

## مکانیسم عمل و کاربرد ویروسیدها در کنترل عفونت‌های ویروسی وابسته به اقدامات بهداشتی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۰۳ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۸/۰۵ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۱/۱۴

ویروس‌ها از عوامل مهم بیماری‌های حاد و مزمن در انسان‌ها هستند. صرف‌نظر از کثرت ایجاد عفونت در جوامع، بیشتر انواع ویروس‌ها پاتوژن‌های مهم بیمارستانی هستند. عفونت‌های وابسته به اقدامات بهداشتی یک منبع مهم در ابتلا و مرگ و میر بیماران می‌باشند. ضدعفونی یک راه اصلی در کاهش یا قطع انتقال ویروس‌ها از راه سطوح محیطی، ابزار و دست‌ها می‌باشد که به ترتیب با ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی و آنتی‌سپتیک‌ها انجام می‌پذیرد. در این مقاله مروری درباره عوامل شیمیایی با خواص ویروسیدی، مکانیسم‌های عمل و کاربردشان در کنترل عفونت‌های ویروسی وابسته به اقدامات بهداشتی بحث شده است. علاوه بر این نظر اجمالی در سلسله مراتب ویروس‌ها در چالش با ضدعفونی‌کننده‌ها، عوامل موثر در غیرفعال‌سازی ویروسی به عبارتی ویروس‌های هدف، پایداری و مدت زمان بقا ویروس‌ها در سطوح محیطی و دست‌ها بحث شد. همچنین ضدعفونی سطوح، چالش‌ها در غیرفعال‌سازی پاتوژن‌های ویروسی نوپدید، مقاومت‌های ویروسی به ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی توضیح داده شد. سپس، خواص آنتی‌سپتیک‌ها شرح داده شد و آنتی‌سپتیک‌های منتخب با خواص ویروسیدی گسترده معرفی شدند، زیرا دست‌ها یک نقش مهمی در گسترش بسیاری از بیماری‌های ویروسی بازی می‌کنند و بهداشت مناسب و منظم دست‌ها برای آلودگی‌های اساسی است و می‌تواند زنجیره گسترش ویروسی را قطع نماید. در این مقاله روش‌های اخیر آزمایشگاهی، روش‌های استاندارد از چندین کشور و نوع ویروس‌ها در این روش‌ها برای ارزیابی فعالیت ویروسیدی را مقایسه کردیم. در پایان، بهتر است بدانیم: هر ضدعفونی‌کننده، ویروسید نیست مگر اینکه با روش‌های آزمایشگاهی به تایید برسد.

**کلمات کلیدی:** غیرفعال‌سازی ویروسی، ضدعفونی، عفونت وابسته به اقدامات بهداشتی، عفونت بیمارستانی، آنتی‌سپتیک، ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی.

بابک شهباز

مهدی نوروزی  
حمیده طباطبایی\*

گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، گروه ویروس‌شناسی،  
دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۰۵۹۵  
E-mail: tahamideh@yahoo.com

### مقدمه

ویروسی هم می‌تواند بار سنگینی بر اقتصاد و سیستم‌های مراقبت بهداشتی وارد نماید<sup>۱</sup> و فاکتور مستعدکننده مهمی برای عفونت‌های ثانویه وخیم‌تر و شاید کشنده باکتریایی باشند.<sup>۲</sup> عفونت‌های ویروسی مسبب ۶۰٪ عفونت‌های انسانی هستند که در بیشتر موارد توسط ویروس‌های تنفسی و روده‌ای ایجاد می‌گردند.<sup>۳</sup> حدود ۵٪ عفونت‌های بیمارستانی و ۳۰٪ عفونت‌های بخش‌های کودکان به علت تماس با ویروس‌ها است.<sup>۱</sup> سالانه در جهان ۱/۷ میلیون مرگ از بیماری‌های اسهالی و ۱/۵ میلیون مرگ از عفونت‌های تنفسی گزارش

ویروس‌ها از عوامل مهم بیماری‌های حاد و مزمن در انسان‌ها و پاتوژن‌های شایع در محیط بیمارستانی (Nosocomial) و در سایر شرایط مراقبت‌های بهداشتی مانند کلینیک‌ها، منازل و همچنین در مکان‌هایی با ازدحام جمعیت و عدم رعایت بهداشت از جمله مدارس، مهدکودک‌ها هستند.<sup>۱-۳</sup> بیشتر عفونت‌های ویروسی تحت بالینی (Subclinical) و بدون علامت هستند اما بیماری‌های خفیف

مانند ویروس پولیو<sup>۱</sup>، کوکساکسی B1، ویروس اکو ۶. با توجه به محدودیت شناسایی انواع ویروس‌ها و میکروبیوسیدها در آن زمان، اما این تقسیم‌بندی تا امروز معتبر باقی مانده است، اما در یک خانواده ویروسی هم تفاوت‌هایی در برخورد با ویروسیدها از خود نشان می‌دهند.<sup>۱۳</sup>

ویروس‌ها از نظر حساسیت به ویروسیدها تفاوت‌هایی دارند و ویروس‌های پوشش‌دار به علت طبیعت لیپیدی پوشش نسبت به ویروس‌های بدون پوشش حساسیت بیشتری به عبارتی مقاومت کمتری از خود در مقابل ویروسیدها نشان می‌دهند، اما داده‌های کمی در مورد تداخل اختصاصی ویروسیدها با ویروس‌های پوشش‌دار موجود است و پذیرفته شده است که لیز یا تخریب این پوشش لیپیدی که حاوی رستپورهای اتصالی ویروس به میزبان است به طور موثری و با سهولت بیشتری در غیرفعال‌شدن این ویروس‌ها در مقابل ویروس‌های بدون پوشش دخالت دارد، از این رو در ویروس‌های بدون پوشش مشاهده شده که ویروس‌های بزرگتر نسبت به ویروس‌های کوچکتر با سهولت بیشتری غیرفعال می‌گردند (جدول ۲) و این تفاوت نیز به ساختار کلی این ویروس‌ها بر می‌گردد.<sup>۱۰، ۱۴</sup>

۲- سطوح (Surfaces): سطوح معمولاً به دو دسته جاندار (Animate) مانند سطوح دست‌های انسان و بی‌جان (Inanimate) تقسیم می‌گردند. سطوح بی‌جان به دو دسته خلل‌دار (Porous) مانند کاغذ، موکت و بدون خلل‌دار (Nonporous) مانند سرامیک، شیشه تقسیم می‌شوند.<sup>۱۰</sup> بقای ویروس‌ها روی سطوح (جدول ۳) به فاکتورهای درون‌زاد (Intrinsic) شامل ویژگی‌های سطح (نوع سطح، رطوبت موجود)، ویژگی‌های ویروس (خانواده، سوش، تیتراژ، همراه کننده ویروس و حالت ویروس‌های به‌هم چسبیده) و فاکتورهای برون‌زاد (Extrinsic) شامل دما و رطوبت محیط، بستگی دارد. در سطوح آزمایشگاهی و بیمارستانی و حالت‌های مشابه که تحت تاثیر تغییرات PH و تابش UV طبیعی کمی هستند سبب شده که این متغیرها نیز اثر کمی بر روی بقا ویروس در اینگونه محیط‌ها داشته باشند.<sup>۱۹</sup>

مشاهده شده استروویروس‌ها و آدنوویروس ۴۰ به ترتیب بیش از ۹۰ و ۳۰ روز بر روی سطح کاغذ (خلل‌دار) و ۶۰ و ۱۵ روز بر روی سطح آلومینیومی (بدون خلل)، بقا دارند.<sup>۲۰</sup> تیتراژی ویروس روی سطوح می‌تواند بقا ویروس را طولانی‌تر نماید به طوری که یک

می‌گردد.<sup>۸</sup> شرایط غیربهداشتی، میزبان حساس، ازدحام جمعیتی و شغلی، دوز پایین عفونی ویروس‌ها و از طرف دیگر دفع ویروس‌ها پیش از بروز علائم تا چندین روز پس از بهبودی از عفونت و حتی در موارد عفونت‌های مزمن تا ماه‌ها و سال‌ها، از فاکتورهای عمده در گسترش عفونت‌های ویروسی هستند.<sup>۹</sup>

راه‌های کنترل گسترش بیماری‌های ویروسی شامل واکسیناسیون، غربالگری خون و بافت‌ها، استفاده از وسایل حایل (Barrier) مانند کاندوم، ماسک و دستکش، ... و استفاده از داروهای ضدویروسی است که در حال حاضر هر کدام از این روش‌ها با محدودیت‌هایی روبه‌رو هستند، از جمله عدم پوشش واکسیناسیون برای تمام ویروس‌ها، پاسخ‌های متفاوت ایمنی افراد به واکسیناسیون، گستره محدود داروهای ضدویروسی، مقاومت ویروس‌ها به داروها و از طرف دیگر جداسازی مناسب بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروسی اغلب سخت و یا غیرعملی است، با این حال بار سنگین کنترل انتقال و گسترش عفونت‌های ویروسی از طریق سطوح محیطی، ابزارآلات پزشکی یا دست‌های آلوده بر دوش ویروسیدها که شامل ضدعفونی کننده‌های شیمیایی (Chemical disinfectant) و آنتی‌سپتیک‌ها (Antiseptics) می‌باشند،<sup>۱۱</sup> که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

عوامل موثر بر غیرفعال‌سازی (Inactivation) شیمیایی ویروس‌ها:

۱- ویروس هدف: جایگاه‌های هدف در ساختمان ویروس برای ویروسیدها به ترتیب شامل: ۱- پوشش لیپیدی (انولوپ) ۲- رستپورهای ویروسی ۳- کپسید ۴- ژنوم ۵- پروتئین‌های عملکردی موجود درون کپسید می‌باشند که در مقایسه با سایر عوامل میکروبی به علت سادگی ساختمان ویروس‌ها و عدم تکثیرشان و غیرفعال بودنشان در محیط از جایگاه‌های هدف کمتری برخوردارند (جدول ۱).

Kelin & DeForest در ابتدای دهه ۱۹۶۰ ویروس‌ها را با توجه به حساسیتشان به میکروبیوسیدها (الکل از جمله متانل، اتانل، پروپانل و بوتانل) به سه گروه تقسیم کردند: ۱- ویروس‌های انولوپ‌دار (لیپوفیلیک) که بیشترین حساسیت را دارند مانند هرپس سیمپلکس ۱، آفلوانزا، واکسینیا. ۲- ویروس‌های بدون انولوپ بزرگ (لیپوفیلیک جزئی) با حساسیت متوسط مانند آدنوویروس ۲ و ۳. ۷- ویروس‌های بدون انولوپ کوچک (هیدروفیلیک) که کمترین حساسیت را دارند

جدول ۱: سلسله مراتب (Hierarchy) موقعیت ویروس‌ها نسبت به سایر میکروب‌ها را از دیدگاه حساسیت (کمترین حساسیت در بالای جدول و بیشترین حساسیت در پایین جدول) به ضد عفونی‌کننده‌ها را نشان می‌دهد.<sup>۱۵-۱۷</sup>

گروه	مثال
پریون‌ها	PrPt, پروتیین عامل انسفالوپاتی‌های اسفنجی منتقل شونده، اسکراپی و ...
اندوسپورهای باکتریایی	اسپورهای گونه‌های (Species) باسیلوس یا کلسترییدیوم، ژنوباسیلوس
اوکیست‌های (Oocysts) تک‌یاخته‌ای	اوکیست‌های گونه‌های کریتوسپورییدیوم
کیست‌ها (Cysts) یا تخم‌های کرم	گونه‌های آسکاریس یا انتروبیوس
مایکوباکتری‌ها	مایکوباکتریوم تویرکلوزیس، مایکوباکتریوم چلونه، مایکوباکتریوم ترا
ویروس‌های کوچک غیرپوشش‌دار (بدون انولوپ)	پولیوویروس، پاروویروس‌ها، پاپیلوماویروس، نوروویروس
کیست‌های تک‌یاخته‌ای	گونه‌های ژیا ردیا یا آکانتاموبا
اسپورهای قارچی	اسپورهای گونه‌های اسپرژیلوس یا کاندیدا، پنی‌سیلیوم
باکتری‌های گرم منفی	گونه‌های سودوموناس یا اش‌ریشیا
قارچ‌ها و جلبک‌های بدون اسپور (Vegetative)	گونه‌های تریکوفایتون، کاندیدا، اسپرژیلوس
کرم‌های بزرگ (adult) و تک‌یاخته‌های بدون اسپور	گونه‌های آسکاریس، کریتوسپورییدیوم، ژیا ردیا
ویروس‌های بزرگ بدون پوشش (بدون انولوپ)	آدنوویروس‌ها، روتاویروس
باکتری‌های گرم مثبت	گونه‌های استافیلوکوک، استرپتوکوک، انتروکوک
ویروس‌های پوشش‌دار (انولوپ‌دار)	HIV، ویروس واکسینیا، ویروس هرپس، ویروس آنفلوانزا، HBV

ویروس‌ها در خارج از بدن میزبان به عبارتی در محیط، تکثیر نمی‌دارند و در نتیجه ایجاد بیوفیلم (Biofilm) ناشی از تکثیر محیطی نیز ندارند اما این امکان وجود دارد که ویروس‌ها در نتیجه تکثیر محیطی باکتری‌ها یا قارچ‌ها در بیوفیلم آنها محصور گردند که به نحوی باعث محافظت آنها از عوامل محیطی و ضد عفونی‌کننده‌ها می‌شود، اما در این شرایط گاهی برخی آنزیم‌های باکتری‌ها یا قارچ‌ها، می‌تواند برای ویروس‌ها نیز مخاطره‌آمیز باشد.<sup>۲۷، ۲۶، ۱۴</sup>

۳- ضد عفونی‌کننده‌ها (Disinfectants): دانسته‌های فعالیت اثر میکروبیوسیدها (مانند ویروس‌سیدها، باکتریوسیدها و...) بر ویروس‌ها، بر اساس یافته‌هایی است که از اثر آنها بر سایر میکروارگانیسم‌ها به دست آمده است قطعاً تمام میکروبیوسیدها اثر ویروس‌سیدال ندارند با این حال آزمایشات مواد ضد عفونی‌کننده با اثر ضد ویروسی از دهه ۱۹۶۰ آغاز شده است. در سال ۱۹۶۸ اسپالدینگ<sup>۱۷</sup> برای استریل کردن و ضد عفونی کردن اقلام (Items) در تماس با بیماران را مطرح و آنها را در ۳ دسته طبقه‌بندی کردند: الف- اقلام بحرانی (Critical items): این اقلام به علت تماس با بافت‌های استریل بدن و یا سیستم

تیتراژ<sup>۴</sup> ۱۰ ویروس پارآنفلونزا تا شش ساعت بیشتر از تیتراژ<sup>۳</sup> ۱۰ این ویروس بقا و قابلیت شناسایی دارد.<sup>۲۱</sup> همچنین ویروس‌های غیرپوشش‌دار روده‌ای مدت زمان طولانی‌تری نسبت به ویروس‌های پوشش‌دار تنفسی روی سطوح بقا دارند مانند Hepatitis A virus (HAV)، آستروویروس و روتا ویروس که تا دو ماه یا بیشتر در مقایسه با ویروس‌های تنفسی که چند ساعت تا چند روز روی سطوح بقا دارند.<sup>۱۹</sup> خانواده و سوش ویروسی از این قضیه مستثنی نیستند، به طور نمونه کرونا ویروس E۲۲۹ مابین ۱۲ ساعت و کرونا ویروس OC43 تا سه ساعت روی سطوح بقا دارند.<sup>۲۲</sup>

تاثیر تغییرات دما و رطوبت محیط بر روی بقا ویروس‌های متفاوت است، برای نمونه تغییرات دما از ۲۰°C - ۴ باعث کاهش بقا آستروویروس از هشت روز به کمتر از یک روز می‌گردد اما بر روی HAV، آدنوویروس ۴۰ و روتا ویروس p13 اثری ندارد.<sup>۲۳، ۲۰</sup> رطوبت زیاد باعث بقا طولانی‌تر ویروس‌هایی مانند انتروویروس ۷۰ و راینو ویروس می‌گردد.<sup>۲۴، ۲۲</sup> کاهش رطوبت نیز اثر منفی بر بقا ویروس‌هایی نظیر HAV، آدنوویروس ۴۰ و روتاویروس P13 می‌گذارد.<sup>۲۳</sup>

جدول ۲: سلسله مراتب (Hierarchy) حساسیت ویروس‌های پاتوژن انسانی به ضدعفونی‌کننده‌ها با توجه به اندازه آن‌ها، وقتی در شرایط مشابه آزمایش شدند، کمترین حساسیت در بالای جدول و بیشترین حساسیت در پایین جدول است. جهت مقایسه با سایر میکروارگانیسم‌ها به جدول ۱ مراجعه کنید. لازم به یادآوری است برخی مقاومت‌های سوش‌های ویروسی از برخی خانواده‌ها سبب شده که خانواده در طبقه بالاتری قرار گیرد اندازه‌ها به نانومتر است.<sup>۱۸،۱۱</sup>

نوع ساختار ویروسی	خانواده ویروسی	اندازه ویروس	مثال
ویروس‌های بدون پوشش کوچک	آستروویریده	۲۷-۳۰	آستروویروس
	کلسی‌ویریده	۳۵-۳۹	نوروویروس
	سیرکوویریده	۳۰	آنلویروس
ویروس‌های بدون پوشش بزرگ	پاروویریده	۲۱-۲۶	ویروس B19، بوکاوویروس
	پیکورناویریده	۲۸-۳۰	انتروویروس، ویروس هپاتیت A، رینوویروس
	آدنوویریده	۷۰-۹۰	آدنوویروس
	پاپیلوماویریده	۵۵	پاپیلوماویروس
	پولیوماویریده	۴۰-۴۵	SV40
ویروس‌های پوشش‌دار (انولوپ‌دار)	رتوویریده	۶۰-۸۰	روتاویروس
	آرناویریده	۱۱۰-۱۳۰	ویروس لمفوتیک کوریومننژیت
	بوزناویریده	۸۰-۱۲۵	ویروس بورنا
	بونیاویریده	۸۰-۱۲۰	ویروس هانتا، ویروس تب دره ریفت
	کروناویریده	۸۰-۲۰۰	ویروس سارس
	فیلوویریده	۷۹۰-۹۷۰×۸۰	ویروس ماربورگ، ویروس ابولا
	فلاوی‌ویریده	۴۵-۶۰	ویروس تب زرد، ویروس هپاتیت C
	هپادناویریده	۴۲-۵۰	ویروس هپاتیت B
	هرپس‌ویریده	۱۵۰-۲۰۰	سایتومگالو ویروس، ویروس واریسلا
	ارتومیکسوویریده	۸۰-۱۲۰	ویروس انفلوانزا
	پارامیکسوویریده	۱۵۰-۳۰۰	ویروس اوریون، ویروس سرخک
	پاکس‌ویریده	۲۵۰×۲۰۰×۲۰۰	ویروس پاکس کوچک، ویروس واکسینیا
رابدوویریده	۱۸۰×۷۵	ویروس هاری	
رتروویریده	۸۰-۱۰۰	ویروس نقص ایمنی	
توگاوویریده	۷۰	ویروس سرخچه	

ترشحات آلوده شوند نیاز به ضدعفونی با ضدعفونی‌کننده‌های سطح متوسط (Intermediate level) دارند در غیر این‌صورت با ضدعفونی‌کننده‌های سطح پایین (Low level) ضدعفونی می‌گردند،<sup>۳۱ و ۲۶</sup> سه سطح ضدعفونی کننده شامل:

۱- ضدعفونی کننده سطح بالا (High-level): این محلول‌ها در مدت تماس کمتر (۹۰-۲۰ دقیقه) توانایی به از بین بردن تمام میکروارگانیسم‌ها را دارند اما بر تعداد زیادی از اسپورهای باکتریایی فاقد اثرند چنانچه این محلول‌ها در همان غلظت و دما محیطی این

عروقی بایستی استریل باشند مانند ابزار جراحی، هند پیس‌ها، پروپ‌ها.<sup>۳۱ و ۳۳</sup>

ب- اقلام نیمه بحرانی (Semi critical): این اقلام در تماس با غشاهای موکوسی یا پوست آسیب دیده هستند و نیاز به ضدعفونی با ضدعفونی‌کننده‌های سطح بالا (High-level) دارند مانند آندوسکوپ‌ها.<sup>۳۱ و ۳۴</sup>

ج- اقلام غیربحرانی (Non-critical): این اقلام تماس با پوست سالم بیماران هستند مانند سطوح اتاق، که اگر به خون و یا سایر

ضد عفونی سطوح غیرزنده: شایع‌ترین پاتوژن‌های مسبب عفونت‌های وابسته به اقدامات بهداشتی (HAIs) در گزارش اخیر US CDC شامل ۷۹٪ باکتریال، ۹/۵٪ قارچی است و ۱۱/۵٪ باقیمانده مرتبط با پاتوژن‌های شایع مسبب طغیان‌ها (Outbreak) و به نسبت مقاوم به ضد عفونی هستند.

در این دسته به ترتیب اسپورهای کلستریدیوم دیفیسیل، نوروویروس، آسپرژیلوس، روتاویروس و آدنوویروس و پاتوژن‌های اختصاصی وسایل از جمله بوردتلیا سپاسیا (Cepacia) است،<sup>۵۱</sup> عفونت‌های وابسته به اقدامات بهداشتی (HAIs) به ترتیب در کشورهای اروپایی و آفریقایی ۱۴/۵-۳/۵٪ و ۱۴/۸-۲/۵٪ است و شامل عفونت‌های باکتریال بوده است.<sup>۵۲،۵۳</sup>

با توجه به قدرت بقا ویروس‌ها (جدول ۳) و عدم تکثیرشان در سطوح محیطی غیرزنده یا قرار گرفتن روی پوست سالم دست و قابلیت انتقال آنها از این سطوح، اعلام می‌دارند با توجه به نوع عفونت ویروسی بیماران، همچنین دوز پایین عفونی ویروس‌ها، بایستی ترشحات آشکار (خون، سرم، پلاسما، خلط، استفراغ، مایع آسیت، مایع مغزی-نخاعی، ادرار و مدفوع) و ترشحات غیر آشکار (با توجه به وضعیت بیمار مثل عطسه، سرفه و نشستن دست‌ها پس از دستشویی و ...) آنها را در سطوح محیطی را با ضد عفونی‌کننده‌ها ضد عفونی کرد، از طرف دیگر نیز مشخص شده که این زنجیره انتقال ویروس، محیط، میزبان توسط مواد ضد عفونی قطع گردیده است.<sup>۵۴،۵۵،۵۶،۵۷،۵۸،۵۹</sup>

سطوح بی‌جان خلل‌دار از جمله البسه، ملافه، پتو و ... آلوده را می‌توان با استفاده از آب داغ  $C \leq 71$  با دترجنت به مدت  $\leq 25$  دقیقه یا با استفاده از مواد ضد عفونی‌کننده شیمیایی، در دماهای کمتر از  $71^\circ C$  در ماشین لباسشویی، شسته و ضد عفونی کرد.<sup>۲۸</sup>

مانند استفاده از پودر دترجنت تجاری پرسیل (با مکانیسم به‌کارگیری پراستیک اسید)، که توانسته در دمای  $30^\circ C$  ویروس مدل به عبارتی ویروس پولیو تیپ ۱ را، در نمونه پارچه آلوده، علاوه بر پاک کردن پارچه از ویروس، تا بیش از ۵ لگاریتم غیرفعال نموده و از انتقال آن به پارچه‌های استریل و آب خروجی در ماشین لباسشویی جلوگیری نماید و در آزمایش سوسپانسیون کمی نیز ویروس‌های مدل (آدنوویروس تیپ ۵، ویروس پولیو تیپ ۱، پارو ویروس گاو، ویروس واکسینیا، ویروس اسهال ویروسی گاو و SV40) را مطابق

عمل را در مدت طولانی تماس (۳۲-۵ ساعت) با اقلام مورد نظر انجام دهند به علت تاثیر بر اسپورهای باکتری‌ها آنها را استریل کننده‌های شیمیایی (Chemical sterilant) نامیده می‌شوند، استثنا اسید پراستیک است که در مدت ۱۲ دقیقه عمل استریلیزاسیون را انجام می‌دهد.<sup>۳۶،۳۷،۳۸</sup> محلول‌های شیمیایی استریل‌کننده و ضد عفونی کننده سطح بالا برخی از یک نوع ماده و برخی ترکیبی از مواد می‌باشند این محلول‌ها در ایالات متحده توسط FDA تایید و اعلام شده است.<sup>۳۷</sup>

۲- محلول‌های ضد عفونی‌کننده سطح متوسط (Intermediate level): این محلول‌ها می‌توانند برای مایکوباکتریوم‌ها، اکثر باکتری‌ها و ژتاتیبو (باکتری‌های بدون اسپور)، اکثر ویروس‌ها و قارچ‌ها اثر کشندگی داشته باشند اما فاقد اثر بر اسپورباکتری‌ها هستند.<sup>۳۶،۳۷،۳۸</sup>

۳- محلول‌های ضد عفونی‌کننده سطح پایین (Low level): این محلول‌ها برای اکثر باکتری‌ها و ژتاتیبو (باکتری‌های بدون اسپور) به جز مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌های پوشش‌دار، برخی از ویروس‌های بدون پوشش و برخی قارچ‌ها اثر کشندگی دارند اما فاقد اثر بر اسپور باکتری‌ها هستند (جدول ۵).

دستورکار مدت تماس دو سطح اخیر مورد تایید EPA،  $\geq 10$  دقیقه اثر را در نظر، چندین پژوهش اثربخشی مدت تماس حداقل ۶۰-۳۰ ثانیه یا بیشتر (جهت باکتری‌های و ژتاتیبو) را به اثبات رسانده است، از این رو برای اعمال مدت تماس به‌عنوان ویروس‌سید با اقلام مورد نظر، بایستی آزمایش و از برچسب آن محصول پیروی گردد.

اگر عامل ضد عفونی کننده قبل از زمان مندرج بر لیبل، خشک شد بایستی بار دیگر افزوده گردد تا زمان مورد نظر اعمال گردد.<sup>۳۶،۳۷،۳۸،۳۹</sup>

دو سطح متوسط و پایین ضد عفونی‌کننده‌ها در ایالات متحده توسط EPA مورد تایید قرار می‌گیرد و به صورت List B (محصولات موثر بر ضد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس)، List C (محصولات موثر ضد HIV-1)، List D (محصولات موثر ضد HIV1 و HBV)، List E (محصولات موثر بر ضد مایکوباکتریوم، HIV1 و HBV)، List F (محصولات موثر بر ضد HCV) و List G (محصولات ضد نوروویروس) در دسترس هستند این محلول‌های ضد عفونی کننده نیز از یک نوع و یا ترکیبی از مواد موثر تهیه شده‌اند.<sup>۳۸</sup>

جدول ۳: بیانگر مدت زمان بقا (Survival) تعدادی از ویروس‌های آزمایش شده بر روی سطوح غیر زنده (موارد خارج پراتنز) و زنده (دست‌ها) است.<sup>۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰</sup>

مدت پایداری	ویروس
هفت روز تا سه ماه (۳۰٪ بعد از ۲۵-۲۰ دقیقه خشک شدن روی دست، قدرت بقا دارد)	آدنوویروس
۷-۹۰ روز	آستروویروس
۲-۱۲ ساعت (۲-۱ روز در مدفوع)	کروناویروس
۷۲-۹۶ ساعت (۲-۱ روز در ادرار و مدفوع)	سارس
بیش از دو هفته	کوکساکسی ویروس
هشت ساعت (بیش از ۱۰-۵ دقیقه بر روی دست‌ها بقا ندارد)	سیتومگالوویروس
هفت روز	اکوویروس
دو ساعت تا ۶۰ روز (۳۰٪ بعد از چهار ساعت خشک شدن روی دست، قدرت بقا دارد)	هپاتیت A
بیش از یک هفته	هپاتیت B
بیش از یک هفته	HIV
۴/۵ ساعت تا هفت روز	هریس سیمپلکس ۱ و ۲
۱-۲ روز (سه روز روی سطوح مرطوب)، (بیش از ۱۰-۵ دقیقه بر روی دست‌ها بقا ندارد)	آنفلوانزا
هشت ساعت تا هفت روز	نوروویروس و FCV
بیش از هفت روز	پاپیلوماویروس ۱۶
هشت روز	پاپوواویروس
چهار ساعت تا کمتر از هشت روز	پولیوویروس ۱
یک روز تا هشت هفته	پولیوویروس ۲
هفت روز یا بیشتر	ویروس هاری
بیش از یک سال	پاروویروس
تا شش ساعت	ویروس سنسشیال تنفسی
دو ساعت تا هفت روز (۷۵٪ بعد از ۲۵-۲۰ دقیقه خشک شدن روی دست، قدرت بقا دارد)	رایتوویروس
۶-۶۰ روز (۴۲٪ بعد از ۲۵-۲۰ دقیقه خشک شدن روی دست و تا بیش از چهار ساعت روی دست، قدرت بقا دارد)	روتاویروس
سه هفته تا بیش از ۲۰ هفته	واکسینیاویروس
دو تا ۱۰ ساعت (بیش از ۱۰-۵ دقیقه بر روی دست‌ها بقا ندارد)	پاراآنفلوانزا
۳۰ روز	رتوویروس

(سخت) محیطی چنانچه آلوده به خون و یا سایر ترشحات بیمار گردید ابتدا وسایل محافظتی شخصی را از جمله دستکش، عینک ایمنی، مواد جاذب از جمله دستمال کاغذی یا پارچه و... پنس (جهت وسایل برنده) را آماده می‌کنیم. برای خون و ترشحات کمتر از ۱۰ ml (Small spill)، فوراً محل را با مواد جاذب تمیز کرده، حال محل را با ضدعفونی‌کننده‌های مندرج در لیست‌های D و E، EPA (محصولات ضدعفونی‌کننده سطح متوسط با مدعا تاثیر بر مایکوباکتریوم، HBV و HIV) و یا با هیپوکلریت سدیم (بلیچ خانگی ۶/۱۵-۵/۲۵٪) یک به ۱۰۰ تازه تهیه شده (۶۱۵-۵۰۰ ppm) کلر در

استاندارد اروپا و آلمان غیر فعال نماید.<sup>۵۸</sup> همچنین در گزارشی با استفاده از Bleach (هیپوکلریت سدیم) همزمان با دترجنت در ماشین لباسشویی با دمای ۲۳-۲۰°C، توانسته‌اند کاهش حداقل ۴ لگاریتمی برای ویروس‌های آدنوویروس تیپ ۴۱، هپاتیت A و روتاویروس SA-11 در نمونه پارچه‌های آلوده ایجاد نمایند در صورتی که شستشو با آب و دترجنت کاهش ۱-۲ لگاریتمی برای این ویروس‌ها پدید می‌آورد که می‌تواند انتقال این ویروس‌ها را از طریق البسه، ملافه، پتو و ... و حتی از طریق آب خروجی از ماشین لباسشویی را مطرح نماید.<sup>۵۹</sup> سطوح غیر متخلخل

جدول ۴: از بالا به پایین مقاوم‌ترین تا حساس‌ترین میکروارگانیسم‌ها و نیاز آنها (به‌ویژه ویروس‌ها) به استریلیزاسیون یا سطوح غیرفعال‌سازی را نشان می‌دهد. فلش‌ها سطح پوشش روش‌ها را نشان می‌دهند. پروتکل‌ها جهت مقایسه در جدول گنجانده شده‌اند.<sup>۲۶،۲۷</sup>

سطح غیرفعال‌سازی	میکروارگانیسم‌ها
پردازش مجدد (reprocessing) پرویونی	پرویون‌ها (بیماری کروتز فلت جاکوب)
استریلیزاسیون*	اسپورهای باکتریایی (باسیلوس آتروفوس)
سطح بالا	کوکسیدیا (کریپتوسپوریديوم)
سطح متوسط	مایکوباکتری‌ها (مایکوباکتریوم‌های تویرکلوزیس و ترا)
سطح پایین	ویروس‌های بدون پوشش یا کوچک (ویروس‌های پولیو و کوکساکسی)
	قارچ‌ها (آسپرژیلوس، کاندیدا)
	باکتری‌های بدون اسپور گرم مثبت و منفی (استافیلوکوک اورئوس، سودوموناس آئروجنینوزا)
	ویروس‌های پوشش دار یا با اندازه متوسط (HIV، هرپس‌ها، هپاتیت B)

\* استریلیزاسیون پروسه‌ای است که تمامی فرم‌های زندگی میکروبی را تخریب و یا حذف می‌کند که به صورت فیزیکی و یا شیمیایی انجام می‌شود در سطح استریلیزاسیون هدف غیرفعال‌سازی اسپور باکتری‌ها می‌باشد در نتیجه سطوح پایین مقاومتی را نیز کاملاً غیرفعال می‌کند.<sup>۲۶،۲۷</sup> به‌علت اینکه مقاوم‌ترین ویروس، مقاومتی کمتر از اسپورهای باکتری‌ها دارد با روش‌های استریلیزاسیون، ویروس‌ها نیز تخریب و حذف می‌گردند.

EPA جهت ضدعفونی استفاده می‌کنیم. سطوح اتاق و وسایل بیماران به‌صورت روزانه یا سه بار در هفته یا وقتی که آشکارا کثیف و آلوده باشند تمیز و ضدعفونی گردد. هیچگاه از محلول‌های شیمیایی استریل‌کننده و ضدعفونی‌کننده سطح بالا به‌علت باقیمانده سمی این ترکیبات برای سطوح محیطی استفاده نگردهد.<sup>۲۶،۲۸،۳۱،۳۹</sup> گفتنی است وقتی بیماران مرخص می‌گردند اتاق بایستی تحت ضدعفونی انتهایی (Terminal or discharge room decontamination) بدون دخالت دست، با دو روش بخار یا آئروسول پراکسید هیدروژن یا تابش UV-C قرار گیرد شواهد فراوانی وجود دارد که این دو روش می‌تواند از آلودگی محیطی با پاتوژن‌های وابسته به اقدامات بهداشتی (HAIs) را کاهش دهد.<sup>۲۹،۴۰</sup> اما استفاده از سیستم بخار یا آئروسول پراکسید هیدروژن در حذف اشکال اسپوری میکروارگانیسم‌های اتاق بیماران موثرتر است.<sup>۳۴</sup>

ویروس‌هایی نظیر HAV، روتاویروس، نوروویروس و سایر ویروس‌های بدون پوشش همچنین موارد مشکوک آلودگی با ویروس‌هایی مانند لاسا و ابولا با ۵۰۰۰ ppm هیپوکلریت سدیم از سطوح ویروس‌زدایی شده‌اند.<sup>۱۲،۱۹،۵۷،۶۲</sup> سطوح آزمایشگاه‌های ویروس‌شناسی نیز بایستی با محلول یک به ۱۰ هیپوکلریت سدیم

دسترس)، ضدعفونی می‌کنیم. اما چنانچه خون و ترشحات بیش از ۱۰ ml (Large spill) باشند جهت کاهش انتقال عفونت ابتدا بر روی آن ناحیه محلول یک به ۱۰ هیپوکلریت سدیم تازه تهیه شده (۶۱۵۰-۵۰۰۰ کلر در دسترس) و یا ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی نام برده را ریخته، سپس محل را با مواد جاذب تمیز کرده و مانند حالت قبل ضدعفونی می‌کنیم.

مدت تماس مواد ضدعفونی‌کننده با خون و ترشحات بر اساس دستورالعمل می‌باشد.<sup>۲۶،۲۸،۳۱</sup> اگر خون یا ترشحات خشک شده باشد حداقل ۲۰ دقیقه با محلول ضدعفونی‌کننده در تماس باشد تا به آسانی پاک شود. هرگز از تراشیدن محل برای سرعت در پاک کردن استفاده نکنید،<sup>۳۱</sup> همچنین می‌توان از آبدهی مجدد (Rehydration) با آب به محل مورد نظر نیز استفاده کرد و سپس مراحل فوق را انجام داد.<sup>۳۰</sup> اثربخشی پاک‌کننده قلیایی علاوه بر پاک کردن، در حذف ویروس‌های مدل خشک شده روی سطوح نیز مشخص شده است.<sup>۳۳</sup> سایر لیست‌های EPA برای موارد ضدعفونی اختصاصی بر علیه ویروس‌های مشخص، در قسمت ضدعفونی‌کننده نام برده شده‌اند. چنانچه سطوح محیطی به ترشحات آشکار آلوده نباشند و یا آلودگی آشکاری نداشته باشد از ضدعفونی‌کننده‌های سطح پایین مورد تایید

و ۴ حساسیت آن را به ضدعفونی کننده‌های سطوح محیطی تخمین زد و به کار برد. در ادامه، پس از شناسایی خانواده و طبقه آن عامل ویروسی، ضدعفونی کننده‌های متناسب به کار برده می‌شود.<sup>۳۸ و ۱۸</sup>

مقاومت ویروس‌ها به ضدعفونی کننده‌ها: ویروس‌ها برخلاف باکتری‌ها در خارج از سلول میزبان فاقد متابولیسم خاصی هستند و قادر به متابولیسم کردن یا ایجاد تغییر در یک ماده شیمیایی نیستند. مقاومت آنها در مقابل ضدعفونی کننده‌ها می‌تواند به علت وجود و عدم وجود پوشش لیپیدی، اندازه ویروس، مواد همراه کننده میزبان در موقع خروج از میزبان (از جمله باقیمانده‌های سلول، سرم، خون، خلط، استفراغ، مدفوع و ...) و حالت به هم چسبیده (Clump or Aggregate) ویروس‌ها در موقع خروج از سلول‌های میزبان، باعث مقاومت ویروس‌ها در مقابل ضدعفونی کننده شیمیایی و فیزیکی می‌شود.

همچنین ویروس‌ها به علت ساختار پروتئینی خود مانند هر پروتئین دیگر در مایعات قطبی مانند آب یک شارژ وابسته به PH آن محلول در پروتئین‌های سطحی‌شان پدید می‌آید در واقع مانند هر پروتئین دارای نقطه یا PH ایزوالکتریک (IEP or PI) هستند که در آن نقطه فاقد حرکت در میدان الکتریکی می‌باشند نقطه ایزوالکتریک ویروس‌ها از ۱/۹ تا ۸/۴ و اکثراً ۳/۵ تا ۷ می‌باشد.

برخی ویروس‌ها مانند ویروس پولیو، ویروس انسفالو میوکاردیت، ویروس اکو انسانی و ویروس کوکساکسی A21 دارای دو نقطه ایزوالکتریک هستند. ویروس‌ها در زیر و بالای نقطه ایزوالکتریک به ترتیب دارای شارژ مثبت و منفی هستند.

مشاهده شده ویروس‌ها در فاضلاب‌ها و محیط‌های طبیعی اغلب به هم چسبیده می‌باشند در محیط آزمایشگاه نیز با کاهش PH محلول به زیر نقطه ایزوالکتریک ویروس حالت به هم چسبیده را پدید آورد برای ایجاد ویروس‌ها به هم چسبیده بزرگتر بایستی کاهش PH بیشتر باشد ویروس‌های مرکزی در این حالت از تماس با ضدعفونی کننده‌ها بدور می‌باشند و می‌تواند یک حالت مقاومت ویروسی در برابر مواد ضدعفونی کننده در نظر گرفته شود و ضدعفونی در این حالت آهسته‌تر نسبت به ویروس‌ها مجزا از هم پیش می‌رود و بستگی به بزرگی و کوچکی حالت به هم چسبیده دارد کینتیک اثر یک ویروسید بر ویروس از نوع درجه اول (First-order) است اما حضور ویروس‌های به هم چسبیده سبب ایجاد کینتیک غیرخطی

(۵۰۰۰ ppm) تازه تهیه شده یا محلول‌های مندرج در لیست‌های D, E و ... مورد تایید EPA ضدعفونی کرد.<sup>۳۸ و ۳۱</sup> در آزمایشگاه‌های ویروس‌شناسی کلیه معرف‌ها، محلول‌ها و موادی که در تماس با نمونه‌های بالینی یا کشت سلولی و همچنین نمونه‌های بالینی تب‌های هموراژیک ویروسی را پیش از دور ریختن ضدعفونی کردند ضدعفونی مایعات توسط محلول تازه تهیه شده یک به یک به ۱۰ هیپوکلریت سدیم (۵۰۰۰ ppm) یا سایر محلول‌های ضدعفونی کننده مندرج در لیست US EPA J (List J) یا اتوکلاو کردن انجام می‌گیرد. سایر موارد غیرمایع را نیز با اتوکلاو کردن یا سوزاندن (Incineration) ضدعفونی می‌کنند.<sup>۳۸ و ۳۱</sup> محلول‌های ضدعفونی کننده لیست J (List J) US EPA شامل محلول‌های ضدعفونی کننده شیمیایی برای ضدعفونی کردن مایعات عفونی دور ریختنی است.<sup>۳۸</sup>

عفونت‌های ویروسی نوپدید (Emerging viruses): عفونت‌های نوپدید ویروسی از جمله روتاویروس، پاپیلوما ویروس انسانی، ویروس آنفلوآنزا پرندگان، سندرم حاد شدید تنفسی (SARS)، کرونا ویروس، کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV)، HCV، HIV، HTLV و ... می‌باشند، همچنین عوامل ویروسی که به عنوان عوامل بیوتروریستی (Bioterrorist agent) احتمال به کارگیری دارند از جمله ویروس واریولا ماژور (Smallpox)، فیلوویروس‌ها [شامل تب هموراژیک ابولا (Ebola)، تب هموراژیک ماربورگ (Marburg)] و آرنای ویروس‌ها [شامل لاسا (تب لاسا) و جونین (تب هموراژیک آرژانتین)] و از این دسته می‌باشند.

حساسیت هر دو گروه نسبت به عوامل ضدعفونی کننده‌های شیمیایی و استریل کننده‌های شیمیایی موجود بررسی و حساس بوده‌اند و میزان حساسیت آنها مشابه سایر وابسته‌هایشان است.<sup>۳۶ و ۳۷</sup> در برخورد با عوامل میکروبی جدید یا نوپدید پیشنهاد شده که از ضدعفونی کننده‌هایی با مدعای مایکو باکتری‌سیدالی (Mycobactericidal claim) از لیست‌های مورد تایید EPA استفاده شود.

شناسایی این عوامل را می‌توان به تنهایی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و یا به وسیله ابزار ملکولی یا ایمونولوژیکی با یا بدون کشت سلولی انجام داد چنانچه عامل ویروسی باشد با استفاده از نتایج به دست آمده از اندازه ذره ویروسی و نوع ساختار آن و یا نتایج به دست آمده پیشین و در دسترس، ضمن بهره‌گیری از جداول ۲



## جدول ۵: سرگروه‌های ضد عفونی کننده و مکانیسم اثرشان بر ویروس‌ها

الکل‌ها	مکانیسم اثر الکل‌ها بر اساس دناچوره کردن پروتئین‌ها است این فعالیت‌ها در حضور آب خیلی سریع به وقوع می‌پیوندد زیرا الکل‌های مطلق (رقیق نشده) به‌عنوان ماده آب‌گیر (Dehydrating) کاربرد دارد و خاصیت میکروبیوسیدال کمی دارد. اتانل در غلظت ۸۰-۶۰٪ یک عامل ویروس‌سیدال قوی در غیرفعال کردن ویروس‌های پوشش‌دار (لیپوفیلیک) مانند HSV, Vaccinia, HIV, Influenza و بیشتر ویروس‌های غیر پوشش‌دار مانند HBV, Adenovirus, Enterovirus, Rhinovirus, Rotavirus و Astrovirus است اما بر HAV و Poliovirus ها اثر چشمگیری ندارد. الکل‌ها را برای ضد عفونی وسایلی مانند ترمومتر، تونومتر، کاف دستگاه فشارخون و سطح خارجی تجهیزات و دستگاه‌های پزشکی ... و سطوح محیطی کوچک به‌کار می‌برند و به‌علت اشتعال‌زایی در سطوح بزرگ استفاده نمی‌شود. ۱۰٪ اتانل ۸۰٪ و ایزوپروپیل ۷۰٪ به ترتیب در دو و ۱۰ دقیقه بر غیرفعال کردن HBV دارد که با عدم انتقال عفونت به شامپانزه‌ها تایید شده است. <sup>۴۳،۴۱</sup>
کلر و ترکیبات کلر ۲۳	مکانیسم اثر این ترکیبات بر پروتئین‌ها شامل اکسیداسیون گروه‌های سولفاهیدریل اسیدهای آمینه و همچنین تشکیل اشکال N-chloro می‌باشد. <sup>۴۴،۴۳،۳۶</sup> کلر می‌تواند با گروه‌های آمین نوکلئوتیدها واکنش دهد. <sup>۴۵،۴۴</sup> اثر کلر بر پولیوویروس تیپ ۱ شامل شکستن کپسید و قطعه قطعه کردن ژنومش می‌باشد همچنین در تماس با دی‌اکسید کلرین مشاهده شد که در دو ناحیه ۵ و ۳ UTR ژنوم ویروس پولیو، سازماندهی فضایی و سایز و موقعیتش آسیب شدیدی وارد می‌گردد. اما برخی پژوهشگران بر این باورند که تغییرات جزئی اثر کلر بر کپسید، سبب آزادسازی اسید نوکلئیک عفونی ویروس در محیط آزاد می‌گردد. به‌رحال تفاوت در نوع مکانیسم مشاهدات، مربوط به مقدار غلظت کلر استفاده شده در آزمایشات است. HAV نیز در اثر از دست دادن ۵'-UTR در موقع تماس با کلر غیرفعال می‌گردد. اثر کلر بر روتا ویروس شامل حذف لایه خارجی کپسید است. تغییر شدید مورفولوژیکی HBV ناشی از تاثیر کلر، مربوط به تغییرات مارکرهای آنتی ژن HBS و HBC می‌باشد. <sup>۱۱</sup> اما بر ناحیه E1A ژنوم آدنوویروس آسیب وارد می‌کند. ویروس در این حالت می‌تواند وارد سلول میزبان گردد اما به‌علت بیان کم E1A تکثیر موفق ندارد. <sup>۴۶</sup> کلر همچنین سبب ژنومولیز (Genomolysis) گسترده HCV می‌شود. <sup>۴۶</sup>
فرمالدهید ۱،۲	محلول ۳۷٪ آن (فرمالین) جهت غیرفعال‌سازی ویروس آنفلونزا و پولیو ویروس به منظور تهیه واکسن با حفظ ساختار آنتی‌ژنتیکی آنها کاربرد دارد. مکانیسم اثر فرمالدهید، آلکیلاسیون اسیدهای آمینه، گروه‌های سولفاهیدریل پروتئین‌ها و ایجاد اتم‌های نیتروژن حلقوی در بازهای پورین اسیدهای نوکلئیک است. پولیو ویروس با محلول ۸٪ در ۱۰ دقیقه و سایر ویروس‌ها با محلول ۲٪ فرمالین غیرفعال می‌گردند. <sup>۴۷،۴۶</sup>
ترکیبات فنلی ۳	دو ترکیب ارتوفنیل فنل و ارتونزیل پارا کلروفنل بیشترین کاربرد به‌عنوان ضد عفونی کننده در بیمارستان‌ها را دارد. مکانیسم اثر ترکیبات فنلی بر پوشش (انولوپ) ویروس‌های پوشش‌دار است و باعث رسوب و دناچوره شدن پروتئین‌ها می‌گردد، اما بر ویروس‌های بدون پوشش‌دار فعالیت چندانی ندارد، اگرچه فنل ۵٪ برای این ویروس‌ها کشنده است. <sup>۴۸،۴۶</sup>
گلو تار آلدئید ۱،۲	مکانیسم اثرش آلکیلاسیون گروه‌های سولفاهیدریل سیستین، هیدروکسیل و کربوکسیل آلفا-آمینواسیدهای پروتئین‌ها، DNA و RNA می‌باشد، همچنین توانایی پیوند عرضی (Cross link) بین پروتئین‌ها را دارد. بر روی HBV سبب تغییر در سطح پوشش خارجی و تغییر یا فقدان کامل ساختار زیر پوشش، آسیب شدیدی وارد می‌نماید و سبب کاهش فعالیت DNA پلیمرز ویروسی و تغییرات مارکرهای HBS و HBC احتمالاً از واکنش با باقیمانده‌های لیزین می‌گردد که منجر به غیرفعال‌سازی ویروس می‌شود. گلو تار آلدئید می‌تواند با واسطه اسید آمینه لیزین بین VP1 و VP2 و VP3 از زیر واحدهای کپسیدی ویروس پولیو پیوند عرضی ایجاد نماید. این حالت در اسیدهای آمینه لیزین VP1، HAV و VP1 اکو ویروس ۲۵ نیز مشاهده می‌شود، <sup>۱۲</sup> اما اثر این ماده بر HCV باعث ژنومولیز (Genomolysis) گسترده است. <sup>۴۶</sup>
ارتو فتالدهید ۲	مکانیسم اثرش مانند گلو تار آلدئید اما ضعیف‌تر می‌باشد به طوری که قادر به پیوند عرضی پروتئین‌های کپسیدی و حتی نفوذ و صدمه به نوکلئوکپسید ویروس‌ها می‌باشد. <sup>۴۹،۴۲</sup>
پراکسید هیدروژن ۱،۲،۳	مکانیسم اثر پراکسید هیدروژن، ترکیبی از اثر گاز پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل و هیدروپروکسیل است که بر تمامی اجزا تشکیل دهنده میکروارگانیسم‌ها (از جمله لیپیدهای غشا، DNA، ...) حمله می‌کنند. <sup>۴۶</sup> فرم اصلاح شده (Improved) این ماده نیز موجود است. <sup>۳۸،۳۷</sup>
یدوفورها	مکانیزم اثرشان تخریب پروتئین‌ها و اسید نوکلئیک است. <sup>۴۰،۳۶</sup> تغییرات مورفولوژیک شدید بر ویروس پولیو بیشتر بر ساختار پروتئینی کپسید به‌واسطه هدف‌های اسید آمینه‌ای تیروزین و هیستیدین است، نسبت به آسیب‌هایی که به اسید نوکلئیک می‌رساند. همچنین پایدین آبوداین که یک ترکیب یدوفوری است با اثر و تغییرات ناشی از آن بر هماگلوتینین و هیدرولیز کاتالیتیکی نورآمینیداز ویروس آنفلوانزای انسانی و پرندگان از ورود این ویروس‌ها به سلول میزبان جلوگیری می‌کند. <sup>۱۲</sup>

ترکیبات آمونومی چهارگانه <sup>۳</sup>	چهار ظرفیت اتم نیتروژن (R1-R4) اینها توسط آلکیل یا رادیکال‌های هتروسیکلیک و یک ظرفیت آن توسط هالید، سولفید یا رادیکال‌های مشابه اشغال گردیده است. ترکیبات کلرید آلکیل بنزالکونوم، متیل پیریدینیوم کلراید، سیتیمید، دی‌دسیل دی‌متیل آمونوم بروماید و دی‌اکتیل دی‌متیل آمونوم بروماید بیشترین کاربرد را دارند. مکانیسم اثر دناچوره کردن پروتئین‌ها، تخریب دیواره سلولی و تاثیر بر آنزیم‌های تولیدکننده انرژی است، اما بیشتر بر ویروس‌های پوشش‌دار نسبت به بدون پوشش‌ها تاثیر دارند از این رو سیتیمید قادر به تغییر در ساختمان روتاو ویروس است. <sup>۳۹،۲۶،۱۶،۱۲</sup>
پراستیک اسید <sup>۱،۲</sup>	ویروس‌ها برای غیرفعال شدن نیاز به ۲۲۵۰-۱۲ پراستیک اسید دارند اما ویروس پولیو در حضور عصاره مخمر ۱۵ دقیقه به ۲۲۵۰-۱۵۰۰ پراستیک اسید نیاز دارد. مکانیسم اثر آن دناچوره کردن پروتئین‌ها و اکسید کردن پیوندهای سولفاهیدریل و سولفوری در پروتئین‌ها و سایر متابولیت‌ها است. <sup>۴۰،۲۶</sup>
بی‌گوانیدها	۱- کلروهگزیدین: کلروهگزیدین ترکیب کاتیونیک از بی‌گوانیدها است. کلروهگزیدین با پوشش (انولوپ) ویروس‌ها واکنش می‌دهد و لیز انولوپ را تحریک می‌کند و سبب رهایی کپسید می‌گردد <sup>۴۷،۱۲</sup> این ماده بر ویروس‌هایی مانند HIV، CMV، RSV و آنفلونزا اثر دارد، اما فعالیت کمی بر علیه ویروس‌های بدون پوشش مانند روتا، آدنو و ایترو ویروس‌ها دارد. <sup>۴۷</sup>
ترکیبات برمین	۲- پلی‌هگزامتیلین بی‌گوانید (Polyhexamethylene biguanides, PHMBs): این عوامل بر ویروس‌های (انولوپ‌دار) و بدون پوشش اثر دارند. مکانیسم اثرشان بر ویروس‌های پوشش‌دار به احتمال شبیه کلروهگزیدین می‌باشد اما اثربخشی این عوامل به وضعیت آزمایش و سوش‌های ویروسی وابسته است. به‌طور نمونه PHMB 200 ppm بر ضد HSV در <i>In vitro</i> موثر اما در <i>In vivo</i> بدون اثر است. مکانیسم اثر این عوامل بر ویروس‌های بدون پوشش همراه با تداخل قوی بین PHMB و کپسید ویروس رخ می‌دهد و همزمان با این تداخل، ویروس‌های به‌هم چسبیده (Viral aggregated) افزایش می‌یابد به‌طوری‌که اندازه ویروس‌های به‌هم چسبیده با افزایش غلظت PHMB افزایش می‌یابد. به‌طور نمونه در آدنو ویروس تیپ ۵ مشاهده شد پس از شکل‌گیری ویروس‌های به‌هم چسبیده ناشی از تماس با PHMB، این عامل در تداخل با کپسید ویروس با پروتئین کوچک VI پوسته (Coat) کپسید، تداخل پیدا کرده و سبب شکست دقیق در کپسید تعدادی محدودی از ذرات ویروسی می‌شود. <sup>۱۲</sup>
نمک‌های نقره	ترکیبات برمین (Bromine compounds): این ترکیبات هالوژنی نیز به‌عنوان ماده اصلی ترکیبات استریل‌کننده و ضدعفونی‌کننده سطح بالا نمی‌باشد. بنابراین در غلظت ۰/۲-۰/۴ mg/L اثر مخرب بر کپسید رتو ویروس تیپ ۳ دارد احتمالاً فقدان RNA نیز القا می‌کند. این ترکیبات با غلظت بالا (۱۰-۲۰ mg/L) باعث تخریب کپسید ویروس پولیو شده‌اند اما در غلظت‌های پایین (۰/۳-۵ mg/L) بدون تغییرات ساختمانی، این ویروس را غیرفعال می‌کنند. <sup>۱۲</sup>
نمک‌های مس	اثر نقره بیشتر بر ویروس‌های پوشش‌دار مانند واکسینیا، ویروس آنفلونزا A و ویروس هاری به اثبات رسیده است، اما بر ضد ایترو ویروس گاوی نیز موثر است. این فلز خاصیت اکسیداسیون و دناچوره کردن گروه‌های سولفاهیدریل پروتئین‌ها را دارد و گمان می‌رود غیرفعال شدن ویروس‌ها ناشی از اتصال یون‌های فلزی به گروه‌های دهنده الکترون روی پروتئین‌ها و اسید نوکلئیک باشد و از مطالعه غیرفعال‌سازی فاژها مشخص شد، نترات نقره توانایی پیوند عرضی با مارپیچ DNA را دارد. <sup>۱۲</sup> نانو تکنولوژی بر پایه نقره (Silver based) برای تهیه ضدعفونی‌کننده‌ها کاربرد دارد و توانسته‌اند از اتصال ذرات نانو نقره به gp120 ویروس HIV و گلیکوپروتئین‌های ویروس پاکس میمون از ورود آنها به سلول‌های میزبان در <i>In vitro</i> جلوگیری نمایند. <sup>۴۹،۸</sup>
اسیدها	یون‌های مس با اتصال به گروه تیول و سایر گروه‌های پروتئین‌ها سبب تغییر ساختمان و مهار فعالیت آنها می‌گردد و در پی آن اثر ضد ویروسی خود را نیز بروز می‌دهند. <sup>۱۲</sup> این اثرات در ویروس آنفلوانزای H9N2 با تغییرات مورفولوژیکی مشاهده شده زیر میکروسکوپ الکترونی، باعث مهار عفونت‌زایی ویروس شده است اما هیچ تغییر با همان غلظت یون مس در فعالیت نورآمینیداز و تیرت هم‌گلوتینین ویروس مشاهده نشد، اگرچه با غلظت‌های بالاتر توانستند کاهش چشمگیری در فعالیت نورآمینیداز نیز ایجاد نمایند. <sup>۵۰</sup> همچنین گزارش‌هایی از اتصال یون‌های مس (II) به DNA باکتریوفاژ لامبدا، همراه با شکافت (Cleavage) و در RNA ویروس پولیو با برش (Scission) مشاهده شده است. <sup>۱۲</sup>
اسیدها	اسیدها شامل اسید سیتریک، اسید سالیسیلیک، اسید گلووتاریک و ... هستند. بیشتر ویروس‌ها به کاهش PH حساس هستند و اسیدها که دارای PH پایین هستند می‌توانند با اثر بر پروتئین‌های کپسیدی یا لیپیدهای و گلیکوپروتئین‌های موجود در پوشش (انولوپ) ویروس باعث تغییرات برجسته در این اجزا و در نهایت جلوگیری از عفونت‌زایی ویروس کنند. این مکانیسم با اثر بر پروتئین VP4 کپسید راینو ویروس باعث جلوگیری از عفونت‌زایی ویروس شده است. <sup>۱۲</sup> گفتنی است، بیشتر ویروس‌ها به محلول‌های اسیدی (با PH پایین) و قلیایی (با pH بالا) که به‌عنوان تمیزکننده‌های بهداشتی (Sanitizers and cleaners) کاربرد دارند حساس می‌باشند. <sup>۱۲</sup>

۱- تاییدیه FDA به‌عنوان استریلانت ۲- تاییدیه FDA به‌عنوان ضدعفونی‌کننده سطح بالا ۳- تاییدیه EPA به‌عنوان ضدعفونی‌کننده سطح متوسط یا پایین

کاهش یا مهار رشد میکروارگانیسم‌ها از جمله ویروس‌ها است که بر روی سطوح زنده پوست دست کاربرد دارند و از سازگاری با پوست برخوردارند.<sup>۷۱،۷۲،۷۳</sup> که شامل: ۱- صابون‌ها: الف- صابون ساده (Plain soap): مکانیسم اثر صابون‌ها در حضور آب حذف چربی، چرک و آلودگی‌های مواد مختلف چسبیده شده می‌باشد. در یک بررسی صابون مایع تاثیر خیلی موثری بر کاهش ویروس آنفلونزای A بعد از ۴۰ ثانیه شستشو داشته است<sup>۷۳</sup> اما سه گزارش به ترتیب ۲/۱ لگاریتم کاهش تیترا ویروس پولیو، ۷۸٪ کاهش تیترا HAV و ۷۷/۱٪ کاهش تیترا ویروس روتا را در مدت ۱۰ ثانیه شستشو با صابون اعلام کرده‌اند.<sup>۴۷</sup>

ب- صابون آنتی‌میکروبیال (Antimicrobial soap): این صابون‌ها علاوه بر مواد صابونی دارای ماده آنتی‌میکروبیال از قبیل تریکلوزان ۰/۵٪، کلروزیلنول، هگزاکلروفن و ... هستند.<sup>۷۱،۷۲</sup> گزارشی استفاده از صابون مایع حاوی تریکلوزان ۰/۵٪ در مدت ۲۰ ثانیه با ۱/۲۰-۰/۶۷ لگاریتم کاهش تیترا برای ویروس نورواک در مقابل شستشو با آب خالی که ۱/۵۸-۰/۵۸ لگاریتم کاهش تیترا را نشان داده است.<sup>۷۴</sup>

۲- الکل‌ها: الکل‌ها کاربرد زیادی به‌عنوان هندراب دارند و این به‌علت طیف گسترده ضد میکروبی، اثر در مدت کوتاه (۳۰-۲۰ ثانیه)، سهولت در استفاده، تحمل بهتر پوست و عدم نیاز در استفاده به مواد دیگر مانند آب، صابون، دستمال کاغذی و ... می‌باشد.<sup>۷۳</sup> اثر اتانل از ایزوپروپانل بر ویروس خیلی بیشتر است. الکل‌ها به تنهایی و یا در ترکیب با مقادیر کمی از هگزاکلروفن، ترکیبات آمونومی چهارتایی، پایدین آیودین، تریکلوزان و کلروهگزیدین برای پایداری و اثر سینرژیک نیز کاربرد دارند.<sup>۷۱،۷۲</sup>

اما نتایج مطالعه اخیری بر روی ۱۵ هندراب الکی (اتانلی)، در افزودن موادی همچون الکیل دی‌آمینواتیل گلیسین هیدروکلراید (Alkyldiaminoethylglycine hydrochloride)، بنزالکونیوم کلراید (Benzalkonium choride)، کلرو هگزیدین گلوکونات (Chlorohexidine gluconate)، بنزتونیوم کلراید (Benzetonium chloride) به هندراب‌های اتانلی، خاصیت غیر فعال‌سازی ویروسی آن را نسبت به هندراب اتانلی به تنهایی، نمی‌افزاید اما در عوض خاصیت غیر فعال‌سازی ویروسی هندراب الکی محتوی پایدین آیود (Povidone iode, PVP) نسبت به هندراب اتانلی به تنهایی، افزایش می‌یابد. با اینکه خاصیت ضد ویروسی PVP در الکل کاهش

(Non linear) اثر ویروس‌سید می‌گردد. بنابراین پیشنهاد شده استفاده از ضد عفونی کننده‌های با قدرت واکنش پذیری پایین (Low reactivity) و با غلظت پایین، سبب ضد عفونی آب‌های محتوی ویروس‌های به هم چسبیده می‌گردد.<sup>۶۶-۶۴</sup> میکروبیوسیدها با افزایش غلظتشان می‌توانند حالت به هم چسبیده را القا نمایند. این حالت در تهیه واکسن پولیو با فرمالدهید مشاهده شد که با عدم عفونت‌زایی ویروس همراه بود و سبب انتقال ویروس با واکسن شد.

همچنین یون‌های نقره، مس و کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی نیز در القا ویروس‌های به هم چسبیده نقش دارند.<sup>۱۲</sup> علاوه بر این وجود تفاوت‌هایی در ساختار نوع ژنوم و ساختار پروتئین‌های کپسیدی و غیرکپسیدی ویروس‌های یک خانواده، سبب بروز تفاوت‌هایی در حساسیت یا مقاومت به عوامل فیزیکی و شیمیایی ضد عفونی کننده‌ها یا استریل کننده می‌شود به‌عنوان مثال ویروس کوکساکسی A9 ۴۴-۱۰ بار سریعتر از کوکساکسی B5 با کلر غیرفعال می‌گردد اکو ویروس ۱۸ با اتانل ۳۰٪ در ۱۰ دقیقه و اکو ویروس ۹ با اتانل ۷۰٪ در ۱۰ دقیقه غیرفعال می‌گردد. ویروس پولیو تیپ ۳ با فرمالین ۲٪ و ویروس پولیو تیپ ۱ با فرمالین ۸٪ غیرفعال می‌گردد.<sup>۱۳،۱۷،۶۸</sup>

پژوهش جدید نشان داد ویروس پولیوسوسش (Brunhilde (B دو بار مقاومتر به ضد عفونی با کلر نسبت به سوسش (Mahoney (M است و علت، در جایگاه اتصال ویروس به سلول میزبان در پروتئین VP2 است که در ۶ اسید آمینه تفاوت دارند. سوسش M در اسیدهای آمینه ۱۴۰ و ۱۴۱ به ترتیب متیونین و هیستیدین دارد که در سوسش B به ترتیب ترئونین و تیروزین است که دو اسید آمینه اولی به سهولت با کلر نسبت به دو اسید آمینه دومی غیرفعال می‌گردد.<sup>۶۹</sup>

آنتی‌سپتیک‌ها (Antiseptics): ویروس‌ها قادر به بقا بر روی دست‌ها می‌باشند (جدول ۳). آلودگی دست‌ها می‌تواند از تماس مستقیم دست با دست یا تماس با مواد بیولوژیکی خود یا دیگری و یا از تماس غیرمستقیم با سطوح آلوده باشد و آلودگی دست‌ها نیز می‌تواند به سطوح نیز سرایت نماید و به‌کارگیری مواد آنتی‌سپتیک‌ها بر روی دست‌ها توانسته ویروس‌ها را غیرفعال و زنجیره انتقال آنها را به سایر سطوح متوقف نماید.<sup>۹،۲۲،۲۵،۳۰،۷۰</sup>

آنتی‌سپتیک‌ها دسته‌ای از ضد عفونی کننده‌ها هستند و شامل: هندواش (شستشو دست‌ها با آب و صابون) و هندراب (استعمال هندراب بر روی دست‌ها بدون نیاز به آب یا خشک کردن) به منظور

جدول ۶: آنتی‌سپتیک‌ها و فعالیت ضدویروسی آنها در جدول زیر خلاصه شده است.<sup>۴۷</sup>

آنتی‌سپتیک	غلظت (%)	سرعت اثر	ویروس پوشش‌دار	ویروس بدون پوشش	فعالیت باقیمانده عامل	کاربرد
الکل‌ها	۷۰-۶۰٪	سریع	+++ (خوب)	++ (متوسط)	ندارد	هندراب
کلروزایلنول	۴-۰/۵٪	آهسته	+ (ضعیف)	± (متغیر)	متناقض	هندواش
کلروهگزیدین	۴-۰/۵٪	متوسط	++ (متوسط)	+ (ضعیف)	دارد	هندراب، هندواش
هگزاکلروفن	۳٪	آهسته	؟	؟	دارد	هندواش، اما توصیه نشده
یدوفورها	۱۰-۰/۵٪	متوسط	++ (متوسط)	++ (متوسط)	متناقض	هندواش
تریکلوزان*	۲-۰/۱٪	متوسط	؟	؟	دارد	هندواش، به ندرت
ترکیبات آمونومی		آهسته	+ (ضعیف)	؟	ندارد	هندراب، هندواش، به ندرت
چهارگانه						با الکل‌ها

\* گزارشی بر تاثیر آن بر ویروس‌های پوشش‌دار مانند HIV، HSV 1 & 2 و آنفلونزا دلالت دارد اما ویروس‌های بدون پوشش را به سختی غیرفعال می‌کند.<sup>۶۷</sup>

و ویروس کلسی گربه (FCV) در مدت ۳۰ ثانیه به ترتیب ۳/۰۴ و ۲/۳۸ لگاریتم کاهش داشتند. این هندراب بیشتر ویروس‌های پاتوژن و جان‌شینان (Surrogates) آنها را به سرعت غیرفعال می‌کند و می‌تواند شکاف بالینی ویروس‌سیدالی هندراب‌ها را پر نماید و توانسته تاییدیه FDA را نیز کسب نماید.<sup>۷۷</sup>

۳- این الکی هندراب محتوی ۸۰٪ اتانل در ترکیب با ۰/۲٪ اسید پراستیک (PAA) است، در تست سوسپانسیون کمی در حضور و بدون حضور آلودگی (Soil) توانست در مدت ۳۰ ثانیه ویروس‌های واکسینیا و SV40 و در مدت یک دقیقه آدنو ویروس تیپ ۲ و ویروس پولیو تیپ ۱ را  $\leq 4$  لگاریتم کاهش تیر دهد این هندراب نیز دارای طیف گسترده فعالیت ضدویروسی در مدت تماس کم می‌باشد.<sup>۷۸</sup>

۴- هندراب‌های الکی پیشنهادی WHO: شامل دو فرمول زیر است:

الف- هندراب بر پایه اتانل ۸۰٪ (V/V)، گلیسرول ۱/۴۵٪ (V/V) به‌عنوان مرطوب‌کننده و پراکسید هیدروژن ۰/۱۲۵٪ (V/V) جهت حذف اسپورهای باکتری‌ها می‌باشد. فرمول ساخت به‌این صورت است که در یک فلاسک مدرج ۱ لیتری ۸۳۳/۳ ml اتانل ۹۶٪ (V/V)، ۴۱/۷ ml پراکسید هیدروژن ۳٪ و ۱۴/۵ ml گلیسرول ۹۸٪ را با آب مقطر یا آب جوشیده سرد شده به حجم یک لیتر رسانده و محتویات

می‌یابد اما توانسته کاهش ۴ لگاریتمی را در مدت‌های ۱۰ و ۶۰ ثانیه برای سه ویروس بدون پوشش RNA دار، کلسی ویروس گربه (FCV) و کوکساکسی ویروس‌های A7 و B5 داشته باشد، همچنین کاهش ۳-۲ لگاریتمی برای تیپ‌های ۳، ۷ و ۸ آدنو ویروس به‌همراه داشته باشد.<sup>۷۵</sup> هندراب‌های منتخب با طیف گسترده ضد ویروسی: ۱- این هندراب ژلی محتوی اتانل ۶۰٪ (V/V) و نرم‌کننده است باعث کاهش ۳ تا ۴ لگاریتم در تیترو ویروس‌های آدنو، رینو و روتا می‌گردد، در حالیکه شستن با آب خالی باعث یک لگاریتم کاهش در تیترو این ویروس‌ها شده است.<sup>۳۰</sup>

۲- این هندراب الکی بر پایه اثر سینترژیسم شامل ۵۵٪ اتانل در ترکیب با ۱۰٪ پروپان-۱-آل، ۵/۹٪ پروپان-۲، ۱-دی‌ال، ۵/۷٪ بوتان-۱، ۳ دی‌ال و ۰/۷٪ اسید فسفوریک است. این هندراب در تست سوسپانسیون کمی با و بدون استفاده از آلودگی (Soil) پروتئینی بیش از ۳ لگاریتم کاهش در تیترو آنفلونزا A، B، HSV 1 and 2، BCV، BVDV، HBV، RSV و ویروس واکسینیا در مدت ۳۰ ثانیه دارد، اما آدنوویروس تیپ ۲ را در عرض دو و سه دقیقه، SV40 در عرض یک و سه دقیقه به ترتیب بدون حضور و با حضور آلودگی پروتئینی غیر فعال شدند. همچنین ویروس پولیو ۱ در عرض یک دقیقه و HAV نیز با ۹۶٪ کاهش تیترو پس از ۳۰ ثانیه غیرفعال شدند.

در تست Fingerpad در حضور آلودگی پروتئینی ویروس پولیو ۱

پیروی نمی‌کند، این ویروس‌های مدل (Model) به ترتیب زیر می‌باشند:

۱- پولیو ویروس تیپ ۱ واکسن سویه LSc-2ab (strain) که پیش‌تر سویه Mahoney/Pette نامیده می‌شد. ۲- آدنوویروس تیپ ۵ سویه آدنوویید ۷۵ (ATCC VR-5) ۳- ویروس پولیوما SV40 سویه ۷۷۷. ۴- ویروس واکسینیا سویه Elstree ۵- ویروس اسهال ویروسی گاو (BVDV) سویه NADL به عنوان قائم‌مقام HCV ۶- ویروس هپاتیت B اردک (DHBV) به عنوان قائم‌مقام HBV ۷- پارو ویروس موشی (MVM) سویه Crawford (ATCC VR-1346) ۸- نوروویروس موشی (MNV) سویه S99 برلین به عنوان قائم‌مقام نوروویروس انسانی (HNV) ۹- نوروویروس موشی (MNV) تیپ ۱ به‌عنوان قائم‌مقام نوروویروس انسانی (HNV) ۱۰- آدنوویروس تیپ ۲ (ATCC VR-846).

۱۱- آدنوویروس تیپ ۴ (ATCC VR-4) ۱۲- ویروس هپاتیت A سویه HM-175 (ATCC VR-1402) ۱۳- ویروس هپاتیت A سویه HM-175 (ATCC VR-2093) ۱۴- پارو ویروس سگ سویه کرنل ۷۸۰۹۱۶-۸۰ (ATCC VR-2017) ۱۵- کلسی ویروس گربه (FCV) سویه F9 (VR-782) به‌عنوان قائم‌مقام نوروویروس انسانی (HNV) ۱۶- روتاویروس انسانی سویه Wa (ATCC VR-2018).

۱۷- رینوویروس انسانی سویه ۳۷ (ATCC VR-1147) یا سویه ۱۴ (ATCC VR-284) ۱۸- سیتومگالوویروس سویه AD-169 (ATCC VR-538) ۱۹- ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ سویه F (ATCC VR-733) (1) ۲۰- ویروس آنفلوانزا AA/Hong Kong/8/68 (ATCC VR-544) ۲۱- ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) سویه Long (ATCC VR-26) ۲۲- ویروس واکسینیا سویه WR (ATCC VR-119) ۲۳- نوروویروس موشی (MNV) دانشگاه واشنگتن به‌عنوان قائم‌مقام نوروویروس انسانی (HNV).

۲۴- آدنوویروس تیپ ۵ (ATCC VR-1516) ۲۵- پولیوویروس سویه Chat (ATCC VR-1562) ۲۶- پولیوویروس تیپ ۱ سویه Chat (ATCC VR-162).

۲۷- پاروویروس گاوی سویه haden (ATCC VR-767) ۲۸- آدنوویروس تیپ ۱۵ (ATCC VR-16) ۲۹- ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۲.

۳۰- ویروس آنفلوانزا تیپ B.

فلاسک به آرامی مخلوط گردد.<sup>۴۷</sup> ب- هندراب بر پایه ایزوپروپیل الکل ۷۵٪ (V/V)، گلیسرول ۱/۴۵٪ (V/V) به‌عنوان مرطوب‌کننده و پراکسید هیدروژن ۰/۱۲۵٪ (V/V) جهت حذف اسپورهای باکتری‌ها می‌باشد. فرمول ساخت به این صورت است که در یک فلاسک مدرج ۱ لیتری ۷۵۱/۵ ml ایزوپروپیل الکل با خلوص ۹۹/۸٪، ۱/۷ ml پراکسید هیدروژن ۳٪ و ۱۴/۵ ml گلیسرول ۹۸٪ را با آب مقطر یا آب جوشیده سرد شده به حجم یک لیتر رسانده و محتویات فلاسک به آرامی مخلوط گردد.<sup>۴۷</sup>

در تست سوسپانسیون کمی استاندارد هندراب "الف" در مدت ۱۵ ثانیه ۴ لگاریتم کاهش تیترا BVDV و HCV کایمریک Jc1 و در ۳۰ ثانیه، کاهش بیش از ۴ لگاریتم در تیترا نورو ویروس موشی (MNV) و آدنوویروس تیپ ۵ ایجاد نمود ولی در مدت ۳۰ ثانیه و ۶۰ ثانیه به ترتیب ۱ و ۲ لگاریتم کاهش تیترا به ویروس پولیو تیپ ۱ داد. هندراب "ب" در ۱۵ ثانیه ۴ لگاریتم کاهش به تیترا BVDV و HCV کایمریک Jc1 داد و در ۳۰ و ۶۰ ثانیه به ترتیب کاهش تیترا ۱ و ۲ لگاریتمی برای MNV و کمتر از ۱ و ۲ لگاریتم برای آدنوویروس تیپ ۵ ایجاد نمود اما در مقابل ویروس پولیو تیپ ۱ غیر موثر بود. در نتیجه هندراب "الف" در شرایط عفونت‌های مکرر بیمارستانی (Nosocomial) در غیاب محصولات با فعالیت میکروبیولوژیکی مشخص، قویاً توصیه شده است. علاوه بر این در همه‌گیری‌های با منشأ شناخته شده و ناشناخته ویروسی به‌علت طیف گسترده ضدویروسی بایستی مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۴۹</sup>

نوع ویروس‌ها در آزمایشات ویروسیدی: برای آزمایش اثر ویروسیدی ضد عفونی‌کننده‌ها و آنتی‌سپتیک‌ها، محققین به این نتیجه رسیدند از ویروس‌هایی به‌عنوان نماینده (Representative) از نظر مقاومت نسبی به ویروس‌سیدها، امنیت برای کار آزمایشگاهی و قابلیت کشت با تیترا بالا در کشت سلولی به‌همراه ایجاد CPE و Plaque جهت آزمایش استفاده نمایند. در صورتی که ویروس مورد نظر دارای پاتوژنیسیته بالایی باشد به‌عبارتی نیاز به سطح ایمنی ۳ یا ۴ برای آزمایش داشته باشد و فاقد واکسن برای پیشگیری از ابتلا باشد یا قابلیت کشت در کشت سلولی نداشته باشد، از ویروس‌های قائم‌مقام (Surrogate) با توجه به شباهت ساختاری، همانندسازی و ... به‌عنوان جایگزین به‌کار برده می‌شود. گفتنی است، انتخاب نوع ویروس‌ها نماینده یا قائم‌مقام آنها در تمامی کشورها از یک استاندارد واحد

۳، ۵، ۶، ۹، ۱۰، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۳، ۲۹ و ۳۰ مورد آزمایش قرار گیرند و برای آزمایش در *In vivo* مطابق استاندارد E2011 ایالات متحده با ویروس‌های ۱۲، ۱۶، ۱۷، ۲۳، ۲۴ مورد آزمایش قرار گیرند.<sup>۸۶-۸۴</sup>

در اروپا (EN 14476) از آزمایش ویروس‌های ۱، ۲ و ۸ برای تعیین فعالیت ویروسیدی و از ویروس‌های ۲ و ۸ برای تعیین فعالیت ویروسیدی با طیف محدود (Limited spectrum virucidal activity) هندراب‌ها و هندواش‌ها استفاده می‌کنند و از ویروس‌های ۱، ۲ و ۸ برای ارزیابی ضدعفونی ابزارآلات (Instrument) استفاده می‌کنند. مورد اخیر وقتی دما  $40^{\circ}\text{C}$  و یا بالاتر باشد فقط از آزمایش ویروس ۷ برای ارزیابی ضدعفونی ابزارآلات استفاده می‌کنند. برای ارزیابی ضدعفونی سطوح از آزمایش ویروس‌های ۱، ۲ و ۸ استفاده می‌کنند و برای ارزیابی ضدعفونی منسوجات (Textile) از آزمایش ویروس ۱ و ۲ استفاده می‌کنند.<sup>۸۷</sup> در نسخه قبلی این استاندارد از ویروس‌های ۱ و ۲ برای ارزیابی ضدعفونی کننده‌های ابزار، سطوح، هندراب و هندواش و از ویروس ۲۷ برای ضدعفونی حرارتی- شیمیایی (Chemothermal) استفاده می‌شد.<sup>۸۸</sup>

در آمریکا از ویروس‌های ۸، ۹، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷ و ۲۴ برای ارزیابی فعالیت ویروسیدی عوامل شیمیایی در آزمایش کریر (E 2197) استفاده می‌کنند. از ویروس‌های ۸، ۹، ۱۰، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳ و ۲۴ برای ارزیابی فعالیت ضدویروسی میکروبیوسیدها در آزمایش سوسپانسیون (E 1052) و یا آزمایش سوسپانسیون برای سطوح محیطی بی‌جان غیرمتخلخل (E 1053) استفاده می‌کنند.

از ویروس‌های ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۶، ۱۷ و ۲۴ برای ارزیابی فعالیت ضدویروسی هندراب‌ها و هندواش‌ها در آزمایش Fingerpad (E 1838) و از ویروس‌های ۸، ۹، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۲۳ و ۲۴ برای ارزیابی فعالیت ضدویروسی هندراب‌ها و هندواش‌ها در آزمایش تمام دست (Entire hand) (E 2011) استفاده می‌کنند.<sup>۸۹-۹۳</sup>

بر اساس اعلام Environmental Protection Agency (EPA) USA هر ویروسی که بر روی برچسب محصولی درج می‌گردد بایستی به‌طور جداگانه مورد آزمایش با آن میکروبیوسید قرار گیرد که این به‌علت وجود تفاوت‌های موجود بین خانواده‌های ویروسی و حتی اعضا و زیرگروه‌های آن (سروتیپ یا ژنوتیپ‌ها) در یک خانواده

در آلمان از آزمایش ویروس‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ برای تعیین فعالیت ویروسیدی (Virucidal activity) بر ضد تمامی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی استفاده می‌شود، همچنین از آزمایش ویروس‌های ۴ و ۵ برای تعیین فعالیت ویروسیدی محدود (Limited virucidal activity) بر ضد تمامی ویروس‌های پوشش‌دار (انولوپ‌دار) استفاده می‌کنند.<sup>۱۱۲ و ۱۱۰</sup>

در فرانسه از آزمایش ویروس‌های ۱، ۲ و ۴ برای تعیین فعالیت ویروسیدی بر ضد تمامی ویروس‌های بیماری‌زای انسانی استفاده می‌شود.<sup>۱۱۲ و ۸۲</sup>

در استرالیا برای اثر بخشی ضدویروسی استریل کننده‌های شیمیایی و ضدعفونی کننده‌های سطح بالا و سطح متوسط بایستی با یکی از تایپ‌های از هر کدام از ویروس‌های زیر شامل ویروس‌های پولیو ۱، ۲ یا ۳ (یا از پارو ویروس حیوانی به‌جای پولیو)، آدنوویروس تیپ‌های ۱ تا ۷، هرپس ویروس‌های ۱ یا ۲ و برای اثربخشی یک ضدعفونی کننده سطح پایین نیز حداقل بر علیه هرپس ویروس مطابق با استانداردهای ایالات متحده یا اروپا به اثبات برسد. در تمامی موارد فوق اگر بر روی برچسب اثربخشی ضد HIV، HBV، HCV و یا ویروس خاصی مدنظر باشد، اثربخشی این ویروس‌ها یا قائم‌مقام آنها بایستی به اثبات برسد.<sup>۸۳</sup>

در کانادا برای اثربخشی ضدویروسی استریل کننده‌های شیمیایی و ضدعفونی کننده‌های سطح بالا، بایستی با یکی از چهار ویروس نماینده ۲، ۱۴، ۲۴، ۲۵، ۲۶ یا ۲۷ مطابق با استاندارد E1053 ایالات متحده آزمایش گردد. برای ضدعفونی کننده‌های سطوح سخت، چنانچه یک ضدعفونی کننده تحت عنوان ویروسید (Virucide) باشد بر علیه هر ویروسی که موثر است بایستی آزمایش و بر برچسب آن محصول درج گردد.

در صورتی که محصول مورد نظر، ویروسید با طیف گسترده (Broad-spectrum virucide) باشد بر علیه یکی از چهار ویروس ۲، ۱۴، ۲۵، ۲۷، ۲۸ مطابق با استاندارد E1053 ایالات متحده موثر باشد (چنانچه تاثیر بر HBV، HCV و نورویروس مدنظر باشد بایستی قائم‌مقام‌های آنها بر اساس دستورالعمل EPA ایالات متحده آزمایش شوند).

برای اثربخشی هندراب‌ها و هندواش‌ها در *In vitro* مطابق استاندارد EN14476 اروپا و E1052 ایالات متحده با ویروس‌های ۱،

روش‌های بررسی مکانیسم اثر ضد عفونی‌کننده‌های فیزیکی و شیمیایی بر ویروس‌ها: ۱- میکروسکوپ الکترونی و میکروسکوپ کرایو-الکترون (Cryo-electron) و کریستالوگرافی اشعه ایکس جهت ارزیابی ساختار ویروس ۲- کشت سلول (Cell culture): جهت ارزیابی رشد و تکثیر ویروس ۳- الیزا (ELISA)، SDS-PAGE، ایمونوبلاتینگ پروتیین و اسپکتروسکوپ جرمی پروتیین‌ها برای ارزیابی صدمات وارده به پروتیین‌های کپسیدی و غیرکپسیدی ۴- انواع روش‌های مولکولی (Reverse transcription-polymerase chain reaction) (RT-PCR) همچنین روش PCR کمی با تریتمان آنزیمی (ET-qPCR) برای صدمات وارده به ژنوم ویروس‌ها.<sup>۹۴-۹۶، ۷۸، ۶۹، ۶۵</sup>

استفاده از ویروس‌ها جز اجتناب‌ناپذیر ضد عفونی ابزارآلات و سطوح غیرزنده و زنده، جهت مهار زنجیره انتقال ویروس‌ها در شرایط بیمارستانی و پیشگیری از عفونت‌های ویروسی وابسته به اقدامات بهداشتی (Health care-associated viral infection) می‌باشند. اما همه مواد ضد عفونی‌کننده‌های شیمیایی و فیزیکی الزاماً ویروس‌ها را نمی‌کشند مگر با روش‌های استاندارد مورد آزمایش قرار گیرند و ویروس‌ها در آنها به اثبات برسد و بر اساس دستورکار آزمایش شده استفاده گردد.

پژوهش‌های اخیر علاوه بر آزمایشات عوامل شیمیایی جدید جهت بی‌کردن به خاصیت ویروسی آنها با روش‌های استاندارد و همچنین ارتقا استانداردها، به‌طرف مکانیسم اثر ویروس‌ها بر ویروس‌ها در روشن شدن علت حساسیت یا مقاومت ویروس‌ها پیش می‌رود.

ویروسی در حساسیت یا مقاومت به ضد عفونی‌کننده‌ها است، به‌استثنای سه ویروس HCV، HBV و نوروویروس که به‌ترتیب از ویروس‌های قائم‌مقام ۵، ۶ و ۱۵ استفاده می‌شوند.<sup>۹۳، ۷۸، ۹۶-۹۴</sup> روش‌های آزمایش ویروس‌ها: تا امروز یک استاندارد واحد بین‌المللی مورد توافق وجود ندارد در کشورهای اروپایی از روش آزمایش سوسپانسیون (Suspension test) برای ضد عفونی‌کننده‌ها و آنتی‌سپتیک‌ها استفاده می‌کنند اما در ایالات متحده از روش‌های آزمایش کریبر (Carrier test)، آزمایش سوسپانسیون (Suspension test) و آزمایش سوسپانسیون برای سطوح محیطی بی‌جان غیرمتخلخل برای ضد عفونی‌کننده‌ها و از روش آزمایش پد انگشتی (Fingerpad test) و آزمایش تمام دست (Entire hand) برای آنتی‌سپتیک‌ها استفاده می‌کنند.

اثر بخشی فعالیت ویروس‌ها در کاهش تیترو ویروس‌ها در آزمایشات فوق قدری اختیاری است. در کشورهای اروپایی کاهش لگاریتمی<sup>۴</sup> ۱۰ در تیترو ویروس و در ایالات متحده کاهش لگاریتمی<sup>۳</sup> ۱۰ در تیترو ویروس نیازمندی اثبات خاصیت ویروسی آن ویروس می‌باشد به عبارتی کاهش ۱ لگاریتمی معادل ۹۰٪ کاهش، کاهش ۲ لگاریتمی معادل ۹۹٪، کاهش ۳ لگاریتمی معادل ۹۹/۹٪ و کاهش ۴ لگاریتمی معادل ۹۹/۹۹٪ کاهش در تیترو ویروس می‌باشد (لگاریتم در پایه ۱۰ مدنظر است).<sup>۱۲، ۸۲-۸۰، ۹۳-۹۱، ۸۷-۹۷، ۹۸</sup> در آزمایشگاه انتروویروس‌های دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران نیز با روش سوسپانسیون تغییر یافته (In-house)، ویروس‌ها را با ویروس‌های پولیو (Sabin 1 NIBSC Ref. No. 01/528) و هرپس سیمپلکس تیپ ۱ جدا شده از بیمار، مورد آزمایش قرار می‌دهیم.<sup>۳۲، ۳۳</sup>

## References

- Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:528-46.
- Meakins SM, Adak GK, Lopman BA, O'Brien SJ. General outbreaks of infectious intestinal disease (IID) in hospitals, England and Wales, 1992-2000. *J Hosp Infect* 2003;53(1):1-5.
- Strausbaugh LJ, Sukumar SR, Joseph CL. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):870-6.
- Sartor C, Zandotti C, Romain F, Jacomo V, Simon S, Atlan-Gepner C, et al. Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(10):615-9.
- Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26(3-4):189-95.
- Barker J, Stevens D, Bloomfield SF. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *J Appl Microbiol* 2001;91(1):7-21.
- McElhaney JE. Influenza vaccine responses in older adults. *Ageing Res Rev* 2011;10(3):379-88.
- World Health Organization (WHO). Almost a quarter of all disease caused by environmental exposure [Internet]. 2006 Jun 16 [cited 2016 Feb 15]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr32/en/>

9. Sattar SA. Microbicides and the environmental control of nosocomial viral infections. *J Hosp Infect* 2004;56 Suppl 2:S64-9.
10. Springthorpe VS, Sattar SA. Chemical disinfection of virus-contaminated surfaces. *Crit Rev Environ Control* 1990;20(3):169-229.
11. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2013.
12. Maillard J-Y, Sattar SA, Pinto F. Virucidal activity of microbicides. In: Farise AP, Maillard J-Y, Sattar SA, editors. *Russell, Hugo and Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. p. 178-207.
13. Prince HN, Prince DL. Principles of viral control and transmission. In: Block SS, editor. *Disinfection, Sterilization and Preservation*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 543-71.
14. Maillard J-Y. Virus susceptibility to biocides: an understanding. *Rev Med Microbiol* 2001;12(2):63-74.
15. Maillard J-Y, McDonnell G. Selection and use disinfectants. *In Practice* 2012;34:292-9.
16. Rutala WA, Weber DJ. Selection of the ideal disinfectant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(7):855-65.
17. McDonnell G, Burke P. Disinfection: is it time to reconsider Spaulding? *J Hosp Infect* 2011;78(3):163-70.
18. Sattar SA. Hierarchy of susceptibility of viruses to environmental surface disinfectants: a predictor of activity against new and emerging viral pathogens. *J AOAC Int* 2007;90(6):1655-8.
19. Boone SA, Gerba CP. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(6):1687-96.
20. Abed FXC, Villena C, Guixa S, Caballero S, Pinto RM, Bosch A. Potential role of fomites in vehicular transmission of human astroviruses. *Appl Environ Microbiol* 2001;67(9):3904-7.
21. Brady MT, Evans J, Cuartas J. Survival and disinfection of parainfluenza viruses on environmental surfaces. *Am J Infect Control* 1990;18(1):18-23.
22. Sattar SA, Karim YG, Springthorpe VS, Johnson-Lussenburg CM. Survival of human rhinovirus type 14 dried onto nonporous inanimate surfaces: effect of relative humidity and suspending medium. *Can J Microbiol* 1987;33(9):802-6.
23. Abad FX, Pinto RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol* 1994;60(10):3704-10.
24. Hara J, Okamoto S, Minekawa Y, Yamazaki K, Kase T. Survival and disinfection of adenovirus type 19 and enterovirus 70 in ophthalmic practice. *Jpn J Ophthalmol* 1990;34(4):421-7.
25. Sattar SA, Springthorpe VS, Tetro J, Vashon R, Keswick B. Hygienic hand antiseptics: should they not have activity and label claims against viruses? *Am J Infect Control* 2002;30(6):355-72.
26. Rutala WA, Weber DJ, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities [Internet]. 2008 Nov [cited 2016 Feb 15]; Available from: [http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection\\_Nov\\_2008.pdf](http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf)
27. Schwartz T, Hoffmann S, Obst U. Formation of natural biofilms during chlorine dioxide and u.v. disinfection in a public drinking water distribution system. *J Appl Microbiol* 2003;95(3):591-601.
28. Sehulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-10):1-42.
29. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
30. Sattar SA, Abebe M, Bueti AJ, Jampani H, Newman J, Hua S. Activity of an alcohol-based hand gel against human adeno-, rhino-, and rotaviruses using the fingerpad method. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):516-9.
31. Rutala WA, Weber DJ. Sterilization, high-level disinfection, and environmental cleaning. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25(1):45-76.
32. Hasani-Tabatabai M, Tabatabai H, Tourani M. Evaluation of antiviral effects of various disinfectants on dental handpieces. *J Dent Med* 2007;19(4):80-8.
33. Hasani-Tabatabaei M, Tabatabaei H, Pahlavan A, Yassini E, Ghavam M, Arami S, et al. Antiviral effects of different sterilization and disinfection methods on internal tubes of dental handpiece. *J Islam Dent Assoc Iran (JIDA)* 2009;20(4):301-08.
34. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization and control of hospital waste. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 3294-3309.
35. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization: an overview. *Am J Infect Control* 2013;41(5 Suppl):S2-5.
36. Eterpi M, McDonnell G, Thomas V. Disinfection efficacy against parvoviruses compared with reference viruses. *J Hosp Infect* 2009;73(1):64-70.
37. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
38. [www.epa.gov](http://www.epa.gov)
39. Rutala WA, Weber DJ. Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology. *Am J Infect Control* 2013;41(5 Suppl):S36-41.
40. Rutala WA. APIC guideline for selection and use of disinfectants. 1994, 1995, and 1996 APIC Guidelines Committee. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. *Am J Infect Control* 1996;24(4):313-42.
41. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Ebert JW. Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high-level disinfectant chemicals. *J Clin Microbiol* 1983;18(3):535-8.
42. Kobayashi H, Tsuzuki M, Koshimizu K, Toyama H, Yoshihara N, Shikata T, et al. Susceptibility of hepatitis B virus to disinfectants or heat. *J Clin Microbiol* 1984;20(2):214-6.
43. Weber DJ, Barbee SL, Sobsey MD, Rutala WA. The effect of blood on the antiviral activity of sodium hypochlorite, a phenolic, and a quaternary ammonium compound. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(12):821-7.
44. Prütz WA. Hypochlorous acid interactions with thiols, nucleotides, DNA, and other biological substrates. *Arch Biochem Biophys* 1996;332(1):110-20.
45. Page MA, Shisler JL, Mariñas BJ. Mechanistic aspects of adenovirus serotype 2 inactivation with free chlorine. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(9):2946-54.
46. Charrel RN, de Chesse R, Decaudin A, De Micco P, de Lamballerie X. Evaluation of disinfectant efficacy against hepatitis C virus using a RT-PCR-based method. *J Hosp Infect* 2001;49(2):129-34.
47. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009.
48. Elechiguerra JL, Burt JL, Morones JR, Camacho-Bragado A, Gao X, Lara HH, et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J Nanobiotechnology* 2005;3:6.
49. Rogers JV, Parkinson CV, Choi YW, Speshock JL, Hussain SM. A preliminary assessment of silver nanoparticle inhibition of monkeypox virus plaque formation. *Nanoscale Res Lett* 2008;3(4):129-33.
50. Horie M, Ogawa H, Yoshida Y, Yamada K, Hara A, Ozawa K, et al. Inactivation and morphological changes of avian influenza virus by copper ions. *Arch Virol* 2008;153(8):1467-72.
51. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for



- Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14.
52. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Bertinato L, Concia E, Cookson B, et al. Considerations for a WHO European strategy on health-care-associated infection, surveillance, and control. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):242-50.
  53. Bagheri Nejad S, Allegranzi B, Syed SB, Ellis B, Pittet D. Health-care-associated infection in Africa: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2011;89(10):757-65.
  54. Gebel J, Exner M, French G, Chartier Y, Christiansen B, Gemein S, et al. The role of surface disinfection in infection prevention. *GMS Hyg Infect Control* 2013;8(1):Doc10.
  55. Sattar SA, Jacobsen H, Springthorpe VS, Cusack TM, Rubino JR. Chemical disinfection to interrupt transfer of rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. *Appl Environ Microbiol* 1993;59(5):1579-85.
  56. Mbithi JN, Springthorpe VS, Sattar SA. Chemical disinfection of hepatitis A virus on environmental surfaces. *Appl Environ Microbiol* 1990;56(11):3601-4.
  57. Hall AJ, Vinje J, Lopman B, Park GW, Yen C, Gregoricus N, et al. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2011;60(RR-3):1-18.
  58. Heinzel M, Kyas A, Weide M, Breves R, Bockmühl DP. Evaluation of the virucidal performance of domestic laundry procedures. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(5):334-7.
  59. Gerba P, Kennedy D. Enteric virus survival during household laundering and impact of disinfection with sodium hypochlorite. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(14):4425-28.
  60. Terpstra FG, van den Blink AE, Bos LM, Boots AG, Brinkhuis FH, Gijssen E, et al. Resistance of surface-dried virus to common disinfection procedures. *J Hosp Infect* 2007;66(4):332-8.
  61. Miller JM, Astles R, Baszler T, Chapin K, Carey R, Garcia L, et al; Biosafety Blue Ribbon Panel; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. *MMWR Suppl* 2012;61(1):1-102.
  62. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):597-610.
  63. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization and control of hospital waste. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 3677-95.
  64. Michen B, Graule T. Isoelectric points of viruses. *J Appl Microbiol* 2010;109(2):388-97.
  65. Thurman RB, Gerba CP. Molecular mechanism of viral inactivation by water disinfectants. *Adv Appl Microbiol* 1988;33:75-105.
  66. Mattle MJ, Crouzy B, Brennecke M, Wigginton KR, Perona P, Kohn T. Impact of virus aggregation on inactivation by peracetic acid and implications for other disinfectants. *Environ Sci Technol* 2011;45(18):7710-7.
  67. Engelbrecht RS, Weber MJ, Salter BL, Schmidt CA. Comparative inactivation of viruses by chlorine. *Appl Environ Microbiol* 1980;40(2):249-56.
  68. Baxter CS, Hofmann R, Templeton MR, Brown M, Andrews RC. Indication of adenovirus type 2, 5 and 41 in drinking water by UV light, free chlorine and monochloramine. *J Environ Eng* 2007;133(1):95-103.
  69. Wigginton KR, Kohn T. Virus disinfection mechanisms: the role of virus composition, structure, and function. *Curr Opin Virol* 2012;2(1):84-9.
  70. Mbithi JN, Springthorpe S, Boulet JR, Sattar SA. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1992;30(4):757-63.
  71. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.
  72. Allegranzi B, Pittet D. Hand hygiene. In: Farise AP, Maillard J-Y, Sattar SA, editors. *Russell, Hugo and Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. p. 418-44.
  73. Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PD, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):285-91.
  74. Liu P, Yuen Y, Hsiao HM, Jaykus LA, Moe C. Effectiveness of liquid soap and hand sanitizer against Norwalk virus on contaminated hands. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(2):394-9.
  75. Iwasawa A, Niwano Y, Kohno M, Ayaki M. Virucidal activity of alcohol-based hand rub disinfectants. *Biocontrol Sci* 2012;17(1):45-9.
  76. Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control* 2000;28(2):184-96.
  77. Kramer A, Galabov AS, Sattar SA, Döhner L, Pivert A, Payan C, et al. Virucidal activity of a new hand disinfectant with reduced ethanol content: comparison with other alcohol-based formulations. *J Hosp Infect* 2006;62(1):98-106.
  78. Wutzler P, Sauerbrei A. Virucidal efficacy of a combination of 0.2% peracetic acid and 80% (v/v) ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. *J Hosp Infect* 2000;46(4):304-8.
  79. Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Paulmann D, Friesland M, Pietschmann T, et al. Virucidal activity of 2 alcohol-based formulations proposed as hand rubs by the World Health Organization. *Am J Infect Control* 2010;38(1):66-8.
  80. Robert Koch-Institut. Testing and Labeling of Disinfectant Activity against Viruses [Internet] 2004 [cited 2016 Feb 15]; Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Desinfektionsmittel/Engl\\_Viruzid.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Desinfektionsmittel/Engl_Viruzid.pdf?__blob=publicationFile)
  81. Steinmann J, Wolff MH. Testing virucidal activity in Germany: an update. *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär* 2007;2(1):Doc04
  82. Steinmann J. Some principles of virucidal testing. *J Hosp Infect* 2001;48 Suppl A:S15-7.
  83. Therapeutic Goods Administration (TGA). Guidelines for the evaluation of sterilants and disinfectants [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2015 Feb 15]; Available from: <https://www.tga.gov.au/publication/guidelines-evaluation-sterilants-and-disinfectants>
  84. Health Canada. Guidance document: Safety and efficacy requirements for high-level disinfectants and sterilants for use on reusable semi-critical and critical medical devices [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Feb 15]; Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/disinfect-desinfect/hlds-dhnas-eng.php>
  85. Health Canada. Guidance document: Safety and efficacy requirements for hard surface disinfectant drugs [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Feb 15]; Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/disinfect-desinfect/hstd-ddsd-eng.php>
  86. Health Canada. Guidance Document: Human-Use Antiseptic Drugs [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2016 Feb 15]; Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/antiseptic\\_guide\\_ld-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/antiseptic_guide_ld-eng.php)
  87. European standard DIN EN 14476: 2013, Chemical disinfectants and antiseptics- Quantitative suspension test for evaluation of virucidal activity in the medical area-Test method and requirements (Phase 2/Step 1).
  88. European standard DIN EN 14476: 2007, Chemical disinfectants and antiseptics- Virucidal Quantitative suspension test for chemical dis-

- infectants and antiseptics used in human medicine- test method and requirements (Phase 2, Step 1).
89. ASTM International. Standard test method to assess the activity of microbiocides against viruses in suspension. 2011 (designation: E1052-11).
  90. ASTM International. Standard quantitative disk carrier test method for determining bactericidal, virucida, fungicidal, mycobactericidal and sporocidal activities of chemicals. 2011 (designation: E2197-11).
  91. ASTM International. Standard test method for determining the virus-eliminating effectiveness of hygienic handwash and handrub agents using the fingerpads of adults. 2010 (designation: E1838-10).
  92. ASTM International test method to assess virocidal activity of chemical intended for disinfection of inanimate, nonporous environmental surfaces. 2011 (designation: E1053-11).
  93. ASTM International. Standard test method for evaluation of hygienic handwash and handrub formulation for virus-eliminating activity using the entire hand. 2013 (designation: E2011-13).
  94. United States Environmental Protection Agency (EPA). Using Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) As Surrogate for Human Hepatitis C Virus [Internet]. 2002 [cited 2016 Feb 15]; Available from: <http://www.epa.gov/pesticide-registration/using-bovine-viral-diarrhea-virus-bvdv-surrogate-human-hepatitis-c-virus>
  95. United States Environmental Protection Agency (EPA). Protocols for Testing the Efficacy of Disinfectants Against Hepatitis B Virus (HBV) [Internet]. 2000 Aug 25. [cited 2016 Feb 15]; Available from: <http://www.epa.gov/pesticide-registration/protocols-testing-efficacy-disinfectants-against-hepatitis-b-virus-hbv>
  96. United States Environmental Protection Agency (EPA). Initial Virocidal Effectiveness Test: Using Feline Calicivirus As Surrogate for Norovirus. Office of Pesticide Programs, Antimicrobials Division. USA; 2000.
  97. Sattar SA, Springthorpe VS, Adegbunrin O, Zafer AA, Busa M. A disc-based quantitative carrier test method to assess the virucidal activity of chemical germicides. *J Virol Methods* 2003;112(1-2):3-12.
  98. Sattar SA, Ansari SA. The fingerpad protocol to assess hygienic hand antiseptics against viruses. *J Virol Methods* 2002;103(2):171-81.
  99. Wigginton KR, Menin L, Montoya JP, Kohn T. Oxidation of virus protein during UV 254 and singlet oxygen mediated inactivation. *Environ Sci Technol* 2010;44(14):5437-43.
  100. Pecson BM, Ackermann M, Kohn T. Framework for using quantitative PCR as a nonculture based method to estimate virus infectivity. *Environ Sci Technol* 2011;45(6):2257-63.
  101. Pecson BM, Martin LV, Kohn T. Quantitative PCR for determining the infectivity of bacteriophage MS2 upon inactivation by heat, UV-B radiation, and singlet oxygen: advantages and limitations of an enzymatic treatment to reduce false-positive results. *Appl Environ Microbiol* 2009;75(17):5544-54.
  102. Sigstam T, Gannon G, Cascella M, Pecson BM, Wigginton KR, Kohn T. Subtle differences in virus composition affect disinfection kinetics and mechanisms. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(11):3455-67.
  103. Wigginton KR, Pecson BM, Sigstam T, Bosshard F, Kohn T. Virus inactivation mechanisms: impact of disinfectants on virus function and structural integrity. *Environ Sci Technol* 2012;46(21):12069-78.
  104. Eischeid AC, Linden KG. Molecular indication of protein damage in adenoviruses after UV disinfection. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(3):1145-47.
  105. Eischeid AC, Meyer JN, Linden KG. UV disinfection of adenoviruses: Molecular indication of DNA damage efficiency. *Appl Environ Microbiol* 2009;75(1):23-8.

## Mechanism of action and application of virocids in health care-associated viral infections

Babak Shahbaz Ph.D. Candidate  
Mehdi Norouzi Ph.D.  
Hamideh Tabatabai Ph.D.\*

Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Received: 24 May. 2015 Accepted: 27 Oct. 2015 Available online: 02 Apr. 2016

Viruses are important causes of acute and chronic diseases in humans. Newer viruses are still being discovered. Apart from frequently causing infections in the general community, many types of viruses are significant nosocomial pathogens that with emerging viruses has become a real issue in medical field. There are specific treatments, vaccine and physical barrier to fight some of these infections. Health care-associated viral infections are an important source of patient's morbidity and mortality. The method of sterilization or disinfection depends on the intended use of the medical devices (comprising critical, semicritical and noncritical items) and failure to perform proper sterilization or disinfection of these items may leads to introduction of viruses, resulting in infection. Disinfection is an essential way in reducing or disruption of transmission of viruses by environmental surfaces, instruments and hands which achieves by chemical disinfectants and antiseptics, respectively. This review discusses about chemical agents with virocids properties (e.g. alcohols, chlorine compounds, formaldehyde, phenolic compounds, glutaraldehyde, ortho-phthaldehyde, hydrogen peroxide, peracetic acid, iodophor, ammonium compounds quaternary, bigunides and so on.), mechanisms of action and their applications in health care-associated viral infection control. As well as, we described an overview for hierarchy of viruses in challenge with disinfectants, effective agents on viral inactivation, i.e. target viruses, viral stability or survival duration time in environmental surfaces and hands. We explained disinfection of surfaces, challenges in emerging viral pathogens inactivation, viral resistance to chemical disinfectants and antiseptics. Because, there are laboratory studies and clinical evidences for some viruses which viral resistance to biocide or failure to perform proper disinfection can lead to infection outbreaks. Also, we described virucidal properties of antiseptics and introduced selected antiseptics with extensive virucidal action, because hands play an important role in the spread of many viral diseases, and regular proper hands hygiene is essential to decontaminate hands and can interrupt the spread of viruses. Here, we compared the currently available laboratory methods, standard methods from many countries and kinds of viruses in these methods for evaluation of virocidal activity. Finally, it's good to know: any disinfectant is not virocidal unless it confirms by laboratory methods.

**Keywords:** antiseptics, chemical disinfectant, disinfection, health care-associated infection, nosocomial infection, virus inactivation.

\* Corresponding author: Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88950595  
E-mail: tahamideh@yahoo.com