







Kabuklu Deniz Ürünleri: Norovirüs Salgınları ve Sporadik Enfeksiyonlar İçin Risk*

Sevinç Sökel¹ , Mehmet Kale² , Sibel Hasırcıoğlu² , Sibel Yavru³ , Oğuz Gürsoy⁴ ,
Kübra Kocatürk⁵ 

¹Sağlık Bakanlığı Burdur İl Sağlık Müdürlüğü, Burdur

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur

³Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya

⁴Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Burdur

⁵Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi (Received): 12.07.2018, Kabul Tarihi (Accepted): 04.10.2018

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): drsokel15@gmail.com (S. Sökel)

☎ 0 248 234 36 66 📠 0 248 233 45 51

*Bu çalışma 2. Uluslararası Turizm ve Mikrobiyal Gıda Güvenliği Kongresinde (13-14 Aralık 2017, Manavgat, Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

ÖZ

Daha önceleri *Caliciviridae* familyasından Norwalk benzeri virüsler olarak bilinen norovirüsler (NoV), ikozahedral kapsid simetrisine sahip, zarfsız, pozitif (+) polariteli, tek iplikli RNA virüsleridir. NoV enfeksiyonu hem sekretuar hem de osmotik ishale neden olmaktadır. Enfeksiyonun meydana gelmesi için birkaç NoV partikülü yeterli olmaktadır. NoV, esas olarak kontamine gıdalar ve su ile yayılmaktadır. Virüsün yayılmasında kişiden kişiye doğrudan ve kontamine yüzeylerle temas sorumludur. Genel olarak, NoV kaynaklı epidemik ve pandemik salgınlar görülmekte olup sporadik vakalar da bildirilmiştir. Salgınlar ve sporadik enfeksiyonlar, NoV ile kontamine olmuş kabuklu deniz ürünleri (örneğin midye, istiridye ve yengeç), yumuşak kırmızı meyveler (çilek ve ahududu), sebzeler (marul, domates ve maydanoz), unlu mamuller, şarküteri ürünleri, salatalar, sandviçler, su ve buzun tüketimi sonucunda meydana gelmektedir. NoV, Dünya çapında bakteriyel olmayan ishal vakalarının yarısından fazlasından sorumludur. Midye ve istiridye gibi kabuklu deniz ürünlerinden kaynaklanan NoV salgınları Dünya'da yaygın olarak görülmektedir. Virüs bulaşmış sularda yetiştirilen kabuklu deniz ürünlerinin ve enfekte bireyler tarafından hazırlanan deniz ürünlerinin salgınlarda rol oynayabileceği bildirilmektedir. Midye ve istiridye gibi çift kabuklu/çenetli deniz ürünleri, beslenme faaliyetlerinin bir parçası olarak büyük miktarlarda suyu filtreleyebilmekte ve bu nedenle sıklıkla kanalizasyonla kontamine olmuş sığ, kıyı ve nehir sularındaki virüsleri biriktirip yoğunlaştırabilmektedir. Derinlik, su sıcaklığı, yağış ve rüzgâr ile midye ve istiridye yetiştirme alanlarındaki suyun tuzluluğu salgın risklerinin tahmini için önemli faktörlerdir. Kabuklu deniz ürünlerinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gıda kaynaklı hastalıkların yayılmasında önemli olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de tüketim için denizden yılda 78 ton kara midye avlanmaktadır. Toplanan midyelerde NoV varlığı, bu kabuklu deniz ürününün Türkiye'de gıda kaynaklı viral enfeksiyonlar ve salgınlar için önemli bir kontaminasyon kaynağı olabileceğini göstermektedir. Ülkemizde avlanan kabuklu deniz ürünlerinde NoV varlığının izlenmesi, turistik bölgelerdeki salgınların önlenmesi ve Türk denizlerinin viral kontaminasyon potansiyelinin izlenmesi için kullanılabilir. Bu çalışmada, NoV kaynaklı gastroenterit salgınlarında kabuklu deniz ürünlerinin rolü ve kabuklu deniz ürünleri kaynaklı bulaşmaların önlenmesinde kullanılabilecek başlıca stratejiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Norovirüs, Kabuklu deniz ürünü, Midye, İstiridye, Gastroenterit.

Shellfish: Risk for Norovirus Outbreaks and Sporadic Infections

ABSTRACT

NoVs, previously known as Norwalk-like viruses from the *Caliciviridae* family, are non-enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses with icosahedral capsid symmetry. NoV infection causes both secretory and osmotic diarrhea. A few NoV particles are sufficient to produce infection. NoV is mainly spread by contaminated food and water. Direct person-to-person contact or contact with contaminated surfaces and fomites are also responsible for spreading the virus. In general, epidemic and pandemic outbreaks occur due to NoVs. Sporadic cases have also been reported. Outbreaks and sporadic infections have been reported to be resulting from consumption of NoV contaminated shellfish (e.g. mussel, oyster, and crab), soft red fruits (strawberry and raspberry), vegetables (lettuce, tomatoes and parsley), bakery products, delicatessen meats, salads, sandwiches, water and ice. NoV is responsible for more than half of nonbacterial diarrheal diseases around the world. Outbreaks of NoV originating from shellfish such as mussels and oysters are common in the world. It has been reported that shellfish grown in virus contaminated waters and seafood products prepared for consumption by infected individuals may play a role for outbreaks. Bivalve molluscan shellfish, such as mussels and oysters, can filter out large quantities of water as part of their feeding activities and, accumulate and concentrate viruses from shallow, coastal and river waters frequently contaminated with sewage. Depth, water temperature, precipitation, wind and salinity of the water in the mussel and oyster growing area are important factors for the prediction of outbreak risks. Shellfish has been reported to be important in the spread of foodborne diseases in developed and developing countries. In Turkey, 78 tons of black mussels per year are collected from sea for consumption. The presence of NoV in mussels indicates that this shellfish could also be an important contaminant for foodborne viral infections and outbreaks in Turkey. Monitoring the prevalence of NoV in shellfish collected from Turkey can be used to prevent outbreaks in touristic locations and to monitor the potential of Turkish seas for viral contaminations. In this study, the role of shellfish in viral gastroenteritis outbreaks associated with NoV and strategies for preventing virus transmission via shellfish are reviewed.

Keywords: Norovirus, Shellfish, Mussel, Oyster, Gastroenteritis.

GİRİŞ

Bulantı, kusma ve ishal semptomları ile seyreden hastalıklar akut gastroenterit (AGE) enfeksiyonları olarak tanımlanmakta ve söz konusu enfeksiyonlar tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kontamine gıda kaynaklı ishal vakalarından her yıl iki milyondan fazla insanın öldüğünü bildirmektedir [1]. Bakteri, küf, protozoa ve virüslerin neden olduğu enfeksiyöz ishaller çoğunlukla kontamine gıda ve sular aracılığı ile meydana gelmektedir. Enfeksiyöz ishallerin yarısında etken Norovirüs (NoV)'ler olarak belirlenmiştir [2].

Enterik virüsler, başlıca bakteriyel olmayan AGE hastalık etkenleridirler. *Caliciviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Picornaviridae* ve *Reoviridae* ailelerine ait virüsler olan enterik virüsler salgınlara neden olmaktadır. Enterik virüsler kontamine su, gıda ve çevre yolu ile insanlara bulaşmaktadır. Dünya'da tüm yaş gruplarında gıda kaynaklı AGE salgınlarının en önemli etkenleri, *Caliciviridae* ailesinden olan NoV ve Sapovirüs olarak bildirilmektedir [3]. Amerikan Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centre for Disease Control and Prevention, CDC) verilerine göre, Amerika'da her yıl 19-21 milyon NoV kaynaklı AGE vakası görüldüğü, bunlardan 56.000-71.000 kişinin hastanede yatarak tedavi gördüğü ve enfeksiyon kaynaklı 570-800 ölüm vakası gerçekleştiği rapor edilmektedir [4].

Dünya'da görülen gıda kaynaklı AGE salgınlarının yaklaşık yarısında etken olarak NoV tespit edilmektedir. Salgınların tedavisi, kontrolü ve korunma önlemlerinin yapılabilmesi için ulusal sörveyans sistemleri önem arz

etmektedir. Bölgesel veya ulusal düzeyde birçok sörveyans sistemi kullanılmaktadır. Örnek olarak; Amerika Birleşik Devletleri'nde FoodNet ve Avrupa'da PulseNet sistemleri sörveyansda kullanılmaktadır [5]. Türkiye'de de ulusal düzeyde günlük olarak bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal vakası verileri girilerek salgınlara erken müdahale etmeyi amaçlayan Erken Uyarı ve Yanıt Sistemi (EUYS) kullanılmaktadır [6].

Dünya'da NoV salgınları sıklıkla kontamine sularda yetişen/yetiştirilen deniz kabukluları ve yumuşakçaların tüketimine bağlı olarak görülmektedir. Ancak, Türkiye'de deniz kabukluları ve yumuşakçaların tüketimi Avrupa ve Amerika'ya göre daha az miktarda olması ve bu ürünlerin pişirilerek tüketilmesi bunlara bağlı salgınları azaltmaktadır. Türkiye'de deniz kabukluları arasında midye tüketimi yaygın düzeydedir. Seyyar satıcılar aracılığı ile açıkta satılan ve tüketilen midyelere bağlı görülen ishal vakaları besin zehirlenmesi olarak değerlendirilmekte ve etkeni belirlemeye yönelik gerekli araştırmalara gidilmemektedir.

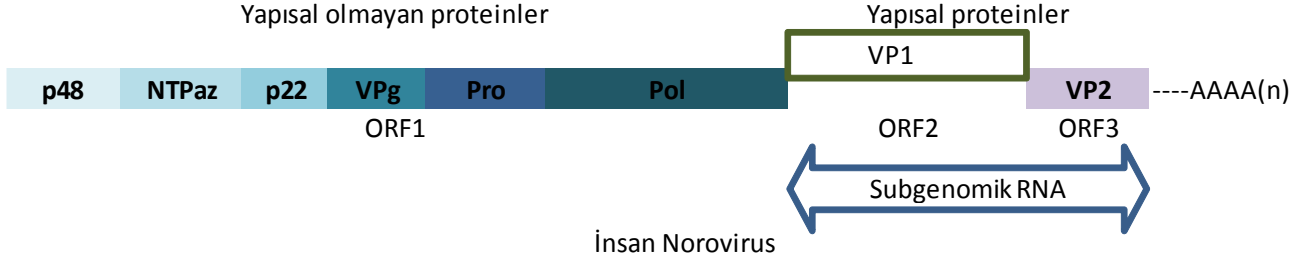
Bu derleme, NoV kaynaklı gastroenterit salgınlarında kabuklu deniz ürünlerinin rolü ve kabuklu deniz ürünleri kaynaklı bulaşmaların önlenmesinde kullanılabilecek başlıca stratejiler ile ilgili bilgiler verilmektedir.

NOROVİRÜS

İlk defa 1929'da bebeklerde "hyper emesis hiemis" olarak bilinen NoV, 1968 yılında ABD'de (Norwalk, Connecticut) görülen salgın sonrası ancak 1972'de tanımlanabilmiş ve Norwalk benzeri virüs (*Norwalk Like Virüs*) olarak isimlendirilmiştir. Virüs, Uluslararası Virüs

Taksonomi Komitesi tarafından 1998'de *Caliciviridae* ailesine ait genusta sınıflandırılmıştır [7-9]. *Caliciviridae* ailesinde yer alan NoV zarfsız, ikozahedral simetrik ve pozitif ssRNA yapısına sahiptir. Virüs genomu 7,5-8,5 kb olup, açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) içermektedir [10]. Yapısal olan ve olmayan proteinler

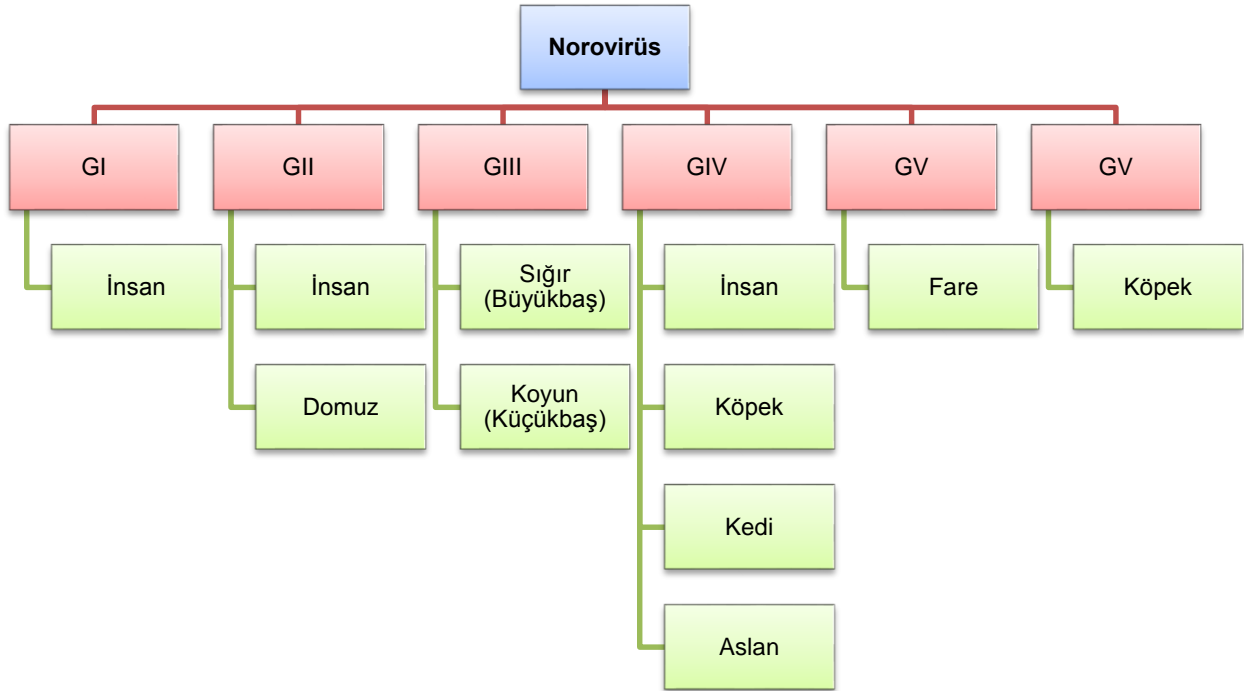
ORF tarafından kodlanmaktadır. Yapısal olmayan proteinler ORF1, kapsid proteinlerini büyük (VP1) ve küçük (VP2) olarak sırasıyla ORF2 ve ORF3 kodlanmaktadır. ORF4 yeni identifiye edilmiştir ve immün yanıtın oluşumunda yardımcı olduğu düşünülmektedir [11-14] (Şekil 1).



Şekil 1. NoV'un genomik yapısı (Karst ve ark. [15]'dan uyarlanmıştır)

Virüsün beş katlı kapsidi, üçlü eksenle ikozahedral simetrisi ve 32 kupa şeklinde çöküntü görünümünde yapısı bulunmaktadır. Genetik yapı temel alınarak Virüsün tiplendirilmesinde suş, genotip ve genogrup

temel alınarak sınıflandırmanın yapılması tavsiye edilmiştir [16]. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan NoV'ler beş genogrup (GI-GV) altında sınıflandırılmışlardır (Şekil 2).



Şekil 1. NoV'un sınıflandırılması (Karst ve ark. [15]'dan uyarlanmıştır)

Norovirüs Epidemiyolojisi

NoV'a bağlı enfeksiyonlar, epidemi ve pandemi yanında sporadik olarak da görülebilmektedir [17]. Virüsün insanlara bulaşması en sık kontamine gıda ve suların ağız yoluyla alınması ile gerçekleşmektedir.

Aside dirençli virüs, mideden ince bağırsaklara geçerek çoğalmaktadır. Virüs sitoplazma içinde replike olarak, jejunumun villuslarında kısalma, epitelyum hücrelerinde

bozulma, mitokondri şişkinliği, hücre içi ödem, kript hipertrofisi ve lamina propiada mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olmaktadır. Ancak, bu histolojik yapının iki hafta içerisinde normal görünümüne döndüğü bildirilmektedir [18, 19]. NoV enfeksiyonunda görülen ishaller, sekretuar ve ozmotik ishal şeklinde görülmektedir. Sekretuar ishal, lümeneye anyon girişi artışına, ozmotik ishal ise ince bağırsak hücrelerinde bozulmaya bağlı olarak iyon ve su dengesizliğine neden olmaktadır [20, 21].

NoV enfeksiyonunda kusma, bulantı, karın ağrısı ve kısa süreli ishallere şekillenmektedir. Ancak virüs atılımının semptomlar geçtikten sonra 3-4 hafta daha devam ettiği bildirilmiştir. Küçük çocuklarda ise virüs atılımının daha uzun süre devam etmesi nedeni ile aile içi bulaş olabileceği bildirilmektedir [22]. Virüs, immün yetmezliği bulunan hastalarda uzun süren ve tedavisi zor olan ishalleri neden olmakta ve dışkı ile atılımının sekiz ay devam edebildiği belirtilmektedir. Tüm yaş gruplarını etkilese de NoV enfeksiyonu özellikle çocuk ve yaşlıları daha çok etkilemektedir. Yaşlı hastaların dışkılarında virüs konsantrasyonunun yüksek olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [23, 24].

Bulaşma hızı yüksek olan NoV'ların yayılımı gıda ve su kaynaklı olarak fekal-oral yolla, insandan insana, kontamine çevre teması veya yoğun kusma olgularında hava yolu ile gerçekleşmektedir [25-29]. Bir diğer önemli bir bulaş yolu, kontamine sulara yaşayan veya yetiştirilen deniz kabuklularının tüketimidir [30]. NoV enfekte bireylerin dışkılarında yüksek sayılarda (10^5 - 10^{11} partikül/g dışkı) bulunmakta ve bulaştığı yüzeylerde uzun süre dayanıklılığını sürdürebilmektedir. NoV için minimum enfekte edici doz suşa bağlı olmakla birlikte 10-100 virüs partikülü kadar az olduğuna inanılmaktadır [31].

Virulansı yüksek olan NoV özellikle hastane, okul, otel, tatil bölgeleri, seyahat gemileri gibi kalabalık ve kapalı ortamlarda kolay yayılmakta ve bu ortamlarda salgınlar daha fazla görülebilmektedir. Kapalı ortamlarda yakın temas, kontamine eşyalar ve yetersiz hijyen uygulamaları virüs yayılımını kolaylaştırmaktadır [14, 32]. NoV enfeksiyonları yılın her döneminde görülebilmeye rağmen, kış ve bahar aylarında daha sık görülmektedir [14, 33]. Su kaynaklı NoV kontaminasyonları özellikle şehirlerde kısa sürede büyük salgınlara neden olmaktadır. Dünya'da ve Türkiye'de birçok NoV salgını bildirilmiştir. Dünya'da 1995, 2002, 2006 ve 2008 yıllarında pandemi şeklinde salgınlar rapor edilmiştir. Türkiye'de ise NoV salgını ilk kez 2008 yılında resmi olarak rapor edilmiştir [34, 35].

İki bin dokuz ile iki bin on iki yılları arasında CDC'ye yapılan NoV salgın ihbarlarının %78'inin gıda kaynaklı, kalan bölümünün ise gıda dışı olduğu rapor edilmiştir. Gıda dışı bulaş kaynakları; insandan insana, kontamine çevre ve su olarak belirlenmiştir. Bir kısım salgınlarda ise kaynak belirlenememiştir [27]. Gıdaların üretimi, işlenmesi ve hazırlanması sırasında enfekte kişiler aracılığı ile kontamine olduğu bildirilmiştir. Salgın nedenleri olarak en sık çiğ veya az pişmiş olarak tüketilen gıdalar; salatalar, salata sosu, yeşil soğan, domates, maydanoz, marul, bulgur, tostlar, kremalar, pastalar, donmuş gıdalar, sıvı gıdalar (kontamine sularla hazırlanan meyve suları), meyveler, midye ve istiridye gibi kabuklu deniz hayvanları listelenmiştir [36, 37]. İnsandan insana bulaş ile ikincil atak oluşması sonrası NoV salgın süresinin uzayabileceği bildirilmektedir. İkincil atak hızının %14-33 arasında değiştiği bildirilmektedir [7]. 2002 yılında İtalya'da bir markette satılan çiğ midye kaynaklı NoV salgınında atak hızının %79 düzeyinde olduğu bildirilmiştir [38].

NoV'un Influenza gibi yeni suşlar sonucu 2-3 yılda bir salgınlara neden olduğu bildirilmektedir. NoV GGII suşu Dünya'da en yaygın görülen suştur. 2001 yılından itibaren NoV enfeksiyonlarında ağırlıklı olarak GGII.4 suşu da tespit edilmeye başlamıştır. Çin'de 2014-2015 yıllarında NoV GGII.17 ve Avrupa'da 2016 yılında NoV GGII.P16 ve GGII.2 suşları dominant suşlar olarak tespit edilmiştir [39-44].

Bu bilgiler ışığında NoV'un, diğer AGE etkeni virüslerden bazı farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Bunlar; yetişkinlerin de etkilenmesi nedeni ile iş-güç kaybına bağlı ekonomik etkilerdir. İnsanlarda hastalığın en belirgin semptomu kusmadır. Bunun sonucunda çevre kontaminasyonu sonucu ikincil salgınlar ve özellikle gıda hazırlanması sırasında asemptomatik kişiler aracılığı ile gıdaların kontaminasyonu gerçekleşebilmektedir. Bir diğer farklılık, farklı suşlar ile enfeksiyon gelişmesi sonucu bağışıklığın kısa süreli oluşmasıdır.

Klinik

NoV'a bağlı gelişen enfeksiyonlar akut, kronik, asemptomatik ve nadiren gastrointestinal sistem dışı semptomlar şeklinde görülebilmektedir. Bu semptomların boyun sertliği, ışığa duyarlılık ve damar içinde koagülasyon olduğu belirlenmiştir [45]. NoV enfeksiyonu en sık gastroenterit olguları şeklinde görülmektedir. Bu olgularda bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal (sulu, mukussuz ve kansız) en sık görülen semptomlardır. Bunlara ek olarak hastalarda ilk 24 saatte baş ağrısı, kas ağrısı ve hafif ateş (38 - 39°C , %37-45'inde) görülebilir [22]. İnkübasyon süresi 24-48 saat arasında olup, klinik bulgular 12-72 saat sürmektedir [46]. NoV enfeksiyonu küçük çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi baskılanmış (immünsupresif) kişilerde uzun sürebilmektedir [47].

Tanı, Tedavi, Korunma

Dışkıda NoV antijeni, %30-70 duyarlılığı ve %69-100 spesifikliği olan enzime bağlı bağışıklık testi (enzyme-linked immünsorbent assay, ELISA) kitleri kullanılarak tespit edilmektedir [48, 49]. Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile virüs kapsid genin 5' bölgesinden dizayn edilen gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) testi ile de NoV suşları tespit edilebilmektedir ve bu test en çok kullanılan test olarak bildirilmiştir. RT-PCR, konvansiyonel testlere göre daha kısa sürede sonuç vermektedir. Aynı zamanda virüs partikül miktarının sayısal olarak belirlenmesi de testin avantajı olarak değerlendirilmektedir [50, 51]. Salgınlarda etkenin belirlenmesinde ELISA ve RT-PCR yöntemlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir [34].

NoV enfeksiyonlarında ishal sonucunda su kaybına bağlı olarak kilo kaybı olmaktadır. Tedavide de asıl olan dehidratasyonun önlenmesidir. Bunun yanında ribavirin ve piperazin gibi etken maddeler içeren antiviral/antinoroviral ilaçların kullanımı ve antiadezyon terapisi önerilmektedir [45, 52, 53].

Başlıca bulaşma yolu gıda ve su olan NoV enfeksiyonlarında gıda güvenliği ve hijyen korunmada

en önemli faktördür. Kişisel hijyen ve kontamine çevre ile temas kontaminasyonlarda önem arz etmektedir. Özellikle gıda hazırlanan yüzeylerin dezenfeksiyonunda hipoklorit (%0.1) kullanılması önerilmektedir. Gıda hazırlayan kişilerin hijyen kurallarına uymaları gıda güvenliği açısından önemlidir [44, 54].

KABUKLU DENİZ ÜRÜNLERİ VE NOROVİRÜS

Gıdalara bağlı ortaya çıkan NoV salgınlarına taze olarak tüketilen sebzeler, meyveler, hazır gıdalar ve istiridyeye gibi deniz ürünleri neden olmaktadır. Gıda kaynaklı NoV salgınlarının %33'ünün lifli sebze, %16'sının meyve ve %13'ünün deniz kabukluları kaynaklı olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir [14]. NoV enfeksiyonlarının ortaya çıkışında deniz ürünleri önemli rol oynamaktadır. Deniz ürünlerinin virüs ile kontaminasyonu (i) deniz ürünlerinin bulunduğu/yetiştirildiği suların insan ve hayvan atıkları ile kontamine olması ve (ii) enfekte kişiler tarafından yiyeceklerin hazırlanmaları ve servis edilmeleri sırasında meydana gelen kontaminasyon olmak üzere başlıca iki şekilde meydana gelmektedir [55]. Deniz kabukluları içinde buldukları suyu filtre ederek beslenmektedirler. Bundan dolayı deniz kabuklularındaki virüs miktarının içerisinde buldukları sudan 100-1000 kat fazla olabileceği ve tüketimleri sırasında insanların virüs kokteyline maruz kalabileceği bildirilmiştir [56]. Le Guyader ve ark. [57] istiridyeye kaynaklı NoV salgınlarında, hastalar ve istiridyelerde benzer virüsü tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada NoV'nin insanlarda olduğu gibi istiridyeye dokularına da karbonhidrat bağı ile bağlandıkları hipotezi, immünohistokimyasal yöntemle NoV partikülünün istiridyenin *Crassostrea gigas* glikanına bağlandığının belirlenmesiyle doğrulanmıştır. Yapılan çalışmalarda GGI-1 suşunun sindirim divertikülüne insan kan yüzey antijenine (human blood surface antigen, HBSA) benzer karbonhidrat bağı, GGII-3 ve GGII-4 suşlarının sindirim, solungaç ve kabuk dahil tüm dokulara sialik asit bağı [58] ile bağlandığı belirlenmiştir. İstiridyelerde, NoV'nin pasif süzmeyle değil aktif olarak karbonhidrat bağları ile toplandığı belirlenmiştir. Bu bağlanmanın, GGI-1 suşunda lektin ve anti-kan A grubu antikoru ile inhibe olduğu bildirilmiştir [57]. Deniz ürünleri kaynaklı NoV salgınlarında virüs partikül miktarının az olduğu durumlarda bile enfeksiyon geliştiği ve deniz kabuklularının sindirim divertiküllerinde (digestive diverticula) NoV GGII ve GGI tespit edildiği rapor edilmiştir [59].

Türkiye denizlerinde avcılığı yapılan deniz kabukluları/yumuşakçalar endüstriyel ve insan tüketimine sunulmaktadır. Tarım ve Orman Bakanlığının istatistiklerine göre Akivades ve kum midyesi 20.937 ton/yıl, deniz salyangozu 10.354 ton/yıl çıkarılarak endüstride kullanılmaktadır. Denizlerden 78 ton/yıl Kara midye (*Mediterranean mussel*) insan tüketimi için çıkarılmaktadır [60, 61].

Dünya'da Kabuklu Deniz Ürünlerine Bağlı Gelişen NoV Salgınları ve Epidemiyolojisi

NoV enfeksiyonlarının en sık görülen bulaşma yolu kontamine gıdaların tüketimidir. Gıda kaynaklı bulaşma; kontamine özellikle de kanalizasyon ile kontamine olmuş

sularda yetişen/yetiştirilen deniz kabukluları [14, 55, 56, 62-64] veya kontamine sularla sulanan meyve/sebzelerin tüketimleri ile gerçekleşmektedir. Temiz sularda yetişen/yetiştirilen kabuklu deniz ürünlerinin tüketim için işlenmeleri, paketlenmeleri, servis edilmeleri sırasında da ürünler hasta kişiler tarafından NoV ile kontamine edilebilmekte ve salgınlar gerçekleşebilmektedir [55, 56, 65]. Bu bulaşma şekli hasta kişiler tarafından hazırlanan diğer gıdaların tüketimi için de geçerli bir durumdur [56]. Kabuklu deniz ürünlerinin üretiminin yapıldığı yerin kanalizasyon deşarj oranı, atık su arıtma etkinliği ve uzaklığı, bölgede yaşayan insan yoğunluğu ve yağış miktarının artmasıyla su akış hızının artması kirlenmeyi arttıran faktörler olarak rapor edilmektedir. Aynı zamanda suyun tuzluluğu ve sıcaklığının da midye ve istiridyeye gibi kabuklu deniz ürünlerinde NoV bulunma miktarını etkileyebileceği bildirilmektedir [63-65]. Gıda kaynaklı NoV salgınlarının yarısının enfekte gıda üreticisi kişilerden kaynaklandığı ifade edilirken %83'ünün ticari olarak hazırlanan gıdalar aracılığı ile meydana geldiği bildirilmektedir. Salgınların, gıda üreticilerinin eğitimi ve deniz kabuklularının üretimindeki proseslerde yapılacak düzenleme ve önlemlerle engellenebileceği ifade edilmektedir [14].

Bellou ve ark. [62] 1980-2012 yılları arasında kabuklu deniz ürünlerine bağlı olarak bildirilen salgınları incelemişler ve salgınların büyük çoğunluğunun NoV (%83.7) ve Hepatit A virüsü'ü (%12.8) kaynaklı olduğunu rapor etmişlerdir. Salgınların %58.4'ünün taze istiridyeye ve %3.0'ünün dondurulmuş istiridyeden kaynaklandığı ve en sık Doğu Asya, Avrupa, Okyanusya, Avustralya, Afrika kıtalarında yaşandığı tespit edilmiştir. Deniz ürünlerinin çok tüketildiği Japonya salgınların %63.7'sinin görüldüğü ülke olarak bildirilmiştir. Kabuklu deniz ürünlerinin kontamine sularla yetişmesi veya yetiştirilmesi ile bu ürünlerin az pişirilmesinin salgınlarda başlıca bulaşma yolu olduğu yazarlar tarafından ayrıca ifade edilmiştir [62].Türkiye'de kabuklu deniz ürünlerinden midyelerde NoV varlığının belirlenmesine yönelik İzmir körfezi ve İstanbul boğazında yapılan iki çalışmada sırasıyla %30 (9/30) [5] ve %4.5 (GGII-4suşu) [66] prevalansta NoV tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda halk sağlığı açısından az pişmiş midye tüketiminin hastalıklara yol açabileceği ve risk oluşturduğu rapor edilmektedir [5, 66]. Amerika'da yapılan bir çalışmada [63], 1973-2006 yılları arasında bildirilen deniz ürünlerine bağlı 188 adet salgının yumuşakçalar (istiridyeye, deniztarağı vb.), deniz kabukluları (yengeç vb.) ve balık kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Söz konusu salgınların %21.3'ünde hastalık etkeninin virüs olduğu ve en fazla NoV kaynaklı enfeksiyonların görüldüğü ifade edilmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada [65], kontamine gıda tüketimine bağlı olarak şekillenen NoV vakalarının %3-11 arasında gerçekleştiği ve kontaminasyon kaynağı gıdaların %16'sının istiridyeye olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda araştırmacılar, midye gibi pişirilerek tüketilen deniz kabuklularında NoV'un inaktive olduğu ancak istiridyeye gibi çiğ tüketilen kabukluların halk sağlığı açısından risk oluşturduğu sonucuna varmışlardır [65]. Bu çalışmayı doğrular nitelikte olan başka bir çalışmada, Fransa ve İtalya'da 2005 yılında görülen AGE salgınının

kaynağının NoV GGI-4 ve GGII-4 ile kontamine olmuş istirdiyeler olduğu tespit edilmiştir [67]. Başka bir çalışmada ise Avrupa'da paketlenmiş olarak satılan istirdiyelerin %9'unda NoV tespit edildiği ve mevsime bağlı sıcaklık artışı ile NoV etkinliğinin arttığı rapor edilmiştir [68].

Gıda kaynaklı NoV'un dünya genelindeki genogrup skalasının belirlediği bir çalışmada [69]; global olarak gıda kaynaklı salgınların %14'ünde etkenin NoV olduğu bu salgınların %10'unun GGII-4, %27'sinin diğer genogruplardan ve %37'sinin GGII-4 ve diğer genogrupların karışımından meydana geldiği bildirilmiştir [69]. Fransa'da 2012 yılında bir bakımevinde ortaya çıkan NoV salgınında hem klinik örnekler, hem istirdiye ve hem de istirdiyelerin üretim bölgelerinde tespit edilen NoV suşlarının benzer olduğu bildirilmiştir [70]. Güney Kore'de 2013 yılında bir okulda istirdiye kaynaklı salgında insan ve istirdiye örneklerinde NoV GGII tespit edilmiştir [59, 71]. Kabuklu deniz ürünleri kaynaklı 2009-2014 yılları arasında bildirilen viral AGE salgınlarında tespit edilen NoV suşlarının filogenetik analizi sonucu klinik ve gıda örneklerinde %100 korelasyon görülmüştür [72]. Bu ve benzeri çalışmalar kabuklu deniz ürünlerinin gıda kaynaklı AGE salgınlarında, özellikle viral etken olarak NoV'nin halk sağlığı riski oluşturduğunu göstermektedir.

NoV'nin çevre koşullarına dayanıklılığının test edildiği bir çalışmada, NoV ile kontamine edilen yeraltı suyunun 61 gün sonra denekleri etkilemediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada NoV'nin dondurulmuş (<-20°C) ve soğutulmuş gıdalarda (<10°C) altı aya kadar enfeksiyözitesini koruyabildiği ifade edilmektedir [54].

NoV kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının tanısında PCR kullanılmaktadır. Konvansiyonel ve RT-PCR yöntemlerine ek olarak kontamine deniz kabuklularında virüsü belirlemede duyarlılığı daha yüksek olan RT-Booster PCR yöntemi de tavsiye edilmektedir [73].

Korunma Önlemleri

Avrupa birliği düzenlemelerinde (EC 91/492) kabuklu deniz ürünlerinin yetiştirilmesi için kullanılan sular mikrobiyolojik kalite açısından üç sınıfta incelenmektedir. Ancak söz konusu sınıflandırmada suyun mikrobiyolojik kalitesi *Escherichia coli* (*E. coli*) ve/veya toplam fekal koliformların sayısına bakılarak değerlendirilmekte olup virüs kontaminasyonu açısından bir değerlendirmeyi içermemektedir [74]. Bakterilerin enterik virüslerin varlığının yeterli bir göstergesi olmadıkları ve Avrupa Birliği düzenlemelerine uygun kabuklu deniz ürünlerini tüketenlerde çok sayıda virüs enfeksiyonunun meydana geldiği literatürde bildirilmektedir [75]. Yine kabuklu deniz ürünlerinin yetiştirildikleri sulardan avlanmaları/toplanmaları öncesi temiz sulardan geçirilmesi, ısıtma işlemi maruz bırakılması veya depurasyon işlemi uygulanması mikrobiyal kirlilik düzeyinin azaltılmasında önemlidir [56]. Depurasyon işlemi sirkülasyon tankında bulunan kabuklu deniz ürünlerinin üzerinden dezenfekte edilmiş (ultraviyole, ozon vb. uygulamalarla) suyun sirküle edilmesi işlemidir. Ancak uygulama söz konusu işlemlerle bakteriler daha

hızlı bir şekilde tasviye edilmektedir [56, 75]. Schwab ve ark. [76] tarafından yapılan bir çalışmada 48 saatlik depurasyon işlemi *E. coli* sayısında %95'lik bir azalma belirlemişken NoV'nin sayısında sadece %7 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Konu ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada Polo ve ark. [77], *Venerupis pullastra* ve Akdeniz midyelerinde (*Mytilus galloprovincialis*) hepatit A virüsü ile NoV genogrupları I (GGI) ve II (GGII)'nin uzaklaştırılması için 7 gün uygulanan depurasyonun işleminin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada her iki kabuklu deniz hayvanında da yedi günün sonunda bütün virüslerin bulunduğu ancak en çok NoV GGI'nin bulunduğu belirlenmiştir. Bu bilgilerin yanı sıra kabuklu deniz ürünlerinin dünya genelinde geleneksel tüketim şekilleri (çiğ ya da çok az pişmiş, virüslerin çoğunlukla biriktiği sindirim organlarıyla beraber bütün olarak tüketimleri) kabuklu deniz ürünlerini yüksek riskli bir gıda grubu haline getirmektedir [77]. Bu nedenlerle kabuklu deniz ürünlerinin yetiştirildiği/ya da yetiştirildiği suların fekal kontaminasyon açısından izlenmeleri ve tüketim öncesi bakteriyel/viral dekontaminasyonu sağlayacak ön işlemlerin uygulanması gerekmektedir.

Kabuklu deniz ürünlerinde mikrobiyal patojenlerin (bakteri ve virüslerin) ortadan kaldırılması için depurasyon, pişirme ve ısıtma pastörizasyonu, dondurma, işleme ve yüksek basınç uygulaması gibi farklı metotlar kullanılabilmektedir. Ancak sözü edilen metotların hiç biri ürünün duyu özelliklerini etkilemeden toplam virüs inaktivasyonunu garanti edememektedir. NoV dekontaminasyonu açısından etkili metot kabuklu deniz ürünlerinin pişirilmesidir [78]. Kabuklu deniz ürünlerine uygulanacak 90°C'de en az 90 saniyelik ısıtma işlemi NoV dekontaminasyonu açısından yeterli olacaktır [79]. Deniz kabuklularının buharda pişirilmesinin de salgınlara katkıda bulunduğu ifade edilmektedir [63]. Zira yapılan bir çalışmada midyelerin 3 dakika süre ile kaynatılması sırasında iç sıcaklığın 90°C'ye çıktığı ancak aynı sürede yapılan buharda pişirme işlemi iç sıcaklığın ancak 63°C'ye ulaştığı belirlenmiştir [80]. Kabuklu deniz ürünlerinde mikrobiyal dekontaminasyon için kullanılan ısıtma olmayan metotlardan birisi yüksek basınç uygulamasıdır. İstirdiyelerin dezenfeksiyonu için yüksek basınç işlemcisi ile 3 dakikalık 275-300 MPa basınç uygulamasının istirdiyenin çiğ tat ve dokusunu, dolgun ve sulu yapısını koruduğu ve kısmi protein denatürasyonundan dolayı hafif pişmiş bir görünüm verdiği bildirilmektedir [78]. Ancak uygulamanın etkinliğinin işlem sıcaklığı, tuz konsantrasyonu, matriks kompozisyonu gibi faktörler ile virüsün bağlı olduğu genetik grup ve alt türlerine bağlı olarak değişim gösterdiği belirtilmektedir. Örneğin istirdiyelerdeki insan NoV'nin kedi (feline calicivirus, FCV) ve fare (murine norovirus, MNV-1) NoV'lerine göre yüksek basınç işlemine daha dayanıklı olduğu rapor edilmiştir [78]. Virüs dekontaminasyonunda kullanım potansiyeline sahip metotlardan biri olan ultraviyole ışın uygulaması işlemin yalnızca yüzey uygulamalarındaki etkinliği nedeniyle kabuklu deniz ürünlerinde sınırlı kullanım alanı bulabilecektir. Literatürde farklı dozlarda iyonize radyasyon (gama ışınları) uygulamalarının virüs dekontaminasyonu için kullanım potansiyelini gösteren çalışmalar [81, 82] bulunmakla birlikte konu ile ilgili daha

fazla çalışmanın yapılması gerekli görülmektedir. Dondurulma ve çözündürme işlemlerinin virüs yükünü önemli düzeyde düşürmediği ve hatta 20 yıl dondurulmuş olarak bekletilen NoV ile kontamine dışkı örneklerinde çözündürme sonunda RT-PCR ile yüksek seviyelerde ($6,2 \times 10^{10}$ g dışkı) NoV tespit edildiği bildirilmektedir [78]. Richards ve ark. [78] viral dekontaminasyonun sağlanması için ilave avantajlar sağlayacağı düşüncesiyle (i) temiz sularda uzun süre bekletmenin ardından yüksek basınç uygulaması, (ii) pastörizasyon sonrası dondurma veya (iii) depurasyon sonrası orta dereceli pişirme işlemi gibi kombine metotların kullanımını önermektedir. Ancak virüslerin enfektif dozlarının çok düşük olması, viral dekontaminasyonun çok sayıda çevresel faktör tarafından etkilenmesi, etkinin genotip ve alt türlerde farklılık gösterilmesi gibi sınırlayıcı faktörler nedeniyle kabuklu deniz ürünlerinde virüsler açısından gıda güvenliğinin sağlanabilmesi için konu ile ilgili çalışmaların sürdürülmesi zorunlu görülmektedir.

Kabuklu deniz ürünlerinin tüketimine bağlı viral AGE salgınlarının önlenmesine yönelik olarak "erken uyarı sistemi" oluşturulması önemlidir. Konu ile ilgili olarak istiridyelerle yapılan bir çalışmada araştırmacılar, erken uyarıyı oluşturabilmek için istiridye yatak derinliği, su sıcaklığı, yağış, rüzgâr ve suyun tuzluluk oranı gibi parametrelere göre NoV salgın risk tahmin metodu (Norovirüs Outbreak Risk Forecasting, NORF) geliştirmişlerdir. Bu metot ile 1994-2014 yılları arasında görülen salgınların risk tahmin değeri 0.5-0.6 olarak belirlenmiştir. NORF modelinde salgın tahmini 0.5-0.6 değerlerinin üzerine çıktığında, salgının meydana gelme ihtimalinin arttığı belirtilmiştir. Araştırmacılar tarafından böyle bir durumda salgınların önlenmesi için istiridye yataklarının kapatılması önerilmektedir [83].

Gıda işletmeleri kaynaklı viral enfeksiyonların önlenmesi, ancak işletme ve personel açısından hijyen ve sanitasyon standartlarının yükseltilmesi ile gerçekleştirilebilir [84]. Bu amaçla personelin el temizliğine önem verilmesi, antiviral etkili yüzey ve el dezenfektanları kullanılması ve virüsle enfekte personelin potansiyel bulaşma kaynağı olmasından dolayı enfeksiyon süresince ve sonrasında belirli bir sürede çalıştırılmaması gereklidir [34, 85]. Gıda işletmelerinde çalışan personelin elleri virüslerin yayılmasında en önemli araçlardan biridir. Bu nedenle ellerin uygun şekilde temizlenmesi ve dekontamine edilmesi önemlidir. Ellerin doğru biçimde dekontamine edilmesinde dikkat edilmesi gereken başlıca hususlar, (i) personel eğitimi, (ii) etkili bir el dezenfektanı kullanımı ve (iii) ellerin düzenli olarak temizlenmesi ve dekontaminasyonudur [86]. Aynı şekilde işletmenin ve işin niteliğine göre uygun şekilde eldiven kullanımı da viral bulaşmaların önlenmesinde etkili olabilir. Gıda işletmelerinde çalışan personelin el hijyeni konusunda eğitilmesi oldukça önemlidir. Örneğin, ellerin yıkanmasından sonra kurutulmamasının eller üzerinde kalan kalıntı nemin, virüslerin transferinde önemli bir rol oynayacağı ifade edilmektedir [87]. Örneğin ellerin su ve sabunla yıkanmasından sonra kurutulması durumunda ellerdeki Rotavirüs'ün %77, sıcak hava ile kurutulması durumunda %92, kâğıt havlu ile kurutulması durumunda

%87 ve el havlusunu ile kurutulması durumunda %80 oranında azaldığı rapor edilmektedir [86].

SONUÇ

Dünya'da deniz ürünleri bakteriyel ve viral kaynaklı salgınlar oluşturma potansiyelleri açısından önemli bir yere sahiptir. Avrupa ve Asya'yı birbirine bağlayan Anadolu yarımadasında bulunan Türkiye, üç tarafının denizlerle çevrili olması nedeniyle uluslararası turizm açısından önemli bir konumdadır. Turist ishali olarak da bilinen NoV enfeksiyonu; gıdaların üretimi, işlenmesi ve servisi sırasında kontamine olması ile ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, gıda ve su kaynaklı salgınlar özellikle turizm bölgelerinde ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Türkiye'de çoğunlukla su kaynaklı NoV salgınları görülmesine karşılık, turizm bölgelerinde ve sahil şehirlerinde kabuklu deniz ürünlerine bağlı salgınların görülebileceği göz ardı edilmemesi gereken bir husustur.

Çevre koşullarına oldukça dirençli olan NoV'nin patojenitesi son derece yüksektir. Midye gibi kabuklu deniz canlıları suyu filtre ederek sudaki virüsü bünyelerinde konsantre etmeleri nedeniyle viral bulaşmalar açısından sürekli izlenmesi gereken deniz ürünleridir. Kabuklu deniz ürünlerinde NoV prevalans araştırmaları liman ve kıyı şeridinin temizliğinin izlenmesi açısından önemli bir göstergedir. Türkiye'de kıyı sularının viral kontaminasyon potansiyelinin izlenmesi ve böylece turistik bölgelerde görülebilecek salgınların önlenmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] World Health Organization. (2017) Global Foodborne Infections Network. <http://www.who.int/gfn/supported/en/> Erişim Tarihi: 10.05.2017.
- [2] Sözen, H., Gönen, I., Beydilli, H. (2014). An outbreak of norovirus gastroenteritis in a county in Turkey. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 4(1), 26-29.
- [3] Rodriguez-Lazaro, D., Cook, N., Ruggeri, F.M., Sellwood, J., Nasser, A., Nascimento, M. J., D'Agostino, M., Santos, R., Saiz, J.C., Rzeżutka, A., Bosch, A., Gironés, R., Carducci, A., Muscillo, M., Kovač, K., Diez-Valcarce, M., Vantarakis, A., von Bonsdorff, C.H., de Roda Husman, A.M., Hernández, M., van der Poel, W.M. (2012). Virus hazards from food water and other contaminated environments. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(4), 786-814.
- [4] Centre for Disease Control and Prevention. (2017). Norovirus for public health professional. <http://www.cdc.gov/norovirus/php/illness-outbreaks.html>. Erişim tarihi: 18.04.2017
- [5] Erol, N., Delibaş, S.B., Özkoç, S., Ergüden, C., Aksoy, Ü. (2016). Investigation of parasitic and viral pathogens in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) in the Gulf of Izmir, Turkey. *Saudi Medical Journal*, 37(6), 703-706.

- [6] Sağlık Bakanlığı (2018). <https://www.saglik.gov.tr/TR,10488/bulasici-hastaliklar-surveyans-ve-kontrol-esaslari-yonetmeligi.html>. Erişim tarihi: 12.06.2018.
- [7] Karst, S.M., Wobus, C.E., Lay, M., Davidson, J., Virgin, H.W. (2003). STAT1 Dependent innate immunity to a norwalk-like virus. *Science*, 299, 1575-78.
- [8] King, A.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., Lefkowitz, E.J. *ICTV Taxonomy History:Norwalk Virus*. International Committee on Taxonomy of Viruses: http://www.data.ictvonline.org/proposals/Rarification_n_1998.pdf. Erişim Tarihi: 22.03.2017.
- [9] Stephanie, M.K., Zhu, S., Ian, G.G. (2015). The molecular pathology of noroviruses. *Journal of Pathology*, 235, 206-16.
- [10] Jiang, W., Wang, M., Wang, K., Estes, M.K. (1993). Sequence and genomic organization of norwalk virus. *Virology*, 195, 51-61.
- [11] Prasad, B.V., Hardy, M.E., Dokland, T., Bella, J., Rossmann, M.G., Estes, M.K. (1999). X-ray crystallographic structure of the norwalk virus capsid. *Science*, 286(5438), 287-290.
- [12] Peasey, A.E., Ruiz-Palacios, G.M., Quigley, M., Newsholme, W., Martinez, J., Rosales, G., Jiang, X., Blumenthal, U.J. (2004). Seroepidemiology and risk factors for sporadic Norovirus/Mexico Strain. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(11), 2027-2036.
- [13] Batten, C.A., Clarke, I.N., Kempster, S.L., Oliver, S.L., Bridger, J.C., Lambden, P.R. (2006). Characterization of a cross-reactive linear epitope in human genogroup I and bovine genogroup III norovirus capsid proteins. *Virology*, 356, 179-187.
- [14] Hall, A.J., Eisenbart, V.G., Etingue, A.L., Gould, L.H., Lopman, B.A., Parashar, U.D. (2014). Vital signs: Foodborne norovirus outbreaks - United States, 2009-2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(22), 491-495.
- [15] Karst, S.M., Zhu, S., Goodfellow, I.G. (2015). The molecular pathology of noroviruses. *Journal of Pathology*, 235, 206-216.
- [16] Zheng, D.P., Ando, T., Frankhauser, R.L., Beard, R.S., Glass, R.I., Monroe, S.S. (2006). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346(2), 312-23.
- [17] Moshe, S.D. (2009). 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 Pathogens and Disease*, 6(10), 1219-1228.
- [18] Brian, W.J., Mahy, V.M. (2005). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Ed. Hodder Arnold Company, London.
- [19] Kele, B. (2011). Comparative molecular genetic studies of nucleic acid detection in human noroviruses. *Ph. Thesis*. Albert Szent-Györgyi Clinical Center, Faculty of Medicine, University of Szeged: Institute of Clinical Microbiology.
- [20] Baldi, F., Bianco, M.A., Nardone, G., Pilotto, A., Zamparo, E. (2009). Focus on acute diarrhoeal disease. *The World Journal of Gastroenterology*, 15, 3341-3348.
- [21] Hodges, K., Gill, R. (2010) Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes*, 1, 4-21.
- [22] Rockx, B., De Wit, M., Vennema, H., Vinje, J., De Bruin, E., Van Duynhoven, Y., Koopmans, M. (2002). Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 35, 246-253.
- [23] Lee, N., Chan, M.C., Wong, B., Choi, K.W., Sin, W., Lui, G., Chan, P.K., Lai, R.W., Cockram, C.S., Sung, J.J.Y., Leung, W.K. (2007). Fecal viral concentration and diarrhea in norovirus gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 13, 1399-1401.
- [24] Levett, P.N., Gu, M., Luan, B., Fearson, M., Stubber, J., Jamieson, F., Petric, M. (1996). Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 1497-1501.
- [25] Centers for Disease Control and Prevention, (2002). Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel-Afghanistan. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(22), 477-479.
- [26] Caul, E.O. (1994). Small round structured viruses: Airborne transmission and hospital control. *Lancet*, 343, 1240-1242.
- [27] Ushijima, H., Fujimoto, T., Müller, W.E., Hayakawa, S. (2014). Norovirus and foodborne disease: A review. *Food Safety*, 2(3), 37-54.
- [28] *Centre for Disease Control and Prevention*. (2017). Norovirus. <https://www.cdc.gov/norovirus/index.html>. Erişim Tarihi: 08.04.2017.
- [29] Glass, I.R., Noel, J., Mitchell, D., Herrmann, J.E., Blacklow, N.R., Pickering, L.K., Dennehy, P., Ruiz-Palacios, G., de Guerrero, M.L., Monroe, S.S. (1996). The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: A review. *Archives of Virology*, 12, 287-300.
- [30] Haramoto, E., Katayama, H., Ohgaki, S. (2004). Detection of noroviruses in tap water in Japan by means of a new method for concentrating enteric viruses in large volumes of freshwater. *Applied and Environmental Microbiology*, 70, 2154-2160.
- [31] Scherer, K., Made, D., Ellerbroek, L., Schulenburg, J., Johne, R., Klein, G. (2009). Application of a swab sampling method for the detection of norovirus and rotavirus on artificially contaminated food and environmental surfaces. *Food and Environmental Virology*, 1, 42-49.
- [32] Taku, A., Gulati, B.P., Allwood, P.B., Palazzi, K., Hedberg, C.W., Goyal, S.M. (2002). Concentration of caliciviruses from food contact surfaces. *Journal of Food Protection*, 65, 999-1004.
- [33] Teunis, P.F., Moe, C.L., Liu, P., Miller, S.E., Lindesmith, L., Baric, R.S., Le Pendu, J., Calderon, R.L. (2008). Norwalk virus: How infectious is it? *Journal of Medical Virology*, 80, 1468-1476.
- [34] Uyar, Y., Çarhan, A., Ozkaya, E., Ertek, M. (2008). Türkiye'de 2008 yılında ortaya çıkan ilk Norovirus salgınının laboratuvar sonuçlarının

- değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42, 607-615.
- [35] Chung, J.Y. (2012). Noroviruses: Recent updates. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 15, 1-7.
- [36] Todd, E.C., Greig, J.D., Bartleson, C.A., Michaels, B.S. (2007). Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 3. Factors contributing to outbreaks and description of outbreak categories. *Journal of Food Protection*, 70, 2199-2217.
- [37] Marks, P.J., Vipond, I.B., Carlisle, D., Deakin, D., Fey, R.E., Caul, E.O. (2000). Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiology Infection*, 124, 481-487.
- [38] Prato, R., Lopalco, P.L., Chironna, M., Barbuti, G., Germinario, C., Quarto, M. (2004). Norovirus gastroenteritis general outbreak associated with raw shellfish consumption in South Italy. *BMC Infectious Diseases*, 4, 37.
- [39] Atmar, R.L., Estes, M.K., (2006). The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, 35, 275-290.
- [40] Fankhauser, R.L., Monroe, S.S., Noel, J.S., Humphrey, C.D., Bresee, J.S., Parashar, U.D., Ando, T., Glass, R.I. (2002). Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 186, 1-7.
- [41] He, Z., Liu, B., Tao, Y., Li, C., Xia, M., Zhong, W., Jiang, X., Liu, H., Tan, M. (2017). Norovirus GII.17 natural infections in rhesus monkeys, China. *Emerging Infectious Diseases*, 23(2), 316-19.
- [42] Niendorf, S., Jacobsen, S., Faber, M., Eis-Hübinger, A.M., Hofmann, J., Zimmermann, O., Höhne, M., Bock, C.T. (2017). Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, Winter 2016. *Eurosurveillance*, 22(4), 30447.
- [43] Siebenga, J.J., Vennema, H., Duizer, E., Koopmans, M.P. (2007). Gastroenteritis caused by norovirus GGII.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerging Infectious Diseases*, 13, 144-146.
- [44] T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2017). *Bulaşıcı Hastalıkların Tanısı için Saha Rehberi*. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/ums/M-N/Norovirus-enfeksiyonu.pdf>. Erişim Tarihi: 03.05.2017.
- [45] Rydell, G.E. (2009). Norovirus, causative agent of winter vomiting disease, exploits several histo-blood group glycans for adhesion. Institute of Biomedicine Department of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine University of Gothenburg, Intellecta Infolog AB, Västra Frölunda, 1-57p.
- [46] Treanor, J.J., Dolin, R. (2000). *Norwalk virus and other Caliciviruses*. Ed(s): Mandell, G.L., Bennett, J.E., Principles and practice of infectious diseases. 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1949-1956p.
- [47] Carlsson, B., Lindberg, A.M., Rodriguez-Diaz, J., Hedlund, K.O., Persson, B., Svensson, L. (2009). Quasispecies dynamics and molecular evolution of human norovirus capsid P region during chronic infection. *Journal of General Virology*, 90, 432-441.
- [48] Dimitriadis, A., Marshall, J.A. (2005). Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24, 615-618.
- [49] Richards, A.F., Lopman, B., Gunn, A., Curry, A., Ellis, D., Cotterill, H., Ratcliffe, S., Jenkins, M., Appleton, H., Gallimore, C.I., Gray, J.J., Brown, D.W. (2003). Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *Journal of Clinical Virology*, 26, 109-115.
- [50] Bucardo-Rivera, F. (2008). Pediatric Rotavirus and Norovirus Diarrhea in Nicaragua. Ph.D. Thesis. Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 1-71p.
- [51] Vinje, J.H., Vennema, L., Maunula, C.H., von Bonsdorff, M., Hoehne, E., Schreier, A., Richards, J., Green, D., Brown, S.S., Beard, S.S., de Bruin, M.E., Svensson, L., Koopmans, M.P. (2003). International collaborative study to compare 68 reverse transcriptase PCR assays for detection and genotyping of noroviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 1423-1433.
- [52] Chang, K.O., Geroge, D.W. (2007). Interferons and ribavirin effectively inhibit Norwalk virus replication in replicon-bearing cells. *Journal of Virology*, 22, 12111-12118.
- [53] Dou, D., He, G., Mandadapu, S.R., Aravapali, S., Kim, Y., Chang, K.O., Groutas, E.C. (2012). Inhibition of noroviruses by piperazine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 377-379.
- [54] Barclay, L., Park, G.W., Vega, E., Hall, A., Parashar, U., Vinje, J., Lopman, B. (2014). Infection Control for Norovirus. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 731-40.
- [55] Baran, A., Erdogan, A. (2013). Gıda kaynaklı bir hastalık olarak norovirus salgınlarının önemi. *Gıda*, 38(2), 119-126.
- [56] Carter, M.J. (2005). Enterically infecting viruses; Pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection. *Journal of Applied Microbiology*, 98, 1354-1380.
- [57] Guyader, F.S.L., Atmar, R.L., Le Pendu, J. (2012). Transmission of viruses through shellfish: when specific ligands come into play. *Current Opinion in Virology*, 2, 103-110.
- [58] Maalouf, H., Zakhour, M., Le Pendu, J., Le Saux, J.C., Atmar, R.L., Le Guyader, F.S. (2010). Distribution in tissue and seasonal variation of norovirus Genogroup I and II Ligands in oysters. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(16), 5621-5630.
- [59] Woods, J.W., Calci, K.R., Marchant-Tambone, J.G., Burkhardt, W. (2016). Detection and molecular characterization of norovirus from oysters implicated in outbreaks in the US. *Food Microbiology*, 59, 76-84.
- [60] TÜİK (2018). www.tuik.gov.tr. Erişim Tarihi: 01.06.2018.

- [61] T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (2017). Veriler. <https://www.tarim.gov.tr/sgb/Belgeler/SagMenuVeriler/BSGM.pdf>. Erişim Tarihi: 04.06.2018
- [62] Bellou, M., Kokkinos, P., Vantarakis, A. (2012). Shellfish-borne viral outbreaks: A systematic review. *Food and Environmental Virology*, 4(4), 13-23.
- [63] Iwamoto, M., Ayers, T., Mahon, B.E., Swerdlow, D.L. (2010). Epidemiology of seafood-associated infections in the United States. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2), 399-411.
- [64] Campos, C.J.A., Lees, D.N. (2014). Environmental transmission of human noroviruses in shellfish waters. *Applied and Environmental Microbiology*, 80, 3552-3561.
- [65] Hassard, F., Sharp, J.H., Taft, H., LeVay, L., Harris, J.P., McDonald, J.E., Tuson, K., Wilson, J., Jones, D.L., Shelagh, K., Malham, S.K. (2017). Critical review on the public health impact of norovirus contamination in shellfish and the environment: A UK Perspective. *Food and Environmental Virology*, 9, 123-141.
- [66] Yilmaz, H., Bostan, K., Turan, N., Muratoglu, K., Yilmaz, A., Ozkul, A.A., Kocazeybek, B., Helps, C. (2010). Real Time-PCR detection of norovirus in mussels collected from The Bosphorus in Istanbul, Turkey. *Food and Environmental Virology*, 2, 64.
- [67] Guyader, F.S.L., Bon, F., DeMedici, D., Parnaudeau, S., Bertone, A., Crudeli, S., Doyle, A., Zidane, M., Suffredini, E., Kohli, E., Maddalo, F., Monini, M., Gallay, A., Pommepuy, M., Pothier, P., Ruggeri, F.M. (2006). Detection of multiple noroviruses associated with an international gastroenteritis outbreak linked to oyster consumption. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(11), 3878-3882.
- [68] Schaeffera, J., Le Saux, J.C., Loraa, M., Atmarb, R.L., Le Guyadera, F.S. (2013). Norovirus contamination on French marketed oysters. *International Journal of Food Microbiology*, 166(2), 244-248.
- [69] Verhoef, L., Hewitt, J., Barclay, L., Ahmed, S.M., Lake, R., Hall, A.J., Lopman, B., Kroneman, A., Vennema, H., Vinjé, J., Koopmans M. (2015). Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999-2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(4), 592-599.
- [70] Loury, P., Le Guyader, F.S., Le Saux, J.C., Ambert-Balay, K., Parrot, P., Hubert, B. (2015). A norovirus oyster-related outbreak in a nursing home in France, January 2012. *Epidemiology & Infection*, 143(12), 2486-93.
- [71] Cho, H.G., Lee, S.G., Lee, M.Y., Hur, E.S., Lee, J.S., Park, P.H., Park, Y.B., Yoon, M.H., Paik, S.Y. (2016). An outbreak of norovirus infection associated with fermented oyster consumption in South Korea, 2013. *Epidemiology and Infection*, 144(13), 2759-64.
- [72] Iizuka, S., Oka, T., Tabara, K., Omura, T., Katayama, K., Takeda, N., Noda, M. (2010). Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked genetically to shellfish. *Journal of Medical Virology*, 82, 1247-1254.
- [73] De Medici, D., Croci, L., Suffredini, E., Toti, L. (2004). Reverse transcription-booster PCR for detection of noroviruses in shellfish. *Applied and Environmental Microbiology*, 70, 6329-6332.
- [74] EC (1991). European Directive 91/492. Laying down the health conditions for the production and the placing on the market of live bivalve molluscs. <https://publications.europa.eu> Erişim Tarihi: 1 Nisan 2018.
- [75] Le Guyader, F. S., Loisy, F., Atmar, R. L., Hutson, A. M., Estes, M. K., Ruvoen-Clouet, N. (2006). Norwalk virus-specific binding to oyster digestive tissues. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 931-936.
- [76] Schwab, K.J., Neill, F.H., Estes, M.K., Metcalf, T.G. and Atmar, R.L. (1998) Distribution of Norwalk virus within shellfish following bioaccumulation and subsequent depuration by detection using RTPCR. *Journal of Food Protection*, 61, 1674-1680.
- [77] Polo, D., Álvarez, C., Díez, J., Darriba, S., Longa, A., Romalde, J.L. (2014). Viral elimination during commercial depuration of shellfish. *Food Control*, 43, 206-212.
- [78] Richards, G.P., McLeod, C., Le Guyader, F.S. (2010). Processing strategies to inactivate enteric viruses in shellfish. *Food and Environmental Virology*, 2(3), 183-193.
- [79] Lees, D. (2000). Viruses and bivalve shellfish. *International Journal of Food Microbiology*, 59, 81-116.
- [80] Hewitt, J., Greening, G.E. (2006). Effect of heat treatment on hepatitis A virus and norovirus in New Zealand greenshell mussels (*Perna canaliculus*) by quantitative real-time reverse transcription PCR and cell culture. *Journal of Food Protection*, 69, 2217-2223.
- [81] de Roda Husman, A. M., Bijkerk, P., Lodder, W., van den Berg, H., Pribil, W., Cabaj, A., Gehringer, P., Sommer, R., Duizer, E. (2004). Calicivirus inactivation by nonionizing (253.7-nanometer-wavelength [UV]) and ionizing (gamma) radiation. *Applied and Environmental Microbiology*, 70, 5089-5093.
- [82] Harewood, P., Rippey, S., Montesalvo, M. (1994). Effect of gamma irradiation on shelf life and bacterial and viral loads in hard-shelled clams (*Mercenaria mercenaria*). *Applied and Environmental Microbiology*, 60(7), 2666-2670.
- [83] Wang, J., Deng, Z. (2016). Modeling and prediction of oyster norovirus outbreaks along Gulf of Mexico coast. *Environmental Health Perspectives*, 124, 627-633.
- [84] Koopmans, M., Duizer, E. (2004). Foodborne viruses: an emerging problem. *International Journal of Food Microbiology*, 90(1), 23-41.
- [85] Yaprak, Ş.D. (2011). İmmünkompetan Erişkinler ve İmmünsupresif Tedavi Alanlarda Norovirus Enfeksiyonunun Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- [86] Papafragkou, E., D'Souza, D.H., Jaykus, L.-A. (2006). Food-Borne Viruses: Prevention and

Control. Viruses in Foods, First Edition. (Ed. Goyal, S.M.), Springer, USA, pp. 289-330.

[87] Springthorpe, S., Sattar, S. (1998). Handwashing: what can we learn from recent research? *Infection Control Today*, 2, 20–28.
