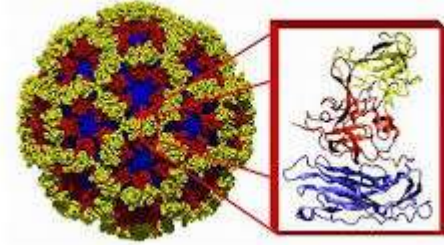


# Norovirus: Türkiye'de Durum



**Doç. Dr. Sevim MEŞE**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı

# Sunum Akışı

1 Norovirus (NoV)'un Keşfi ve Evrimi

2 Virolojik özellikleri

3 NoV ve Konak Etkileşimi

4 Bulaşma ve Klinik özellikleri

5 Tanı ve Sürveyans

6 Dünyada ve Türkiye'de Norovirus

7 Aşı ve Antiviral Tedavi

8 Gelecekte NoV

# Norovirus (NoV)'un Keşfi ve Evrimi

- **İlk Tanımlama (1929)**

- Zahorsky tarafından “kış kusma hastalığı” olarak tanımlandı.

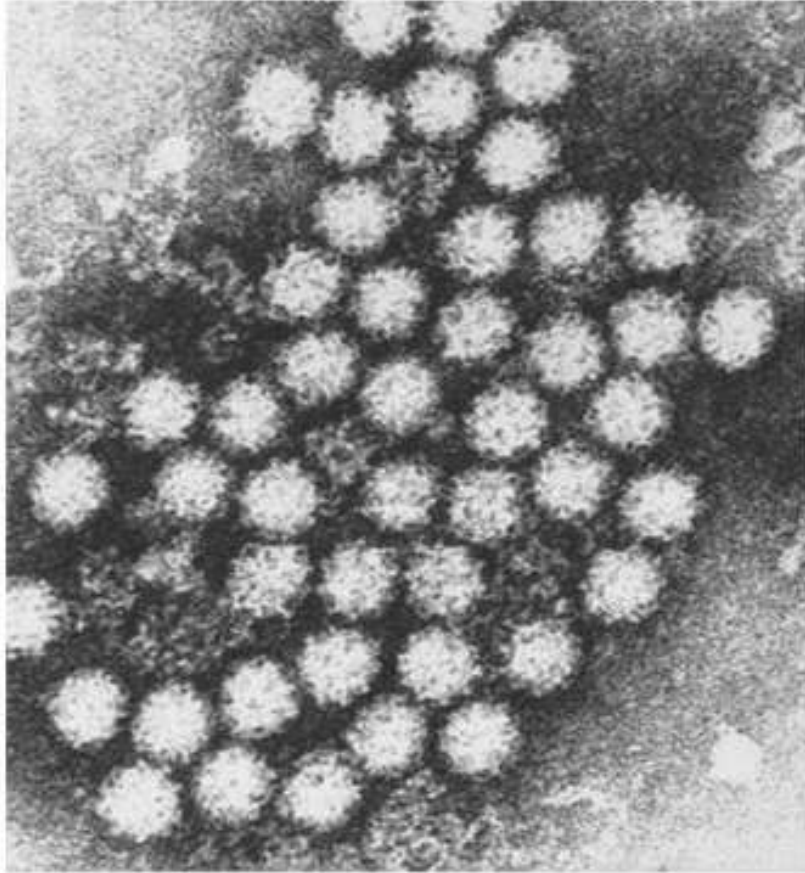
- **Büyük Salgın (1968)**

- Ohio, Norwalk'taki bir ilkokulda öğrenci ve öğretmenlerin %50'sinde gastroenterit gelişti.
- Jessup, MD'deki Maryland Cezaevi'ndeki sağlıklı yetişkin erkek mahkumlara, hasta bireylerin rektal sürüntülerinden hazırlanan filtratların oral yoldan verilmesi, 3 kişiden 2'sinde semptomlara yol açtı.
- İnsanlara dayanan bu deneysel çalışma bu salgının bakteriyel kaynaklı olmadığını gösteriyordu ve bu etken “Norwalk virusu” olarak adlandırıldı.

- **Bilimsel Gelişmeler (1972-1990s)**

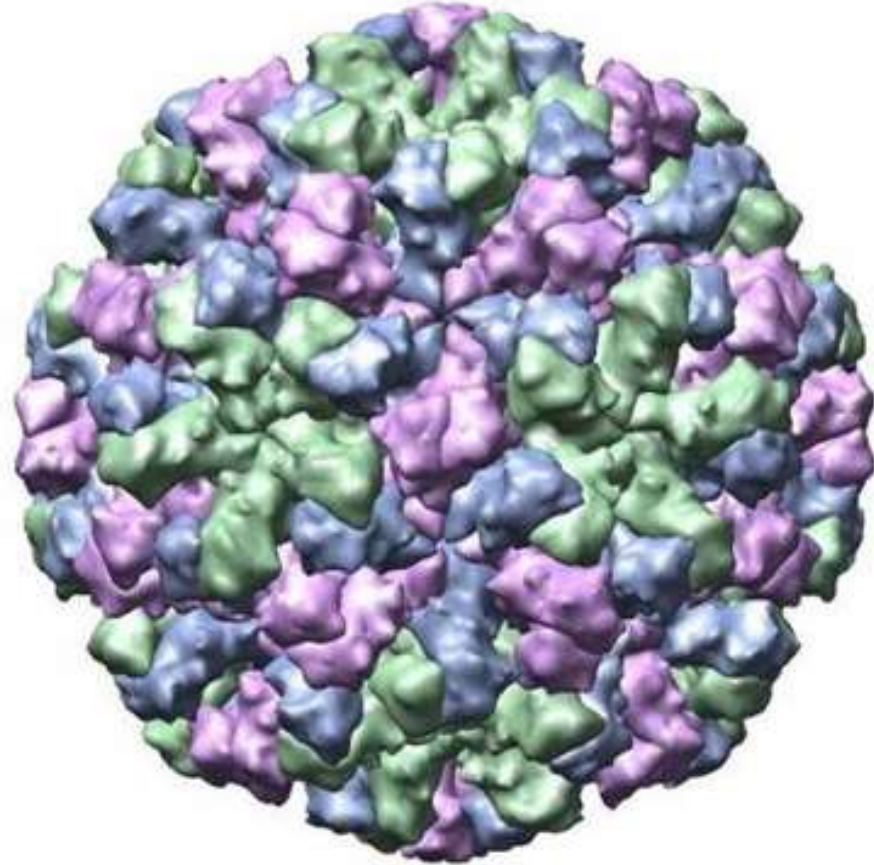
- Kapikian AZ et al. tarafından 1972'de İmmun Elektron Mikroskop ile görüntülendi
- Ciba ve ark. 1977 Japonya'da infantlardaki gastroenterit ile ilişkili olarak Sapporovirus
- Jiang et al. 1980'de genom dizileme ve **Calciviridea familyası**
- Prasad ve ark. tarafından 1994'te X-Ray electron cryomikroskopi ile kapsidin ikosahedron yapısı gösterildi.

**Viral aggregates observed on Immune Electron  
Microscopy (IEM)**



*Kapikian AZ et al., J Virol 1972*

**X-ray crystallographic structure of the Norwalk  
virus capsid**



*Prasad BV et al., J Virol. 1994*



# Taksonomi

2023

EC 55, Jena, Germany, August 2023;  
Email ratification April 2024 (MSL #39);  
release v3, June 19, 2024

## Renamed

**Realm:** *Riboviria*

**Kingdom:** *Orthornavirae*

**Phylum:** *Pisuviricota*

**Class:** *Pisoniviricetes*

**Order:** *Picornavirales*

**Family:** *Caliciviridae*

**Genus:** *Norovirus*

**Species:** *Norovirus norwalkense*

## Family: *Caliciviridae*

*Lagovirus*

*Nebovirus*

*Norovirus*

*Sapovirus*

*Recovirus*

*Valovirus*

*Vesivirus*

*Bavovirus*

*Nacovirus*

*Minovirus*

*Salovirus*

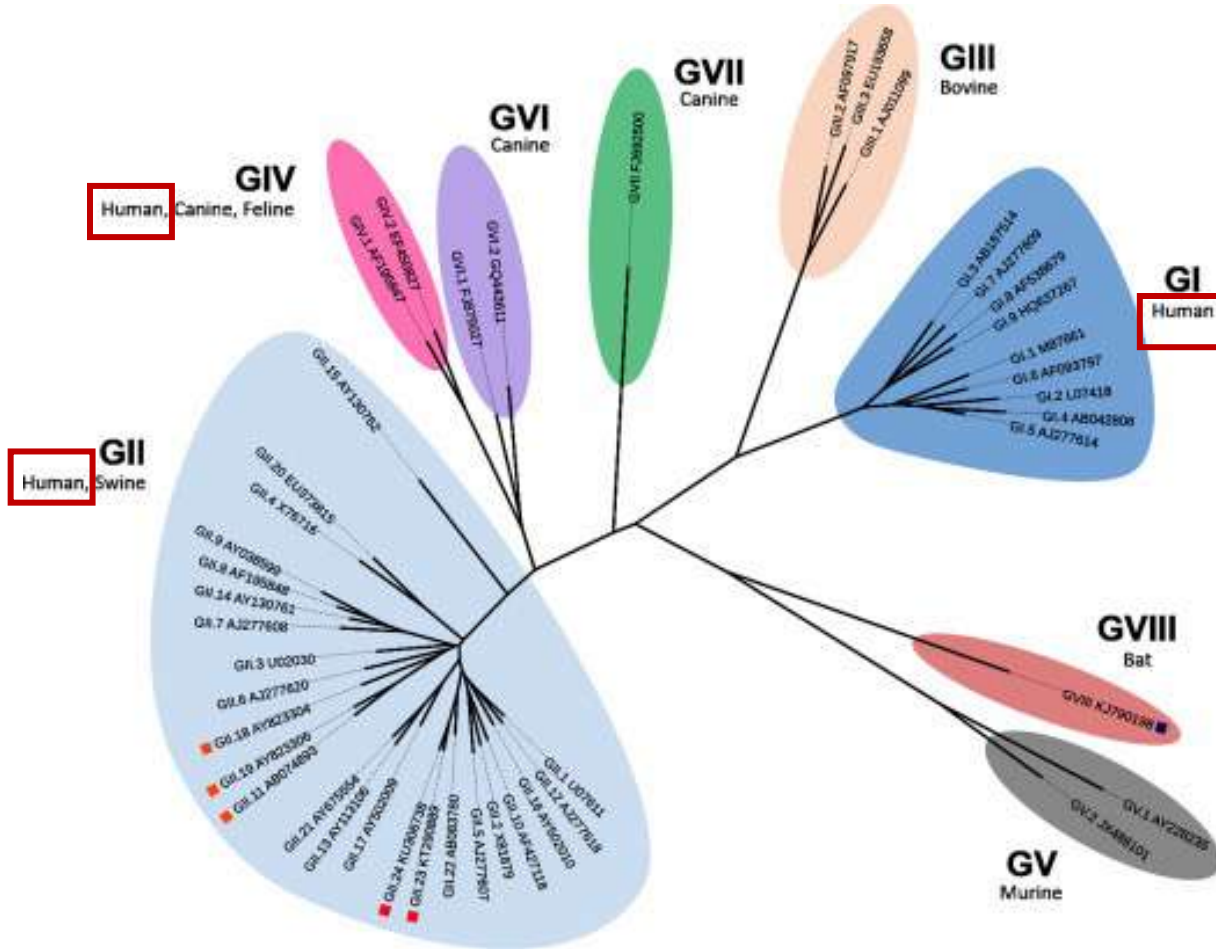
Memeliler

Kuşlar

Balıklar



# NoV'un Filogenetik Sınıflandırılması



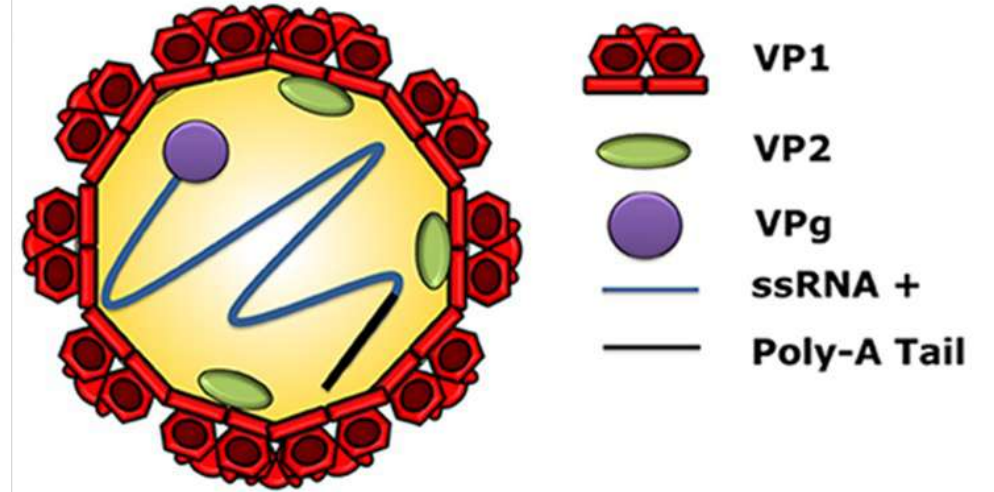
- VP1'in tam amino asit dizilerine göre filogenetik olarak "10" Genogruba ayrılmıştır.
- **GI** içerisinde "9" farklı genotip tanımlanmıştır ve genellikle küçük salgınlarla ilişkilidir.
- **GII**, daha fazla çeşitlilik gösterir ve en az "27" genotip içerir.
  - GII.4, en yaygın ve en sık salgınlarla ilişkilendirilen genotiptir.
    - GII.4'un zamanla mutasyona uğraması sonucunda farklı varyantları ortaya çıkmıştır.
      - **GII.4 Sydney,**
      - **GII.4 New Orleans.**

[The Norovirus](#). Martin C.W. Chan et al.

Features, Detection, and Prevention of Foodborne Disease 2017, Pages 51-63

# NoV'un Virolojik Özellikleri

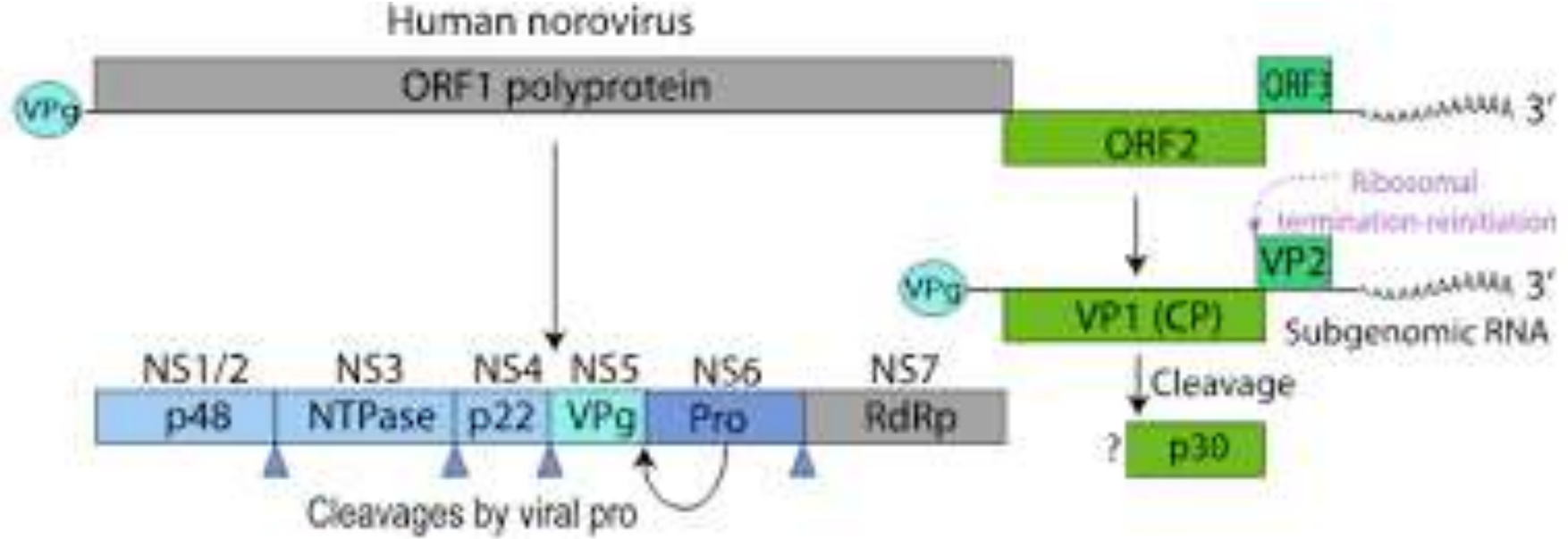
- Zarfsız, tek iplikli RNA virusu
- Kapsid; ikizohedral simetri
  - Majör kapsid proteini VP1
    - P1 domain
    - P2 domain
    - S domain
  - Minör kapsid proteini VP2
    - Stabilite
    - RNA paketlemesi



Campillay-Véliz et al. *Frontiers in Immunology* 2020  
Volume:11 Article: 961

"Mükemmel insan patojeni" olarak adlandırmasına yol açan özellikler şunlardır: yüksek mutasyon hızı, kısa süreli immünite, yüksek bulaşıcılık ve düşük bulaşıcı doz (<100 viral partikül).

# Genom Yapısı

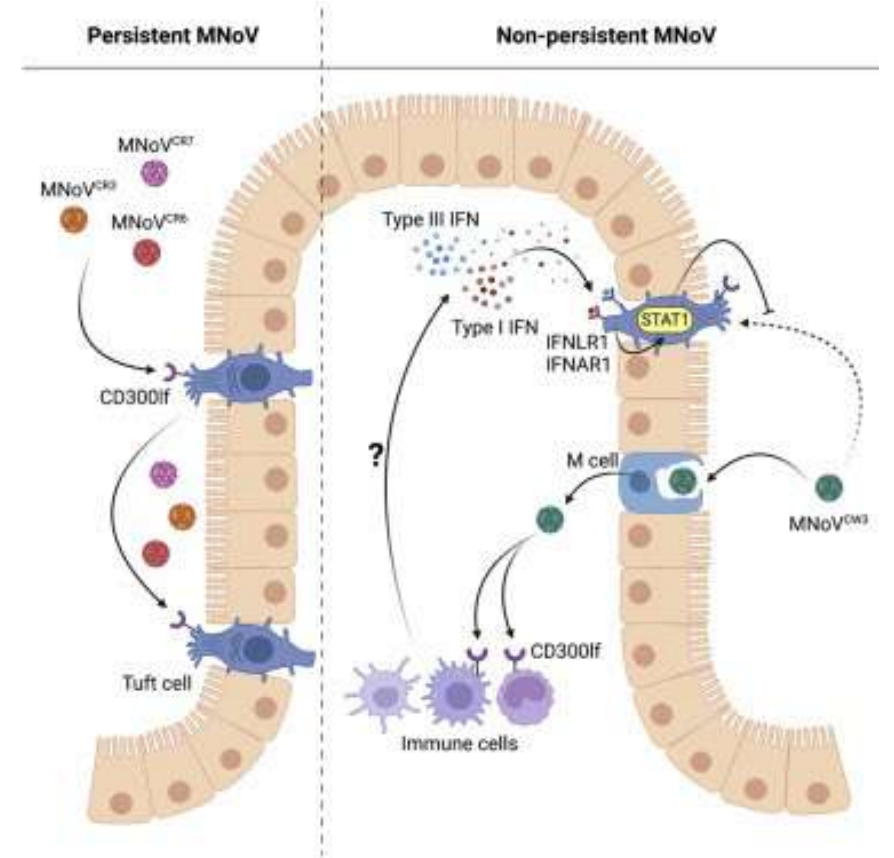


- Virion RNA enfeksiyözdür ve hem genom hem de mRNA olarak görev yapar.
- Virus tarafından kodlanan 3C benzeri sistein proteinaz tarafından ORF1 poliproteininin kesilmesi olgun yapısal olmayan proteinleri verir.
- Subgenomik RNA, kapsid proteinini ve RNA sonlandırma-yeniden başlatma yoluyla ifade edilen VP2 minör yapısal proteinini kodlar.

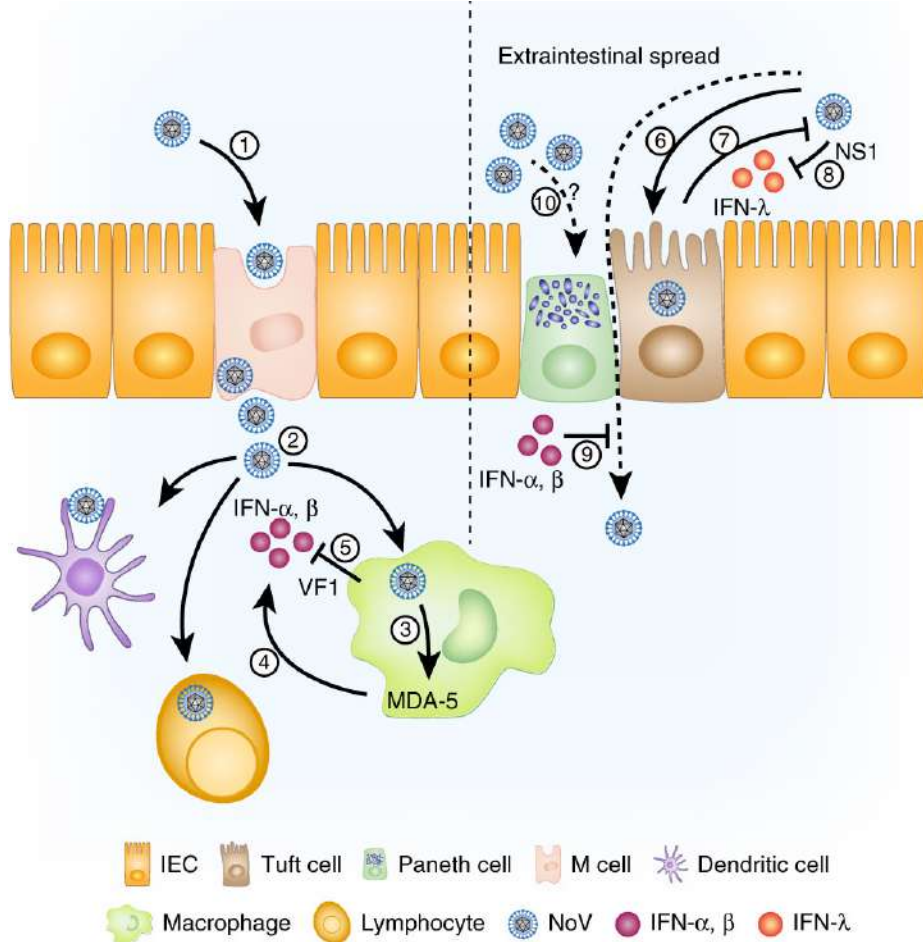


# NoV-Konak Etkileşimi

- Primer hedef hücre;
  - İntestinal epitel hücreleri
    - Doudenum ve ileum
  - Kolon enteroid hücrelerinde replikasyon yok
- Farklı hücre grupları ile etkileşim
  - Farelerde «tuft» hücrelerine tropizm
    - CD300LF reseptör ekspresyonu ile MNoV CR6 suşu persistans özellik gösterir.
    - Kısa ömürlü tuft hücrelerinin seri enfeksiyonu, MNoV'nin immun kaçışını sağlar
    - Ancak insanlarda NoV'un “tuft” tropizmi henüz araştırılmamıştır.

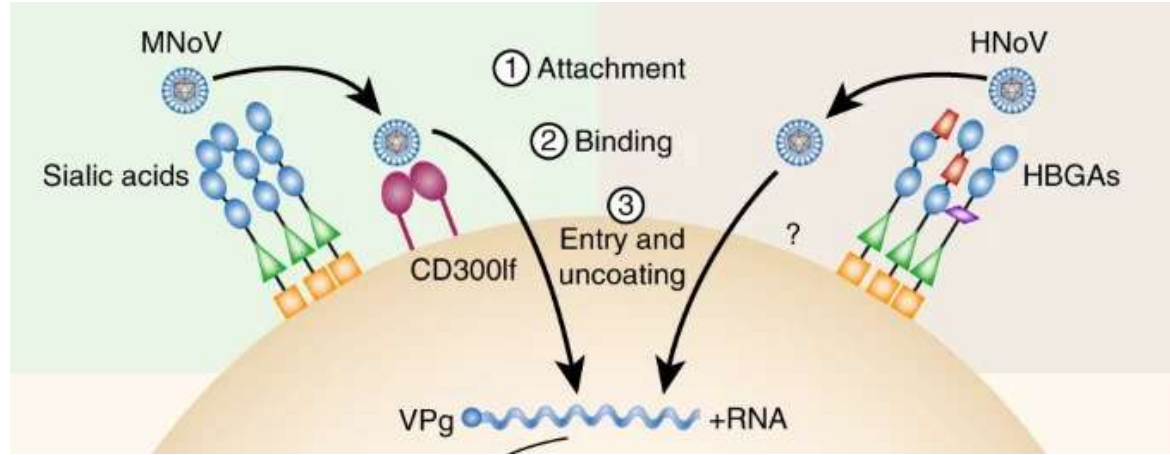


## STAT1 ve IFN yanıtının tropizm kısıtlayıcı etkisi



- Tuft tropizmi gösteren MNoV suşlarının NS1 proteinlerine karşı IFN $\lambda$  yanıtı persistan enfeksiyonda kritik rol oynar.
- Tip-1 IFN'lar persistans suşların extra intestinal geçişini engeller.
- Ayrıca altta yatan genetik duyarlılık bağlamında persistan MNoV'nin IBH ile bağlantılı Paneth hücre anormalliklerine yönlendirebileceği gösterilmiştir.

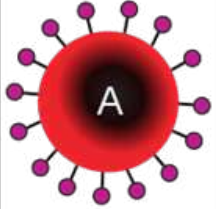
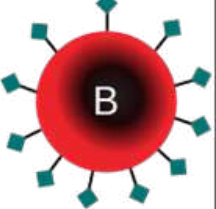
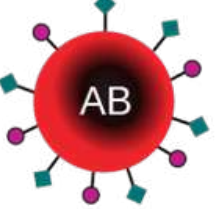







# İnsanlarda NoV'un Tropizmi



- İnsanlarda NoV, VP1 proteini ile histo-kan grubu antijenlerine (HBGA) bağlanarak hücre içine giriş yapar.
- HBGA, eritrositlerin ve **mukozal epitel hücrelerinin** yüzeyinde bulunan glikanlardır ve işlevselliği, salgısal durumu belirleyen Fucosyltransferaz-2 (FUT2) enziminin ekspresyonuna bağlıdır.
- FUT2 enzimini ifade etmeyen (salgısal olmayan) bireyler belirli NoV genotiplerine karşı direnç gösterir.

# Kan Gruplarına Duyarlılık

- NoV'lar belirli HBGA tiplerine karşı duyarlıdır.
- Gözlemsel çalışmalar kan grubu "0" olan bireylerin NoV ile enfekte olma olasılığının daha **yüksek** olduğunu,
- Kan grubu "B" olan bireylerin ise semptomatik NoV enfeksiyonuna karşı duyarlılığının daha düşük olduğunu göstermiştir.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in red blood cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

*Hutson A.M et al. J. Infect. Dis 2002; 185: 1335–1337.*  
*Hennesy E.P et al. J. Infect. Dis 2003; 188: 176–177.*

## Anne Sütü ve HBGA

- Anne sütünün içerdiği 2'-fukosillaktoz (2'FL) gibi oligosakkaritler, NoV'ların HBGA'lara bağlanmasını engellediği gösterilmiştir.
  - **Tuzak görevi**
- Ayrıca anne sütündeki oligosakkaritler, NoV'ların diğer reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek çeşitli NoV genotiplerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral ajan potansiyeli gösterebilir.

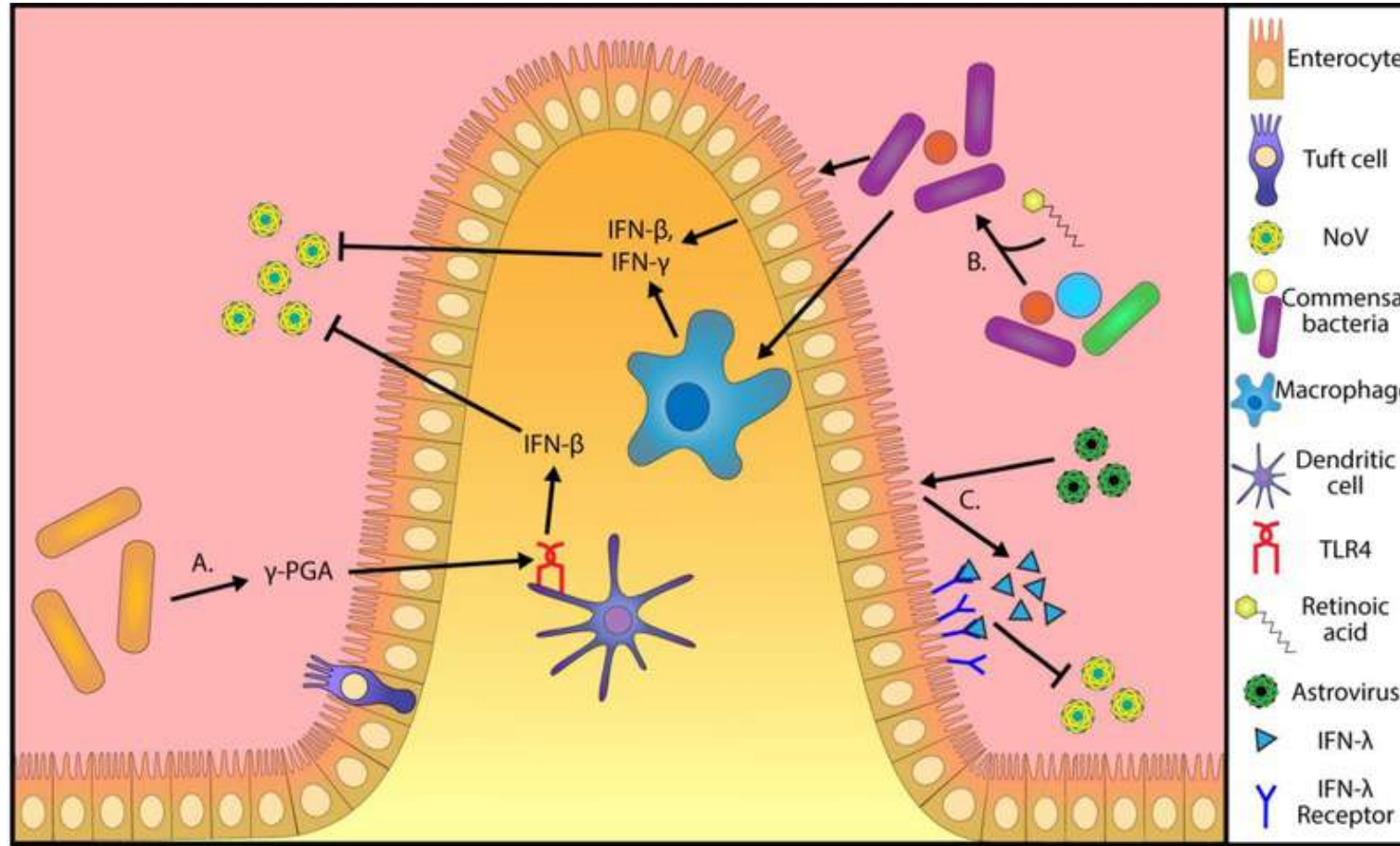


## NoV Mikrobiyotasına Etkileşimi

- NoV dahil olmak üzere viral ishaller, intestinal mikrobiyomunun çeşitliliğini bir bütün olarak azaltır.
- Özellikle tipik olarak 'sağlıklı' intestinal mikrobiota elemanı olan Bacteroidetes, Bifidobacterium spp. ve Lactobacillus spp., sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, NoV enfeksiyonlu çocuklarda azalır.
- Bazı NoV enfeksiyonlu yetişkinlerin Bacteroidetes'te benzer bir azalma ve bakteri zenginliği ve çeşitliliğinde kayıp gösterdiği bildirilmiştir, ancak bu hastaların azınlıkta olduğu görülmektedir

# Mikrobiyotanın NoV üzerine antiviral etkisi

Bacillus spp  
↓  
poli- $\gamma$ -glutamik asit



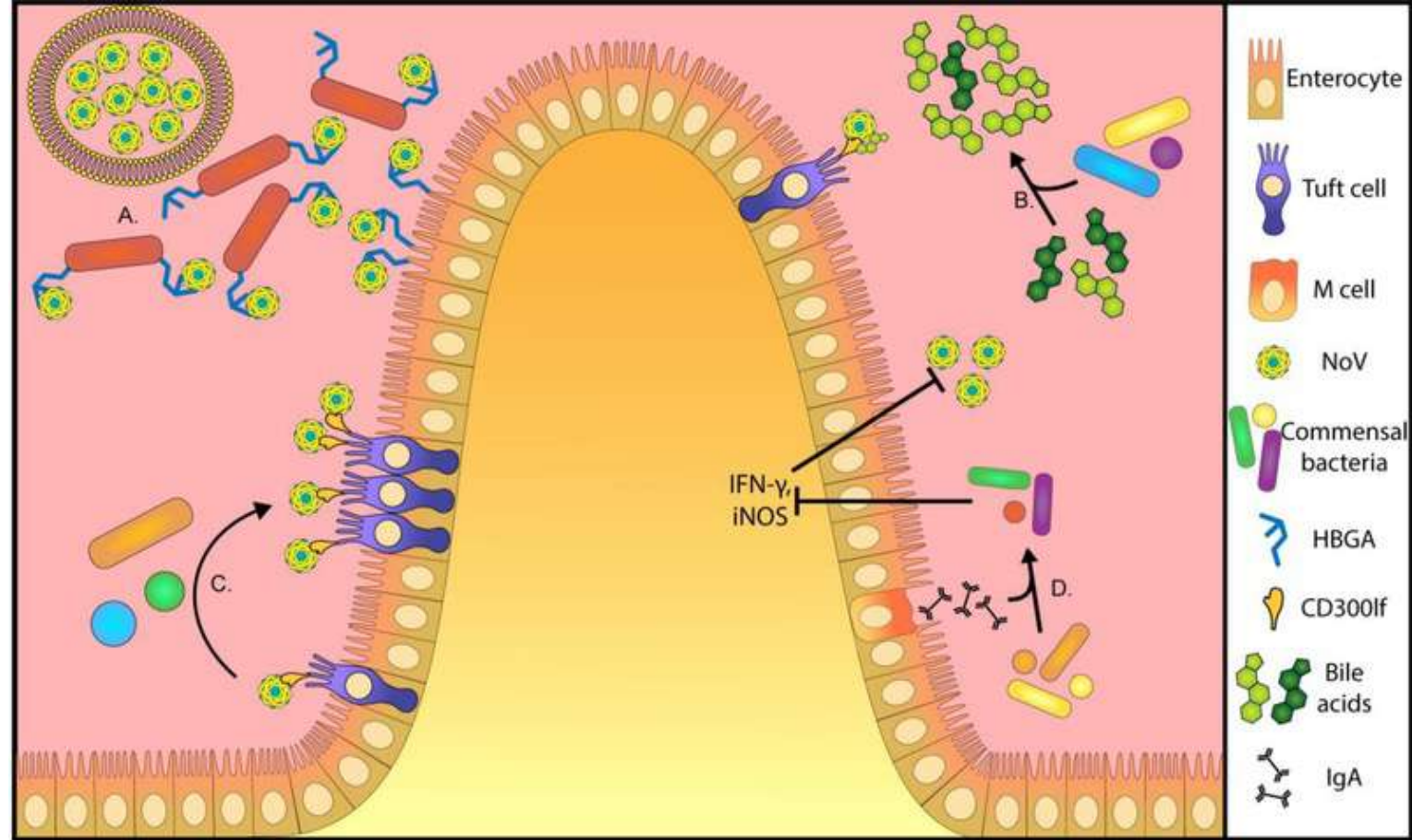
Laktobasillus



Retinoik asit

# Mikrobiotanın NoV üzerine Proviral Etkisi

HBGA ekspresyonu  
Safra asit modifikasyonu  
Tuft hücre artışı  
CD300lf ekspresyon artışı

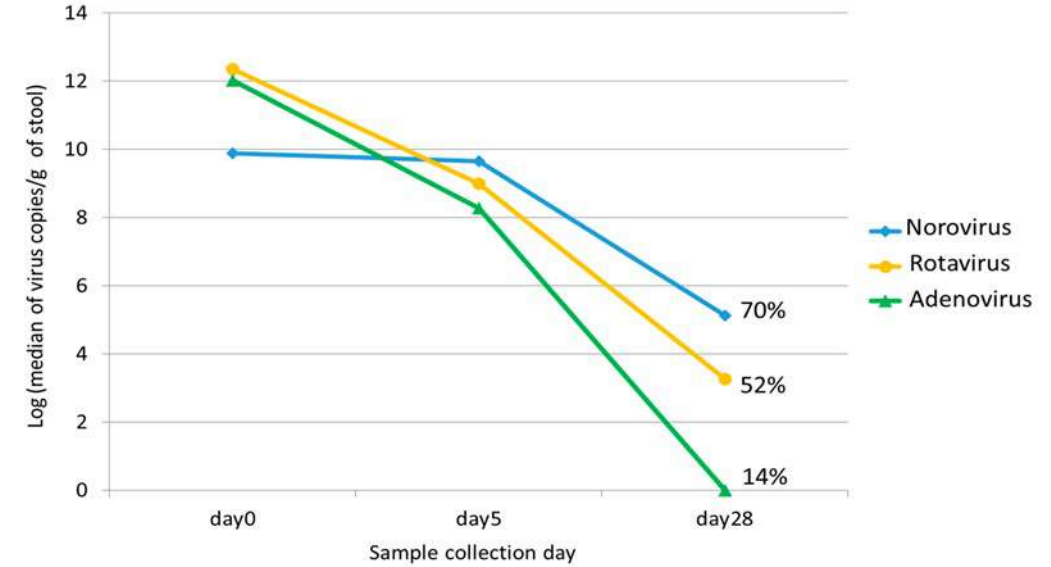


# KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Semptomlar NoV'un alınmasından 12-48 saat sonra ani olarak başlar.
- Kusma, ishal, mide bulantısı ile karakterizedir ve buna ateş, baş ağrısı, titreme veya miyalji de eşlik edebilir.
- Hastalık genellikle hafiftir ve kendi kendini sınırlar, semptomlar genellikle 1-3 gün devam eder.
- İmmun sistemi zayıf olan kişilerde semptomlar daha uzun sürebilir, hatta birkaç hafta devam edebilir.
- Şiddetli kusma ve ishal nedeniyle vücutta önemli miktarda sıvı kaybı olabilir. Bu durum özellikle bebekler, küçük çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan kişiler için tehlikeli olabilir.

# Viral Atılım

- Dışkı veya kusma ile viral atılım söz konusudur.
- Dışkı ile NoV atılımı, hastalıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde maksimumdur; viral atılımın ortalama süresi dört haftadır.
- İmmun sistemi zayıflamış bireylerde, dışkı ile viral atılım aylarca devam edebilir.

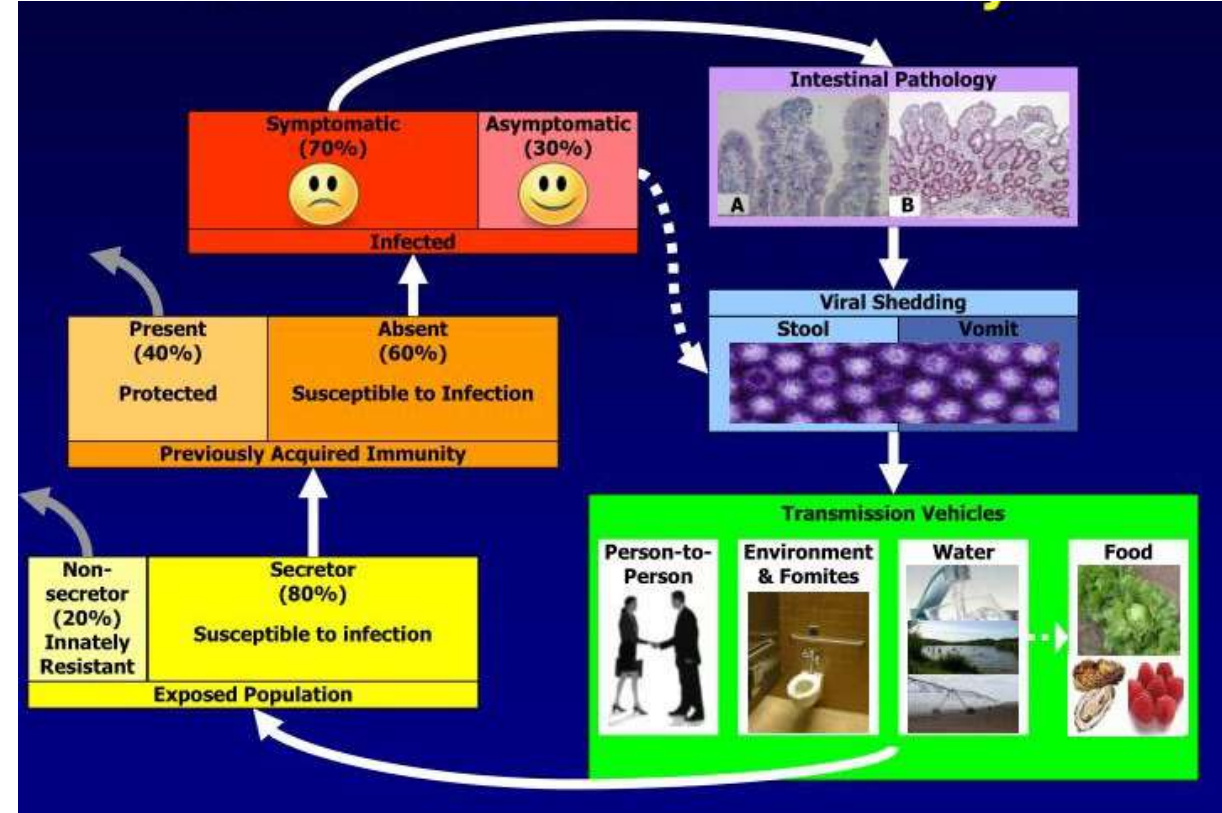


AGE'li çocuklarda NoV'un dışkı ile atılımı, rotavirus ve adenoviruse göre önemli ölçüde daha uzun süre devam eder.



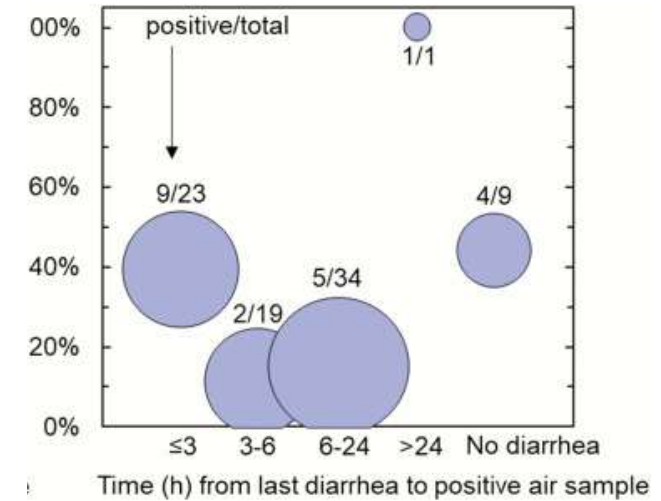
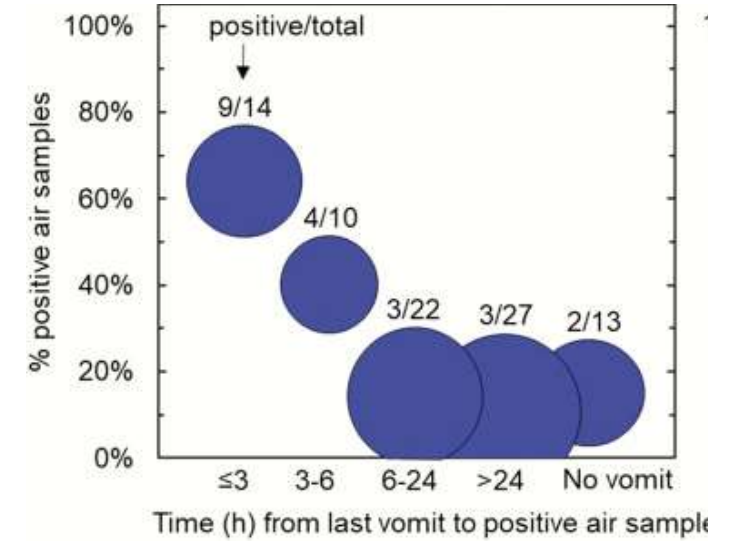
# Bulaşma Döngüsü

- Oldukça bulaşıcıdır.
  - Tahmini bulaşıcı dozu 18 viral partikül
  - Her bir gram dışkıda yaklaşık 5 milyar bulaşıcı doz bulunabilir.
- Fekal-oral yol
  - Kontamine olmuş gıda/su
  - Fomit ile bulaşma
  - Kişiden kişiye temas
- Hızlı bulaşma özelliği ile
  - Okul, kışla, hastane, gemi gibi kalabalık yaşam alanlarında salgınlara neden olur



## NoV Partikülleri Havayolu ile Bulaşır mı?

- Araştırmalar kusma olayından sonra en az 3 saat boyunca NoV parçacıklarının aerosolize kalabildiklerini göstermektedir.
- NoV RNA'sı, 0,95  $\mu\text{m}$ 'den küçük partiküller de dahil olmak üzere çeşitli boyutlardaki aerosol parçacıklarında tespit edilmiştir.
- Özellikle sağlık tesisleri gibi kapalı alanlarda NoV salgınlarını önlemede havadan bulaşma yollarının dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.



# Tanı Testleri

- Birçok vakada, özellikle hafif semptomlar için tanısal test gerekli olmayabilir.
- Ancak, hastanın şiddetli semptomları varsa veya bir salgının parçası ise laboratuvar testleri uygulanır.
- NoV tanı testleri için tercih edilen örnek tam dışkıdır.
- Bir salgının kaynağı olarak yiyecek veya sudan şüpheleniliyorsa, test uygulanır.

# Tanı Testleri

- **RT-qPCR:**
  - Yüksek duyarlılık ve özgüllük, altın standart
  - Gram numune başına yaklaşık 10-100 genomik kopya tespit edebilir.
- **Enzyme Immunoassays (EIAs):**
  - Duyarlılı ve özgüllüğü PCR'a gör düşük (%31.6-92 ; %65.3-100)
  - Reaktifler ucuzdur ve uzun raf ömrüne sahiptir.
- **İmmunokromotografik (IKG) Testi:**
  - Hızlı ve basit testler, ekipman gerektirmez.
  - Ancak duyarlılığı düşük (%30-30), genogruplara göre değişebilir (GII.4 için %50-70)
- **Multiplex Gastrointestinal Platforms:**
  - Genogrup I ve II NoV'leri saptayabilen bu çoklu testlerin duyarlılığı qPCR ile aynı aralıktadır.



## Epidemiyolojik Özellikleri

- Her yıl tahmini 685 milyon NoV vakası bildirilmektedir.
  - **Bunların 200 milyonu 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir.**
- NoV yükü önemli; her yıl tahmini 200.000 ölüme neden olur.
  - **Bunların 50.000'i çocukları kapsar.**
- Daha çok düşük gelirli ülkeleri etkilemekle birlikte toplumdaki insidans oranları her yaşta 1000 kişi-yılda 12,5 - 60 arasında değişmektedir.
- NoV sağlık hizmeti maliyetleri ve ekonomik kayıplar nedeniyle küresel olarak 60 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir.

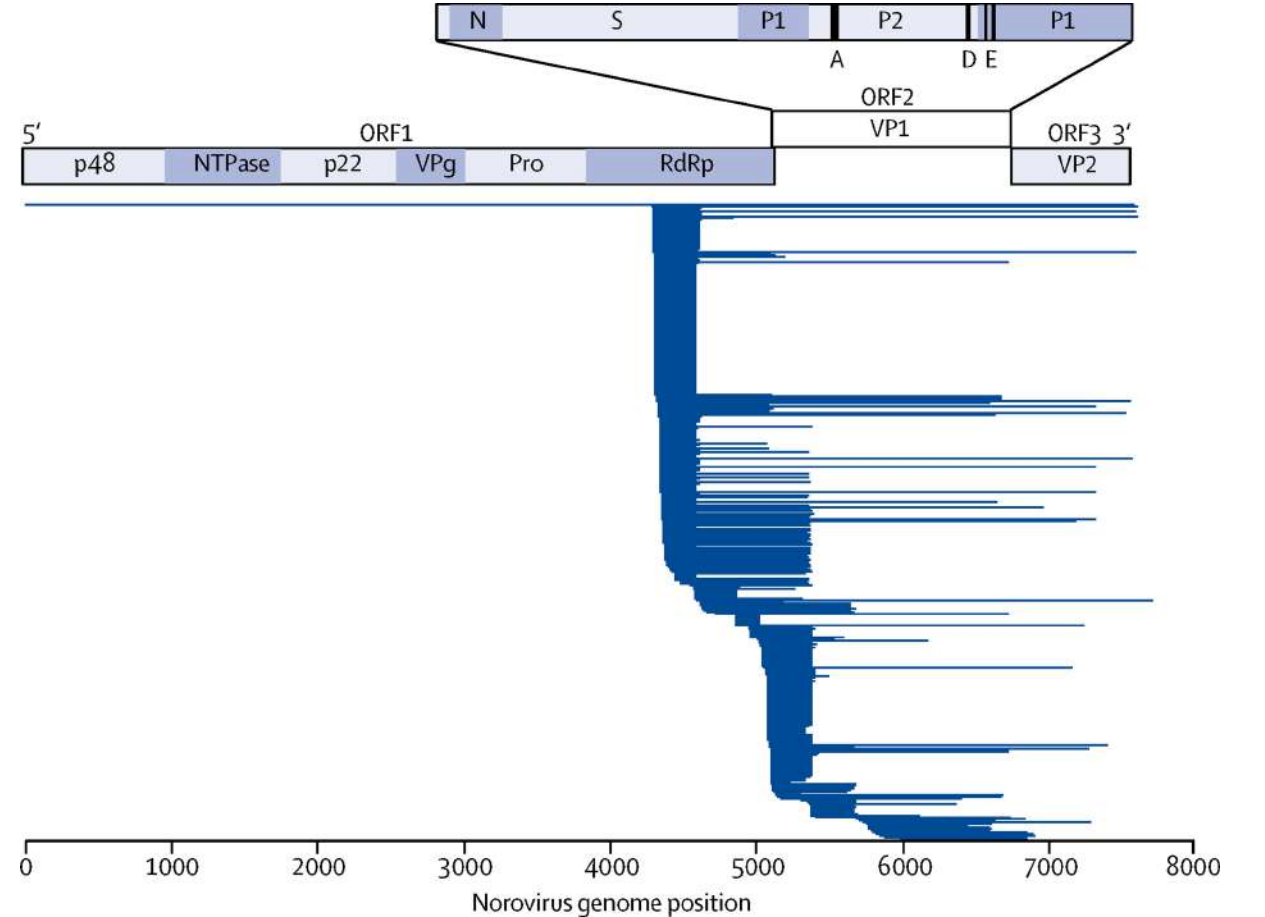


## Avrupa'da NoV Sürveyansı:

- Küresel bir sorun olan NoV kaynaklı enterit vakaları için 1999'dan beri 13 Avrupa ülkesinin dahil olduğu sürveyans ağı (FBVE; Food-borne viruses in Europe network) kapsamında **NoroNet** kuruldu.
- NoV'un genetik çeşitliliğinin artması ile birlikte Avrupa, Asya, Okyanusya ve Afrika'daki araştırmacıların katkıları ile NoroNET, dört kıtadan 22 ülkeyi kapsayacak şekilde çalışmalarına devam etti.
- Bu gönüllü işbirliği tarafından 2005'ten 2016'ya kadar NoV'un moleküler epidemiyolojisi sistematik olarak takip edildi.

# NoroNet 2005-2016 Moleküler Sürveyans Sonuçları

- Ocak 2005-Kasım 2016 tarihleri arasında 16.635 NoV dizisi analiz edildi.
- Özellikle ORF 1 ve ORF 2 ile örtüşen bölgelere odaklanıldı.
  - 1372 (%8,2) dizi GI
  - 15.256 (%91,7) dizi GII
  - Yedi (<0,1%) GIV.1
- Bu süre zarfında, 26 farklı NoV kapsid genotipi dolaşıma girdi ve 22 farklı rekombinant genom bulundu.

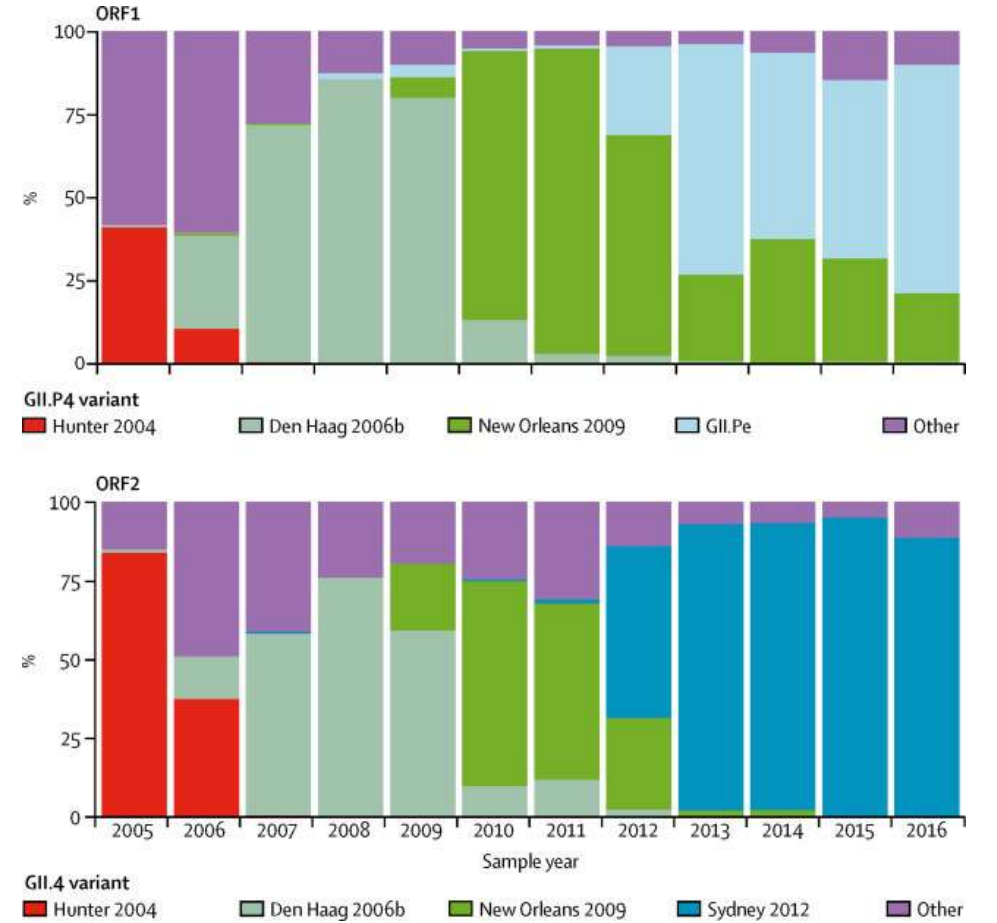


## NoroNet 2005-2016 Moleküler Sürveyans Sonuçları

**GII.4 Varyantları:** GII.4 drift varyantları 2012'ye kadar 2-3 yıllık bir periyotla ortaya çıktı, ardından GII.4 Sydney kapsidi rekombinasyon yoluyla varlığını sürdürdü.

**GII.P17-GII.17'nin ortaya çıkışı:** İlk olarak 2014 yılında Asya'da bildirilen bu yeni genotip, 2015 ile 2016 yılları arasında Avrupa'da yaygınlaştı

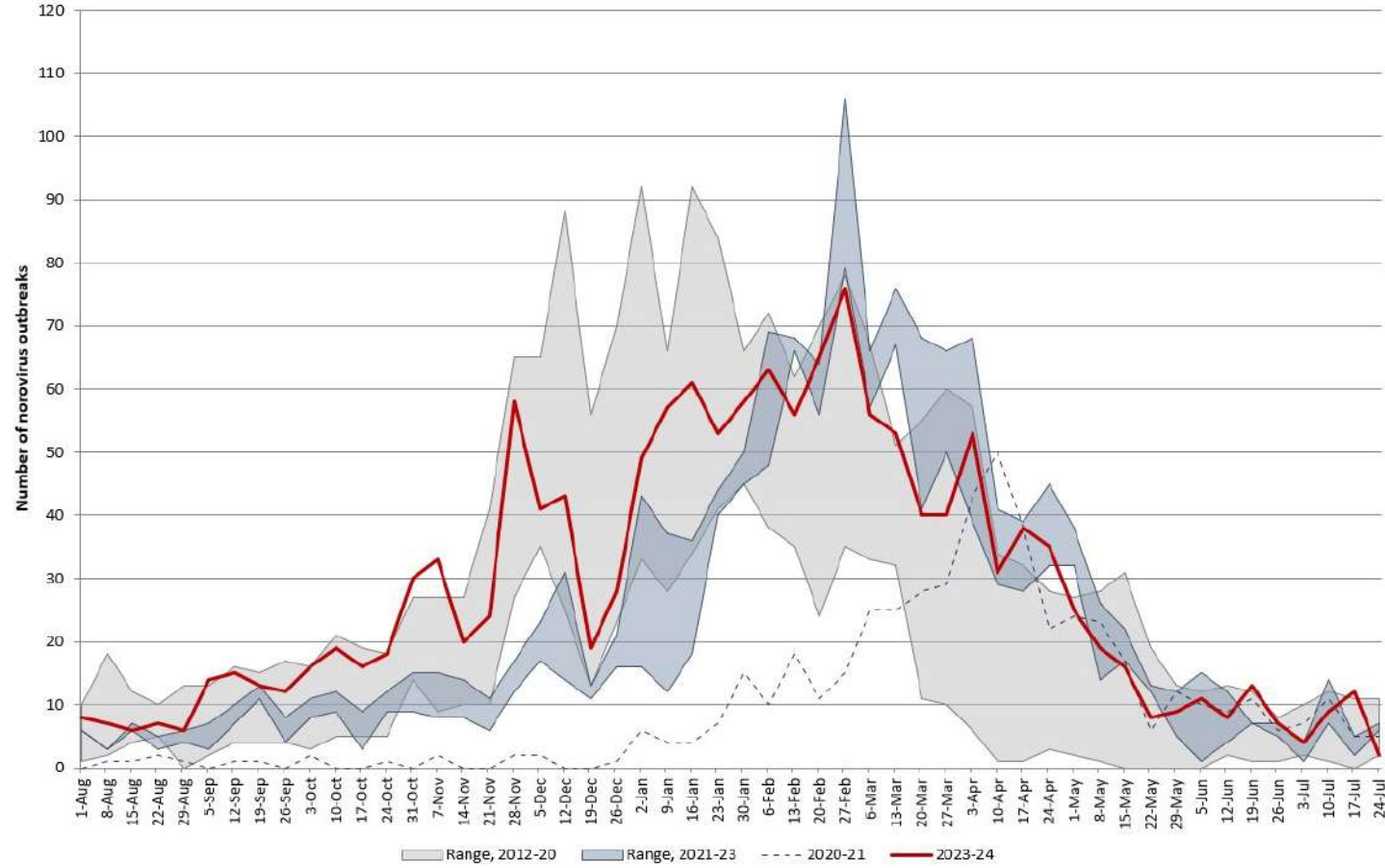
**Salgın Bağlamı:** GII.4 varyantları, girişlerin %37,2 oranında **sağlık hizmetleriyle ilişkili salgınlarda** baskın olarak bulundu.



# ABD'de NoV Sürveyansı

- Mart 2009'da başlatılan **CaliciNet**, ABD genelindeki NoV salgınlarını izlemeyi amaçlayan **CDC tarafından koordine edilen** ulusal bir sürveyans ağıdır.
- Bu ağ, halk sağlığı laboratuvarlarında saptanan NoV suşlarının **genetik dizilerini ve epidemiyolojik verilerini** kapsar.
- Daha sonra 2012 yılında NoV aktivitesinin neredeyse gerçek zamanlı olarak raporlanmasını ve izlenmesini sağlamak üzere CDC koordinatörlüğünde **NoroSTAT** kuruldu.

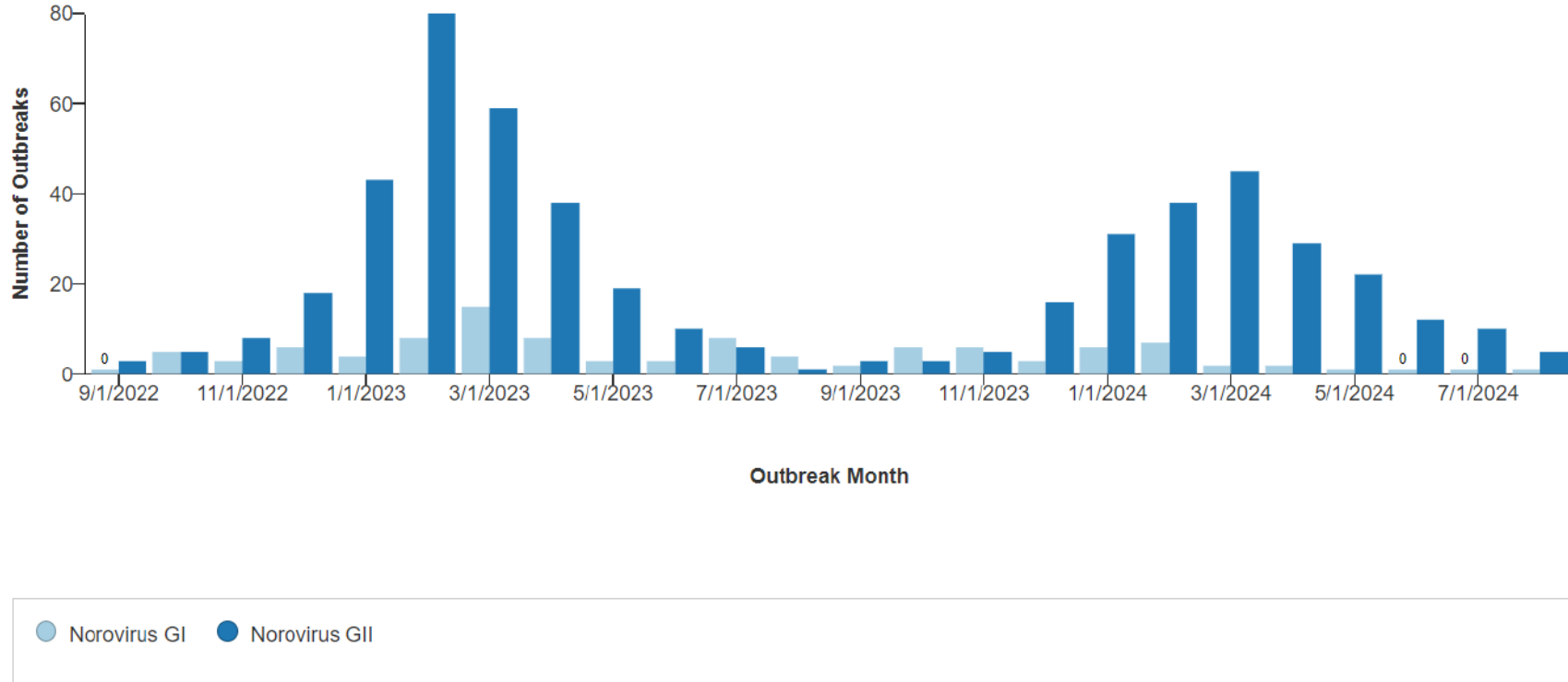
# NoroSTAT Data- ABD



Ağustos 2012–Temmuz 2024 tarihleri arasında NoroSTAT'a katılan eyaletler tarafından haftalık olarak bildirilen şüpheli veya onaylanmış NoV salgınlarının sayısı

<https://www.cdc.gov/norovirus/php/reporting/norostat-data.html>

# CaliciNet Data-ABD

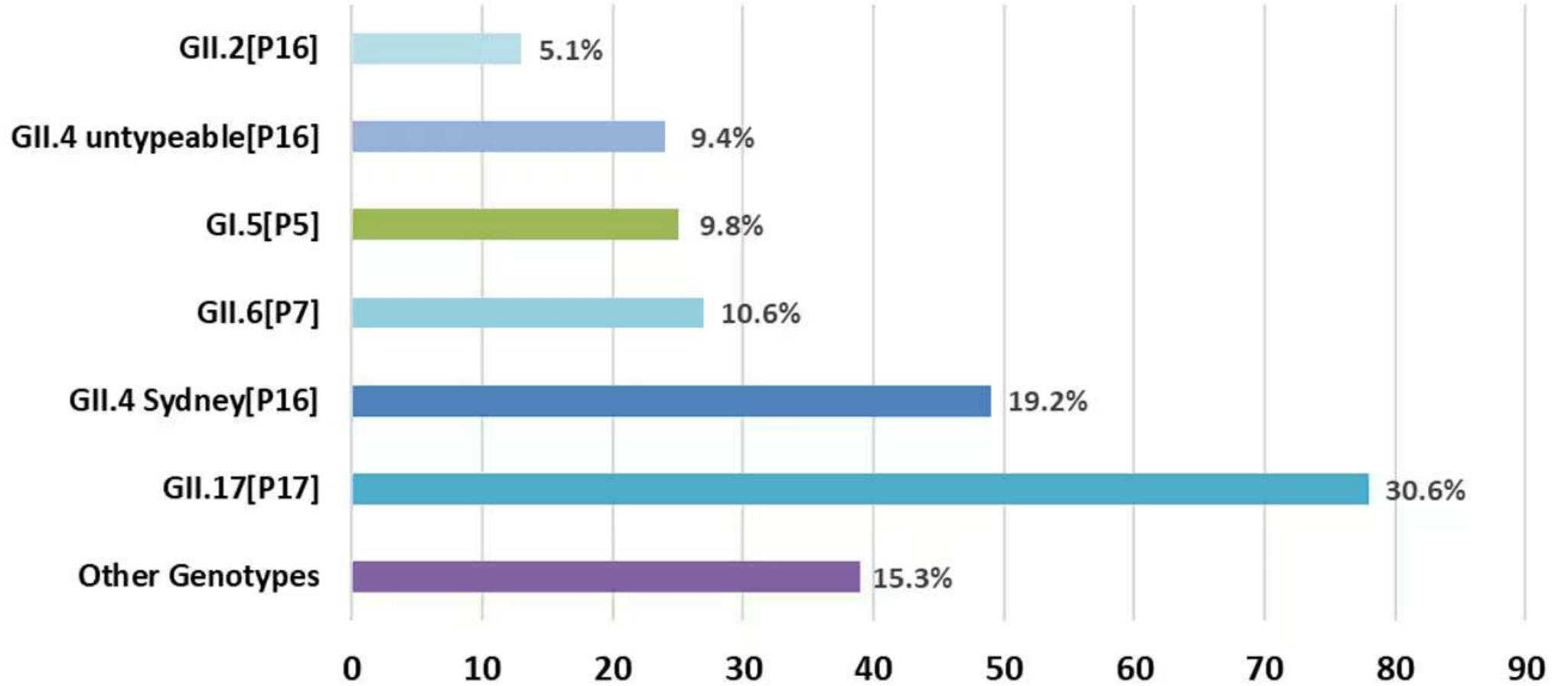


Eylül 2022 - Ağustos 2024 tarihleri arasında genotipleri doğrulanmış salgınlar

<https://www.cdc.gov/norovirus/php/reporting/norostat-data.html>



# CaliciNet Data-ABD



Eylül 2022 - Ağustos 2024 tarihleri arasında genotipleri doğrulanmış salgınlar

<https://www.cdc.gov/norovirus/php/reporting/norostat-data.html>

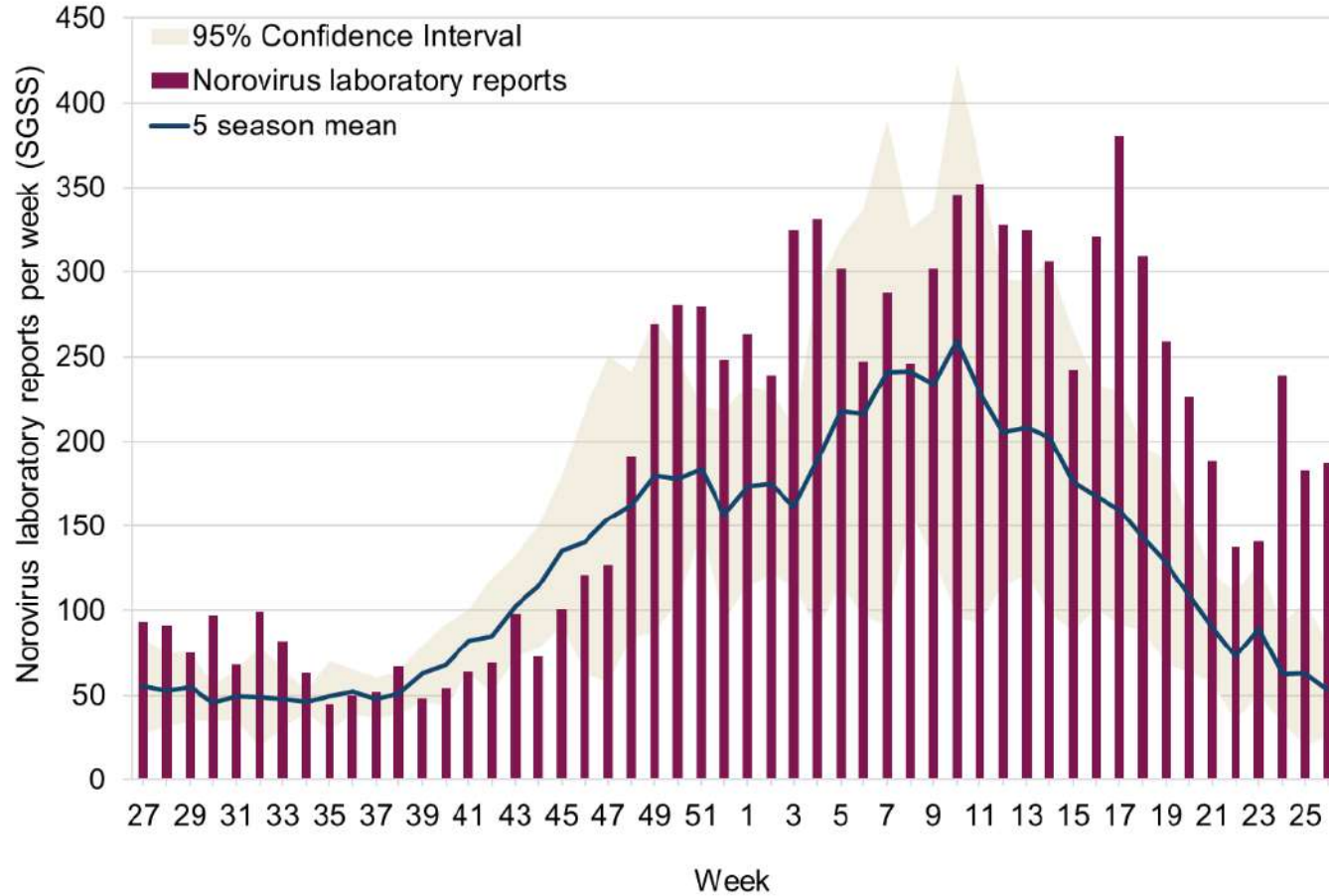
## İngiltere'de NoV Sürveyansı

- İngiltere SGSS ([Second Generation Surveillance System](#)), sistemi ile hem yaz hem de kış dönemlerinde haftalık ve aylık raporlar yayınlayarak İngiltere'deki NoV ve rotavirüs aktivitesine genel bir bakış sağlar.
- Bu sürveyans sistemlerinden gelen verilere göre İngiltere'deki NoV insidansını 1.000 kişi başına 47 (yıllık 3 milyon vaka) olarak tahmin etti.
- Ancak, daha az katı bir tanı eşiği kullanılarak, NoV enfeksiyonunun toplam yükü 1.000 kişi-yıl başına 59 (yıllık 3,7 milyon enfeksiyon) olarak yeniden değerlendirildi.

# İngiltere'de 2023-2024 Sezonunda NoV'un Haftalara Göre Dağılımı



UK Health  
Security  
Agency

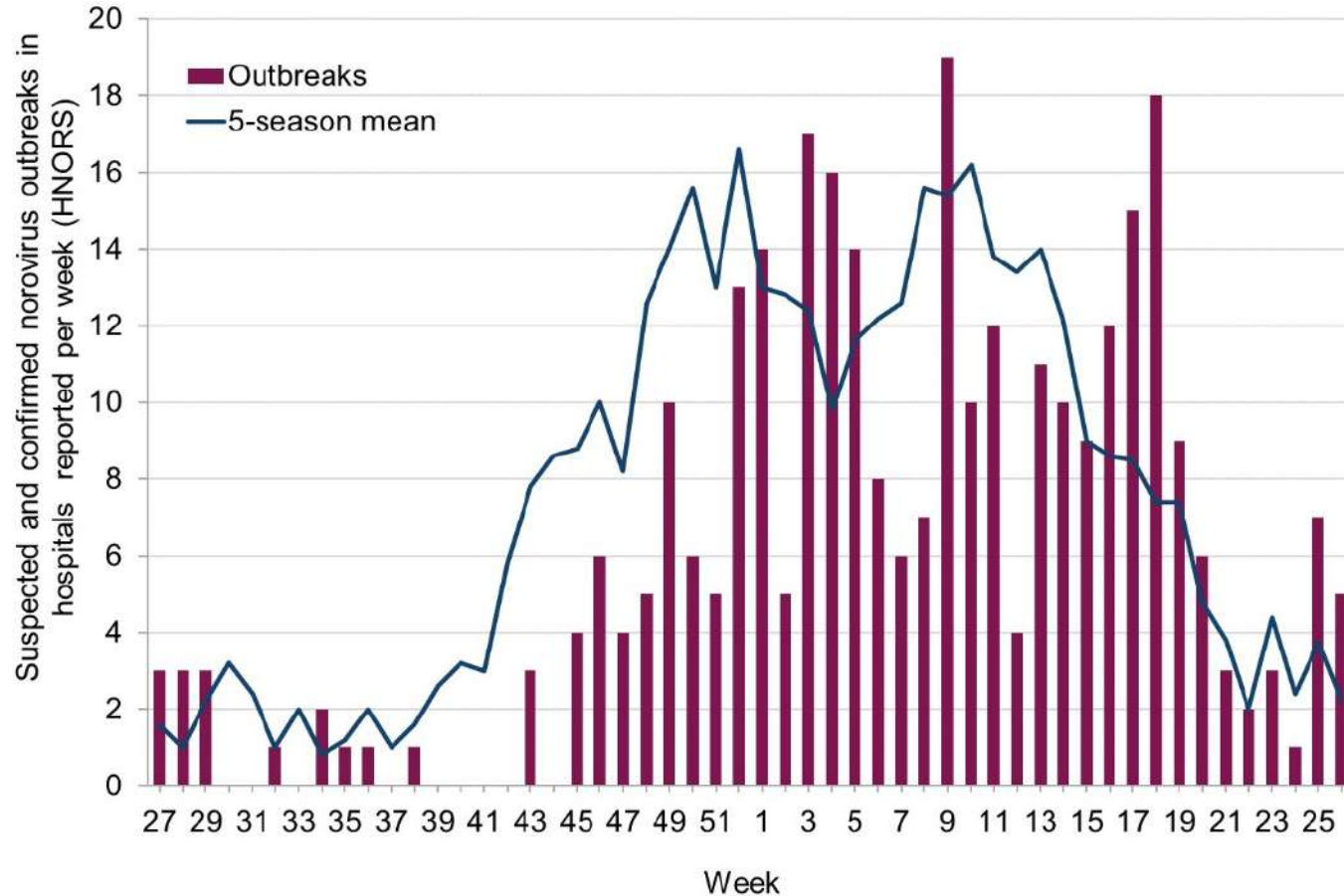


- 2023/2024 sezonunun 26. haftasına kadar, İngiltere'deki NoV laboratuvar raporlarının kümülatif sayısı, 5 sezon ortalamasından %49 daha yüksek olduğu görülmektedir.
- NoV aktivitesinde 2024'ün 24. haftasında mevsim dışı artış izlenmektedir.
- Bu artışın başlıca nedeni yetişkinlerde, özellikle de 65 yaş ve üzeri olanlarda artan bildirimler olarak açıklanmaktadır.

## Hastane NoV Salgını Raporlama Sistemi (HNORS) - İngiltere

- İngiltere hastanelerinde şüpheli ve doğrulanmış NoV salgınları hakkında veri toplamak için Ocak 2009'da web tabanlı bir sürveyans sistemi başlatılmıştır.
- 1992-2008 döneminde, İngiltere hastanelerinde 1817 şüpheli ve doğrulanmış NoV salgını ulusal sürveyans sistemine bildirilmiştir.
- Yeni sistemin tanıtılmasından sonra 2009-2011 yıllarında 3980 şüpheli ve doğrulanmış NoV salgını rapor edilmiştir.

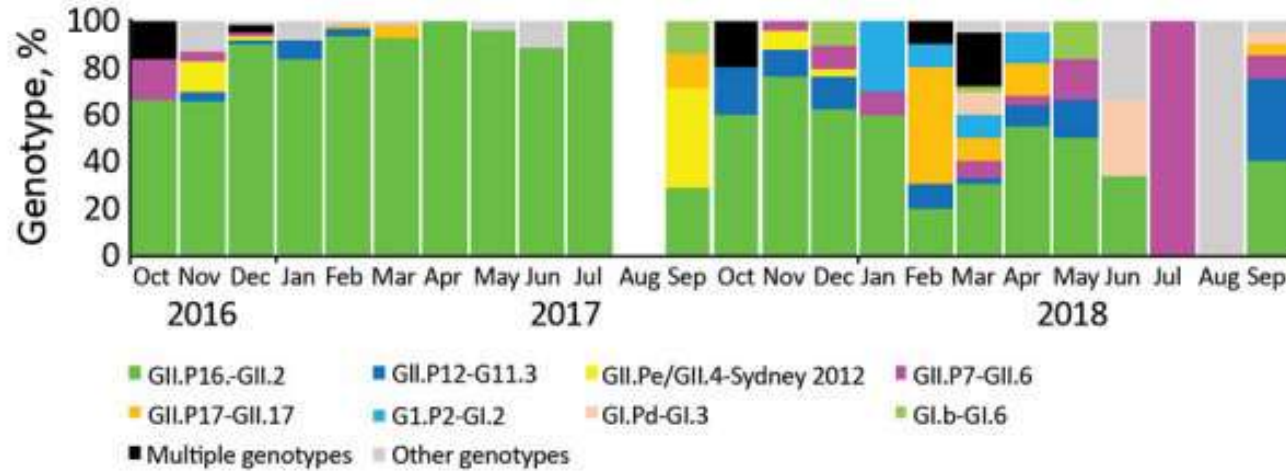
# 2023/2024 sezonlarında İngiltere'de HNORS'a bildirilen şüpheli ve doğrulanmış NoV salgınlarının, 5 sezonluk ortalama ile karşılaştırılması



- 2023/2024 sezonunun 26. haftasına kadar 314 salgın bildirildi ve 5 sezonluk ortalamadan (399 salgın) %21 daha az.
- 2023-2024 sezonunda, salgınların %96'sı laboratuvar tarafından NoV olarak doğrulandı.
- 5 sezon boyunca, HNORS'a bildirilen salgınların %80'i laboratuvar tarafından NoV olarak doğrulandı

## Calcinet- Çin

- Ekim 2016'da başlatıldı ve 2018'e kadar toplam 556 NoV salgını bildirildi ve 470 (%84,5) salgından alınan pozitif dışkı örneklerinin genotipi belirlendi.
- Tüm NoV salgınlarınının %81,2'si GII.2[P16] olarak tiplendirildi.



[Jin M et al. \*Emerg Infect Dis.\* 2020 Mar; 26\(3\): 437–445.](#)



## CalciNet- Çin

- Salgınların çoğunluğu (%95,1) kişiden kişiye bulaşma ile ilişkiliydi.
- Salgınların çoğu çocuk bakım merkezlerinde veya okullarda meydana geldi (%78,2).

Setting	Person-to-person	Foodborne	Waterborne	Unknown	Total
Childcare center	227	2	0	51	280
Primary school	121	3	0	31	155
Middle school	40	3	5	13	61
University	15	3	1	5	24
Company	7	1	0	1	9
Restaurant	2	0	0	2	4
Hospital	3	0	0	0	3
Hotel	1	0	0	1	2
Party	0	0	0	1	1
Multiple school types*	14	1	0	1	16
Unknown	0	0	0	1	1
Total	430	13	6	107	556



# Türkiye: Sendromik Sürveyans

- AGE vakaları için 2005 yılında Mayıs-Ekim arasında haftalık sürveyans başlatılmış, 2010 yılında ise tüm yıl boyunca ülke genelinde günlük sürveyansa geçilmiştir.
- İl Sağlık Müdürlükleri, gastroenterit şüphesi olan salgınları bildirmek için **Çevrimiçi Olay Bildirim Sistemini** kullanmaktadır.
- Bu sistem, sağlık merkezlerinden gastroenterit ile ilgili **ICD kodlarının (R11, K52)** elektronik veri kümeleri aracılığıyla vakaların gerçek zamanlı olarak izlenmesine dayanır.

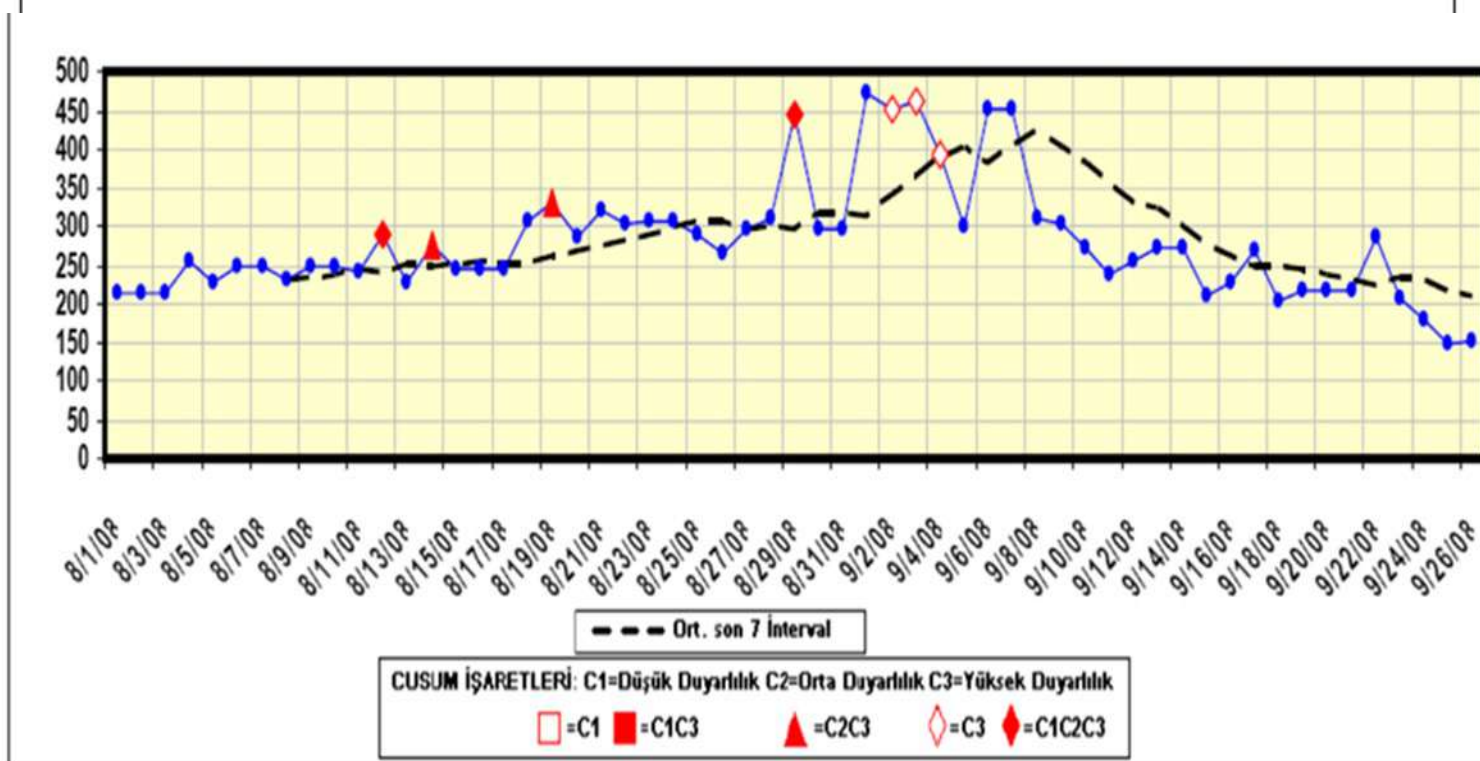


# Erken Uyarı Sistemi

- ICD tanı kodları ile hastane bilgi sistemine kaydedilen hastaların günlük verileri erken uyarı sistemi aracılığıyla analiz edilmektedir.
- Verilerin **hareketli ortalamaları** alınmakta ve **günlük trend takibi** şeklinde izlenmektedir.
- Analizlerin değerlendirilmesi için kısa ve uzun vadeli baz çizgilerine dayalı farklı **sinyal kategorileri** (C1, C2, C3 ve C4) kullanılır.
  - C1: Hafif Duyarlılık
  - C2: Orta Duyarlılık
  - C3: Ultra Duyarlılık
  - C4: Sağlık Hizmeti (Optimum) duyarlılık

## İshalle Seyreden Bulaşıcı Hastalıklarda Olgu Bazlı 'Erken Uyarı ve Yanıt Sistemi'nin (EUYS) Geliştirilmesi (2008, Türkiye)

[The Development of case based Early Warning and Response System (EWRS) for communicable diseases with diarrhea (2008, Turkey)]



**MALATYA ishal vaka sayıları**  
Ağustos-Eylül 2008 dönemi  
206 sinyal  
‰ 0,2-23,2 ishal insidansı  
Enteroinvaziv E. coli salgını  
(Battalgazi)



## Erken Uyarı Sinyalleri

- C1: En kısa sürede çalışılan algoritma, araştırılması ve izlenmesi gereken durumlar hakkında erken dikkat sağlar (%60)
- C2: Bir salgının ilerleme hızının zirveye ulaştığı zaman (%70)
- C3: Kısa periyotlarda yavaş yavaş, kademeli şekilde artan sapmalar (%80)
- C4: En yüksek duyarlılıkta, hafta sonu düşük verilerin salgınları maskeleyen algoritma (%90)



# Erken Uyarı Sinyalleri

- Herhangi bir sinyal saptandığında öncelikle sinyalin doğruluğu değerlendirilir:
  - Veri girişinde hata var mı?
  - İlgili sağlık kuruluşunda farkındalık artışı var mı?
  - Sağlık kuruluşundan düzensiz veri gönderimi
  - Veri tabanına yeni bir sağlık merkezi eklenmesi
  - Şimdiye kadar veri göndermeyen bir sağlık kuruluşunun yeni veri gönderimi





# Erken Uyarı Sinyalleri

- Sinyallerin doğruluğu belirlendikten sonra epidemiyolojik bağlantılar araştırılır ve analiz edilir.
  - Çevre sağlığı birimi aracılığı ile suların kontaminasyon durumu değerlendirilir.
  - Hastaların yaş, cinsiyet, adres, meslek, semptom başlangıç tarihleri incelenir.
  - Sularda uygunsuzluk varsa bölgelerine göre haritalandırılıp her iki verinin örtüşüp örtüşmediği değerlendirilir.

## Türkiye'de ilk defa salgın şeklinde NoV enfeksiyonu bildirimi

- 2008 Mayıs ayında başlayan
- Aksaray, Şereflikoçhisar, Kırşehir, Adana
- Kusma ve ishal ile karakterize AGE olguları
- Olguların olduğu merkezlerdeki incelemede, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, rotavirus, adenovirus ve paraziter etkenler saptanmadı.
- Toplam 50 dışkı örneği RSHM Viroloji Referans Lab'da incelendi.

## NoV Antijen ve Nükleik Asit Pozitifliğinin Şehirlere Göre Dağılımı

Şehirler (toplam örnek sayısı)	NoV antijen-ELISA Pozitif Sayı (%)	NoV gerçek zamanlı PCR Pozitif Sayı (%)
Aksaray (n= 7)	4 (57)	5 (71)
Şereflikoçhisar (n= 4)	1 (25)	1 (25)
Kırşehir (n= 25)	7 (28)	6* (40)
Adana (n= 14)	1 (7)	1 (7)
Toplam (n= 50)	13 (26)	13* (33)

\* Kırşehir ilinden gelen 10 örnekte materyal yetersiz ve/veya uygun olmadığından PCR testi çalışılmamıştır.

NoV RNA saptanan örneklerin, %69.2 oranında GI, %30.8 oranında GII olduğu bildirilmiştir.

## 2009 - Tokat Salgını

- 29 Mart-10 Nisan 2009 tarihleri arasında NoV ve *C. jejuni* nedeniyle yaklaşık 7.800 kişiyi etkileyen önemli bir gastroenterit salgını meydana geldi.
- Klinik kayıtlar, test edilen 24 hastanın 11'inin NoV açısından pozitif olduğunu gösterdi.
- Salgın, çoğunlukla çocuklar olmak üzere 43 hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirdi

## 2009 – Su Kaynaklı NoV Salgınları

- Ocak-Mayıs 2009 tarihleri arasında Türkiye'nin çeşitli illerinde su kaynaklı sekiz AGE salgını meydana geldi.
- Bu salgınlarda, etkilenen hastalardan seçilen dışkı örnekleri, nedensel enfeksiyöz ajanları tespit etmek için **NoV, rotavirus, adenovirus ve astrovirus**, araştırılmıştır.
- 50 (%42,4) örnekte en az bir viral ajan, 8 (%6,8) örnekte ise birden fazla viral ajan pozitif bulunmuştur.
- **NoV** (özellikle genotip II) enfeksiyonları, su kaynaklı akut gastroenterit salgınlarında en yaygın viral ajan olarak tespit edilmiştir.
- **Rotavirus** enfeksiyonları, ikinci sırada belirlenmiş, daha sonra ise **astrovirus** ve **adenovirus** enfeksiyonlarının en az yaygın ajan olduğu bulunmuştur.

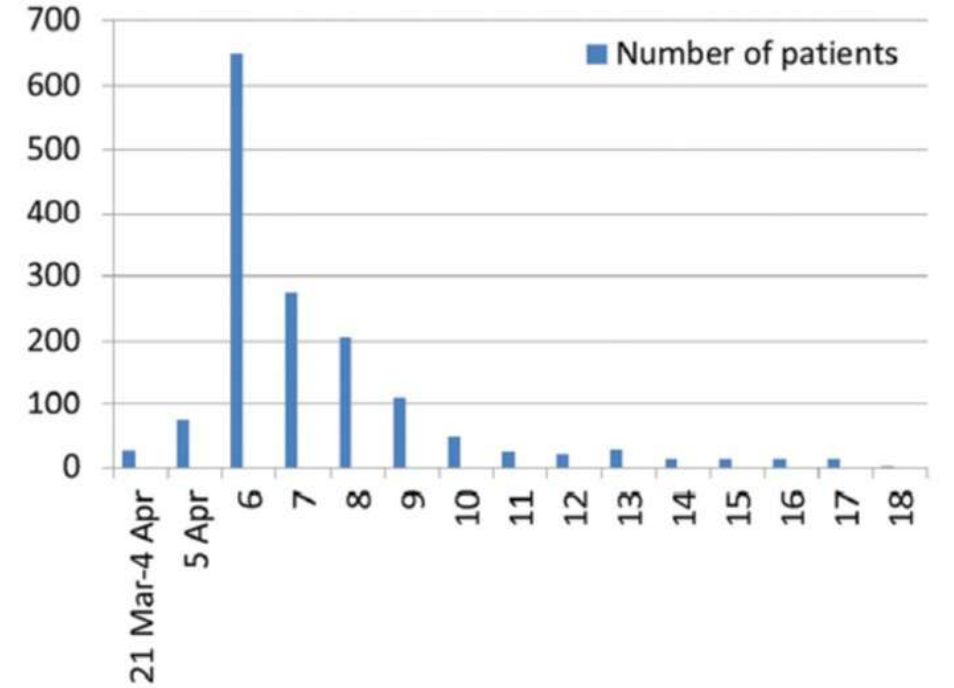
## 2009-ABD Askeri Üssünde Salgın

- AGE samptomları olan 97 hastanın %43'ünde NoV pozitif saptanmıştır.
- GII genorubunun baskın olduğu belirlenmiştir.
- Filogenetik analizler birden fazla ve nadir olan genotiplerin (dört vakada GII.8 izolatu, üç vakada GII.15, iki vakada GII.9 ve bir vakada GII.10) dolaşımında olduğunu göstermiştir.
- Bu nedenle ülkemizde NoV için sürveyans ve genotiplemenin gerekliliği vurgulanmıştır.



## 2010 – Isparta Salgını

- Bu salgında 6-17 Nisan 2010 tarihleri arasında AGE semptomları ile 1482 hasta sağlık kuruluşuna başvurmuştur.
- RSHM'ye gönderilen 9 dışkı örneğinin 6'sında NoV tespit edilmiştir.
  - **Beş (5) örnekte genogrup GII.1**
  - **Bir örnekte ise genogrup GI**
- Şehir şebeke sularında NoV saptanmamıştır.
- Bu salgında hastaların tümü ayaktan tedavi görmüş ve 13 günde koruyucu önlemler ve eğitici faaliyetler ile salgın kontrol altına alınmıştır.



# Diğer Önemli Salgınlar

- Elbistan'da Ağustos 2016'da su kaynaklı AGE salgını
  - ICD-10 tanı kodlarına göre elde 34.490 kişi etkilenmiştir.
  - Hastaların %54'ü kadın,%46'sı erkek olup yaş ortalaması 24,2±20,1 dir.
  - İlçe atak hızı %20 olup, yaş grubuna göre değerlendirildiğinde ise en yüksek atak hızının %41,9 ile 1-4 yaş grubunda olduğu saptanmıştır.
  - Ceyhan nehrinde, sulama kanalında ve hasta örneklerinde NoV saptanmıştır.
- Bilecik'te Şubat 2022'de su kaynaklı AGE salgını
  - 550 kişinin hastaneye başvurmuştur.
  - Su kaynaklarında ve hasta örneklerinde NoV saptanmıştır.
- 2023 Depreminde Campylobacter spp, E.coli (en fazla EPEC), Rotavirus'dan sonra en sık NoV (yaklaşık %9.6)

# Türkiye’de Kentsel Bir Atıksu Arıtma Tesisinde SARS-CoV-2 ve Gastrointestinal Patojenlerin Araştırılması

Gastrointestinal pathogens	
Bacterial gastroenteritis	Enterohemorrhagic/verotoxin-producing <i>Escherichia coli</i> <i>Campylobacter coli/jejuni/lari</i> and IC <i>Clostridium difficile</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
Viral gastroenteritis	Noroviruses (NoroG1) Noroviruses (NoroG2) Rotaviruses (Rota) Astroviruses (Astro) Adenoviruses (HAdV) Sapoviruses (Sapo)
EPA	Enteroviruses Human Parechovirus (HPeV) Adenoviruses
Stool parasites	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>



Topal M et al. *Int. J. Pure Appl. Sci.* 7(3):500-508 (2021)

# Atık Su Tesisinin Giriş ve Çıkışında Saptanan Mikroorganizmalar

Gastrointestinal pathogens		Influent	Effluent
Bacterial gastroenteritis	Enterohemorrhagic/verotoxin-producing <i>Escherichia coli</i>	●	●
	<i>Campylobacter coli/jejuni/lari</i> and IC	●	
	<i>Clostridium difficile</i>	●	
	<i>Salmonella</i> spp.	●	
	<i>Shigella</i> spp.	●	
	Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>	●	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	●	
Viral gastroenteritis	Noroviruses (NoroG1)	●	●
	Noroviruses (NoroG2)	●	●
	Rotaviruses (Rota)	●	●
	Astroviruses (Astro)	●	
	Adenoviruses (HAdV)	●	
	Sapoviruses (Sapo)	●	
EPA	Enteroviruses	●	●
	Human Parechovirus (HPeV)	●	●
	Adenoviruses	●	
Stool parasites	<i>Entamoeba histolytica</i>	●	
	<i>Giardia lamblia</i>	●	●
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	●	

Makale	Yıl	Bölge	ELISA	PCR	Genogrup
Çöl et al. Le İnfeksiyon Med J 2013;4:261-269.	2009	Yeditepe Üniv. İstanbul	IKG; %9,6* (50/520)	-	28 örnek GII
Aksu et al. Cukurova Med J 2016; 41(3):533-538.	Eylül 2012 - Ağustos 2013	19 Mayıs Üniv. Çanakkale	%10.86 (10/92)	%17.04* (15/88)	1 örnek GI 14 örnek GII
Timurkan Ö.M et al. Turk J Med Sci 2107; 47: 960-966.	2012-2013	Atatürk Üniv. Erzurum	-	%20.1 (86/427)	1 örnek GI 24 örnek GII 1 örnekt GIV
Kırdar ve ark. Balkan Med J 2022; 39:153-6.	Eylül 2017-Mayıs 2019	Adnan Menderes Ü. Aydın	%5.4 (5/92)	%13 (12/92)	1 örnek GII.3 11 örnek GII.13
Yeşiloğlu ve ark. Mikrobiol Bul 2022; 56 (1): 59-67	Ocak –Temmuz 2018	İstanbul Üniv. Tıbbi Mikrobiyoloji	%3.8 (7/184)	%7,6 (14/184)	
Ozdamar M et al. Ann Med Res 2020; 27(3):964-70	Haziran 2017-Kasım 2018	İstanbul ve Kocaeli		%21,9 (9/41)	2 örnek GI 7 örnek GII
Kara Y et al. J Trop Pediatr 2022; 68 (6): 1-7.	Ocak 2018- Aralık 2021	Osman Gazi Üniv Eskişehir		%17.6* (23/203)	
Şahin E.A et al. Molecular Genetics, Microbiology and Virology 2024; 39(1): 58-64.	Haziran 2019-Aralık 2022	Gazi Üniversitesi Ankara		%3.5 (12/340) %6.5 (11/173)**	GI/GII panel

\*Pediatrik hasta

\*\*İmmunosupressif hasta

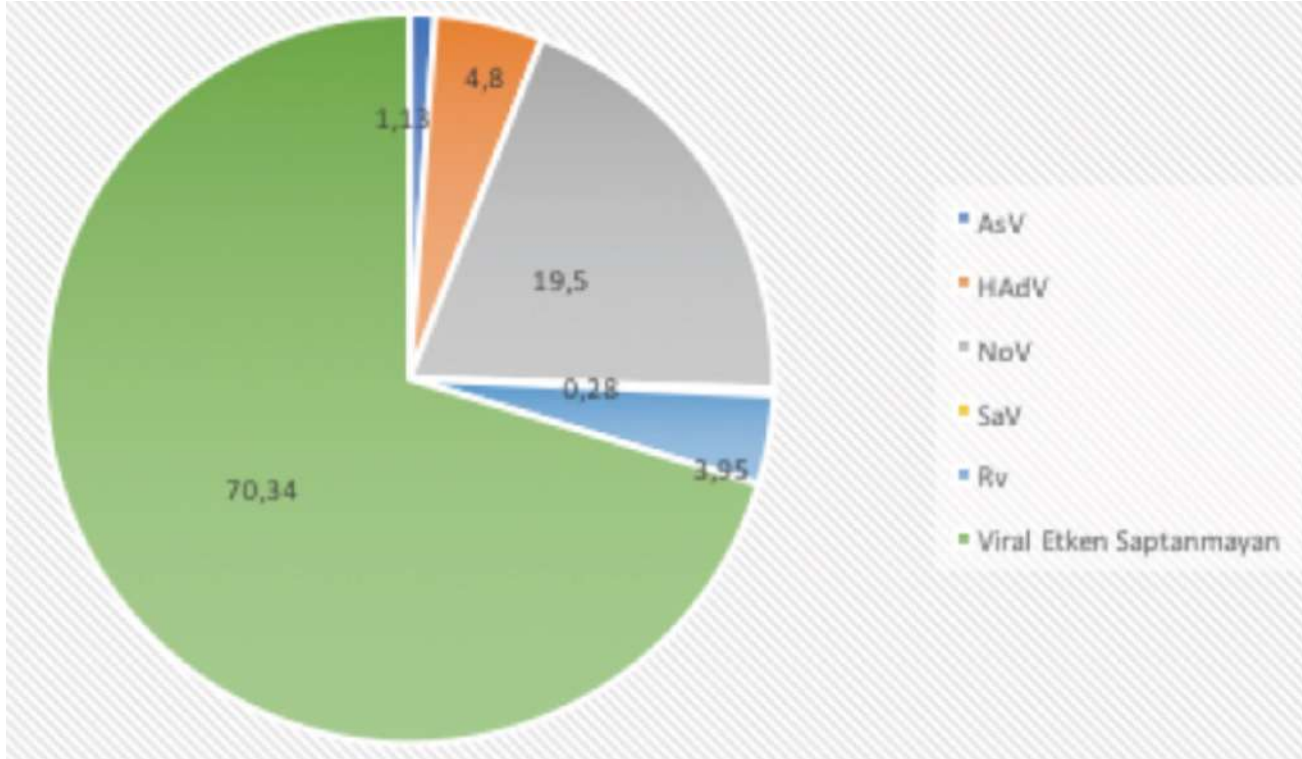
# AGE vakalarında NoV'un sıklık sırası

- Haziran 2017-Kasım 2018, Kocaeli-İstanbul
- AGE semptomları olan 86 hasta (47 yatan, 38 ayaktan)
- %52.3 K, %47.7 E, Yaş ortalaması 22.6
- Multiplex PCR ile %53.5 pozitif sonuç
  - 41 örnekte tek etken, 5 örnekte koenfeksiyon
  - 21 örnekte viral etken (%24.4)
- *Salmonella spp.*'den sonra 2. sıklıkta NoV; %10.4 (9/41)

verocytotoxin-producing <i>Escherichia coli</i> (VTEC)+ <i>Salmonella spp.</i>	1
Norovirus G1+ Norovirus G2	3
Rotavirus+ Sapovirus	1
<b>Total</b>	<b>5</b>

Single agent	n	%
<b>Viral</b>		
<i>Adenovirus</i>	3	14.3%
<i>Astrovirus</i>	4	19.05%
<i>Norovirus G1</i>	2	9.5%
<i>Norovirus G2</i>	7	33.3%
<i>Rotavirus</i>	4	19.05%
<i>Sapovirus</i>	1	4.8%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>
<b>Bacterial</b>		
verocytotoxin-producing <i>Escherichia coli</i> (VTEC)	2	10%
<i>Shigella spp./Enteroinvasive Escherichia coli</i> (EIEC)	3	15%
<i>Salmonella spp.</i>	10	50%
<i>Campylobacter coli/jejuni</i>	3	15%
<i>Clostridium difficile</i>	2	10%
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

# Bir Sendromik Test (Qiasstat) Deneyimi



- Nisan 2017 - Ekim 2022
- 18-65 Yaş arası
- 354 örnek incelenmiş, 105 örnekte viral etken saptanmış (%29.7)
  - 4 Astrovirus
  - 17 Adenovirus
  - **69 Norovirus GI/GII**
  - 1 Sapovirus
  - 14 Rotavirus



## Pediatric AGE vakalarında NoV sıklık sırası

- Ocak 2018- Aralık 2021, Eskişehir
- 131 örnek, %56 E, %44 K
- Yaş ort 66 ay (2-204)
- Pozitiflik %69;
- 85 (%65) olguda tek patojen,
- 46 (%35) olguda ko-enfeksiyon
  - NoV çoklu etkenler arasında yok

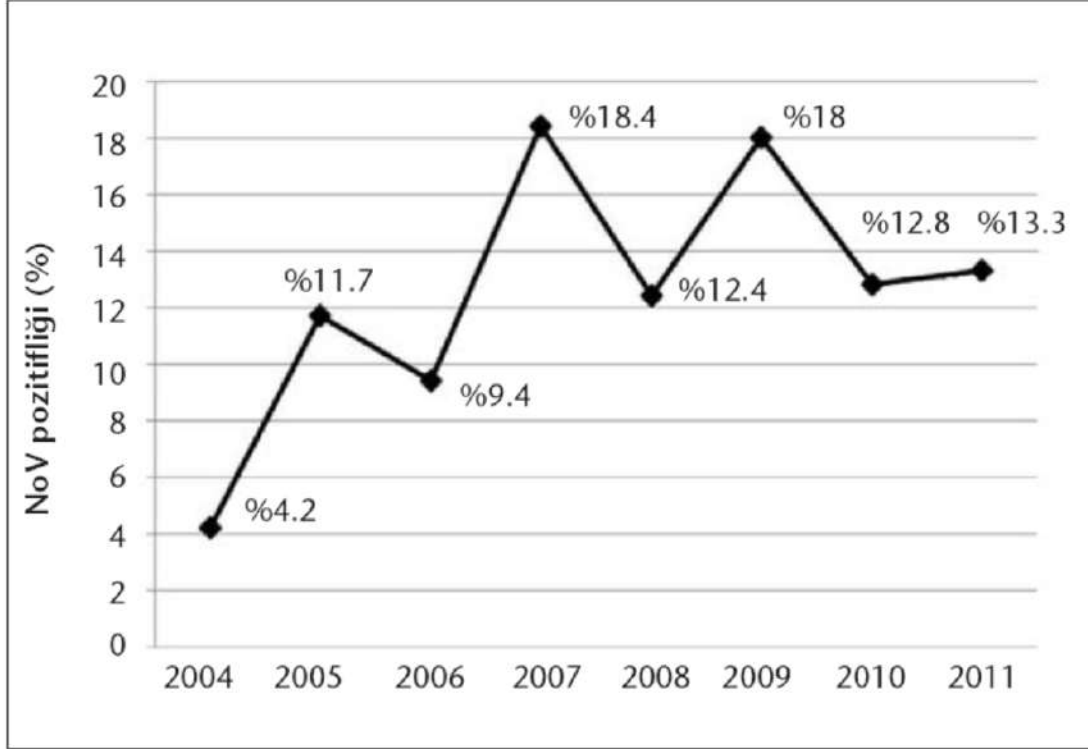
Pathogens	(n: 203) (%)
Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)	30 (23)
<i>Clostridium difficile</i>	27 (20.6)
Norovirus	23 (17.6)
Rotavirus	20 (15.3)
Salmonella	16 (12.2)
Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC)	14 (10.7)
Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC)	13 (10)
Sapovirus	11 (8.4)
Enteraggregative <i>E. coli</i> (EAEC)	11 (8.4)
<i>Campylobacter jejuni</i>	11 (8.4)
Adenovirus	9 (6.9)
Astrovirus	5 (3.8)
Shigella	4 (3.1)
<i>Giardia lamblia</i>	4 (3.1)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	3 (2.3)
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2 (1.5)

## Pediatric AGE vakalarında NoV sıklık sırası

Virus	n	%
<b>Norovirus GII</b>	<b>20</b>	<b>33.3</b>
Adenovirus	13	21.7
Astrovirus	11	18.3
Rotavirus	11	18.3
Sapovirus	4	6.7
Norovirus GI	1	1.7
Total	60	100

- Şubat-Aralık 2018 tarihleri arasında,
- Konya, Meram Tıp Fakültesi
- 0-18 yaş, 94 hasta'nın dışkı örneği
- Multipleks PCR
- %56.3 viral gastroenterit etkeni
- %50'sinde tek etken, %6'sında en az iki etken

# Türkiye'de Norovirus Pozitifliğinin Yıllara Göre Dağılımı



- Ankara'da 0-5 yaş arası AGE bulguları olan 1000 çocuk hasta
- GI/GII antijenlerini hedefleyen ELISA testi ile 141 pozitif örnek
- 2004 yılı; Eylül ayı başlangıçlı olduğu için en düşük pozitiflik
- Yıllara göre NoV pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yok

## Yıllara Göre Viral Etkenlerin Dağılımı

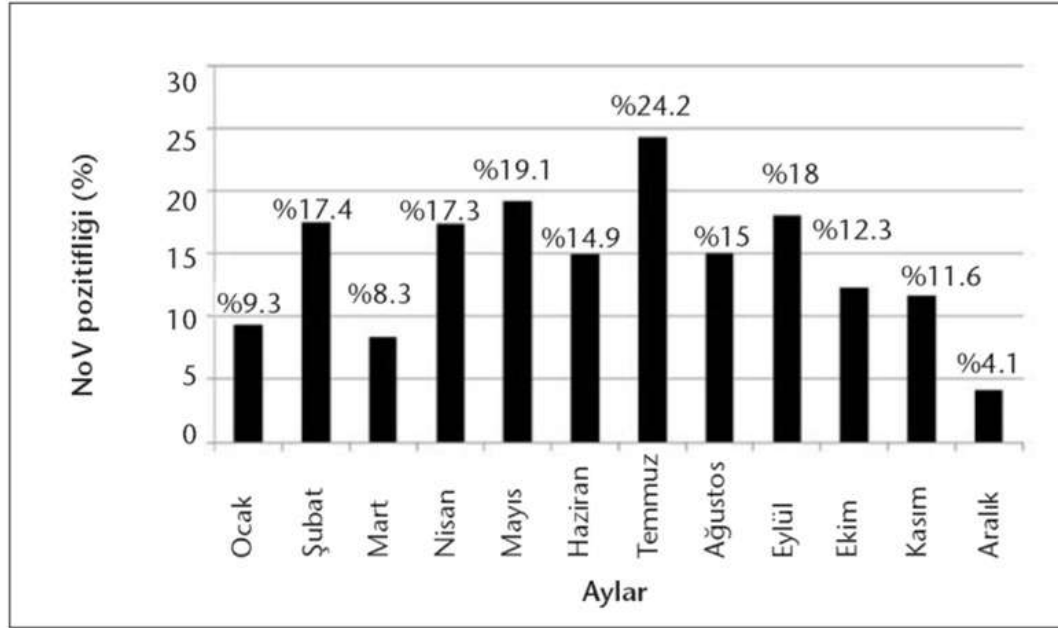
Yıl	AstV	HAdV	NoV	SaV	RV	Viral Etken Saptanan Örnek Sayısı
2017	-	2	5	-	-	7
2018	-	-	1	1	-	2
2019	2	8	23	-	-	33
2020	-	-	15	-	-	15
2021	-	4	21	-	3	28
2022	2	3	4	-	11	20
<b>Toplam</b>	4	17	69	1	14	105

# NoV'un Mevsimlere Göre Dağılımı

- 92 örnek, 2017 Eylül - 2019 Mayıs, Aydın
- ELISA ile 5 (%5,4) pozitif, rRT-PCR ile 12 (%13) NoV pozitif.
- Tüm pozitif örnekler genogrup GII

Season	PCR results (n,%)		
	Negative	Positive	Total
Winter	22 (75.9)	7 (24.1%)	29 (100%)
Spring	46 (92%)	4 (13.7%)	50 (100%)
Summer	5 (100%)	0	5 (100%)
Autumn	7 (87.5%)	1 (3.4%)	8 (100%)
Total	80 (87%)	12 (13%)	92 (100%)

# NoV'un Mevsimlere Göre Dağılımı

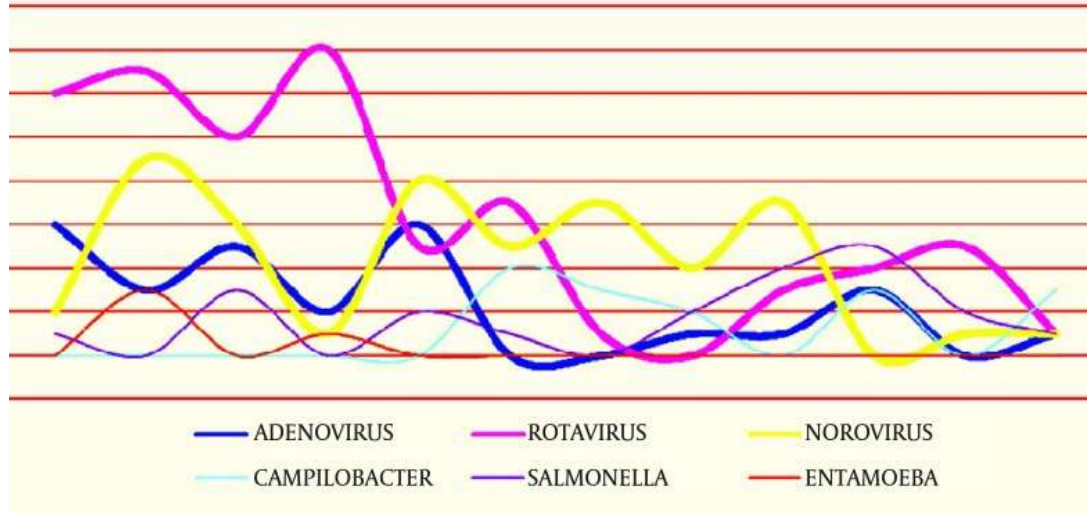


- 0-5 yaş arası 141 (62 K, 79 E) GI/GII antijen pozitif
- Eylül 2004 - Haziran 2011, Ankara

- İlkbahar: %13.8 (36/260)
  - Yaz: %17.7 (37/209)
  - Sonbahar: %14.7 (36/245)
  - Kış: %11.2 (32/286)
- istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok ( $p > 0.05$ ).
- Aylara göre dağılımda;
    - En yüksek pozitiflik Temmuz
      - %24.2; 15/62
    - En düşük pozitiflik ise Aralık
      - %4.1; 3/74

# NoV'un Mevsimlere Göre Dağılımı

Seasonal distribution of agents



- Yeditepe Üniversitesi Pediatrik Acil'e başvuran AGE'li hastalar, 2009, 183 pozitif örnek

- Nisan'da rotavirus vaka sayısının zirve yapması istatistiksel olarak anlamlı ( $P < 0,05$ ), Temmuz ve Aralık aylarında ise düşük insidans
- NoV Şubat, Mayıs, Temmuz ve Eylül aylarında daha sık; Ekim ayında saptanmamış, diğer aylarda ise nadir.
- NoV; Ağustos'da diğer viruslar arasında en sık saptanan enfeksiyon etkeni ( $P < 0,05$ )

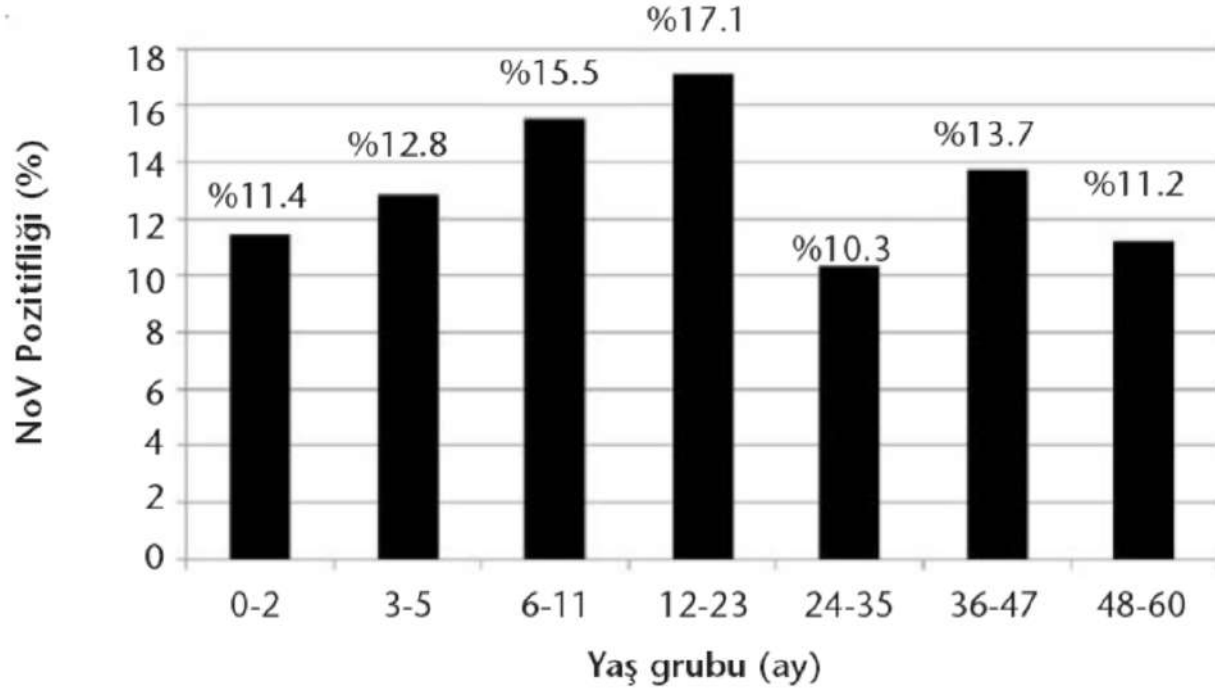


## NoV'un Yaşlara Göre Dağılımı

Age groups	ELISA results (n,%)*		PCR results (n,%)**	
	Positive	Negative	Positive	Negative
0-5	3 (3.3)	68 (73.9)	8 (8.7)	63 (68.5)
6-17	-	16 (17.4)	2 (2.2)	14 (15.2)
≥18	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)
Total	5 (5.4)	87 (94.6)	12 (13)	80 (87)

\* $P = 0.002$ ; \*\* $P = 0.182$

# Çocuklarda NoV Enfeksiyonunun Yaş'a Göre Dağılımı



- 0-5 yaş arası 141/1000 (%14.1) GI/GII antijen pozitif
- Eylül 2004 - Haziran 2011, Ankara

NoV pozitifliği saptanan çocukların en sık 6-11 ay (%15.5) ve 12-23 ay (%17.1) yaş grubunda olduğu izlenmiş;

Ancak yaş gruplarına göre NoV pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ )

NoV enfeksiyonu olan çocukların 62 (%15)'si kız, 79 (%13.5)'u erkek olup,

NoV pozitifliği, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

# AGE'li Çocuklarda Etkenlerin Yaş'a Göre Dağılımı

- Yeditepe Üniversitesi,
- Çocuk Acil Servisi- 2009
- İlk 24 ay boyunca ana patojen NoV ( $P < 0,05$ ), 25 - 60 aylık yaşlar için rotavirus ( $P < 0,05$ ).
- Ayrıca, rotavirus  $> 5$  yaş için ana patojen, ancak bu fark anlamlı değildi ( $P > 0,05$ ).

Pathogens	Age Groups, No. (%)		
	0 - 24 Months	25 - 60 Months	> 60 Months
Adenovirus (n = 28)	9 (15.2)	15 (15)	4 (16)
Norovirus (n = 51)	25 (42.4) <sup>a</sup>	20 (20)	6 (24)
Rotavirus (n = 75)	21 (35.6)	43 (43) <sup>a</sup>	11 (44)
<i>C. jejuni</i> (n = 15)	5 (8.5)	8 (8)	2 (8)
<i>Salmonella</i> spp. (n: 21)	2 (3.4)	14 (14)	5 (20)
<i>E.histolytica</i> (n = 5)	2 (3.4)	3 (3)	0
Coinfections (n = 11)	5 (8.5)	3 (3)	3 (12)
Total	59	100	25

<sup>a</sup>  $P < 0.05, \chi^2$

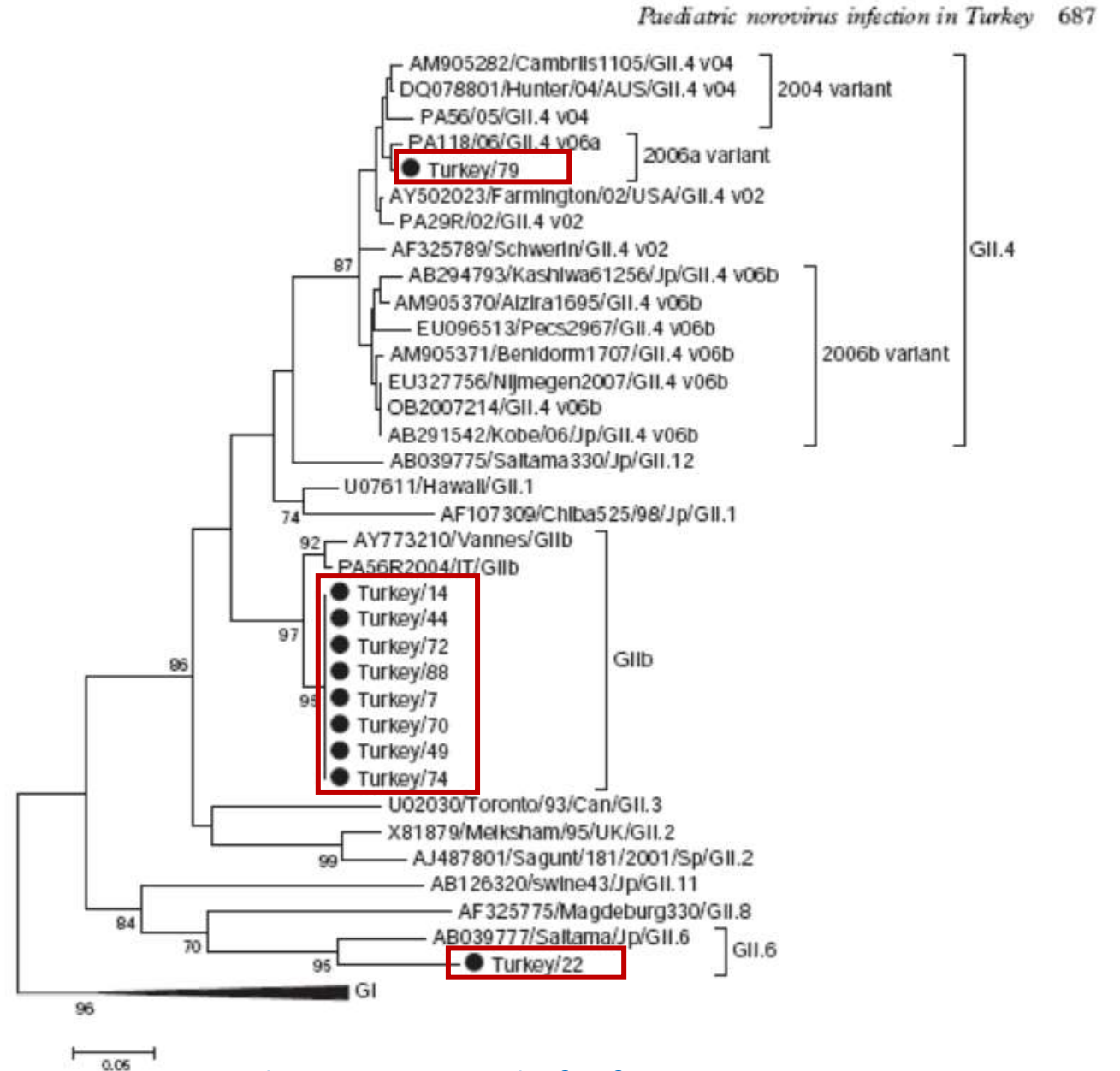
# NoV'un Türkiye'deki Genogrupları

Kasım 2006 - Haziran 2007 AGE nedeniyle hastaneye yatırılan <10 yaş (ort: 1,8 yaş) çocuklara ait toplam 90 dışkı örneği incelenmiş

RNA'de RNAPol geninin örtüşen bir bölgesini hedefleyen 2 farklı RT-PCR testi ile örneklerin %17'sinde (15/88) NoV tespit edildi

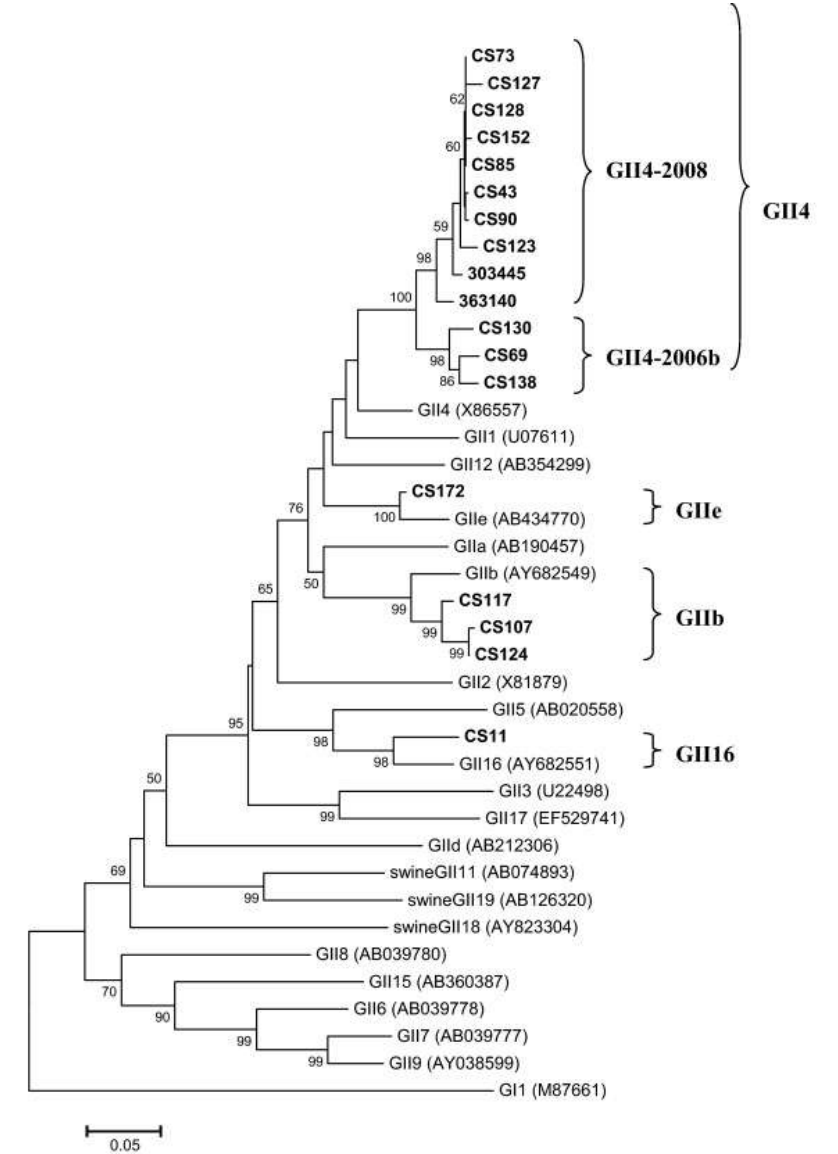
10 örneğin dizi analiziinde çoğu suş **GIIb/Hilversum** olarak tanımlandı.

Bir suş, 2006 yılında dünya çapında görülen varyant **GII.4/2006a** olarak tanımlanırken, bir diğer suş nadir bir genotip olan **GII.6** olarak tanımlandı.



# NoV'un Türkiye'deki Genogrupları

- Nisan 2008-Ağustos 2009, Cerrahpaşa ve Haseki,
- 1-13 yaş, 238 örnek
- SYBR Green rRT-PCR ile 36'sında (%15,1) GII
- Prob tabanlı rRT-PCR ile 26'sında (%10,9)
- ELISA (Ridascreen) ile 25'inde (%10,5) pozitiflik
- 17 GII örneğinin sekansı
  - GII4 (%72,2)
    - **GII4-2006b ve GII4-2008**
  - GII16 (%5,5)
  - GIIb (%16,7)
  - GIIe (%5,5)



# TÜİK Verilerine Göre Gastroenterit Nedenli Mortalite Oranları

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Tüm nedenler	281 504	294 501	312 249	320 967	360 873	383 676	397 037	420 189	423 878
AGE-A9 (sayı)	63	45	190	235	475	483	428	377	352
AGE (Yüzde)	0,02	0,01	0,06	0,07	<b>0,13</b>	<b>0,12</b>	<b>0,10</b>	0,089	0,083

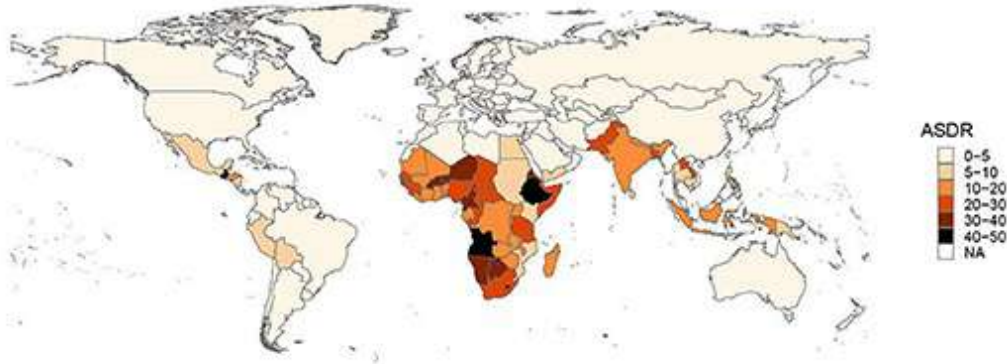
# Dünya'da İshalli hastalıkların sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılları (DALYs)

Global					Global				
2021					2000				
Rank	Cause	DALYs (000s)	% DALY	DALYs per 100,000	Rank	Cause	DALYs (000s)	% DALY	DALYs per 100,000
0	All Causes	3.013.403	100,0	37955,1	0	All Causes	2.841.210	100,0	46135,0
1	COVID-19	242.926	8,1	3059,8	1	Lower respiratory infections	179.624	6,3	2916,7
2	Ischaemic heart disease	193.833	6,4	2441,4	2	Diarrhoeal diseases	152.478	5,4	2475,9
3	Stroke	160.227	5,3	2018,1	3	Preterm birth complications	149.165	5,3	2422,1
4	Lower respiratory infections	105.645	3,5	1330,6	4	Ischaemic heart disease	143.502	5,1	2330,2
5	Preterm birth complications	100.485	3,3	1265,7	5	Stroke	137.152	4,8	2227,0
6	Back and neck pain	90.900	3,0	1144,9	6	Tuberculosis	117.438	4,1	1906,9
7	Diabetes mellitus	80.550	2,7	1014,6	7	HIV/AIDS	100.571	3,5	1633,1
8	Chronic obstructive pulmonary disease	78.067	2,6	983,3	8	Birth asphyxia and birth trauma	99.860	3,5	1621,5
9	Diarrhoeal diseases	69.748	2,3	878,5	9	Malaria	77.510	2,7	1258,6
10	Road injury	67.826	2,3	854,3	10	Road injury	74.676	2,6	1212,6
11	Tuberculosis	60.642	2,0	763,8	11	Measles	65.914	2,3	1070,3
12	Birth asphyxia and birth trauma	59.261	2,0	746,4	12	Chronic obstructive pulmonary disease	65.277	2,3	1059,9
13	Depressive disorders	56.674	1,9	713,8	13	Back and neck pain	63.141	2,2	1025,3
14	Congenital anomalies	52.725	1,7	664,1	14	Congenital anomalies	56.220	2,0	912,9
15	Malaria	52.060	1,7	655,7	15	Other neonatal conditions	40.534	1,4	658,2
16	Cirrhosis of the liver	45.937	1,5	578,6	16	Cirrhosis of the liver	39.730	1,4	645,1
17	Trachea, bronchus, lung cancers	45.609	1,5	574,5	17	Self-harm	38.789	1,4	629,8
18	Other hearing loss	44.186	1,5	556,5	18	Diabetes mellitus	38.102	1,3	618,7
19	Falls	43.843	1,5	552,2	19	Depressive disorders	36.952	1,3	600,0
20	Kidney diseases	43.720	1,5	550,7	20	Trachea, bronchus, lung cancers	33.408	1,2	542,5



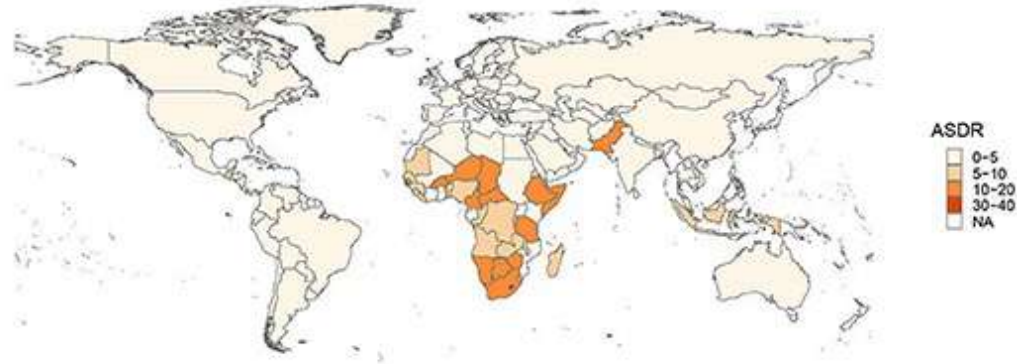
# Küresel NoV ile ilişkili Yaşa Göre Standardize Edilmiş Ölüm Oranı (ASDR)

A



1990; 100000'de 5.2

B



2019; 100000'de 1.86

➔ 2,7 katlık bir azalma

- Son yıllardaki büyük düşüşe rağmen, 2019'da NoV'lerin ölüm yükü hala Afrika bölgelerinde yüksek
- Sosyoekonomik demografik indeksi (SDI) yüksek ülkelerde ASDR bir artış eğilimi gösterdi
  - **1990'da 0,12 ve 2019'da 0,24**
- Bu durum esas olarak 70 yaş üstü yaşlılarda gözlemlendi.

## ASDR'yi etkileyen faktörler

- hekim sayısı (RR = 0,67),
- 14 yaş altı çocuk oranı (RR = 1,21),
- 5 yaş üstü yaşlı birey oranı (RR = 1,13),
- eğitim düzeyi (RR = 1,03) ve
- kentleşme oranı (RR = 1,01)

# Antiviral Tedavi

- NoV enfeksiyonu immunokompetan bireylerde semptomaya yönelik destekleyici tedavi ile 1-3 gün içerisinde iyileşme görülür.
- Immun sistemi baskılanmış bireylerde NoV enfeksiyonu kalıcı, güçten düşürücü ve bazen yaşamı tehdit edici hale gelebilir.
- Bunlar için halen spesifik lisanslı bir antiviral ajan yok.
- Antiviral geliştirilmesindeki zorluklar;
  - Kültür sistemlerinin yetersizliği
    - Son zamanlarda human intestinal enteroidler (HIEs)'nin geliştirilmesi önemli
  - Sınırlı klinik denemeler

# Geliştirilmeye Aday Antiviral İlaçlar:

## • Klinik Deneme Aşamasındaki Antiviraller

### • Nitazoksanid (NTZ):

- Şimdiye kadar klinik denemeleri tamamlanan tek NoV antiviral aday
- NTZ geniş spektrumlu antiviral aktivite gösterdi ancak IHEs'lerde NoV'e karşı çok az veya hiç etkisi yok

### • CDI-988:

- Cocrystal Pharma tarafından NoV ve koronavirüsler için oral tedavi olarak geliştirilen yeni bir proteaz inhibitörü
- Faz 1 klinik deneme aşamasında

# Klinik Öncesi Geliştirme Aşamasındaki Antiviraller

- **Bağlanma ve girişi engelleyen moleküller**
  - HBGA'yı hedefler
  - Sitrat, Çinko, Anne sütü oligosakkaritleri, Monoklonal Ab.
  - Propolis, üzüm çekirdeği, yeşil çay ekstraktı gibi doğal bileşenlerin de HBGA bağlanmasını engelleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.
- **Dasabuvir:**
  - Hepatit C tedavisinde kullanılan non-nükleozid RdRp inhibitörü
  - Mikromolar konsantrasyonları IHEs'de NoV'u etkili bir şekilde inhibe etmiştir.
- **2'-C-Metilsitidin (2'CMC):**
  - Fare modelinde NoV kaynaklı ishal ve ölüme karşı koruma sağlayan bir viral polimeraz inhibitörü

# NoV Aşıları

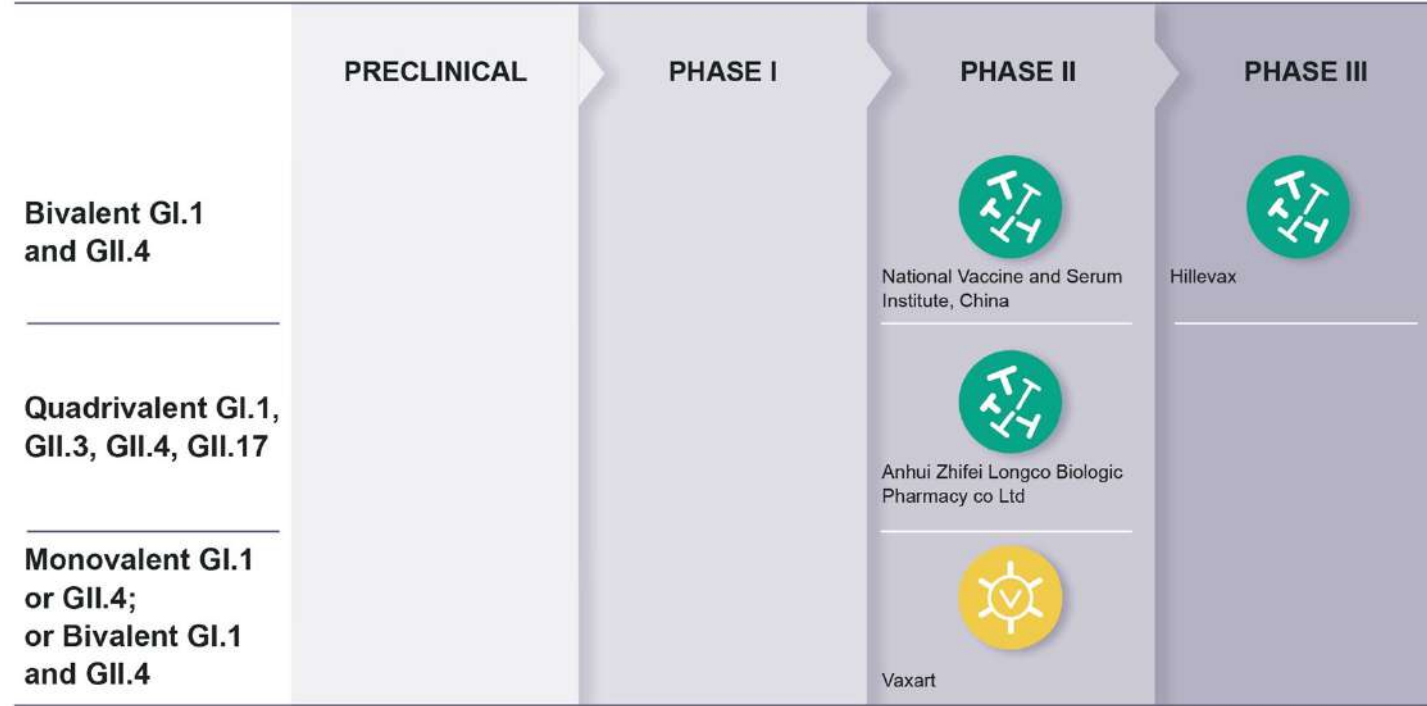
- Şu anda NoV için lisanslı bir aşı yok, ancak birkaç aday geliştirilme aşamasındadır.
- NoV için aşı geliştirilmesindeki zorluklar:
  - **Genetik Çeşitlilik:** önemli derecede genetik ve antijenik çeşitlilik gösterir ve bu da tek bir etkili aşının oluşturulmasını zorlaştırır.
  - **Bağışıklık Baskısı;** daha önceki enfeksiyonlar, yeni varyantlara immun yanıt sürecini etkileyebilir ve daha az etkili antikor yanıtına yol açabilir.
  - **Hücre Kültürü Sistemlerinin Eksikliği;** atenuye canlı veya inaktif aşılar gibi geleneksel aşı geliştirme yaklaşımlarını sınırlar. Bunun yerine, VLP'leri kullanımına dayanan stratejiler daha yaygındır.

# Geliştirilme Aşamasındaki Aşılar







- **Moderna'nın mRNA Aşısı:**
  - 18-49 ve 60-80 yaşlarındaki yetişkinleri hedeflenmektedir
  - Faz 1/2 klinik deneme aşamasında
  - Intramuskuler
- **HilleVax'ın Virüs Benzeri Parçacık (VLP) Aşısı:**
  - Enfeksiyona neden olmadan immün yanıtı için NoV suşlarını taklit eden bir VLP aşısı için denemeler yürütüyor.
  - Bu aşı, bebekler ve yaşlı yetişkinler dahil olmak üzere çeşitli yaş gruplarında test ediliyor.
- **İkili ve Çoklu Aşılar:**
  - Araştırmalar, NoV'un hızlı evrimi nedeniyle kalıcı bağışıklık elde etmek için farklı suşlardan birden fazla immün yanıt uyarıcı parçacık içeren aşıların gerekli olabileceğini gösteriyor.
- **Kombine Aşılar:**
  - Bu virüslerin neden olduğu akut gastroenterite karşı daha geniş koruma sağlayabilecek hem NoV hem de rotavirüsü hedefleyen kombine aşılar geliştirme çabaları var



# NoV Aşıları



### Antigen Platform icons

-  Live-attenuated vaccines
-  Inactivated vaccines
-  Messenger RNA (mRNA) vaccines
-  Toxoid vaccines
-  Viral vector vaccines
-  Subunit, recombinant, polysaccharide, and conjugate vaccines

### Route of Administration colour key

-  Oral
-  Intranasal
-  Intramuscular



# Gelecekte NoV Enfeksiyonları

- Tanı ve Sürveyans Sistemlerinin Geliştirilmesi
  - Hızlı tanı testlerinin geliştirilmesi ve ulaşılabilirliğinin artırılması
  - Bildirim sistemlerinin etkin kullanılması
  - Uluslar arası sürveyans ağının genişletilmesi ve bilgi paylaşılması
- Aşıların Geliştirilmesi
  - İmmun baskılanmış kişilerde persistans enfeksiyonu önler.
  - Yaşlı ve beş yaş altı çocuklarda korunma ve mortaliteyi azaltma
  - Toplu yaşam yerlerinde korunma
  - Seyahat aşıları olarak uygulanabilme

# Gelecekte NoV Enfeksiyonları

- Her ne kadar Türkiye’de NoV kaynaklı ölüm vakaları bildirilmemiş olsa da, virusun genetik çeşitliliği nedeniyle her yıl farklı genotipler ile salgınlar ortaya çıkarak özellikle çocuk, yaşlı ve immunosupressif bireyleri etkilemektedir.
- Bu nedenle ülkemizin de dahil olduğu küresel işbirliği çerçevesinde NoV’un moleküler sürveyansı ve elde edilen verilerin paylaşılması önem arz eder.



Prof. Dr. Osman Şadi Yenen  
Saygı ve Özlemle Anıyoruz