

A fertőtlenítőszer "in vitro" antibakteriális
hatásának összehasonlító vizsgálata és higiénés
értékelése

Milassin Márta

Doktori értekezés



Országos Közegészségügyi Intézet
Dezinfekciós Laboratóriuma

Budapest, 1981.

b 508



E 2.133

T a r t a l o m j e g y z é k

	Oldal
I. Kutatási célkitűzés és tudományos előzmények	1
1. Bevezetés	1
2. A dezinficiensek hatását vizsgáló laboratóriumi módszerek kialakulása, fejlődése	4
3. A baktériumok ellenállását befolyásoló tényezők	10
3.1. Exogén tényezők	11
3.1.1. Ozmotikus viszonyok	11
3.1.2. Felületi feszültség	12
3.1.3. Vegyhatás	13
3.1.4. Koncentráció	14
3.1.5. Hőmérséklet	16
3.1.6. Expozíciós idő	18
3.1.7. Protektív anyagok	21
3.2. Endogén tényezők	23
3.2.1. Adaptív jellegű vegyszertűrés	24
3.2.2. Adaptív enzimképzés	25
3.2.3. Indukált mutáció	26
4. A dezinficiensek általános jellemzése, osztályozása	30
5. A dezinficiensek antibakteriális hatásmechanizmusa	31
5.1. A hatásmechanizmus általános törvényszerűségei	31
5.2. A vizsgált dezinficiens hatóanyagok hatásmechaniz- musa	35
5.2.1. Peroxisavak	35
5.2.2. Klórvegyületek	37
5.2.3. Jódvegyületek	39
5.2.4. Alkohokok	40
5.2.5. Aldehidek	42
5.2.6. Fenolok	43
5.2.7. Felületaktív vegyületek	45

	Oldal
II. A vizsgálatokhoz alkalmazott anyagok és módszerek	48
6. A vizsgálatokhoz alkalmazott dezinficiensek	48
7. A vizsgálatokhoz alkalmazott baktériumtörzsek	49
8. A vizsgálatokhoz alkalmazott táptalajok	49
8.1. A táptalajokban alkalmazott közömbösítő anyagok ..	49
9. A vizsgálatokhoz alkalmazott módszerek	50
9.1. A baktericid hatás vizsgálata	50
9.2. A baktericid hatás vizsgálata protektív anyagot tartalmazó közegben	51
9.3. A koncentrációs kitevő meghatározása	52
9.4. A hőmérsékleti koefficiens meghatározása	53
9.5. A kísérleti adatok elemzésének módszerei	55
9.5.1. A baktericid hatás vizsgálati eredményeinek elemzési módszere	55
9.5.2. A koncentrációs kitevő vizsgálati eredményeinek matematikai-statisztikai értékelése	56
9.5.3. A hőmérsékleti koefficiens vizsgálati eredmé- nyeinek matematikai-statisztikai értékelése .	57
III. Eredmények, megbeszélés	60
10. Eredmények	60
10.1. Az "in vitro" baktericid hatás vizsgálatának eredményei	60
10.2. A koncentrációs kitevő meghatározásának vizsgá- lati eredményei	68
10.3. A hőmérsékleti koefficiens meghatározásának eredményei	84
11. Megbeszélés	95
11.1. Az "in vitro" baktericid hatás vizsgálatok ered- ményeinek értékelése	95

	Oldal
11.2. A koncentrációs kitévő vizsgálatok eredménye- inek értékelése	99
11.3. A hőmérsékleti koefficiens vizsgálatok eredménye- inek értékelése	103
Összefoglalás	106
Irodalom	108

I. Kutatási célkitűzés és tudományos előzmények

1. Bevezetés

A bakteriális fertőző betegségek elleni küzdelemben, továbbá a baktériumok okozta nem kívánatos kémiai változások megakadályozásában igen fontos a kórokozó baktériumok elpusztítása, melyet dezinficiálással érhetünk el.

Semmelweis, Pasteur, Koch, Lister, Fürbringer, Schimmelbusch munkásságának köszönhető a kórházi aszepszis, antiszepszis azon alapszabálya, mely lényegét tekintve ma is érvényes.

Az aszepszis, antiszepszis bevezetésével csaknem felszámolták a fertőző kórházártalmakat, a kemoterápiás szerek és antibiotikumok felfedezésével megoldottnak is látszott a kérdés, azonban nem számoltak azzal, hogy a patogén mikrobákban rezisztencia alakulhat ki e szerekkel szemben.

Az elmúlt két évtizedben az iatrogén infekciók ismét jelentős problémát kezdtek jelenteni az egészségügyi ellátás minden területén; a kórházi ápolás, járóbetegellátás, megelőző szűrővizsgálatok, valamint a védőoltások során.

A kémiai, a biokémiai, valamint a baktériumok fiziológiájának pontosabb megismerése, valamint a molekuláris biológia területén az utóbbi évtizedekben bekövetkezett fejlődés egyre szélesebbkörű és tudományosan megalapozottabb lehetőségeket biztosít a baktériumoknak a különböző anyagokban történő elpusztításának kutatásához.

A fertőtlenítés az alkalmazott inaktiváló ágensek alapján történő klasszikus osztályozás szerint fizikai, kémiai és kombinált eljárásokra osztható. Ezek közül a kémiai fertőtlenítő eljárás az antimikrobiális tulajdonságú kémiai anyagok alkalmazásán alapszik és ez a módszer-csoport mind az egészségügyben, mind egyéb területeken a legelterjedtebb. Közismert, hogy az antimikrobiális tulajdonságú kemikáliák közé tartozó dezinficiensek hatása minden esetben a mikroorganizmus és a dezinficiens molekulák közvetlen kontaktusán alapul és e kontaktus meghatározott ideig történő fennmaradása esetén következik be a pusztító hatás. Ezért a fertőtlenítőszer használhatóságának megítélése során a mikrobaölő hatás természetesen a legfontosabb kritérium. A vonatkozó szakirodalomból ismeretes, hogy adott fertőtlenítőszer baktériumölő hatása mindig az alkalmazott vizsgáló módszer függvénye.

A dezinficiensek laboratóriumi ellenőrzése nem korlátozódhat egyszerűen csak hatóanyagaik kvantitatív és kvalitatív ellenőrzésére, mivel számos tulajdonságuk megismerése - melyek alapvető szerepet játszanak egy-egy fertőtlenítőszer gyakorlati alkalmazhatóságának megítélésében - csak mikrobiológiai vizsgálatok alapján lehetséges. A mikrobiológiai ellenőrzés szükségességét indokolja az, hogy a fertőtlenítőszereket ugyanolyan körülmények között kell vizsgálni, mint amilyenek között azok felhasználásra kerülnek. Ebből következik, hogy a kémiai vizsgálatokat mikrobiológiai vizsgálatokkal is ki kell egészíteni és a végső következtetéseket azok együttes figyelembevételével kell levonni.

A laboratóriumi ellenőrzést hazánkban először Lovrekovich és Alföldy végezte. E témában az igen kevés számú hazai irodalomból még Vitéz és Szita munkásságát szükséges kiemelni. Az utóbbi időben Pechó közölt ilyen témájú közleményeket.

A külföldi irodalomról lényegesen nehezebb összefoglaló áttekintő képet adni. A nagyfokú heterogenitás, ami a külföldi irodalmat jellemzi késztetett arra, hogy a vizsgálati módszerek standardizálásához hazai viszonylatban adatokat szolgáltatassunk.

Hazánkban még ma sincs rendelet, vagy módszertani előírás amely a fertőtlenítőszer minősítéséhez, ellenőrzéséhez szükséges követelményeket tételesen előírná.

Ebben a disszertációban kísérletet tettünk a szakirodalomban közölt laboratóriumi vizsgáló eljárások alapján egységes módszerek kialakítására, standardizálására, valamint ezek alapján a leggyakrabban alkalmazott dezinficiensek "in vitro" antibakteriális hatásának meghatározására. Az itt rögzített módszereket egyben javasoljuk a KGST 7.4. komplex téma keretében az egyes tagországok részére elfogadásra és bevezetésre.

2. A dezinficiensek hatását vizsgáló laboratóriumi módszerek kialakulása, fejlődése

Koch a dezinficiensek antimikrobális hatásának laboratóriumi meghatározására olyan vizsgáló módszert dolgozott ki, mellyel a fertőtlenítőszeresek ún. legkisebb hatásos koncentrációit lehetett meghatározni. Vizsgálataihoz különböző só-kulturákban tenyésztett, tiszta baktériumtenyészeteket alkalmazott. A sporocid-hatás vizsgálatokhoz - teszt objektumként - selyemfonalra, mint csirahordozóra rászáritott *B. anthracis* spórákat alkalmazott /Reddish /151 a./. Módszereivel a valóságosnál jobb eredményeket kapott. A későbbiekben ezt a módszert többen módosították.

A Koch-iskolához tartozó Krönig és Paul 1897-ben a dezinficiensek hatásosságának vizsgálatára kidolgozta az ún. "gránit-módszert", melynek lényege az volt, hogy egységnyi területű kőlap modellre száritották a teszt-baktériumokat. Az így elkészített modelleket behelyezték a vizsgálandó fertőtlenítő oldatba, majd meghatározott expozíciós idő letelte után a modelleket szubkulturába helyezték. Módszerükkel a dezinficienseknek a gyakorlatban alkalmazható koncentrációit kívánták meghatározni. Ezzel a módszerrel kapott eredmények a Koch eljáráshoz viszonyítva, már több szempontból értékelhetőbbek voltak /Weuffen /208 a./.

Geppert Koch módszerét fejlesztette tovább. Felhívta a figyelmet a szubkulturákban szükséges ún. neutralizáló anyagok használatára. Ezzel a szubkulturába került dezinficiens molekulák esetleges bakteriosztatikus hatását lehet kikapcsolni. Megfigyelése nagyban

elősegítette a baktericidhatás vizsgáló-módszerének továbbfejlesztését /Borneff /21/.

Delepine nem spórás baktériumtenyészeteket alkalmazott vizsgálataihoz. Rámutatott arra, hogy kívánatos lenne a különböző metodikákkal kapott eredményeket összehasonlítani, más újabb vizsgáló-módszereket kidolgozni. Dennis az általa kidolgozott módszerben a baktériumokat a kémcsövek aljára szárította, majd erre öntötte rá a vizsgálandó dezinficiens oldatot. Az expozíciós idő letelte után a dezinficienszt leöntötte és még mielőtt táptalajt öntött volna a csőbe desztillált vízzel többször átmosta a kezelt tenyészetet. A Koch-iskolát követve Mallmann és Hanes standardizálta az un. üvegyűrű-hordozó módszert, Stuart, Ortenzio és Friedl pedig az un. fém-gyűrű hordozó módszert irták le, meghatározva a dezinficiens még hatásos hígításait /Reddish /151 b./.

A XX. század első évtizedében Ridel-Walker majd Chick-Martin által kidolgozott vizsgáló-módszereket széles körben alkalmazták a dezinficiensek hatásosságának vizsgálatához. Abban az időben fenolok voltak az általánosan alkalmazott dezinficiensek. A vizsgálatokhoz teszt-organizmusként *S. typhi*-t alkalmaztak, mivel a század elején a hastifusz volt egyike a legelterjedtebb enterális fertőző betegségnek. A tesztorganizmus rezisztenciájának meghatározását kémiai tisztaságu fenollal végezték. A speciális teszt-kultúra, valamint a fenol, mint standard anyag bevezetése biztosította a rutin vizsgálatoknál az egységes értékelést. Bevezették az un. fenol-koefficiens fogalmát, mely a dezinficiens hatásának összehasonlítására szolgáló dimenzió nélküli szám volt, a fenol értéke: 1 /Reybrovck /153/.

A módszert 1903 és 1966 között igen sokszor felülvizsgálták és módosították, de mindegyik módosított módszer alapja a kémiai tisztaságu fenollal történő összehasonlítás maradt /Bean /9, 10/.

A módszer első revíziója 1909-ben történt amikor is a pontosság növelését javasolták.

Reddish /150/, Philbrick, Ostrolenk és Brewer felhívta a figyelmet a *S.typhi* törzsön kívül más teszt-baktériumok alkalmazására is /Reddish /151 b./ . Ennek alapján a Food and Drug Administration /F.D.A./ /Ruehle /161/ már 1931-ben, az Association of Official Agricultural Chemists /A.O.A.C./ /3/ később, mint második tesztorganizmust a *S.aureus* is előírta.

Ortenzio /139/ a *S.aureus* törzset rezisztensebbnek találta a fenollal szemben, de azt is megállapította , hogy a *S.typhi* esetében mutáció sokkal ritkábban következik be. Anderson és McClintic egy igen fontos kérdésre: a vizsgálati hőmérséklet standardizálására hívták fel a figyelmet. Míg az eredeti módszer 15°C-18°C hőmérsékleten írta elő a vizsgálatot, a módosított módszer csak egyetlen vizsgálati hőmérsékletet, a 20°C-t javasolta. Wright, Corper, Brewer, Goetchius a teszt-baktériumok tenyésztésére szolgáló táptalajok standardizálásának szükségességét, míg Shippen, Tilley, Morton, North és Engley a szubkulturákban a bakteriosztatikus utóhatás közömbösítésére alkalmas kémiai anyagok alkalmazását javasolja /Reddish /151 b./.

A fenol-koefficiens teszt alkalmazásának legnagyobb hibája Berry /18/ szerint az volt, hogy az így nyert adatokat helytelenül extrapolálták más, a fenoltól eltérő hatásmechanizmusu anyagokra.

A fenol-koefficiens tesztek azonban még ma is használatosak a fenol típusu dezinficiensek összehasonlítására. A módosított Rideal-Walker és a kevésbé elterjedt Chick-Martin teszt segítségével viszonylag pontosan meg lehet állapítani, hogy a vizsgált fertőtlenítőszer hányszor erősebb, vagy gyengébb hatásu mint a kontrollként vizsgált kémiai tisztaságu fenol oldat.

A klór típusu fertőtlenítőszeresek hatásának vizsgálatára Kelsey /89,90/, Cantor /27/ dolgozta ki az ún. "capacity-test"-et, melynek lényege, hogy ekvivalens mennyiségű hatóanyagot tartalmazó ismert koncentrációju dezinficiens oldatokat hasonlít össze.

A Német Higiénikus és Mikrobiológiai Társaság 1955-ben Bad Kissingben tartott gyűlésén szükségszerűnek tartotta a dezinficiensek vizsgálatára egységes módszer kidolgozását. Erre azért volt szükség, mert a világszerte alkalmazott sokféle vizsgálati metodika - éppen különbözőségüknél fogva - nem tette lehetővé az összehasonlítást és az egységes elbírálást. 1958-ban a Kliewe és Heicken /97/ által vezetett munkacsoport kiadta a Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel-nek nevezett metodikai szabványt .

Berry /18/ olyan eljárást írt le, mely lehetővé teszi annak az időtartamnak meghatározását, amikor a fertőtlenítő hatásnak kitett baktérium-populációból egyetlen élő sejt marad. Az eredményeket itt konkrét intervallumban fejezik ki. A módszer gyakorlati előnyökkel is jár, többek között ilyen, hogy a tesztorganizmusok átvitelére pontosan kalibrált cseppentő pipettát és nem oltó-kacsot használnak, mely igen fontos a mintavételi hiba csökkentésére. További előny, hogy a teljes baktériumszuspenzió-dezinficiens keverékhez az expo-

ziciós idő letelte után közömbösítőszert is tartalmazó táptalajt
adnak. Ezzel a mintavétel hibája is minimálisra csökkenthető.
A kapott adatokból számolják az átlagos pusztulási időt. Az un.
"egyedüli túlélési idő"-t/a mean single-survivor time/ MSST-t
pedig Saunders és Fleming /167/ számítási módszerével határozzák
meg. A dezinficiensek antibakteriális hatásának értékelésekor al-
kalmazzák még az un. élő egységszám meghatározásának módszerét is.
Ezek közül a sorozat-higitási és szélesztési módszerek ismeretesek
/Cook /32, 33/; King /93/.

A dezinficiensek antibakteriális hatásának vizsgálatára biokémiai
módszereket is kidolgoztak. Ilyen pl. a baktériumok oxigén felvé-
telének mérése. Az enzimaktivitás változások módszereivel is pró-
bálták értékelni a fertőtlenítőszeres hatáserősségét. Wiseman /212/,
Stratton /182/ és Reller /152/ az un. szérumhigitásos teszt-metodi-
kát alkalmazta. A biokémiai módszerek eredménye azonban nagymérték-
ben függ a vizsgált anyagcsere folyamat gátlása és a sejt pusztu-
lása közötti összefüggéstől, és e módszerek önmagukban pontos,
értékelhető felvilágosítást nem adnak az antibakteriális hatás erős-
ségére vonatkozóan.

A kvantitatív vizsgáló-módszerek előnye, hogy az egész folyamatról
vagy annak a folyamatnak egy részéről felvilágosítást nyújtanak,
ellentétben az un. végpont-próbákkal /Reybrovck /154, 155, 157, 158,
159/, Klingeren /99//.

Az un. végpontmódszerek közös sajátága, hogy azt az időtartamot
határozzák meg, mely elegendő a sejtpopuláció teljes elpusztításához.
A végpont-próbák esetében az elpusztítandó baktériumtenyészet átla-

gos rezisztenciájával nem kell számolni, mivel itt a keresett végpont minden esetben a tenyészet legrezisztensebb egyedeitől függ, melyet a szigmoid jellegű előlési görbe végső szakasz is igazol /Beck /11/.

Széles körben alkalmazzák a különböző csirahordozókon történő vizsgáló-módszereket is /Werner /208/, Menzel /117/, Spicher /179/, Klingeren /98/, Dupré /44/.

Napjainkban az egyes országokban vagy az egyes kutatók által alkalmazott és elfogadott metodikák eredményei sok esetben nem hasonlíthatók össze. Egy-egy vizsgáló-módszerhez más-más tesztbaktériumot alkalmaznak, a baktériumok tenyésztésére szolgáló táptalajok sem egységesek, különbözőek a vizsgálati körülmények, az expozíciós időtartamok, a vizsgálatokhoz protektív anyagként alkalmazott fehérje vagy szappan koncentrációk és más-más módon történik a bakteriosztatikus utóhatás kiküszöbölése is /Reybroeck /154, 155, 156, 157/, Werner /207/, Joly /83/, Cremieux /36/, Cook /9//. Kiderült ugyanis, hogy a baktériumokat tartalmazó környezet összetétele messzemenően befolyásolhatja a dezinficienshatást.

A dezinficiensek antibakteriális hatásvizsgálatára hazánkban is a végpont-próbákra alapuló módszerek terjedtek el. Először Lovrekovich és Alföldy munkásságát lehet kiemelni, majd később Jeney és Váczi, Szita, Pechó végzett ilyen irányú kutatást.

E disszertációban alkalmazott vizsgálatokat az előbbiekben részletezett metodikák módosításával, a KGST tagállamok részére elfogadásra ajánlott módszerekkel végeztük.

3. A baktériumok ellenállását befolyásoló tényezők

Mint minden élőlény, a baktériumok is a környezet állandó hatása alatt állnak. A környezeti tényezők lényegesen befolyásolják a baktériumok növekedését, szaporodását, pusztulását. A kedvezőtlen környezeti hatás bizonyos esetekben szelekciót hoz létre, melynek eredményeképpen - ha a hatás nem minden egyedre nézve letális - kis számban rezisztens egyedek maradnak fenn, majd ezek továbbszaporodása révén adott biotopban rezisztens clon-ok alakulnak ki. A baktériumok ellenállása - általánosságban - ama tényezők és tulajdonságok összessége, amelyek lehetővé teszik kedvezőtlen környezeti hatásokkal szemben az életképesség fenntartását. A különböző baktériumfajokra - eltérő genetikai, fiziológiai tulajdonságaik miatt - a kémiai anyagok különböző képpen hatnak: ugyanaz a vegyi-anyag egyik baktériumfajra bakteriosztatikus vagy baktericid hatású, míg más baktériumfajok ezt az anyagot tápanyagként tudják hasznosítani, vagy közömbösek számukra.

Egy kémiai anyag károsító tulajdonságát nagymértékben befolyásolja a baktériumsejtet körülvevő mikrokörnyezet aktuális ozmotikus viszonya, a kémiai anyag felületi feszültsége, vegyhatása, a vegyi anyag koncentrációja, a környezet hőmérséklete, a vegyi anyaggal való közvetlen kontaktus időtartama, valamint a baktériumsejtet körülvevő szerves anyagok /un. protektív anyagok/ védő hatása. Ezek a komponensek a baktériumok extracellularis, aspecifikus ellenállóképességét befolyásolják, s mint ilyenek az exogén tényezők csoportjába sorolhatók.

A tulajdonképpeni specifikus rezisztencia komponenseit maga a baktériumsejt genetikai tulajdonságai, fiziológiai jellemzői hordozzák, s mint ilyenek az ellenállóképesség endogén tényezőit jelentik.

3.1. Exogén tényezők

3.1.1. Ozmotikus viszonyok

A baktériumsejtekből kidiffundáló, oldott alkotórészeket és a víz diffúzióját a sejt membránrendszerének szemi-permeabilitása, valamint az aktív ion-transzport megszabott határok között tartja. Ez a mechanizmus a sejtben magasabb ozmotikus nyomást hoz létre, mint a környezetben. A Gram pozitív baktériumok sejtjeiben az ozmotikus nyomásérték 19,6 - 21,5 bar, a Gram negatívokéban 4,9 - 9,8 bar.

Nyilvánvaló az összefüggés a különböző sókoncentráció által létrehozott ozmotikus nyomás és a kemikáliákkal szembeni ellenállóképesség között. Abból a megfontolásból, hogy a sódiffúzió jelentős energiát igényel: messzemenően közrejátszik a sejteket inaktiváló egyéb ionok diffúziójának csökkentéséhez. Weiss Clostridium botulinum sejtek ellenállóképességét 3 % NaCl-ot tartalmazó táptalajon való tenyésztéssel csökkenteni tudta. Viljoen termofil baktériumtörzsek spóráinak desztillált vizes szuszpenziójához 3 %-ig emelkedő NaCl koncentráció esetén rezisztencia növekedést tapasztalt. Roberts és Ingram mind a Bacillus, mind a Clostridium genus különböző fajainak spóráinál azt tapasztalta, hogy a dezinficiens

bakteriosztatikus hatást biztosító koncentrációju oldataival történő kezelés után a reinkubáló közeg NaCl , KNO_3 , NaNO_2 koncentrációja különböző mértékben befolyásolta a visszatenyészthető sejtek számát /Reddish /151 d./. Megállapították, hogy az ozmotikus viszonyok a kémiai rezisztenciát jelentősen befolyásolhatják.

A különböző adatokból az is kitűnik, hogy az ellenállóképesség fokozódik, ha az ozmotikus nyomást a fiziológias határok között fokozzuk, és jelentős ellenállás csökkenés jön létre, ha az ozmotikus nyomást csökkentjük.

3.1.2. Felületi feszültség

A baktériumok vizes közegben élnek és mind extra-, mind intracellularisan jelentékeny mennyiségű vizet tartalmaznak. A víz felületi feszültsége viszonylag nagy, 20°C -on 72 din/cm^2 . Kevés anyag képes növelni a felületi feszültséget. Jelentősen csökkentik azonban a fehérjék, a zsírok és a tenzidek. Az inhomogén vizes rendszerekben, mint amilyen a baktériumsejt és környezete a felületi feszültség a sejtek és az extracellularis folyadék határán érvényesül. A felületi feszültséget csökkentő anyagok a külső környezetből, a baktériumsejtek felületén felhalmozódnak. Ezek az anyagok toxikusak a baktériumsejtre, gátolhatják a szaporodásukat és hosszabb expozíciós idő esetén azok dezorganizációját, pusztulását okozzák. A baktériumfajok közül a savállóknak van leginkább hidrofób felületük. Ezt mutatja az a jelenség, hogy vizes szuszpenzióból a nem poláris oldószerbe törekszenek. Leghidrofilebb a Gram negatív baktériumok

felülete, kevésbé a Gram pozitívoké. A Gram negatívok hidrofíli tulajdonsága azért nem érthető, mert sejtfalukban magasabb a lipoid tartalom, mint a Gram pozitívokéban. Ez azzal magyarázható, hogy nem a sejtfal összlipoid tartalma a döntő hanem az, hogy a sejtfal felületén mennyi a hidrofíli lipíd, foszfolipoid komponens. A saválló és más baktériumok ama tulajdonsága, hogy lepedék alakjában a táptalaj felületén szaporodnak, nagyrészt hidrofób tulajdonságukból is származik.

Dubos Tween 80 és Triton A 20 felületaktív anyagok alkalmazásával csökkenteni tudta a baktériumok hidrofób tulajdonságát /Reddish /151 o./. A kationaktív vegyületek is csökkentik a baktériumok negatív töltését, sőt megfordíthatják a felületi töltés karakterét is.

3.1.3. Vegyhatás

A mikroszervezetek élettevékenysége szoros összefüggésben áll a környezet vegyi reakciójával.

Első megközelítésre a baktériumok a pH széles skálájával szembeni relatív érzéketlensége meglepőnek látszik. A magyarázat abban keresendő, hogy az élő sejtfal a hidrogén- és hidroxil ionokkal szemben nehezen permeabilis. Bár az intracellularis tér neutralitása ismert, mégis némely baktérium igen jól mégél szélsőségesen savanyu, illetve szélsőségesen lúgos vegyhatás mellett is.

Közismert, hogy erősebb savak nagyobb baktericid hatással rendelkeznek. A H^+ -ion koncentrációja azonban nem magyarázza meg szükség-

képpen teljesen egy sav baktericid hatását /Stern /183/.

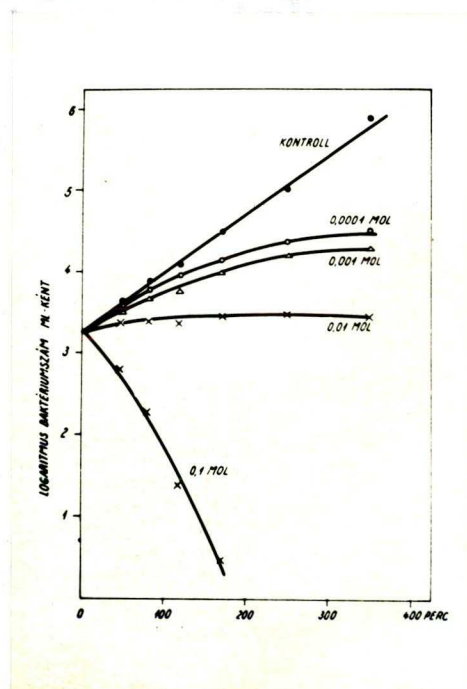
A baktériumok számára kedvezőtlen pH viszonyok között toxikus hatást nem minden esetben a kifejezetten nagy hidrogén- vagy hidroxil-ion koncentráció okozza: pl. ecetsav és benzoesav - melyek gyenge savak - baktericid hatása erősebb, mint ahogy arra a H^+ -ion koncentrációja alapján számítani lehetne. Salton /164, 165/ szerint a nem disszociált molekulák sokkal könnyebben be tudnak hatolni a baktériumsejtbe mint ezek ionjai. A nem disszociált molekulák a baktériumsejten belül a fiziológiás vegyhatás megváltoztatásával már roncsolólag hatnak a sejt strukturális elemeire. Salton /165, 166/, Dick /42/ vizsgálatai alapján a fertőtlenítőszer vegyhatásának változása az elpusztítandó baktériumsejt felszínén emeli a negatív töltésű csoportok számát és ez fokozza a pozitívan reagáló dezinficiens ionok vonzását és reakcióját. /Például kationaktiv vegyületek./ Bean /10/ vizsgálatai alapján fenol típusu dezinficiensek esetében is erősebb a baktericid hatás, ha a baktériumsejtek kevésbé negatívan töltöttek, mert a pH növekedése a fenolok disszociációját fokozza, csökkenti az olaj-viz megoszlási koefficiensét és így a hatásuk is csökken.

Az aldehidek antibakteriális hatása is nagyobb pH-n intenzívebb. Fenol, szerves savak, klórvegyületek antibakteriális hatásereőségét a pH emelése hátrányosan befolyásolja /Szita /188/, Cook /31/.

3.1.4. Koncentráció

A baktériumsejtekre gyakorolt hatás szempontjából jelentős tényező a környezetben lévő vegyi anyag koncentrációja. Így csaknem minden

táplálék nagy koncentrációban bakteriosztatikus vagy éppen baktericid hatást fejthet ki. Egyes vegyszerek bizonyos koncentrációban a tenyészet fejlődését fokozatosan fékezik, s végül a sejtszaporodást meggátolják; azaz bakteriosztatikus következik be. A baktériumok ilyen koncentráció mellett még hosszú ideig életképesek maradhatnak, s ha a gátló anyagot erősen felhígítjuk a sejtek szaporodása ismét megindul. A bakteriosztatikus hatás sok szerző véleménye szerint reverzibilis, ha azonban ez az effektus hosszú ideig fennáll irreverzibilissé válhat és a baktériumok fokozatosan elpusztulnak /Bean/10/. A kemikáliák különböző koncentrációinak a baktériumsejtekre gyakorolt hatását igen jól meg lehet figyelni például a szalicilát-ion esetében. Ezt az anyagot a baktériumtenyészethez nagyobb töménységben adva az élő baktériumok, vagyis a telepképző egységek száma igen gyorsan csökken. Hígabb oldatok hatására azonban csak a kultúra fejlődése, tehát a szaporodás áll meg.



I. számú ábra

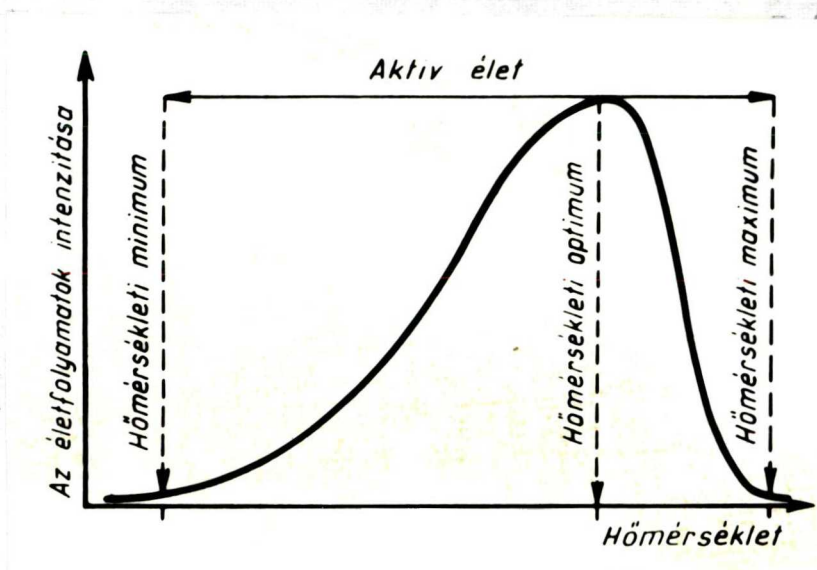
A natrium salicylat különböző koncentrációinak hatása
a baktériumok szaporodására /Alföldi /1/

Az antimikrobiális hatású kemikáliák koncentrációja és a baktericid hatás eléréséhez szükséges behatási idő közötti összefüggést már Ikeda 1897-ben megfigyelte, majd később Chick kísérleti eredményei alapján Watson matematikai összefüggést állapított meg /Krzywicka /101/. Tilley /194/ és Szita /189/ vizsgálatai felhívják a figyelmet arra, hogy a fertőtlenítőszer koncentráció baktériumölő hatásvizsgálatánál a kapott eredmények nagymértékben függenek az alkalmazott tesztbaktériumtól is. Ezt a tényt a vizsgálatoknál feltétlenül figyelembe kell venni és olyan tűrőképességű mikroorganizmusokat ajánlatos a vizsgálatokhoz alkalmazni, melyek a kórokozó mikroorganizmusok ellenállóképességét felülmulják /Thomas /192/, Böhm /22/.

A dezinficiens koncentráció változásának antibakteriális hatására vonatkozóan a nemzetközi szakirodalomban igen kevés adat áll rendelkezésünkre. Standardizált elfogadott egységes vizsgáló-módszerek sincsenek annak ellenére, hogy a koncentrációs kitevő a dezinficiensek egyik fontos jellemzője.

3.1.5. Hőmérséklet

A mikroorganizmusok aránylag széles hőmérsékleti határok között képesek életben maradni. Növekedésüknek, szaporodásuknak azonban viszonylag szűk hőmérsékleti határai vannak. Szaporodás nincs, ha a külső környezet hőmérséklete az un. minimumot nem éri el, viszont ha ez az intenzitás bizonyos felső határértéket az un. maximumot túllépi: az életfolyamatok beszűkülése következik be. A hőmérsékletnek a baktériumok növekedésére, szaporodására gyakorolt hatása az un. optimum-görbével fejezhető ki /Pechó /141/.



II. számú ábra

Hőmérsékleti optimum-görbe

A hőmérsékleti minimum-, optimum-, maximum pontok - az un. kardinális pontok - összekötésével kapjuk meg az életfolyamatok intenzitását jellemző un. optimum-görbét.

Abban az esetben, ha a hőmérséklettől való függés mellett azzal egyidőben más befolyásoló tényező /pl. kémiai anyag/ hatását is vizsgáljuk a baktériumpopuláció élettevékenységére, azt tapasztaljuk, hogy a különböző élettevékenységek optimum-görbéi ugyan más-más lefutásuak, de ezek is az optimum-görbe törvényei szerint változnak. A Van't Hoff-féle törvény egyik tétele, hogy a vegyi folyamatok a hőmérsékletnek 10°C -ként történő növelésével két-háromszorosára fokozódnak.

A hőhatást kombinálva a kemikáliák hatásával a baktériumok pusztulási kinetikája 10°C -kénti két-háromszorosnál még tágabb határok között is változik. Ez azzal magyarázható, hogy a baktériumokban a fiziológiai és biokémiai folyamatok intenzitása a hőmérséklet növelésével nem emelkedik egyenes arányban. Bizonyos hőmérsékleti érték felett a funkciók közötti összhang megbomlik és a gátló hatás túlsúlya dominál az enzimfehérjék irreverzibilis károsodása miatt. A hőérzékenység különbségében a fehérjetartalomnak jelentősége van és, így feltételezhető, hogy a hőérzékenység fokában nemcsak a táptalaj vegyhatásának van szerepe, hanem a baktérium fehérje izoelektromos pontja is érvényesül.

Számos megfigyelés utal arra, hogy ugyanazon enzimek különböző baktériumokban más és más hőfokon inaktiválódnak. Már Koch is megfigyelte, hogy anthrax-spórák ugyanolyan fenolkoncentráció mellett lényegesen rövidebb idő alatt pusztultak el, ha a hőmérsékletet növelte. Az első gyógyszerkönyvi sterilizálási eljárások is a hő- és a kémiai hatás egyidejű alkalmazását irták elő.

Baumann /8/, White /209/, Bean /10/, Thomas /191/ vizsgálataik alapján megállapították, hogy a kemikáliák antibakteriális hatását a közeg hőmérsékletének növelése fokozta, élénkebbé vált a vegyülő anyagok reakciója, majd ezen keresztül gyorsult a baktériumok pusztulási kinetikája.

3.1.6. Expozíciós idő

A környezet káros hatásai adott biotopban lévő baktériumpopulációra időben meghatározható intenzitással érvényesülnek. Ez az általános

törvényszerűség vonatkozik az antibakteriális hatású kémiai anyagok hatásfokára is. A károsító kemikáliák hatásának kitett baktériumpopuláció pusztulási kinetikája a kémiai folyamatokra érvényes monomolekuláris reakciók lefolyására hasonlít - de csak bizonyos határok között - ennek megfelelően a pusztulási folyamat sebessége arányos a folyamatban résztvevő dezinficiens koncentrációjának, illetve a baktériumpopuláció sejtszámának hatványával képzett szorzattal, ahol a dezinficiens molekulák és a baktériumsejtek száma is adott /Horváth /67/, Reybrouck /153/. Ennek alapján a baktérium pusztulásra vonatkoztatott általános reakciósebességi egyenlet:

$$- \frac{d[A]}{dt} = k [A]^{n_A} [B]^{n_B} [C]^{n_C} \dots$$

ahol k a reakciósebességi állandó, A, B, C a reakcióban résztvevő egyes komponensek /dezinficiens molekulák, baktériumsejtek/ száma, t reakcióidő.

Ennek megfelelően időegység alatt a baktériumpopulációnak mindig azonos aránya pusztul el, a baktériumsejtek számának csökkenési trendje logaritmikus.

A reakciósebesség egyenletének értelmezéséből következik, hogy az utolsó két élő baktériumsejt közül az egyik elpusztításához annyi időre van szükség, amennyi kezdetben elég volt több millió baktériumsejt előléréséhez.

A baktériumpusztulást az idő függvényében ábrázolva egyenes lefutású, a reakcióidő végére ellaposodó görbét kapunk. Ez a jelenség azonban már a kémiai reakciósebesség törvényszerűségeivel nem magyarázható,

mert ez már adott biológiai rendszerek törvényszerűségeit követi. A görbe ellaposodása azzal magyarázható, hogy a reakció kezdetben adott, genetikailag inhomogén baktériumpopulációknak az alkalmazott dezinficienssel szemben érzékeny egyedek pusztulnak el nagyobb arányban, majd amikor a szelekció következtében a nagyobb ellenállásúak maradnak meg, melyek elpusztításához hosszabb időtartamra van szükség /Losonczy /112/.

A kémiai rendszerekre, illetve az előbb jellemzett biológiai rendszerekre vonatkoztatott törvényszerűségek együttes érvényesüléséből következik, hogy adott baktériumpopuláció elpusztításához szükséges expozíciós időt több tényező befolyásolhatja. Ezek közül legfontosabb az antimikrobiális anyag koncentrációja. Irreverzibilis károsodás csak akkor következik be, ha minden baktériumsejthez annyi vegyszer molekula kötődik, amennyi a sejt pusztulásához szükséges.

A szükséges expozíciós időtartam hosszát befolyásolja még a baktériumsejtek rezisztenciájának mértéke is.

Berger /17/ szerint abban az esetben, ha a rezisztencia adaptív enzimképzésben nyilvánul meg és az így indukált enzimek az adott dezinficiens molekulákat lebontják, az ilyen baktériumpopuláció elpusztításához nagyobb vegyszer-koncentráció, illetve hosszabb behatási idő szükséges. Benarde /14/, White /209/, Bean /10/ vizsgálataikkal igazolták, hogy az antimikrobiális oldat hőmérséklete is befolyásolja a szükséges expozíciós időtartamot. Magasabb hőmérsékleten ugyanis a dezinficiens molekulák Browne-féle mozgásából származó kinetikus energia megnöveli a baktériumsejtekkel történő ütközések számát. Az expozíciós idő hosszát befolyásoló tényezők közül jelentős még a

baktériumsejteket körülvevő szerves, vagy szervetlen anyag védőhatása is /Varga /197/, Hugo /75, 76/, Sykes /186/, Merka /120/. A protektív anyag átjárhatósága a különböző típusu dezinficiensek hatására az idő függvényében változó, de minden esetben bizonyos idő szükséges ahhoz, hogy ezen a védő barrieren áthatolva a hatóanyagmolekulák a baktériumsejt felületével közvetlen kontaktusba kerüljenek.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok és saját megfigyeléseink szerint is egy adott baktériumpopuláció elpusztításához szükséges időtartamot /expozíciós idő/ csak az antibakteriális hatást befolyásoló tényezők figyelembevételével lehet pontosan meghatározni.

3.1.7. Protektív anyagok

Az antimikrobális tulajdonságu kémiai anyagok a baktériumsejtekre csak abban az esetben tudják kifejteni inaktiváló hatásukat, ha a dezinficiens molekulái és a baktériumsejtek közvetlen kontaktusba kerülnek és ez a kontaktus az elpusztításhoz, inaktiváláshoz szükséges időtartamig fenn is marad /Borneff /21/. A környezetbe került patogén mikroorganizmusok minden esetben valamilyen váladékkal /széklet, vizelet, genny/ vagy testnedvvel /vér, liquor stb./ együtt kerülnek ki. Ezek az anyagok, valamint a környezetben lévő egyéb szerves és szervetlen anyagok jelentős mértékben akadályozhatják vagy meg is gátolhatják a dezinficiens-baktériumsejt kontaktust /Schwuger /170/. A szennyanyagok - néhány kivételtől eltekintve - hidrofóbbok. Tekintettel arra, hogy a dezinficiensek jelentős



része vizes oldat: a hidrofób jelentős fehérjetartalmu szennyeződés mely a baktériumsejtek körül helyezkedik el védőhatást fejt ki az inaktiváló hatással szemben. E védőhatás mechanizmusa több komponensből tevődik össze. Az egyik a szennyananyagok lipoid, zsír komponense, melyek vízzel történő csekély nedvesíthetőségük alapján kis felületi energiával rendelkeznek.

A dezinficiens vizes oldata a baktériumsejtet körülvevő szennyananyag határfelületére jutva - kis energiájú felületek révén - nem tudja azokat feloldani. Ennek következtében az inaktiváló anyag nem tud átjutni ezen a szennyananyagrétegen és a baktériumsejttel való kontaktus nem jön létre. Ezek oldása általában csak magasabb hőmérsékleten vagy tenzid oldatokkal lehetséges /Pechó /143/, Szita /189/.

A második tényező a szennyananyagok fehérjetartalmával van összefüggésben. Ismeretes, hogy a dezinficiensek a fehérjék térbeli orientációjának megváltoztatása révén azok koagulációját okozhatják. A fehérje koagulátum - vízzel történő nedvesíthetőségük szerint - a víz felületi szabadenergiájánál kisebb felületi energiával rendelkezik, ezért a dezinficiensek vizes oldata a baktériumsejtet körülvevő koagulátum barrieren nem tud keresztülhatolni, mely szintén a dezinficiens-baktériumsejt kontaktus elmaradásához vezet.

A protektív anyagok hatáscsökkentő szerepe megnyilvánulhat abban is, hogy a baktériumsejteket körülvevő szennyananyag a dezinficiens hatóanyagával reakcióba léphet, melynek következtében adott folyadékrendszerből a hatóanyagtartalom kémiaiilag lekötődik és antibakteriális hatásra nézve inaktív vá válik.

A vázolt hatásmechanizmusokból is megállapítható, hogy a dezinficiensek gyakorlati alkalmazása során a protektív anyagok hatás-csökkentő /gátló/ szerepével csaknem minden esetben számolni kell /Varga /197/, Szita /187/, Reybrouck /153, 155/. Ezt a kedvezőtlen hatást a dezinficiensek vizes oldatai esetén töményebb oldatokkal, magasabb hőmérséklettel, hosszabb expozíciós idővel lehet ellensúlyozni. A gátlóhatás kiküszöbölésének hatékonyabb módja a szennyanyagok előzetes eltávolítása, illetve fellazítása, vagy olyan tenzid hatású dezinficiensek alkalmazása, melyeknél a tenzid-komponens nedvesítő hatása lehetővé teszi a protektív anyagok emulgeálását vagy a fehérje-koaguláció elkerülését /Hugo /75, 76/, Böhm /23/.

3.2. Endogén tényezők

Az egyes baktériumfajok ellenállóképessége fajonként és törzsenként változó. Az élőlények - köztük a baktériumok - egyik jellemző saját-sága a környezethez való alkalmazkodás. Számos olyan változást írtak le, amelyek a környezet hatására jöttek létre. Mindezek állandosulásakor az egyes fajok igen hamar elvesztenék jellegüket, azaz azonos környezetben a különböző fajok tulajdonságai közelednének egymáshoz. Ezek a tisztán környezeti hatásra keletkezett változások egykönnyen azonban nem állandosulnak. A megváltozott környezethez való "aktív alkalmazkodás" sokszor csak látszólagos, s a jelenség gondosabb vizsgálatokor derül csak ki az, hogy a külső, káros tényezőkkel szemben ellenálló egyedek kialakulása nem az elsődleges környezeti hatás eredménye, hanem azt a természetes kiválasztódás, a szelekció hozta létre.

Az élőlényeknek a nagyfoku alkalmazkodásuk mellett megvan az a sajátosságuk is, hogy faji és egyedi tulajdonságaikat meg tudják őrizni. Ez a képességük biztosítja az egyes fajok jellegzetességeinek megmaradását.

3.2.1. Adaptív jellegű vegyszertűrés

Ma még nem jelent egyszerű feladatot a baktériumok változékonyságának rendszerezése, mert létrejöttének mechanizmusa számos esetben nem eléggé tisztázott vajon a környezethatásra megváltozott fiziológiás reakcióról, vagy örökletes sajátosságok megváltozásáról van-e szó.

Növekvő vegyszerkoncentrációt tartalmazó kultúrákban a baktériumok toleranciája az alkalmazott vegszerrel szemben fokozódhat. Sokszor nagyon nehéz eldönteni, hogy adaptáció következménye-e a fokozott vegyszertűrés, vagy a vegyszer hatására szelektálódott mutánsokból származnak-e az utódok. A vegyszertűrés kialakulásának gyorsasága nemcsak a baktériumfajtól, hanem az alkalmazott kemikália milyenségétől is nagymértékben függ /Carson /30/. Az ellenállás fokozódását igen különböző, kvantitatív jellegű fiziológiás változások is okozhatják. Így megváltozhat a baktériumokban a biokémiai reakciók menete pl. úgy, hogy addig kevésbé igénybevett, a vegszerre nem érzékeny anyagcsereutakon folynak le a reakciók az érzékeny "normális"-nak tekinthető utak helyett. Az adaptáció útján létrejött rezisztencia általában amellest szól, hogy az ellenállóképesség módosulása rendszerint kisfoku és nem

tartós, azaz vegyszermentes közegben az érzékenység hamarosan ismét mutatkozik. Ezeknek az átmeneti jellegű "megszokásoknak" az oka, amelyet fiziológiás adaptációnak is neveznek különböző lehet. A gátolt enzimtevékenységet ellensúlyozhatja az érintett enzimek fokozott termelése, a baktériumsejttel permeabilitásának megváltozása, meglevő, de kevésbé igénybevett biokémiai utak fokozott igénybevétele /Jeney /82 a./.

Akkor, ha a vegyszerhatás valamilyen enzim gátlásban nyilvánul meg az enzim mennyiségének fokozódása a károsodást ellensúlyozhatja. Az adaptáció során csökkenhet a sejttel és a membránok permeabilitása, amely a vegyszer bediffundálását fékezheti. Ezeken kívül még számos más változás is szóba jöhet az adaptáció érvényesülése szempontjából. Mivel az adaptív jellegű vegyszertűrés nem rögzül, ezért az így megnövekedett vegyszertűrés másodlagos szerepet játszik a baktériumok kémiai hatásokkal szembeni ellenállóképességében.

3.2.2. Adaptív enzimképzés

Egy bizonyos szubsztrátum - kemikália - hatására egyes baktériumfajok egy addig nem termelt, vagy talán csak nyomokban képzett enzimeket kezdenek előállítani. Az adaptív enzimképzés a külső környezet kémiai hatásának közvetlen reakcióját jelenti, azaz a szubsztrátum, mint inger új enzim képzését, vagyis egy teljesen új fajlagosságú protein szintézisét indítja el. Ebben az esetben nem egy már meglévő prekursor aktivitása jön létre, hanem új enzim szintetizálódik. A mikroorganizmus ezt a kialakult új enzimtevékeny-

séget néhány generáción keresztül akkor is megőrzi, ha közben a továbbtenyésztés olyan táptalajon történik, mely az illető szubsztátumot nem tartalmazza.

Az adaptív enzimképzés fajlagos, azaz egy bizonyos enzimek, pl. a penicillinase-nek a képzésére csak egyes fajok vagy a fajoknak egyes törzsei képesek, mint az a *S. aureus*-nál is ismeretes /Hansman /59/. Feltételezni kell ezért, hogy az enzim indukcióját valamilyen sajátos sejtalkotó biztosítja és irányítja. Ezt a hipotetikus centrumot organizátornak nevezik és sokan azt tartják, hogy annak helye nem a magállományban, hanem a citoplazmában van. Az adaptív enzim termelése létrejön sejtosztódás nélkül is, de ez nem jelenti azt, hogy új protoplazma nem képződik. A legtöbb baktérium új táptalajra oltva osztódás előtt megnő és megnyulik. Ez idő alatt a mikroorganizmus anyagcseréje megnő. Az új enzim termelődése alatt is ez történik. Protoplazma mérgek jelenlétében adaptív enzimek sem képződnek, ha nincs tehát sejtosztódás, új protoplazma szintetizálása szükséges az adaptív enzimek termelődéséhez /Jeney /82 a./.

3.2.3. Indukált mutáció

A reverzibilis változásokon kívül a baktériumtenyészetek olyan változáson is átmehetnek, amelyeket a baktériumok az utódaikra is átvisznek és akkor is megmaradnak, ha az előidéző ágenst a környezetből eltávolítjuk. Ezeket a változásokat mutáció, tartós modifikáció néven irták le.

A mutáció - azaz egy tulajdonságnak, az örökletes sejttállományból

kiinduló, hirtelen létrejövő változása - igen ritka esemény. A mutáció egy új genotípust jelent, és lehet spontán és indukált. A spontán megjelölést úgy kell értelmezni, hogy egyelőre nem vagyunk tisztába azokkal a belső vagy külső, a sejt élettevékenységéből származó tényezőkkel, amelyek a mutációt okozzák.

A mutáció gyakoriságát fokozó külső körülmények közül a hőmérséklet, a sugárzó energiák, a különböző kemikáliák, ilyen hatását említjük meg. Nagymértékben mutagén hatásuk a sugárzó energiák bizonyos tartományai pl. az ultraibolya, röntgensugarak, valamint számos antibiotikum és kemikália pl. MnCl_2 , formalin, peroxidok stb. /Wille /211/, Volna /201/.

A baktériumok pusztulásának kinetikáját értelmezve egy-egy fertőtlenítőszer hatására előbb az érzékenyebb sejtek pusztulnak el nagyobb arányban, majd a szelekció következtében az ellenálló egyedek maradnak életben. Ezekből az ellenálló baktériumegyedekből kifejlődő klonok már olyan vegyszertűréssel rendelkezhetnek, melyeket a gyakorlatban használatos töménységű fertőtlenítőszerekkel nem lehet maradéktalanul elpusztítani. Ez a jelenség különös fontossággal bír pl. egy adott járványfolyamatnál, vagy egy betegellátó intézmény gyakorlatában, ahol a kezdetben hatásos és megbízható fertőtlenítő hatással rendelkező dezinficiens - folyamatos alkalmazás esetén - fokozatosan hatástalanná válik. Erre példa a korábban hatásos fertőtlenítőszerek - mint a Sterogenol, Nitrogenol, Hexachlorophen - baktericid hatásának napjainkban tapasztalt csökkenése, hatástalansága. A vázolt jelenség egyik alapvető oka a dezinficiensek - mint

nem specifikus mutagének - által indukált baktérium mutációkban kereshető.

Az utóbbi években számos közlemény jelent meg a formalin, a hidrogénperoxid, a perhugysav által indukált baktérium mutációkkal kapcsolatba.

A vegyi mutagének hatására a baktériumok kromoszómaállományát jelentő DNS-molekulában jön létre változás úgy, hogy az egyes bázispárok sorrendi megváltozása következtében módosulás áll be a baktériumsejt információs rendszerében.

Watson és Crick feltételezte, hogy pontmutáció léphet fel akkor, ha valamelyik nukleotid bázis éppen a duplikáció közben egy ritkábban előforduló tautomér alakban jelentkezik. Az ilyen módon fellépő hiba, vagy ennek alapján megjelenő tulajdonság továbbadódik a későbbi duplikációs ciklusokban felépülő, új DNS láncokban. Mindez maradandó változásokat okoz a baktériumsejt DNS-e által hordozott genetikai kódban. /Benveniste /16/, Moyed /127/.

Watson és Crick ezt a mechanizmust eredetileg a spontán létrejövő mutációk értelmezésére állította fel. Azóta azonban számos közlemény jelent meg azzal kapcsolatban, hogy mutációt számos kemikália létrehozhat a baktériumokban. A dezinficienssekkel szembeni rezisztencia kétféle mechanizmus alapján jöhet létre:

- a./ a sejt lipidjei megsaporodnak
- b./ a mikroorganizmusok antibakteriális anyagot képesek lebontani.

Az első mechanizmust többen kísérletileg is alátámasztották. Chaplin

E.coli és a *Serratia marcescens* többszörös rezisztencia növekedését érte el a hozzászoktatással, amit a sejtek lipid tartalmának megsaporodása kísért. Ismételt lipase kezelés hatására azok újra érzékennyé váltak /Losonczy /112/.

A pH-nak szintén jelentős szerepe lehet a rezisztencia kialakításában /Bassett /7/.

Váczi /195/ leírta, hogy a *S.typhi* chloramphenicolal való rezisztenciája párhuzamosan alakult ki a Nitrogenollal szembenivel, de észlelték a rezisztencia csökkenését fenollal szemben is. Ennek oka valószínűleg abban kereshető, hogy a fenol a lipidekben igen jól oldódik. Váczi /196/ vizsgálatai alapján megállapította, hogy a penicillin-rezisztens staphylococcusoknak a lipid tartalma nagyobb.

A másik mechanizmusra már lényegesen kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Hugo /70/ rámutatott arra, hogy a *P.aeruginosa* C-forrásként képes a metil- és propil parahidroxibenzoátot felhasználni. Ez igen nagy jelentőségű, mivel a szemcseppeket a szerekkel szokás konzerválni, amelyekben a szemfertőzést okozó *Pseudomonas*ok ilyen módon könnyen elszaporodhatnak. Domján is nagy ellenállóképeségű *P.aeruginosa*-t izolált urulógiai osztályon fertőtlenítésre használt Nitrogenol oldatból /Losonczy /112/.

Jaszczuk /81/ vizsgálatai során szintén a *P.aeruginosa* rezisztenciájának fokozódását tapasztalta kationaktiv vegyületekkel szemben.

Az előzőekben vázolt mutációk mechanizmusának elméleti meggondolásai alapján végzett kutatása alapján tehát meggyőzően bizonyítható a baktériumoknak az egyes fertőtlenítőszerekkel szemben is kialakuló rezisztenciája, melyet a mindennapi fertőtlenítő tevékenység megszervezésekor figyelembe kell venni /Wigert /210/.

4. A dezinficiensek általános jellemzése, osztályozása

A baktériumok szaporodásának meggátlására, illetve elpusztítására szolgáló kémiai anyagok 3 csoportba oszthatók: /Jeney /82 b./

- kemoterápiás szerek
- dezinficiensek
- antiszeptikumok

Ezt az osztályozást a szakirodalom különféleképpen értelmezi. A legáltalánosabb felfogás szerint a kemoterápiás szerek szelektív antibakteriális hatással rendelkeznek és legtöbbjük bakteriosztatikus: "in vivo" gyógyszerként, per os vagy parenterális úton használatosak.

A dezinficiensek pedig mikrobicid effektusúak és a külső környezetben, tárgyakon, eszközökön, anyagokon lévő patogén mikroorganizmusok elpusztítására, inaktiválására szolgálnak. Ennek alapján a dezinficiens minden olyan vegyi anyag vagy készítmény, amely megfelelő alkalmazás mellett a külső környezetbe került kórokozók elpusztítására vagy inaktiválására alkalmas és ilyen célra kerül forgalomba /Pechó /142/.

/Kivételt képeznek a sebészi bemosakodáshoz és a higiénés kézfertőtlenítésre használt dezinficiensek./

Az antiszeptikumok - terápiás célból az élő szervezet kültakaróján és a nyálkahártyákon - külsőleg nyernek alkalmazást. Az antiszeptikumok kisebb mértékű szelektivitással rendelkeznek, mint a kemoterápiás szerek és alkalmazási koncentrációikban általában bakteriosztatikusak.

A dezinficienseket a szakirodalom különbözőképpen osztályozza. A legáltalánosabban elfogadott osztályozás alapját az adaptált kémiai rendszertan szolgáltatja. Ennek megfelelően a dezinficiensek fő csoportjai a következők:

- Oxidáló anyagok
- Halogén elemek és vegyületek
- Alkohokok
- Aldehidek
- Aromás, ciklikus vegyületek
- Tenzidek

5. A dezinficiensek antibakteriális hatásmechanizmusa

5.1. A hatásmechanizmus általános törvényszerűségei

Az elektrónmikroszkópos technika fejlődése jelentős segítséget nyújtott a dezinficiensek hatásmechanizmusának tisztázásához. Hugo /70/ elektrónmikroszkópos és biokémiai vizsgálatai alapján a dezinficiensek antibakteriális hatását három fokozatba sorolta.

Az első fokozat "szubinhíbió" hatóanyag koncentráció hatására bekövetkező változás. A baktériumok sejtfelületére történő adszorpció következtében elektrónmikroszkóppal észlelhető morfológiai elváltozások jönnek létre, és a sejtek növekedési, szaporodási ritmusa is megváltozik, L-formák alakulnak ki.

A második fokozat a "szubletális" gátló koncentráció hatására jön létre, amelynél már kifejezetten gátolt az enzimműködés, a sejt permeabilitása megváltozik.

A harmadik fokozatban a "letális" koncentráció következményeként bakterioid hatás jön létre, melynél teljes sejtlizis, fehérje-koaguláció és denaturáció következik be.

A dezinficiensek hatása a baktériumsejten történő adszorpcióval kezdődik. Salton /166/, Beckett /13/, Hugo /71, 75/, Giles /52/, Bean /9/ vizsgálatai szerint a baktériumok felületén létrejövő adszorpció milyensége, a megkötődés lokalizációs pontja a dezinficiensek kémiai tulajdonságától függően különböző lehet. Egyes dezinficiensek a baktérium sejtfalának csak bizonyos funkciós csoportjaihoz kötődnek, míg mások egyszerre több funkciós csoporttal képesek reagálni. Ismeretes olyan dezinficiens típus is, mely több funkciós csoport között keresztkötéseket hoz létre. Salton /164, 166/ vizsgálatai szerint baktériumfajonként is különbségek mutatkoznak adszorpció tekintetében. Beckett /12/ vizsgálatai szerint a citoplazmatikus membrán az adszorpció fő helye. Dezinficienssel kezelték baktériumsejteket, majd izolálták a sejtfalat, melynél nem tapasztalt adszorpciót, ellentétben a szfero- és protoplasztal ahol ezt a kapcsolatot kimutatták. A dezinficiens okozta vitális károsodás legkorábban a baktériumsejtek növekedési fázisában tapasztalható. Dagley /37/ dezinficiens hatására bekövetkező log-fázis megnyúlását tapasztalta. Ebből a tényből Zapf /214/ a sejt lassabb növekedésére következtetett. Lawrance /106/ szerint azonban a log-fázis meghosszabbodása csak enzimátikus gátlás következménye. A szubbakteriosztatikus dezinficiens koncentráció a növekedési ritmus megváltozása mellett a baktériumsejtek alakjának megváltozását is előidézhetheti. Ezeknek az L-formáknak a képződését azonban enzimgátlásra is vissza lehet vezetni.

A bakteriosztatikus hatású dezinficiens koncentrációk elsősorban a baktériumok enzimrendszerében okoznak elváltozásokat. Dagley /37/, Hugo /69, 77/, Simon /172/ a fenolok és alkoholok, míg Hugo /77/, Armstrong /2/, Schraff /169/, Bichler /19/ a felületaktív vegyületek hatását vizsgálta különböző enzimekre, például oxidázokra, hidrogenázokra, dehidrogenázokra és katalázokra. Megállapították, hogy a különböző dezinficiensek hatására az egyes enzimek nagyon különbözően reagáltak. Hugo /69, 74/ szerint a fenol, a glükóz-, a formát-, és laktátdehidrogenázt csak részben inaktiválja, de a szukcinátot, piróvatot és glutamátdehidrogenázt teljesen inaktiválta. Bizonyos enzimek csak egy-egy hatóanyag típusra érzékenyek. Például a jódtól lényegesen gyorsabban inaktiválja a laktátdehidrogenázt, mint a fenol. Az érzékenység szempontjából az enzim-katalizáció helye fontos szerepet játszik.

A dezinficiensek enzim-inaktiváló hatása - a sejtfalban és a citoplazmatikus membránban található enzimeknél - az erősebb kontaktus miatt - korábban keletkezik, mint magában a citoplazmában. A citoplazmatikus membrán károsítása nemcsak abban mutatkozik meg, hogy a citoplazma kiáramlik, hanem abban is, hogy olyan nagymolekulájú anyagok képesek bejutni a sejtbe, amelyek az intakt citoplazmatikus membránon az aktív ion-transzport működése következtében nem képesek áthaladni. Beckett /12, 13/, Zähner /213/ a citoplazma kiáramlását egy difázisos folyamatként magyarázza. Első lépésként a sejtmembrán károsodás következtében a citoplazma anyagai áramlanak ki, melyet a kiáramlás megszakadása követ. Ezután második lépésként - az elsőnél intenzívebb - plazmaanyag kiáramlás következik. Lampen

/103/ ezt a jelenséget arra vezeti vissza, hogy a plazma kiáramlás miatt intracellularis enzimrendszerek végtermék-gátlása felszabadul és megindul a nagymolekulájú anyagok intenzív lebomlása. Az így keletkezett anyagok képezik a második lépésben megfigyelhető erős plazma kiáramlást.

A litikus enzimek aktiválódásának lehetséges oka a sejtproteinek lebomlásából felszabadult nukleinsavakra és poliszaharidokra is visszavezethető.

A litikus enzim aktiválódása mellett azonban a fertőtlenítőszernek direkt károsító hatásuk is van, mely elsősorban a sejtfal egyes kompnenseinek és a sejt vázát, szilárdságát biztosító anyagok, főleg a mucopeptid-lánc bioszintézisének károsításában figyelhető meg. A lizis viszonylag alacsonyabb fertőtlenítőszer koncentrációnál következik be, magasabb koncentráció pedig a koagulálást eredményezi.

Pulvertaft /148/ ezt azzal magyarázta, hogy az alacsonyabb koncentráció aktiválja a litikus enzimeket, de a magasabb már a litikus enzimekre is gátlólag hat.

Hugo /72, 73, 74/ is citoplazma koagulációt figyelt meg a koncentráció további növelésének hatására. Ennek érdekessége, hogy ez a koaguláció volt az első, amit a fertőtlenítőszernek baktériumokra történő hatásánál megfigyeltek. A koaguláció folyamán a fehérjék terciér strukturája megváltozik és peroxid hidak, diszulfid hidak és elektrosztatikusan szabad kötések jönnek létre. A koaguláció hatására a citoplazma elveszti elasztikusságát. A dezinficiens általános hatásmechanizmusát tekintve napjainkban két elmélet alakult ki. Az egyik álláspont szerint a fertőtlenítőszer elsődleges táma-

dáspontja a sejtfal és a citoplazmatikus membrán. E sejtalkotókban található enzimek károsodnak és ezáltal fellép a permeabilitási zavar. A funkciójától megfosztott membránon keresztül további dezinficiens molekulák lépnek be a sejtbe, mely már a másodlagos elváltozásokhoz: lizishez és koaguláláshoz vezet. Ezeket a hatásokat több szerző Dawson /40/, Lickfeld /108, 109/, Salton /165/, Zapf /214/ elektrónmikroszkópos felvételeken is igazolt.

Másik álláspont szerint a dezinficiens molekulák specifikus enzimek segítségével a sejt belsejébe kerülnek és ott közvetlenül denaturáló hatást fejtenek ki. A dezinficiensek alacsonyabb koncentrációban úgy viselkednek mint szubsztrátok, és így a szubsztrát mennyiségi növekedésének következtében stimulálják a permeázokat és így lehetőség nyílik ezen anyagok aktiv ion-transzportjára. Elsőként figyelhető meg a növekedési szakasz log-fázisának megnyulása, mely azonban nem feltétlenül utal citoplazmatikus membrán károsodásra /Pulvertaft /148/, Dagley /37/.

5.2. A vizsgált dezinficiens hatóanyagok hatásmechanizmusa

5.2.1. Peroxisavak

A peroxisavak dezinficiáló hatása a molekulákból felszabaduló oxigénnek köszönhető. A peroxisavak közül a perecetsav baktericid hatását először Hutchings vizsgálta összehasonlítva más hatóanyag-tartalmu fertőtlenítőszerekkel /Weuffen /208 d./, Eggensperger /45/ megállapította, hogy a peroxisavak hatásmechanizmusa nagyon hasonló a H_2O_2 hatásmechanizmusához, mely a sejtek enzimrendszerét károsítja.

Merka /120/ megfigyelte, hogy a peroxisavak hatásmechanizmusa a peroxidáz és kataláz enzimek inaktiválásán alapszik.

A H_2O_2 és peroxisavak közötti különbséget abban látja, hogy a H_2O_2 csak a kataláz enzimekkel lép kapcsolatba. Igazolta, hogy H_2O_2 -ot és kataláz enzimet tartalmazó rendszerben egy bizonyos mértékig a kataláz bontotta a H_2O_2 -t, de fölös mennyiségű H_2O_2 már inaktiválta az enzimet. Peroxidáz jelenlétében a H_2O_2 bontása azonban nem történt meg. A H_2O_2 -vel szemben a mikroorganizmusoknál a kataláz enzim jelenléte bizonyos védőhatást biztosít. Ezzel magyarázható az, hogy a peroxisavak erősebb antibakteriális aktivitással rendelkeznek, mint a H_2O_2 /Merka /119, 122/.

Míg a H_2O_2 a baktériumok anyagcsere folyamataiban előforduló természetes vegyületnek számít, addig a peroxisavak a baktérium számára idegen anyagok, tehát ellenük enzimatikusan hiányos az ellenállás. A peroxisavak inaktiválják a peroxidáz és kataláz enzimet is.

Rhaese /160/ H_2O_2 hatására igazolni tudta a DNS-ben a bázispárok térszerkezetének megváltozását, mely végsősoron a mikroorganizmus pusztulását idézte elő.

Schönborn /168/ kimutatta az antimikrobiális hatás erőssége és a hatás aktivitás közötti összefüggést.

Számos kutató köztük Kesterová /92/, Mücke /133, 134, 135/, Bársony /5/, Sprössig /180, 181/, Merka /118, 121, 123/, Sita /174/, Tichacek /193/ vizsgálta a peroxisavak antibakteriális aktivitását. Megállapították, hogy ezek a vegyületek egyaránt hatásosak Gram pozitív és Gram negatív baktériumokra, fehérjék szerves anyagok jelenléte

azonban hatásukat kismértékben befolyásolja. A pH változása ugyan-
csak befolyásolja az antibakteriális hatás erősségét.

5.2.2. Klórvegyületek

A klór antibakteriális hatását korábban a HOCl-ből felszabaduló
naszccenz oxigénnek tulajdonították. A HOCl-t mint általános proto-
plazma mérget ismerték, de feltételezték azt is, hogy a sejtmembrán
telítetlen vegyületeiből olyan toxikus anyagok keletkeznek, melyek
végül is a mikroorganizmus pusztulását eredményezik /Carlson /28,
29/, Dessarth /41/, Sletten /175//. A kontakt hatás lehetőségét
fenntartva, azonban a klór antibakteriális hatása Popp /145/ szerint
nem tisztán kémiai természetű. Dessarth /41/, Kokoropoulos /100/
megállapította, hogy a semleges HOCl molekula viszonylag könnyen át-
diffundál a baktérium sejtfalán, míg a töltéssel rendelkező OCl^-
ionok diffúziója a sejtfalon keresztül akadályozott. Ezért a bakté-
riumsejt enzimek és a klór reakciósebessége a HOCl molekula diffu-
ziójától függ.

Friberg /48, 49/ rádióaktív ^{32}P izotópot alkalmazott a klórhatás
vizsgálatához. Néhány perces expozíciós idő után már a baktérium-
sejt permeabilitásának destrukcióját figyelte meg, melynek követ-
kezménye a sejtfal áteresztőképességének megváltozása volt. A bak-
tériumsejtben a HOCl a citoplazma membránban található szulfhidril
/SH/ csoportot tartalmazó enzimeket károsítja. A HOCl enzimatis
gátlásának vizsgálatai során Ingols /79/ is megállapította, hogy
az enzimek legsebezhetőbb pontja az SH-csoport, melynek irreverz-



bilis oxidálásával az enzim funkcióképtelenné válik. Benedek /15/, Venkobachar /199/, Ingols /79/, Karlson /88/ megállapította, hogy HOCl hatására a glükóz-anyagcsere gátlása - a glikolízis egyik legfontosabb enzimének - a trióz-foszfát-dehidrogenáznak az inaktiválásával történt. Ezt a jelenséget Friberg /47/ ^{35}Cl izotóp felhasználásával tanulmányozta.

A HOCl hatására a mikróbasejtben az oxidáció, továbbá az aminos- és iminó-csoport klórozásának folyamata egyidőben mehet végbe /Dessarth /41/, Markarjan /113/.

A HOCl az SH-csoportot nem tartalmazó aminosavakban a szabad aminos-csoportot károsítja, úgy hogy megváltozik a protoplazma proteinek elsődleges strukturája. A proteinek polipeptid láncában lévő iminó-csoportot klóraminná alakítja. A sokirányú hatás egyike is elegendő a baktériumsejt pusztulásához és ennek tulajdonítható igen erős baktericid hatásuk.

Bloomfield /20/, Venkobachar /199/ bizonyította a HOCl-ről a már korábban feltételezett úgynevezett "többszörös" támadási elméletet. Dessarth /41/, Kinman /94/, Hoehn /65/, Weber /206/, Wartusch /205/, Carlson /28/ összehasonlító vizsgálataiban a klóraminok lassabb antibakteriális hatását állapította meg. A szerves klóraminok /pl. benzolszulfonklóramid-Na/ tartósított hipokloritok, vizes közegben Na-hipokloritra és szulfonamidra bomlanak /Weuffen /208 d./.. A molekulából a Na-hipoklorit fokozatosan szabadul fel, így ezzel magyarázható az elhúzódóbb antibakteriális hatás is.

5.2.3. Jódvegyületek

Az elemi jód a baktériumsejteket a specifikus csoportok halogénezése és oxidációja révén pusztítja el /Davis /39/, Hugo /70/. A baktériumsejtekkel történt reakciók után a jódnak mintegy 90 %-a a szupernatans folyadékban található jódid formájában. Még nem teljesen tisztázott, hogy intra- vagy extracellularis reakció, vagy egyidejűleg mindkettő, az oxido-redukció vagy a halogenizáció képezi-e az elsődleges baktériumölő hatást.

Brandrick /24/ jód izotóppal végzett vizsgálataiból azt a következtetést vonta le, hogy a jód és a baktériumsejtek közötti reakciók főleg intracellularis oxidációs-redukációs folyamatokra vezethetők vissza, melyekhez kisebb arányu halogénezéses reakció is kapcsolódik. A jód antibakteriális hatását a pH nagymértékben befolyásolja Hugo /70, 75/, Klebanoff /95/ vizsgálatai szerint kétféle jód-adszorpciós hely létezik; az egyik laza reverzibilis kötést biztosít, míg a másik irreverzibilis változást hoz létre. A jód-adszorpciós helyek telítettsége esetén a további jód-adszorpció sebessége rohamosan csökken. A pH növekedésével fokozott jód-adszorpciót tapasztaltak, melyet azonban nem kísért a baktériumok pusztulása. Azt állapították meg, hogy a vegyhatás fokozásával könnyen telítődő reverzibilis változást létrehozó szekunder jód-adszorpciós helyek alakulnak ki, melyek nagyobb jódaffinitással rendelkeznek, mint az irreverzibilis változást okozó primér jód-adszorpciós helyek. Ennek oka valószínűleg a helyzet effektus, és ez lehet a magyarázata az alkalikus vegyhatásu közegben tapasztalható antibak-

teriális hatás csökkenésének. Gersherfeld /51/, Davis /39/, Hugo /70/ és Bartlett /6/ vizsgálatai alapján a legnagyobb jódaffinitással a primer csoportok közül szulfhidril-csoportok rendelkeznek. Salton /166/, James /80/ mind Gram negatív, mind Gram pozitív baktériumok esetében, az eltérő sejtfalstruktúra ellenére hasonló jód-adszorpciós tulajdonságokat tapasztalt, mely megfigyelések alátámasztják azt a feltételezést, hogy a baktériumsejtfal nem az elsődleges jód-adszorpció helye és támadáspontja. A jód és jodofórok antibakteriális hatásmechanizmusa hasonló. Mindkét esetben ugyanis a felszabaduló elemi jód a hatásos. Az irodalomban közölt ellentmondó vélemények valószínűleg a kísérleti módszerek különbözőségéből adódnak /Lawrence /107/.

5.2.4. Alkoholok

Az alkoholok antimikrobiális hatásával kapcsolatban igen sok közlemény foglalkozik, de ezek jelentős része csak az etilalkoholra vonatkozik /Hare /60/, Price /146/, Spaulding /178/, Heuzenroeder /64/, Laurenzi /105//. Elsőként Harrington, Russ és Wirgin vizsgálta az alkoholok baktericid hatását, valamint az antibakteriális hatás erőssége és a szénlánc hosszúsága közötti összefüggést /Weuffen 208 e./. Morton /126/ szerint az alkohol hatásmechanizmusára vonatkozóan elsőként a protein denaturálása mutatható ki, melynél döntően befolyásoló tényező a víz jelenléte. Víz hiányában a protein denaturálás nehezen vagy nem jön létre, míg a hígított alkoholok igen jó dezinficienssek. A tömény alkohol a fehérjék gyors koagulálását

okozhatja, mely barrier a mikróbasejt felületén nagymértékben gátolja az alkohol további behatolását a sejt belsejébe. Víztartalmu alkoholok esetében a folyamat fokozatosan megy végbe és így a sejt belsejébe történő bejutás nem gátolt. Salton citoplazmatikus membránt károsító hatást vizsgálta különböző töménységű alkoholok esetében. Kísérleteinél jelzett ^{32}P vegyületet juttatott a citoplazmába, majd alkohol kezelés hatására mérte a jelzett vegyület eltávozását. 50-70 %-os etanol alkalmazása esetén tapasztalta a legnagyobb mértékű foszforeltávozást. Az alkoholok dezintegrálják a citoplazmatikus membránt, aminek következménye, hogy megváltozik a sejt áteresztő-képessége és így a citoplazma tartalom is. Ez az irreverzibilis változás a mikróbasejt pusztulását eredményezi. Dagley /37/ megfigyelte, hogy az alkohol a baktériumtenyészetek log-fázisát megnövelte. Ez a hatás néhány aminosav jelenlétében /dl-methionin, l-leucin, l-glutaminsav, l-hisztidin, dl-tryptophan/ csökkent, míg mások jelenlétében /l-prolin, glycin, dl-alanin, dl-serin, dl-aszparaginsav/ tovább fokozódott. Megfigyelte azt is, hogy a bakteriosztatikus hatásnak megfelelően bizonyos metabolitok keletkezésének reverzibilis gátlása jön létre. Sokan - helytelenül - már ezt a hatást is baktericidnek ítélték. A metabolitokkal való kölcsönhatást vizsgálta Heinmets /63/, etilalkoholt a bakteriosztatikus hatás létrejöttéhez megfelelő koncentrációban alkalmazta. Ezt a szaporodásgátlást a citrátciklus metabolitjaival - ciszakonitsavval, α -keto-glutársavval - sikerült felfüggesztenie.

Razin /149/ és Craxi /35/ az alkoholok antibakteriális hatását a lipoid-oldó képességben látták. Kísérleteikben a bakteriosztatikus

hatás eléréséhez szükséges alkohol koncentráció kétszeresét alkalmazták. Megállapították, hogy lizisre a log-fázisban legérzékenyebbek a mikroorganizmusok. Az alkalmazott alkohol koncentráció az anabolikus enzimeket nem gátolta. Lickfeld /110/ 80 %-os etilalkohol *P.aeruginosa* sejtfalra gyakorolt hatását elektrónmikroszkóppal vizsgálta. Megállapította, hogy a sejtfal zsugorodott és felrepedezett. A citoplazma és a nukleáris állomány összekeveredett annélkül, hogy műtermék jött volna létre.

5.2.5. Aldehidek

Az aldehidek antibakteriális hatása azon alapul, hogy a molekulában lévő aldehid csoport /vagy csoportok/ a baktériumsejt összes szerves funkciós csoportjával reagál, azokat alkilezi.

A dialdehidekben lévő aldehid csoportok akár külön-külön, akár egyszerre képesek reagálni. Keresztkötéses reakció révén a proteinek térhálósítják és így az enzimeket denaturálják.

Az aldehidek az aminosavakkal és fehérjékkel Schiff-bázis típusú kondenzációs terméket képeznek /Monsan /125/. Az aldehidek antibakteriális hatását vizsgálva Munton /128, 129, 130, 132/ megállapította, hogy a citotoxikus hatás elsősorban a baktérium sejtfalának és a citoplazmatikus membránnak a dezorganizálódásában nyilvánul meg, majd a citoplazma proteinek különböző funkciós csoportjait károsítja denaturálva azokat. Russel /162/ szerint a hatást ammóniával, oldható aminosavakkal vagy aldehid reagensekkel meg lehet gátolni. Az aldehidek hatásukat egyidőben több funkciós csoportra is kifejthetik, ezáltal antimikrobiális hatásuk fokozódik. Hughes /68/

Ellar /46/, Gorman /36/, Hardy /61/, Habeeb /58/ megállapította, hogy az aldehidek a sejtfallal és az abban lévő reakcióképes csoportokkal reagálnak. Részben irreverzibilisen gátolják az extracelluláris enzimek transzportját, részben a transzport folyamatokat blokkolják. Vizsgálataikat ^{14}C izotóppal jelzett aminosavakkal végezték. Megállapították, hogy aldehiddel kezelt baktériumsejtek esetén a α -amino-izobutílsav-1- ^{14}C beépülése gátolt volt és ezzel együtt a kezelt sejtek protein tartalma is kisebb volt a kontrollhoz viszonyítva. Az aldehidek elsődleges hatása nyilvánvalóan a baktériumok extracelluláris enzimjeinek blokkolásában és a sejtfal károsításában mutatható ki. Másodlagos hatása a citoplazmatikus enzimek károsításában és a nukleinsavak dezorganizálásában nyilvánul meg. Az idevonatkozó vizsgálatok szerint DNS ultraibolya abszorpciós spektruma úgy változik meg, hogy abból a molekula foszfát csoportjának átalakulására lehet következtetni /Munton /131/, Hopwood /66/, McGucken /116//.

5.2.6. Fenolok

Először Krönig és Paul a múlt század végén tanulmányozta a különböző fenolderivátumok antibakteriális aktivitása közötti különbségeket /Reddish /53 c./. Az összetétel és az antibakteriális hatásereőség közötti összefüggéseket Suter /184/ foglalta össze.

Az alkilált fenolszármazékok antibakteriális aktivitása a lánc hosszúságával 6 C-atomig növekszik. Ugyanolyan C-atomszám esetén, az egyenes láncu szubsztituens hatásosabb, mint az elágazó láncu. A halogenizáció növeli az antibakteriális aktivitást. Az alkil- és halogén

szubsztitúció kombinálásával a hatás még fokozódik /Wallhäusser /203/. A nitráció növeli az antimikrobiális hatást, de nő az általános toxicitás is olyan mértékben, hogy a molekula képes megakadályozni az oxidatív foszforillációt.

A fenolok antibakteriális hatásmechanizmusára vonatkozóan több elmélet ismeretes, melyet Vaskov /198/ foglalt össze. Solman szerint a kémiai szerkezet és a baktericid hatás között szoros kapcsolat van. A fenolok a baktériumsejt fehérjeállományával lépnek reakcióba és azt denaturálják. Traube fizikai elmélettel magyarázza a fenolok hatásmechanizmusát. A baktériumsejtben a fenolok felhalmozódhatnak és így megváltoztatják a fehérjeállomány kolloidális állapotát, csökken a felületi tenzió és ezáltal a sejt elpusztul. Véleménye szerint a reakció gyorsabban végbemegy, ha az oldat felületaktív anyagokat is tartalmaz. Számos kísérlet bizonyította, hogy a felületi tenzió csökkenésének mértékében nő a fenolok baktericid hatása. Burgi a fenolok hatását lipoid-elmélettel magyarázza. A fenol akkumulációja a sejtben jó lipoid oldékonysága révén jön létre. A fenolok OH-csoportja a sejtek néhány komponensével reagál így pl a fehérjék aminos csoportjával. A sejtek pusztulása előtt a borostyánkősav dehidrogenáz inaktiválása folytán a légzés-aktivitás gyengülését lehet megfigyelni. Maurice /114/, Haydon /62/, Judis /86/, Norman /137/, Nösler /138/, Joswick /85/, Corner /34/, Bean /9/ megállapította, hogy a fenolok alacsony koncentrációban a baktériumok citoplazmatikus membránjára adszorbeálódva elváltozásokat, töréseket okoznak. Ennek következményeként fokozódik a membrán permeabilitása és az intracellularis

sejtalkotók lassu elszivárgása, mely a koncentrációval nő. Nagyobb szerkoncentráció esetén már a sejtfehérjék koagulálása következik be.

Loosemore /111/, Gump /55, 56, 57/, Millard /124/, Caldwell /25/, Cammer /26/ igazolta az alacsony koncentrációju fenolok és szubsztituált fenolok enzimaktivitására gyakorolt hatását, továbbá az elektrontranszport gátlását és az oxidatív foszforillálás károsodását. Megállapították, hogy a fenolok antibakteriális hatása a különböző szubsztituens csoportok pozíciójától is függ.

5.2.7. Felületaktív vegyületek

A felületi feszültséget csökkentő anyagokat, a tenzideket antibakteriális hatásuk és kémiai szerkezetük alapján négy csoportba osztjuk. Kifejezett fertőtlenítő hatással a kationaktív tenzidek csoportjába tartozó kvaterner-ammóniumvegyületek és az amfoter tenzidek rendelkeznek. A kvaterner-ammóniumvegyületek igen erős kapilláraktivitással is rendelkeznek. Vizes közegben egy negatív töltésű halogén ionra és egy pozitív töltésű komplex ionra disszociálnak, ez utóbbi a hatékony csoport. James /80/ vizsgálatai szerint e vegyületek közös jellemzője, hogy a hidrofil és hidrofób határfelületek közé rétegződve és adszorbeálódva, azokat egymással szorosabb kapcsolatba hozzák, ezért igen jó nedvesítő, behatolást elősegítő és emulgeáló tulajdonsággal rendelkeznek. A baktériumsejt felszínére jutva csökkentik a sejtfal és a plazmahártya felületi feszültségét. A molekula aktív része a baktériumsejtet dezintegrálja úgy, hogy a sejtfal külső felszínéről lipoprotein jellegű molekulák válnak le.

Armstrong /2/, Schraff /169/ megfigyelte, hogy a permeabilitás fokozódása következtében fokozódik a sejtől a citoplazma kiáramlása, mely végül is sejtpusztuláshoz vezet. Hatásuk - a sejtmembrán károsításán kívül - fehérje denaturáló, és a létfontosságú enzimeket gátolja. Hugo /76/ elektrónmikroszkópos vizsgálatokkal is igazolta a baktériumsejtek felületi strukturájának tenzid-hatásra bekövetkező változásait. Megállapította, hogy a Gram negatív baktériumok esetében a relative magasabb lipid-tartalom bizonyos fokú védelmet nyújt a citoplazma számára a kvaterner-ammóniumvegyületekkel szemben. Igazolta, hogy e vegyületek hatására citoplazma-tartalom csökkenés jön létre.

A kvaterner-ammóniumvegyületek a nukleinsavakkal is reakcióba lépnek. Jones /84/ megfigyelte, hogy a sejtfehérjék számára már letális koncentráció a nukleinsavakat még nem károsítja. King /93/, Walter /204/, Verdon /200/, Taylor /190/, Friedeman /50/ szerint előnyeik egyéb fertőtlenítőszerrel szemben, hogy igen rövid expozíciós idő elegendő a megfelelő hatás kifejtéséhez, jól emulgeálhatók és a hatékony koncentrációban nem szövetizgatók.

Hueck /78/, Lawrence /106/, Smith /176/, Klein /96/ vizsgálatai alapján antibakteriális hatásukat anionaktiv detergensnek, foszfolipoidok és magas fehérjetartalmú anyagok gátolják. Hugo /69/ a kvaterner-ammóniumvegyületek lehetséges támadási pontjait és sejtkárosító hatásait összefoglalva a következőket állapította meg: a membránkárosítás következtében változik a baktériumsejttel permeabilitása, K^+ és P^{++} veszteség jön létre; metabolikus reakcióra történő hatás; enzimrendszer-

re történő hatás; glikolizist stimuláló hatás, végül protein denaturáló hatás.

Az amfoter-tenzidek vizes közegben elektrolitként viselkednek és anion, kation és zwitterion képződik.

Sykes /185/ vizsgálatai szerint a bázikus csoport növekedésével nő az antibakteriális hatás.

Mazza /115/, Puhac /147/, Sykes /185/, Ayliffe /4/, Kendereski /91/, Varga /197/, Sainclivier /163/ szerint a kvaterner-ammóniumvegyületekkel ellentétben az amfoter-tenzidek antibakteriális hatását a zsír, protein, genny jelenléte csak minimális mértékben csökkenti.

Lickfeld /108, 109/ elektrónmikroszkópos vizsgálatokkal is igazolta, hogy tenzid hatásra első lépésben a baktériumsejttel léziója következik be, melyet a citoplazmatikus membrán károsodása követ. Wagner /202/, Sykes /185/, Soerensen /177/, Pavlas /140/, Poli /144/ megállapította, hogy az amfoter-tenzidek igen jó baktericid tulajdonságaik és kedvezőtlen szelektivitással nem rendelkeznek, valamint támadáspontjaik azonosak a kvaterner-ammóniumvegyületekével. Ezzel szemben Dold /43/, Kuipers /102/ gyenge antibakteriális hatásu fertőtlenítőszernek ítélik meg a vegyületeket. E tekintetben még ma sincs egységes álláspont. Az egyes kutatók eredményeit összehasonlítani nagyon nehéz a nem egységes módszerek alapján kapott adatok miatt.

II. A vizsgálatokhoz alkalmazott anyagok és módszerek

6. A vizsgálatokhoz alkalmazott dezinficiensek

- NEOMAGNOL pulvis technikai; aktiv klórtartalom: 27 %

hatóanyag kémiai neve: benzol-szolfo-klóramid-Na

/ALKALOIDA Vegyészeti Gyár, Tiszavasvári/

- IOSAN; aktiv jódtartalom: 1,75 súly %

hatóanyag kémiai neve: alkilfenolpoliglikoléter-jód és
poliglikoléter-jód-komplex

/PHILAXIA Oltóanyag- és Tápszertermelő Vállalat, Budapest/

- FENOL

hatóanyag kémiai neve: carbolsav, hidroxibenzol

/Finomvegyszer Szövetkezet, Budapest/

- ETILALKOHOL; alkoholtartalom: 96 %

hatóanyag kémiai neve: etanol

/REANAL Finomvegyszergyár, Budapest/

- FORMALIN; formaldehid tartalom: 36-38 %

hatóanyag kémiai neve: formaldehid, methanal

/Chemapol, Praha, Czechoslovakia/

- NITROGENOL; kvaterner ammóniumsó tartalom: 30 %

hatóanyag kémiai neve: cetil-piridinium-bromid

/KHV, Kozmetikai és Háztartásvegyipari Vállalat, Budapest/

- WOFASTERIL; perkarbonsav tartalom: 40 %

hatóanyag kémiai neve: peroxiecetsav

/VEB Chemiakombinat Bitterfeld, DDR/

- TEGO 103 S; amfoter-tenzid tartalom: 15 %

hatóanyag kémiai neve: dodecil-di/aminoetil/-glycin

/Th. Goldschmidt AG. Essen, NSZK/

7. A vizsgálatokhoz alkalmazott baktériumtörzsek

Staphylococcus aureus HNCMB 110003

Escherichia coli HNCMB 33001

Pseudomonas aeruginosa HNCMB 170001

Salmonella typhi HNCMB 15005

Proteus vulgaris HNCMB 60001

8. Vizsgálatokhoz alkalmazott táptalajok

- Dezinficiens bouillon
- Glukoz bouillon
- 0,1 %-os Dextrozés bouillon
- Marhahuski vonat agar
- Bizmutszulfit agar
- Eozin-metilénkék agar
- Véres agar
- Mavekálós agar

/A táptalajok összetétele, elkészítésük: Lányi /104/ szerint./

8.1. A táptalajokban alkalmazott közömbösítő anyagok

A fertőtlenítőszer-hatóanyag	A neutraziláló		
	anyag	és	koncentrációja
klór } jód }	nátrium-tioszulfát		0,5 %
fenol	Tween-80		1,0 %
aldehid	hisztidin		0,1 %
alkohol	Tween-80		3,0 %
kvaterner-ammóniumsó } amfo-tenzid } perkarbonsav }	Tween-80 + lecitin		3,0 % 0,3 %

9. A vizsgálatokhoz alkalmazott módszerek

9.1. Baktericid hatás vizsgálata

A dezinficiens minták vizsgálni kívánt megfelelő %-os oldatainak 5-5 ml-eit 20°C-os vízfürdőben lévő steril, kupakos baktericid csövekbe mértük be és ezekhez 0,1-0,1 ml-t mértünk a 7. pontban felsorolt baktériumtörzsek 3. szubkulturáinak standardizált, 18 órás bouillon tenyészetéből, majd az oldatokat alaposan összekevertük. A különböző expozíciós idők letelte után a dezinficiens-baktérium-szuszpenzió keverékből 4 mm átmérőjű kaccsal a dezinficiens nyomait is semlegesítő táptalajokba oltottunk ki. Kontrollként olyan sorozatot is beállítottunk, mely a dezinficiens helyett 5-5 ml fiziológiás konyhasóoldatot tartalmazott. A kontroll csövekből a leghosszabb expozíciós idő letelte után oltottunk ki szubkulturába. A teszt-baktériumok rezisztenciájának ellenőrzésére a

vizsgálatokat egyidejűleg 1 %-os fenollal is elvégeztük. Az így leoltott csöveket 37°C-on termosztátban 72 órán át inkubáltuk és az eredményeket leolvastuk. Az eredmények leolvasása után mindazokból a szubkulturákból, melyekben baktériumszaporodást tapasztaltunk, mindazokból a tenyészetekből, melyekben baktériumszaporodás nem volt, újabb szubkulturát készítettünk, melyet 48 órán át 37°C -os termosztátban inkubáltuk, majd az eredményeket leolvastuk és összehasonlítottuk az első szubkultura eredményeivel. A baktériumszaporodást mutató szubkulturákból - a teszt-baktériumok azonosítására - szilárd táptalajok felületére is szélesztettünk, melyeket 48 óráig 37°C-on termosztátban inkubáltunk.

9.2. Baktericid hatás vizsgálata protektív anyagot tartalmazó közegben

A fehérjehiba meghatározásához a 7. pontban felsorolt baktériumtörzsek 3. szubkulturája 18 órás bouillon tenyészeit 3-4 ezer/perc fordulatszámmal 20 percig centrifugáltuk. A szupernatánst leöntve a centrifugált baktériumtömeget 10 ml 5 % marhaalbumint is tartalmazó steril fiziológiás konyhasóoldatban szuszpendáltuk. A vizsgálandó dezinficiens 5-5 ml-nyi mennyiségeit 20°C-os vízfürdőben lévő steril, kupakos baktericid csövekbe pipettáztuk és ehhez az előzőekben részletezett módon elkészített fehérjés baktériumszuszpenziók 0,1-0,1 ml-eit mértünk. Így a fertőtlenítőszer-baktériumszuszpenzió folyadékrendszer 0,1 %-nyi albimunt tartalmazott. A különböző expozíciós idők letelte után 20°C-os vízfürdőben lévő

dezinficiens-baktériumszuszpenzió keverékéből 4 mm átmérőjű kaccsal a dezinficiens nyomait is közömbösítő, speciális táptalajokba kioltásokat végeztünk, majd a szubkulturákat 37°C-on 72 óráig inkubáltuk és az eredményeket leolvastuk.

Mindazokból a csövekből, melyekben baktériumszaporodást nem tapasztaltunk, mindazokból melyekben baktériumszaporodás észlelhető volt újabb szubkulturát készítettünk, melyeket újabb 48 óráig 37°C-on inkubáltunk. Azokból a szubkulturákból, melyekben baktériumszaporodást tapasztaltunk, szilárd táptalaj felületére is szélesztettünk, melyeket 48 óráig 37°C-on inkubáltuk, majd a baktériumtelepeket azonosítottuk a kontrollként szélesztett tesztbaktériumok telepeivel. Az ily módon kapott adatokat - összehasonlítva a fehérjeterhelés nélküli szuszpenziós vizsgálatnál kapott eredményekkel - meg lehetett határozni a vizsgált dezinficiensnek a protektív anyagként szereplő fehérje jelenlétében létrejött hatáscsökkenés mértékét.

9.3. A koncentrációs kitevő meghatározása

A vizsgálatoknál a fertőtlenítőszeres különböző koncentrációju oldatainak 5-5 ml-eit 20°C-os vízfürdőben lévő steril kupakos baktericid csövekbe pipettáztuk. Az egyes baktericid csövekbe a 7. pontban felsorolt tesztbaktériumtörzsek 3. szubkulturája 18 órás bouillon tenyészeinek 0,5-0,5 ml-eit mértük, majd a fertőtlenítőszer-baktériumszuszpenzió keveréket szuszpendáltuk. A megfelelő expozíciós idő letelte után 4 mm átmérőjű kaccsal a

dezinficiens nyomait is semlegesítő anyagot tartalmazó táptalajba kioltásokat végeztünk. A tenyészeteket 37°C -on 72 óráig inkubáltuk, majd az eredményeket leolvastuk. A baktériumszaporodást mutató szubkulturákból szilárd táptalajok felületére is szélesztettünk és a beoltott lemezeket 37°C -on 48 óráig inkubáltuk. A kapott vizsgálati adatokból a koncentrációs kitevőt és a koncentrációs állandót regressziós analízissel határoztuk meg.

9.4. A hőmérsékleti koefficiens meghatározása

Vizsgálatainkban a hőmérsékleti hányados értéket úgy határoztuk meg, hogy a kísérlethez használt teszt-baktériumok mennyiségeinek és a dezinficiensek 20°C -on 1 óra alatt még nem, de 2 óra alatt már hatásos koncentrációinak rögzítése illetve standardizálása után meghatároztuk különböző hőmérsékleten a fertőtlenítő hatás kifejtéséhez szükséges behatási időket. Vizsgálatainkat $20-25-30-35^{\circ}\text{C}$ -on szuszpenziós módszerrel végeztük el. Az előzőekben meghatározott dezinficiens koncentráció $4,5-4,5$ ml-ét $20-25-30-35^{\circ}\text{C}$ -os vízfürdőben lévő steril kupakos csövekbe pipettáztuk. Miután a vizsgálandó koncentrációjú fertőtlenítőszer oldatok hőmérséklete elérte a vizsgálati hőmérsékletet, a 7. pontban felsorolt teszt-baktériumtörzsek 3. szubkulturája 18 órás bouillon tenyészetének $0,5-0,5$ ml-ét mértük be a baktericid csövekbe. A fertőtlenítőszer-baktériumszuszpenzió keveréket alaposan szuszpendáltuk. A megfelelő expozíciós idő letelte után 4 mm átmérőjű kaccsal a dezinficiens nyomait is közömbösítő anyagot tartalmazó $0,1\%$ -os dextrozés

bouillon táptalajokba kioltásokat végeztünk. A tenyészeteket 37°C-on 72 óráig inkubáltuk, majd az eredményeket leolvastuk. A baktériumszaporodást mutató szubkulturákból szilárd táptalajok felületére is szélesztettünk és a beoltott lemezeket 48 óráig 37°C-on inkubáltuk. Meghatároztuk a behatási időt, amely az adott vizsgálati hőmérsékleten biztosan elegendő a teszt-baktériumok elpusztításához.

9.5. A kísérleti adatok elemzésének módszerei

9.5.1. A baktericid hatás vizsgálati eredményeinek elemzési módszere

A dezinficiensek protektív anyagot tartalmazó és nem tartalmazó közegben szuszpendált teszt-baktériumokra kifejtett baktericid hatás vizsgálatai során egy-egy kísérletsorozatot 10-10 párhuzamossal végeztünk el.

A hatásos expozíciós idő meghatározása után teszt-baktériumonként a 10-10 paralelnél kapott eredmények számtani középértékét számítottuk ki a következő összefüggés alapján:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

ahol

$\bar{x}$ = eredményes expozíciós idő számtani átlaga,

n = a minta elemszáma /a parallel vizsgálatok száma/,

$x_i = x_1 + x_2 + \dots + x_n$ = a minta elemei /a parallel vizsgálatoknál kapott eredményes expozíciós idő/.

A protektív anyagot tartalmazó vizsgálatok, valamint a fehérjét nem tartalmazó közegben végzett vizsgálatok adataiból számított átlagos eredményes expozíciós idők hányadosa a vizsgált dezinficiens fehérjeérzékenységet jellemző dimenzió nélküli szám.

$$\frac{\bar{x}_p}{\bar{x}_0} = \text{fehérjeérzékenységi hányados}$$

$\bar{x}_p$ = eredményes expozíciós idők számtani átlaga
fehérjés közegben végzett vizsgálatoknál

$\bar{x}_0$ = eredményes expozíciós idők számtani átlaga
protektív anyagot nem tartalmazó közegben
végzett vizsgálatoknál.

9.5.2. A koncentrációs kitevő vizsgálati eredményeinek matematikai- -statisztikai értékelése

A baktericid hatás eléréséhez szükséges eredményes behatási idő nem a dezinficiens koncentrációjával, hanem ennek a koncentrációnak egy, fertőtlenítőszerként változó n-edik hatványával áll fordított arányban.

Watson a következő matematikai összefüggést állapította meg
/Krzywicka /101/:

$$t \cdot C^n = a \quad /1/$$

ahol

t = a baktericid hatás eléréséhez szükséges behatási idő

C = a vizsgált dezinficiens koncentrációja

a = konstans érték

n = a dezinficiensre jellemző koncentrációs kitevő

Az /1/ egyenlet logaritmusát nézve és $\lg t$ -re rendezve a következő összefüggést kapjuk:

$$\lg t = \lg a - n \cdot \lg C \quad /2/$$

A vizsgált dezinficiens koncentrációértékek logaritmusai és az ezekhez tartozó behatási idők logaritmusai között egyenes vonalú összefüggés áll fenn, tehát $\lg t$ mint $\lg C$ lineáris függvénye jelentkezik. Az egyenlet független változója a $\lg C$, irányhatározója az n ; $a/\lg a$ pedig az egyenlet állandója. A regressziós egyenesek egyenleteinek kiszámítása után a regressziós egyeneseket grafikusan ábrázoltuk. Az összefüggés helyességének ellenőrzésére statisztikai matematikával megvizsgáltuk, hogy az értékelte adatok az előírt határokon belül vannak-e.

A koncentrációs állandó matematikai ellenőrzésére a regressziós egyenes egyenletével kapott koncentrációs állandó a értéket összehasonlítottuk, a Watson-féle egyenlet /1/ alakjára a számított n érték és a vizsgálati eredmények behelyettesítésével. Az egyes értékek ingadozása belül maradt a megengedett szórásértéken és így az valóban állandó szám.

9.5.3. A hőmérsékleti koeficiens vizsgálati eredményeinek matematikai-statisztikai értékelése

A dezinficiens hőmérséklete és a baktériumok pusztulásához szükséges idő között a legtöbb fertőtlenítőszer esetében fennáll az összefüggés, hogy magasabb hőmérsékleten rövidebb idő szükséges a baktériumok elöléséhez. A hőmérséklet számtani sorban történő

növekedése esetén a dezinfekció reakciósebessége mértani sorban emelkedik. A folyamatra érvényes a Chick által kidolgozott alábbi összefüggés /Horváth /67/:

$$\frac{k'}{k} = \ominus^{T' - T} \quad /1/$$

ahol

/k/ illetve /k'/ a reakciósebességet jellemző állandókat jelenti

/T/ illetve /T'/ a vizsgálati hőmérsékletet °C-ban

$\ominus$ pedig a dezinficiensekre és a vizsgált teszt-baktériumokra jellemző állandó szám, a hőmérsékleti hányados érték.

A $\ominus$ értéket, az 1°C-ra eső sebességváltozást az /1/ képletből kifejezve a következőképpen kapjuk meg:

$$\ominus = \left(\frac{k'}{k} \right)^{\frac{1}{T' - T}} \quad /2/$$

A $\ominus$ érték a 9.4. pontban leírt módszer alapján elvégzett vizsgálatok adataiból így nem volt meghatározható, ismeretes azonban, hogy a reakciósebesség és a dezinficiális behatásának ideje fordítottan arányos.

Ezek alapján a T illetve T' hőmérsékleteken jellemző k illetve k' reakciósebesség állandóit a behatási idők reciprok értékeivel helyettesítjük az /1/ egyenletbe

$$\frac{t}{t'} = \ominus^{T' - T} \quad /3/$$

A /3/ egyenletet logaritmálva és lg t-re rendezve a következő lineáris összefüggést kapjuk:

$$\lg t = \lg t' + T' \cdot \lg \Theta - T \cdot \lg \Theta \quad /4/$$

A behatási idők logaritmusainak alapulvételével, a legkisebb négyzetek módszerének alkalmazásával meghatároztuk a hőmérséklet és az expozíciós idő közötti összefüggést a regressziós egyenes kiszámításával és grafikus ábrázolásával. A lineáris kapcsolat iránytangense a $1/\lg \Theta$, $/T/$ a hőmérséklet a $1/\lg t' + T' \lg \Theta$ / pedig konstans érték.

A dezinficiens jellemzője a Q hőmérsékleti hányados, melyet a gyakorlatban 10°C hőmérséklet változására adnak meg, melyet hőmérsékleti koeficiensnek neveznek.

III. Eredmények. Megbeszélés

10. Eredmények

10.1. Az "in vitro" baktericid hatás vizsgálatának eredményei

Az "in vitro" baktericid hatás vizsgálatokat a 9.1., 9.2. pontban részletezett szuszpenziós módszerekkel és a 7. pontban felsorolt teszt-baktériumokkal végeztük el.

A kísérleteket a 6. pontban felsorolt dezinficiensek három különböző koncentrációival végeztük el. A vizsgált koncentrációk fertőtlenítőszerenként az eltérő hatóanyag milyensége és mennyisége miatt különbözőek voltak. A koncentrációkat igyekeztünk úgy megválasztani, hogy a legrövidebb hatásos expozíciós idő 1 percnél ne legyen rövidebb. Az első vizsgálatsorozatban a baktericid hatás meghatározásához protektív anyagként fehérjét nem tartalmazó tiszta baktériumkulturákat alkalmaztunk, míg a második vizsgálatsorozatban az elpusztítatandó teszt-baktériumtenyészet albumint tartalmazott.

A baktericid hatás eredményeként a vizsgálatok során a kapott hatásos expozíciós időket az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., számú táblázatban foglaltuk össze.

A két vizsgálatsorozatban a protektív anyagot kivéve az összes egyéb paraméter azonos volt. A 9.5.1. pontban részletezettek szerint meghatároztuk a dezinficiensenként és teszt-baktériumonként

a fehérjeérzékenységi hányadost, mely egy-egy dezinficiens hatóanyag vagy készítmény gyakorlati felhasználásakor befolyásoló tényező lehet. Ezek eredményeit is az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. számú táblázatban tüntettük fel. A vizsgált dezinficiens koncentráció esetében a különböző teszt-baktériumoknál kapott eredményes behatási idők adataiból dezinficiensekre vonatkoztatva kiszámítottuk a hatásos expozíciós idők átlagát. A protektív anyagot tartalmazó és nem tartalmazó közegben elvégzett vizsgálatok adataiból számított dezinficiensekre vonatkoztatott eredményes behatási idők átlagát a 9. számú táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgált dezinficienseknél a különböző teszt-baktériumok esetében kapott eredményekből számított fehérjeérzékenységi hányadosból kiszámítottuk az egy-egy dezinficiensre vonatkoztatott fehérjeérzékenységi átlagértékeket, melyet a 9. számú táblázatban foglaltuk össze és a III. számú ábrán grafikusan ábrázoltuk.

1. számú táblázat

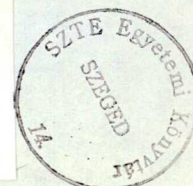
A WOFASTERIL " IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	0,03	13	25	1,9
	0,05	6	14	2,3
	0,07	3	5	1,7
E. coli	0,03	10	25	2,5
	0,05	5	14	2,8
	0,07	3	6	2,0
P. aeruginosa	0,03	25	55	2,2
	0,05	14	30	2,14
	0,07	7	15	2,1
S. typhi	0,03	5	17	3,4
	0,05	2	7	3,5
	0,07	1	2	2,0
P. vulgaris	0,03	7	20	2,8
	0,05	3	8	2,7
	0,07	0,5	1	2,0

2. számú táblázat

A NEOMAGNOL "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	0,02	6	40	6,6
	0,03	4	23	5,7
	0,04	2	12	6,0
E. coli	0,02	7	50	7,1
	0,03	3	20	6,6
	0,04	2	12	6,0
P. aeruginosa	0,02	12	65	5,41
	0,03	7	40	5,7
	0,04	5	25	5,0
S. typhi	0,02	4	25	6,25
	0,03	2	12	6,0
	0,04	1	8	8,0
P. vulgaris	0,02	2	14	7,0
	0,03	1	8	8,0
	0,04	1	7	7,0



3. számú táblázat

A JOSAN "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idő /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	0,75	6	15	2,5
	1,00	3	8	2,6
	1,50	1	3	3,0
E.coli	0,75	5	12	2,4
	1,00	4	10	2,5
	1,50	2	5	2,5
P. aeruginosa	0,75	8	24	3,0
	1,00	5	13	2,6
	1,50	3	8	2,6
S. typhi	0,75	5	15	3,0
	1,00	2	6	3,0
	1,50	1	2	2,0
P. vulgaris	0,75	8	22	2,7
	1,00	5	15	3,0
	1,50	2	5	2,5

4. számú táblázat

AZ ETANOL "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idő /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	36	16	45	2,1
	38	8	25	3,2
	40	4	12	3,0
E. coli	36	11	35	3,2
	38	5	15	3,0
	40	2	6	3,0
P. aeruginosa	36	10	30	3,0
	38	5	15	3,0
	40	3	8	2,7
S. typhi	36	3	10	3,0
	38	2	6	3,0
	40	1	3	3,0
P. vulgaris	36	2	6	3,0
	38	1	3	3,0
	40	1	2	2,0

5. számú táblázat

A FORMALIN "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	2	10	17	1,7
	3	6	11	1,8
	4	4	6	1,5
E. coli	2	17	20	1,2
	3	11	14	1,3
	4	8	10	1,2
P. aeruginosa	2	7	13	1,8
	3	4	7	1,7
	4	3	5	1,7
S. typhi	2	6	10	1,7
	3	3	5	1,7
	4	2	3	1,5
P. vulgaris	2	15	20	1,3
	3	9	13	1,4
	4	6	8	1,3

6. számú táblázat

A FENOL "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	1,0	19	65	3,4
	1,5	6	24	4,0
	2,0	3	11	3,7
E. coli	1,0	17	60	3,5
	1,5	4	15	3,8
	2,0	1	4	4,0
P. aeruginosa	1,0	20	75	3,8
	1,5	6	22	3,7
	2,0	2	7	3,5
S. typhi	1,0	16	57	3,6
	1,5	5	20	4,0
	2,0	1	3	3,0
P. vulgaris	1,0	12	45	3,8
	1,5	2	7	3,5
	2,0	1	3	3,0

7. számú táblázat

A NITROGENOL "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	0,01	5	110	22,0
	0,02	2	40	20,0
	0,03	1	25	25,0
E. coli	0,01	10	180	18,0
	0,02	5	95	19,0
	0,03	3	65	21,6
P. aeruginosa	0,01	8	180	22,5
	0,02	4	85	21,0
	0,03	2	45	22,5
S. typhi	0,01	10	190	19,0
	0,02	4	85	21,0
	0,03	2	40	20,0
P. vulgaris	0,01	8	165	20,6
	0,02	4	85	21,0
	0,03	2	40	20,0

8. számú táblázat

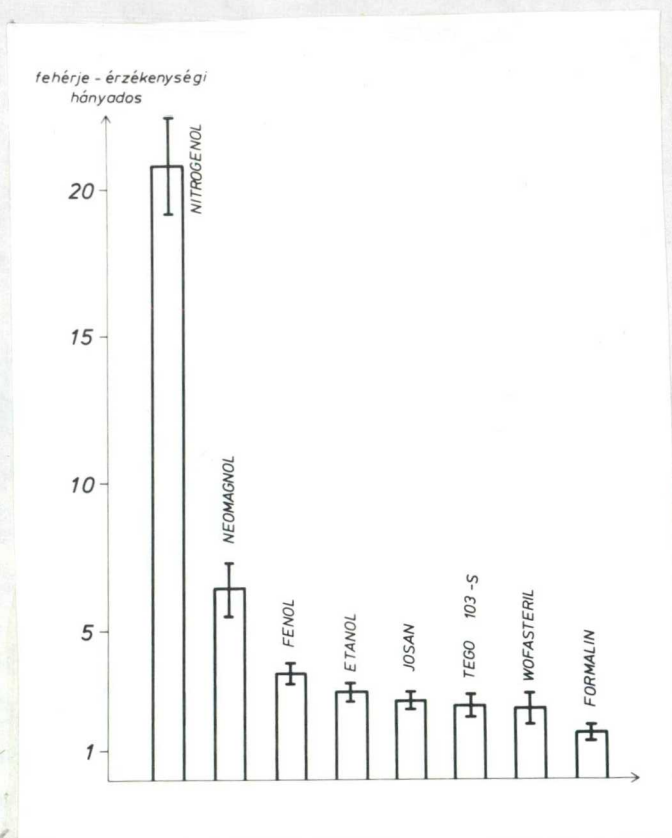
A TEGO 103-S "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők /perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenységi hányadosok
		nélkül	jelenlétében	
S. aureus	0,5	5	12	2,4
	1,0	2	5	2,5
	1,5	1	2	2,0
E. coli	0,5	12	37	3,1
	1,0	4	10	2,5
	1,5	2	7	3,5
P. aeruginosa	0,5	27	65	2,4
	1,0	15	35	2,3
	1,5	9	20	2,3
S. typhi	0,5	25	50	2,0
	1,0	5	12	2,4
	1,5	2	5	2,5
P. vulgaris	0,5	7	17	2,4
	1,0	2	5	2,5
	1,5	0,5	1	2,0

9. számú táblázat

A VIZSGÁLT DEZINFICIENSEK "IN VITRO" BAKTERICID HATÁSVIZSGÁLATAINAK
ÖSSZEFOGLALÁSA

Dezinficiens megnevezése	Vizsgált konc. %	Hatásos expozíciós idők átlaga/perc/ protektív anyag		Fehérjeérzékenység hányadosok átlaga
		nélkül	jelenlétében	
WOFASTERIL	0,03	12,0	28,4	2,40 $\pm$ 0,54
	0,05	6,0	14,6	
	0,07	2,9	5,8	
NEOMAGNOL	0,02	6,2	38,8	6,43 $\pm$ 0,88
	0,03	3,4	20,6	
	0,04	2,2	12,8	
JOSAN	0,75	6,4	17,6	2,66 $\pm$ 0,29
	1,00	3,8	10,4	
	1,50	1,8	4,6	
ETANOL	36	8,4	25,2	2,94 $\pm$ 0,29
	38	4,2	12,8	
	40	2,2	6,2	
FORMALIN	2,00	11,0	16,0	1,527 $\pm$ 0,22
	3,00	6,6	10,0	
	4,00	4,6	6,4	
FENOL	1,0	16,8	60,4	3,599 $\pm$ 0,30
	1,5	4,6	17,6	
	2,0	1,6	5,6	
NITROGENOL	0,01	6,4	165,0	20,88 $\pm$ 1,72
	0,02	3,8	78,0	
	0,03	2,0	43,0	
TEGO 103-S	0,5	15,2	36,2	2,46 $\pm$ 0,38
	1,0	5,6	13,4	
	1,5	2,9	7,0	



III. számú ábra

Dezinficiensek fehérjeérzékenységi
hányadosa

10.2. A koncentrációs kitevő meghatározásának vizsgálati
eredményei

A koncentrációs kitevő meghatározásának vizsgálatakor a 6. pontban felsorolt dezinficiensek koncentrációit mértani haladvány szerint választottuk ki, Wofasteril, Iosan és Nitrogenol esetében 1,5, Formalin és Tego-103-S esetében 1,25, Neomagnol, Etanol és Fenol esetében pedig 1,15-ös hígítási léptéket alkalmaztunk. A hígítási sorozatból az elővizsgálatok eredményei alapján fertőtlenítőszerenként 3 koncentrációt választottunk ki, úgy, hogy a vizsgálatok során minden esetben kapjunk értékelhető eredményt. A 9.3. pontban részletezett módszer alapján a 7. pontban felsorolt teszt-baktériumokkal elvégzett vizsgálatok adatait a 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17. számú táblázatban tüntettük fel. A vizsgálatokat 10-10 paralellel végeztük el. A táblázatok első két oszlopában a dezinficiensek vizsgált koncentrációit és teszt-baktériumonként az egyes koncentrációknál észlelt eredményes expozíciós idők átlagait tüntettük fel. A táblázatban közölt adatokat a 9.5.2. pontban részletezett Watson-féle összefüggés alapján matematikai-statisztikai módszerrel értékeltük. A táblázatok harmadik oszlopában tüntettük fel a koncentrációs kitevő értékeit. A negyedik oszlopban a vizsgált dezinficiens koncentráció hatvány és a hozzá tartozó behatási idő szorzatát tüntettük fel, mely érték a dezinficiensre és teszt-baktériumra vonatkoztatott koncentrációs állandó értéknek felel meg. A táblázat utolsó oszlopa a regressziós analízissel számított koncentrációs állandó értéket tartalmazza. A két

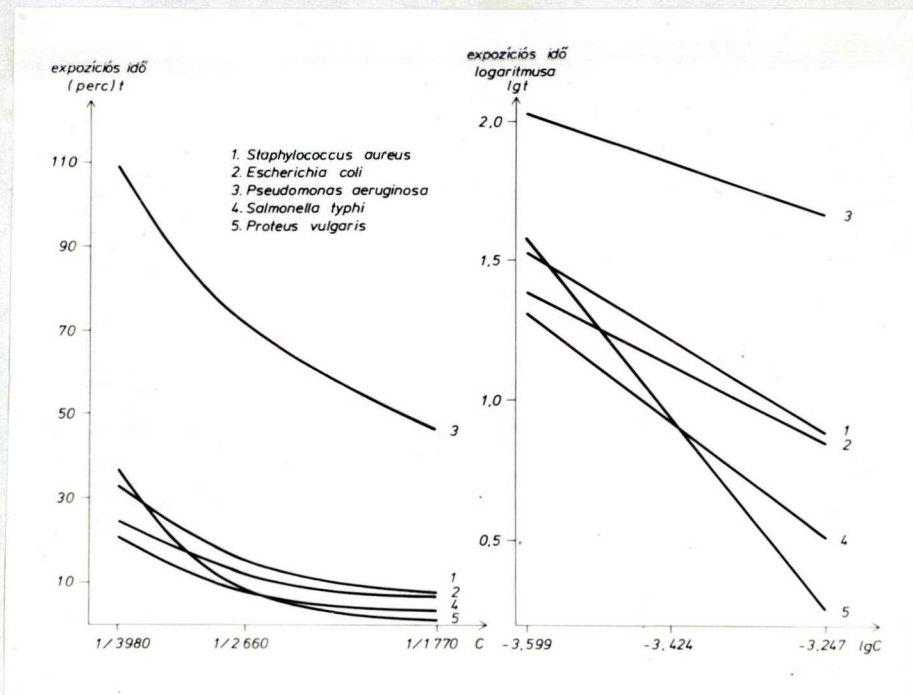
utolsó oszlopban feltüntetett adatokból megállapítható, hogy a Watson-féle egyenlet alapján számított koncentrációs állandókat összehasonlítva a regresszióval számított koncentrációs állandóval, valóban egy állandó számot kapunk. Az egyes értékek ingadozása jóval belül marad a megengedett szóráson.

A 9.5.2. pontban részletezettek szerint a táblázatban közölt adatokat a legkisebb négyzetek módszerének alkalmazásával egy regressziós egyenessel közelítettük meg, kiszámítva a regressziós egyenesek egyenletét. Az eredményeket grafikusán is ábrázoltuk a IV., V., VI., VII., VIII., IX., X., XI. számú ábrákon. Az ábrák "A" és "B" jelzésű grafikonokat tartalmaznak és minden ábra alatt feltüntettük a regressziós egyenesek egyenleteit is. Az ábrák "A" jelű grafikonjain ábrázoltuk a vizsgált dezinficiens koncentrációkat a vizsgálatok során kapott, a baktericid hatás eléréséhez szükséges expozíciós idők függvényében. A "B" jelű grafikonon az egyes dezinficiens koncentrációk logaritmusai és a teszt-baktériumoként változó hatásos expozíciós idők logaritmusai közötti összefüggéseket szemléltettük.

A grafikonokból megállapítható, hogy a vizsgált dezinficiens koncentrációk logaritmusai, valamint a vizsgált teszt-baktériumok elpusztításához szükséges idők logaritmusai között lineáris összefüggés áll fenn.

A grafikonok alatt feltüntettük a dezinficiensekre és teszt-baktériumokra vonatkoztatva az ábrázolt regressziós egyenesek egyenleteit is. A regressziós egyenesek egyenletéből az irányhatározó az az érték, mely megfelel az /n/ koncentrációs kitevő értéknek.

A regressziós egyenes másik állandója megfelel a koncentrációs állandó /a/ logaritmusának. Az így kapott /a/ koncentrációs állandó értékeket dezinficiensekre és teszt-baktériumokra vonatkoztatva a 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., és 17. számú táblázatban is feltüntettük. A különböző teszt-baktériumokkal elvégzett vizsgálatok eredménye alapján kapott koncentrációs kitevő értékekből, dezinficiensekre vonatkoztatva számított koncentrációs kitevő átlagértéket a 18. számú táblázatban foglaltuk össze és a XII. számú ábrán oszlop-diagrammon is ábrázoltuk.



IV. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés WOFASTERIL esetében /Higitási lépték:1,5/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -5,0613 - 1,831 \cdot \lg C$$

$$n = 1,831$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -4,0269 - 1,503 \cdot \lg C$$

$$n = 1,056$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -1,7693 - 1,056 \cdot \lg C$$

$$n = 1,056$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

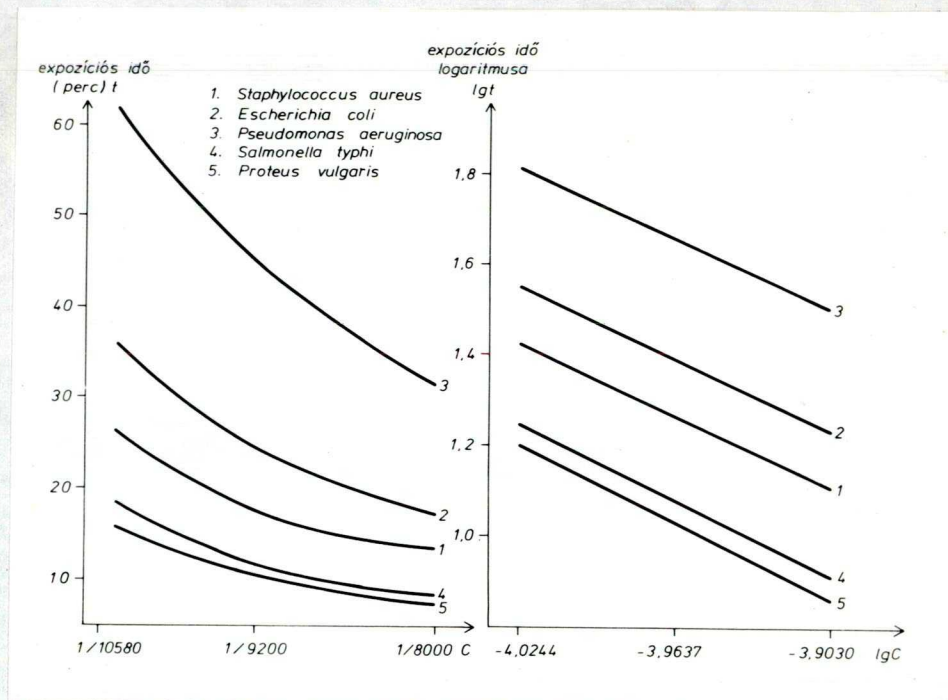
$$\lg t = -6,8693 - 2,274 \cdot \lg C$$

$$n = 2,274$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -12,0216 - 3,779 \cdot \lg C$$

$$n = 3,779$$



V. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés NEOMAGNOL esetében /Higitási lépték:1,15/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -8,9716 - 2,582 \cdot \lg C$$

$$n = 2,582$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -9,0514 - 2,634 \cdot \lg C$$

$$n = 2,634$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -8,5410 - 2,573 \cdot \lg C$$

$$n = 2,573$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

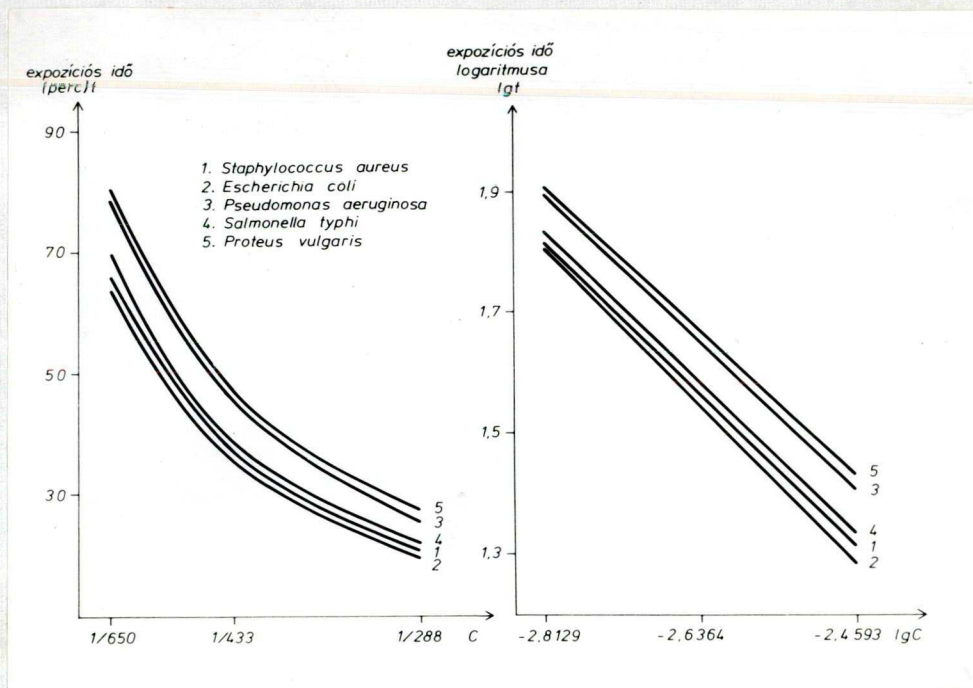
$$\lg t = -9,7510 - 2,732 \cdot \lg C$$

$$n = 2,732$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -9,9804 - 2,778 \cdot \lg C$$

$$n = 2,778$$



VI. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés IOSAN esetében /Higitási lépték: 1,5/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -2,1989 - 1,427 \cdot \lg C$$

$$n = 1,427$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -2,3428 - 1,475 \cdot \lg C$$

$$n = 1,475$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -2,0093 - 1,389 \cdot \lg C$$

$$n = 1,389$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

$$\lg t = -2,1716 - 1,423 \cdot \lg C$$

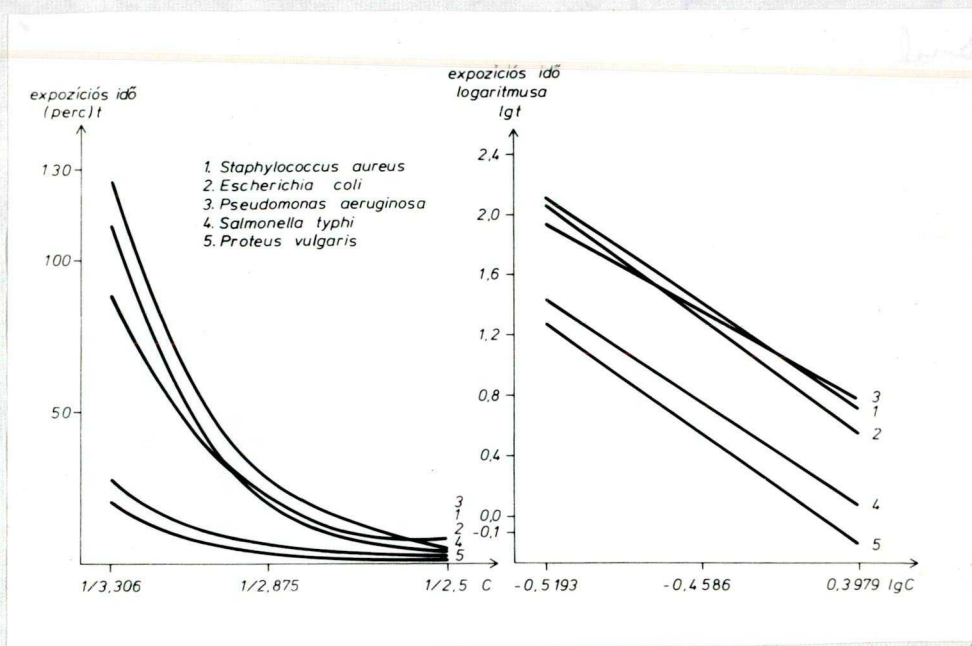
$$n = 1,423$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -1,8690 - 1,342 \cdot \lg C$$

$$n = 1,342$$





VII. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés ETANOL esetében /Higitási lépték: 1,5/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -3,775 - 11,342 \cdot \lg C$$

$$n = 11,342$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -4,3956 - 12,426 \cdot \lg C$$

$$n = 12,426$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -3,2382 - 9,987 \cdot \lg C$$

$$n = 9,987$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

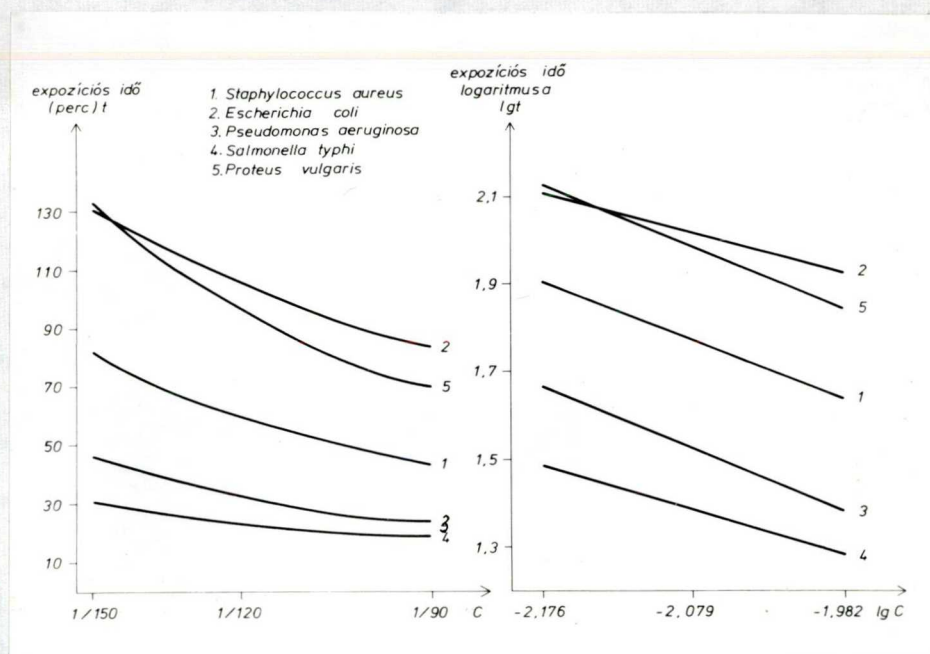
$$\lg t = -4,4049 - 11,227 \cdot \lg C$$

$$n = 11,227$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -4,9685 - 12,023 \cdot \lg C$$

$$n = 12,023$$



VIII. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés FORMALIN esetében /Higitási lépték:1,25/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = 1,1759 - 1,420 \cdot \lg C$$

$$n = 1,420$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -0,0236 - 0,983 \cdot \lg C$$

$$n = 0,983$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -1,5524 - 1,479 \cdot \lg C$$

$$n = 1,479$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

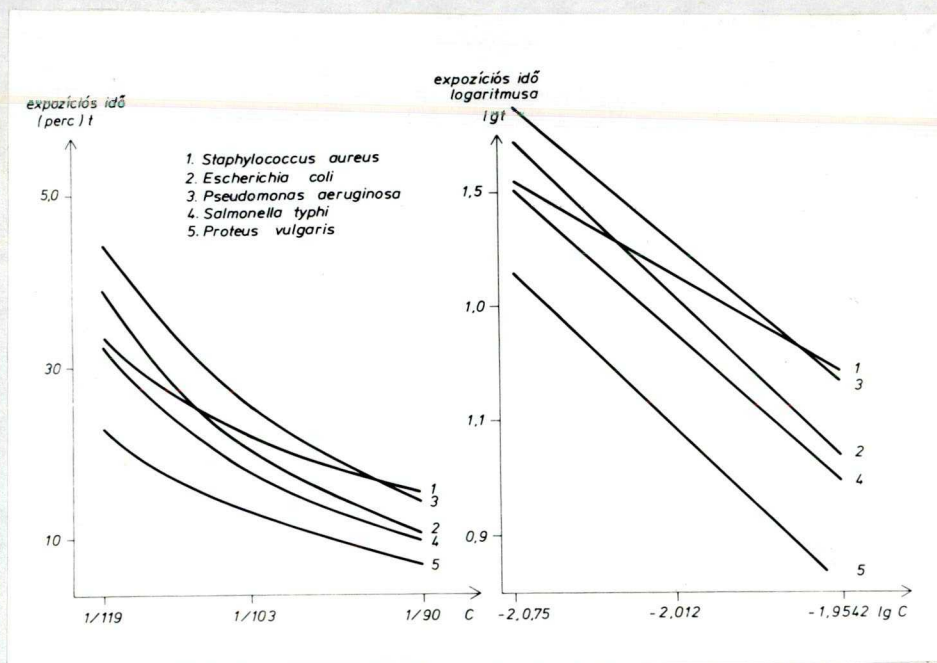
$$\lg t = -0,8973 - 1,097 \cdot \lg C$$

$$n = 1,097$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -0,9753 - 1,423 \cdot \lg C$$

$$n = 1,423$$



IX. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés FENOL esetében /Higitási lépték: 1,15/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -4,1669 - 2,739 \cdot \lg C$$

$$n = 2,739$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -7,7858 - 4,516 \cdot \lg C$$

$$n = 4,516$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -6,6768 - 4,0126 \cdot \lg C$$

$$n = 4,0126$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

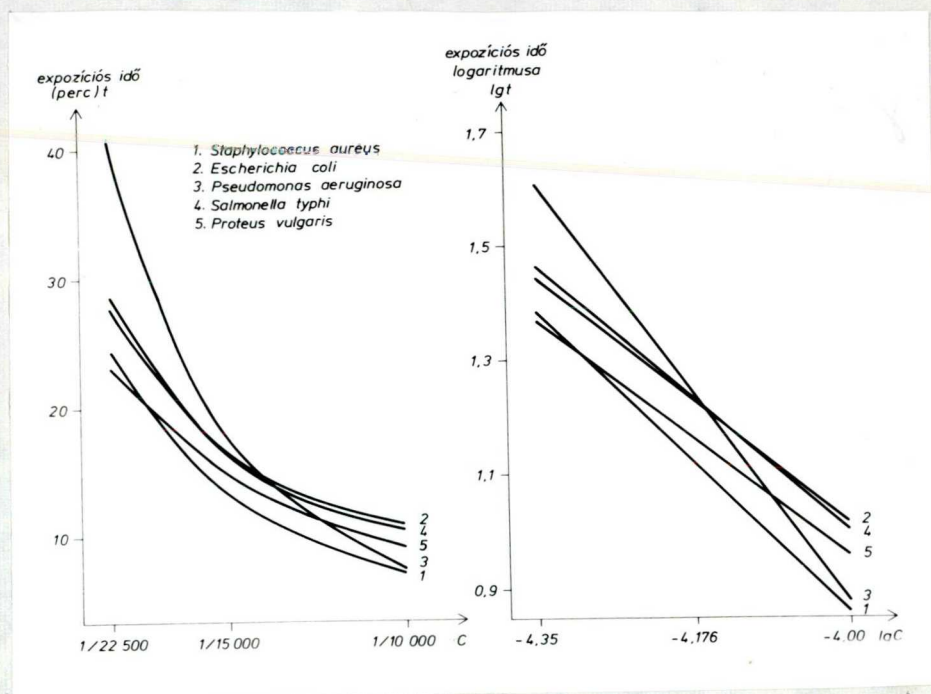
$$\lg t = -7,3622 - 4,276$$

$$n = 4,276$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -7,5935 - 4,312$$

$$n = 4,312$$



X. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés NITROGENOL esetében /Higitási lépték:1,5/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -5,1132 - 1,493 \cdot \lg C$$

$$n = 1,493$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -3,9616 - 1,243 \cdot \lg C$$

$$n = 1,243$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -7,4381 - 2,078 \cdot \lg C$$

$$n = 2,078$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

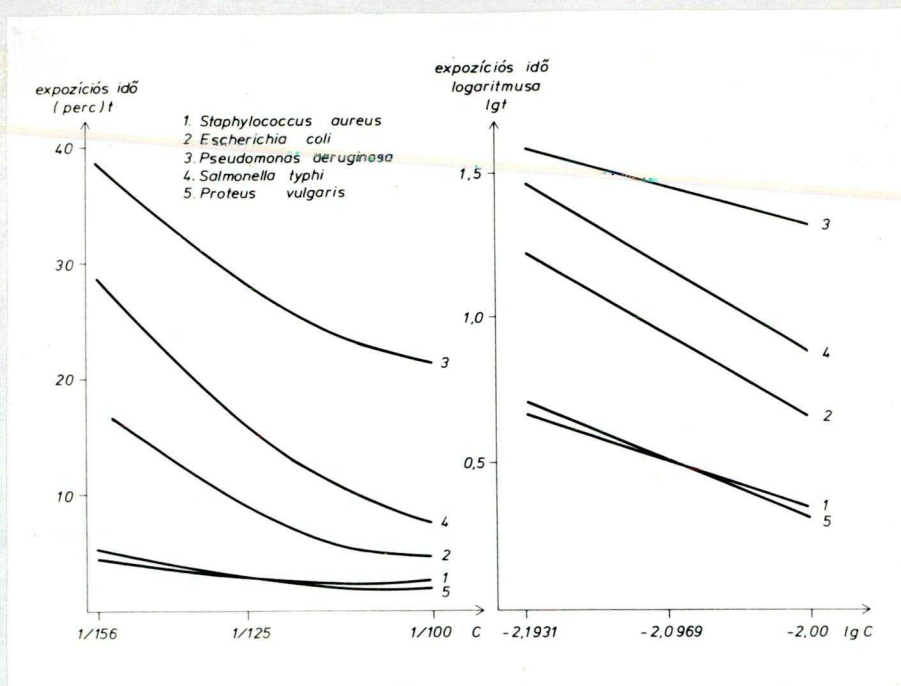
$$\lg t = -4,2667 - 1,317 \cdot \lg C$$

$$n = 1,317$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -3,7218 - 1,169 \cdot \lg C$$

$$n = 1,169$$



XI. számú ábra

A koncentráció és az eredményes behatási idő közötti összefüggés TEGO-103-S esetében /Higitási lépték:1,25/

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003

$$\lg t = -2,9743 - 1,658 \cdot \lg C$$

$$n = 1,658$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001

$$\lg t = -5,1632 - 2,912 \cdot \lg C$$

$$n = 2,912$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001

$$\lg t = -1,2852 - 1,303 \cdot \lg C$$

$$n = 1,303$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005

$$\lg t = -5,1457 - 3,011 \cdot \lg C$$

$$n = 3,011$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001

$$\lg t = -3,7603 - 2,038 \cdot \lg C$$

$$n = 2,038$$

10. számú táblázat

A WOFASTERIL KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp. idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:3980 1:2660 1:1770	33,5 16,5 7,6	1,8308	8,5948.10 ⁻⁶ 8,8552.10 ⁻⁶ 8,5982.10 ⁻⁶	8,6827.10 ⁻⁶
E. coli	1:3980 1:2660 1:1770	24,0 13,5 7,1	1,5032	9,3063.10 ⁻⁵ 9,5932.10 ⁻⁵ 9,3073.10 ⁻⁵	9,3989.10 ⁻⁵
P. aeruginosa	1:3980 1:2660 1:1770	109,5 69,5 46,5	1,0568	1,7174.10 ⁻² 1,6687.10 ⁻² 1,7172.10 ⁻²	1,7008.10 ⁻²
S. typhi	1:3980 1:2660 1:1770	20,2 8,8 3,2	2,2740	1,3130.10 ⁻⁷ 1,4302.10 ⁻⁷ 1,3134.10 ⁻⁷	1,3511.10 ⁻⁷
P. vulgaris	1:3980 1:2660 1:1770	38,5 8,4 1,8	3,7799	9,5104.10 ⁻¹³ 9,5172.10 ⁻¹³ 9,5104.10 ⁻¹³	9,5127.10 ⁻¹³

11. számú táblázat

A NEOMAGNOL KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp. idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:10580 1: 9200 1: 8000	26,4 18,1 12,8	2,5820	1,0724.10 ⁻⁹ 1,0571.10 ⁻⁹ 1,0726.10 ⁻⁹	1,0675.10 ⁻⁹
E. coli	1:10580 1: 9200 1: 8000	35,5 24,5 17,0	2,6341	8,8916.10 ⁻¹⁰ 8,8675.10 ⁻¹⁰ 8,8916.10 ⁻¹⁰	8,8836.10 ⁻¹⁰
P. aeruginosa	1:10580 1: 9200 1: 8000	64,5 46,5 31,4	2,5730	2,8471.10 ⁻⁹ 2,9409.10 ⁻⁹ 2,8474.10 ⁻⁹	2,8772.10 ⁻⁹
S. typhi	1:10580 1: 9200 1: 8000	17,6 11,9 8,2	2,7323	1,7746.10 ⁻¹⁰ 1,7712.10 ⁻¹⁰ 1,7724.10 ⁻¹⁰	1,7739.10 ⁻¹⁰
P. vulgaris	1:10580 1: 9200 1: 8000	15,7 10,8 7,2	2,7781	1,0412.10 ⁻¹⁰ 1,0557.10 ⁻¹⁰ 1,0412.10 ⁻¹⁰	1,0460.10 ⁻¹⁰

12. számú táblázat

A JOSAN KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp. idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó $t \cdot C^n$	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:650 1:433 1:288	65,5 36,4 20,5	1,4270	$6,3407 \cdot 10^{-3}$ $6,2916 \cdot 10^{-3}$ $6,3407 \cdot 10^{-3}$	$6,3243 \cdot 10^{-3}$
E. coli	1:650 1:433 1:288	64,4 35,2 19,4	1,4758	$4,5432 \cdot 10^{-3}$ $4,5227 \cdot 10^{-3}$ $4,5502 \cdot 10^{-3}$	$4,5409 \cdot 10^{-3}$
P. aeruginosa	1:650 1:433 1:288	79,0 45,2 25,5	1,3892	$9,7796 \cdot 10^{-3}$ $9,8262 \cdot 10^{-3}$ $9,7868 \cdot 10^{-3}$	$9,7868 \cdot 10^{-3}$
S. typhi	1:650 1:433 1:288	68,5 37,6 21,5	1,4235	$6,7840 \cdot 10^{-3}$ $6,6393 \cdot 10^{-3}$ $6,7838 \cdot 10^{-3}$	$6,7353 \cdot 10^{-3}$
P. vulgaris	1:650 1:433 1:288	80,5 46,5 27,0	1,3417	$1,3539 \cdot 10^{-2}$ $1,3488 \cdot 10^{-2}$ $1,3535 \cdot 10^{-2}$	$1,3520 \cdot 10^{-2}$

13. számú táblázat

AZ ETANOL KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp. idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó $t \cdot C^n$	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	10:33,06 10:28,75 10:25,00	128,5 27,0 5,4	11,3421	$1,6489 \cdot 10^{-4}$ $1,6961 \cdot 10^{-4}$ $1,6554 \cdot 10^{-4}$	$1,6688 \cdot 10^{-4}$
E. coli	10:33,06 10:28,75 10:25,00	116,0 19,5 3,6	12,4268	$4,0849 \cdot 10^{-5}$ $3,8962 \cdot 10^{-5}$ $4,0848 \cdot 10^{-5}$	$4,0209 \cdot 10^{-5}$
P. aeruginosa	10:33,06 10:28,75 10:25,00	88,0 22,4 5,4	9,9873	$5,7284 \cdot 10^{-4}$ $5,8789 \cdot 10^{-4}$ $5,7284 \cdot 10^{-4}$	$5,7781 \cdot 10^{-4}$
S. typhi	10:33,06 10:28,75 10:25,00	26,5 5,6 1,1	11,2270	$3,9176 \cdot 10^{-5}$ $3,9724 \cdot 10^{-5}$ $3,9175 \cdot 10^{-5}$	$3,9357 \cdot 10^{-5}$
P. vulgaris	10:33,06 10:28,75 10:25,00	19,0 3,4 0,6	12,0235	$1,0837 \cdot 10^{-5}$ $1,0584 \cdot 10^{-5}$ $1,0673 \cdot 10^{-5}$	$1,0752 \cdot 10^{-5}$

14. számú táblázat

A FORMALIN KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Erdményes exp.idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:150 1:120 1: 96	83,0 58,6 44,0	1,4200	6,7444.10 ⁻² 6,5370.10 ⁻² 6,7382.10 ⁻²	6,6744.10 ⁻²
E. coli	1:150 1:120 1: 96	131,0 103,0 84,5	0,9824	0,9537 0,9336 0,9537	0,9470
P. aeruginosa	1:150 1:120 1: 96	46,5 33,5 24,0	1,4796	2,8026.10 ⁻² 2,8090.10 ⁻² 2,7967.10 ⁻²	2,8028.10 ⁻²
S. typhi	1:150 1:120 1: 96	31,0 24,0 19,0	1,0969	0,1271 0,1257 0,1271	0,1266
P. vulgaris	1:150 1:120 1: 96	132,0 95,3 71,0	1,4232	0,1055 0,1047 0,1071	0,1058

15. számú táblázat

A FENOL KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Erdményes exp.idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:119 1:103 1: 90	33,5 22,2 15,4	2,7398	6,8885.10 ⁻⁵ 6,7824.10 ⁻⁵ 6,8047.10 ⁻⁵	6,8079.10 ⁻⁵
E. coli	1:119 1:103 1: 90	39,5 19,5 11,2	4,5167	1,6665.10 ⁻⁸ 1,5793.10 ⁻⁸ 1,6685.10 ⁻⁸	1,6375.10 ⁻⁸
P. aeruginosa	1:119 1:103 1: 90	44,5 25,5 14,5	4,0126	2,0892.10 ⁻⁷ 2,1369.10 ⁻⁷ 2,0881.10 ⁻⁷	2,1045.10 ⁻⁷
S. typhi	1:119 1:103 1: 90	33,0 17,3 10,0	4,2768	4,3834.10 ⁻⁸ 4,2614.10 ⁻⁸ 4,3863.10 ⁻⁸	4,3433.10 ⁻⁸
P. vulgaris	1:119 1:103 1: 90	23,0 12,0 6,9	2,5497	2,5729.10 ⁻⁸ 2,5023.10 ⁻⁸ 2,5746.10 ⁻⁸	2,5497.10 ⁻⁸

16. számú táblázat

A NITROGENOL KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp.idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:22500 1:15000 1:10000	24,5 13,0 7,3	1,4931	7,7790.10 ⁻⁶ 7,5617.10 ⁻⁶ 7,7790.10 ⁻⁶	7,7056.10 ⁻⁶
E. coli	1:22500 1:15000 1:10000	28,5 16,5 10,4	1,2431	1,1078.10 ⁻⁴ 1,0617.10 ⁻⁴ 1,1078.10 ⁻⁴	1,0922.10 ⁻⁴
P. aeruginosa	1:22500 1:15000 1:10000	41,2 17,0 7,6	2,0783	3,7101.10 ⁻⁸ 3,5556.10 ⁻⁸ 3,6921.10 ⁻⁸	3,6459.10 ⁻⁸
S. typhi	1:22500 1:15000 1:10000	29,1 17,3 10,0	1,3172	5,3854.10 ⁻⁵ 5,4615.10 ⁻⁵ 5,3854.10 ⁻⁵	5,4106.10 ⁻⁵
P. vulgaris	1:22500 1:15000 1:10000	23,5 14,5 9,1	1,1699	1,9025.10 ⁻⁴ 1,8865.10 ⁻⁴ 1,9025.10 ⁻⁴	1,8972.10 ⁻⁴

17. számú táblázat

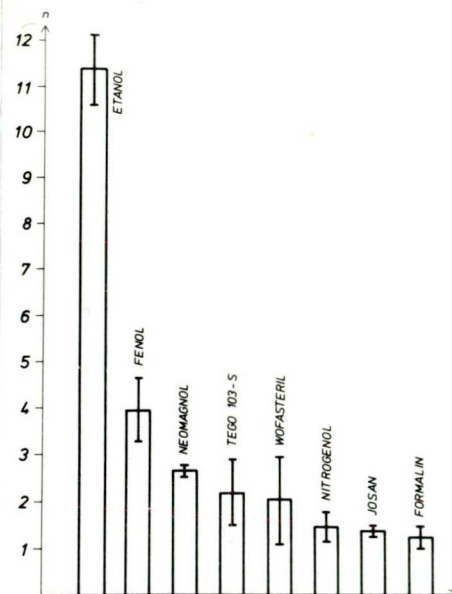
A TEGO 103-S KONCENTRÁCIÓS KITEVŐJÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tesztorganizmus megnevezése	Vizsgált konc. C	Eredményes exp.idő t	Koncentrációs kitevő n	Koncentrációs állandó t.C ⁿ	Regresszióval számított konc. állandó /a/
S. aureus	1:156 1:125 1:100	4,6 3,2 2,2	1,6587	1,0591.10 ⁻³ 1,0673.10 ⁻³ 1,0592.10 ⁻³	1,0608.10 ⁻³
E. coli	1:156 1:125 1:100	16,8 8,8 4,6	2,9128	6,8704.10 ⁻⁶ 6,8615.10 ⁻⁶ 6,8704.10 ⁻⁶	6,8674.10 ⁻⁶
P. aeruginosa	1:156 1:125 1:100	37,5 28,2 21,0	1,3040	5,1784.10 ⁻² 5,1985.10 ⁻² 5,1787.10 ⁻²	5,1851.10 ⁻²
S. typhi	1:156 1:125 1:100	29,0 14,5 7,6	3,0113	7,2122.10 ⁻⁶ 7,0271.10 ⁻⁶ 7,2120.10 ⁻⁶	7,1498.10 ⁻⁶
P. vulgaris	1:156 1:125 1:100	5,2 3,2 2,1	2,0386	1,7562.10 ⁻⁴ 1,7031.10 ⁻⁴ 1,7561.10 ⁻⁴	1,7365.10 ⁻⁴

18. számú táblázat

A VIZSGÁLT DEZINFICIENSEK KONCENTRÁCIÓS KITEVŐ ÉRTÉKEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Tesztorganizmusok megnevezése	Koncentrációs kitevő értékek /n/							
	WOFASTERIL	NEOMAGNOL	IOSAN	ETANOL	FORMALIN	FENOL	NITROGENOL	TEGO 103-S
S. aureus	1,8308	2,5820	1,4270	11,3421	1,4200	2,7340	1,4931	1,6587
E. coli	1,5032	2,6341	1,4758	12,4268	0,9824	4,5167	1,2431	2,9128
P. aeruginosa	1,0568	2,5730	1,3892	9,9873	1,4796	4,0126	2,0783	1,3400
S. typhi	2,2742	2,7323	1,4235	11,2270	1,0969	4,2767	1,3172	3,0113
P. vulgaris	3,7799	2,7780	1,3417	12,0235	1,4232	4,3127	1,1700	2,0388
KONCENTRÁCIÓS KITEVŐ ÁTLAG	2,0889	2,6598	1,4114	11,4013	1,2804	3,9705	1,4603	2,1923
Szórás	0,9347	0,0818	0,0444	0,8333	0,2010	0,6387	0,3270	0,6670



XII. számú ábra

A dezinficiensek koncentrációs kitevő értékei



10.3. A hőmérsékleti koefficiens meghatározásának eredményei

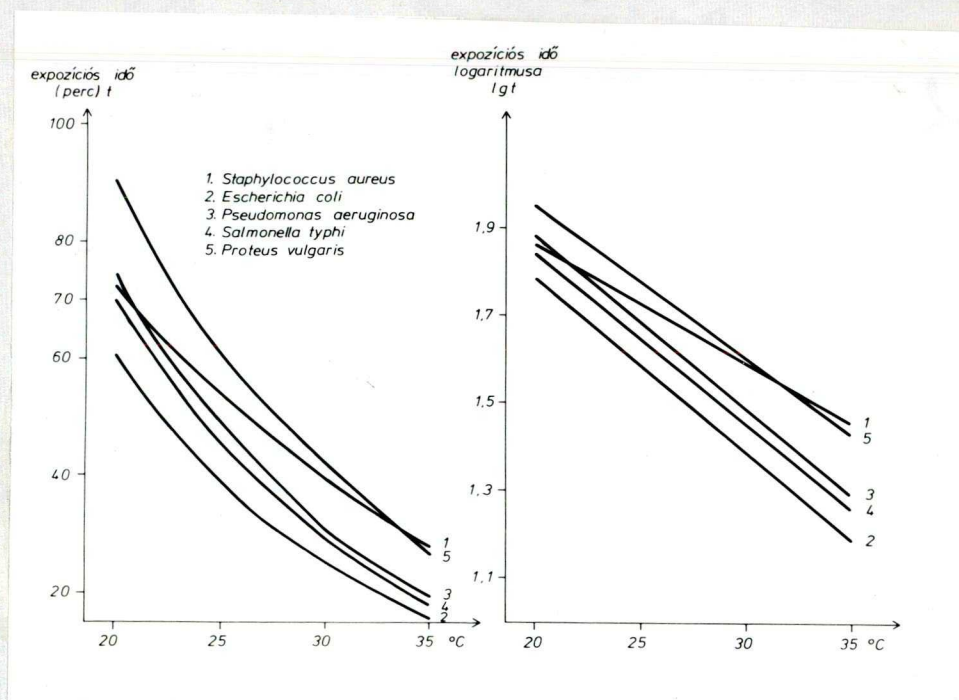
A hőmérsékleti koefficiens vizsgálatait 20, 25, 30 illetve 35°C hőmérsékleten a 6. pontban felsorolt dezinficiensekkel, a 9.4. pontban részletezett módszer szerint végeztük el. A kísérleteket a 7. pontban felsorolt teszt-baktériumokkal végeztük el.

A kísérletek eredményeit a XIII., XIV., XV., XVI., XVII., XVIII., XIX. és XX számú ábrán grafikusán ábrázoltuk. Az ábrák "A" jelzésű grafikonjairól leolvasható a vizsgálati hőmérséklet és az egyes hőmérsékleten a baktériumok elpusztításához szükséges átlagos expozíciós időtartam közötti exponenciális összefüggés dezinficiensekre és teszt-baktériumokra vonatkoztatva.

Az ábrák "A" jelzésű oldalán a grafikonokon közölt kísérleti adatokat a 9.5.3. pontban részletezett matematikai-statisztikai módszerrel értékeltük. Az adatok értékelésekor a Chick-féle összefüggésből indultunk ki, mely szerint a hőmérséklet számtani sorban történő emelkedése esetén a dezinfekció reakciósebessége mértani sorban emelkedik. A behatási idők logaritmusának alapulvételével, a legkisebb négyzetek módszerének alkalmazásával fertőtlenítőszerenként és teszt-baktériumonként meghatároztuk a hőmérséklet és a behatási idő összefüggését kifejező regressziós egyenesek egyenleteit.

A regressziós egyeneseket az ábrák "B" jelzésű oldalain ábrázoltuk. A regressziós egyenesek iránytangense $-\lg Q$, a Q érték a hőmérsékleti hányados és ennek 10°C-ra számított értéke az általunk kere-

sett hőmérsékleti koefficiens érték. Az egyes baktériumok esetében kapott hőmérsékleti koefficiens értékekből kiszámítottuk dezinficiense vonatkoztatva az átlagos hőmérsékleti koefficienst, melyeket a 19. számú táblázatban foglaltunk össze és a XXI. számú ábrán oszlop-diagrammon ábrázoltuk.



XIII. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés WOFASTERIL esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:6666/

$$\lg t = 2,4307 - 0,0279 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0279 \pm 0,003$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:6666/

$$\lg t = 2,5789 - 0,0397 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0397 \pm 0,003$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:3333/

$$\lg t = 2,6722 - 0,0395 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0395 \pm 0,005$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:6666/

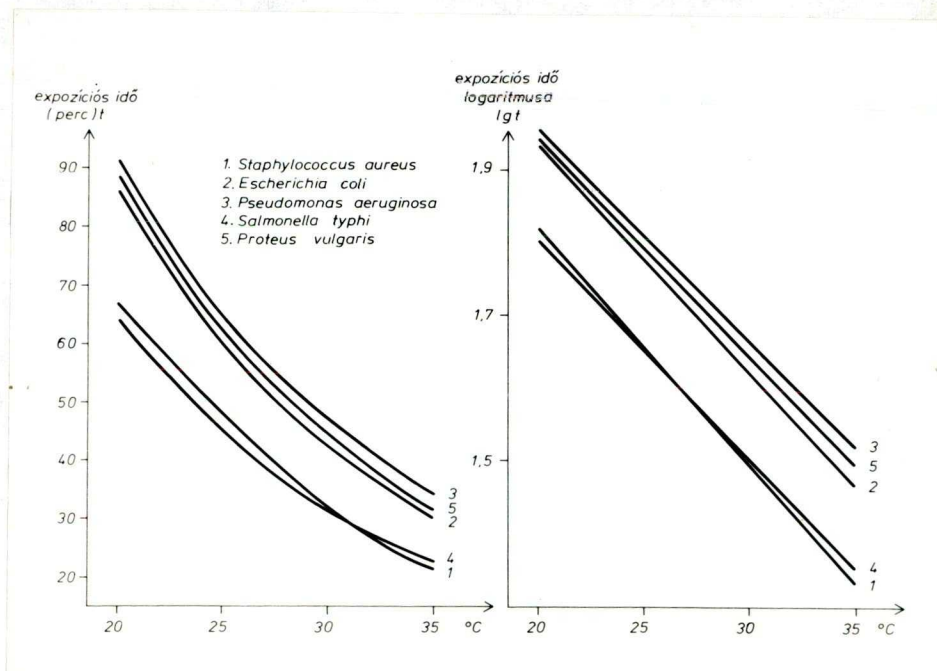
$$\lg t = 2,6265 - 0,0389 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0389 \pm 0,003$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:5000/

$$\lg t = 2,6576 - 0,0350 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0350 \pm 0,003$$



XIV. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés NEOMAGNOL esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:15000/

$$\lg t = 2,4676 - 0,0323 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0323 \pm 0,005$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:15000/

$$\lg t = 2,5619 - 0,0312 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0312 \pm 0,003$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:12000/

$$\lg t = 2,5453 - 0,0293 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0293 \pm 0,005$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:17000/

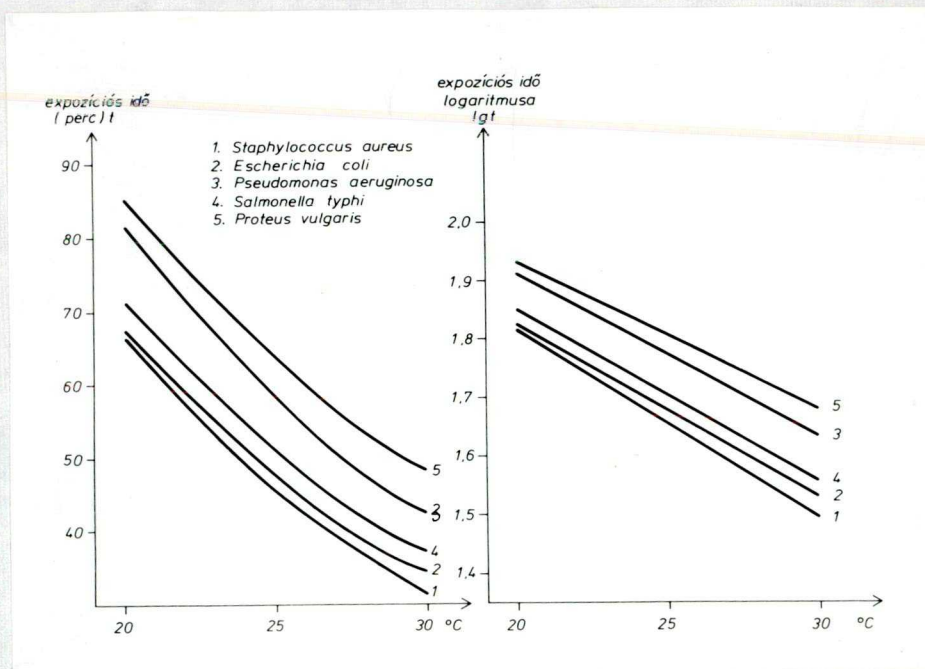
$$\lg t = 2,4177 - 0,0305 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0305 \pm 0,00$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:17000/

$$\lg t = 2,5390 - 0,0298 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0298 \pm 0,005$$



XV. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés IOSAN esetében

1./ Staphylococcus aureus HNCMB 110003 /koncentráció: 1:650/

$$\lg t = 2,4815 - 0,0328 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0328 \pm 0,003$$

2./ Escherichia coli HNCMB 33001 /koncentráció: 1:650/

$$\lg t = 2,4088 - 0,0291 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0291 \pm 0,003$$

3./ Pseudomonas aeruginosa HNCMB 170001/koncentráció: 1:650/

$$\lg t = 2,4879 - 0,0286 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0286 \pm 0,003$$

4./ Salmonella typhi HNCMB 15005 /koncentráció: 1:650/

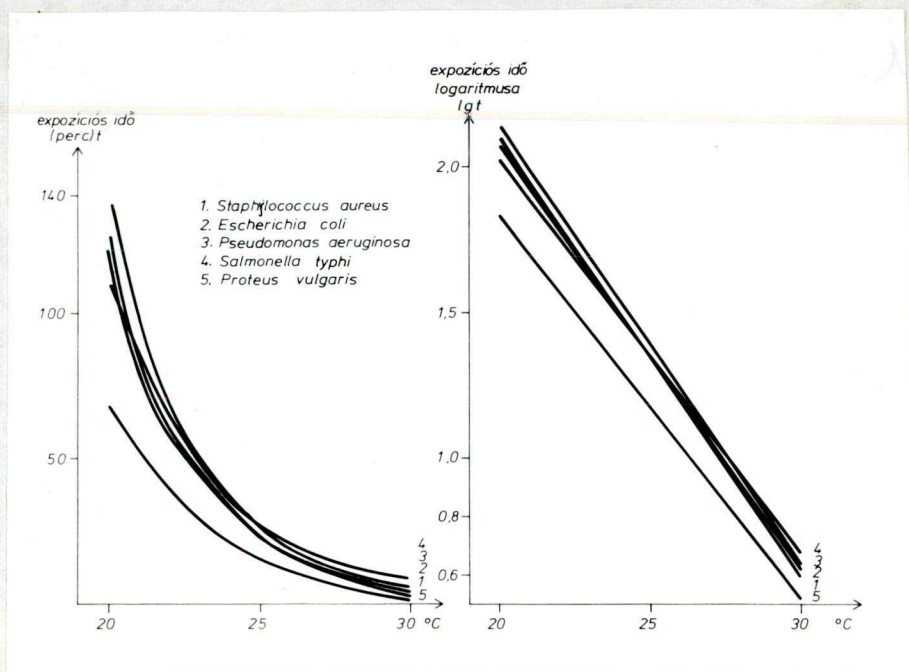
$$\lg t = 2,4492 - 0,0298 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0298 \pm 0,002$$

5./ Proteus vulgaris HNCMB 60001 /koncentráció: 1:650/

$$\lg t = 2,4354 - 0,0251 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0251 \pm 0,003$$



XVI. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti
összefüggés ETANOL esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:3,0/

$$\lg t = 5,0955 - 0,1496 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1496 \pm 0,005$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:3,0/

$$\lg t = 4,9935 - 0,1453 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1453 \pm 0,003$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:3,3/

$$\lg t = 5,1002 - 0,1487 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1487 \pm 0,003$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:3,9/

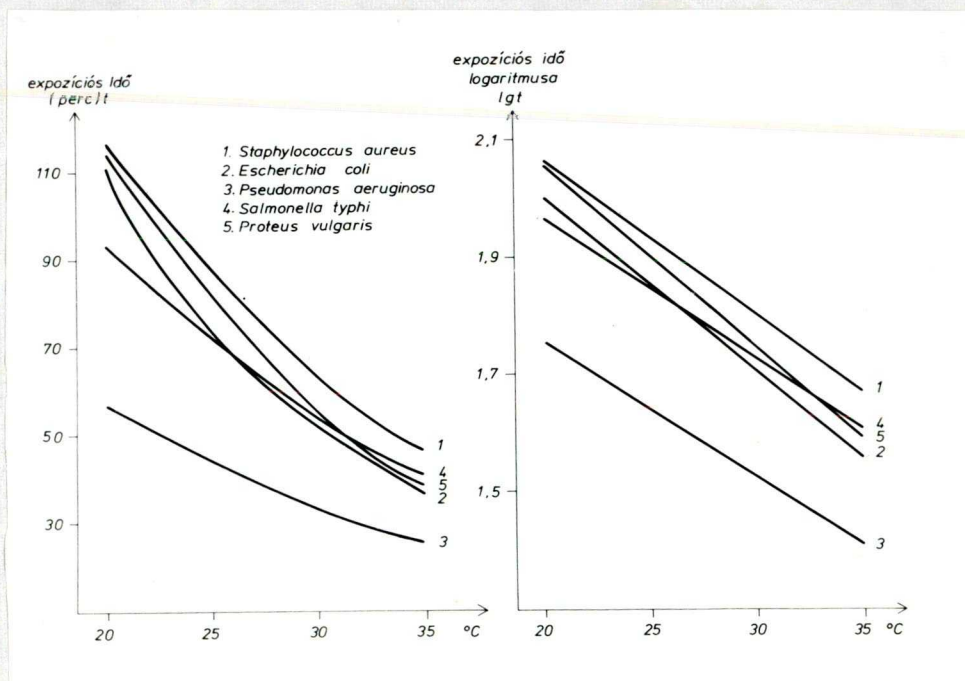
$$\lg t = 4,8649 - 0,1399 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1399 \pm 0,005$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:3,9/

$$\lg t = 4,5101 - 0,1336 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1336 \pm 0,005$$



XVII. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés FORMALIN esetében

1./ Staphylococcus aureus HNCMB 110003 /koncentráció: 1:210/

$$\lg t = 2,5923 - 0,0263 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0263 \pm 0,001$$

2./ Escherichia coli HNCMB 33001 /koncentráció: 1:120/

$$\lg t = 2,5895 - 0,0293 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0293 \pm 0,002$$

3./ Pseudomonas aeruginosa HNCMB 170001/koncentráció: 1:210/

$$\lg t = 2,2183 - 0,0230 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0230 \pm 0,003$$

4./ Salmonella typhi HNCMB 15005 /koncentráció: 1:240/

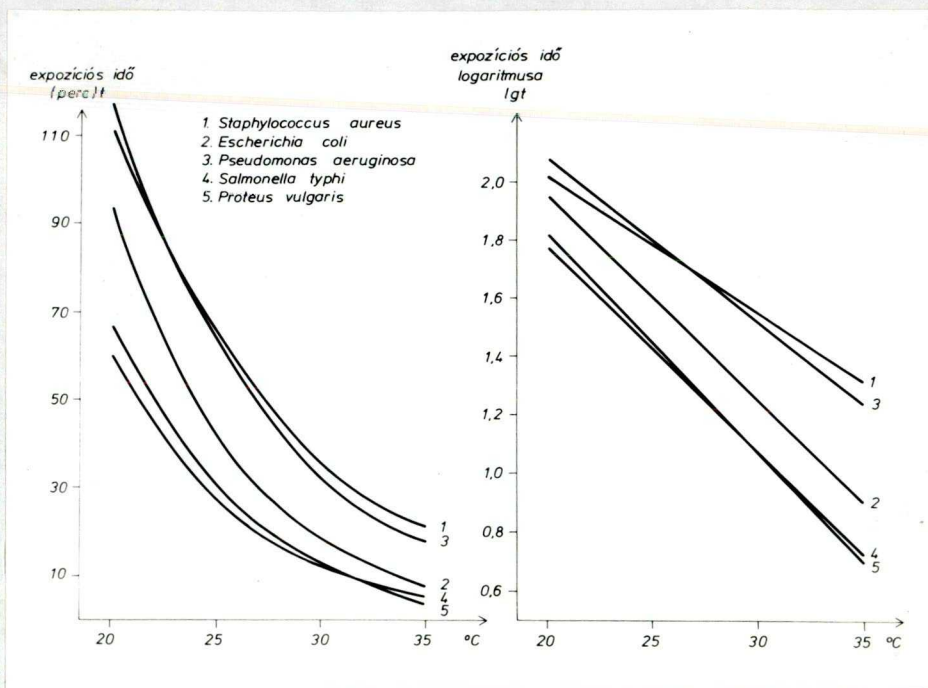
$$\lg t = 2,4434 - 0,0236 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0236 \pm 0,002$$

5./ Proteus vulgaris HNCMB 60001 /koncentráció: 1:140/

$$\lg t = 2,7020 - 0,0318 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0318 \pm 0,003$$



XVIII. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés FENOL esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:144/

$$\lg t = 3,0317 - 0,0491 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0491 \pm 0,003$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:144/

$$\lg t = 3,3713 - 0,0707 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0707 \pm 0,003$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:144/

$$\lg t = 3,1737 - 0,0550 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0550 \pm 0,003$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:165/

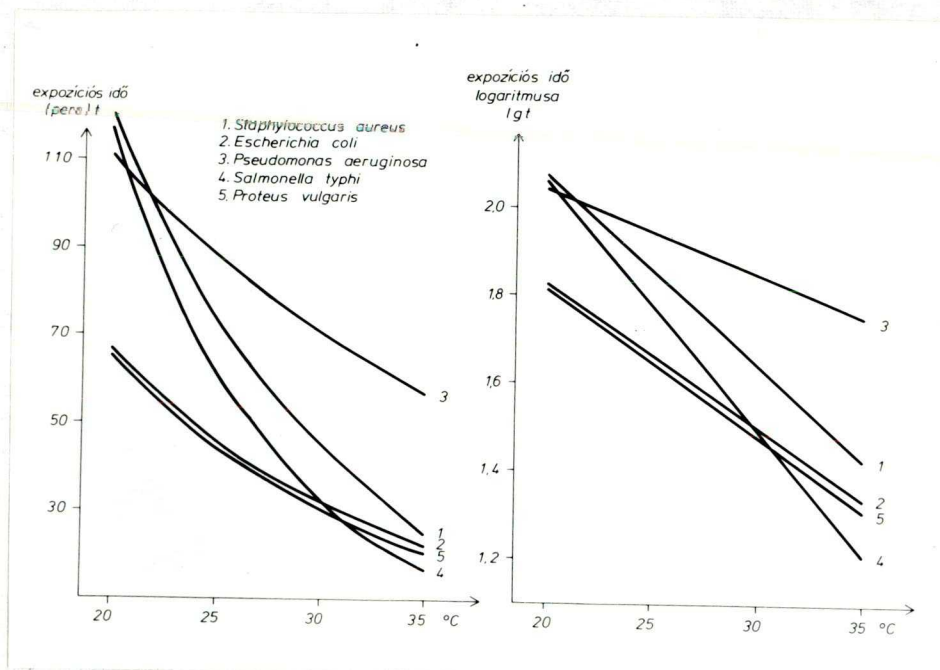
$$\lg t = 3,1803 - 0,0704 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0704 \pm 0,005$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:165/

$$\lg t = 3,3109 - 0,0745 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0745 \pm 0,005$$



XIX. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés NITROGENOL esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:60000/

$$\lg t = 2,9801 - 0,0447 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0447 \pm 0,005$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:40000/

$$\lg t = 2,4854 - 0,0331 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0331 \pm 0,001$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:35000/

$$\lg t = 2,4356 - 0,0195 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0195 \pm 0,003$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:50000/

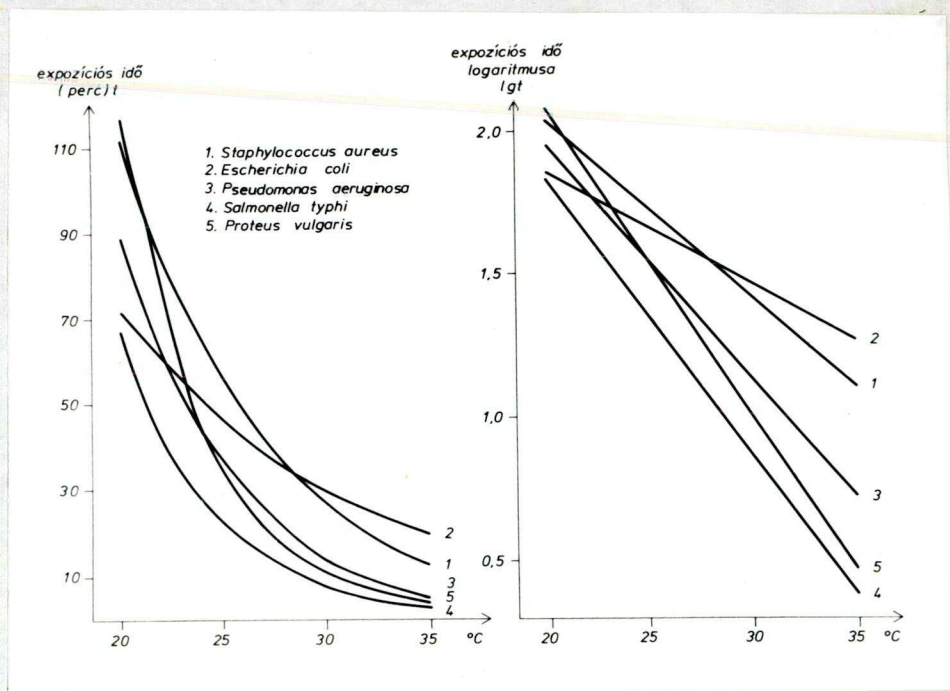
$$\lg t = 3,2163 - 0,0573 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0573 \pm 0,005$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:50000/

$$\lg t = 2,4940 - 0,0337 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0337 \pm 0,005$$



XX. számú ábra

A hőmérséklet és az eredményes behatási idő közötti összefüggés TEGO-103-S esetében

1./ *Staphylococcus aureus* HNCMB 110003 /koncentráció: 1:325/

$$\lg t = 3,3048 - 0,0625 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0625 \pm 0,005$$

2./ *Escherichia coli* HNCMB 33001 /koncentráció: 1:425/

$$\lg t = 2,6262 - 0,0384 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0384 \pm 0,005$$

3./ *Pseudomonas aeruginosa* HNCMB 170001/koncentráció: 1:425/

$$\lg t = 3,5919 - 0,0818 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0818 \pm 0,003$$

4./ *Salmonella typhi* HNCMB 15005 /koncentráció: 1:425/

$$\lg t = 3,7902 - 0,0972 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,0972 \pm 0,003$$

5./ *Proteus vulgaris* HNCMB 60001 /koncentráció: 1:325/

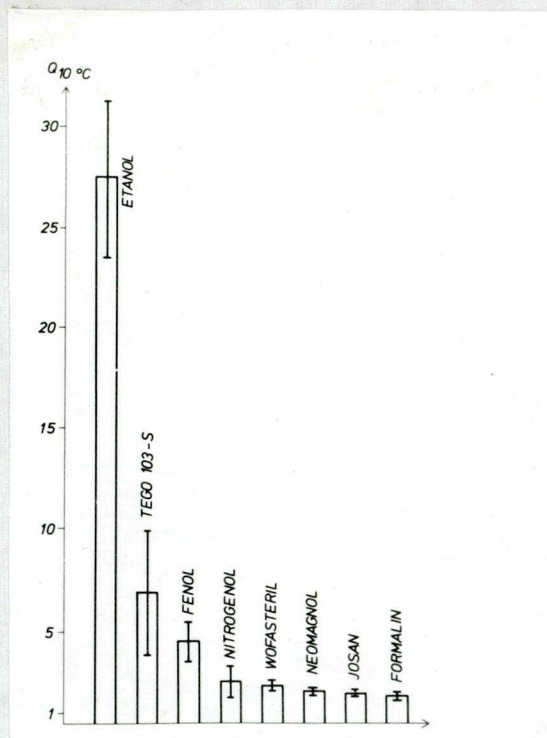
$$\lg t = 4,1986 - 0,1067 \cdot T$$

$$\lg Q = 0,1067 \pm 0,005$$

19. számú táblázat

A VIZSGALT DEZINFICIENSEK HŐMÉRSÉKLETI KOEFFICIENS ÉRTÉKEINEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Tesztorganizmusok megnevezése	Hőmérsékleti koeficiens értékek 10°C hőmérsékletváltására vonatkoztatva							
	WOFASTERIL	NEOMAGNOL	IOSAN	ETANOL	FORMALIN	FENOL	NITROGENOL	TEGO 103-S
<i>S. aureus</i>	1,9034	2,1082	2,1306	31,3920	1,8330	3,1013	2,8038	4,2241
<i>E. coli</i>	2,4957	2,0537	1,9561	28,4269	1,9661	5,0934	2,1419	2,4225
<i>P. aeruginosa</i>	2,4862	1,9674	1,9342	30,7595	1,7002	3,5495	1,5693	6,5794
<i>S. typhi</i>	2,4497	2,0182	1,9864	25,0697	1,7244	5,0611	3,7467	9,3851
<i>P. vulgaris</i>	2,2390	1,9867	1,7833	21,7001	2,0823	5,5623	2,1769	11,6923
HŐMÉRSÉKLETI KOEFFICIENS ÁTLAG	2,3148	2,0268	1,9581	27,4697	1,8611	4,4735	2,4877	6,8607
Szórás	0,2526	0,0560	0,1241	4,0672	0,1622	1,0783	0,8263	3,7565



XXI. számú ábra

Dezinficiensek hőmérsékleti koeficiens értékei

11. Megbeszélés

11.1. Az "in vitro" baktericid hatásvizsgálatok eredményeinek értékelése

A baktériumok szaporodásának kémiai anyagokkal történő meggátlása vagy azok elpusztítása nagy jelentőségű a területi járványügyi munkában, a betegellátás gyakorlatában és az élet legkülönbözőbb területein egyaránt. A dezinficiens a baktériumokat különféle hatásmechanizmus szerint pusztítja el. Annak ellenére, hogy nagyszámu dezinficienst, illetve különböző készítményt ismerünk: jelenleg nem rendelkezünk olyan fertőtlenítőszerrel, mely az összes baktériumfaj elpusztítására azonos paraméterek mellett alkalmas lenne. Adott fertőtlenítési feladat végrehajtásához ezért a különböző dezinficiensekből mindig a legelőnyösebb hatóanyagot tartalmazó készítmény kiválasztása szükséges.

Vizsgálataink célja volt ezért annak megállapítása, hogy a különböző baktériumfajokat a leggyakrabban alkalmazott fertőtlenítőszer készítmények milyen paraméterek mellett pusztítják el a kémiai fertőtlenítést befolyásoló tényezők figyelembevételével. A vizsgálataink során olyan baktériumtörzseket alkalmaztunk tesztorganizmusként, melyek a patogén baktériumok kémiai ellenállóképességét reprezentálják, elpusztulásukból tehát a többi patogén baktériumfaj elpusztulására nagy biztonsággal lehet következtetni. Vizsgálatainkhoz továbbá olyan fertőtlenítőszeret alkalmaztunk, melyek a szélesebb körben alkalmazott dezinficiens hatóanyagokat tartalmazzák. Így a 6. számú pont alatt részletezett fertőtlenítőszer

készítmények - a kémiai rendszertanban történő besorolás alapján - oxidálószer, halogéneket, aldehidet, alkoholt, fenolt és tenzideket tartalmaztak hatóanyagként. A teszt-baktériumok és a fertőtlenítőszer közvetlen érintkezését szolgáló vizsgáló módszerek alapján meghatároztuk a fertőtlenítőszer "in vitro" baktériumpusztító hatását, valamint a vizsgálatokat elvégeztük a baktériumpusztulást befolyásoló legfontosabb tényezők érvényesülése mellett is. Ezek az adatok megfelelő felvilágosítást nyújtanak az adott fertőtlenítőszer gyakorlatban történő felhasználására, mindazokra a legfontosabb tényezők vizsgálatára sorkerült ugyanis, melyek a gyakorlati fertőtlenítés során a dezinficiensek antibakteriális hatását befolyásolják. Tekintettel arra, hogy ezek a tényezők minden kémiai fertőtlenítés során kisebb-nagyobb mértékben jelen vannak, általánosíthatók és matematikai formulákkal is kifejezhetők. Az így kapott adatok igen fontos tájékoztatást nyújtanak a dezinficiensek gyakorlati felhasználása során a várható hatásosságról. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. és 8. számú táblázatban a fertőtlenítőszer elemleti hatását, illetve a teszt-baktériumok dezinficiensekkel szembeni alapérzékenységét foglaltuk össze. Tekintettel arra, hogy a külső környezetben a patogén baktériumok mindig valamilyen váladékkal vagy egyéb szennyező anyaggal együtt illetve ezekkel körülvéve fordulnak elő, a fent jelzett táblázatokban protektív anyagok gátlóhatását, azaz az ilyen környezetben bekövetkező hatáscsökkenés mértékét is feltüntettük. Ez utóbbi adatok már a gyakorlati alkalmazás részére is fontos felvilágosítást nyújtanak. Az 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. számú táblázat adataiból megállapítható, hogy a

vizsgált teszt-baktériumok az egyes hatóanyagtipusokat tartalmazó fertőtlenítőszer készítményekkel szemben különböző ellenállással rendelkeznek, mely kemorezisztenciát a protektív anyag jelenléte különböző mértékben befolyásol. Minden vizsgált dezinficiensnél baktericid hatás tekintetében - az irodalmi adatoknak megfelelően - kisebb-nagyobb szelektivitást tapasztaltunk, mely adott vizsgálati koncentrációnál teszt-baktériumonként a különböző hatásos expozíciós időtartamokban nyilvánult meg. A vizsgált dezinficiensekkel szemben relative legrezisztensebbnek a *P.aeruginosa* teszt-baktérium bizonyult, főleg Wofasteril, Iosan, neomagnol, fenol és Tego 103-S dezinficiensekkel szemben.

A tapasztalt rezisztencia részben a tesztorganizmusok alaprezisztenciájával részben adott típusu dezinficiens hatásmechanizmusával magyarázható. A *P.aeruginosa* közismerten nagy kemorezisztenciával rendelkezik, mely főleg arra a tulajdonságra vezethető vissza, hogy bizonyos dezinficiens hatóanyagokat C és N forrásként az anyagcseréjükhöz hasznosítani képes illetve ezeket indifferens anyagokká tudja lebontani. Ez a hatás főleg a kisebb koncentrációjú dezinficiensek esetében tapasztalható, melyek nem jelentenek e baktériumsejtek számára azonnali letális hatást. Olyan hatóanyagok, ahol a kémiai szerkezetből adódóan a *P.aeruginosa* sejtek által termelt exoenzimek segítségével nem volt bontható a dezinficiens, a baktériumsejt szenzibilisnek bizonyult.

A vizsgált tesztorganizmusok közül a *P.aeruginosa*-hoz hasonló nagy alaprezisztenciával etanollal szemben a *S.aureus* rendelkezik,

formalinnal és nitrogenollal szemben pedig az E.coli. Az alaprezisztencia vizsgálata során megállapítható volt az is, hogy a dezinficiensekkel szemben relative a legszenzibilisebbnek a S.typhi bizonyult, nitrogenollal és a Tego 103-S-el szemben pedig a S.aureus. Jelentős mértékben megváltozott a tesztorganizmusok pusztulása a fehérjét tartalmazó közegben, mely az alaprezisztencia meghatározásához alkalmazott azonos koncentrációju dezinficiensek esetén a protektív anyagot tartalmazó közegben szuszpendált teszt-baktériumfajonként változóan a hatásos expozíciós időtartam meghosszabbodásában nyilvánult meg. A 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. számú táblázat adataiból kitűnik, hogy a protektív környezet minden esetben csökkentette a dezinficiens hatását. Az is megállapítható, hogy a csökkenés mértéke az egyes teszt-baktériumok alaprezisztenciájához viszonyítva csaknem arányos volt egy-egy vizsgált fertőtlenítőszer esetében. A protektív anyagot tartalmazó, valamint a fehérjét nem tartalmazó "in vitro" baktericid vizsgálatok eredményeiből dezinficiensként teszt-baktériumokra vonatkoztatva, a hatáscsökkenés mértékét a 9.5.1. számú pontban részletezett fehérjeérzékenységi hányadosok meghatározásával konkrét adatokkal is jellemezni lehet. Ideális esetben ez az érték egy. A fehérjeérzékenységi hányados érték dimenzió nélküli szám, mely megmutatja, hogy a fehérje jelenlétében hányszorosára nő meg a hatásos expozíciós idő, vagyis hányszorosára csökken a baktériumok pusztulási kinetikája.

Egy-egy vizsgált dezinficiens esetében a teszt-baktériumonként kapott fehérjeérzékenységi hányados értékéből, dezinficiensre

vonatkoztatva a fehérjeérzékenységi átlagértéket számoltuk, melyet a 9. számú táblázatban és a III. számú ábrán foglaltunk össze. A legalacsonyabb fehérjeérzékenységi átlagértéket 1,527-et a formalinnál találtuk. Közepesen fehérjeérzékeny fertőtlenítőszernek közé sorolható a Wofastril, a Tego 103-S, a Iosan és az etanol, mely fehérjeérzékenységi hányados átlagértékei sorrendben a következők: 2,40; 2,46; 2,66 és 2,94. Fehérjék jelenlétében a fenol, a neomagnol és nitrogenol antibakteriális hatása az előbbieknél jelentősebb mértékben csökken. Az utóbbi három dezinficiens fehérjeérzékenységi hányados átlagértéke sorrendben: 3,599; 6,43 és 20,88.

Az alapprezisztencia illetve a fehérjeérzékenységi értékek meghatározása során kapott adatokból a gyakorlat számára az a következtetés vonható le, hogy adott dezinficiens esetén feltétlenül figyelembe kell venni a fertőtlenítendő környezet szennyezettségének mértékét és adott célra olyan típusu dezinficienseket kell kiválasztani melynek fehérjeérzékenységi hányadosa a legkedvezőbb.

11.2. A koncentrációs kitevő vizsgálatok eredményeinek értékelése

Vizsgálataink célja az volt, hogy az egyes dezinficiensek koncentrációja és a teszt-baktériumok elpusztításához szükséges eredményes behatási idő között összefüggéseket állapítsunk meg. A IV., V., VI., VII., VIII., IX., X. és XI. számú ábra grafikonjairól, valamint a 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16. és 17. számú táblázatban foglalt adatokból is megállapítható, hogy a dezinficiensek koncentrációi és a baktericid hatás eléréséhez szükséges expozíciós idő

között törvényszerű összefüggés áll fenn. A fertőtlenítőszer koncentrációja és a baktérium pusztulásához szükséges idő közötti összefüggést grafikusan ábrázolva minden esetben erősen leszálló görbét kapunk.

A kapott kísérleti adatokat a 9.5.2. számú pontban részletezett matematikai-statisztikai módszerrel értékeltük. Megállapítottuk a regressziós egyenesek egyenleteit és koordináta rendszerben grafikusan is ábrázoltuk. Az észlelt eredmények egyenes vonallal megközelíthetőek voltak, így a koncentrációk logaritmusértékei és az eredményes expozíciós idők logaritmusai között egyenes vonalú összefüggés áll fenn, melyhez a kísérleti úton nyert átlagos értékek igen közel esnek. Az egyenesek egyenleteiből a koncentrációs kitevő $/n/$ értéke leolvasható volt, mely egyenlő az ábrázolt regressziós egyenes meredekségével. Az egyenesek egyenletének másik állandója megegyezik az $/a/$ koncentrációs állandó értékkel, mely fertőtlenítőszerenként és teszt-baktériumonként más és más, de mindig állandó dimenzió nélküli szám.

Az elvégzett számítások eredményei alapján a dezinficiens koncentrációja és a behatási idő között minden esetben a Chick-Watson féle összefüggés igazolható volt.

A 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16. és 17. számú táblázat eredményeiből megállapítható, hogy a regressziós egyenesek egyenletével meghatározott koncentrációs állandó $/a/$ érték összehasonlítva a Watson-féle egyenlet eredeti alakjából számított - a behatási idők és a koncentrációk hatványának szorzata - koncentrációs állandó

/a/ értékkel valóban állandó szám és a megengedett szóráson belül ingadozik.

A 18. számú táblázat eredményeiből kitűnik, hogy a koncentrációs kitevő értékét befolyásolta az is, hogy a kísérleteinkhez milyen tesztbaktériumot alkalmaztunk. Ezért egy-egy vizsgált dezinficiens teszt-baktériumonként kapott koncentrációs kitevő /n/ értékeiből a dezinficiensre vonatkoztatott koncentrációs kitevő átlagértéket, valamint a szórás értéket is meghatároztuk. A legalacsonyabb koncentrációs kitevő átlagértékkel a formalin rendelkezik $\bar{n} = 1,2804/$, majd növekvő sorrendben Iosan $\bar{n} = 1,411/$; nitrogenol $\bar{n} = 1,46/$; Wofastril $\bar{n} = 2,088/$; Tego 103-S $\bar{n} = 2,192/$; neomagnol $\bar{n} = 2,659/$; fenol $\bar{n} = 3,97/$; etanol $\bar{n} = 11,401/$.

A koncentrációs kitevő szórás értékeit összehasonlítva Iosan esetében a legalacsonyabb 0,044, majd neomagnol 0,081 és a legmagasabb Wofasterilnél 0,934.

A dezinficiensekre vonatkoztatott koncentrációs kitevő meghatározásának gyakorlati jelentősége az, hogy adott fertőtlenítőszer koncentráció alkalmazása esetén előre meghatározható a fertőtlenítés szükséges időtartama, de ez fordítva is érvényes. Adott időtartamhoz meghatározott töménységű dezinficiens oldat szükséges, hogy a baktericid hatás a fertőtlenítendő anyagon, a felületen érvényesüljön. Ideális esetben a koncentrációs kitevő értéke az 1-el lenne egyenlő, vagyis ekkor koncentráció és a behatási idő között egy-szerű fordított arányosság áll fenn. Olyan dezinficiensek esetében melyek nagy koncentrációs kitevővel rendelkeznek a dezinficiens koncentrációjának kis változása is már a fertőtlenítő hatás meg-

szűnését eredményezheti adott expozíciós időtartamon belül. A gyakorlati alkalmazási területtől függően hol a kis, hol a nagy koncentrációs kitevő értékkel rendelkező dezinficiens alkalmazása az előnyösebb. A gyógyszer- valamint az élelmiszeriparban, ahol konzerválószerként is alkalmaznak egyes fertőtlenítőszereket előnyösebb a nagy koncentrációs kitevővel rendelkező dezinficiens alkalmazása. Ellenőrző stabilitási vizsgálatoknál a bakteriosztatikus hatás megszüntetésére ugyanis ilyenkor elegendő a higitásos inaktiválás, míg alacsony koncentrációs kitevőjű szerek esetében a kémiai inaktiválás szükséges.

A XII. számú ábra alapján kis koncentrációs kitevőjű értékkel a formalin, Iosan, nitrogenol rendelkezik. Közepes koncentrációs kitevő értéket a Wofasteril, Tego 103-S és a neomagnolnál találunk, míg fenol és etanol nagy koncentrációs kitevőjű dezinficiens. Vizsgálataink eredményei alapján megállapítható, hogy a koncentrációs kitevő értékét a kísérletben alkalmazott teszt-baktérium is befolyásolta. A 18. számú táblázatban összefoglalt eredmények alapján egyetlen teszt-baktériumot kiválasztani, mely minden vizsgált dezinficiens esetében az átlag eredménnyel azonos eredményt adott volna nem lehetett. Megállapítható, hogy minősítő vizsgálatok esetében a 7. számú pontban felsorolt teszt-baktériumokkal szükségesnek tartjuk a vizsgálat elvégzését és az így kapott eredmények átlaga az, amely a gyakorlat számára már hasznosítható eredményt ad.

11.3. Hőmérsékleti koefficiens vizsgálatok eredményeinek értékelése

Az utóbbi években számos kutató rámutatott arra, hogy a dezinficiensek antibakteriális hatásosságának vizsgálatakor kapott ellentmondó eredmények egyik oka a különböző hőmérsékleten végzett vizsgálat. Munkánkban tehát a hőmérséklet és a baktericid hatás közötti összefüggéseket kívántuk meghatározni, vagyis a dezinficiensek alkalmazásakor a hőmérséklet megváltozásával egyidőben a baktériumok pusztulási kinetikáját vizsgáltuk. A hőmérsékleti koefficiens értékek meghatározása során elvégzett vizsgálatok eredményeiből is megállapítható, hogy a kemotermikus hatásnak kitett teszt-baktériumok populációinak pusztulása a kémiai folyamatokra érvényes monomolekuláris reakciók lefolyására hasonlít. A XIII., XIV., XV., XVI., XVII., XVIII., XIX. és XX. számú ábrákon az egyes hőmérsékleteken kapott átlagos behatási időket ábrázoltuk. Az így kapott exponenciális összefüggés azt jelenti, hogy a hőmérséklet egyenlő arányu emelkedése az eredményes behatási idő egyenlő arányu csökkenésével jár. Az adatokból meghatároztuk az egyenes vonalú összefüggést mutató regressziós egyenesek egyenleteit és azokat ábrázoltuk is. A XIII., XIV., XV., XVI., XVII., XVIII., XIX. és XX. számú ábrákon ábrázolt grafikonokról, valamint a 19. számú táblázatban összefoglalt adatokból egyértelműen kitűnik, hogy egy-egy dezinficiens vizsgálatakor a teszt-baktériumoktól függően kisebb-nagyobb eltérés mutatkozik a hőmérsékleti koefficiens értékeknél.

A vizsgált dezinficiensek különböző teszt-baktériumokkal meghatározott hőmérsékleti koeficiens értékeiből a hőmérsékleti koeficiens átlagértékeket számítottuk ki dezinficiensekre vonatkoztatva. A 19. számú táblázatban valamint a XXI. számú ábrán összefoglalt eredmények alapján megállapítható, hogy a formalin $/\bar{Q} = 1,86/$; Iosan $/\bar{Q} = 1,95/$; neomagnol $/\bar{Q} = 2,02/$; Wofasteril $/\bar{Q} = 2,31/$; nitrogenerol $/\bar{Q} = 2,48/$; fenol $/\bar{Q} = 4,47/$; Tego 103-S $/\bar{Q} = 6,86/$ és az etanol $/\bar{Q} = 27,46/$ hőmérsékleti koeficiens átlagértékkel rendelkezik.

A hőmérsékleti koeficiens szórás értéke neomagnol esetében volt a legalacsonyabb $/0,056/$ és etanol esetében a legmagasabb $/4,067/$. Ezek a 10°C hőmérsékletváltozásra vonatkoztatott hőmérsékleti koeficiensek jelentik azt a gyakorlat számára is extrapolálható értéket, mely megadja, hogy egy adott fertőtlenítőszer oldat hőmérsékletének 10°C -al történő változtatásakor átlagosan hányszorosára nő, illetve csökken a mikroorganizmusok pusztulási kinetikája. Az eredményekből megállapítható, hogy a formalinnak a legkisebb a hőmérsékleti koeficiens értéke, tehát a hőmérséklet változása a baktériumölő hatást kismértékben befolyásolja. A Iosan esetében kapott 1,95 hőmérsékleti koeficiens érték szintén alacsony, de jódtartalmu dezinficiensek esetében az az érték csak bizonyos hőmérsékleti határok között érvényes, mert a hőmérséklet növelésével a jódtartalom a fertőtlenítőszer oldatból fokozott mértékben szublimál és ennek függvényében az antibakteriális hatás csökken illetve megszűnik.

A 19. számú táblázatban közölt, valamint az előbbieken részletezett grafikonokon ábrázolt eredmények alapján is megállapítható, hogy a hőmérsékleti koefficiens értéke egy-egy vizsgált dezinficiens esetében is kisebb-nagyobb eltérést mutat attól függően, hogy milyen teszt-baktériumot alkalmaztunk a vizsgálathoz. Az eredmények alapján egyetlen teszt-baktériumot kiválasztani nem lehetett, amely minden fertőtlenítőszerrel elvégzett vizsgálat esetében az átlag-eredménnyel azonos eredményt mutatott volna. Ezért minden esetben szükségesnek tartjuk a 7. pontban felsorolt teszt-baktériumokkal elvégezni a vizsgálatot, és az így kapott eredmények átlaga az, mely a gyakorlatban már alkalmazható.

A hőmérséklet emelkedésével növekvő antibakteriális hatás azzal magyarázható, hogy részben a dezinficiens molekulák oldékonysága fokozódik, részben a baktériumok sejtfalának és citoplazmatikus membránjának permeabilitása nő. Így fokozódik a reakciósebesség a dezinficiens molekula és az elpusztítandó mikroorganizmus funkciók csoportjai között, mely a dezinficiens antibakteriális hatása és a vizsgálati hőmérséklet közötti összefüggést befolyásolja. A legtöbb dezinficiens csak szobahőmérsékleten vizsgálják arra hivatkozva, hogy a gyakorlatban is ezen a hőfokon alkalmazzák. Másrészről a mai napig sincs egységes standardizált módszer és teszt-baktérium. Az általunk elvégzett vizsgáló és értékelő módszer alapján ideális esetben a hőmérsékleti hányados értéke 1-el lenne egyenlő.



Összefoglalás

E disszertáció témájául a dezinficiensek antibakteriális hatásának mérésére szolgáló laboratóriumi módszerek, ezekhez alkalmazható teszt-baktériumok standardizálása, az értékelés matematikai-statisztikai módszereinek kidolgozása, valamint ezek alapján leggyakrabban használt dezinficiensek antibakteriális hatásának vizsgálatát választottam.

- 1./ A disszertáció első részében áttekintettem a dezinficiensek hatását vizsgáló laboratóriumi eljárásokat.
- 2./ Ezt követően elemeztem a fertőtlenítőszer hatását befolyásoló legfontosabb tényezőket, majd taglaltam az egyes dezinficiensek baktériumsejtekre kifejtett hatásmechanizmusát.
- 3./ A vizsgálatokhoz alkalmazott anyagok és módszerek, valamint a teszt-baktériumok kiválasztása után részleteztem saját vizsgálataim során kapott eredményeket, valamint az eredményeket értékelő matematikai-statisztikai elemzést.
- 4./ Az egyes dezinficiensek antibakteriális hatását értékelve meghatároztam az egyes teszt-baktériumok ellenállóképességét, a dezinficiens koncentráció és behatási idő függvényében.
Majd a továbbiakban meghatároztam az egyes dezinficiensek un. fehérjeérzékenységet, koncentrációs kitevő értékeit, valamint a hőmérsékleti koefficiens értékeket.

A disszertációban taglalt vizsgálatok, illetve ezek eredményeiből a gyakorlat számára számos következtetés vonható le. Ezek közül kiemelhető, hogy a területi járványügyi munkában, illetve a betegellátó intézmények gyakorlatában alkalmazásra kerülő dezinficiensek - azok fizikai, kémiai tulajdonságán kívül - specifikus bakteriológiai laboratóriumi vizsgálatokkal is ellenőrizni kell.

A fertőtlenítő hatás objektív megítélése azonban csak standardizált, egzakt módszereken alapuló vizsgálatokkal lehetséges. E vizsgálatok során kapott adatok már megfelelően extrapolálhatók a dezinficienseknek a gyakorlatban történő felhasználásához. A matematikai-statistikai módszerekkel történő adat-elemzés pedig lehetővé teszi egyes fertőtlenítőszeres hatásosságának számszerű jellemzését is.

Disszertációmban a területi járványügyi munkában, valamint a betegellátó intézményekben szükséges fertőtlenítőszeres minősítéséhez, elbírálásukhoz szükséges laboratóriumi módszerek kidolgozásával és a leggyakrabban használt dezinficiensek hatásvizsgálatának adataival szerettem volna hozzájárulni.

I r o d a l o m j e g y z é k

1. Alföldy, Z., Ivánovics, Gy., Rauss, K.: Orvosi mikrobiológia
Medicina, Budapest, 1960. 88.p.
2. Armstrong, W.Mc.D.: Surface active agents and cellular metabolism.
I. The effects of cationic detergents on the production
of acid and of carbon dioxide by bakers yeast.
Arch. Biochem., 71, 137. 1957.
3. Association of Official Agricultural Chemists. Official Methods
of Analysis of the Association of Official Agricultural
Chemists, 7 th. ed., Washington 1950. 88-92 p.
4. Ayliffe, G.A., Collins, B.J., Lowbory, E.J.L.: Cleaning and disinfection
of hospital floors.
Brit. med. J., 2, 442. 1966.
5. Bársony, I., Bató, É.: Perhangyasav /PHS/ fertőtlenítőoldat alkalmazása járóbeteg rendelésén.
Orv. Hetil., szept. 1245. 1979.
6. Bartlett, P.G., Schmidt, W.: Surfactantiodine complexes as germicides.
Appl. Microbiol., 5, 355. 1957.
7. Bassett, D.J.C.: The effect of pH on the multiplication of a pseudomonad in chlorhexidine and cetrimide.
J. clin. Path., 24, 708. 1971.
8. Baumann, E.R., Ludwig, D.D.: Free available chlorine residuals for
small nonpublic water supplies.
J.A.W.W.A., 54, 1379. 1962.
9. Bean, H.S., Das, A.: The adsorption by Escherichia coli of phenols
and their bactericidal activity.
J. Pharm. Pharmacol., 18, 1075. 1966.
10. Bean, H.S.: Types and Characteristics of Disinfectants.
J. appl. Bact., 30, 6. 1967.

11. Beck, E.G., Borneff, J., Grün, L., Gundermann, K.O., Kanz, E., Lammers, T.H., Mülhens, K., Primavesi, C.A., Schmidt, B., Schubert, R., Weinhold, E., Werner, H.-P.: Empfehlungen für die Prüfung und Bewertung der wirksamkeit chemischer Desinfektionsverfahren.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 165, 335. 1977.
12. Beckett, A.H., Robinson, A.E.: The inactivation of preservatives by nonionic surface active agents.
Soap. Perf. Cosmet., 31, 454. 1958.
13. Beckett, A.H., Patki, S.J., Robinson, A.E.: The interaction of phenolic compounds with bacteria. II. The effects of various substances on the interaction of hexylresorcinol with *Escherichia coli*.
J. Pharm. Pharmacol., 11, 367. 1959.
14. Benarde, M.A., Snow, W.B., Olivieri, V.P.: Chlorine dioxide disinfection temperature effects.
J. appl. Bact., 30, 159. 1967.
15. Benedek, P., Vanlló, S.: Víz tisztítás-szennyvíz tisztítás zsebkönyv
Műszaki Kiadó, Budapest, 1976. 377-388. p.
16. Benveniste, R., Davies, J.: Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria.
Ann. Rev. Biochem., 42, 471. 1973.
17. Berger, H., Wyss, O.: Studies on bacterial resistance to inhibition and killing by phenol.
J. Bact., 65, 103. 1953.
18. Berry, H., Bean, H.S.: The estimation of bactericidal activity from extinction time data.
J. Pharm. Pharmacol., 6, 649. 1954.
19. Bichler, J., Rothstein, A., Bichler, L.: The mechanisms of stimulation of aerobic fermentation in yeast by quaternary ammonium detergent.
Biochem. Pharmacol., 8, 289. 1961.

20. Bloomfield, S.F., Miles, G.A.: The antibacterial properties of sodium dichloroisocyanurate and sodium hypochlorite formulations.
J. appl. Bact., 46, 1. 65. 1979.
21. Borneff, J., Werner, H.P., Van de Voorde, H., Reybrouck, G.: Kritische Beurteilung der Prüfmethode für chemische Desinfektionsmittel und verfahren.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 590. 1975.
22. Böhm, R.: Methodische Fragen bei der Desinfektionsmittelprüfung an Sporen aerober Sporenbildner.
Hyg. Med., 4, 57. 1979.
23. Böhm, R., Dietz, P.: Desinfektionsmittelprüfung an Bazillensporen.
Zbl. Bakt. Hyg., T. Abt. Orig. B. 168, 525. 1979.
24. Brandrick, A.M., Newton, J.M., Henderson, G., Bryant, A.: An investigation into the interaction between Iodine and bacteria.
J. appl. Bact., 30, 484. 1967.
25. Caldwell, R.S., Nakave, H.S., Buhler, D.R.: Biochemical lesion in rat liver mitochondria induced by hexachlorophene.
Biochem. Pharmacol., 21, 2425. 1972.
26. Cammer, W., Moore, C.L.: The effect of hexachlorophene on the respiration of brain and liver mitochondria.
27. Cantor, A., Shelanski, H.A.: A capacity test for germicidal action.
Soap. Sanit. Chemicals, 27, 2. 133. 1951.
28. Carlson, S., Hässelbarth, I., Mecke, D.: Die Erfassung der desinfizierenden Wirkung geschlossener Schwimmbadwässer durch Bestimmung des Redoxpotentials.
Arch. Hyg., 152, 306. 1968.
29. Carlson, S., Hässelbrath, I., Langer, R.: Abtötung aggregierter Keime bei der Wasserdesinfektion durch Chlor.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 161, 233. 1975.

30. Carson, L.A., Favero, M.S., Bond, W.W., Petersen, N.J.: Factor affecting comparative resistance of naturally occurring and subcultured *Pseudomonas aeruginosa* to disinfectants. *Appl. Microbiol.*, 23, 863. 1972.
31. Cook, A.M.: Phenolic disinfectants.
J. Pharm. Pharmacol., 12, 19. 1960.
32. Cook, A.M., Youssef, R.T.: An improved pipette for measuring small volumes of bacterial suspensions.
J. Pharm. Pharmacol., 5, 141. 1953.
33. Cook, A.M., Roberts, T.A., Widdowson, J.P.: The classification of some violet-pigmented micrococci.
J. gen. Microbiol., 34, 185. 1964.
34. Corner, T.R., Joswik, H.L., Silvernale, J.N., Gerhardt, P.: Antimicrobial actions of hexachlorophene. Lysis and fixation of bacterial protoplasts.
J. Bact., 108, 501. 1971.
35. Craxi, M., Ferrara, M.G., Ferina, F.: Osservazione sulla resistenza di forme vegetative a cistiche di *Azotobacter* alla azione dell'alcohol.
Boll. Soc. ital. Biol. sper., 44, 1856. 1968.
36. Cremieux, A.: Les methodes d'etude in vitro des antiseptiques et desinfectants. Methods por dilution-neutralisation, evaluation et critique.
37. Dagley, S., Dawes, E.A., Morrison, G.A.: Inhibition of growth of *Aerobacter aerogenes*. The mode of action of phenols, alcohols, acetone and ethylacetate.
J. Bact., 60, 369. 1950.
38. Davies, J.E., Rownd, R.: Transmissible multiple drug resistance in *Enterobacteriaceae*.
Science, 176, 758. 1972.

39. Davis, J.G.: Chemical sterilization with special reference to iodophors.
Sanitarian, Oct. 1963.
40. Dawson, I.A., Lominski, I., Stern, H.: An electron microscope study of the action of cetyltrimethylammonium bromide /Ctab./ on *St. aureus*.
J. Path. Bact., 66, 513. 1963.
41. Dessarth, H.: Theorie et pratique de l'hypochloration des eaux.
Trib. Cebedeau, 27, 31. 1974.
42. Dick, P.R.G., Rombi, M.A.: New sterilizing compositions.
French Patent N° 2. 313, 081. 1977.
43. Dold, H., Gust, R.: On the occurrence of living bacteria in a disinfectant solution.
Arch. Hyg. Berl., 141, 321. 1957.
44. Dupré, M.: Untersuchungen zur Wirkung von Flächendesinfektionen und Flächenreinigungen..
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 568. 1975.
45. Eggensperger, H.: Desinfektionsmittel auf der Basis persäureabspaltender Verbindungen.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 168, 517. 1979.
46. Ellar, D.J., Munoz, E., Salton, M.R.J.: The effect of low concentrations of glutaraldehyde on *Micrococcus lysodeikticus* membranes.
Biochim. biophys. Acta, 225, 140. 1971.
47. Friberg, L.: Quantitative studies on the reaction of chlorine with bacteria on water disinfection.
Acta path. microbiol. scand., 38, 135. 1956.
48. Friberg, L.: Further quantitative studies on the reaction of chlorine with bacteria in water disinfection.
Acta path. microbiol. scand., 40, 67. 1957.

49. Friberg, L., Hammerstrom, E.: The action of free available chlorine on bacterial viruses.
Acta path. microbiol. scand., 38, 127. 1956.
50. Friedeman, H., Volin, E., Laumann, D.: Terminal disinfection in hospitals with quaternary ammonium compounds by use of a spray-fog technique.
Appl. Microbiol., 16/2. 223. 1968.
51. Gershenfeld, L.: Iodine.
Mod. Sanitation, 7, 26. 1955.
52. Giles, C.H., McKay, R.B.: The adsorption of cationic /basis/ dyes by fixed yeast cells.
J. Bact., 89, 390. 1965.
53. Gorman, S.P., Scott, E.M.: Transport capacity, alkaline phosphatase activity and protein content of glutaraldehyde-treated cell forms of *Escherichia coli*.
Microbios, 19, 205. 1977.
54. Gorman, S.P., Scott, E.M., Russel, A.D.: Antimicrobial activity uses and mechanism of action of glutaraldehyde.
J. appl. Bact., 48, 161. 1980.
55. Gump, W.S., Walter, G.R.: Chemical structure and antimicrobial activity of bisphenols.
J. Soc. Cosmet. Chem., 11. 307. 1960.
56. Gump, W.S., Walter, G.R.: Chemical structure and antimicrobial activity of bis-phenols. III. Broad spectrum evaluation of hexachlorophene and its isomers.
J. Soc. Cosmet. Chem., 14, 269. 1963.
57. Gump, W.S., Walter, G.R.: Chemical structure and antimicrobial activity of bis-phenols. IV. Broad spectrum evaluation of 2,2'-methylene bis /dichlorophenols/.
J. Soc. Cosmet. Chem., 15, 717. 1964.

58. Habeeb, A.F.S., Hiramoto, R.: Reaktion of protein with glutaraldehyde.
Arch. Biochem., 126, 16. 1968.
59. Hansman, D., Glasgow, H., Sturt, J., Devitt, L., Douglas, R.: Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man.
New Engl. J. Med., 284, 175. 1971.
60. Hare, R., Raik, E., Gash, S.: Efficiency of antiseptics when acting on dried organisms.
Brit. med. J., I. 496. 1963.
61. Hardy, P.M., Hughes, G.J., Rydon, H.N.: Identification of a 3-/2-piperidyl/ pyridinium derivative /anabilysine/ as a cross-linking entity in a glutaraldehyde-treated protein.
J. chem. Soc., 21, 759. 1977.
62. Haydon, D.A.: Surface behaviour of Escherichia coli. II. Interaction with phenol.
Proc. roy. Soc. B., 145, 383. 1956.
63. Heinmets, F., Taylor, W.W., Lehman, J.J.: The use of metabolites in the restoration of the viability of heat and chemically inactivated Escherichia coli.
J. Bact. 67, 5. 1954.
64. Heuzenroeder, M., Johnson, K.D.: Sterilization by chemical agents.
Aust. J. Pharm., 40, 944. 1958.
65. Hoehn, R.C.: Comparative disinfection methods.
J.A.W.W.A., 68, 302. 1976.
66. Hopwood, D.: Reactions of glutaraldehyde with nucleic acids.
Histochem. J., 7, 267. 1975.
67. Horváth, I.: Kvantitatív mikrobiológiai eljárások.
Mikrobiológiai tanulmányok, 3, 114-116. p. 1974.
68. Hughes, R.C., Thurman, P.F.: Cross-linking of bacterial cells walls with glutaraldehyde.
Biochem. J., 119. 925. 1970.

69. Hugo, W.B.: Some aspects of the action of cationic surfaceactive agents on microbial cells with special reference to their action on enzymes.
S.C.I. Monograph N^o 19, Surface-Active Agents in Microbiology; Soc. Chem. Ind., London, 1965. 67-82. p.
70. Hugo, W.B.: The mode of action of antibacterial agents.
J. appl. Bact., 30, 17. 1967.
71. Hugo, W.B., Longworth, A.R.: Some aspects of the mode of action of chlorhexidine.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 622. 1964.
72. Hugo, W.B., Longworth, A.R.: Effect of chlorhexidine-diacetate on protoplasts and spheroplasts of *Escherichia coli*, protoplasts of *Bacillus megatherium* and the Gram staining reaction of *Staphylococcus aureus*.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 751. 1964.
73. Hugo, W.B., Longworth, A.R.: Cytological aspects of the mode of action of chlorhexidine diacetate.
J. Pharm. Pharmacol., 17, 28. 1965.
74. Hugo, W.B., Longworth, A.R.: The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, citoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cells walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.
J. Pharm. Pharmacol., 18, 569. 1966.
75. Hugo, W.B., Newton, J.M.: The adsorption of iodine from solution by microorganisms and by serum.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 49. 1964.
76. Hugo, W.B., Newton, J.M.: The antibacterial activity of a complex of iodine and a non-ionic surface-active agent.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 189. 1964.

77. Hugo, W.B., Street, M.E.: The effect of phenol, 2-phenoxyethanol and cetyltrimethyl ammonium bromide on the oxidation of various substrates by *Escherichia coli*.
J. gen. Microbiol., 6, 90. 1952.
78. Hueck, H.J., Adema, D.M.M., Wiegmann, J.R.: Bacteriostatic, fungistatic and algistatic activity of fatty nitrogen compounds.
Appl. Microbiol., 14/3, 308. 1966.
79. Ingols, R.S., Wyckoff, H.A., Kethley, T.W., Hodgden, H.W., Fincher, E.L., Hildebrand, J.C., Mandel, J.E.: Bactericidal studies of chlorine.
Ind. Eng. Chem., 45, 996. 1953.
80. James, A.N.: Surface activity and the microbial cell.
S.C.I. Monograph N°19. Surface-Active Agents in Microbiology, Soc. Chem. Ind., London, 1965. 3-23.p.
81. Jaszczuk, E., Krzywicka, H.: Bacterial resistance to certain cationic surface-active agents.
Roczn. PZH, 2, 241. 1973.
82. Jeney, E., Vácz, L.: *Alkalmazott bakteriológia és elméleti alapjai*.
Medicina, Budapest, 1966. a./28-33.p. b./322-337.p.
83. Joly, B., Chanal, M., Cluzel, R.: Les methods d'étude in vitro des antiseptiques et desinfectants; Methode por filtration sur membrane, evaluation et critique.
Rev. Inst. Pasteur Lyon, 11, 445. 1978.
84. Jones, A.S.: The isolation of bacterial nucleic acids using cetavlon.
Biochim. biophys. Acta, 10, 607. 1953.
85. Joswick, H.L., Corner, T.R., Silvernale, J.N., Gerhardt, P.: Antimicrobial actions of hexachlorophene; release of cytoplasmic materials.
J. Bact., 108, 492. 1971.

86. Judis, J.: Mechanism of action of phenolic disinfectants II.
Patterns of release of radioactivity from E. coli
labeled by growth on various compounds.
J. pharm. Sci., 52, 126. 1963.
87. Juhász, É., Lelkesné, Erős M.: Felületaktív anyagok zsebkönyve.
Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1979. 15.p.
88. Karlson, P.: Biokémia
Medicina, Budapest, 1972. 296-300.p.
89. Kelsey, J.C.: Desinfectants and methods of testing.
J. med. Lab. Technol., 26, 79. 1969.
90. Kelsey, J.C., Maurer, J.U.: An improved Kelsey-Sykes test for
disinfectants.
Pharm. J., 207, 528. 1974.
91. Kendereski, I., Ilio, M.: Comparative investigation of bactericidal
power of some modern disinfectants important to the
food industry.
Hrana Ishrana, 10, 433. 1969.
92. Kestnerová, V., Volná, F.: Die bakterizide und sporozide Wirkung
der Peressigsäure.
Cs. Epidem., 15, 275. 1966.
93. King, T.C., Zimmerman, J.M.: Skin degereming practices: chaos and
confusion.
Amer. J. Surg., 109, 695. 1965.
94. Kinman, R.N., Layton, R.F.: New method for water disinfection.
J.A.W.W.A., 68, 298. 1976.
95. Klebanoff, S.J.: Iodination of bacteria: A bactericidal mechanism.
J. exp. Med., 126, 1063. 1967.
96. Klein, M., DeForest, A.: Antiviral action of germicides.
Soap. Chem. Spec., 39, 70. 1963.

97. Kliewe, H., Heicken, K., Schmidt, B., Wagener, K., Wüstenberg, J., Ostertag, H., Grün, L., Lammers, TH., Mühlens, K.: Richtlinier für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 173, 307. 1958.
98. Klingerer, B.: Experience with quantitative carrier test for the avaluation of disinfectants. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig B. 167, 514. 1978.
99. Klingerer, B., Pullen, W., Reijnders, H.F.R.: Quantitative suspension test for the evaluation of disinfectants for swimming pool water: experiences with sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. B. 170, 457. 1980.
100. Kokoropoulos, P.: Derigning post-chlorination by chemical reactor approach. J.W.C.P.F., 45, 2155. 1973.
101. Krzywicka, H.: Some remarks on the methods of testing and appraisal of disinfecting agents. Roczn. PZH, 2, 196. 1971.
102. Kuipers, J.S., Dankert, J.: Bactericidal properties of TEGO 103 S and TEGO 103 G. J. Hyg., 168. 343. 1970.
103. Lampen, J.O.: Interference by polyenic antifugal antibiotics /especially nystatin and filipin/ with specific membrane function. In: 16. Symposion of the Society of General Microbiology. Cambridge, University Press. 1966.
104. Lányi, B.: Járványügyi és klinikai bakteriológia. OKI, Budapest, 1980. 415-425.p.
105. Laurenczi, G.A., Guarneri, J.J., Endriga, R.B., Carey, J.P.: Clearence of bacteria by the lower respiratory tract. Science, 142, 1572. 1963.

106. Lawrence, C.A.: Surface Active Quaternary Ammonium Germicides.
Academic Press, New York. 1950 93.p.
107. Lawrence, C.A., Carpenter, C.M., Naylor-Fotte, A.W.C.: Iodophors as
disinfectants.
J. Amer. pharm. Ass., 46, 500. 1957.
108. Lickfeld, K.G.: Elektromikroskopische Untersuchungen über morphologische
Veränderungen in Bakterien unter dem Einfluss von Desin-
fektionsmitteln. II. Mitteilung: Die bakterizide Wirkung
von Ampholytseifen bei *Pseudomonas aeruginosa*.
Zbl. Bakt. Orig., 199, 72. 1960.
109. Lickfeld, K.G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über morpho-
logische Veränderungen in Bakterien unter dem Einfluss
von Desinfektionsmitteln. I. Mitteilung: Ampholytseifen-
wirkung bei *Ps. aeruginosa*.
Zbl. Bakt. Orig., 197, 127. 1965.
110. Lickfeld, K.G.: Vergleichende Untersuchungen über bakteriostatische
und bakterizide Wirkungen einiger chemischen Verbindungen
auf *Pseudomonas aeruginosa*, unter besonderer Berücksichti-
gung.
Arch. Hyg. /Berlin/, 152, 468. 1968.
111. Loosemore, M., Russell, A.D.: Effect of phenol on the oxygen uptake
of *Bacillus subtilis* spores.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 817. 1964.
112. Losonczy, Gy.: Iatrogen infectio.
Medicina, Budapest, 1974. 262-280.p.
113. Markarjan, M.K.: Rol organicseszkih szoedinyenyij v hlorigovanyii
vodii.
Gig. i. Sanit., 17, 12. 1952.
114. Maurice, P.: A substitute for measuring viability in the evaluation
of disinfectants.
Proc. Soc. Appl. Bact., 15, 144. 1952.

115. Mazza, D., Landolfi, M.R., Montes, Z.A.: Determination of the antibacterial activity of TEGO 51.
An. Soc. Cient. Argent., 189. /1-2/, 3. 1970.
116. McGucken, P.V., Woodside, W.: Studies on the mode of action of glutaraldehyde on *Escherichia coli*.
J. appl. Bact., 34, 419. 1973.
117. Menzel, M., Werner, H-P., Borneff, F.: Development of a new testmethoden for surface disinfection procedures. VI. Communication: The influence of testmethods on the effect of disinfectants.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 165, 78. 1977.
118. Merka, V., Sita, F., Zikes, V.: Performic and Perpropionic acids as Disinfectants in comparison with Peracetic acid.
J. Hyg. Epidem., 9, 220. 1965.
119. Merka, V., Dvorák, J.: Antifugal properties of performic and perpropionic acids.
J. Hyg. Epidem., 12, 115, 1968.
120. Merka, V., Sokol, D.: Zum Wirkungsmechanismus von Peressigsäure, Perameisensäure und Perpropionsäure.
Z. ges. Hyg., 18, 638. 1972.
121. Merka, V.: Händedesinfektion mit Perameisensäure.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 156, 441. 1972.
122. Merka, V.: Zur Geschichte der Untersuchungen über die antimikrobiellen Eigenschaften der peressigsäure.
Z. ges. Hyg., 24, 10. 779. 1978.
123. Merka, V., Görcs, L.: A perecetsav alkalmazása kémiai sterilizálásra.
Honvédervos, 4, 337. 1978.
124. Millard, S.A., Hart, M.B., Shimek, J.E.: Enzymes controlling cerebral DNA syntheses: Response to 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and hexachlorophene.
Biochim. biophys. Acta, 308, 230. 1973.

125. Monsan, P., Puzo, G., Mazarguil, H.: Étude du mécanisme d'établissement des liaisons glutaraldéhyde protéines.
Biochimie, 57, 1281. 1975.
126. Morton, H.E.: Relationship of concentration and germicidal efficiency of ethylalcohol.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 53, 191. 1950.
127. Moyed, H.F.: Biochemical mechanisms of drug resistance.
Ann. Rev. Microbiol., 18, 347. 1964.
128. Munton, T.J., Russell, A.D.: Aspects of the action of glutaraldehyde on *Escherichia coli*.
J. appl. Bact. 33, 410. 1970.
129. Munton, T.J., Russell, A.D.: Effects of glutaraldehyde on protoplasts of *Bacillus megatherium*.
J. gen. Microbiol., 63, 367. 1970.
130. Munton, T.J., Russell, A.D.: Effects of glutaraldehyde on the outer layers of *Escherichia coli*.
J. appl. Bact., 35, 193. 1972.
131. Munton, T.J., Russell, A.D.: Effect of glutaraldehyde on cell viability, triphenyl tetrazolium reduction, oxygen uptake and β -galactosidase activity in *Escherichia coli*.
Appl. Microbiol., 26, 508. 1973.
132. Munton, T.J., Russell, A.D.: Interaction of glutaraldehyde with spheroplasts of *Escherichia coli*.
J. appl. Bact., 36, 211. 1973.
133. Mücke, H., Sprössig, M.: Über die antimikrobielle Wirkung der Peressigsäure.
Pharmazie, 22, 444. 1967.
134. Mücke, H.: Untersuchungen über Einflüsse auf die Zersetzung von verdünnter Peressigsäure.
Pharmazie, 32, 613. 1977.

135. Mücke, H.: Eigenschaften und Praxis der Anwendung der Peressigsäure in der Medizin.
Z. ärztl. Fortbild., 73, 807. 1979.
136. Myers, G.E., Logan, J.K., Mitchell, V.J.: Microbiological problems in oral hygiene. Part II.
Canad. J. pharm. Sci., 95, 39. 1962.
137. Norman, A.G.: Action of hexachlorophene on plant roots.
Antibiot. Chemother., 10, 675. 1960.
138. Nösler, H.: Über synergistische Wirkungssteigerungen bei Desinfektionsmitteln.
Gesundh. wesen. Desinfektion, 60, 33. 1968.
139. Ortenzio, L.F., Friedl, J.L., Stuart, L.S.: Variations in resistance in *S. typhosa* and *S. aureus* when maintained as specified according to the Official A.O.A.C. phenol coefficient method.
J. Assoc. Off. Agric. Chem., 36, 480. 1949.
140. Pavles, M.: The disinfectant effect of some preparations in tuberculosis contaminated environment.
Cs. Epidem. 16. /4/, 228. 1967.
141. Pechó, Z.: A baktériumok hőrezisztenciájának néhány kérdése.
Doktori értekezés, Budapest, 1974. 18.p.
142. Pechó, Z., Erdős, Gy.: Tájékoztató a fertőtlenítőszerekről és a Fertőtlenítésről. /A járványügyi gyakorlatban alkalmazható fertőtlenítőszerek és fertőtlenítő eljárások./
Budapest, 1977. 5.p.
143. Pechó, Z., Milassin, M.: Az Incozan-W gyakorlati dezinficiáló hatásának vizsgálata.
Egészségtudomány, 24, 3. 281. 1980.

144. Poli, G., Micheletti, R., Ponti, W., Cantoni, C.: Virucidal activity of some Disinfectants Containing Amphoteric, cationic and cationogenic surface active compound /TEGO/.
Arch. Lebensmitt. Hyg., 29, 92. 1978.
145. Popp, L.: Bakteriologische Studien über die Chlorwirkung bei der Wasserentkeimung.
G.W.F., 95, 101. 1954.
146. Price, P.B.: Reevaluation of ethyl alcohol as a germicide.
Arch. Surg., 60, 492. 1950.
147. Puhac, I., Hrgovic, N.: Comparative laboratory tests of the bactericidal properties of Tego surfactants some other disinfectants.
Technol. Meso., 10, 224. 1969.
148. Pulvertaft, R.J.V., Lumb, G.D.: Bacterial lysis and antiseptics.
J. Hyg., 46, 62. 1948.
149. Razin, S., Argman, M.: Lysis of mycoplasma, bacterial protoplasts, spheroplasts and L-forms by various agents.
J. gen. Microbiol., 30, 155. 1963.
150. Reddish, G.F.: Determining the germicidal efficiency of disinfectants.
Am. J. Public Health, 16, 283. 1926.
151. Reddish, G.F.: Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and chemical and physical Sterilization.
Leo-Feibiger, Philadelphia, 1957. a./29.p. b./104-129.p. c./336.p. d./651-749.p.
152. Reller, L.B., Stratton, C.W.: Serum dilution test for bactericidal activity II.
J. infect. Dis., 136, 2. 196. 1977.
153. Reybrouck, G.: A theoretical approach of disinfectant testing.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 342. 1975.

154. Reybrouck, G.: Vergleichende Untersuchungen von vier nationalen Methoden zur Wertbestimmung von Desinfektionsmitteln.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 392. 1975.
155. Reybrouck, G., Van de Woorde, H.: Aussagekraft der Ergebnisse von vier nationalen Methoden zur Wertbestimmung von Desinfektionsmitteln.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 541. 1975.
156. Reybrouck, G.: Factors influencing the assessment of the pseudomonocidal activity of disinfectants by a quantitative suspension test. I. II.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 165, 102. 1977.
157. Reybrouck, G., Werner, H.-P.: Ausarbeitung eines neuen quantitativen in vitro Tests für die bakteriologische Prüfung chemischer Desinfektionsmittel.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 165, 126. 1977.
158. Reybrouck, G., Borneff, J., Van de Voorde, H., Werner, H.-P.: A collaborative study on a new quantitative suspension test, the in vitro test, for the evaluation of the bactericidal activity of chemical disinfectants.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 168, 463. 1979.
159. Reybrouck, G.: A comparison of the quantitative suspension tests for the assessment of disinfectants.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 170, 449. 1980.
160. Rhaese, H.J., Freese E.: Chemical analysis of DNA abberations.
Biochim. biophys. Acta /Amst./, 155, 476. 1968.
161. Ruehle, G.L.A., Brewer, C.M.: United States Food and Drug Administration Methods of Testing Antiseptics and Disinfectants.
V.S.D.A. Circular, 198, 1931.
162. Russell, A.D., Ahonkhai, I., Rogers, D.T.: Microbiological applications of the inactivation of antibiotics and other antimicrobial agents.
J. appl. Bact., 46, 207. 1979.

163. Sainclivier, M., Kerherve, L.: Activity of ampholytic disinfectant TEGO 51 and 51 B.
Sci. Aliment., 18 /2/, 60. 1972.
164. Salton, M.R.J.: The adsorption of cetyltrimethylammonium bromide by bacteria, its action in releasing cellular constituents and its bacterial effects.
J. gen. Microbiol., 5, 391. 1951.
165. Salton, M.R.J., Horne, R.W., Coslett, V.E.: Electron microscopy of bacteria treated with cethyltrimethylammonium bromide.
J. gen. Microbiol., 5, 405. 1951.
166. Salton, M.R.J.: The relationship between the nature of the cell wall and the gram-stain.
J. gen. Microbiol., 30, 223, 1963.
167. Saunders, L., Fleming, R.: Matematics and Statistics.
The Pharmaceutical Press, London, 1957. 185-188.p.
168. Schönborn, C., Ludewig, R.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen antimykotischer Wirksamkeit von Wasserstoffperoxid und Pilz-Katalaseaktivität.
Mykosen, 11, 72. 1968.
169. Schraff, T.G., Maupin, W.C.: Correlation of the metabolic effects of benzalkonium chloride with its membrane effects in yeast.
Biochem. Pharmacol., 5, 79. 1960.
170. Schwuger, M.J., Kurzendörfer, C.P.: Physikalisch-chemische Grundlagen der Reinigung harter Oberflächen.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 168, 55. 1979.
171. Simon, E.W.: Dinitrocresol, cyanide and the Pasteur effect in yeast.
J. exp. Bot., 4, 393. 1953.
172. Simon, E.W.: The action of nitrophenols in respiration and glucose assimilation in yeast.
J. exp. Bot., 4, 377. 1953.

173. Simon, E.W.: Mechanisms of dinitrophenol toxicity.
Biol. Rev., 28, 453. 1953.
174. Sita, F., Merka, V.: Disinfectant effect of chloroperacetic acids .
J. Hyg. Epidem., 12, 370. 1968.
175. Sletten, O.: Halogens and their role in disinfection.
J.A.W.W.A., 66, 690. 1974.
176. Smith, C.R., Nishehara, H., Golden, F., Hoyt, A., Guss, C.O., Kloetzel, M.C.
The bactericidal effect of surface-active agents on
tubercle bacilli.
Publ. Hlt. Rept., 48, 1588. 1950.
177. Soerensen, B., Correa, H.S., Neto, L.Z.: Use of TEGO 51 in meat
products of the food industry. Toxicity and antibacterial
action.
Biologico, 35, 3. 1969.
178. Spaulding, E.H.: Alcohol as surgical disinfectant.
Assoc. Oper. Rm. Nurses, 2, 67. 1964.
179. Spicher, G., Peters, J.: Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln an
Oberflächen in Modellversuchen. II.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B. 170, 431. 1980.
180. Sprössig, M., Mücke, H., Tigner, P.C.H.: Über die antimikrobielle
Wirkung der Peressigsäure 3 Mitt. Untersuchungen zur
bakteriziden und sporoziden Wirkung.
Pharmazie, 22, 517. 1967.
181. Sprössig, M., Mücke, H., Hottenrott, G.: Problem desinfection und
Desinfectionsprobleme mit Peressigsäure.
Dtsch. Gesundh.-Wes., 34, 33. 1979.
182. Stratton, C.W., Reller, L.R.: Serum dilutaion test for bactericidal
activity. I. Selection of a physiologic diluent.
J. Infect. Dis., 136, 2. 187. 1977.

183. Stern, N.J., Smoot, L.A., Pierson, M.D.: Inhibition of *Staphylococcus aureus* growth by combination of butylated hydroxyanisole, sodium chloride, and pH.
J. Food. Sci., 44, 710. 1979.
184. Suter, C.M., Schuetz, R.O.: Synthesis and properties of some alkyl iodophenols.
J. Org. Chem., 16, 1117. 1951.
185. Sykes, G.: Disinfection and Sterilization.
J.B. Lippincott, Philadelphia, 1965. 377-378.p.
186. Sykes, G.: Disinfection-How, Why, When, Where?
J. appl. Bact., 30, 1. 1967.
187. Szita, J.: Hazai dezinficiensek /quaterner ammonium vegyületek/ baktericid hatásának vizsgálata.
Orv. Hetil., 94, 1130. 1953.
188. Szita, J.: A fertőtlenítés kémiai módszerei.
Losonczy Gy.: Iatrogén Infectiok, Medicina, Budapest, 1974. 261-268.p.
189. Szita, J., Barsy, Gy.: A hőmérséklet és a koncentráció változásának befolyása a formalin baktericid, illetőleg sporocid hatására.
Egészségtudomány, 3, 141. 1959.
190. Taylor, G.F., Prindle, R.F.: Surface disinfectant and space deodorant aerosol spray composition.
U.S. Patent, 3, 287, 214. 1966.
191. Thomas, S., Russell, A.D.: Temperature-induced changes in the sporacidal activity and chemical properties of glutaraldehyde.
Appl. Microbiol., 28, 331. 1974.

192. Thomas, S.: Effect of high concentrations of glutaraldehyde upon bacterial spores.
Microbiol. Lett., 4, 199. 1977.
193. Ticháček, B.: Die Methode zur Feststellung der Desinfektionswirkung bei sehr kurzen Einwirkungszeiten.
Cs. Epidem., 13, 175. 1964.
194. Tilley, F.W.: The influence of changes in concentration and temperature on the bactericidal activity of formaldehyde in aqueous solutions.
J. Bact., 50, 469. 1945.
195. Vácz, L., Szita, J., Cielešzky, V.: The role of lipids in induced chloramphenicol resistance of bacteria.
Acta Microbiol. Hung., 4, 437. 1957.
196. Vácz, L., Farkas, L.: Association between lipid metabolism and antibiotic sensitivity.
Acta Microbiol. Hung., 2, 205. 1961.
197. Varga, J.: Néhány fertőtlenítőszer összehasonlító vizsgálata.
Magy. Állatorv. Lap., 27, 11, 627. 1972.
198. Vaskov, V.I.: Rykovodstvo po dezinfekcii, dezinszekcii i deratizacii.
Medgiz, Moszkva, 1952. 73-75.p.
199. Venkobachar, C., Iyengar, L., Rao, A.V.S.P.: Mechanism of disinfection.
Wtr. Res., 9., 119. 1975.
200. Verdon, P.E.: Efficiency tests on a series of common skin antiseptics under ward conditions.
J. clin. Path., 14, 91. 1961.
201. Volná, F.: Resistance of microorganisms to disinfection compounds.
Cs. Epidem., 28, 178. 1979.

202. Wagner, A., Fábian, A., Dobas Kovás, M., Magyar, K.: Comparative investigation of some disinfectants from the aspect of milk industry with particular respect to iodophores. Élelmiszervizsgálóati Közlemények, 17, 71. 1971.
203. Wallhäusser, K.H.: Sterilization-Desinfektion, Konservierung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978. 396-397.p.
204. Walter, C.W.: Disinfection of hands. Amer. J. Surg., 109, 691. 1965.
205. Wartusch, B., Gottardi, W.: Über die sporozide Wirkung der Dibromisocyanensäure. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 168, 533. 1979.
206. Weber, G.R.: Effect of concentration and reaction /pH/ on the germicidal activity of Chloramin-T. Publ. Hlth. Rep., 65, 503. 1950.
207. Werner, H.-P., Reybrouck, G., Werner, G.: Ein Vergleich der Ergebnisse von 4 nationalen Methoden zur Wertbestimmung von Desinfektionsmitteln in 2 Laboratorien. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 160, 368. 1975.
208. Weuffen, W.: Handbuch der Desinfektion und Sterilisation. Band I. Veb. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1972. a./15-26.p. b./123.p. c./135.p. d./177-178.p. e./220.p. f./259.p.
209. White, G.C.: Desinfection: the last line of defense for potable water. J.A.W.W.A., 67, 410. 1975.
210. Wigert, H., Schwotzer, H., Feuerpfeil, I.: Zur Resistenzentwicklung von Staphylokokken gegen Desinfektionsmittel. Z. ges. Hyg., 25, 5. 401. 1979.

211. Wille, B.: Possibility of the development of resistance to disinfectants in microorganisms.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 162, 217. 1976.
212. Wiseman, D.: The effect of chlorhexidine on the permeability and succinoxidase activity of *Micrococcus lysodeikticus*.
J. Pharm. Pharmacol., 16, 565. 1964.
213. Zähler, H.: Wirkungsmechanismen antimikrobieller Wirkstoffe.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B. 168, 73. 1979.
214. Zapf, K.: Über den Wirkungsmechanismus synthetischer Detergentien auf die Morphologie und Zytologie der Bakterien.
Habilitationsschrift. Med. Fach. der Humboldt-Universität, Berlin, 1960.

