) المستخدم في تحضير معقد البوفيدون اليودي.

تظهر النتائج امتلاك الشركتين (B, A) لمستوى من اليود الحر في التمديد (1/10) أقل مما هو عليه في التمديد (1/5) ولكن أعلى من مستواه في المحلول الأصلي (المخطط 5). أبدت الشركة (C) بالمقابل وعلى عكس الشركتين السابقتين انخفاضاً ملحوظاً بمستوى اليود الحر في التمديد (1/10) مقارنة مع المحلول الأصلي والتمديد (1/5).



المخطط (5): تركيز اليود الحر في محاليل البوفيدون اليودي (10%) والمحاليل الممددة العائدة

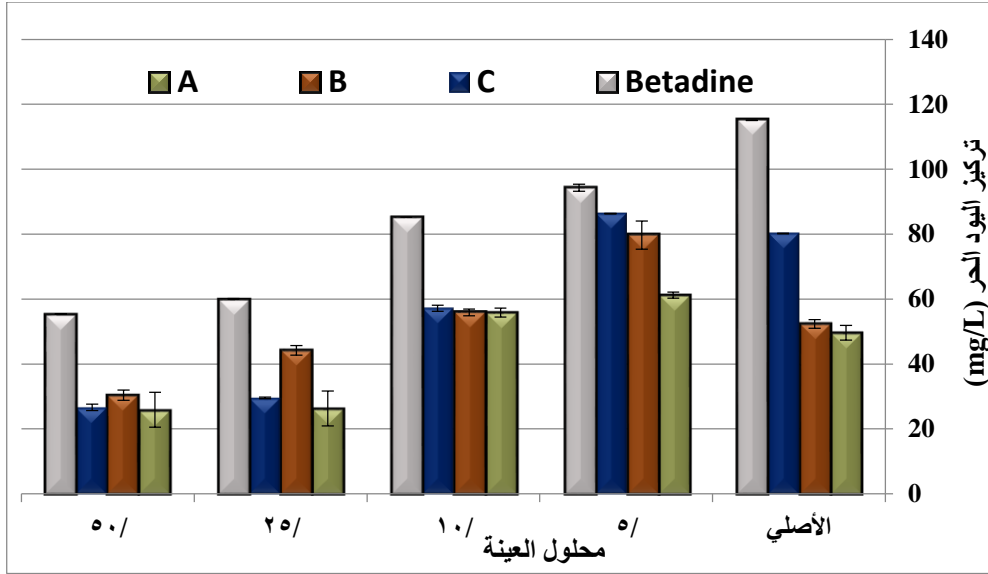
للشركات الأربعة معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

بالنسبة للتمديدات الأخيرة التابعة لمحاليل الشركات المحلية فقد أعطت مستويات متقاربة من اليود الحر، وكانت هذه المستويات في جميع التمديدات أعلى من الحد الضروري لفعالية المحاليل المطهرة.

سلكت الشركة الأجنبية سلوكاً مختلفاً نسبياً عن الشركات المحلية إذ لوحظ انخفاض محتوى اليود الحر اعتباراً من أول تمديد (1/5). يمكن تفسير ذلك الانخفاض في صيغة (I₂) بظهور صيغ أخرى لليود لدى ارتفاع قيمة pH الوسط المرافق للتمديد (كما في الجدول 3).

من جهة أخرى أبدى التمديد (1/100) لأغلب الشركات تراكيز منخفضة جداً من اليود الحر مما دفعنا لإلغاء استكمال الدراسة على هذا المستوى من التمديد لجميع الشركات.

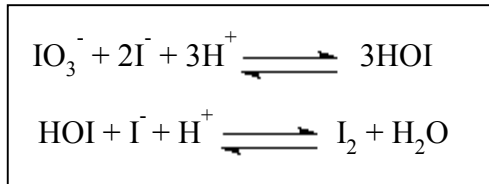
تُظهر المخططات البيانية الخاصة بالشركات الأربعة (المخطط 6) وجود اختلاف واضح في محتوى اليود الحر لصالح الشركة الأجنبية مع وجود أفضلية للشركة (C) بين الشركات المحلية وبشكل خاص في المحاليل المركزة (الأصلي والتمديد الأول).



المخطط (6): تركيز اليود الحر في محاليل اليوفيدون اليودي (10%) والمحاليل الممددة معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

تم التحقق من تأثير نوع المحل المستخدم على محتوى اليود الحر وذلك بإجراء عدة عمليات تمديد باستخدام محلات أخرى غير الماء المقطر (المستخدم في التمديدات السابقة). لدى اختبار محلول التمديد (KI, 5%) الهادف لزيادة قدرة الطور المائي على تثبيت وحل اليود I_2 من معقد PVP-I [67]، لم تظهر الدراسة نتائج أفضل من حيث محتوى اليود الحر ضمن الخلاصات الهبتانية. يمكن تفسير ذلك بانخفاض انتقال اليود من الطور المائي بسبب غناه بشوارد (I^-) المساهمة في حل اليود.

من جهة أخرى، قمنا بالتمديد بمحلول (KIO₃, % 0.05) وذلك بهدف زيادة تشكيل اليود المؤكسد الفعال (وفق المعادلتين الواردتين في الأسفل) [15، 17]. لم يبدِ التمديد للأسف نتائج أفضل بالمقارنة مع نتائج التمديد بمحلول (KI)، حيث ترافق مع انخفاض في محتوى اليود الحر.



8.4. اختبارات الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج

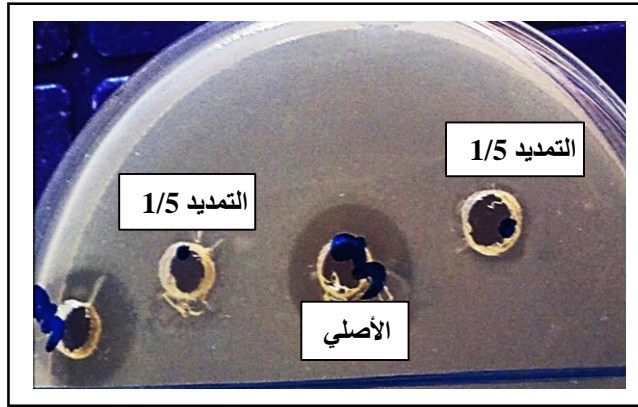
أجريت هذه الاختبارات في الزجاج على نوعين من الجراثيم (*Staphylococcus aureus*، *Escherichia coli*) كونها من أكثر الجراثيم المسببة للإنتانات عند الإنسان وممثلة عن الجراثيم

نمط (G⁺، G⁻). استخدم الصاد الحيوي (Imipenem, 10 µg) كشاهد إيجابي على الجراثيم المدروسة. شمل العمل كلاً من الاختبارات التالية:

1.8.4. اختبار الفعالية القاتلة بطريقة أطباق الآغار (Agar-plate method)

1.1.8.4. طريقة الانتشار في الآبار (Well diffusion method)

قمنا بتقييم فعالية محاليل البوفيدون اليودي بدايةً بطريقة الانتشار في الآبار وفق ما ذكر سابقاً، وبعد انتهاء فترة الحضانة قمنا بفحص هالات التثبيط المتشكلة حول الحفر. لوحظ في أغلب حفر العينات أن أقطار الهالات كانت صغيرة جداً، صعبة القياس وغير مناسبة للتقييم والتمييز ما بين العينات المختلفة. يمكن تفسير تلك النتائج بصعوبة انتشار عنصر اليود ذو الخواص الكارهة للماء ضمن مادة الآغار القطبية وبشكل خاص لدى انخفاض محتوى المحاليل من البولييمير (PVP) الذي يساعد في حمل اليود ليصبح على تماس مع الخلية الجرثومية. يبين الشكل (15) نتائج اختبار الانتشار في الآبار.



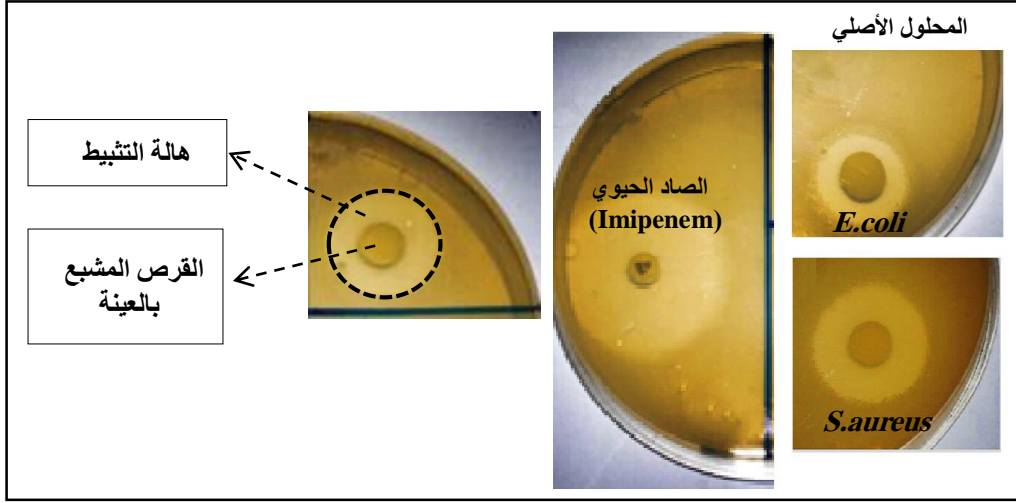
الشكل (15): نتائج اختبار الانتشار في الآبار

2.1.8.4. طريقة الانتشار في الأقراص (Disc diffusion method)

أُجريت اختبارات الانتشار في الأقراص ثلاث مرات لكل عينة. تم حساب متوسط قيم هالة التثبيط المتشكلة بعد انتهاء فترة الحضانة، ثم إجراء دراسة إحصائية (T-student) وحساب قيمة (p value) لأقطار التثبيط. اعتمدت في الدراسة نتائج الشركة الأجنبية كقيم قياسية.

فيما يخص الشاهد (Imipenem)، أظهرت الجراثيم المدروسة حساسية تجاهه وكانت أقطار هالات التثبيط المتشكلة ضمن المجال (33-36) mm بالنسبة لجراثيم *Escherichia coli*، وضمن المجال (36.5-40) mm بالنسبة لجراثيم *Staphylococcus aureus*. يوضح الشكل (16) اختبار الانتشار

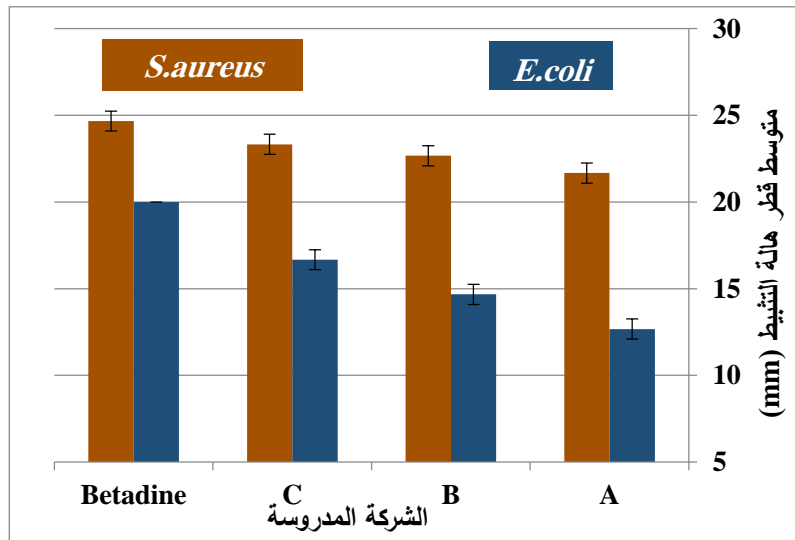
في الأقراص، وتظهر فيه الهالات المتشكلة حول الأقراص المشبعة بمحلول العينة وقرص الصاد الحيوي.



الشكل (16): نتائج اختبار الانتشار في الأقراص

• نتائج اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص للمحلول الأصلي (10%)

تم تلخيص نتائج طريقة الانتشار في الأقراص على المحاليل الأصلية للشركات المدروسة في المخطط (7)، وتظهر فيهما الفروق بين متوسطات أقطار التنشيط المتشكلة حول الأقراص المشبعة بمحلول البوفيدون اليودي (10%) للشركات الأربعة وذلك بالنسبة لنوعي الجراثيم المدروسة (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*).



المخطط (7): أقطار هالة التنشيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الأصلي

تجاه *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

أظهرت جميع محاليل البوفيدون البيودي فعالية أعلى على جرثوم *Staphylococcus aureus* بالمقارنة مع *Escherichia coli* ويتوافق ذلك مع دراسة أجراها العالم Bodrumlu [83]; حيث أبدت محاليل البوفيدون البيودي أقطار تثبيط أقل على *Escherichia coli* مقارنةً مع العنقوديات الذهبية. يمكن تفسير ذلك الاختلاف بالمقاومة العالية التي تتمتع بها جراثيم *Escherichia coli*. فيما يتعلق باختلاف أقطار هالات التثبيط ما بين الشركات المحلية والشركة الأجنبية، لوحظ تفوق محلول الشركة الأجنبية بقطر هالة التثبيط على الشركات المحلية الثلاث وذلك بالنسبة لنوعي الجراثيم المدروسة علماً أن ذلك المحلول تفوق أيضاً بمحتواه من اليود الحر على بقية الشركات.

لدى إجراء دراسة إحصائية (اختبار p value, T-student) للفروقات ما بين أقطار التثبيط العائدة للشركات المحلية وبين أقطار تثبيط الشركة الأجنبية، تبين وجود دلالات إحصائية لتلك الفروق (p value < 0.05) مشيرة لأهمية الاختلاف في أقطار التثبيط وبالتالي الفعالية المطهرة بين المحاليل المحلية مقارنة مع محلول الشركة الأجنبية.

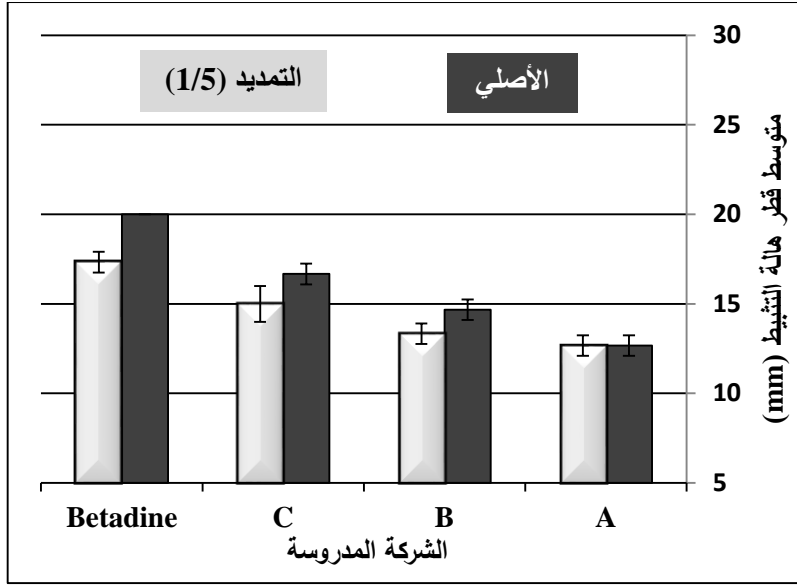
وجد أيضاً أن الاختلافات في أقطار التثبيط ما بين الشركات المحلية كانت مهمة إحصائياً بالنسبة للاختبار على جراثيم *Escherichia coli* (p value < 0.05)، ولم تكن هامة في الاختبار على جراثيم *Staphylococcus aureus* (p value > 0.05).

• نتائج اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم بطريقة الانتشار في الأقراص للمحاليل الممددة

لم يظهر اختبار قياس الفعالية المطهرة للمحاليل الممددة للشركات المحلية المدروسة نتائج متوافقة مع دراسة محتوى المحاليل من اليود الحر لدى التمديد؛ فمثلاً لم يبدِ التمديد (1/10) لكل من الشركتين (A, B) تفوقاً في أقطار هالات التثبيط مقارنةً بمحلوليهما الأصلي بالرغم من امتلاك المحاليل الممددة محتوى أعلى من اليود الحر، وهذا ما سمح باختصار دراسة المقارنة على التمديد (1/5) لجميع الشركات.

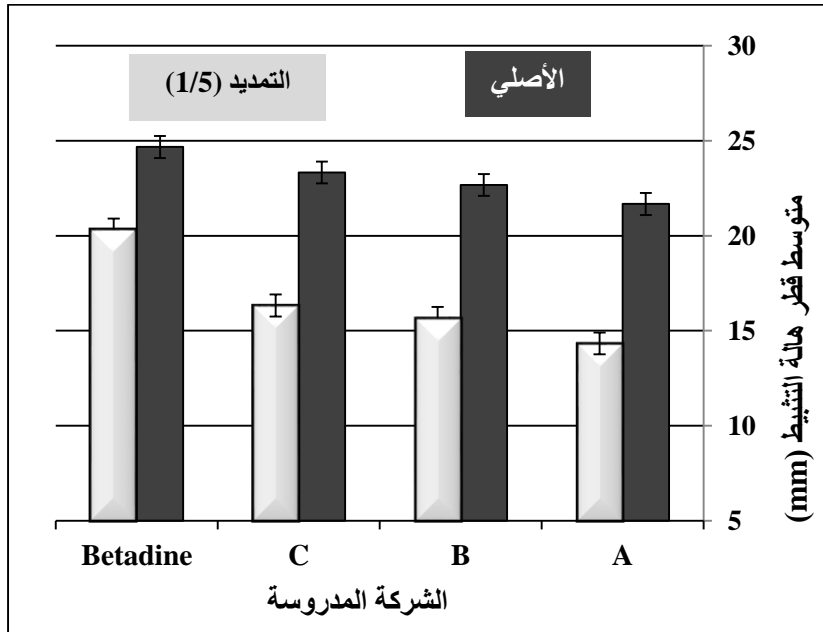
أبدت المحاليل الممددة (1/5) لجميع الشركات المحلية المدروسة أيضاً أقطار هالات تثبيط أدنى من محاليلها الأصلية على الرغم من تفوق تلك المحاليل الممددة بمحتواها من اليود الحر.

أظهرت الدراسة على جراثيم *Escherichia coli* ترافق التمديد غالباً مع انخفاض في قطر التثبيط وهذا ما يُلاحظ بشكل واضح في جميع الشركات عدا الشركة (A); (المخطط 8).



المخطط (8): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الأصلي والممدد (1/5) تجاه *Escherichia coli* معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

من ناحية أخرى، أظهرت نتائج الدراسة على جراثيم *Staphylococcus aureus* أن الانخفاض في قطر التثبيط قد شمل كل الشركات المدروسة (المخطط 9). يبين الجدول (13) أقطار هالات التثبيط للمحاليل الأصلية والممددة (1/5) للشركات الأربعة وذلك على نوعي الجراثيم المدروسة.



المخطط (9): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الأصلي والممدد (1/5) تجاه *Staphylococcus aureus* معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

الجدول (13): أقطار هالات التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي (10%) والتمديد (1/5) تجاه نوعي الجراثيم المدروسة، معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)

قطر هالة التثبيط (mm) , (Mean \pm SD)		الشركة	الجراثيم المدروسة
الممدد (1/5)	الأصلي (10%)		
17.33 \pm 0.58	20 \pm 0.00	Betadine	<i>Escherichia coli</i>
12.67 \pm 0.58	12.67 \pm 0.58	A	
13.33 \pm 0.58	14.67 \pm 0.58	B	
15 \pm 1.00	16.67 \pm 0.58	C	
20.33 \pm 0.58	24.67 \pm 0.58	Betadine	<i>Staphylococcus aureus</i>
14.33 \pm 0.58	21.67 \pm 0.58	A	
15.67 \pm 0.58	22.67 \pm 0.58	B	
16.33 \pm 0.58	23.33 \pm 0.58	C	

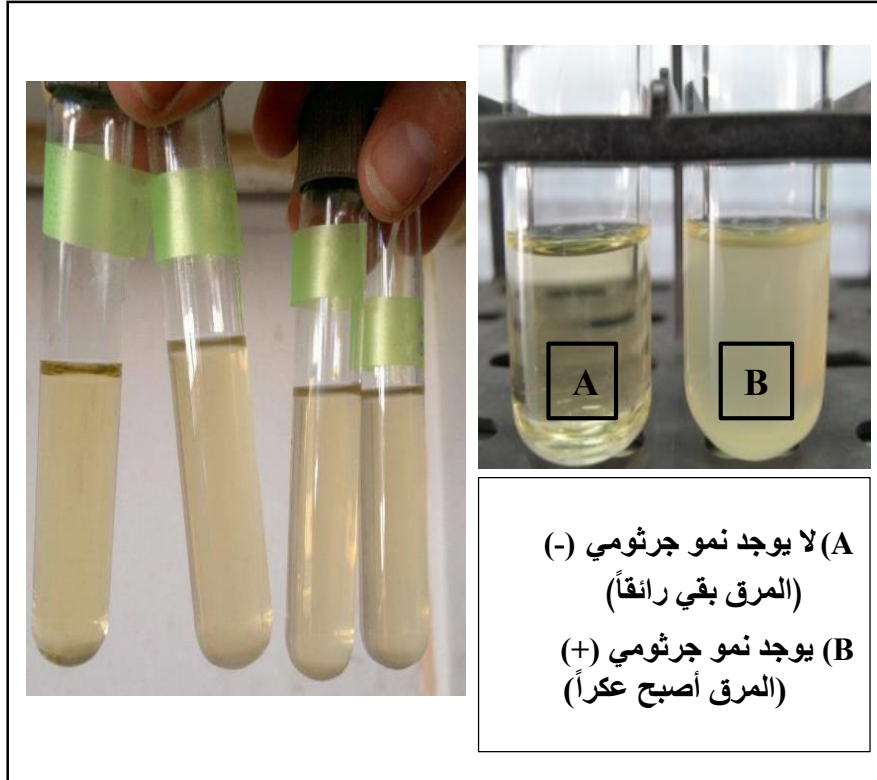
من الممكن تبرير اختلاف النتائج السابقة بأحد العاملين:

- يصبح اليود (I_2) لدى تحرره من معقد (PVP-I) بالتمديد غير ثابت وأكثر عرضة للتصعد و/أو التحول لصيغ أخرى غير فعالة من اليود.
- من ناحية أخرى، إن انخفاض تركيز (PVP) كنتيجة للتمديد يقلل من دوره المُساعد في إيصال جزيئات اليود لتصبح على تماس مع الخلايا الجرثومية.

2.8.4 اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب (Tube-dilution)

:(method)

تم تقييم سرعة تأثير البوفيدون اليودي كما سبق وذكرنا عن طريق إبطال مفعول المطهر المطبق لفترة تماس معينة بمحلول من ثيوسلفات الصوديوم 0.5% عديم الفعالية على الجراثيم. تم تقييم سرعة الفعالية عيانياً، حيث يشير ظهور العكر في الأنبوب (+) بعد انتهاء فترة الحضانة إلى وجود نمو جرثومي في الوسط بينما يدل المرق الصافي (-) على انعدام النمو (الشكل 17).



الشكل (17): اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب

1.2.8.4. نتائج اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب للمحلول الأصلي (10%)

أظهرت مستحضرات PVP-I، 10% الجلدية المحلية سرعة واضحة في التأثير بالإجمال. لوحظ أن محلول PVP-I، 10% العائد للشركة (A) يحتاج لأكثر من دقيقة ليقتضي على كامل الجراثيم وذلك على نوعي الجراثيم المدروسة، حيث بقي المرق المغذي عكراً حتى زمن التماس (d1) بينما أصبح رائقاً اعتباراً من الدقيقة (3) وبالتالي لا يوجد نمو جرثومي اعتباراً من هذا الزمن.

تمتع محلول PVP-I الخاص بالشركة (B) بسرعة تأثير متوسطة حيث تطلب الحصول على تأثير قاتل له مدة 30 ثانية، في حين أبدى محلول الشركة (C) أسرع تأثير مطهر فخلال زمن لم يتجاوز 15 ثانية تم القضاء على نوعي الجراثيم.

من ناحية أخرى نلاحظ وجود توافق من حيث سرعة التأثير ما بين الشركة (C) والشركة الأجنبية المدروسة. يمكن تفسير تلك السرعة في التأثير بارتفاع مستوى اليود الحر غير المرتبط مع البوليمير والمسؤول عن الفعالية المطهرة الموجود في هاتين الشركتين.

تم تلخيص نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I, 10% للشركات الأربعة في الجدول (14)، حيث توصلت الدراسة إلى نتائج متطابقة من حيث سرعة التأثير على نوعي الجراثيم المدروسة.

الجدول (14): نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I, 10% على نوعي الجراثيم المدروسة

الشركة المدروسة				زمن التماس مع PVP-I, 10%
Betadine	C	B	A	
-	-	+	+	15 ثا
-	-	-	+	30 ثا
-	-	-	+	1 د
-	-	-	-	3 د
-	-	-	-	5 د
-	-	-	-	10 د

2.2.8.4. نتائج اختبار سرعة التأثير بطريقة التمديد بالأنبوب للمحلول الممدد (1/5)

أبدى اختبار سرعة التأثير على المحاليل الممددة نتائج متوافقة مع اختبار الفعالية القاتلة بطريقة الانتشار في الأقراص (الجدول 15).

لم يعطِ المحلول الممدد العائد للشركتين (A, B) سرعة أكبر في التأثير رغم وجود مستوى أعلى من اليود الحر مقارنة مع المحلول الأصلي (10%)، حيث تطلب التمديد (1/5) أكثر من (5) دقائق ليكون فعالاً بشكل كامل على نوعي الجراثيم؛ إذ أصبح المرق المغذي رائقاً عند الزمن (10) دقائق وبالتالي فقد تأخرت المحاليل الممددة للشركتين (A, B) عن محلولهما الأصلي في سرعة التأثير.

أظهر المحلول الممدد العائد للشركة (C) فعالية قاتلة اعتباراً من الدقيقة الأولى تجاه نوعي الجراثيم وبذلك كان أبطأ أيضاً من محلوله الأصلي ولكن كان الأسرع من بين محاليل الشركات المحلية.

أظهرت النتائج أيضاً تفوق المحلول الممدد للشركة الأجنبية على جميع الشركات المحلية، حيث تطلب زمناً أقصر من 30 ثانية.

الجدول (15): نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I الممدد (1/5)
على نوعي الجراثيم المدروسة

الشركة المدروسة				زمن التماس مع المحلول الممدد (1/5)
Betadine	C	B	A	
+	+	+	+	15 ثا
-	+	+	+	30 ثا
-	-	+	+	1 د
-	-	+	+	3 د
-	-	+	+	5 د
-	-	-	-	10 د

يُلاحظ لدى مقارنة اختباري الفعالية القاتلة للجراثيم وسرعة التأثير ما بين المحاليل الممددة ومحاليلها الأصلية الموافقة وجود توافق في النتائج، حيث لم تبدِ المحاليل الممددة (1/5) سرعة أكبر في التأثير بالرغم من احتوائها على مستوى أكبر من اليود الحر. يمكن تفسير ذلك بتأكيد أهمية وجود الجزء البوليميري (PVP) المُساعد في إيصال جزيئات اليود إلى الخلايا الجرثومية [26، 78].

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

1.5. الاستنتاجات

خلصت دراستنا إلى مجموعة من الاستنتاجات التالية:

- أبدت جميع محاليل الشركات المحلية المدروسة قيم pH منخفضة (> 3) وهي تعتبر مناسبة لفعالية وثباتية البوفيدون اليودي من جهة لكنها مسؤولة عن التخريش الحاصل لدى التطبيق على الجلد والأنسجة المخاطية من جهة أخرى. لدى مقارنة محلول الشركات المحلية مع آخر لشركة أجنبية، تبين امتلاك الشركة الأجنبية قيم pH (≈ 6) مناسبة لكل من فعالية المطهر وتحمل الجلد في آن واحد.
- فيما يتعلق بمستوى اليود الحر المسؤول عن الفعل المطهر، احتوت جميع المحاليل التجارية على تراكيز كافية وعالية منه ($< 5\text{mg/L}$) مع أفضلية لكل من الشركتين الأجنبية والشركة المحلية (C)، حيث كانت التراكيز ($80.20, 115.06$) mg/L على الترتيب.
- أظهرت الدراسة وجود تباين هام ما بين الشركة الأجنبية والشركات المحلية من جهة، وضمن الشركات المحلية فيما بينها من جهة أخرى وذلك من حيث كل من شدة الفعالية وسرعة التأثير المطهر؛ علماً أنه أبدت إحدى الشركات المحلية (C) أفضل فعالية قاتلة لنوعي الجراثيم المدروسة وكانت الأقرب للشركة الأجنبية.
- بالنسبة لعامل التمديد، لم يبد تأثيراً كبيراً على قيم pH المحاليل بينما ظهرت أهميته على محتوى اليود الحر عند التمديد الأول تحديداً ($1/5$)؛ حيث ترافق مع زيادة في محتوى اليود الحر لينخفض بعدها في جميع التمديدات اللاحقة.
- لم تتوافق زيادة محتوى اليود الحر مع التمديد ($1/5$) مع زيادة في كل من الشدة وسرعة التأثير.
- سمحت الدراسة بإظهار الشركة (C) كأفضل شركة محلية من حيث عدة نقاط أبرزها محتوى اليود الحر ومنه شدة الفعالية والسرعة في الوصول للتأثير المطهر.

2.5. التوصيات

عانت الدراسة من بعض النقاط التي تحتاج للتعمق ولذلك نوصي بإجراء الاختبارات التالية:

- دراسة معمقة تسمح بتحديد كمي لتأثير محتوى اليود الحر على سرعة التأثير المطهر وذلك عبر قياس تعداد المستعمرات الجرثومية (CFU).
- مراقبة محاليل البوفيدون اليودي التجارية من حيث (pH، الحرارة، تغير تركيز اليود الحر مع الزمن).
- إجراء تحديد كمي لليود الحر في أوساط مائية (محتوى I_3^- بطريقة التحال).
- إجراء مقارنة ما بين الفعالية المطهرة للبوفيدون اليودي ومحاليل مطهرة مختلفة مثل الكلورهيكزيدين، الكحول وغيرها.

المراجع

References

- [1] Husain, A. (2008). **Medicinal Chemistry. Chemotherapy: Antiseptics and Disinfectants**. India: Jamia Hamdard.
- [2] Block, S. S. (1991). Historical review. *In* Block, S. S. **Disinfection, sterilization, and preservation**. (4th ed). Philadelphia: Lea & Febiger. (3–17).
- [3] Larson, E. L. (1996). Antiseptics. *In* Olmstad, R. N. **APIC infection control & applied epidemiology: principles and practices**. (191–197). U.S: Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Mo.
- [4] Rutala, WA. *APIC guidelines for selection and use of disinfectants*. American Journal of Infection Control. **23**, 1995, 313–342.
- [5] Drosou, A; Falabella, A; Kirsner, RS. *Antiseptics on wounds: an area of controversy*. Wounds. **15**, 2003, 149-166.
- [6] Maris, P. *Modes of action of disinfectants*. Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties. 14, 1995, 47-55.
- [7] Fraise, A. P; Lambert, P. A; Maillard, JY. (2008). **Russell, Hugo and Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization**. (4th ed). England: John Wiley & Sons.
- [8] Bloomfield, S. F. (1996). Chlorine and iodine formulations. *In* Ascenzi, J. M. **Handbook of disinfectants and antiseptics**. (133–158). New York: Marcel Dekker, Inc.
- [9] Dychdala, G. R. (1991). Chlorine and chlorine compounds. *In* Block, S. S. **Disinfection, sterilization, and preservation**. (4th ed). Philadelphia: Lea & Febiger. (131–151).
- [10] McDonnell, G; Russell, AD. (1999). Clinical Microbiology Reviews. Volume 12. **Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance**. (1th ed). U.S: American Society for Microbiology. (147–179).
- [11] Dukan, S; Touati, D. *Hypochlorous acid stress in Escherichia coli: resistance, DNA damage, and comparison with hydrogen peroxide stress*. Journal of Bacteriology. **178**, 1996, 6145–6150.
- [12] Shih, K; Lederberg, J. *Effects of chloramine on Bacillus subtilis deoxyribonucleic acid*. Journal of Bacteriology. **125**, 1976, 934–945.
- [13] Cooper, R. A. *Iodine revisited*. International Wound Journal. **4**, 2007, 124-137.

-
- [14] European Pharmacopoeia volume IV, 2002.
- [15] Gottardi, W. (2001). Iodine and iodine compounds. *In* Block, S. S. **Disinfection, Sterilization and Preservation**. (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (159-184).
- [16] Gottardi, W. (1991). Iodine and iodine compounds. *In* Block, S. S. **Disinfection, sterilization, and preservation**. (4th ed). Philadelphia: Lea & Febiger. (152–166).
- [17] Brittain, H. G. (1998). **Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients**. U.S: Center for Pharmaceutical Physics. Milford, NJ.
- [18] Gordon, J. *Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control*. Postgraduate Medical Journal. **69**, 1993, 106-115.
- [19] Schreier, H; Erdos, G; Reimer, K; Konig, B; Konig, W; Fleischer, W. *effects of povidone-iodine on relevant micro-organisms: an electron-microscopic and biochemical study*. Dermatology. **195**, 1997, 111-116.
- [20] Reimer, K; Schreier, H; Erdos, G; Konig, B; Konig, W; Fleischer, W. *Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical study on povidone iodine*. Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin. **200**, 1998, 423-434.
- [21] Boothman, S. *Iodine White Paper: The Use of Iodine in Wound Therapy*. Systagenix. 2010.
- [22] Angel, D. E; Morey, P; Storer, J; Mwipatayi, B. P. *The great debate over iodine in wound care continues: A review of the literature*. Wound Practise and Research. **16**, 2008, 6-22.
- [23] Selvaggi, G; Monstrey, S; Van Landuyt, K; Hamdi, M; Blondeel, Ph. *The role of iodine in antisepsis and wound management: a reappraisal*. Acta chirurgica Belgica. **103**, 2003, 241-247.
- [24] Sneader, W. (2005). **Drug Discovery. A History**. England: John Wiley & Sons.
- [25] Fleischer, W; Reimer, K. *Povidone-Iodine in Antisepsis-State of the e*. Dermatology. **195**, 1997, 3-9.
- [26] Capriotti, K; Capriotti, J. A. *Topical iodophor preparations: Chemistry, microbiology and clinical utility*. Dermatology Online Journal. **18**, 2012, 1-7.
- [27] Denyer, S. P; Hodges, N. A; Gorman, S. P; Gilmore, B. F. (2011). **Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology**. (8th ed). England: John Wiley & Sons.
- [28] [http://eyewiki.aao.org/Povidone-Iodine in Ophthalmic Surgery](http://eyewiki.aao.org/Povidone-Iodine%20in%20Ophthalmic%20Surgery) 2014.
- [29] Sibbald, RG; Leaper, DJ; Queen, D. *Iodine made easy*. Wounds International. **2**, 2011, 1-6.
- [30] Merck Index. (14th ed). p262. Merck & Co. Inc.

-
- [31] Sundberg, J. *A retrospective review of cadexomer iodine in the treatment of chronic wounds*. *Wounds*. **9**, 1997, 68-86.
- [32] Jones, V; Milton, T. *When and how to use iodine dressings*. *Nursing Times.net*. **96**, 2000, 2-3.
- [33] Zhou, L; Nahm, W; Badiavas, E; Yufit, T; Falanga, V. *Slow release iodine preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds*. *British Journal of Dermatology*. **146**, 2002, 365–374.
- [34] Thomas, S. (1990). Functions of a wound dressing. In Thomas, S. **Wound Management and Dressings**. London: Pharmaceutical Press. (9-19).
- [35] Drosou, A; Falabella, A; Kirsner, R. *Antiseptics on Wounds: An area of controversy*. *Wounds*. **159**, 2003, 149-166.
- [36] Russell, AD. *Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria*. *Journal of Applied Bacteriology*. **92**, 2002, 121–135.
- [37] British Pharmacopoeia volume II. London: The Stationery Office, 2005.
- [38] Yasuda, T; Yoshimura, S; Katsuno, Y. *Comparison of bactericidal activities of various disinfectants against methicillinsensitive Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Postgraduate Medical Journal*. **69**, 1993, 66–69.
- [39] Russell, AD; Day, MJ. *Antibacterial activity of chlorhexidine*. *Journal of Hospital Infection*. **25**, 1993, 229–238.
- [40] Elbaze, P; Ortonne, JP. *Practical use of antiseptics in dermatology*. *Annals of Dermatology and Venereology*. **116**, 1989, 63–71.
- [41] Stickler, DJ; Thomas, B. *Antiseptic and antibiotic resistance in Gram-negative bacteria causing urinary tract infection*. *Journal of Clinical Pathology*. **33**, 1980, 288–296.
- [42] Mueller, R. A; Munson, P. L; Breese, G. R. (1995). **Principles of Pharmacology: Basic Concepts & Clinical Applications**. New York: Chapman & Hall.
- [43] Pierard, GE; Pierard-Frachimont, C; Arrese, JE. *Povidone iodine wash solution in the prevention of superficial fungal infections, predictive evaluation using the corneofungimetry bioassay*. *European Journal of Clinical Pharmacology*. **53**, 1997, 101-104.
- [44] Ito, H; Ito, T; Hikida, M; Yashiro, J; Otsuka, A; Kida, H; Otsuki, Ki. *Outbreak of highly pathogenic avian influenza in Japan and anti-influenza virus activity of povidone-iodine products*. *Dermatology*. **212**, 2006, 115–118.
- [45] Kawana, R; Kitamura, T; Nakagomi, O; Matsumoto, I; Arita, M; Yoshihara, N; Yanagi, K; Yamada, A; Morita, O; Yoshida, Y; Furuya, Y; Chiba, S. *Inactivation of*

human viruses by povidone iodine in comparison with other antiseptics. Dermatology. **195**, 1997, 29-33.

[46] Prince, H. N; Prince, D. L; Prince, R. N. (1991). Principles of viral control and transmission. *In* Block, S. S. **Disinfection, sterilization, and preservation.** (4th ed). Philadelphia: Lea & Febiger. (441-444).

[47] Traoré, O; Fayard, SF; Laveran, H. *An in vitro evaluation of the activity of povidone-iodine against nosocomial bacterial strains.* Journal of Hospital Infection. **34**, 1996, 217-222.

[48] Giacometti, A; Cirioni, O; Greganti, G; Fineo, A; Ghiselli, R; Del Prete, MS; Mocchegiani, F; Fileni, B; Caselli, F; Petrelli, E; Saba, V; Scalise, G. *Antiseptic compounds still active against bacterial strains isolated from surgical wound infections despite increasing antibiotic resistance.* European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **21**, 2002, 553-556.

[49] Michel, D; Zäch, G.A. *Antiseptic efficacy of disinfecting solutions in suspension test in vitro against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli in pressure sore wounds after spinal cord injury.* Dermatology. **195**, 1997, 36–41.

[50] Durani, P; Leaper, D. *Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation.* International Wound Journal. **5**, 2008, 376-387.

[51] Kumar, S; Babu, R; Reddy, J; Uttam, A. Povidone Iodine Revisited. Indian Journal of Dental Advancements. **3**, 2011, 617-620.

[52] Larocca, R; Larocca, M.A.K; Ansell, J.M. (1983). Microbiology of Povidone Iodine- An Overview. *In*: Digenis, G.A. **Proceedings of The International Symposium on povidone.** Lexington: University of Kentucky, College of Pharmacy. (101-119).

[53] European Pharmacopoeia volume V, 2004.

[54] **PVP-Iodine grades. Technical Information.** (August, 2010). Germany: BASF group.

[55] Horn, D; Ditter, W. (1983). Physical-chemical fundamentals of the microbicidal action of povidone-iodine. *In* Degenes, G. **Proceedings of the international symposium on povidone.** Lexington: University of Kentucky. (120–140).

[56] Gottardi, W. *The amount of free iodine in aqueous solutions of PVP-iodine.* Hygiene Medicine. **8**, 1983, 203-209.

[57] Schenck, H; Simak, P ; Haedicke, E. *Structure of polyvinylpyrrolidone–iodine (povidone– iodine).* Journal of Pharmaceutical Sciences. **68**, 1979, 1505–1509.

[58] Venkatarm, M. (2012). **Cutaneous and aesthetic surgery.** London: Jaypee Brothers Medical.

-
- [59] Lewis, DL; Arens, M. *Resistance of microorganisms to disinfection in dental and medical devices*. Nature Medicine. **1**, 1995, 956-958.
- [60] Muscarella, L. F. *Sterilizing dental equipment*. Nature Medicine. **1**, 1995, 1223-1225.
- [61] Jacobs, P. (1998). Cleaning: Principles, methods and benefits. In Rutala, WA. **Disinfection, sterilization, and antisepsis in healthcare**. Champlain, New York: Polyscience. (165-81).
- [62] Gorham, RA; Jacobs, P; Roberts, CG. *Laboratory artifacts due to protein and salt crystals on the inactivation of Bacillus stearothermophilus*. Journal of Hospital Infection. **40**, 1998, 922.
- [63] Rutala, WA; Weber, D. J. (2008). **Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities**. Atlanta: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
- [64] Leung, MP; Bishop, KD; Monga, M. *The effect of temperature on bactericidal properties of 10% povidone-iodine solution*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. **186**, 2002, 869-871.
- [65] Heiner, J. D; Hile, D. C; Demons, S. T; Wedmore, I. S. *10% Povidone-Iodine May Be a Practical Field Water Disinfectant*. Wilderness & Environmental Medicine. **21**, 2010, 332–336.
- [66] Russell, AD. (2004). Factors influencing the efficacy of germicides. In Rutala, WA. **Disinfection, sterilization and antisepsis: Principles, practices, challenges, and new research**. Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. (162-170).
- [67] Atemnkeng, M. A; Plaizier-Vercammen, J; Schuermans, A. *Comparison of free and bound iodine and iodide species as a function of the dilution of three commercial povidone–iodine formulations and their microbicidal activity*. International Journal of Pharmaceutics. **317**, 2006, 161–166.
- [68] Russell, AD; McDonnell, G. *Concentration: a major factor in studying biocidal action*. Journal of Hospital Infection. **44**, 2000, 1-3.
- [69] Rackur, H. *New aspects of mechanism of action of povidone iodine*. Journal of Hospital Infection. **6**, 1985, 13-23.
- [70] Povidone Iodine Antiseptic Agent. International Specialty Products, 2004.
- [71] Berkelman, R; Holland, B; Anderson, R. *Increased Bactericidal Activity of Dilute Preparations of Povidone-Iodine Solutions*. Journal of clinical microbiology. **15**, 1982, 635-639.
- [72] Haley, C. E; Marling-Cason, M; Smith, J. W; Luby, J. P; Mackowiak, P. A. *Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Journal of Clinical Microbiology. **21**, 1985, 991-992.

-
- [73] Ferguson, A; Scott, J; McGavigan, J; Elton, R; McLean, J; Schmidt, U; Kelkar, R; Dhillon, B. *Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomized double blind study*. British Journal of Ophthalmology. **87**, 2003, 163-167.
- [74] Li, B; Nentwich, M; Hoffmann, L; Haritoglou, CH; Kook, D; Kampik, A; Sheng, M; Kaspar, H. *Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery*. Journal of Cataract and Refractive Surgery. **39**, 2013, 994–1001.
- [75] Horn, D; Ditter, W; Sanner, A. (1987). Control of free iodine in povidone-iodine formulations with enhanced microbicidal activity. *In: **Proceedings of the Second International Symposium on povidone***. Lexington: College of Pharmacy, University of Kentucky. (86–98).
- [76] Schmidt, W; Murray, W. W. *Germicidal compositions and methods for preparing the same*, US 3028299, 1960.
- [77] Schmidt, W; Winicov, M. *Detergent/iodine systems*. Soap Chemistry Specification. **43**, 1967, 61-64.
- [78] Chakrabarti, A; John, S. R; Stephen, V; Chakrabarti, M. *Povidone-Iodine in ophthalmology*. Kerala Journal of Ophthalmology. **19**, 2007, 282-286.
- [79] Pommerville, J. C. (2013). **Fundamentals of Microbiology**. (10th ed). U.S: Jones & Bartlett Learning.
- [80] Pelczer, M. J; Chan, E; Krieg, N. R. (2010). **Microbiology: An Application Based Approach**. New delhi: Tata McGraw Hill Education Private Limited.
- [81] The United States Pharmacopeia 35– National Formulary 30, 2012.
- [82] Dougherty, Ch. (2002). **Dougherty Introduction to Econometrics**. England: Oxford University Press.
- [83] Bodrumlu, E; Alaçam, T. *Evaluation of Antimicrobial and Antifungal Effects of Iodoform-Integrating Gutta-Percha*. Journal of the Canadian Dental. **72**, 2006, 733-737.

الملحق (1)

نتائج قياس درجة pH المحاليل (الأصلي والممدد)

الجدول (1): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي الأصلي (10%)

pH		الشركة المدرسة
المتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)	التكرارات	
6.27 \pm 0.03	6.3	Betadine
	6.25	
	6.28	
2.84 \pm 0.03	2.81	A
	2.87	
	2.85	
2.79 \pm 0.09	2.89	B
	2.79	
	2.71	
3.16 \pm 0.04	3.19	C
	3.12	
	3.19	

الجدول (2): نتائج قياس درجة pH محلول البوفيدون اليودي الممدد (1/10، 1/5)

pH				الشركة المدرسة
المحلول الممدد (1/10)		المحلول الممدد (1/5)		
المتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)	التكرارات	المتوسط \pm الانحراف المعياري (Mean \pm SD)	التكرارات	
6.72 \pm 0.03	6.72	6.6 \pm 0.02	6.62	Betadine
	6.69		6.6	
	6.75		6.58	
3.32 \pm 0.08	3.36	3.26 \pm 0.07	3.21	A
	3.24		3.23	
	3.38		3.34	
3.26 \pm 0.02	3.25	3.13 \pm 0.03	3.15	B
	3.29		3.15	
	3.26		3.1	
3.68 \pm 0.06	3.63	3.53 \pm 0.07	3.47	C
	3.68		3.6	
	3.75		3.53	

الملحق (2)

نتائج قياس محتوى اليود الحر في عينات البوفيدون اليودي

الجدول (1): محتوى اليود الحر المستخلص من عينات PVP-I
العائدة للشركات الأربعة ومحاليلها الممددة

تركيز اليود الحر (mg/L) , (Mean ± SD)								المحلول
C		B		A		Betadine		
80.20 ± 0.20	80	52.67 ± 0.47	52.3	49.86 ± 6.21	53.2	115.07 ± 0.06	115.1	الأصلي (10%)
	80.2		53.2		53.7		115	
	80.4		52.5		42.7		115.1	
86.33 ± 0.35	85.9	79.70 ± 4.85	77.1	61.17 ± 2.67	58.1	94.33 ± 1.11	94.2	1/5
	86.5		85.3		62.4		95.5	
	86.6		76.7		63		93.3	
57.16 ± 1.19	58	55.93 ± 2.12	58.2	55.76 ± 3.52	51.8	85.23 ± 0.04	85.2	1/10
	57.7		55.6		57		85.23	
	55.8		54		58.5		85.27	
29.56 ± 0.50	24.1	44.20 ± 4.26	39.3	26.3 ± 5.69	24.1	60.10 ± 0.10	60.1	1/25
	24.1		47		32.8		60	
	24.1		46.3		22.1		60.2	
26.66 ± 1.31	27.7	30.40 ± 2.04	32	25.93 ± 5.67	23.6	55.43 ± 0.06	55.4	1/50
	27.1		28.1		32.4		55.5	
	25.2		31.1		21.8		55.4	

الملحق (3)

اختبارات الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج

- اختبار الانتشار في القرص:

الجدول (1): أقطار هالات التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي (10%) تجاه نوعي الجراثيم المدروسة، معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

<i>P</i> value	قطر هالة التثبيط (Mean \pm SD), (mm)	الشركة المدروسة
<i>Escherichia coli</i>		
---	20 \pm 0.00	Betadine
0.001	12.67 \pm 0.58	A
0.002	14.67 \pm 0.58	B
0.007	16.67 \pm 0.58	C
<i>Staphylococcus aureus</i>		
---	24.67 \pm 0.58	Betadine
0.009	21.67 \pm 0.58	A
0.01	22.67 \pm 0.58	B
0.04	23.33 \pm 0.58	C

الجدول (2): أقطار هالة التثبيط الخاصة بمحاليل البوفيدون اليودي الممددة (1/5) تجاه نوعي الجراثيم المدروسة، معبراً عنها بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

<i>P</i> value	قطر هالة التثبيط (Mean \pm SD), (mm)	الشركة المدروسة
<i>Escherichia coli</i>		
---	17.33 \pm 0.58	Betadine
0.003	12.67 \pm 0.58	A
0.005	13.33 \pm 0.58	B
0.04	15 \pm 1.00	C
<i>Staphylococcus aureus</i>		
---	20.33 \pm 0.58	Betadine
0.002	14.33 \pm 0.58	A
0.003	15.67 \pm 0.58	B
0.005	16.33 \pm 0.58	C

مراقبة وتقييم الفعالية المضادة للجراثيم لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية

الدكتورة فانتن سليمان *

الدكتور يوسف زريق **

نداء موسى ***

الملخص

يُعدّ اليود الحر (I_2) في مطهر البوفيدون اليودي مسؤولاً بشكل مباشر عن فعاليته المطهرة، حيث تزداد هذه الفعالية بشكل يتناسب مع تركيز اليود الحر. تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة بعض محاليل البوفيدون اليودي المسوقة محلياً مع محلول مصنع من قبل إحدى الشركات الأجنبية Betadine® والذي اعتبر كشكل مرجعي للمقارنة. تم الحصول على العينات التجارية (PVP-I 10%) من ثلاث شركات محلية (A, B, C) مع اختيار طبخة واحدة من كل شركة. شمل البحث مراقبة تركيز اليود الحر، درجة الحموضة بالإضافة إلى تقييم الفعالية المضادة للجراثيم بطريقة الانتشار بالأقراص وسرعة تأثير المطهر على كل من *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli*. أبدت محاليل الشركات المحلية قيم pH منخفضة بالمقارنة مع محلول البيتايدن الأجنبي، من جهة أخرى أبدت المحاليل التجارية لدى استخلاص اليود الحر منها بالهيبتان احتواءها على تراكيز كافية من اليود الحر مع ظهور أفضلية لإحدى الشركات. ترافق ارتفاع مستوى اليود الحر مع ازدياد في قطر التثبيط والسرعة في الفعل القاتل للجراثيم.

الكلمات المفتاحية: البوفيدون اليودي، تركيز اليود الحر، الهيبتان، الفعالية المطهرة، طريقة الانتشار بالأقراص.

* مدرسة-اختصاص الكيمياء الصيدلانية- قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

** مدرس- اختصاص الأحياء الدقيقة/الفيروسات- قسم الطب المخبري- كلية الطب البشري- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير)- قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية (nida_moussa@yahoo.com).

Control and evaluation the bactericidal effect of Povidone-Iodine solutions common in the local market

*** Dr. Faten Sliman**

**** Dr. Yousef Zreik**

***** Nidaa Moussa**

Abstract

The free iodine (I₂) in povidone-iodine (PVP-I) solutions is responsible for its bactericidal activity, the bactericidal effect is steadily increased with the free iodine concentration. This study aims to compare some of povidone-iodine solutions common at the local market with one solution produced by Mundipharma company (Betadine®) which used as a reference. Commercial samples (PVP-I 10%) were obtained from three local companies (A, B, C), with one batch from each company. The research included controlling free iodine concentration, pH and evaluation of bactericidal activity by using disc diffusion method and rapidity of the bactericidal activity on both *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The local samples solutions showed low pH values compared with Betadine®, furthermore, all the solutions extracted by heptane showed high levels of free iodine with a preference for one local company. The high level of free iodine was accompanied with an increase of inhibition diameter and rapidity of bactericidal effect.

Keywords: Povidone-Iodine, free Iodine concentration, heptan, bactericidal effect, disc diffusion method.

*** Assistant Professor, Specialty of pharmaceutical chemistry, Pharmaceutical chemistry and drug quality control Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

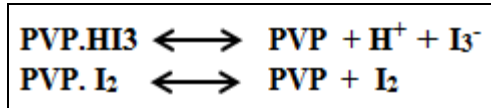
**** Assistant Professor, Specialty of microbiology/virology, Laboratory Medicine Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

***** Postgraduate Student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria (nida_moussa@yahoo.com).**

1- المقدمة :

أوجدت حاملات اليود (Iodophors) لعلاج مشاكل اليود العديدة مثل عدم انحلاليته بالماء، اختلاف وعدم ثبات محاليله الكحولية إضافة لإمكانية استخدامه بتركيز منخفضة كقيلة بتخفيف تأثيره المخرش. تعد مستحضرات حاملات اليود شائعة الاستعمال في كل الاختصاصات الطبية لأغراض تطهير الجلد قبل الحقن، الإجراءات الباضعة والجراحة (Capriotti, 2012). من أشهر هذه المستحضرات معقد اليود مع البولي فينيل بيروليدون (البوفيدون اليودي) أو (PVP-I)، حيث يعد المستحضر الأكثر استخداماً حالياً (Cooper, 2007). خلافاً لمحاليل اليود التقليدية لا يسبب البوفيدون اليودي التخريش أو الألم عند تطبيقه على الجلد والجروح والأغشية المخاطية خصوصاً لدى تحضير محاليله بدرجة حموضة مناسبة للأنسجة الحية، ومن ناحية أخرى لا يصبغ PVP-I الجلد فهو يشكل أفلاماً قابلة للغسل والإزالة بالماء (Kumar, 2009; Atemnkeng, 2006).

فيما يتعلق بالفعالية المطهرة يتمتع البوفيدون اليودي بطيف واسع يشمل الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، أبواغ الجراثيم، الفطور، الأولي والعديد من الفيروسات (Lachapelle, 2013). لا يملك جزء البولي فينيل بيروليدون بحد ذاته أية فعالية قاتلة للجراثيم ولكن بفضل ألفته للغشاء الخلوي الدم، يسمح البولييمير بإيصال جزيئات اليود إلى الهدف (Chakrabarti, 2007; Capriotti, 2012). يأخذ اليود في المحاليل المائية لـ PVP-I العديد من الصيغ (I₂، HOI، OI⁻، H₂OI⁺، I₃⁻، I⁻، I⁺)، يمتلك بعضها كجزيئات اليود I₂ واليود الثلاثي I₃⁻ فعالية مطهرة (الشكل 1) (Gottardi, 1999). يطلق على جزيئات اليود القابل للمعايرة بثيوسلفات الصوديوم وتحديداً الجزء غير المرتبط مع البولي فينيل بيروليدون باليود الحر (Free Iodine). تعد نسبة اليود الحر هذه ضمن المحلول المطهر مسؤولة بشكل مباشر عن الفعالية المطهرة حيث أثبتت الدراسات وجود علاقة طردية بين الفعالية المطهرة وتركيز اليود الحر الموجود (Cooper, 2007).



الشكل (1) : تفاعلات البولييمير مع اليود

يطلب من محاليل البوفيدون اليودي للحصول على الفعل المطهر المطلوب احتوائها على نسبة من اليود الحر لا تقل عن 5 mg/L على الأقل (Horn, 1987)، في حين توصي بعض الدراسات بوجود محتوى من اليود الحر يتراوح ما بين 20-175 mg/L بهدف تأمين شدة في الفعالية وسرعة في التأثير المطهر (Hickey, 1997). تختلف سرعة تأثير محاليل البوفيدون اليودي حسب عدة عوامل كالنوع الجرثومي المدروس ومقاومته من جهة وجودة مستحضر المحلول المطهر وتركيز اليود الحر فيه من جهة أخرى (Berkelman, 1982). يمكن تحديد محتوى محاليل PVP-I المائية من اليود الحر المسؤول عن الفعالية إما بواسطة التحاليل؛ وذلك باستخدام أغشية من عديد الإيتيلين ذو الكثافة العالية والتي تحتجز البولييمير (PVP) بينما تسمح لليود الحر بالعبور خلالها (Horn, 1983; Atemnkeng,)

(2006)، أو عن طريق استخلاصه بالمحل العضوي نظامي الهيبتان ومن ثم يحدد تركيزه بواسطة مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 520 nm (Gottardi, 1983; Schmidt, 1960).

أهمية البحث وأهدافه:

نظراً للمزايا السابقة لمستحضرات البوفيدون اليودي، تتنوع وتتعدد أشكاله الصيدلانية فمنها المحاليل (المائية والكحولية)، الغسولات، الهلاميات، المراهم، الكريمات والبخاخات (Sibbald, 2011). يستدعي تعدد مستحضرات PVP-I المسوّقة وكثرة استخدامها إجراء مراقبة لجودة هذه المستحضرات خاصة مع انعدام وجود دراسات محلية سابقة في سوريا.

يهدف هذا البحث إلى مراقبة جودة بعض محاليل البوفيدون اليودي المسوّقة محلياً، حيث ستتناول الدراسة عدة متغيرات لتشمل كلاً من تركيز اليود الحر ودرجة حموضة بعض محاليل PVP-I التجارية، بالإضافة إلى تقييم الفعالية المضادة للجراثيم في الزجاج وذلك من حيث شدة الفعالية المطهرة والسرعة في الوصول للتأثير المطهر المطلوب.

2- مواد البحث وطرقه

1.2- المواد والأجهزة والأدوات:

تم استخدام العديد من الأجهزة المتاحة الموضحة في الجدول (1).

جدول (1) الأجهزة المستخدمة في الدراسة

الطرز	الجهاز
Precisa XB220A	ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ
Jasco V-530nm	مقياس الطيف الضوئي
Sension3 pH meter	مقياس درجة الحموضة
Vortex Mixer (Model: CM101)	مازج دوراني
NÜVE SteamArt™/OT40L	صاد موصل
JRAD	حاضنة جرثومية

كما تم استخدام المواد التالية: مسحوق اليود المخبري (Riedel-de Haën)، محلول الهيبتان النظامي (Surechem) (Products LTD)، بلورات ثيوسلفات الصوديوم (HIMEDIA®) وماء مقطر.

2.2- العينات المدروسة:

شملت الدراسة محلول البوفيدون اليودي الجلدي (10%) العائد لثلاث شركات وطنية مختلفة (A, B, C) وشركة أجنبية (Betadine® Solution 10%, MUNDIPHARMA AG)، حيث تمت دراسة طبخة واحدة من كل شركة. كما تناولت الدراسة نوعين من الجراثيم هما (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). تم الحصول على السلالتين الجرثوميتين من مختبر التحاليل الجرثومية في مشفى الأسد الجامعي. أجريت الاختبارات المذكورة ما بين شهري حزيران وكانون الأول عام 2014 في مخابر كلية الصيدلة في جامعة تشرين.

3.2- الطرائق

1.3.2- السلسلة العيارية لليود:

حُضِرَ في البداية محلول أم بتركيز 448 mg/L في الهيبتان، ثم تم تحضير محاليل ممددة منه بتركيز تراوحت ما بين (44.8-313) mg/L. تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 520 nm. حسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية ومُنِّلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتركيز المستخدمة.

2.3.2- استخلاص اليود الحر:

تم استخلاص اليود الحر اعتباراً من محلول البوفيدون اليودي الجلدي 10% العائد للشركات الأربعة حيث تم تكرار الاستخلاص ثلاث مرات على الأقل. أُخذ في كل مرة 1 مل من العينة ليتم استخلاصها بواسطة 25 مل من محل الهيبتان.

3.3.2- قياس درجة الحموضة:

تم قياس درجة حموضة العينات باستخدام جهاز مقياس درجة الحموضة pH. تم تكرار التجربة ثلاث مرات، وفي كل مرة اعتمد متوسط ثلاث قراءات سجلها الجهاز لنفس المحلول المقاس.

4.3.2- اختبار الفعالية القاتلة للبوفيدون اليودي في الزجاج:

1.4.3.2- تحضير عياري مك-فارلاند (0.5) :

يستخدم عياري مك-فارلاند (سلسلة من تراكيز كبريتات الباريوم) لضبط عكارة المعلمات الجرثومية المحضرة، حيث تتوافق عكارة كل تركيز من عياري مك-فارلاند مع عدد معين من المستعمرات الجرثومية المعلقة. استخدم في الدراسة العياري 0.5 الذي يوافق التركيز (1×10^8 CFU/mL)، وقد حُضِرَ بإضافة 0.5 مل من محلول كلوريد الباريوم 0.048 M إلى 99.5 مل من محلول حمض الكبريت 0.18 M. بعد خض المعلق الناتج بشكل كافٍ، أُخذ منه 5 مل ووضع

ضمن أنبوب شفاف مغلق لحين استعماله وقد خض جيداً قبل كل استعمال. تم التحقق من الكثافة الضوئية لعياري مك-فارلاند 0.5 بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 625 nm (Jorgensen, 2009).

2.4.3.2- تحضير المعلق الجرثومي :

قمنا بأخذ عدد من المستعمرات الجرثومية (1-3) وتوزيعها ضمن 10 مل من مصف فيزيولوجي عقيم، ثم تحريكها بواسطة المازج الدوراني بشكل يضمن الحصول على معلق متجانس ذو درجة عكارة موافقة لعكارة عياري مك-فارلاند 0.5.

3.4.3.2- اختبار الانتشار في القرص (Kirby Bauer):

استعملنا في الدراسة أقراصاً ورقية عقيمة قطرها 8 ملم. تم فرش المعلق الجرثومي على سطح أطباق مولر- هينتون آغار مع تحريك الطبقة حتى الحصول على التوزيع الكامل المتجانس للمعلق على السطح. بعد حوالي 15 دقيقة من توزيع المعلق تم توزيع الأقراص الورقية على الأطباق حيث تُطبق محلول العينة المدروسة بشكل مباشر على القرص وذلك للتأكد من إشباع القرص الورقي بالكمية المطلوبة (50 µl) من محلول عينة المطهر. حُضنت الأطباق بالدرجة 37 مئوية ولمدة 24 ساعة (Montevicchi, 2013). قمنا بقياس قطر هالة التنشيط المتشكلة حول الأقراص بعد انتهاء فترة الحضانة. أُجريت اختبارات الانتشار في القرص ثلاث مرات لكل عينة. استخدمت الصاد الحيوي (Imipenem, 10 µg) كشاهد في الدراسة.

4.4.3.2- اختبار سرعة التأثير:

تم إجراء هذا الاختبار بأخذ (20 µl) من المعلق الجرثومي ليُحَرَك بشكل جيد مع 0.2 مل من محلول عينة PVP-I. بعد مرور زمن تماس محدد قيد الاختبار، تم تنشيط فعالية البوفيدون اليودي بإضافة 2 مل من محلول ثيوسلفات الصوديوم 0.5% عديم الفعالية على الجراثيم (Heiner, 2010)، يقوم محلول الثيوسلفات بالتفاعل وإرجاع اليود الجزيئي الحر الموجود وإبطال دوره في عملية التطهير. شمل الاختبار فترات التماس التالية (15ثا، 30ثا، 1د، 3د، 5د، 10د). قمنا بعد تنشيط المحاليل المدروسة بإضافة المرق المغذي كوسط زرع سائل، ثم حضنت الأنابيب بالدرجة 37 مئوية ولمدة 24 ساعة. تم تقييم النتيجة عياناً من خلال ظهور أو عدم ظهور العكر في المرق المغذي (Berkelman, 1982).

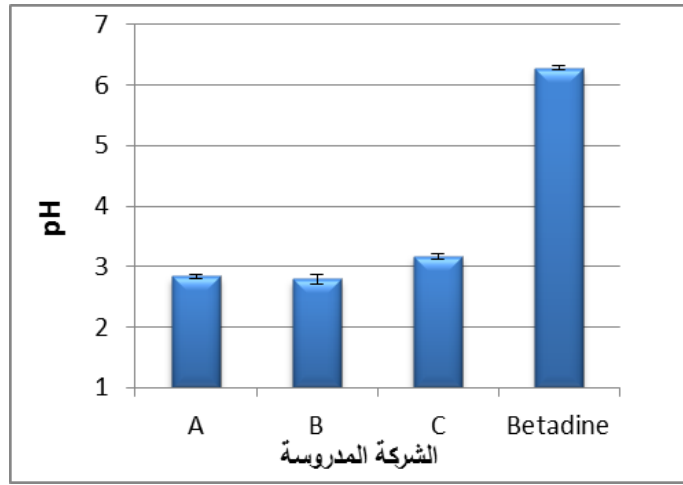
3- النتائج والمناقشة:

1.3- قياس درجة الحموضة:

أثبتت الدراسات المرجعية أن محاليل البوفيدون اليودي تبدي أفضل فعالية في الأوساط من حمضية إلى معتدلة [2.5-7] وبشكل أمثل في المجال [3-6] (Kumar, 2011). يتوافق ارتفاع قيم الـ pH عن الحد المذكور مع انخفاض

في الفعالية والثباتية، يعود ذلك الانخفاض إلى تناقص في مستوى اليود الحر الفعال ضمن المحلول المطهر. تعطي محاليل البوفيدون اليودي في أوساط قلووية أشكالاً أخرى لليود ضعيفة إلى معدومة الفعالية المطهرة (Gottardi, 1991). توصي الشركات العالمية عادة بتحضير محاليل البوفيدون اليودي بدرجة pH ما بين [5-6] بشكل يضمن الفعالية المطهرة ويتناسب مع تحمل الأنسجة الحية أيضاً (Atemnkeng, 2006).

تم تسجيل قيم pH محاليل PVP-I المُقاسة حيث اعتمد المتوسط الحسابي للقراءات المسجلة بالجهاز لنفس المحلول المقاس. تم تلخيص النتائج والتعبير عنها في المخطط التالي (الشكل 2). نلاحظ من المخطط أن درجة حموضة محاليل الشركات الوطنية الثلاث متوافقة مع القيمة المناسبة لفعالية البوفيدون المطهرة.



الشكل (2) : مخطط قيم pH العينات (Mean ± SD)

على الرغم من تحقيق المستحضرات المحلية لدرجة pH مناسبة للفعالية المطهرة، إلا أن جميع تلك المستحضرات أبدت أوساطاً ذات درجات pH حمضية مخرشة للجلد والأنسجة المخاطية المطبقة عليها. نلاحظ أنه بالنسبة للشركة الأجنبية المدروسة، كانت قيمة pH الخاصة بها مناسبة لتحمل الجلد إضافة لكونها ضمن مجال الفعالية. لذلك نستنتج أن عينات البوفيدون المحلية المدروسة محققة لمستويات pH مناسبة للفعالية ولكنها غير مناسبة لبشرة الجلد.

2.3- تحضير السلسلة العيارية:

تم تحضير سلسلة عيارية لليود في الهيتان وذلك لكونه المحل الأمثل المستخدم في عملية الاستخلاص. تم تحضير ستة تراكيز وكُرر كل تركيز منها ثلاث مرات، حيث قيس الامتصاصية عند طول موجة 520 nm. استخدم في الحساب القيم المتوسطة للامتصاصيات المقروءة ثم مُنَّلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة. تم تسجيل قيمة R^2 وكانت مساوية 0.9987 مما يدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس. كانت معادلة المستقيم $(y = 29.151x - 0.0057)$.

3.3- تحديد محتوى اليود الحر :

تم استخلاص اليود الحر الموجود ضمن 1 مل عينة PVP-I بواسطة 25 مل من الهيباتان ثم حساب تركيزه استناداً لمعادلة السلسلة العيارية. يبين الجدول (2) متوسطات قيم تراكيز اليود الحر المستخلصة من PVP-I والعائدة للشركات المدروسة.

جدول (2) تركيز اليود الحر المستخلص من عينات PVP-I المحلية

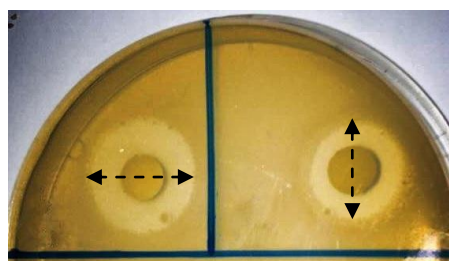
تركيز اليود الحر المستخلص من العينة (Mean \pm SD), (mg/L)	الشركة المصنعة
115.06 \pm 0.06	الشركة الأجنبية
49.67 \pm 6.66	A
52.33 \pm 3.79	B
80.20 \pm 0.20	C

نلاحظ من مستويات اليود الحر المستخلص من محاليل PVP-I احتواء محاليل البوفيدون اليودي لجميع الشركات المدروسة على الحد الأدنى والأساسي من اليود الحر (5 mg/L). أظهرت الشركة (C) والشركة الأجنبية تفوقاً على الشركتين (A, B) في نسبة اليود الحر ومنه توقع وجود فعالية أفضل لهاتين الشركتين بالمقارنة مع البقية موضوع الدراسة. لوحظ وجود اختلاف وانخفاض في نسبة اليود الحر لنفس العينة المدروسة تبعاً لزمان فتح العبوة (بشكل خاص مع الشركة A).

4.3- اختبار الفعالية القاتلة للجراثيم في الزجاج

1.4.3- اختبار الانتشار في القرص :

تناولت الدراسة نوعين من الجراثيم هما (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) كونها من أكثر الجراثيم المسببة للإنتانات عند الإنسان. يوضح (الشكل 3) طريقة اختبار الانتشار في القرص حيث قمنا بقياس هالة التثبيط المُشار إليها حول الأقراص. استخدم الصاد الحيوي (Imipenem, 10 μ g) كشاهد إيجابي على الجراثيم المدروسة.



الشكل (3) : اختبار الانتشار في القرص لعينات PVP-I

أُجريت اختبارات الانتشار في القرص ثلاث مرات لكل عينة، وتم حساب متوسط قيم هالة التثبيط المتشكلة بعد انتهاء فترة الحضانة. تم إجراء دراسة إحصائية وحساب قيمة (p value) لأقطار التثبيط، حيث اعتمدت نتائج الشركة الأجنبية كقيم قياسية (Dougherty, 2002).

الجدول (3): أقطار تثبيط محاليل البوفيدون اليودي على الجراثيم المدروسة

الشركة المدروسة	قطر هالة التثبيط (Mean \pm SD), (mm)	P value
<i>Escherichia coli</i>		
A	12.67 \pm 0.58	0.001
B	14.67 \pm 0.58	0.002
C	16.67 \pm 0.58	0.007
الشركة الأجنبية	20 \pm 0.00	---
<i>Staphylococcus aureus</i>		
A	21.67 \pm 0.58	0.009
B	22.67 \pm 0.58	0.01
C	23.33 \pm 0.58	0.04
الشركة الأجنبية	24.67 \pm 0.58	---

أبدت جميع محاليل البوفيدون اليودي فعالية أعلى على جرثوم *Staphylococcus aureus* بالمقارنة مع *Escherichia coli* وهذا ناجم بشكل طبيعي عن اختلاف في الفوعة الجرثومية. أظهرت دراستنا نتائج متوافقة مع دراسة Bodrumlu حيث أبدت المحاليل المطهرة أقطار تثبيط أقل على *E. coli* (Bodrumlu, 2006). فيما يتعلق باختلاف الفعالية المطهرة للشركات المدروسة، أعطت المحاليل المحلية أقطار تثبيط متقاربة وذلك لدى مقارنتها مع الشركة الأجنبية (القياسية). لدى دراسة هذه الفروقات إحصائياً (T-student, p value)، تبين وجود دلالات إحصائية (p value $<$ 0.05) مشيرة لأهمية الاختلاف في أقطار التثبيط والفعالية المطهرة للمحاليل المحلية. لدى إجراء نفس الاختبار لدراسة الاختلاف ما بين الشركتين (A, B) والشركة (C) كمرجع، تم إثبات وجود اختلاف إحصائي مهم يسمح بإعطاء أفضلية للشركة الأخيرة من حيث الفعالية المطهرة.

2.4.3- اختبار سرعة التأثير :

كما سبق وذكرنا تم تقييم سرعة تأثير البوفيدون اليودي عن طريق إبطال مفعول المطهر المطبق لفترة تماس معينة بمحلول قياسي من ثيوسلفات الصوديوم. تم تقييم سرعة الفعالية عياناً من خلال مراقبة ظهور أو عدم ظهور العكر في الأنابيب بعد انتهاء فترة الحضان، حيث يعكس ظهور العكر وجود نمو جرثومي في الوسط بينما يدل غيابه على انعدام النمو. يبين الجدول (4) نتائج اختبار سرعة تأثير محاليل PVP-I حيث تطابقت النتائج بين الجراثيم المدروسة.

جدول (4) نتائج اختبار سرعة تأثير محلول PVP-I

زمن التماس مع PVP-I	الشركة المصنعة		
	A	B	C
15 ثا	نمو	نمو	لا نمو
30 ثا	نمو	لا نمو	لا نمو
1 د	نمو	لا نمو	لا نمو
3 د	لا نمو	لا نمو	لا نمو
5 د	لا نمو	لا نمو	لا نمو
10 د	لا نمو	لا نمو	لا نمو

لاحظنا بالنسبة لنوعي الجرثومين المدروسين أن محلول PVP-I العائد للشركة (A) يحتاج أكثر من دقيقة ليقتضي على كامل الجراثيم، حيث بقي المرق المغذي عكراً حتى زمن التماس (1د) بينما أصبح رائقاً اعتباراً من الدقيقة (3) وبالتالي لا يوجد نمو جرثومي اعتباراً من هذا الزمن. تمتع محلول PVP-I الخاص بالشركة (B) بسرعة تأثير متوسطة حيث تطلب الحصول على تأثير قاتل له مدة 30 ثانية، في حين أبدى محلول الشركة (C) أسرع تأثير مطهر فخلال زمن لم يتجاوز 15 ثانية تم القضاء على كلا الجرثومين. من ناحية أخرى نلاحظ وجود توافق من حيث سرعة التأثير ما بين الشركة (C) والشركة الأجنبية المدروسة. يمكن تفسير تلك السرعة في التأثير بارتفاع مستوى اليود الحر غير المرتبط مع البوليمير والمسؤول عن الفعالية المطهرة.

من ناحية أخرى أظهرت مستحضرات البوفيدون الجلدية المحلية سرعة واضحة في التأثير بالإجمال وخاصة لدى مقارنة سرعة التأثير مع دراسة أجراها العالم Berkelman وزملاؤه عام 1982 لسرعة تأثير عدة محاليل من PVP-I على جراثيم *Staphylococcus aureus* والتي تطلبت زمناً يتراوح من (1-2) دقيقة للحصول على التأثير المطلوب.

• الاستنتاجات:

تم في هذه الدراسة مراقبة فعالية محاليل البوفيدون اليودي لثلاث شركات محلية. شملت الدراسة قياس ومراقبة عدة متغيرات هامة ومنها درجة الـ pH المناسبة للفعالية والتطبيق الموضوعي على الأنسجة الحية، تركيز اليود الحر المسؤول عن الفعل المطهر وقياس شدة وسرعة الفعالية المطهرة وذلك على نوعين من الجراثيم (*Staphylococcus aureus*,) و *Escherichia coli*). أبدت محاليل الشركات المحلية المدروسة جميعها قيم pH منخفضة (> 3) وهي مناسبة لفعالية وثباتية البوفيدون اليودي [2.5-7] لكنها تسبب تأثيرات جانبية مخرشة للجلد والأغشية المخاطية، على خلاف الشركة الأجنبية ذات قيم pH مناسبة للفعالية ولتحمل الجلد في آن واحد.

فيما يتعلق بمستوى اليود الحر المسؤول عن الفعل المطهر، احتوت جميع المحاليل التجارية على تركيز كاف من اليود الحر مع ظهور أفضلية للشركتين الأجنبية والشركة (C). (80.20, 115.06) mg/L على الترتيب. تراقق الاختلاف في مستوى اليود الحر مع سرعة في التأثير وذلك من خلال مراقبة القدرة المضادة للجراثيم بعد عدة فواصل زمنية (15ثا، 30ثا، 1د، 3د، 5د، 10د)، وهذا ما تم التأكد منه لدى ملاحظة سرعة التأثير للشركة (C) والأجنبية (فعال اعتباراً من 15 ثانية).

• التوصيات:

أعطت الدراسة نتائج متعددة وغنية عن فعالية بعض محاليل البوفيدون اليودي المحلية (PVP-I, 10%). عانت الدراسة من بعض النقاط التي تحتاج للتعلم ولذلك نوصي بإجراء الاختبارات التالية:

❖ إجراء دراسة معمقة لاختبار العلاقة ما بين تركيز اليود الحر وتمديد المحاليل من جهة مع سرعة في التأثير المطهر من جهة أخرى. يمكن إجراء هذه الدراسة عن طريق التحديد الكمي للفعالية عبر قياس تعداد المستعمرات مع المتغيرات المدروسة.

❖ إجراء دراسة ثباتية لمحاليل البوفيدون اليودي التجارية من حيث (pH، الحرارة، تغيير تركيز اليود الحر مع الزمن).

❖ إجراء مقارنة بين الفعالية المطهرة للبوفيدون اليودي ومحاليل مطهرة مختلفة مثل الكلورهيكزدين، الكحول وغيرها.

4- المراجع

- ATEMNKENG, M. A; PLAIZIER-VERCAMMEN, J; SCHUERMANS, A. *Comparison of free and bound iodine and iodide species as a function of the dilution of three commercial povidone-iodine formulations and their microbicidal activity*. International Journal of Pharmaceutics. 317, 2006, 161-166.

- BERKELMAN, R. L; HOLLAND, B. W; ANDERSON, R. L. *Increased Bactericidal Activity of Dilute Preparations of Povidone-Iodine Solutions*. Journal of Clinical Microbiology. 15, 1982, 635-639.
- BODRUMLU, E; ALACAM, T. *Evaluation of Antimicrobial and Antifungal Effects of Iodoform-Integrating Gutta-Percha*. Journal of the Canadian Dental Association. 72, 2006, 733-737.
- CAPRIOTTI, K; CAPRIOTTI, J. A. *Topical iodophor preparations: Chemistry, microbiology and clinical utility*. Dermatology Online Journal. 18, 2012.
- CHAKRABARTI, A; JOHN, S. R; STEPHEN, V; CHAKRABARTI, M. *Povidone-Iodine in ophthalmology*. Kerala Journal of Ophthalmology. 19, 2007, 282-286.
- COOPER, R. A. *Iodine revisited*. International Wound Journal. 4, 2007, 124-137.
- DOUGHERTY (2002). Dougherty Introduction to Econometrics. England: Oxford University Press.
- GOTTARDI, W. *Der Gehalt an freiem Iod in wäßrigen Lösungen von PVP-Iod*. Hyg. Med. 8, 1983, 203–209.
- GOTTARDI, W. *Iodine and iodine compounds disinfection, sterilization and preservation*. 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1991, 152-166.
- HEINER, J. D; HILE, D. C; DEMONS, S. T; WEDMORE, I. S. *10% Povidone-Iodine May Be a Practical Field Water Disinfectant*. Wilderness & Environmental Medicine. 21, 2010, 332–336.
- HICKEY, J; PANICUCCI, R; DUAN, Y; DINEHAR, K; KESSLER, J; MURPHY, J; GOTTARDI, W. *Control of the amount of free molecular iodine in iodine germicides*. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 49, 1997, 1195-1199.
- HORN, D; DITTER, W. *Physical-chemical fundamental of the microbicidal action of povidone-iodine*. In: *Proceedings of the international symposium on povidone*. Lexington: College of Pharmacy, University of Kentucky. 1983, 120-140.
- HORN, D; DITTER, W; SANNER, A. *Control of free iodine in povidone-iodine formulations with enhanced microbicidal activity*. In: *Proceedings of the Second*

International Symposium on povidone. College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, 1987, 86–98.

- JORGENSEN, J; FERRARO, MJ. *Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices*. Journal of Medical Microbiology. 49, 2009, 1749-1755.
- KUMAR, J; REDDY, H; GUNASHAKARAN, V; RAMESH, Y; BABU, K; NARASIMHA, P; VENKATEWARULU, A; REDDY, L. *Application of broad spectrum antiseptic povidone iodine as powerful action: A review*. Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 1, 2009, 48-58.
- KUMAR, S; BABU, R; REDDY, J; UTTAM A. *Povidone Iodine Revisited*. Indian Journal of Dental Advancements. 3, 2011, 617-620.
- LACHAPELLE, JM; CASTELI, O; CASADO, A. F; LEROY, B; MICALI, G; TENNSTEDT, D; LAMBERT, J. *Antiseptics in the era of bacterial resistance: a focus on povidone iodine*. Journal of Clinical Practice, 10, 2013, 579–592.,
- MONTEVECCHI, M. *Comparison of the antibacterial activity of an ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. A disk diffusion test*. New Microbiologica. 36, 2013, 289-302.
- SCHMIDT, W; MURRAY, W. W. *Germicidal compositions and methods for preparing the same*, US 3028299. 1960.
- SIBBALD, RG; LEAPER, DJ; QUEEN, D. *Iodine made easy*. Wounds International. 2, 2011, 1-6.

Syrian Arab Republic

Tishreen University

Tishreen University Journal
for Research and Scientific Studies

Refereed Scientific Journal

Established 1978

Lattakia – SYRIA



الجمهورية العربية السورية

جامعة تشرين

مجلة جامعة تشرين

للبحوث والدراسات العلمية

مجلة علمية محكمة - تأسست عام 1978

اللاذقية - سورية

الرقم: / ١٧٠٩ / ص م ج

التاريخ: ١٧ / ١١ / 2015 م.

السيدة الدكتورة فاتن سليمان - مدرسة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

السيد الدكتور يوسف زريق - مدرس - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

السيدة نداء موسى - طالبة ماجستير - كلية الصيدلة - جامعة تشرين.

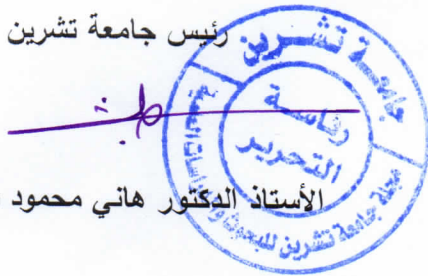
يسرنا إعلامكم أنه تمت الموافقة على نشر بحثكم المحكم المقدم للنشر في مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية بتاريخ 2015/9/9 وهو بعنوان:

مراقبة وتقييم الفعالية المضادة للجراثيم لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية

في سلسلة العلوم الصحية (ISSN: 2079-309X) في المجلد (37) العدد (6) لعام 2015 من مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية.

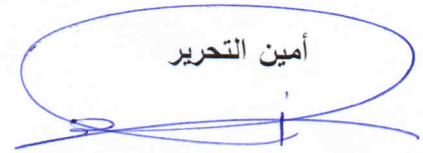
شكراً لاختياركم مجلتنا لنشر بحثكم، وتفضلوا بقبول وافر التقدير

رئيس جامعة تشرين



الأستاذ الدكتور هاني محمود شعبان

أمين التحرير



د. أمير درويش تفيحة

ABSTRACT

The free iodine (I_2); uncomplexed with (PVP) in povidone-iodine antiseptic is the main responsible for its bactericidal activity, so that it is important to evaluate free iodine concentration in order to assess bactericidal activity of povidone-iodine.

The aim of this study was to compare some of povidone-iodine solutions produced at the local market with each other and with one solution produced by Mundipharma company (Betadine[®]), which used as a reference. Commercial samples were (PVP-I, 10%) solutions from three local companies (A, B, C), with one batch from each company. The research included control of solutions pH and free iodine concentration and evaluation of the bactericidal activity and rapidity (*in vitro*) on both *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. In addition, study the effects of dilution on the previous parameters.

Free iodine was extracted from povidone iodine solutions by heptan, then quantified by spectrophotometer at 520 nm. Bactericidal activity was assessed by disc diffusion method, while tube-dilution method was used to determine rapidity of action.

All the stock local solutions showed high levels of free iodine with preference for (C); the closest to Betadine[®] which had the highest level. The increased level of free iodine was accompanied with increase of inhibition diameter and rapidity of bactericidal effect. Study revealed significant difference between local companies, where (C) had the best bactericidal effect.

pH values of the local samples solutions were within the optimal range of activity and stability, which were all about the minimal values. Whereas Betadine[®] showed higher and more appropriate values to skin.

Dilution factor was not significant on pH values, while it increased the content of free iodine at (1/5) dilution, without affecting bactericidal effect.

Keywords: Povidone-Iodine, free iodine, extraction, Heptan, bactericidal effect, disc diffusion method, tube-dilution method.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Tishreen University

Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology



Control and evaluation of the antiseptic activity of common povidone-iodine solutions in the market

(A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of Drug Design and Control at Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Faculty of Pharmacy)

Prepared by

Nidaa Anis Moussa

Supervised by

Dr. Faten Sliman

Dr. Youssef Zreik

Lattakia

2015-2016