

Norovirüsler, Salgınları ve Mücadele

Ekrem Kireççi*, Ali Özer**

Özet

Norovirüsler, dünya genelindeki akut non-bakteriyal gastroenteritlerin en yaygın nedenlerindedir. *Calicivirüs* familyasında yer alan *Norovirüsler* çok bulaşıcı olup, kontamine su ve gıdalarla ya da direk insandan insana bulaşarak, bulantı, kusma ve ishal gibi klinik bulgulara yol açarlar. Hijyen kurallarının yeterince uygulanmadığı hastane, yurt, okul gibi ortamlarda ve kontamine su kaynakları ile şehirlerde büyük salgınlar oluşturabilirler. Toplum sağlığını tehdit eden *Norovirüs* salgınları, temizlik, yüzey dezenfeksiyonu, el hijyeni ve geniş sanitasyon yöntemleri ile önlenmektedir.

Anahtar kelimeler: *Norovirüs, gastroenterit, mücadele*

Norovirüsler (NoV), ilk kez 1968 yılında Amerika'nın Ohio eyaletine bağlı Norwalk'ta ortaya çıkan ve akut gastroenteritis bulgularıyla seyreden bir salgından dört yıl sonra immunoelektron mikroskop ile tanımlanmıştır (1, 2). *Calicivirüs* ailesinden ve RNA taşıyan NoV'ler, dünya genelindeki tüm akut gastroenterit (AGE) salgınlarının %60-80'inin nedeni olarak kabul edilmektedir (3-5).

Çevresel etkenlere, soğuğa ve 60°C sıcaklığa dayanıklı olan NoV'ler su ve gıdaları kontamine ederek epidemik salgınların gelişmesine neden olurlar. Enfeksiyonların gelişiminde primer olarak kontamine gıda ve su; sekonder olarak da insandan-insana direk temas, kusmuk aerosolü içeren havanın solunması, kontamine yüzeyler, cansız nesnelere (mobilya, masa, sandalye, halı ve kapı gibi yüzeyler ile her türlü cansız objeler) ve gıda ile uğraşan kişilerin elleri rol oynamaktadır. NoV'ler hastane, yurt, kreş, bakımevi, cezaevi, askeri kamp ve gemi gibi kalabalık ortamların çevre yüzeylerinde 3-4 hafta canlı kalarak salgınlar için önemli bir bulaş kaynağı olmakta, ayrıca kaynak ve şebeke sularıyla geniş kitleleri etkileyerek hızla yayılmaktadır. Hastalık sonrası virüsün 28 gün süresince dışkıda bulunabilmesi (104 viral kopya/g dışkı) ise salgınlarda büyük

önem taşır. NoV'ler her yaşdaki insanı etkileyerek, bulantı, kusma, ishal gibi semptomlarla seyretmekte ve "mide gribi, kış kusması, akut non-bakteriyal gastroenteritis, viral gastroenteritis" isimleri ile bilinen hastalıklara yol açmaktadır (6-10). AGE, her yıl tüm dünyada 3-5 milyon insanın ölümüne yol açan büyük bir sağlık sorunudur. AGE'e neden olan birçok patojen olup, *calicivirüsler* (noro ve sapovirüs) başta olmak üzere rotavirüs, enterik adenovirüs ve astrovirüsler viral etiyolojiyi oluştururlar. 1995-2000 yılları arasında Amerika ve Avrupa ülkelerinde görülen AGE salgınları ile ilgili yapılan surveyans çalışmalarında, salgınların %43-95'ine NoV'lerin neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, NoV'ler bakteriyel ve non-bakteriyel gastroenteritlere yol açan patojenler (*Campylobacter spp.*, *rotavirus*, *Salmonella spp.*) arasında en sık görülen etkenler olarak kabul edilmektedir (5,11, 12). Salgınların önlenmesi için şehir su şebekelerinin çok iyi kontrol altında tutulması, hastane gibi ortamlarda sanitasyon ve hijyen standartlarının yükseltilmesi gerekmektedir. Salgın ve hastalık durumunda ise el hijyenine önem verilmeli, kontamine yüzeyler uygun dezenfektanlar ile temizlenmelidir (13, 14).

Bu derlemede, son yıllarda ülkemizde ve dünyada yaygın salgınlara yol açarak önemli bir halk sağlığı sorunu olan norovirüsler hakkında bilgi verildi.

Norovirüsün Etiyolojik Özellikleri

Önceleri Norwalk-like virus (NLV) ya da küçük yuvarlak yapılu virüs (Small round structured virus-SRSV) olarak adlandırılan NoV'ler, *Caliciviridae* familyasında yer almaktadır. *Caliciviridae* familyası vesivirüs, lagovirüs,

* Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kahramanmaraş.

**Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD., Kahramanmaraş

Yazışma Adresi: Dr. Ekrem Kireççi

KSÜ, Yörükselim mah. Hastaneler cd., Sağlık Yüksekokulu, 46100 Kahramanmaraş.

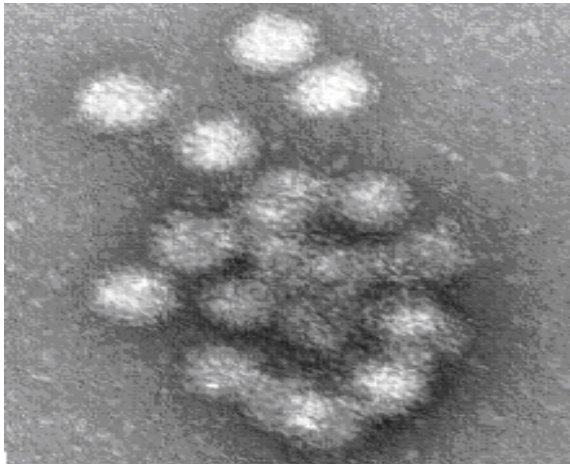
Gsm:05336172706

E-mail: ekremkirecci@gmail.com

norovirüs, sapovirüs ve nebovirüs olmak üzere 5 genustan oluşmaktadır.

NoV genusunun tiplendirilmesinde kültür ve serolojik yöntemler başarısız olmuş ancak revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), RNA polimeraz, kapsid proteini ve genomik sekans analizi gibi moleküler teknikler ile NoV genusu 5 genogrup içinde yer alan 32 genotipten oluşmuştur (15-17). AGE vakalarından en sık izole edilen NoV genotipleri, Genogrup I (GGI) (norwalkvirüs, southamptonvirüs, desert-shieldvirüs) ve GGII'de (lordsdalevirüs, torontovirüs, mexicovirüs, bristolvirüs, hawaiiivirüs, snow-mountainvirüs) yer almaktadır. Ayrıca, hastalardan identifiye edilen NoV genogrupları GGI, GGII ve GGIV olmakla birlikte vakaların çoğundan GGII sorumlu tutulmaktadır. Diğer NoV genogrupları, GGI fare, GGII domuz, GGIII sığır ve GGIV köpeklerden identifi edilmiştir (18,19).

Hayvan orjinli genogruplar insanlara bulaşmamaktadır. İnsan NoV'leri şu ana kadar hücre kültürlerinde üretilmemiş olup, deney hayvanı modelinde de başarısız kalmıştır (19). NoV'lar 27-35 nm büyüklüğünde olup, ikosahedral yapıda bir kapside sahiptir (Şekil 1). Virüsün genomu olan RNA'sı, pozitif polariteli, tek zincirli ve 7400-7700 nükleotidten oluşmaktadır. Bu genom, yapısal (major ve minor kapsid proteini) ve yapısal olmayan (RNA bağımlı RNA polimeraz ve helikaz) proteinleri kodlamaktadır. NoV'ler zarsız olup, zarlı virüslere göre daha dayanıklı bir yapıya sahiptir. Asit, eter, kloroform, klorine (<10 ppm), soğuğa ve 60°C'ye kadar olan ısıya dayanabilmektedir. Klor (≥ 10 mg/L) ile tamamen, %70 alkol ile kısmen inaktive olmaktadır ve dezenfektanlara enterovirüslerden daha dirençlidirler (20-22).



Şekil 1. İnsan norovirüs'lerinin elektronmikroskopik görünümü (23).

Patogenez ve İmmünite

NoV'ler, insan vücuduna ağız yolu ile girerek mide pH'sından etkilenmeden ince bağırsaklara geçerler. Virüsün replikasyonu ince bağırsak mukoza epitelinde olmaktadır. Viral üreme sonucunda ince bağırsak enterositlerinde hasar gelişerek villilerde düzleşmeler görülmekte ve 24 saat süren inkübasyon sonrasında klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (6,24). Yapılan araştırmalarda, bağırsak epitel hücrelerinde doku-kan grup antijeni (histo-blood group antijen, HBGA) taşıyan bireyler ile kan grubu 0 olanların genotipik olarak hastalığa daha duyarlı olduğu saptanmıştır (25,26). Virüs son derece enfeksiyöz olup, enfekte bireyler hastalık belirtileri geliştiği andan itibaren hastalığı yaymaya başlamakta ve iyileşme sonrası iki hafta sonrasına kadar bulaştırıcı olabilmektedirler. Virüsün enfeksiyon dozunun düşük olması (<10), genotipik değişkenliğinin yüksek olması ile çevresel etkilere dayanıklı olması nedeniyle hastalık hızla yayılmakta ve sıklıkla reeneksiyonlar görülmektedir (27, 28).

İnsanda enfeksiyon sonrası koruyuculuğu kısa süren (2-6 ay) bir bağışıklık gelişmekte ancak, kısmi bir bağışıklık devam etmektedir. NoV enfeksiyonlarında uzun süreli ve tam bir bağışıklık oluşmadığından, hastalığı geçiren bireyler 2-3 yıl içerisinde etkenle karşılaştıklarında yeniden enfekte olabilmektedirler (29).

NoV'lerin enfeksiyon patogenezinde barsaklar büyük yer teşkil ettiğinden, intestinal mukozadaki antikorların aracılık ettiği hücresel/hümorale bir lokal savunma ön plandadır ve bu ise immünolojik çalışmalarda profilaksinin temelini teşkil etmektedir. Virüs ile ilgili olarak yapılan immünolojik çalışmaların büyük bir kısmı gönüllü insanlarda yürütülmektedir (30, 31).

Norovirüs Enfeksiyonlarının Klinik Bulguları ve Laboratuvar Tanısı

Virüsün inkübasyon süresi 24-48 saattir. Klinik bulgular çoğunlukla 12-72 saat sürmekte ancak, virüs 2-3 hafta boyunca hasta dışkı ile saçılabilir (9). NoV AGE'lerinde sık görülen bulgular abdominal kramp, bulantı, kusma ve sulu-kansız ishaldir. Bu bulgular aniden ya da dereceli olarak gelişmekte, yetişkin bireylerde mukussuz ve kansız bir ishal, çocuklarda ise karın ağrısı, bulantı ve kusma daha sık görülmektedir. Hastane ortamında gelişen salgınlarda ve özellikle 11 yaş altı çocuklarda hastalık daha uzun sürmektedir (4-6 gün). Bir yaşından büyük bebek ve çocuklarda

kusma daha yaygın; 1 yaş altındaki bebeklerde ise ishal daha sık görülmektedir. AGE'de yukarıdaki klinik bulgulara ilaveten baş ağrısı, titreme, hastaların %25–50'sinde kas ağrısı ve %37-45'inde ise 24 saat süren ateş (38–39°C) görülebilmektedir (32,33). Çocuk, yaşlı, immünsüprese bireyler, nekrotizan enterokolitli ve pediatrik onkoloji hastalarında enfeksiyonlar daha ağır seyretmekle birlikte genellikle vakalar hafif seyirlidir ve ölüm nadiren görülmektedir (6).

NoV'lerin laboratuvar tanısı ve epidemiyolojik araştırmalar için örnek toplanmasına hastalığın erken safhasında ve salgının ilk gününden itibaren başlanmalıdır. Bu amaçla incelenecek örnekler, dışkı, kusmuk, serum, su ve gıdalardır. Dışkı örnekleri, moleküler tanı (nükleik asit amplifikasyonu) kullanılacağı için en az 10 hastadan ve fazla miktarda (10-50 ml) alınarak +4°C'de tutulmalı ve hızla tanı laboratuvarına iletilmelidir (14). Örnekler, eğer direk tanı amacıyla ve elektron mikroskobu (EM) ile incelenecek ise düşük ısılarda tutulmamalıdır. Ayrıca, EM ile tanı konulabilmesi için virüs partikülü bir dışkı örneğinde 106/ml'den fazla olmalıdır(9). Kusmuk örnekleri özellikle çocuk AGE tanısında önemlidir ve dışkı numuneleri gibi alınmalıdır. Serum örnekleri hastalığın akut (hastalığın ilk 5 gününde) ve konvelasan fazında (hastalık sonrası 3–6 haftaya kadar) toplanmalıdır. Bu amaçla antikoagülan içermeyen serum tüplerine, erişkin hastalardan 6 ml ve çocuklardan 4 ml kan alınması yeterli olmaktadır. Hasta serumlarında iki hafta arayla 4 kattan fazla antikor (IgG) artışı ile tanı konulabilmektedir. Salgınların incelenmesinde çevresel kaynaklardan alınan örnekler önemli olmaktadır. Bu amaçla suda virüsün tespiti zor olduğundan su numunesi fazla miktarda alınmalı, su/gıda örnekleri hemen incelenmeyecekse kısa süreli olarak buzdolabı ısısında (+4°C) bekletilmelidir. Örnek alımı ile birlikte NoV vaka bildirimini, ilgili doktor tarafından doldurularak eş zamanlı laboratuvara gönderilmelidir. Salgın durumunda, epidemiyolojik hikayesi ve klinik tanımı uyumlu olan vakalar, virolojik metotlar ile de doğrulanmış ise kesin vaka olarak değerlendirilir (14,34,35).

Tanıda kullanılan virolojik yöntemler ilk kez 1972'de NoV'lerin tanısında elektron mikroskopisi ve immunelektron mikroskobu kullanılmıştır. 1990'larda ise klinik, su ve gıda örneklerinde viral genom (RNA), hibridizasyon ve RT-PCR gibi teknikler ile aranmıştır. Günümüzde özellikle moleküler epidemiyolojik araştırmalar ile genotiplendirmede RNA polimeraz, kapsid proteini ve genomik sekans

analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır (24, 36, 37). ELISA, virüsün tanısında önemli bir test olup, bu teknik ile çok sayıda dışkı örneğinde ve kısa sürede virüs belirlenebilmektedir (8).

Norovirüs Salgınlarının Epidemiyolojisi

NoV AGE'leri, gelişmiş ve gelişmekte olan her ülkede ve her yaş insanda görülmekte, daha az olarak sporadik, çoğunlukla epidemik ve bazı durumlarda ise pandemik olarak yayılabilmektedir (38). NoV'ların bulaşma hızı son derece yüksektir ve salgınlarda çeşitli bulaşma türlerine rastlanmaktadır. Hastalıkları önleme ve kontrol merkezi (Center for Disease Control and Prevention, CDC), 1996–2000 yılları arasında tüm dünyada gelişen 348 NoV salgınlarında bulaşmanın %39 gıda kaynaklı, %12 insandan insana, %3 ise su kaynaklı olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, büyük salgınlarda ortaya çıkmasında en önemli kaynağın dışkı ile kontamine su şebekeleri olduğu tespit edilmiştir (24). Yine, CDC raporlarına göre salgınlarda görüldüğü bulaşma alanları, %36 lokantalar ve hazır yemek satan yerler, %29 bakımevi ve hastane, %12 okul ve kreş, %10 seyahat gemisi ve otel ile %9'u diğer ortamlar şeklinde belirlenmiştir (14). Salgınların ortaya çıkışında su ve gıdaların yanı sıra, kalabalık ve kapalı/yarı kapalı ortamlarda bulunan kontamine halı benzeri nesnelerin son derece önemli olduğu tarama testleri ile belirlenmiştir (39). Seyahat gemilerinde yolcu ve mürettebat sayısının fazla olması, uzun süreli ve yakın temas ile hijyen uygulamalarındaki yetersizlik salgınlara zemin hazırlamaktadır (14,39).

NoV'lerin primer bulaş zinciri fekal-oral yol olup, etkenler enfekte kişilerin dışkı ve kusmuklarında bulunurlar. Düşük enfeksiyon dozuna ve dayanıklı yapıya sahip olan bu küçük patojenler, gerek kapalı yaşam ortamlarında direk ve indirek temas (hastane, hapishane, yurt, seyahat gemisi, lokanta, bakımevi vb.) gerekse geniş popülasyonlu şehirlerde su kaynakları ile son derece hızlı yayılarak kısa zamanda büyük salgınlara yol açmaktadır (18,40). Yiyecek ve içecekler ile hasta bireylerin elleri veya dışkı/kusmuk bulaşmış çalışma yüzeyleri virüsle kontamine olabilmektedir (41). Bir araştırmada, pediatrik yoğun bakım birimlerinin tuvaletlerinden (musluk, kapı kolu, tuvalet kapağı vs.) alınan sürüntü örneklerinden %18 oranında NoV belirlenmiş ve çok az miktardaki dışkının bile enfeksiyonlara yol açabileceği belirtilmiştir (42). AGE'li hastalarla direkt temas, hastane ortamında (muayene, bakım, hastaya ait malzemeler vb.) ve aile içi bulaşmada önemlidir.

NoV, daha az olarak kusmuğun aerosolizasyonu sonucu havadaki kontamine partiküllerle bulaşabilmektedir (41, 43, 44).

Gıda kaynaklı enfeksiyonlar, NoV'lerde en çok görülen bulaşma yollarından biridir. Bulaşma, kontamine gıda ürünlerinin tüketilmesi ile gelişmektedir. Gıdalarda kontaminasyon gelişimi ise ürünü işleyen enfekte personelin virüsü bulaştırması ya da ürünlerin lokanta ve marketlere ulaştırılmadan önce çapraz kontaminasyonu (personel eli, ekipman ve gıdanın temas ettiği yüzeyden gıdalara) ile olmaktadır. En sık salgın nedeni olan gıdalar salatalar, salata sosu, sandviçler, kremler, donmuş gıdalar, sıvı gıdalar ve midye gibi kabuklu deniz hayvanlarıdır. Su kaynaklı NoV salgınları ise daha çok su şebeke ve tesisleri ile kuyu, havuz ve benzeri yerlere kanalizasyon suyu karışması sonucu ortaya çıkmaktadır (7, 45, 46).

Dünyada ve Ülkemizde Norovirüs Salgınları

Epidemik non-bakteriyel AGE'leri ilk kez 1929'da Zahorsky isimli araştırmacı tanımlamış ve hastalıkla ilgili olarak "kış kusması" terimini kullanmıştır (47). NoV'lerin tanımlandığı AGE salgınları ise ilk kez Kasım 1968'de Amerika'nın Ohio eyaletine bağlı Norwalk'taki Bronson ilköğretim okulu öğrencilerinde görülmüş ve hastaların dışkı örneklerinde etken tespit edilmiştir. Bu salgında, okuldaki öğrenci ve öğretmenlerden oluşan 232 kişinin 116'sında (%50) 24 saat içinde başlayan ve 48 saati geçmeyen bulantı, kusma ve abdominal kramp bulgularına rastlanmış olup, kısa sürede bu kişilerin aile yakınlarında da (%32.3) enfeksiyon görülmüştür (1).

NoV'lar, tüm yaş gruplarında görülen epidemik AGE'lerin en sık etiyolojik nedenlerindedir. Tüm dünyadaki viral gastroenteritlerin %90'dan fazlası ile farklı etiyolojik nedenli akut AGE'lerin yaklaşık %50'sinden NoV'ler sorumlu tutulmaktadır (48,49). 1995–1999 yılları arasında Brezilya'da gelişen AGE vakalarında, 234 çocuğa ait dışkı örneklerinin %33,3'ünde RT-PCR ile NoV tanısı konulmuştur (50). Amerika kıtasında her yıl 23 milyon kişide NoV, 2.4 milyon *Campylobacter spp.* ve 1.41 milyon non-tifoidal *Salmonella spp.* görülmektedir (38). Yine, Amerika'da NoV salgınlarının her yıl artmakta olduğu ve 1996'da 11 salgın görülürken bu sayının 2000'de 164'e yükseldiği ifade edilmektedir (51). 1996–2000 yıllarında dünyada görülen akut AGE salgınlarında NoV oranları, Amerika, İngiltere, Danimarka, İsveç, Finlandiya,

Hollanda ve Fransa'da %95'in üzerinde, Hollanda'da %84, İspanya'da %57 ve Slovenya'da %43 olarak tespit edilmiştir (5). Macaristan'da 2001–2004 yılları arasında çok sayıda NoV salgını görülmüş ve en sık izole edilen genogrup "GGII.4/lordsdale virüs" olmuştur (51). Hong Kong'da 2001–2006 yıllarında huzurevlerinde görülen AGE enfeksiyonlarının %60'dan fazlasında NoV'ler tespit edilmiştir (52). Yine 2001–2006 yılları arasında, 13 Avrupa ülkesinde 7637 NoV salgını tespit edilmiştir ve bu salgınlarda, NoV'lerin GG II.4 tipi en çok identifiye edilen genotip olmuştur (53). 2005 yılında İspanya'nın Katalan bölgesinde 6 hastane (%31.4) ile 11 bakımevinde (%35.2) ve 652 kişiyi etkileyen bir NoV salgını görülmüş olup, virüsün yayılma şekli insandan insana %94.1, gıdalarla ise %5.9 oranında bulunmuştur (54). Yine 2005'de Danimarka'da NoV'lerin (GGII) neden olduğu bir salgında, bulaşın Polonya'dan ithal edilen dondurulmuş ahududundan kaynaklandığı saptanmıştır (55). 2005–2007 yıllarında Hindistan'da AGE şikayeti ile farklı hastanelerde yatan 192 hasta ile polikliniğe başvuran 44 çocuğa (yaş ≤5) ait dışkı örnekleri RT-PCR ile NoV yönünden incelenmiş ve 236 dışkının 28'inde (%11.9) NoV GII tespit edilmiştir (12). Ülkemizde ise sporadik NoV'lerinin tanısı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada 2006–2007 yıllarında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri servisinde yatan 88 diyareli çocuğun 15'inde (%17) RT-PCR ile NoV tanısı konulmuştur. Ayrıca, NoV'lerin tiplendirildiği bu çalışmada 14 örnekte "GIIb/Hilversum", bir örnekte de GII.4 genogrubu belirlenmiştir (56). Ülkemizde viral AGE'ler ile ilgili surveyans sistemlerinin yetersizliğinden dolayı 2008 yılına kadar epidemik NoV salgınları konusunda herhangi bir çalışma yapılamamıştır. Ancak, İlk kez 14 Mayıs 2008'de Aksaray ilinde NoV salgını belirlenmiştir. Bu salgın, ildeki bir lisede okuyan 25 öğrencinin bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal şikâyetleri ile hastaneye başvurmasıyla ortaya çıkmıştır. Salgının geliştiği gün kentin farklı mahallelerinde ve yüzlerce hastada benzer bulguların görülmesi nedeniyle hastalığın su kaynaklı AGE salgını olabileceği düşünülmüştür. Salgının 8. gününe ulaşıldığında 8.500, 21. günü itibarıyla ise 13.800 hastaya AGE tanısı konulmuştur. Salgın kaynağının saptanmasına yönelik olarak epidemiyolojik çalışmalara salgının 9. gününde başlanmış ve 21 gün süren salgında Aksaray ilindeki AGE vakalarında NoV'lerin %8.9 insidans ile seyrettiği belirlenmiştir. Ayrıca, benzer vakalar eş zamanlı olarak Gülağaç, Ortaköy ve Sarıyaşlı ilçelerinde

ve komşu illerden Şereflikoçhisar/Ankara ve Konya merkezde de görülmüştür. Hastalardan alınan dışkı örnekleri ile su numuneleri, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezine (RSHMB) bağlı viroloji laboratuvarında analiz edilmiştir. Buna göre, dışkı örneklerinde PCR ile tanısı konulan NoV'lerden GI and GII'nin en sık görülen genogruplar olduğu saptanmıştır (57, 58). 2008–2009 yıllarında, Aksaray dışında, Kırşehir, Adana, Tokat ve Rize illerinde de NoV enfeksiyonları belirlenmiştir (59).

Norovirüs Salgınlarında Tedavi, Korunma ve Kontrol

NoV enfeksiyonu için özel bir antiviral tedavi yöntemi ya da koruyucu aşı bulunmamaktadır. Tedavide temel ilke, izotonik sıvıların replasmanı ile dehidrasyonun engellenmesidir. Ayrıca, kas ağrısı, baş ağrısı ve kusma gibi klinik bulgulara yönelik olarak analjezik ve antiemetikler ile semptomatik ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Hastalık belirtileri genellikle 24–72 saat sürerek tam bir iyileşme olmaktadır (13, 60, 61).

Amerika ve Avrupa ülkelerinde elektronik salgın raporları, ulusal surveyans sistemleri ve epidemiyoloji bültenleri sağlık hizmetlerini, koruma ve kontrol sistemlerini salgınlara karşı aktif hale geçirmektedir (62). Yine, Avrupa ülkelerinin büyük bir kısmında sağlık alanında ve salgınlarda, değerlendirme/bilgilendirme yapan veri sistemleri (FBVE, EFRIR, OSIRIS, EPIET reporting database-network) oluşturulmuştur (63,64). NoV salgınları ile mücadelede virüsün bulaşma yolları temel alınmaktadır. Gıda kaynaklı bulaşma her türlü gıdanın kontaminasyon riski olmakla birlikte, midye, istiridye, taze sebze ve meyve gibi gıdalarda bu risk daha yüksektir (6,8). Virüsün çevre koşullarına oldukça dayanıklı olması nedeniyle, gıdalar yeterli ısı işleminden geçirilmeli ve gıdaların üretiminde kullanılacak olan su kaynaklarına kanalizasyon teması engellenmelidir.

Virüsün hücre kültürlerinde üretilmesinin güç olması nedeniyle su kaynaklarında direk virüs tanısı mümkün olmamakta, bu amaçla daha çok indikatör bir bakteri olan koliform tespitinden yararlanılmaktadır. Eğer su kaynaklarında kontaminasyon saptanırsa, NoV eliminasyonu için mutlaka yüksek seviyede (≥ 10 mg/l) klorlama yapılmalıdır (65).

Gıda sektöründe çalışan personel, tuvalet sonrası ve işe başlamadan önce mutlaka su ve sabunla ellerini yıkamalı, hasta personel tamamen iyileşmeden işe dönmemeli ve virüs hakkında

eğitilmelidir. İşlenmiş gıdaların satıldığı lokanta benzeri yerlerin mutfak kısımlarında katı hijyen şartları uygulanmalıdır ve özellikle bu alanda çalışan personel eldiven, bone ve maske kullanılmalıdır. Sebze ve meyve gibi çiğ tüketilen gıdalar çok iyi temizlendikten sonra tüketilmelidir. Ayrıca, soğutulmuş gıdalar düzgün olarak işlenmeli ve bulaş kaynağı olan gıda belirlendiğinde, hızla tüketimden kaldırılmalıdır (24, 38, 66).

İnsandan insana bulaşmada, öncelikle fekal-oral yayılım engellenmelidir. Bu amaçla el hijyenine uyulmalı, hasta kişiler izole edilerek sağlıklı bireylerden ayrılmalı ve ilgili ortamlarda geniş bir yüzey dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Kontamine ortamlar hipoklorit içeren dezenfektanlarla (%10'luk sodyum hipoklorit solusyonu) ya da uygun germisitler ile temizlenmelidir. Bu işlemleri uygularken mutlaka eldiven ve yüz maskeleri kullanılmalıdır. Kontamine yatak örtüleri yüksek ısıda (en az 70°C) ve çamaşır suyu içeren deterjanlarla yıkanmalı, masa, sandalye, musluk, kapı kolu, tuvalet ve banyo tutacakları gibi kontamine ihtimali olan yerlerin temizliğine önem verilmelidir. Salgının görüldüğü hastane, yurt, bakımevi, kamp, gemi gibi kapalı ortamlarda dezenfeksiyon ve karantina uygulaması yapılmalı, gerekirse eliminasyon sağlanana kadar giriş yasaklanmalıdır. Özellikle hasta kişiler, şikâyetleri geçtikten 48–72 saat sonrasına kadar okul, iş yeri gibi toplu yaşanan yerlere gitmemeli, evlerinde dinlenmelidir.

Salgının çıktığı hastane ve okul gibi alanlarda tuvalet temizliği sağlanmalı, hastaların kusma ve gaita gibi çıkartılarının bulaştığı kontamine yüzeyler temizlenmelidir. Salgın süresince şebeke suyu yeterince kaynatılarak kullanılmalı ya da damacana suyu kullanılmalıdır. Ayrıca, su kaynağına yönelik klor ölçümleri ve mikrobiyolojik analizlere aksatılmadan devam edilmelidir (3, 13, 65).

Sonuç

Ülkemizde ve tüm dünyada görülen salgın hastalıklar, özellikle kentsel alt yapıda meydana gelen sorunların, halk sağlığına yönelik çok büyük tehditlere yol açabildiğini göstermiştir. Salgına müdahale sürecinde, koruyucu sağlık hizmetleri ile bilimsel uygulamalar zamanında ve etkin olarak gerçekleştirilmelidir.

Bu tür salgınlarda, Amerika ve Avrupa veritabanı yönetim sistemleri ile surveyans çalışmaları sonucu, CDC ve Dünya Sağlık Örgütü raporlar yayımlamakta ve ülkeleri uyarmaktadır. Bu suretle, ülkemiz sağlık idaresi ve çalışanları salgınlara karşı bilgi birikimi ve pratik

tecrübesini artırmalıdır. NoV salgınlarını etkileyen epidemiyolojik faktörler belirlenmeli, koruyucu sağlık hizmetleri aktif ve etkin hale getirilmelidir. Özellikle salgın alanlarında yöre halkı için temiz su ve gıda kullanımı sağlanmalı, hastalıkla ilgili eğitimler verilmelidir. Dünya genelinde yapılan araştırmalar, NoV'lerin (özellikle de GGII) AGE salgınlarının en önemli patojenleri olduğunu ve önlem alınmaz ise büyük popülasyonlara kısa zamanda yayılarak halk sağlığını tehdit edebileceğini göstermiştir. NoV enfeksiyonlarında, mortalite yüksek olmamakta ancak, tedavi masrafları ve iş gücü kaybının yanı sıra çocuklarda ve immünsüprese bireylerde tehlikeli olmaktadır.

Bu nedenle, enfeksiyon hastalıklarına karşı her zaman genel sağlık kuralları eksiksiz olarak uygulanmalı, sanitasyon ve hijyen seviyesi yükseltilmelidir. Ayrıca, salgına müdahale sürecinde, bilimsel ve teknik önlemlerin alınabilmesi için salgının kaynağının saptanmasına yönelik epidemiyolojik çalışmalar ilk günden itibaren başlamalı ve en kısa sürede salgının nedeni saptanmalıdır.

Outbreaks of Noroviruses and Prevention

Abstract:

Noroviruses are the most common cause of acute nonbacterial gastroenteritis worldwide. Noroviruses, belonging to the family caliciviridae, are very contagious and cause clinical signs of nausea, vomiting, and diarrhea by spreading easily via contaminated water and food or directly from person to person. They cause outbreaks in hospitals, homes and schools where sufficient hygiene measures are not put into practice. Outbreaks of norovirus that threaten public health can be prevented by hand hygiene, disinfection of environmental surfaces, and with methods of wide sanitation.

Key words: *Norovirus, gastroenteritis, prevention.*

Kaynaklar

- Adler JL, Zickl R. Winter vomiting disease. J Infect Dis 1969; 119:668–673.
- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. J Virol 1972; 10:1075-1081.
- Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, et al. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. J Infect Dis 2002; 186:1-7.
- Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994-1998. J Infect Dis 2000; 181(2):275-280.
- Lopman BA, Reacher MH, van Duynhoven Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995–2000. Emerg Infect Dis 2003; 9:90-96.
- Patel MM, Halla AJ, Jan V, Parashar UD. Noroviruses: A comprehensive review. J Clin Virol 2009; 44:1-8.
- Marks PJ, Vipond IB, Carlisle D, Deakin D, Fey RE, Caul EO. Evidence for Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. Epidemiol Infect 2000; 124:481-487.
- Gallimore CI, Green J, Lewis D, Richards AF, Lopman BA, Hale AD, et al. Diversity of Noroviruses Cocirculating in the North of England from 1998 to 2001. J Clin Microbiol 2004; 42(4):1396-1401.
- Treanor JJ, Dolin R. Norwalk Virus and Other Caliciviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, (Editors). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed., Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, pp. 1949-1956, 2000.
- LeBaron CW, Furutan NP, Lew JF, Allen JR, Gouvea V, Moe C, et al. Viral agents of gastroenteritis public health importance and outbreak management. Morbidity and Mortality Weekly Report 1990; 36:1-24.
- Warren KS. Tropical medicine or tropical health: the Health Clark Lectures, 1988. Rev Infect Dis 1990; 12:142-156.
- Chhabra P, Chitambar SD. Norovirus genotype IIb associated acute gastroenteritis in India. J Clin Virol 2008; 42:429–432.
- Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. Clin Microbiol Infect 2003; 9:247-262.
- Parashar UD, Quiroz ES, Mounts AW, Monroe SS, Fankhauser RL, Ando T, et al. Norwalk-like viruses: Public health consequences and outbreak management. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2001; 50:1-17.
- Bull RA, Tu ETV, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a New Norovirus Genotype II.4 Variant Associated with Global Outbreaks of Gastroenteritis. J Clin Microbiol 2006; 44(2):327-333.
- Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK, et al. Taxonomy of the caliciviruses. J Infect Dis 2000; 181(2):322-330.
- Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of Noncultivable Gastroenteritis Viruses, the Human Caliciviruses. Clin Microbiol Rev 2001; 14(1):15-37.
- Ramirez S, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C, Martella V, Arista S. Genotyping of GII.4 and GIIB norovirus RT-PCR amplicons by RFLP analysis. J Virol Methods 2008; 147(2): 250-256.
- Green KY, Chanock RM, Kapikian AZ. Human Caliciviruses. In: D.M. and Howley, P.M. (Editors). Fields Virology, Philadelphia:

- Lippincott Williams -Wilkins, pp. 841-874, 2001.
20. Clarke IN, Lambden PR, Caul EO. Human enteric RNA viruses: Caliciviruses and astroviruses. In: Collier L, Ballows A, Sussman M. (Editors). Topley and Wilsons' Microbiology and Microbial Infections, 9th edn, London: Edward Arnold, pp. 511-535, 1998.
 21. Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:15-37.
 22. Jones PW. Norovirus and sapovirus. In: Percival S, Chalmers R, Embrey M, Hunter P, Sellwood J (Editors). *In Microbiology of Waterborne Diseases*. California; Elsevier Academic Pres, pp. 433-441, 2004.
 23. Koch J, Schneider T, Stark K, Schreier E. Norovirus infektionen in Deutschland. *Gesundheitsschutz* 2006; 296-309.
 24. Thornton AC, Jennings-Conklin KS, McCormick MI. Noroviruses: Agents in Outbreaks of Acute Gastroenteritis. *Disast Manag Resp* 2004; 2(1):4-9.
 25. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003; 9(5):548-553.
 26. Huang P, Farkas T, Zhong W, Tan M, Thornton S, Morrow AL, et al. Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *J Virol* 2005; 79(11):6714-6722.
 27. Teunis PF, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, et al. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol* 2008; 80(8):1468-1476.
 28. Hutson AM, Atmar RL, Estes MK. Norovirus disease: changing epidemiology and host susceptibility factors. *Trends Microbiol* 2004; 12:279-286.
 29. Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. *Immunol Rev* 2008; 225:190-211.
 30. Bernstein DI, McNeal MM, Schiff GM, Ward RL. Induction and persistence of local rotavirus antibodies in relation to serum antibodies. *J Med Virol* 1989; 28(2):90-95.
 31. Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *New Eng J Med*.1977; 297(2):86-89.
 32. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, et al. Natural history of human calicivirus infection: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35:246-253.
 33. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW. The frequency of a Norwalklike pattern of illness in outbreaks of acute gastro-enteritis. *Am J Pub Health* 1982;72: 1329-1332.
 34. Morris R, Waite WM. Evaluation of procedures for recovery of viruses from water. I. Concentration systems. *Water Res* 1980; 14:791-793.
 35. Gantzer C, Senouci S, Maul A, Levi Y, Schwartzbrod L. Enterovirus genome in wastewater: concentration on glass wool and glass powder and detection by RT-PCR. *J Virol Method* 1997; 65:265-271.
 36. Marshall JA, Bruggink LD. Laboratory diagnosis of norovirus. *Clin Lab* 2006; 52(11-12):571-581.
 37. Shieh Y, Monroe SS, Fankhauser RL, Langlois GW, Burkhardt W, Baric RS. Detection of norwalk-like virus in shellfish implicated in illness. *J Infect Dis* 2000; 181(2):360-366.
 38. Moshe S. Is Norovirus a Foodborne or Pandemic Pathogen? An Analysis of the Transmission of Norovirus-Associated Gastroenteritis and the Roles of Food and Food Handlers Dreyfuss. *Foodborne Path Dis* 2009; 10(6):1219-1228.
 39. Taku A, Gulati BP, Allwood PB, Palazzi K, Hedberg CW, Goyal SM. Concentration of caliciviruses from food contact surfaces. *J Food Prot* 2002; 65: 999-1004.
 40. Glass IR, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, et al. The epidemiology of enteric Caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181(1):254-261.
 41. Said MA, Perl TM, Sears CL. Gastrointestinal Flu: Norovirus in Health Care and Long-Term Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1202-1208.
 42. Gallimore CI, Taylor C, Gennery AR, Cant AJ, Galloway A, Miren Iturriza-Gomara MI, et al. Environmental monitoring for gastroenteric viruses in a pediatric primary immunodeficiency unit. *J Clin Microbiol* 2006; 44:395-399.
 43. Chadwick PR, McCann R. Transmission of SRSV by vomiting during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Hosp Infect* 1994; 26: 251-259.
 44. Cheesbrough JS, Barkess-Jones L, Brown DWG. Possible prolonged environmental survival of SRSV. *J Hosp Infect* 1997; 35: 325-326.
 45. Todd EC, Greig JD, Bartleson CA, Michaels BS. Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 3. Factors contributing to outbreaks and description of outbreak categories. *J Food Prot* 2007; 70:2199-2217.
 46. Wu H M, Fornek M, Schwab KJ, Chapin AR, Gibson K, Schwab E, et al. Henning. A norovirus outbreak at a long-termcare facility: the role of environmental surface contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:802-810.
 47. National Communicable Disease Center (NCDC). Foodborne outbreaks: status report for 1967. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Atlanta, Georgia 1967.
 48. Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN, Beard RS, Chaves SS, Hammond R, et al. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991–2000. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(1):95-102.

49. Fankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando T, Glass RI. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178:1571-1578.
50. Buesa J, Collado B, Lopez-Andújar P, Abu-Mallouh R, Rodríguez Díaz J, García Díaz A, et al. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40(8):2854-2859.
51. Reuter G, Vennemab H, Koopmans M, Szucs G. Epidemic spread of recombinant noroviruses with four capsid types in Hungary. *J Clin Virol* 2006; 35:84-88.
52. Ho EC, Cheng PK, Lau A, Wong AH, Wilina WL. Atypical Norovirus Epidemic in Hong Kong during Summer of 2006 Caused by a New Genogroup II/4 Variant. *J Clin Microbiol* 2007; 45(7):2205-2211.
53. Kroneman A, Verhoef L, Haris J, Vennema H, Duizer E, van Duynhoven Y, et al. Analysis of Integrated Virological and Epidemiological Reports of Norovirus Outbreaks Collected within the Foodborne Viruses in Europe Network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46(9):2959-2965.
54. Godoy P, Domínguez A, Alvarez J, Camps N, Barrabeig I, Bartolomé R, et al. Norovirus outbreaks in hospitals and nursing homes in catalonia, Spain. *Rev Esp Sal Pub* 2009; 83(5):745-763.
55. Akçalı A, Esen B. Bazı Avrupa ülkelerinde görülen norovirüs salgınlar. *RSHMB, Aylık Epidemiyoloji Raporu* 2005; 4(4):150-151.
56. Altındış M, Bányai K, Kalayci R, Gulamber C, Koken R, Yoldas Y, et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006–2007. *Scand J Infect Dis* 2009; 41(9):685-688.
57. Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Evaluation of laboratory diagnosis of the first norovirus outbreak in Turkey in 2008. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4):607-615.
58. Baytemür M. http://www.ttb.org.tr/halk_sagligi/BELGELER/aksaraysalgin.pdf.
59. Ayaz C. <http://www.medimagazin.com.tr/mm-infeksiyon-gunlugu-ky-51938.html>.
60. Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, Opekun AR, Gilger MA, Pacheco SS, et al. Norwalk virus vaccines: challenges and progress. *J Infect Dis* 2000; 181(2):367-373.
61. Stock I. Norovirus infections. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2007; 10:362-370.
62. Lopman B, Vennema H, Kohli E, Pothier P, Sanchez A, Negrodo A, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*.2004; 363:682-688.
63. Koopmans MH, Vennema H, Heersma E, Van Strien Y, Van Duynhoven D, Brown M, et al. Early identification of common-source foodborne virus outbreaks in Europe. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1136-1142.
64. Reintjes R, Thelen M, Reiche R, Csoha'n A. Infectious Diseases Benchmarking national surveillance systems: a new tool for the comparison of communicable disease surveillance and control in Europe. *Eur J Public Health* 2007; 17(4):375-380.
65. Keswick BH, Satterwhite TK, Johnson PC. Inactivation of Norwalk virus in drinking water by chlorine. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50:261-264.
66. Martinez A, Dominguez A, Torner N, Ruiz L, Camps N, Barrabeig I. Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008; 8:47.