

COVID-19 Pandemisinde Biyosidal Ürünlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Biocidal Products in COVID-19 Pandemic

Sibel İlbasmış Tamer, Fatmanur Tuğcu Demiröz, Füsün Acartürk

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

COVID-19'dan sorumlu virüs SARS-CoV-2, insandan insana doğrudan temas yoluyla veya damlacıklar yoluyla bulaşmakta ve ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) hijyenik koşulların çok iyi sağlanması, enfekte olan kişilerle yakın temasın önlenmesi, sık sık el yıkama ve dezenfektanların kullanılması gibi önlemler ile COVID 19 pandemisinin kontrol edilebileceğini belirtmektedir. Dezenfeksiyon için hidrojen peroksit, alkol içeren ürünler, sodyum hipoklorit veya benzalkonyum klorür gibi çeşitli biyosidal maddeler kullanılmaktadır. Genel olarak el dezenfektanları, alkol içermeyen ve içeren olmak üzere iki kategoride incelenebilir. El dezenfektanları köpük, jel ve sprey şeklinde formüle edilebilirler. DSÖ gibi sağlık otoriteleri COVID-19 pandemisinde kullanılacak dezenfektanların özelliklerini belirten rehberler yayınlamışlardır. COVID-19 pandemisinin kontrolü için uygun ürünlerin seçimi konusunda eczacı gibi sağlık profesyonellerine danışılmalıdır. Güvenilmez ürünler satın alınmamalıdır. Bu derlemenin amacı, SARS-CoV ve MERS-CoV dahil tüm koronavirüslere karşı yaygın olarak kullanılan biyosidal ajanların, özellikle el ve yüzey dezenfektanlarının incelenmesidir.

Anahtar Sözcükler: Biyosidal ürünler, dezenfektanlar, el dezenfektanları, COVID 19 pandemisi,

Geliş Tarihi: 03.07.2020

Kabul Tarihi: 24.08.2020

ABSTRACT

SARS-CoV-2, the virus responsible for COVID-19, is spread by human-to-human transmission *via* droplets or direct contact and causes serious health problems. World Health Organization (WHO) stated that COVID 19 pandemic can be controlled by measures such as providing supreme hygienic conditions, preventing close contact with infected people, hand washing and using disinfectants. Numerous biocidal materials such as hydrogen peroxide, alcohol-containing products, sodium hypochlorite or benzalkonium chloride have been used for disinfection. Generally, hand sanitizers can be examined in two categories, with and without alcohol. Hand sanitizers can be formulated as foam, gel and spray. Health authorities such as the WHO have published guides specifying the characteristics of the disinfectants to be used in the COVID-19 pandemic. Healthcare professionals such as pharmacists should be consulted on the selection of suitable products for the control of the COVID-19 pandemic. Hence unreliable products should not be purchased. The purpose of this review is to examine biocidal agents commonly used against all coronaviruses, including SARS-CoV and MERS-CoV, especially hand and surface disinfectants.

Key Words: Biocidal products, disinfectants, hand sanitizers, COVID-19 pandemic

Received: 07.03.2020

Accepted: 08.24.2020

ORCID ID: S.I.T: 0000-0003-0361-7105, F.TD: 0000-0002-9468-3329, F.A. : 0000-0001-9515-750X

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Fatmanur Tuğcu Demiröz, PhD. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330 Etiler, Ankara, Türkiye E-posta: fatmanur@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.118>

GİRİŞ

İnsan koronavirüsünün ilk tespiti 1960 yıllarında Tyrell ve Boyne tarafından üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen ve B184 olarak adlandırılan virus tespiti ile başlamıştır (1). Koronavirüsler (CoV), yaygın bir hastalık yapıcı etkisi olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi geniş bir virüs ailesinin üyesidirler. Betacoronavirüs olan SARS-CoV-2 tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) yapısından oluşur (2). 31 Aralık 2019 Çin'in Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası tespit edilmiştir (3). Kuru öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, ateş ve bilateral akciğer infiltrasyonları gibi klinik semptomları olan hastalığın, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 7 Ocak 2020'de şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs (SARS-CoV-2) olduğu tespit edilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization) (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (4). DSÖ'nün verilerine göre 3 Temmuz 2020 itibarıyla, yaklaşık 11.018.907 milyon insan COVID-19'a bağlı olarak enfekte olmuş ve dünya çapında 524.828 binden fazla ölüm gerçekleşmiştir.

COVID-19'dan sorumlu virüs SARS-CoV-2, insandan insana doğrudan temas yoluyla veya damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin bazı hastaların dışkı örneklerinde ve anal swablarında tespit edilmesi nedeniyle, fekal ve oral yolla bulaşma olasılığı da araştırılmaktadır (5). COVID-19 virüsünün suda hayatta kalma olasılığı da araştırılmıştır. COVID-19 virüsünün klor gibi oksidanlara oldukça duyarlı olduğu, suda kolaylıkla inaktif hale geldiği belirlenmiştir (5). SARS-CoV-2'nin hem çapraz türlerini hem de insandan insana iletimini düzenleyen protein reseptörü bağlanma alanı (RBD) ve konak reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'dir. Araştırmacılar virüs-reseptör etkileşimini atom düzeyinde incelemekte, türe özgü reseptörler kullanımını belirlemeye çalışmaktadırlar (6). Koronavirüs insan ve hayvanlarda respiratuvar, hepatik, enterik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir (7). Ölüm vakaları genel olarak ileri yaşta veya sistemik hastalığı (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, diyabet, kanser ve diğer immünsüpresif durumlar) olan kişilerde görülmektedir. Enfeksiyonlar 60 yaş üstü erkek cinsiyet arasında daha sık görülmektedir (8,9). Küresel sağlık yetkilileri, dünyada ortaya çıkan bu pandemiyi önlemek için alınması gerekli öncelikli önlemleri açıklamaktadırlar. Hijyenik koşulların çok iyi sağlanması, enfekte olan kişilerle yakın temas, özellikle doğrudan temas sonrası sık sık el yıkama, sosyal mesafe kurallarına uyulması, maske ve koruyucu ekipman kullanımı ile COVID 19 pandemisinin kontrol edilebileceği, vaka sayısındaki artışın önüne geçilip mortalitenin azaltılacağı belirtilmektedir (8).

Koronavirüsünün insandan insana bulaşmasında inkübasyon süresi 2-14 gün olarak bildirilmiştir (10,11). Metal, alüminyum, cam, kağıt, ahşap veya plastik gibi cansız yüzeylerde 2-9 gün yaşayabilmektedir (12,13,14,15,16). Havadan damlacık yoluyla veya kontamine yüzeylere dokunma sonrası ellerin ağız, burun veya göz mukozasına götürülmesi ile bulaşmaktadır (17, 18). Şu anda COVID-19 hastalığını önleyecek bir aşı mevcut değildir. Hastalığı önlemenin en iyi yolu virüse maruz kalmaktan kaçınmaktır. Özellikle halka açık bir yerdeyken veya öksürük veya hapşırıktan sonra ellerin en az 20 saniye boyunca sabun ve suyla yıkanması, sabun ve su hazır bulunmuyorsa, en az %60 alkol içeren bir el dezenfektanı kullanılması Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından önerilmektedir. Sık sık dokunulan yüzeylerin (masa, kapı kolu, ışık açma-kapama düğmesi, tezgah, kulplar, klavye, telefon, tuvalet, musluk, lavabo) her gün dezenfekte edilmesi önerilmektedir (19). Dezenfeksiyon için dünya çapında hidrojen peroksit, alkol içeren ürünler, sodyum hipoklorit veya benzalkonyum klorür gibi çeşitli biyosidal maddeler kullanılmaktadır (20).

Bu derlemenin amacı, SARS-CoV ve MERS-CoV dahil tüm koronavirüslere karşı yaygın olarak kullanılan biyosidal ajanların, özellikle el ve yüzey dezenfektanlarının incelenmesidir.

Genel Biyosidal Ürünler ve Dezenfektanlar

Bir veya birden fazla aktif madde içeren, kullanıma hazır hâlde satışı sunulmuş, kimyasal veya biyolojik açıdan herhangi bir zararlı organizma üzerinde kontrol edici etki gösteren veya hareketini kısıtlayan, uzaklaştırıcı, zararsız kılan, yok eden aktif maddeler ve müstahzarlar biyosidal ürün olarak isimlendirilmektedir (21). Bu ürünler içerdikleri aktif madde/maddeler sayesinde zararlı olarak kabul edilen bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar üzerinde kimyasal veya biyolojik etki gösterirler (22). Biyosidal ürünler; dezenfektanlar ve genel biyosidal ürünler, koruyucular, haşere kontrolü için kullanılan biyosidal ürünler ve diğer biyosidal ürünler olmak üzere 4 ana gruba ve 23 ürün tipine ayrılmaktadır.

Dezenfektanlar ve genel biyosidal ürünler ana grubunda yer alan ürün tipleri aşağıda sıralanmıştır:

- **Ürün Tipi 1: İnsan hijyeni ile ilgili biyosidal ürünler:** Deri ve saçlı derinin dezenfeksiyonu için insan cildi ve saçlı deriye uygulanan veya temas eden ürünlerdir. El, ayak ve vücut için kullanılırlar. Dezenfektanlar ve antibakteriyel ürünler bu grupta yer almaktadır.
- **Ürün Tipi 2: Kişisel alanlarda ve umumi alanlarda kullanılan dezenfektanlar ve biyosidal ürünler.**
- **Ürün Tipi 3: Veteriner hijyenine yönelik biyosidal ürünler.**
- **Ürün Tipi 4: Gıda ve yem alanlarında kullanılan dezenfektanlar.**
- **Ürün Tipi 5: İçme suyu dezenfektanları.**

Dezenfektanlar mikroorganizmaları etkileme derecelerine, etki mekanizmalarına, kimyasal yapılarına, kullanım alanlarına göre değişik şekillerde sınıflandırılır. Enfeksiyonlardan korunabilmek için; özellikle sağlık alanında kullanılan dezenfektanlar Ürün Tipi 1 kapsamında değerlendirilmektedir.

Ülkemizde biyosidal ürünlerin değerlendirilmesi, ruhsat belgelerinin verilmesi ile piyasa gözetimi ve denetiminin yapılmasından T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü sorumludur. Biyosidal ürünlerin sağlık açısından herhangi bir risk taşıyıp taşımadığı, güvenli kullanımı ve depolanması gibi konularda tüketicilerin çok iyi bilgilendirilmesi amacıyla Sağlık Bakanlığı detaylı bir incelemeden sonra ürün için izin ve ruhsat vermektedir. Piyasaya çıkacak biyosidal ürünlerin mutlaka Sağlık Bakanlığınca ruhsatlandırılmış olması gerekmektedir. Biyosidal Ürünlerin ruhsatlandırılması T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çevre Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yapılmakla birlikte; insan hijyeni için doğrudan insan vücuduna uygulanan ve temas eden Ürün Tipi 1 ve 19'un ruhsatlandırma işlemleri T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetik Daire Başkanlığı tarafından yürütülmektedir.

İdeal bir dezenfektanın özellikleri aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip olmalı,
- Hızlı bir öldürme etkisi olmalı,
- Organik maddelerden ve kullanılan diğer kimyasallardan etkilenmemeli,
- Toksik olmamalı,
- Kullanıcıya zarar vermemeli,
- Yüze uyum göstermeli,
- Aşındırma ve bozulmaya neden olmamalı,
- Uygulanan yüzeylerde kalıcı etkiye sahip olmalı,
- Kolay kullanılmalı,
- Kokusuz olmalı,
- Ekonomik olmalı,
- Suda kolay çözünebilmesi,
- Konsantrasyon veya seyreltilmiş kullanımı olmalı,
- Dayanıklı olmalı,
- Temizleyici özelliği olmalıdır (23,24,25,26)

Dezenfektan ve genel biyosidal ürünler çözeltili, gargara, jel, krem ve spray gibi değişik dozaj formlarında hazırlanabilirler. Swab, sıvı sabun, şampuan, ıslak mendil, köpük, tırnak fırçası, ağız temizleme çözeltili şeklinde hazırlanmış formülasyonları bulunmaktadır. Tip 1 biyosidal ürünlerde aktif madde olarak iyot, propan-2-ol, propan-1-ol, hidrojen peroksit, bifenil-2-ol, (L)+ Lactic acid, etanol, perasetik asit, aktif klor (sodyum hipokloritten açığa çıkan), klorheksidin glukonat ve povidon-iyot kullanılmaktadır (27).

Virüs gibi patojenlerin yayılmasını önlemede kullanılan en sık ve en etkili yöntem el yıkamadır. Ancak COVID 19 pandemisi ile birlikte canlı ve cansız yüzeylerden koronavirüslerin biyosidal ajanlar ile inaktivasyon stratejileri geliştirilmektedir (28). Bu bağlamda hem sağlık otoritelerince hem de toplumda geleneksel sabun ve su ile yıkamanın yanı sıra alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanımı giderek daha güncel hale gelmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların yayılmasını önlemek için el yıkaması yapılmadığı durumlarda alkol bazlı el dezenfektanları alternatif olmaktadır.

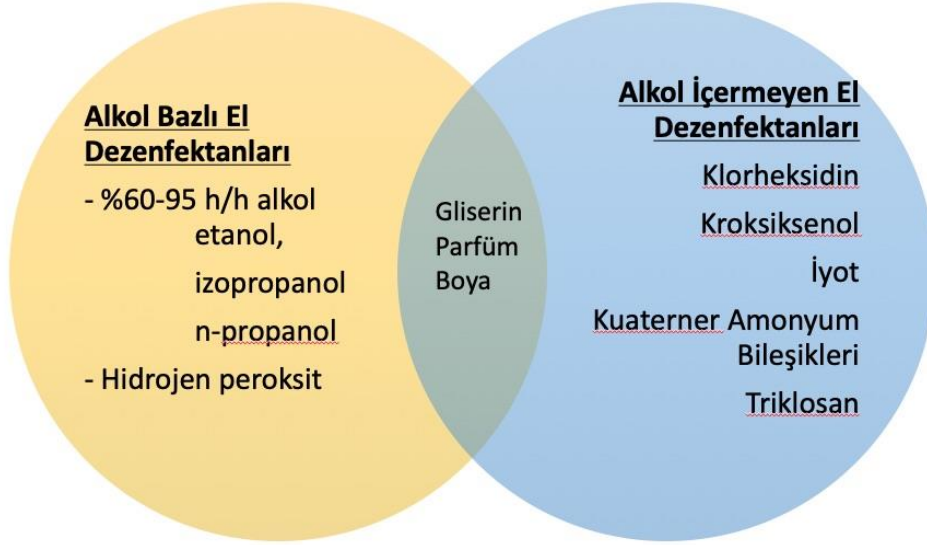
El Dezenfektanları

Enfeksiyondan korunmada maske kullanımı esas olmakla birlikte, eller hastanın öksürük ve hapşırılmadan kaynaklanan solunum damlacıkları ile doğrudan temastan veya daha sonra hastalığın bulaşmasını ve yayılmasını kolaylaştırabilecek yüzeylerle dolaylı temas nedeniyle kontamine olabileceğinden, uygun el hijyeni çok önemlidir (29).

Genel olarak ellerin el dezenfektanları ile temizlenmesi yerine öncelikle su ve sabunla yıkanması önerilmektedir. El yıkamanın üstünlüğü ise ellerdeki bulaşmış olan patojenlerin uzaklaşmasının sağlanması ve mikroorganizma yükünün azaltılması ile ilgilidir.

Temel olarak el dezenfektanları, alkol içermeyen ve içeren olmak üzere iki kategoride incelenebilir. Alkol içermeyen dezenfektanlarda aktif madde olarak benzalkonyum klorür ve kuaterner amonyum bileşikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzalkonyum klorür içeren dezenfektanlar alkol bazlı ürünlere göre daha az iritan özelliktedir ve kontakt dermatite neden olma potansiyeli daha düşüktür.

Yanıcılık özellikleri yoktur, ayrıca suistimal edilme potansiyelleri de bulunmamaktadır. Alkol bazlı dezenfektanlarda ise etanol, izopropil alkol (IPA) veya bunların karışımları, su, nemlendirici ve yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Nemlendiriciler derinin su kaybını önler, formülasyonu stabilize eder, ayrıca alkolün buharlaşmasını geciktirir, böylece biyosidal aktiviteyi artırırlar. Formülasyondaki alkol %60-95 oranında olmalıdır. Alkol bazlı ürünlerin maliyeti düşüktür ve bulaşma riskini azaltma özellikleri daha iyidir (30, 31). El dezenfektanlarının sınıflandırılması Şekil 1’de gösterilmiştir. (Şekil 1)



Şekil 1. Alkol içeren ve içermeyen el dezenfektanları

Yapılan bir pazar araştırmasına göre, el dezenfektanlarının satışı Şubat ayının son haftasında ve Mart 2020'nin ilk haftasında bir önceki yılın aynı dönemine göre sırasıyla %300 ve %470 artmıştır (32). El dezenfektanının aşırı talebine cevap vermek için, sadece ilaç şirketleri değil, kimya endüstrileri, bazı kimya fabrikaları ve parfüm üreticileri de el dezenfektanları üretmeye başlamışlardır (33). El dezenfektanları eczanelerde hemen hazırlanabilir; bununla birlikte eczacılar, yeterli kalitede tutarlı bir ürün elde etmek için uygun bir formülasyon ve üretim talimatlarına ihtiyaç duymaktadır.

El dezenfektanları ve sabunla yıkamanın zarfı virüslerin inaktivasyonu üzerinde etkinliği karşılaştırmak amacıyla *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Üç farklı alkol bazlı el dezenfektanı ve üç farklı antibakteriyel sabun, zarfı virüslerde 4 log azalmaya neden olmuştur (31). Alkol bazlı dezenfektanlar çeşitli bakterileri hızlı ve etkili bir şekilde inaktive etmektedir, ancak etkinlikleri zarfsız virüslere karşı daha az bulunmuştur.

Yapılan farklı çalışmalarda, el yıkama ile bireylerin %80'inde patojen bakterilerin elde kaldığı gösterilmiştir (31). Ayrıca el yıkama ile vücudun kendi yağ asitleri de elden uzaklaşmaktadır. Bu da cildin çatlamasına neden olabilir, sonuçta patojenler için potansiyel giriş kanalları oluşabilir. Cildin çatlamasını önlemek ve korumak amacıyla el sabunlarına veya dezenfektanlara nemlendirici maddeler ilave edilmiştir (31). Sabun ve su ile el yıkamanın dezenfektandan daha üstün olduğunu, el yıkamanın mümkün olmadığı durumlarda elin hepsini kaplayacak yeterli hacimde dezenfektan kullanılması gerektiği el hijyeni için önemli olduğu sonucuna varılmaktadır.

a. El Dezenfektanlarının Etki Mekanizması

El dezenfektanında yaygın olarak kullanılan dezenfektanların kimyasal sınıflandırması ve antimikrobiyal etki mekanizmaları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. El dezenfektanlarında yaygın olarak kullanılan aktif maddelerin sınıflandırılması ve antimikrobiyal etki mekanizması

Kimyasal Grubu	Örnekler	Etki Mekanizması
Alkol	- Etanol - İzopropanol	Plazma zarındaki proteinlerin denatürasyonu
Klor bileşikleri	- Hipokloritler - Klor dioksit - Kloramin-t trihidrat	Hücresel proteinlerin oksidasyonu
İyot bileşikleri	- Povidon-iyot	İyot, patojenlerin hücre zarlarından kolayca nüfuz eder ve proteinlere, nükleotidlere ve hücrenin yağ asitlerine saldırır
Kuaterner amonyum bileşikleri	- Benzalkonyum klorürler - Benzil dimetil oktil amonyum klorür - Didesil dimetil amonyum klorür	Emzimleri etkisiz hale getirir, hücre proteinlerini parçalar
Peroksitler	- Hidrojen peroksit - Perasetik asit	Temel hücre bileşenlerinin oksidasyonu
Fenoller	- Triklolan	Stoplazmik çift tabakaya penetrasyon
Biguanit	- Klorheksidin	Hücre zarını bozar

Geleneksel olarak eldeki bakteriler yerleşik ve geçici olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Yaygın olarak yerleşik florada *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* ve *Enterococcus faecalis* derinin alt tabakalarında kolonize halde yerleşmişlerdir. Geçici florada ise *Staphylococcus aureus*, *Escheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, derinin yüzeysel tabakalarına yerleşmişlerdir. Ayrıca çok sayıda değişik kaynaklardan konakçıya bulaşabilen bakteriyel suşlar çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Pek çok patojeni hızlıca uzaklaştırmak için alkol bazlı el dezenfektanları oldukça etkilidir. Çeşitli ilaçlara direnç gösteren bakterilere dahi oldukça etkili antimikrobialer olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin *Staphylococcus aureus*, metisiline karşı, enterococcus vankomisine karşı direnç kazanmıştır. Çeşitli deneysel çalışmalarda %60-80 alkol içeren el dezenfektanları çeşitli bakteri ve fungal türleri karşı 15-30 saniyede 4-6 log₁₀ azalma sağlamıştır. El dezenfektanlarının kullanımının artması ile bakterilerin olası bir tolerans geliştirebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (34).

El dezenfektanlarının virüsler üzerinde etkinliğinin değerlendirilmesi ve valide edilmesi bakterilere göre oldukça güçtür. Dünya Sağlık Örgütü alkol bazlı el dezenfektanlarının sigir viral difteri virüsü, hepatit C virüsü, zika virüsü, fare nöro virüs ve koronavirüse karşı kullanılmasını önermektedir (35,36). Bu virüsler üzerindeki etkinliği inaktivasyon testleri ile kanıtlanmıştır. İzopropanol içeren formülasyon, Sterillium® H1N1 influenza A virüsü gibi zarflı enterik ve solunum yolu virüslerini inaktive etmektedir. Rotavirüs hariç zarfsız virüslere karşı etkili bulunmamıştır. El dezenfektanlarının SARS CoV-2 virüsüne etkisi ile ilgili yeni kanıtlar hızla gelmekle birlikte, virüsün yapışal benzerliğinden yararlanılarak kolayca tahminler yapılmaktadır. Yapılan *in vivo* çalışmalarla alkol bazlı el dezenfektanlarının viral yükün azalmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (37).

b. Alkol İçeren Dezenfektanlarının Bakterilere Karşı Etki Mekanizması

Alkolün antimikrobiyal aktivitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, etki membran hasarı ve protein denatürasyonu ile ilgilidir. RNA polimeraz ve ribozomlar üzerindeki etkisi ile mRNA'nın ayrılmasına ve protein sentezi inhibisyonuna neden olmaktadır. Optimum bakterisidal etki için alkol oranı %60-90 olmalıdır. Absolü alkol veya %60'dan daha az oranda alkol içeren formülasyonların biyosidal etkisi daha düşüktür. Bu nedenle su, protein denatürasyonunda kritiktir. Alkol metabolik yollarda membran hasarı ve hücre bütünlüğünün kaybına neden olmaktadır (38).

c. Alkol İçeren Dezenfektanlarının Virüslere Karşı Etki Mekanizması

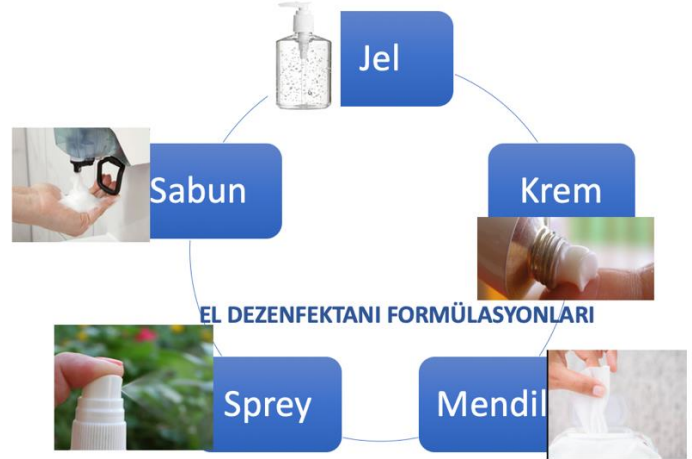
Alkol bazlı el dezenfektanlarının viral hedefi eğer varsa viral zarflardır. Eğer zarflı virüs ise genetik materyali koruyan protein kapsül içerir. Bunlar virüsün hayat döngüsünü (bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma, liziz) sürdürmesi için gereklidir. Bu nedenle başka bir konağa bulaşma yeteneği açısından kritik öneme sahiptir. Virüslere karşı alkol içeren ürünlerin spesifik mekanizması bakterilere kıyasla daha az bilinmektedir. Fakat etanol, propanol göre daha geniş ve güçlü virüsidal etkiye sahiptir. Yüksek konsantrasyonda etanol zarflı virüslere karşı yüksek etkinliktedir. Etanol çözeltisine asit ilavesi ile virüslere karşı etkinliği artmaktadır. Etanol ve asidin potansiyel sinerjisine rağmen pek çok el dezenfektanı zarfsız virüslere karşı etkili değildir (39). Hipoklorit asitin dezenfektan olarak kullanımı, bakteri ve virüslere karşı etkinliği incelenmiştir. Geniş bir spektrumda bakteri ve virüslere karşı etki göstermesi, hızlı etki göstermesi, güvenli olması, kullanımının kolay ve ucuz olması gibi avantajları nedeniyle tercih edilebilecek bir dezenfektandır (40).

d. Benzalkonyum Klorür İçeren Dezenfektanların Etki Mekanizması

Alkol bazlı el dezenfektanlarına benzer şekilde benzalkonyum klorür de genellikle zarfsız virüslere karşı etkili değildir. Bakteri ve virüsün zarflı yapıları benzalkonyum klorürün etkinliği için kritik faktörlerdir. Benzalkonyumun katyonik baş grubu, lipit çifte tabakadaki fosfolipitlerin negatif yüklü fosfat grubuna yavaş yavaş adsorbe olmaktadır ve konsantrasyon artmaktadır. Benzalkonyum klorür konsantrasyonunun artmasıyla membranın akışkanlığı azalmaktadır ve böylece membranda hidrofilik bağlar oluşmaktadır. Benzalkonyum klorürün kuyruk kısmındaki alkil zinciri membran çifte tabakanın yapısını bozar, fiziksel ve biyokimyasal hasara neden olur. Protein fonksiyonları bozulur, benzalkonyum klorür/fosfolipit miseller içerisinde lipit çifte tabaka yapısı çözünmektedir. Benzalkonyum klorür, DNA'da konformasyonel değişikliklere de sebep olmaktadır (41).

El Hijyeninde Kullanılan Biyosidal Ürünlerin Formülasyonları

El dezenfektanları köpük, jel veya sprey şeklinde formüle edilebilirler. Alkol bazlı el dezenfektanlarının jel, sıvı ve köpük gibi farklı formları da vardır. Her türün kendine özgü özellikleri olduğundan, kullanıcının ürünü kabul etmesini etkileyebilecek özellikler üzerine bir çalışma yapılmıştır. Genel sonuç, jellerin ve köpüklerin sıvıya kıyasla, özellikle taşınabilirlik açısından daha yaygın kabul edildiğini göstermiştir (29). Çeşitli el dezenfektanı formülasyon tipleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Çeşitli el dezenfektanı dozaj formları.

Çeşitli biyosidal ürünlerin virüsidal etkinliği üzerinde taşıyıcı sistemin etkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 30 gönüllüde H1N1 virüsüne karşı köpük, jel ve ıslak mendilin etkinliği incelendiğinde, bakteri yükünde 3 log₁₀ azalma olduğu ve taşıyıcı sistemler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (31). El dezenfektanlarının ne kadar kullanılacağı ile ilgili DSÖ spesifik bir hacim belirlememiştir. Ellerin tamamını kaplaması gerektiği şeklinde tavsiyede bulunulmuştur. Jel ve köpük formundaki sabun ve dezenfektanlar, hızlı emilim, yumuşak/nemlendirilmiş el hissi, yapışkan olmayan his ve hafif koku gibi bazı özellikleri nedeniyle daha çok tercih edilmektedirler. Yapılan başka bir çalışmada da jel ve sıvı formların daha fazla tercih edildiği belirtilmiştir (31).

Biyosidal ürünlerin formülasyonlarında formülasyonun etkisi aktif maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Formülasyon, normal olarak saf aktif maddenin kendisiyle ilişkili olmayan tehlikelere ve maruziyetlere neden olabilir. Formülasyona bağlı olarak aktif maddeye artan veya azalan lokal maruziyet olabilir, örneğin formülasyonun fiziksel durumu (sıvı, aerosol, toz, pelet), partikül boyutu, kapsüllenmiş olması, ürünün içindeki kimyasal ve fiziksel etkileşim (partisyon, adsorpsiyon), çözünür torbalar, buhar, vb. Aktif maddeye sistemik maruziyet artabilir. Dermal tabakalardan adsorpsiyon artar, artan damlacık boyutu veya azalan yüzey gerilimi nedeniyle uzaklaşma değişebilir. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin sinerjistik veya antagonistik etkileriyle her bir maddenin toksisitesi artar veya azalabilir (42,43).

Aktif maddenin fizikokimyasal özellikleri çok iyi tanımlanmalıdır. Organoleptik olarak incelenmeli (katı, sıvı, gaz veya kolloidal sistem mi olduğu, agregat durumu aerosol, kompakt, kristal, dispersiyon, lif, filament, pulcuk, partikül, pasta, pellet, toz, süspansiyon, viskoz sistem mi olduğu, renk, koku) gibi özellikleri tanımlanmalıdır. Erime ve donma noktası, asitlik-alkalilik, kaynama noktası, disosiyasyon sabiti, bağli dansitesi analiz edilmelidir. Suda çözünürlük özelliği, partisyon katsayısı, yüzey gerilimi, buhar basıncı, stabilitesi, ambalaj materyali ile olan etkileşimi incelenmelidir. Toz ve granül yapısında olanlar için ortalama partikül büyüklüğü ve dağılımı analizi yapılmalıdır. Viskozite tayini, organik solvanlarda çözünürlük, organik solvanlardaki stabilite ile ilgili bozunma ürünleri tayin edilmelidir. Bozunma ürünleri ana maddeden daha toksik olmamalıdır.

Biyosidal ürünler, formülasyon bileşeni olarak aktif madde (örn: Alkol), antioksidan, yüzey aktif madde, nemlendirici, yumuşatıcı ve koruyucu içermektedirler (44). Aktif madde için etkinlik testleri yapılmalıdır (45). Biyosidal ürünün saklama ve raf ömrü boyunca stabil olduğunu kanıtlamak için stabilite testleri yapılmaktadır. Hızlandırılmış stabilite testleri ürünün çevresel koşullarda 2 yıl stabil olduğunu göstermek, doğrulamak amacıyla yapılmaktadır. Biyosidal ürünün daha yüksek sıcaklıklarda saklanmaması gerektiğini belirtmek için uygun etiket ifadeleri gereklidir.

Eğer aktif madde yüksek sıcaklığa duyarlı ise, hızlandırılmış stabilite testi daha düşük sıcaklıklarda daha uzun sürelerde gerçekleştirilir (46). Biyosidal ürünün uzun süreli stabilite testleri 25°C ±2'de (ve gerekliyse %60 nem koşullarında) yapılır. Raf ömrü daha kısa olan ürünler için bu süre 12 ay ya da 6 ay ile sınırlanabilir. Uzun süreli stabilite testi süresince, 3 aylık periyotlarda (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24. ay) kimyasal ve fiziksel analizler yapılarak veriler değerlendirilir. Ambalajı açılmış ürünler için kullanım süresinin belirlenmesi için test yapılır. Bu amaçla ambalajı açılan ürün 25°C ±2'de (ve gerekliyse %60 nem koşullarında) etikette beyan edilen süre kadar test edilir. Testler 3 ayda bir yapılarak raporlandırılır. Testlerin olumsuz olması durumunda testler tekrar edilerek yeniden süre belirlenir.

Biyosidal ürünün çevresel koşullarda uzun süreli testleri beyan edilen raf ömrü boyunca ürünün ortam koşullarında saklanması desteklemek için en kötü durum yaratılarak ticari ambalajda yapılır. Önerilen tüm ambalaj tipleri için ambalaj uygunluğu incelenmelidir (22). Biyosidal ürünün düşük sıcaklıkta yapılan stabilite testleri, sıvılar için uygulanır. Ürünün 0°C'de yedi gün boyunca saklanma stabilitesi incelenmelidir. Etiketle, ürünün ≤ 0°C koşullarında (örn. 'donmaya karşı korunma' gibi bir ifade) saklanması gerektiği konusunda açık ifadeler varsa, düşük sıcaklıkta saklamanın incelenmesi gerekmez. Bazı formülasyon tipleri için, dondurma/çözdürme-freeze-thaw döngülerindeki stabilitenin araştırılması gerekebilir (-5°C - +5°C). Saklama stabilitesi çalışmalarında, aktif madde içeriği, ilgili fiziksel ve kimyasal özellikler (örn. pH) ve ilgili teknik özellikler saklama öncesi ve sonrası belirlenmelidir. İlgili durumlarda, ılık, sıcaklık ve nemin etkileri saklama stabilitesi çalışmalarının bir parçası olarak araştırılmalıdır (47,48,49).

Biyosidal ürünün stabilitesi aktif madde içeriği, onaylanmış bir analiz yöntemi kullanılarak belirlenmelidir. Genel olarak aktif madde içeriğindeki ≤%10'luk bir azalmanın ürünün etkililiğini ve risk değerlendirmesini olumsuz etkilememesi gerektiği kabul edilmektedir. Bozunma ürünleri değerlendirilmelidir. Saklama stabilitesi/raf ömrü çalışmalarına dahil edilebilir için ilgili safsızlıklar dikkate alınmalıdır (50). Aktif maddelerin, impuriteelerin, bozunma ürünlerinin belirlenmesinde onaylanmış analitik yöntemler kullanılmalıdır. Yöntemler analizi yapılacak maddeleri tam olarak tanımlayabilmeli ve bunları nicel olarak belirleyebilmelidir. Yöntemler laboratuvarlar tarafından geçerli kılınmalıdır. Analitik yöntem validasyon parametreleri, geri kazanım, tekrarlanabilirlik, seçicilik / özgünlük, tespit sınırı ve tayin sınırını içermelidir (51).

Katı ilaç şekillerinde; partikül büyüklüğü ve dağılımı, ufalanma-aşınma ve dağılım süresi gibi özellikleri incelenmelidir. Yarı katı ilaç şekillerinde; yüzey gerilimi, viskozite, akışkanlık ve sürülebilirlik incelenebilir. Aerosollerde ise püskürtme testleri yapılmalıdır. Dermal tahrişi görmek için öncelikle *in vitro* ve gerekirse *in vivo* iritasyon testleri yapılmalıdır (49).

Koronavirüslerin biyosidal ajanlar tarafından inaktivasyonu incelendiğinde (28), etanol (%78-95) (52), 2-propanol (%70-100) (53) %45 2-propanol ile %30 1-propanol kombinasyonu, glutaraldehit (%0,5-2,5) (54), formaldehit (%0,7-1) (53) ve povidon iyotun (%23-7,5) (54) yaklaşık 4 log₁₀ ve daha yüksek oranda koronavirüsü inaktive ettiği görülmüştür (28). Sodyum hipokloritin etkili olabilmesi için konsantrasyonu en az %0,2'lik olmalıdır (55). Hidrojen peroksit, %0,5 konsantrasyonda ve 1 dakika inkübasyon süresi ile etki göstermektedir (56). Değişik temas sürelerinde benzalkonyum klorür ile elde edilen veriler gelişiklidir (57). 10 dakika içinde %0,2'lik konsantrasyon, koronavirüse karşı herhangi bir etkinlik göstermezken, %0,05'lik konsantrasyon oldukça etkili bulunmuştur (58). %0,02 klorheksidin diglukonat temel olarak etkisiz bulunmuştur (52).

Dezenfektanların bakteriyel, fungusidal ve virüsidal etkinliklerini değerlendirmek için değişik bakteri, mantar ve virüsler kullanılmaktadır. Virüsidal aktiviteyi test etmek için test virüsü filmlerinin belli konsantrasyondaki süspansiyonu petri kabına yayılarak hazırlanmaktadır. Belli koşullarda kurutulduktan sonra 20°C'de belli konsantrasyondaki test edilecek dezenfektan maddeye maruz bırakılıp kromotografik yöntemler ile sitotoksik etkisi değerlendirilmektedir. Dilüsyon yapılarak ve değişik temas süreleri ile virüs-dezenfektan karışımının sitotoksik seviyesi belirlenmektedir (56). SARS-CoV yaygın olarak kullanılan birçok dezenfektan ile kolayca inaktive edilebilmektedir (16).

Nanobiosidal Ajanlar

Nanomalzemeler, biyosidal etki sağlamak amacıyla tekstil, plastik, kağıt, boya, kaplama malzemesi olarak pek çok ürüne dahil edilmektedir (59). Bakır oksit kaplama, nano yapılı ZnO, MgO kaplama (60) ve nano gümüş kaplama ile dezenfeksiyon çalışmaları bulunmaktadır. Çalışmalarda nano yapılı inorganik bileşiklerin antibakteriyel özellikleri değerlendirilmiştir.

Nano gümüş iyonu ile hazırlanmış dezenfektanlar (61,62) ile yapılmış pek çok çalışma ve hastane dezenfeksiyonu yapan firmalar da bulunmaktadır.

Avrupa Birliği otoritelerinde henüz nanomalzemelerin biyosidal etkileri ve toksisiteyi ile ilgili özel bir yönetmelik bulunmadığı için farklı mevzuatlara dahil edilmektedirler. AB Biyosidal Ürünler Direktifi 98/8/EC, aktif maddeler arasında nano ve nano olmayan şekilde ayırma yapmamıştır. Bu nedenle bir aktif maddenin nano boyutta olup olmamasına bakılmaksızın biyosidal ürünler yönetmeliği altında incelenmektedir. 2013 yılında yürürlüğe giren Avrupa Birliği Biyosidal Ürün Yönetmeliği 528/2012 (EU BPR), aktif maddenin veya yardımcı maddelerin nano boyutlu olduğu biyosidal ürünlerin güvenliği için özel gereksinimler, spesifik testler ve kontroller istemektedir (63, 64). Kozmetik Ürünler Yönetmeliği nanomalzemeleri içeren ürünlerin spesifik gereksinimleri belirten ilk yönetmeliktir (65). Nanomalzemeler için ekotoksikolojik testler gerekmektedir. Bakır oksit nanopartikülleri hazırlanmış ve Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) kılavuzlarına göre yapılması gerekli ekotoksikolojik testler incelenmiştir (59). Nanoparçacıklar çok geniş bir yüzey alanına sahiptir. Aynı kimyasal bileşime sahip daha büyük parçacıklara kıyasla daha fazla kimyasal ve biyolojik aktivite gösterirler. Nanomalzemelerin biyoyararlanımı büyük partiküllere kıyasla daha fazla olabilir. Nanomateryaller hücreler, doku ve organlara kolaylıkla nüfuz ederek, hücre çekirdeğine dahi girebilirler. Biyoyumlu ve biyoparçalanabilir olmayan nano boyuttaki malzemelerin hücre hasarı ve toksisitesi olacaktır. Bu nedenle mutlaka zararlı ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Dünyada COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Farklı Ülke ve Kuruluşların El ve Yüzey Dezenfektanları Konusundaki Önerileri

Bu bölümde farklı ülkelerin sağlık otoritelerinin COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili olarak yayımlanmış olduğu bilgiler, öneriler ve listeler değerlendirilmiştir.

a. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA):

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından en son 11 Haziran 2020 tarihinde güncellenen "SARS-CoV-2'ye Karşı Kullanım İçin Dezenfektanlar (List N)" listesi yayımlanmıştır. SARSCoV-2'yi (COVID-19) ve diğer bazı benzer virüsleri öldürmek için gerekli yüzey dezenfeksiyon bilgileri bu listede bulunmaktadır. Listenin tamamına EPA'nın web sayfasından ulaşılabilir (66).

EPA'ya kayıtlı bir dezenfektan kullanırken, güvenli ve etkili kullanım için etiketlerde belirtilen talimatlara uymak gerekmektedir. Bu listede yer alan ürünlerin hepsinin yüzey dezenfeksiyon işleminde etkili olduğu belirtilmiştir. Ürünlerin talimatlara uygun şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu özellikle bazı hastalıklara sahip olan kişiler için daha önemlidir. Özellikle astım gibi solunum yolu hastalığı bulunan kişilerin bu tür ürünleri, sadece önerilen miktarlarda ve kullanım prosedürlerine uyularak kullanması önerilmiş, ayrıca yüzeyleri dezenfekte etmek için mendil veya nemli havlu gibi inhalasyon maruziyetini azaltabilecek ürünlerin kullanılması tavsiye edilmiştir. Liste N yalnızca EPA'da kayıtlı yüzey dezenfektanlarını içerir. El dezenfektanları, antiseptik yıkama suları ve antibakteriyel sabunlar Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından düzenlenir. Yüzey mendilleri dahil EPA tescilli yüzey dezenfektanları cilde uygulanmamalıdır ve yutulmamalıdır.

b. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC):

Koronavirüslerin insanlar arasında doğrudan ve dolaylı yayılmasının azaltılmasına el hijyeninin kesin katkısı şu anda bilinmemektedir. Bununla birlikte, el yıkaması patojenleri mekanik olarak uzaklaştırır. Laboratuvar verileri, ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından önerilen alkol konsantrasyonu aralığında alkol bazlı el dezenfektanı formülasyonlarının SARS-CoV-2'yi etkisiz hale getirdiğini göstermektedir (67). Benzalkonyum klorür, hem etanol hem de izopropanol ile birlikte, sağlık personeli için el dezenfektanı olarak kullanılabilir, ancak mevcut kanıtlar benzalkonyum klorürün bazı bakterilere ve virüslere karşı her iki alkolden daha az güvenilir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (68).

CDC, ABD'nin Sağlık ve İnsan Hizmetleri Dairesi'nin, kamu sağlığı ve kamu güvenliğinin sağlanması konusunda çalışan bir birimidir. Bu merkez tarafından COVID-19 pandemisi sırasında, ellerin temiz tutulması virüsün yayılmasını önlemek için özellikle önemli olduğu belirtilmiş ve sağlıklı kalmak için ne zaman ve nasıl ellerini yıkamaması gerektiğini anlatılmıştır. Buna göre;

- Yemek hazırlamadan önce, sırasında ve sonra
- Yemek yemeden önce
- Evde kusma veya ishal olan birine bakmadan önce ve sonra

- Kesik veya yara tedavisinden önce ve sonra
- Tuvaleti kullandıktan sonra
- Çocuk bezi değiştirdikten veya tuvaleti kullanan bir çocuğu temizledikten sonra
- Burna dokunduktan, öksürdükten veya hapşırdıktan sonra
- Bir hayvana, hayvan yemine veya hayvan atıklarına dokunduktan sonra
- Evcil hayvan gıdalarını veya evcil hayvan muamelelerini yaptıktan sonra
- Çöpe dokunduktan sonra ellerin yıkanması gerekir.

Bunlara ek olarak COVID-19 pandemisi sırasında ellerin temizlenmesinde ise;

- Halka açık bir yerde bulunduktan ve kapı kolları, masalar, gaz pompaları, alışveriş arabaları veya kasiyer işlemlerinden sonra,
- Ekran gibi diğer kişiler tarafından sıkıca dokunabilecek bir öğeye veya yüzeye dokunduktan sonra.
- Gözlere, burna veya ağıza dokunmadan önce ellerin temizlenmesi gerekir.

El temizliğinde sabun ve suyla elleri yıkamak çoğu durumda mikroplardan kurtulmanın en iyi yoludur. Sabun ve suya ulaşamıyorsa, en az %60 alkol içeren alkol bazlı el dezenfektanı kullanılabilir. Dezenfektanın ürün etiketine bakarak en az %60 alkol içeriği içermediği anlaşılabilir. Dezenfektanlar birçok durumda eldeki mikrop sayısını hızla azaltabilir. El dezenfektanları, eller görünür şekilde kirli veya yağlı olduğunda etkili olmayabilir. Alkol bazlı el dezenfektanlarının fazla miktarda yutulması alkol zehirlenmesine neden olabilir. Küçük çocukların erişemeyeceği yerlerde saklanması gerekir.

El dezenfektanı nasıl kullanılır (68):

- Jel ürününün bir elin avuç içine uygulanır (doğru miktarı öğrenmek için etiketine bakılır).
- Eller ovalanır.
- Jel, eller kuruyana kadar ellerin ve parmakların tüm yüzeylerine sürülür. Bu yaklaşık 20 saniye sürmelidir.

CDC'nin, aktif bileşenler olarak %60'dan fazla etanol veya %70 izopropanol içeren el dezenfektanı ürünlerine alternatifi bir ürün önerisi yoktur.

c. Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)

Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) alkol bazlı el dezenfektanları ve bileşimleri hakkında bilgi veren bir rehberi Mart 2020'de yayınlamıştır.

Virüs "SARS-CoV-2" olarak ve neden olduğu hastalık "Koronavirus Hastalığı 2019" (COVID19) olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV 2, hızla yayılma yeteneği göstermiştir, bu da sağlık sistemleri üzerinde önemli etkilere neden olmuş ve bir pandemiye dönüşmüştür. El hijyeninin bu pandemi sırasında önemi çok artmış ve %60 alkol içeren (etanol/etil alkol) el dezenfektanlarının kullanılması önerilmiştir. Pandemi sırasında el dezenfektanlarına erişimde güçlükler yaşanabilir, yerel kurum ve kişisel olarak hazırlanması gerekebilir. Böyle durumlarda için el dezenfektanı hazırlanmasında bazı standartlar belirlenmiştir.

1. El dezenfektanı olan preparatta sadece aşağıdaki bileşenler kullanılarak hazırlanabilir
 - a. İki seçenektan biri belirlenir: %94,9 hacim/hacim (h/h) etanolden az olmayan alkol (United States Pharmacopeia USP grade) (fermantasyon ve damıtma işlemleri kullanılarak üretilir ve etanole başka hiçbir katkı maddesi veya başka kimyasal ilave edilmez) veya izopropil alkol (IPA),
 - b. Gliserin (gliserol) USP veya Gıda Kodeksine uygun,
 - c. Hidrojen peroksit
 - d. Steril su (örn. Kaynatma, damıtma ile elde edilen USP spesifikasyonlarını karşılayan su)
2. Alkol (etanol) ya alkol üreticisi tarafından ya da bitmiş el dezenfektan ürününün üretim noktasında denatüre edilir. Denatürasyon kritiktir, çünkü el dezenfektanının yutulmasından ölümler de dahil olmak üzere olumsuz olayların raporları vardır.
3. Bitmiş el dezenfektanı ürünü, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerileri ile tutarlı olarak aşağıdaki formüle göre hazırlanabilir.

- a. Alkol sulu çözeltisi (etanol) %80, hacim / hacim olarak formüle edilmiştir veya izopropil alkolün sulu çözeltisi %75 h / h olarak formüle edilmiştir.
- b. Gliserin (gliserol) (h / h %1,45).
- c. Hidrojen peroksit (h / h %0,125)
- d. Steril su veya kaynamış soğuk su.
- e. Bu karışıma, çocuklarda kazara yutma riski nedeniyle kokuyu veya tadı iyileştirmek için bileşenler veya başka aktif veya aktif olmayan bileşenler eklenmez. İlave bileşenler ürünün kalitesini ve gücünü etkileyebilir.

4. Etanol veya izopropil alkol olarak kullanılan etken maddenin doğru olduğuna ve doğru miktarının kullanılmasına özellikle dikkat edilmelidir.
5. El dezenfektanı, benzer steril olmayan ilaçların hazırlanmasında geçerli olan rutin kullanılan koşullar altında hazırlanır.
6. El dezenfektanı ürünü, jel, köpük veya aerosol spreyi olarak değil sulu bir çözelti olarak üretilir. Bitmiş el dezenfektan ürünü, alkol veya IPA'nın buharlaşmasını önlemek için sızdırmaz, sıvı ilaç ürünlerine uygun ambalajlarda paketlenir. Bunun için elle kullanılan pompalı spreyler uygundur.

FDA el dezenfektanları konusunda aşağıdaki bilgilendirmeleri de yapmıştır:

- COVID-19'un halk sağlığı acil durumu sırasında bazı şirketler ve eczaneler tarafından alkol bazlı el dezenfektanlarının geçici olarak hazırlanması için rehber yayınlamıştır. Bunun dışında yetkisi olmayanların hazırlaması uygun değildir.
- FDA, tüketicilerin kendi el dezenfektanlarını yapmalarını önerir. Yanlış yapılırsa, el dezenfektanı etkisiz olabilir ve ev yapımı el dezenfektanından kaynaklanan cilt yanıkları oluşabilir.
- Yüzey dezenfektanları ile el dezenfektanlarının kullanımları farklıdır. Cilde dezenfektan sprey veya mendil kullanılmaz, çünkü bunlar cilt ve göz tahrişine neden olabilir. Dezenfektan spreyler veya mendiller, insanlar veya hayvanlar üzerinde kullanılmak üzere tasarlanmamıştır. Dezenfektan spreyler veya silme bezleri sert, gözeneksiz yüzeylerde kullanılmak üzere tasarlanmıştır.
- El dezenfektanları insan derisinde kullanım için tasarlanmıştır, aerosol haline getirme amaçlı değildir. İnhalasyon toksisitesi ve yanıcılık riski nedeniyle aerosol spreylerde el dezenfektanı kullanılmaz. Ek olarak, el dezenfektanları ellerde kullanım içindir, yutulmamalıdır, solunmamalıdır, enjekte edilmemelidir ve büyük vücut yüzeylerinde kullanılmamalıdır.
- COVID-19'u önlemek veya tedavi etmek için şu anda FDA tarafından onaylanmış el dezenfektanı yoktur. Enfeksiyonların yayılmasını önlemenin ve hastalanma riskini azaltmanın en iyi yolu, elleri antibakteriyel içermeyen sabun ve suyla yıkamaktır, sabun ve su mevcut değilse, CDC ve FDA tüketicilere en az %60 etanol içeren alkol bazlı el dezenfektanı kullanmalarını önerir. FDA tüketicilere alkol (etanol), izopropil alkol veya benzalkonyum klorür dışındaki aktif bileşenleri içeren el dezenfektanlarının kullanılmasını önermez.

d. U.S. Amerikan Farmakopesi (USP)

İnsanların sağlığını korumaya ve iyileştirmeye yardımcı olma misyonu ile sağlık hizmetlerinde kaliteden emin olmak için hizmet sunan Amerikan Farmakopesi (USP) COVID-19 pandemisi ile ilgili alkol bazlı el dezenfektanları için bilgilendirme yapmıştır.

- El dezenfektanları ellerin CDC rehberine göre yıkanamadığı durumlarda kullanılmalıdır.
- Laboratuvar verileri, CDC'nin önerdiği alkol bazlı el dezenfektanlarındaki aktif bileşenlerin %60 etanol ve %70 izopropanolün, COVID-19 pandemisine neden olan virüsü etkisiz hale getirdiğini göstermektedir.
- USP, COVID-19 pandemisi ile ilişkili alkol bazlı el dezenfektanlarının eksikliklerinin giderilmesini amaçlayan üç formülasyon önerisi yapmaktadır.
- Formülasyon 1: %80 h/h etanol içeren bitmiş ürünün %96'lık etanolden kaynakla hazırlanması gerekmektedir.
- Formülasyon 2: %75 h/h izopropil alkol içeren bitmiş ürünün %99'lık izopropil alkolden kaynakla hazırlanması gerekmektedir.

- Formülasyon 3: %75 h/h izopropil alkol içeren bitmiş ürünün %91'lık izopropil alkolden kaynakla hazırlanması gerekmektedir.
- Formülasyon 2 ve 3 için başlangıç bileşenleri, kıtlık/tedarikte zorluk endişeleri nedeniyle DSÖ'nün izopropil alkol %99,8 kullanan formülüne alternatifler sağlar.
- Formül 2 ve 3, formül 1 için gereken alkolün temin edilmesinde pandemi döneminde sıkıntı yaşanması durumuna karşı alternatif olarak sunulmuştur.
- COVID-19 pandemisinde acil ihtiyaç duyulan el dezenfektanlarının içeriği hakkında Amerika Farmakopesi üç formülasyon içeren bilgilendirici bir kaynak yayınlamıştır.

Formülasyon 1

Rx

Etanol %96.....	8333 mL	aktif madde
Hidrojen Peroksit %3.....	417 mL	aktif madde
Gliserin %98.....	145 mL	nemlendirici, yumuşatıcı
Distile Su.....	ym.....10.000 mL	

1 L hazırlandığında; şişe distile su veya kaynatılmış ve soğutulmuş su ile 1000 mL'ye tamamlanır; içeriği karıştırmak için şişe yavaşça sallanır, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği formülasyona göre içerik belirlenmiştir.

Formülasyon 2

Rx

İzopropil Alkol %99.....	7576 mL
Hidrojen Peroksit %3.....	417 mL
Gliserin %98.....	75 mL
Distile Su.....	ym.....10.000 mL

Formülasyon 3

Rx

İzopropil Alkol %91.....	8242 mL
Hidrojen Peroksit %3.....	417 mL
Gliserin %98.....	75 mL
Distile Su.....	ym.....10.000 mL

USP el dezenfektanları hakkında tüm standartları kapsayan 241 bir sayfalık rehber de yayınlamıştır (69).

e.Dünya Sağlık Örgütü/El Hijyeni

Sağlık hizmetlerinde el hijyeni için alkol bazlı el ürünlerinin benimsenmelerine yardımcı olmak için DSÖ, çeşitli formülasyonlar belirlemiştir. DSÖ, bu tür formülasyonların dünya çapında kullanılmasını tavsiye etmeden önce, lojistik, ekonomik, güvenlik, kültürel ve dini faktörlerin tümünü dikkatle ele almıştır. DSÖ, aşağıdaki faktörlere dayanarak alkol bazlı el dezenfektan ürünlerinin kullanımını önermektedir (70, 71,72).

- Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oluşturma riski minimum olan hızlı etkili ve geniş spektrumlu mikrobisidal aktivitenin kanıta dayalı olması,
- Lavabolara veya el hijyeni için gereken malzemelere (temiz su, sabun, havlular, vb.) erişilemeyen, sınırlı kaynaklara sahip olan durumlarda kullanım için uygun olması,
- Süreci daha hızlı ve daha rahat hale getirerek el hijyenine uyumu teşvik ediyor olması,
- Yıllık el hijyeni maliyetini azaltarak ekonomik fayda sağlıyor olması,
- Daha iyi kabul edilebilirlik ve tolerans ile ilişkili artan güvenlik nedeniyle kontak dermatit gibi cilt reaksiyonu risklerini en aza indiriyor olması,
- Yanında taşıma ve küçük şişelerde taşıyabilme kolaylığının olması.

DSÖ'nün önerdiği Formülasyon 1 ve 2'nin içerikleri aşağıdaki Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: DSÖ tarafından önerilen formülasyonlar

Formülasyon 1	Formülasyon 2
• Etanol 96%	• İzopropil alkol 99.8%
• Hidrojen peroksit 3%	• Hidrojen peroksit 3%
• Gliserol 98%	• Gliserol 98%
• Steril distile veya kaynamış soğumuş su	• Steril distile veya kaynamış soğumuş su

DSÖ'nün önerdiği Formülasyon 1 ve 2 için üretim ve saklama tavsiyeleri şöyle sıralanmaktadır:

- Üretim ve depolamada güvenliği sağlamak için lokal üretimde maksimum 50 litre'lik serilerin üretilmesi tavsiye edilmektedir.
- Teknik sınıf hammaddeler değil, sadece farmakopede kayıtlı kaliteli maddeler kullanılmalıdır.
- Formülasyonlar 10 litrelik hazırlandığında vidalı kapaklara sahip cam veya plastik şişelerde saklanabilir.
- Formülasyonlar 50 litrelik hazırlandığında büyük plastik (tercihen polipropilen ve sıvı seviyesini görebilecek kadar yarı saydam) veya taşma olmadan karıştırmak için 80-100 litre kapasiteli paslanmaz çelik tanklar kullanılabilir.
- Formülasyonların Hazırlanışları:
 - Seçilen formülasyon için alkol, gereken miktarda büyük şişeye veya tanka dökülür.
 - H₂O₂ ve gliserin mezür kullanılarak ilave edilir. Gliserin viskoz olduğu için mezürün duvarında kalabilir, distile su soğuk kaynamış su ile durularak şişe/tank içine boşaltılır.
 - Şişe/tanka daha sonra distile veya soğuk kaynamış suyun geri kalanı ilave edilerek belirlenen hacme tamamlanır.
 - Kapak buharlaşmayı önlemek için karıştırıldıktan hemen sonra kapatılmalıdır.
 - Çözelti, hafifçe sallayarak (küçük miktarlarda) veya tahta, plastik veya metalik bir karıştırıcı kullanılarak karıştırılır. Patlama tehlikesi nedeniyle elektrikli karıştırıcılar kullanılmamalıdır.
 - Karıştırma işleminden sonra, çözelti hemen daha küçük kaplara (örneğin 1000, 500 veya 100 ml plastik şişeler) ayrılır. Şişeler 72 saat boyunca karantinede tutulmalıdır. Bu işlem mevcut olan herhangi bir sporun yok edilmesi için zaman sağlar.
 - Alkol hesabı doğru yapılmalıdır, bunun için Farmasötik Teknoloji Kitapları ve Majistral kitaplardan faydalanılabilir (73).
 - Bitmiş üründe alkol konsantrasyonu alkolometre veya titrimetrik yöntemler ile ölçülebilir (74).
 - Mikrobiyal kontaminasyonun olmaması için Avrupa Farmakopesi spesifikasyonlarına göre filtrasyon yapılabilir (75).
- Etiket:
 - Kurum Adı
 - Üretim tarihi ve seri numarası
 - Bileşim: Etanol veya izopropanol, gliserol ve hidrojen peroksit (% v / v de gösterilebilir) ve aşağıdaki ifadeler:
 - Yalnızca harici kullanım için, kırmızı etiket
 - Uyarılar: Gözlerle temasından kaçının, çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayın
 - Kullanım: Ellerin tüm yüzeyini alkol bazlı formülasyon ile kaplayın ve kuruyana kadar ellerinizi ovalayın. Yanıcı olduğu için alev ve ısıdan uzak tutun.
- Formülasyonlara burada belirtilenler dışında hiçbir bileşenin ilave edilmemesi tavsiye edilir. Herhangi bir ekleme durumunda, katkı maddesinin belgelenmiş güvenliği, diğer bileşenlerle uyumluluğu ile ilgili tüm detayların ürün etiketinde verilmesi gerekir.

- Yanlış kullanımları önlemek için acı tat veren maddeler ve renklendiriciler ilave edilebilir, ancak bu tür katkı maddelerinin ürünleri toksik hale getirebileceğini ve üretim maliyetlerine katkıda bulunabileceğini belirtmek önemlidir.
- DSÖ tarafından önerilen sıvı formülasyonlara jelleştirici madde ilave edilmesinin uygunluğunu değerlendirmek için hiçbir veri mevcut değildir, ancak bu maddeler; üretim zorluğu, maliyet artışı getirebilir ve antimikrobiyal etkililiği tehlikeye atabilir (76,77).
- Alerjik reaksiyon riski nedeniyle koku eklenmesi önerilmez.

DSÖ'nün el hijyeni rehberinde alkol dışında kullanılacak maddelerin özelliklerine de yer verilmiştir. Bu maddeler kısaca şöyle özetlenebilir.

1. **Saf Sabun (Antimikrobiyal içerme):** Sabunlar, esterlenmiş yağ asitleri ve sodyum veya potasyum hidroksit içeren deterjan bazlı ürünlerdir. Temizleme aktivitesi, yağ, kir, toprak ve çeşitli organik maddelerin elden uzaklaşmasına yardımcı olması şeklindedir. 15 saniye boyunca antibakteriyel içermeyen sabun ve su ile el yıkama, cilt üzerindeki bakteri sayısını 0.6-1.1 log₁₀ azaltırken, 30 saniye yıkama, 1.8-2.8 log₁₀ azaltır (78). Bazı çalışmalarda eldeki patojenleri gideremediği gözlenmiştir (79). Sabunlar kontamine olabilir, kolonizasyona yol açabilir, ciltte tahriş ve kuruluğa neden olabilir (80).
2. **Alkoller:** Çoğu alkol bazlı el antiseptiği, etanol, izopropanol veya n-propanol veya bu ürünlerin ikisinin birlikte kombinasyonunu içerir. Alkollerin antimikrobiyal aktivitesi, proteinleri denatüre etme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. %60-80 alkol içeren alkol çözeltileri en etkilidir, daha yüksek konsantrasyonlar daha az güçlüdür (81). Zarflanmış yani lipofilik virüslere karşı etkilidir, bunlar arasında Herpes simpleks Virüs (HSV), HIV (Human immunodeficiency virüs), influenza virüsü ve Respiratuar Sinsiyal Virüs: RSV (grip ve soğuk algınlığına benzer şikayetlere neden olur) vardır (82). Çeşitli %70'lik alkol çözeltilerinin (etanol, n-propanol, izopropanol), norovirüs üzerindeki 30 saniyelik maruziyeti incelendiğinde etanolün diğerlerine göre daha üstün virüsidal aktivite sergilediği belirtilmiştir (83). Eller kirli ise alkol çözeltileri el yıkama ihtiyaçlarını ortadan kaldırmaz. Alkol bazlı el hijyeni ürünlerinin etkinliği, kullanılan alkol türü, alkol konsantrasyonu, temas süresi, kullanılan alkol hacmi ve alkol uygulandığında ellerin ıslanıp ıslanmadığı gibi bir dizi faktörden etkilenir. Eller alkol uygulandıktan 10-15 saniyeden daha az bir süre ovuşturulduktan sonra kuru hissedilirse, muhtemelen yetersiz miktarda ürün uygulanmış olabilir. Alkol emdirilmiş havlular sadece az miktarda alkol içerir, sabun ve su ile yıkamaktan çok daha etkili değildir (84). Alkol içeren jeller ve köpüklerin etkinliği hakkında kesin veriler yoktur, daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Alkol bazlı ürünlerin kullanılması cildin kurumasına neden olabilir. Alkoller yanıcıdır ve alkol bazlı müstahzarları kullanılırken güvenlik standartlarına uyulmalıdır. Alkoller uçucu olduğu için, kaplar buharlaşmayı en aza indirecek ve başlangıç konsantrasyonu korunacak şekilde tasarlanmalıdır.
3. **Klorheksidin:** Katyonik bir bisbiguanit olan klorheksidin, antimikrobiyal aktivitesini, sitoplazmik zarlara bağlanma ve sonrasında hücresel içeriklerin çökmesine neden olarak göstermektedir (84). Klorheksidin'in acil durumlarda antimikrobiyal aktivitesi, alkollerden daha yavaştır. Herpes simpleks virüsü, HIV, sitomegalovirüs, influenza ve RSV gibi zarflı virüslere karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir, ancak rotavirüs, adenovirüs ve enterovirüsler gibi zarfsız virüslere karşı önemli ölçüde daha az aktiviteye sahiptir (85). %0,5, %0,75 veya %1 klorheksidin içeren formülasyonlar, antibakteriyel içermeyen sabunlardan daha etkilidir. Bakteri sayısını azaltmada %4 oranında klorheksidin içeren bir el dezenfektan ürününü, %7,5 povidon iyot içeren bir üründen önemli ölçüde daha etkilidir (86). Alkol bazlı preparatlara düşük konsantrasyonlarda (%0,5-1) klorheksidin eklenmesi, tek başına alkole göre önemli ölçüde aktiviteyi arttırır. Tavsiyelere uyulduğunda kullanımı güvenlidir, gözlere temastan kaçınılması gerekir. %4 oranında klorheksidin içeren ürünlerin, antiseptik amaçla sık kullanıldığında dermatite neden olma olasılığı vardır.

4. **Kloroksilenol:** Kozmetiklerde ve diğer ürünlerde koruyucu olarak ve antimikrobiyal sabunlarda aktif bir ajan olarak kullanılan fenolik bir bileşiktir. Gram-pozitif bakterilere karşı iyi *in vitro* aktiviteye sahiptir ancak gram-negatif bakterilere, mikobakterilere ve bazı virüslere karşı daha düşük aktiviteye sahiptir (78). Kloroksilenol içeren preparatların etkinliği ile ilgili nispeten az sayıda makale yayınlanmıştır ve çalışmaların sonuçları bazen çelişkilidir. FDA kloroksilenolu Kategori IIİİİE aktif maddesi olarak sınıflandırmıştır (güvenli ve etkili olarak sınıflandırmak için yetersiz veri) (87). Noniyonik yüzey aktif maddeler tarafından nötralize edilir. Kloroksilenol deriden emilir (88). Kloroksilenol genellikle iyi tolere edilir; bazı alerjik reaksiyon vakaları bildirilmiştir (89).
5. **İyot:** İyot, 1800'lerden beri etkili bir antiseptik olarak kabul edilmiştir. Elementel iyot, iyodür veya triiyodür ve yüksek molekül ağırlıklı bir polimer taşıyıcıdan oluşan iyot kompleksleri aktif bileşen olarak iyotun yerini almıştır, çünkü iyot genellikle cildin tahriş olmasına ve renginin solmasına neden olur (90). %10 povidon-iyot formülasyonlarında, %1 kullanılabilir iyot bulunur ve 1 ppm'lik serbest iyot konsantrasyonu içerir. İyotun çeşitli polimerlerle kompleksi iyotun çözünürlüğünü ve sürekli salınımı arttırır ayrıca cilt tahrişini azaltır. İyot komplekslerinde en yaygın kullanılan polimerler, polivinil piroolidon (povidon) ve poloksamerlerdir (91). Povidon-iyot %5-10, FDA tarafından el hijyeninin sağlanmasında antiseptik amaçla kullanılmak üzere güvenli ve etkili (Kategori I) bir aktif ajan olarak sınıflandırılmıştır (87). El hijyeni için kullanılan iyot kompleksi içeren preparatlarının çoğu %7,5-10 povidon-iyot içerir. Serbest iyot miktarı arttıkça, cilt tahrişinin derecesi de artabilir (92).
6. **Kuaterner Amonyum Bileşikleri:** Bu büyük bileşikler grubu içinde, benzalkonyum klorürler antiseptik olarak en yaygın kullanılan bileşiktir. Kuaterner amonyum bileşikleri, yüksek konsantrasyonlarda bazı organizmalara karşı mikrobisidal olmalarına rağmen, öncelikle bakteriyostatik ve fungistatiktir. Lipofilik virüslere karşı daha fazla aktiviteye sahiptir (78). Gram-negatif bakterilere karşı zayıf aktivite nedeniyle son yıllarda nadiren el antiseptisi için kullanılmıştır.

f. Dünya Sağlık Örgütü/Yüzey Hijyeni

DSÖ, COVID-19 pandemisinde çevresel yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfeksiyonu hakkında bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber, sağlık ile ilgili kuruluş ve sağlık dışı ortamlarda COVID 19'un yüzeylerden bulaşmasını azaltmayı amaçlamaktadır (10). Ayrıca bu belge COVID-19 bağlamında çevresel yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfeksiyonu ile ilgili standart işlem prosedürleri (SOP) geliştiren ve uygulayan sağlık uzmanları, halk sağlığı uzmanları ve sağlık yetkilileri için hazırlanmıştır. COVID-19 virüsü esas olarak yakın fiziksel temas ve solunum damlacıkları yoluyla bulaşırken, aerosol şeklinde hava yoluyla bulaşma mümkündür (93). COVID-19 virüsünün bulaşması, mevcut çalışmalarla kontamine olmuş çevresel yüzeylerden bulaşma kesin olarak kanıtlanamamıştır. Sağlık ortamlarındaki çevresel yüzeyler, masalar, sandalyeler, duvarlar, ışık anahtarları ve bilgisayar gibi elektronik ekipman, lavabolar, tuvaletler gibi mobilyaların yanı sıra hasta odaları ve banyoların içindeki ve dışındaki diğer sabit eşyalar, tansiyon aletleri, stetoskoplar ve tekerlekli sandalyeleri içerir. Belirli tıbbi prosedürlerin uygulandığı sağlık ortamlarında COVID-19 virüsü ile kontamine olma olasılığı daha yüksektir (17, 94). Bu nedenle, özellikle COVID-19 hastalarının bakıldığı bu yüzeyler, daha fazla bulaşmayı önlemek için uygun şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (93). Diğer koronavirüsler gibi SARS-CoV-2, rotavirüs, norovirüs ve poliovirüs gibi zarfsız virüslere kıyasla dezenfektanlara karşı daha hassas hale getiren kırılğan bir dış lipit zarfına sahip zarflı bir virüsdür (95). Çalışmalarda COVID-19 virüsünün farklı yüzeylerdeki kalıcılığı değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, COVID-19 virüsünün kumaş ve ahşapta 1 gün, camda 2 gün, paslanmaz çelik ve plastikte 4 gün ve tıbbi maskenin dış tabakasında 7 güne kadar yaşayabildiği bulunmuştur (96). Bir başka çalışmada ise COVID-19 virüsünün bakırda 4 saat, kartonda 24 saat ve plastik ve paslanmaz çelikte 72 saate kadar hayatta kaldığı bulunmuştur (97) COVID-19 virüsü de çok çeşitli pH değerleri ve ortam sıcaklıklarında hayatta kalır, ancak ısı ve standart dezenfeksiyon yöntemlerine duyarlıdır (96).

g. Dünya Sağlık Örgütü/Çevresel Temizlik ve Dezenfeksiyon Ürünleri

Dezenfeksiyon işleminde dezenfektanların seçimi, hedeflenen mikroorganizmalar, önerilen konsantrasyon, temas süresi, kimyasal dezenfektanların, yüzeylerin uyumluluğu, toksisite, kullanım kolaylığı ve ürünün stabilitesi dikkate alınmalıdır. Dezenfektanların seçimi, sağlık ve gıda endüstrileri gibi belirli sektörler için geçerli olan düzenlemeler de dahil olmak üzere sağlık otoritelerinin pazar onayını gerektirir. Dezenfektan olarak klor bazlı ürünler kullanılabilir. Klor bazlı ürünlerin kullanımı şöyledir: Hipoklorit bazlı ürünler arasında sıvı (sodyum hipoklorit), katı veya toz (kalsiyum hipoklorit) formülasyonları bulunur. Bu formülasyonlar suda çözünerek seyreltilmiş bir sulu klor çözeltisi oluşturur, burada ayrılmamış hipoklorik asit (HOCl) antimikrobiyal bileşik olarak aktiftir. Hipoklorit geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu sergiler ve çeşitli konsantrasyonlarda birkaç yaygın patojene karşı etkilidir. Örneğin, hipoklorit rotavirüse karşı%0,05 (500 ppm) konsantrasyonda etkilidir (98, 99). Püskürtme dezenfektanları ve diğer dokunmadan uygulanan yöntemlerin çevresel yüzeylere rutin olarak uygulanması COVID-19 için tavsiye edilmez. Bir çalışma, püskürtmenin, doğrudan sprey bölgelerinin dışındaki kirleri gidermede etkisiz olduğunu göstermiştir (100). Ayrıca, dezenfektanların püskürtülmesi gözler, solunum cilt tahrişi ve bunun sonucunda ortaya çıkan sağlık etkileri nedeniyle risklere neden olabilir (101). Formaldehit, klor bazlı ajanlar veya kuaterner amonyum bileşikleri gibi bazı kimyasallar, dezenfeksiyon işleminin uygulandığı tesislerde çalışanların sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle önerilmez (102, 103).

UV ışını yayan lambaların kullanıldığı bazı cihazlar sağlık ile ilgili ortamların dezenfeksiyonu için tasarlanmıştır. UV ışınlaşmasının etkinliğini etkileyebilecek çeşitli faktörler arasında ışınlama dozu, dalga boyu ve maruz kalma süresi, lamba yerleşimi, lamba yaşı ve kullanım süresi gibi faktörler sayılabilir. Personelin ve hastaların güvenliği için odalar boş olduğunda bu cihazlar kullanılır. Dokunmadan dezenfeksiyon teknolojisi kullanılıyorsa, çevresel yüzeyler önce organik maddeleri temizlemek için fırça veya ovalama ile elle temizlenmelidir (95).

Sağlık tesislerinde çevre temizliği ve dezenfeksiyon sıklığı ile ilgili sorumlulukların net bir şekilde tanımlanmış olması gerekir. Sık sık yapılması gereken ışık anahtarları, yatak rayları, kapı kolları, masalar, su / içecek sürahileri, tepsiler, mobil araba rayları ve lavabolar gibi öğelerin çevreye temizliğine özellikle dikkat edilmelidir. Dokunulabilir tüm yüzeyler dezenfekte edilmelidir. Temizlik uygulamaları rutin olarak izlenmelidir. Temizlik uygulamalarını optimize etmek için temizlik personeli sayısı planlanmalıdır. Sağlık çalışanları, hasta bakımı sırasında ellerinin ve ekipmanların kontaminasyonunu önlemek için yüzeyler ve ekipmanla temas halinde iken bilinçli risk değerlendirmeleri yapmak için temizlik programlarından ve temizlik tamamlanma sürelerinden haberdar edilmelidir (Gon 2020).

h. İngiltere Biyosidal Ürünler Yönetmeliği (BPR)

El dezenfektanları ve yüzey dezenfektanları gibi biyosidal ürünlerin, uygun şekilde kullanıldıklarında insanlara, evcil hayvanlara veya çevreye zarar vermelerini önlemek için İngiltere'de Biyosidal Ürünler Yönetmeliği (BPR) kapsamında düzenlemeler yapılmıştır. BPR hem biyosidal ürünlerin hem de içerdikleri aktif maddelerin tedarik edilmeden ve kullanılmadan önce değerlendirilmesi, yetkilendirilmesi ya da onaylanmasını yapar. Aktif maddeler (bakteriler gibi zararlı organizma üzerinde kontrol etkisi olan bileşenler) insanlar ve daha geniş çevre için potansiyel risklerini değerlendirmek üzere BPR kapsamında bir inceleme sürecinden geçmektedir.

Koronavirüs pandemisi sırasında hangi el dezenfektanı ve yüzey dezenfektan ürünlerinin ihtiyaca uygun olduğunu bulmak için AB Biyositleri Yönetmeliği kapsamında ilgili veritabanından faydalanılabilir (104). İngiltere İş Sağlığı ve Güvenliği Kurumu, COVID-19 el dezenfektanları imalatı ve temini için bir rehber yayınlamıştır. Hazırlanan ürünlerin bu düzenlemelere uygun olması gerekir (105).

i. Avrupa Birliği ve Avrupa Kimyasallar Ajansı (European Chemicals Agency: ECHA)

Vatandaşların ve çevrenin yararına geniş bir yelpazede AB politikaları ve küresel girişimlere hizmet eden kimyasalların sürdürülebilir yönetimi konusunda bilgi merkezi olmak işlevi gören ajansın "Biyosidal Ürünler Yönetmeliği Hakkında Rehber"i bulunmaktadır.

Avrupa Komisyonu, ekonomik işletmecileri, el dezenfektanları için COVID-19 pandemisi sırasında daha yüksek talebi karşılamaya yardımcı olmak için üretime ait yasal yükümlülükleri bildirmek amacıyla tasarlanmış bir kılavuz belge yayınlamıştır.

COVID-19 hastalığının yayılmasına karşı önleyici bir önlem olarak, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, ellerin en az 20 saniye sabun ve su ile yıkanması veya alkol bazlı çözeltiler, jeller gibi ürünlerle temizlenmesini önermektedir. Koronavirüs krizi kapsamında artan ihtiyaçlara cevap vermek için el temizleyicileri ile el dezenfektanlarının üretimini artırmak için yatırım yapılmaktadır. El temizleyicileri ve el dezenfektanları farklı yasal çerçevelere tabidir. Bunlar Kozmetik Ürünler Yönetmeliği veya Biyosidal Ürünler Yönetmeliği'dir. Normal olarak sabun kozmetik bir ürün olmakla birlikte, alkol bazlı çözeltiler, jeller, el temizleyicileri ve el dezenfektanları gibi ürünler biyosidal ürün yönetmeliklerine uymalıdır. Bu fark her şeyden önce bir aktif maddenin varlığına ve ürünün ana amacına bağlıdır. Su ile durulama olmadan cildin temizlenmesini sağlayan ürünler Kozmetik Yönetmeliği kapsamındadır.

Aktif madde içeren ve zararlı organizmaları kontrol etmeyi amaçlayan ürünler kozmetik mevzuatı kapsamında değildir ve biyositler mevzuatı kapsamındadır. Bu ürünler arasında madde içeren ve genel hijyen algısının ötesine geçebilecek "dezenfekte etme", "virüsleri öldürme", "bakterileri öldürme" gibi bulaşıcı organizmaların kontrolü yoluyla halk sağlığını iyileştirme iddiasında bulunan ürünler yer alır. Aşağıdaki ifadeler, öncelikle ürünün Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamındaki bir biyosit olduğunu gösterir:

- Antibakteriyel
- Bakterileri öldürür
- Bakterileri öldürmek / aynı anlama gelen çok çeşitli mikrop vb öldürmek
- Antiviral
- Virüsleri öldürür
- H1N1 grip virüsüne karşı etkilidir
- Koronavirüse karşı etkilidir.

COVID-19 krizi bağlamında dezenfektan ürünlerin piyasaya sürülmesine, Madde 55 (1) uyarınca acil durum izni de verebilirler. Aktif maddelerin durumunu Avrupa Kimyasallar Ajansı web sitesinden kontrol edilmelidir: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances> (106).

j. Sağlık Bakanlığı

Sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan "Sağlık Personeline Yönelik El Yıkama ve El Dezenfeksiyonu Rehberi"nde el dezenfeksiyonunun amacının ellerdeki kontaminant bakterilerin en etkili ve hızlı bir şekilde elimine edilmesi olduğu belirtilmiştir. Burada antiseptik özelliklere sahip dezenfektan kullanılması gerekmektedir. Bunun için hızlı etkili bir alkol bazlı solüsyondan 3-5 mL alınır, 0.5 ile 1 dakika arasında her iki el birbirine sürtülür ve ovuşturulur. Bu işlem sırasında antiseptik maddenin ellerin her tarafı ve parmak araları ile teması sağlanır. El dezenfeksiyonu, tam olarak el yıkamanın yerini almamalıdır. Ellerde gözle görüldüğü kirlenme olduğunda su ve sabunla yıkanmalıdır

- İdeal bir dezenfektan;
- Mikroorganizmaya kolayca penetre olmalıdır.
- Toksik olmamalıdır.
- Kullanıldığı yüzeylere/nesnelere zarar vermemelidir.
- Stabil/dayanıklı olmalıdır.
- Etki spektrumu geniş olmalıdır.
- İnaktivasyona dirençli olmalıdır.
- Kolayca hazırlanabilmeli/kullanılabilmelidir.

Bu ürünlerin kullanılmasında dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdadır:

- Etiket üzerindeki önerilere uyulmalı, detaylı bir biçimde anlatılan kullanım şekline uyulmamasının ürünün hatalı kullanımına yol açacağı bilinmelidir.
- Ürün, etiketlerinde yer alan uyarılara dikkat edilmemesi durumunda zehirlenmelere neden olabilir.
- Kullanıcılar herhangi bir zehirlenme durumunda Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)'in 114 No'lu telefonunu aramalıdır. Ürünlerle ilgili şikayet olması durumunda Alo 184 Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi (SABİM)'ne ulaşılmalıdır.
- Kullanım talimatları mutlaka okunmalıdır.
- Gıda maddelerinden uzakta bulundurulmalıdır.
- Diğer dezenfektan ve kimyasallar ile asla karıştırılmamalı, uygulama dozu ve şekli bilgileri göz önünde bulundurulmalıdır.

- Kilit altında ve çocukların ulaşamayacağı bir yerde muhafaza edilmelidir.
- Kirlenmiş boş ambalajlar tekrar kullanılmamalıdır.
- El-cilt antiseptikleri ve yer-yüzey dezenfektanları Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamında değerlendirilmektedir.

Sağlık bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi cihaz Kurumu 17.03.2020 tarihinde eczanelerde el antiseptiği hazırlanmalı konulu bir yazı yayınlamıştır. Bu yazıda DSÖ tarafından önerilen Formülasyon 1 ve 2'nin içerikleri ve ambalajında yer alması gereken bilgilere yer verilmiştir.

Uluslararası Eczacılık federasyonu (FIP) ve Türk Eczacıları Birliği (TEB)

FIP tarafından, koronavirüs pandemisinde eczacılar için bir kılavuz hazırlanmıştır ve bu kılavuzun Türkçe hali TEB tarafından da eczacıların bilgisine sunulmuştur. Bu kılavuzun temizlik ve dezenfeksiyon bölümünde pandemide kullanılacak dezenfektanlar hakkında bilgiler yer almaktadır.

SARS-CoV-2 virüsü damlacıklar ve temas yolu ile üzerinden bulaştığı için hastane ve eczanelerde kontamine olması muhtemel alanlar dezenfekte edilmelidir. SARS-CoV ve MERS-CoV üzerine yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2 virüsünün ultraviyole ışığına (UV) ve yüksek sıcaklığa (30 dakika, 56°C) duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, SARS-CoV-2 virüsünü %75 etanol, klor içeren dezenfektanlar, perasetik asit ve kloroform etkili bir biçimde deaktive etmektedir. Klorheksidin ise SARS-CoV-2 deaktivasyonunda fazla etkili bulunmamıştır. Eczane personeli tüm çalışma ortamlarını, kullandıkları nesne ve ekipmanları mevcut temizlik ve dezenfektan kılavuzları ile ilgili yönetmeliklere uygun olarak dikkatlice temizlemelidir.

Ayrıca bu klavuzda DSÖ'nün önerdiği el dezenfektanı Formül 1 ve 2'nin hazırlanması için bir rehber de bulunmaktadır.

Dezenfektan Kullanımı Riskleri:

Günlük hayatta fazla miktarda dezenfektan kullanımına bağlı olarak cildimizde epidermal bariyerde bozulmalar olmaktadır. El dezenfeksiyonu sırasında ortaya çıkan el egzamaları iritan kontakt dermatit, atopik el dermatiti, alerjik dermatit olmak üzere 3 grupta toplanabilir.

İrritan kontakt dermatit: Sitotoksik etki ile oluşup sıklıkla alerjik dermatit ile birlikte görülmektedir. Akut veya kronik olarak görülebilir. Sodyum silikat, hidroklorik asit, hidroflorik asit, nitrik asit, sülfirik asit, sodyum hipoklorit, fenoller akut iritan dermatite neden olan kimyasallardır. Tek bir kez temas edilmesi durumunda hızla gelişebilir. Su ve deterjan, organik çözücü, lipid çözücü, metal tuzları, yağlar, dezenfektanlar ve alkol, iritan kontakt dermatite neden olan bileşiklerdir. İrritan özellikleri daha zayıf iritan maddelerin yinelenen temasları sonrasında gelişir. Sıklıkla el egzamaları şeklindedir.

Atopik el dermatiti: Oldukça sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır, kuru ve kaşıntılı cilt ile karakterizedir. Hastalığın genetik yatkınlık ve ekzojen dış faktörler arasındaki etkileşimlerden etkilenen kompleks bir patofizyolojisi vardır. Nemlendiriciler inflamatuvar dermatozlarda uygun şekilde kullanılırsa tedaviye oldukça yararlıdır. Nemlendiricilerin farklı nem tutma yetenekleri bulunmaktadır. Üre, pirolidon karboksilik asit, laktik asit, gliserin, propilen glikol, pantenol, sorbitol sıklıkla kullanılan nemlendirici özelliği olan maddelerdir. Atopik dermatit enfeksiyon görülebilir. Antimikrobiyal ajanlar ve topikal kortikosteroid tedavisi uygulanabilir (107).

Alerjik kontakt dermatit: Lokalize olarak başlayıp genel bölgeye yayılabilir. Nikel, uçucu yağ içeren koku karışımları, peru balsamı, formaldehit, parfüm, lanolin gibi maddeler ile temas sonucu oluşabilir.

Bu süreçte el egzamalarının tedavisinde epidermal bariyerin tamiri ve topikal tedavi yapılmaktadır. Tedavide nemlendirici ürünler, alerjik kontakt dermatit için etkenin uzaklaştırılması, topikal kortikosteroidli ajanlar, topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılmaktadır. Şiddetli olgularda sistemik tedaviler, kortikosteroidler (günde maksimum 20 mg olacak şekilde kısa süreli olarak), sikloporin (günde maksimum 3 mg olacak şekilde kısa süreli olarak) ve fototerapi uygulanmaktadır. Nemlendiriciler, stratum korneum üzerinde okluziv bir tabaka oluşturur ve suyun deri altında tutulmasını sağlar. Su korneositler arasında kalarak aradaki çatlakları kapatır. Nemlendiriciler, okluziv, humektan ve emolient olarak etki ederler. Nemlendiriciler, deri hidrasyonunun devamlılığını sağlarlar. Bariyer fonksiyonunun onarılmasına yardım eder. Kuru derinin görünümünü düzeltir. Kaşıntıyı hafifletir, relapsları önleyebilir.

Topikal kortikosteroid kullanma ihtiyacını azaltabilir (108,109). Topikal kortikosteroidler egzamaların alevlenme tedavisinde ilk seçenektir. Uzun süreli yaklaşık 50 yıllık klinik deneyim söz konusudur. Akut ve kronik egzama tedavisinde yüksek etkilidir. Farklı formülasyonları vardır. Merhem, krem, yağlı krem, losyonlar, köpükler örnek formülasyonlardır. Topikal kortikosteroid içeren pek çok majistral ve ofisinal reçete bulunmaktadır. Tablo 3 'de majistral reçete örneği verilmiştir.

Tablo 3. El dezenfeksiyonu sırasında meydana gelen yüzeysel çatlakların tedavisinde kullanılan majistral reçete örneği (73)

Rx	Gümüş nitrat.....0.2 gram
	Peru balsamı.....2 gram
	Vazelin.....20 gram

Topikal kortikosteroidlerin dozu ve gücü anatomik bölgeye göre seçilir. Derimizdeki kıvrım bölgeleri doğal oklüzyon sağlar. Bez bölgesi, koltuk altı ve kasık için düşük etkili kortikosteroidler önerilir. Yüz, baş-boyun bölgesi için düşük-orta etkili kortikosteroidler önerilmektedir. Gövde ve ekstremitelerde, ayak tabanı ve avuç içi gibi yerlerde güçlü kortikosteroidler önerilmektedir (110,111).

Niedner ve arkadaşları kortikosteroidleri etki derecelerine göre sınıflandırmaktadır. Sınıf 1 az güçlü grup olup, bu grupta hidrokortizon asetat ve prednizolon yer almaktadır. Sınıf 2 orta etkili grup olup flumetazon pivalat, metilprednizolon aseponat, hidrokortizon bütirat, klobetazol bütirat, triamsinolon asetonit ve prednikarbat bulunmaktadır. Sınıf 3 orta etkili grup olup, mometazon furoat, flutikason propiyonat, betametazon valerat, halsinoit, halometazon ve fluokortolon yer almaktadır. Sınıf 4 çok güçlü gruptur, klobetazol propiyonat, betametazon dipropiyonat ve diflukortolon valerat içermektedir. Sınıf 1 ve sınıf 2, tedavinin idame fazında, Sınıf 3 ve sınıf 4 tedavinin indüksiyon fazında önerilmektedir (112) (113).

Egzamaların ortak noktaları, farklı uyarılara inflamasyon gibi ortak bir yanıt vermeleridir. Kaşıntı, sulanma, yara kabuğu oluşumu gibi ortak klinik bulgular gösterirler. Egzamaları tetikleyen ve kötüleştiren faktörler şu şekilde sayılabilir: İrritanlar, iklim, ısı değişiklikleri, emosyonel değişim, deri kuruluğu, epidermal bariyerde bozulma ve enfeksiyonlar. Enfeksiyonlar egzamaların en güçlü tetikleyicileridir. Egzamalarda en sık izole edilen patojen *Staphylococcus aureus* bakterisidir (114,115). Egzamaların tedavilerinde kortikosteroid veya kortikosteroid ve antibiyotiklerin birlikte kullanımı, koruyucu krem ve nemlendiriciler gibi benzer tedaviler uygulanmaktadır. Egzamalarda *Staphylococcus aureus* kısır bir döngü oluşturmaktadır. Bakteriler süperantijenik ekzotoksin salar. Bu immun sistemi uyarır. İmmun cevapla birlikte egzama lezyonları alevlenir ve devamında bakteri üremesinde artış olur. Tedavide takrolimus ve pimekrolimus gibi topikal immunomodülatörler de kullanılmaktadır. İkinci basamak bir tedavidir, steroidlerin olası yan etkilerinin fazla olduğu durumlarda kullanılmaktadırlar. Antiinflamatuvar etki yavaştır. Tedavinin başında batma ve yanma hissi oluşur. Deri enfeksiyonlarında hafifçe artmaya yol açabilirler.

SONUÇ

Sağlık alanında dünyadaki farklı otoriteler tarafından pandemide hijyen sağlamak amacıyla önerilen kuralların temel noktaları aşağıda özetlenmiştir:

- Bir pandemi sırasında el dezenfeksiyonunun ana enfeksiyonu önleyici bir önemi vardır. COVID 19 pandemisinde el hijyeni mutlaka dikkatlice uygulanmalı, eller sabunlu ılık su ile 20 saniye yıkanmalıdır. Alkali olmayan sabunlar kullanılmalıdır. Her yıkama sonrasında nemlendirici sürülmelidir (116).
- Sabuna erişim yoksa el dezenfektanı kullanılmalıdır. Alkol bazlı el dezenfektanları en az 3 mL olacak şekilde kullanılmalıdır. Kuru deriye 30 saniye süre ile sürülmesi yeterlidir. Ardından yine nemlendirici uygulanmalıdır. Egzama belirtileri fark edildiğinde hemen tedaviye başlanmalıdır (117).
- Dünyadaki çeşitli sağlık kuruluşları tarafından COVID-19 pandemisinde el dezenfektanlarının kullanılması önerilmiş, talep çok artmış ve bunun sonucunda el dezenfektanlarının eksikliği ortaya çıkmıştır.

- Standart dışı ürünler piyasada bulunabilir. Düşük standart, uygun olmayan ekşiyanların veya formülasyonların hazırlanış yönteminin seçimi ile ilgili olabilir. Kabul edilen dezenfeksiyon standardı ise %60-95 oranında etanol içeren ürünlerdir.
- Çok daha endişe verici olan, standart dışı konsantrasyonlarda alkol içeren ve bilinmeyen el temizleyicilerinin varlığıdır. Tüketicilerin doğru ürün kullanabilmesi için dikkat etmesi gerekenler: 1) COVID-19 enfeksiyon kontrolü için uygun ürünlerin seçimi konusunda eczacı gibi sağlık profesyonellerine danışılması; 2) bilinmeyen veya güvenilir e-ticaret yöntemi ile el temizleyici satın alınmaması; 3) COVID-19 enfeksiyon kontrolüne uygun genel hijyen/dezenfeksiyon için uygun ürünler konusunda eğitim için bilinçlendirme kampanyalarının teşvik edilmesi; 4) düzenleyici kurumların tüketicileri daha iyi korumak için el dezenfektanlarına ilişkin mevcut düzenlemeleri gözden geçirmeleridir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

- Mese S, Agacidan A. Coronavirus: General features and current approach. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S14-S23.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Losifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). International Journal of Surgery 2020; 76: 71-6.
- Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. Journal of Medical Virology 2020; 25678. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
- World Health Organization, WHO Director-General's Remarks at the Media Briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020, Available from: URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, Kenmoe S, Suffredini E. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods- A scoping review. Water Research 2020; 179: 115899.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. Journal of Virology 2020; 94: e00127-20.
- COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 14 Nisan 2020. Erişim: 27 Mayıs 2020. URL: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>.
- Meo SA, Al-Khlaiwi T, Usmani AM, Meo AS, Klonoff DC, Hoang TD. Biological and epidemiological trends in the prevalence and mortality due to outbreaks of novel coronavirus COVID-19. Journal of King Saud University – Science 2020; 32: 2495-9.
- Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, Li W. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: a retrospective study in Wuhan, China. American Journal of Preventive Medicine 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.05.002>.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. International Journal of Antimicrobial Agents 2020; 55: 105924.
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, GómezBarreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC. et.al. Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS - CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID -19), a comprehensive literature review. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.
- Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials. mBio 2015; 6: 01697-15.
- Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. Applied Environmental Microbiology 2010; 76(9): 2712-7.
- Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. Journal of Hospital Infection 2000; 46: 55-60.
- Duan SM, Zhao XS, Wen RF, Huang JJ, Pi GH, Zhang SX, Han J, Bi SL, Ruan L, Dong XP. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. Biomedical Environmental Sciences 2020; 16: 246-55.
- Rabenu HF, Kampf G, Cinatl J, Doerr HW. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. Journal of Hospital Infection 2005; 61: 107-111.
- Ye G, Lin H, Chen S, Wang S, Zeng Z, Wang W, Zhang S, Rebmann T, Li Y, Pan Z, Yang Z, Wang Y, Wang F, Qian Z, Wang X. Environmental contamination of SARS-CoV-2 in healthcare premises. Journal of Infection 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.034>.
- Wu S, Wang Y, Jin X, Tian J, Liu J, Mao Y. Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease. AJIC: American Journal of Infection Control 2019; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.05.003>.
- CDC, Prevention and Treatment. 19.04.2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/prevention.html>. Erişim: 29 Mayıs 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/prevention.html>.
- Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd; 2018; 98: 331-8.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cevresagligi-biyosidal.html>. Erişim: 27 Mayıs 2020. URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cevresagligi-biyosidal.html>.
- ECHA, echa.europa.eu, Guidance on the Biocidal Products Regulation – Guidance on the Biocidal Products Regulation: Volume I: Identity of the active substance/physico-chemical properties/analytical methodology - Parts A+B+C: Information Requirements, Evaluation and Assessment, 2018. Erişim: 20 Mayıs 2020. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>
- Ünlü Söğüt M. Jermisid ajanlardan katyonik deterjanlar. Journal of Experimental and Clinical Medicine 2013; 30: S75-S79.
- Baum H. What healthcare workers want- The ideal hand disinfectant. Journal of Hospital Infection 2008; 70: 58-9.
- FDA-Cleared Sterilants and High Level Disinfectants with General Claims for Processing Reusable Medical and Dental Devices, 2019. Erişim: 22 Mayıs 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/reprocessing-reusable-medical-devices-information-manufacturers/fda-cleared-sterilants-and-high-level-disinfectants-general-claims-processing-reusable-medical-and>
- Rutala WA, Weber DJ. New Disinfection and Sterilization Methods. Emerging Infectious Diseases 2001; 7: 348-53.
- <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr>. Erişim: 20 Mayıs 2020. URL: <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/understanding-bpr>.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents, Journal of Hospital Infection 2020;104: 246-51.
- Jing J, Yi TP, Bose RJC, McCarthy JR, Tharmalingam N, Madheswaran T. Hand sanitizers: A review on formulation aspects, adverse effects, and regulations: International Journal of Environmental Research and Public Health 2020; 17: 3326.
- Mahmood A, Eqan M, Pervez S, Tabinda BA, Yasar A, Brindhadevi K, Pugazhendhi A. COVID-19 and frequent use of hand sanitizers; human health and environmental hazards by exposure pathways, Science of the Total Environment 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140561>.
- Golin AP, Choi D, Ghahary A. Hand sanitizers: A review of ingredients, mechanisms of action, modes of delivery, and efficacy against coronaviruses. American Journal of Infection Control 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.182>.
- Huddleston, J.T., 2020. The history of hand sanitizer-how the coronavirus staple went from mechanic shops to consumer shelves. Erişim: 27 Mayıs 2020. URL <https://www.cnbc.com/2020/03/27/coronavirus-the-history-of-hand-sanitizer-and-why-its-important.html>.
- Bomgardner M.M., Mullin R., Scott A. Stepping up to the hand sanitizer shortage. Chemical Engineering News. 2020; 98.
- Jain VM, Karibasappa GN, Dodamani AS, Prashanth VK, Mali GV. Comparative assessment of antimicrobial efficacy of different hand sanitizers: An in vitro study. Dental Research Journal 2016; 13: 424-31.
- Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, Dijkman R, Friesland M, Becker B, et al. Virucidal activity of world health organization-recommended formulations against enveloped viruses, including zika, ebola, and emerging coronaviruses. Journal of Infectious Disease 2017; 215: 902-6.
- 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. American Journal of Infection Control. 2010; 38: 66-8.
- Fung ICH, Cairncross S. Effectiveness of handwashing in preventing SARS: A review. Tropical Medicine and International Health 2006; 11: 1749-58.
- Mcdonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology (ASM); 1999; 12; 147-79.
- Kampf G. Antiseptic stewardship: biocide resistance and clinical implications. Cham: Springer International Publishing; 2018.
- Block MS, Rowan BG. Hypochlorous acid – a review, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.06.029>.
- Wessels S, Ingmer H. Modes of action of three disinfectant active substances: A review. Regulatory Toxicology Pharmacology 2013; 67: 456-67.
- Swedish Chemicals Agency (Kemikalieinspektionen), Department of Pesticides and Biotechnical Products Efficacy Testing of Biocidal Products - Overview of available tests Göteborg 2008. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: https://www.kemi.se/global/bekampningsmedel/biocidprodukter/efficacy-testing-of-biocidal-products-overview-of-available-tests_asw_fbe_080305_final.pdf

43. ECHA, Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C) Version 4.0 December 2017. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/biocides_guidance_human_health_ra_iii_part_bc_en.pdf/30d53d7d-9723-7db4-357a-ca68739f5094.
44. Series on Testing and Assessment No. 202, series on Biocides No. 8: Guidance Document for Quantitative Method for Evaluating Antibacterial Activity of Porous and Non-Porous Antibacterial Treated Materials. Erişim: 16 Haziran 2020. URL: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)18&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)18&doclanguage=en)
45. Series on Testing and Assessment No. 287, series on Biocides No. 13: Guidance Document on Use and Development of Tier-2 Laboratory Based Test Used to Substantiate Claims for Efficacy of Biocide Treated Articles. Erişim: 16 Haziran 2020. URL: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2018\)20&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2018)20&doclanguage=en)
46. Series on Testing and Assessment No. 223, series on Biocides No. 10: Guidance Document for Storage Stability Testing of Plant Protection And Biocidal Products - Guidance Used In Support of Pre-Registration Data Requirements for Plant Protection and Biocidal End-Use Products. Erişim: 26 Haziran 2020. URL: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2015\)32&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2015)32&doclanguage=en)
47. ICH Q1E-Evaluation-of-Stability-Data 2004. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q1e-evaluation-stability-data>.
48. Abdo RW, Saadi N, Hijazi NI, Suleiman YA. Quality control and testing evaluation of pharmaceutical aerosols. Drug Delivery system 2020; Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00012-0>
49. ICH Guidance Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf
50. OECD Draft Guidance Document for Storage Stability Testing of Plant Protection and Biocidal Products, Guidance used in Support of Pre-registration Data Requirements for Plant Protection and Biocidal End-Use Products, Draft GD on storage stability of PP and biocidal products, 6 January 2015. Erişim: 26 Haziran 2020. URL: <http://www.oecd.org/env/ehs/Draft%20Guidance%20Document%20on%20Storage%20Stability%20of%20Plant%20Protection%20and%20Biocidal%20products.pdf>
51. ICH Guidance Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 2005. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology>
52. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. Experimental Animals 1988; 37: 341-5.
53. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. Medical Microbiology Immunology 2005; 194: 1-6.
54. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. Dermatology (Basel, Switzerland) 2006; 212(Suppl 1): 119-23.
55. Dellanno C, Vega Q, Boesenberg D. The antiviral action of common household disinfectants and antiseptics against murine hepatitis virus, a potential surrogate for SARS coronavirus. American Journal of Infection Control 2009; 37: 649-52.
56. Omidbakhsh N, Sattar SA. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. American Journal of Infection Control 2006; 34: 251-7
57. Sattar SA, Springthorpe VS, Karim Y, Loro P. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. Epidemiol and Infection 1989; 102: 493-505.
58. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. Journal of Hospital Infection 1998; 38: 283-95.
59. Brinch A, Hansen SF, Hartmann NB, Baun A. EU Regulation of nanobiocides: challenges in implementing the biocidal product regulation (BPR). Nanomaterials 2016; 6: 1-16.
60. Machotová J, Kalendová A, Voleská M, Steinerová D, Pejchalová M, Knotek P, Zárbybnická L. Waterborne hygienic coatings based on self-crosslinking acrylic latex with embedded inorganic nanoparticles: a comparison of nanostructured ZnO and MgO as antibacterial additives. Progress in Organic Coatings 2020; 147: 105704.
61. Deshmukh SP, Patil SM, Mullani SB, Delekar SD. Silver nanoparticles as an effective disinfectant: A review. Materials Science & Engineering C 97 2019; 954-65.
62. Cheng L, Naibijiang N, Hasenbai A, Dong H, He H. Bacteriostatic effects of nanometer silver disinfectant on the biofilms in dental unit water lines. Journal of Dental Sciences 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.03.015>
63. <https://www.hse.gov.uk/biocides/eu-bpr/nanomaterials.htm>. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: <https://www.hse.gov.uk/biocides/index.htm>
64. European Parliament and Council. Regulation EU No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Off. J. Eur. Union 2012, 167, 1-123. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>
65. European Parliament and Council. Regulation EC No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. Off J Eur Union 2009; 342: 59-209. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf
66. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2-covid-19>. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2-covid-19>
67. Kratzel A, Todt D, V'kovski P, Steiner S, Gultrom M, Thao TTN, et al. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by WHO-recommended hand rub formulations and alcohols. Emerging Infectious Diseases 2020; 26: 1592-5.
68. <https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-hand-sanitizer.html>. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: <https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-hand-sanitizer.html>
69. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/health-quality-safety/usp-hand-sanitizer-ingredients.pdf>. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/health-quality-safety/usp-hand-sanitizer-ingredients.pdf>
70. Widmer AF. Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? Clinical Infectious Diseases. 2000; 31:136-43.
71. Pittet D, Sax H, Hugonnet S, Harbarth S. Cost implications of successful hand hygiene promotion. Infection Control and Hospital Epidemiology 2004; 25: 264-6.
72. Podda M, Zollner T, Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Boehncke WH. Allergic contact dermatitis from benzyl alcohol during topical antimycotic treatment. Contact Dermatitis 1999; 41: 302-3.
73. Majiştal ilaç Rehberi, TEB yayını, Yazarlar: Tırnaksız Figen, Karataş Ayşegül, Akkuş Arslan Şeyda, Tuğcu Demiröz Fatmanur, İlbasmış Tamer Sibel, Algan Aslıhan Hilal, Fersa Ofset, Ankara, 1. Baskı, Temmuz 2015, ISBN No: 978-975-8037-41-44.
74. Macchia T, Mancinelli R, Gentili S, Lugaresi EC, Raponi A, Taggi F. Ethanol in biological fluids: headspace GC measurement. Journal of Analytical Toxicology 1995; 19: 241-6.
75. European Directorate for the Quality of Medicines in Health Care. European Pharmacopeia. 5th ed. 2.6.12. Strasbourg: Council of Europe; 2005. pp. 163-165.
76. Kramer A, Rudolph P, Kampf G, Pittet D. Limited efficacy of alcohol-based hand gels. Lancet 2002; 359: 1489-1490.
77. Dharan S, Hugonnet S, Sax H, Pittet D. Comparison of waterless hand antiseptics agents at short application times: raising the flag of concern. Infection Control and Hospital Epidemiology 2003; 24: 160-4.
78. Rotter M. Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG, editor. Hospital epidemiology and infection control. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 1339-55.
79. Bottone EJ, Cheng M, Hymes S. Ineffectiveness of handwashing with lotion soap to remove nosocomial bacterial pathogens persisting on fingertips: a major link in their intrahospital spread. Infection Control and Hospital Epidemiology 2004; 25: 262-4.
80. Sartor C, et al. Nosocomial Serratia marcescens infections associated with extrinsic contamination of a liquid nonmedicated soap. Infection Control and Hospital Epidemiology 2000; 21: 196-9.
81. Larson EL, Morton HE. Alcohols. In: Block SS, editor. Disinfection, sterilization and preservation. 4th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1991. pp. 191-203.
82. Platt J, Bucknall RA. The disinfection of respiratory syncytial virus by isopropanol and a chlorhexidine-detergent handwash. Journal of Hospital Infection 1985; 6: 89-94.
83. Steinmann J. Surrogate viruses for testing virucidal efficacy of chemical disinfectants. Journal of Hospital Infection. 2004; 56(Suppl 2): S49-54.
84. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antiseptics in health care settings. American Journal of Infection Control. 1995; 23: 251-69.
85. Krilov LR, Hella Harkness S. Inactivation of respiratory syncytial virus by detergents and disinfectants. Pediatric Infectious Disease Journal 1993; 12: 582-4.
86. Furukawa KTT, Suzuki H, Norose Y. Are sterile water and brushes necessary for handwashing before surgery in Japan? Journal of Nippon Medical School. 2005; 72: 149-54.
87. United States Food and Drug Administration. Tentative final monograph for healthcare antiseptic drug products; proposed rule. Federal Register. 1994: 31441-31452. Erişim: 12 Haziran 2020. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/05/01/2015-10174/safety-and-effectiveness-of-health-care-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for>
88. Larson E. Guideline for use of topical antimicrobial agents. American Journal of Infection Control 1988; 16: 253-66.
89. Berthelot C, Zirwas MJ. Allergic contact dermatitis to chloroxyleneol. Dermatitis 2006; 17: 156-9.
90. Gottardi W. İyot ve iyot bileşikleri. In: Blok SS, editör. Dezenfeksiyon, sterilizasyon ve koruma. Philadelphia, PA: Lea ve Febiger; 1991; 152-66.

91. Anderson RL. Iodophor antiseptics: intrinsic microbial contamination with resistant bacteria. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1989; 10: 443-6.
92. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *Journal of Clinical Microbiology* 1982; 15: 635-9.
93. <https://www.who.int/publications/i/item/cleaning-and-disinfection-of-environmental-surfaces-in-the-context-of-covid-19>. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/cleaning-and-disinfection-of-environmental-surfaces-in-the-context-of-covid-19>.
94. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY. et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Journal of American Medical Association* 2020; 323: 1610-2.
95. Rutala WA, Weber DJ. Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. *American Journal of Infectious Control* 2019; 47: A96-A105.
96. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW. et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe* 2020; 5247: 30003-3.
97. van Doremalen, N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1564-7.
98. Pereira SSP, Oliveira HM de Turrini RNT, Lacerda RA. Disinfection with sodium hypochlorite in hospital environmental surfaces in the reduction of contamination and infection prevention: a systematic review. *Revista Escola Enfermagem USP* 2015; 49: 0681-8.
99. Köhler AT, Rodloff AC, Labahn M, Reinhardt M, Truyen U, Speck S. Efficacy of sodium hypochlorite against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Hospital Infection* 2018; 100: e40–e46.
100. Roth K, Michels W. Inter-hospital trials to determine minimal cleaning performance according to the guideline by DGKH, DGSV and AKI 2005; 13: 106-16.
101. Mehtar S, Bulabula ANH, Nyandemoh H, Jambawai S. Deliberate exposure of humans to chlorine-the aftermath of Ebola in West Africa. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2016; 5: 45.
102. Zock JP, Plana E, Jarvis D, Antó JM, Kromhout H, Kennedy SM, Künzli N. et al. The use of household cleaning sprays and adult asthma: An international longitudinal study. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2007; 176: 735-41.
103. Schyllert C, Rönmark E, Andersson M, Hedlund U, Lundbäck B, Hedman L. et al. Occupational exposure to chemicals drives the increased risk of asthma and rhinitis observed for exposure to vapours, gas, dust and fumes: a cross-sectional population-based study. *Occupational Environmental Medicine* 2016; 73: 663-9.
104. <https://www.hse.gov.uk/biocides/eu-bpr/authorised-approved-biocides.htm>. Erişim: 7 Haziran 2020. URL: <https://www.hse.gov.uk/biocides/eu-bpr/authorised-approved-biocides.htm>.
105. <https://www.hse.gov.uk/news/assets/docs/hand-sanitiser-manufacture-supply-coronavirus.pdf>. Erişim: 7 Haziran 2020. URL: <https://www.hse.gov.uk/news/assets/docs/hand-sanitiser-manufacture-supply-coronavirus.pdf>.
106. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>. Erişim: 10 Haziran 2020. URL: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>.
107. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun®-Sandimmun Neoral® in severe refractory atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1998; 11: 240-46.
108. Loden M. The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21:145-57.
109. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, European Academy of Dermatology and Venereology, 2018; 32: 657-82.
110. Loden M. The clinical benefit of moisturizers, European Academy of Dermatology and Venereology 2005; 19: 672-88.
111. Simion FA, Abrutyn ES, Draelos ZD. Ability of Moisturizers to Reduce Dry Skin and Irritation and to Prevent Their Return. *J Cosmet Sci* 2005; 56: 427-44.
112. Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie: kontrollierter einsatz erforderlich. 1996; 93, A-2868 / B-2439 / C-2284.
113. Fini A, Bergamante V, Ceschel GC, Ronchi C, Moraes CAF. Control of transdermal permeation of hydrocortisone acetate from hydrophilic and lipophilic formulations, AAPS Pharm Sci Tech 2008; 9: 762-8.
114. Chu AC. Antibacterial/steroid combination therapy in infected eczema. *Acta Derma Venereol* 2008; Suppl 216: 28-34.
115. Menday AP, Noble WC. Topical betamethasone/fusidic acid in eczema: efficacy against and emergence of resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal Dermatological Treatment* 2000; 11: 143-9.
116. Berardi A, Perinelli DR, Merchant HA, Bisharat L, Bsheti IA, Bonacucina G, Cespi M, Palmieri GF. Hand sanitisers amid CoViD-19: A critical review of alcohol-based products on the market and formulation approaches to respond to increasing demand. *International Journal of Pharmaceutics* 2020; 584: 119431.
117. Atakan N. COVID 19 Salgını: El dezenfektanları nereye kadar? *Dermatoloji Dünyası* www.dermatolojidunyasi.org. Erişim: 4 Haziran 2020. URL: https://www.dermatolojidunyasi.org/Presentation/8575/covid_19_salgini_el_dezenfektanlari_nereye_kadar.