

Pandemi Sürecinde Güncel Sağlık Çalışmaları

Pandemi Sürecinde Güncel Sağlık Çalışmaları



Editör

Prof. Dr. Belgin Sırıken





ISBN: 978-2-38236-063-7



9 782382 360637



LIVRE DE LYON

-  livredelyon.com
-  [livredelyon](https://twitter.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.instagram.com/livredelyon)
-  [livredelyon](https://www.linkedin.com/company/livredelyon)

Sağlık Bilimleri



LIVRE DE LYON

Lyon 2020


Pandemi Sürecinde
Güncel Sağlık Çalışmaları

Editör
Prof. Dr. Belgin Sırken



LIVRE DE LYON

Lyon 2020


Editör/Editor • Prof. Dr. Belgin Sırıken  ORCID 000-0002-5793-1792

Kapak Tasarımı/Cover Design • Aruull Raja
Birinci Baskı/First Published • December 2020, Lyon

ISBN: 978-2-38236-063-7

© copyright

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the publisher's permission.

The chapters in this book have been checked for plagiarism by  intihal.net

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



ÖN SÖZ

Günümüzde başta COVID-19 olmak üzere pandemik hastalıkların tüm ülkeleri ilgilendirmesi ve insanlığı her yönüyle tehdit etmesi nedeniyle çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Pandemik hastalıklarla beraber, insan oğlunun maruz kaldığı diğer sağlık sorunları da non-enfeksiyöz hastalık veya durumları oluşturmakta ve bu tür hastalara evde bakım yöntemleri de ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Bu açılardan bu kitap okuyucuları bilgilendirici ve yol gösterici niteliktedir. Bu kitap başta COVID-19 olmak üzere hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarına atfedilmiştir.

Prof. Dr. Belgin Sırıken

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|--|
| ÖN SÖZ | I |
| HAKEM KURULU | V |
| Bölüm I | G. İskender |
| COVID-19: VİROLOJİ, PATOGENEZ, EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK BULGULAR ve TEDAVİ..... | 1 |
| Bölüm II | Y. Akkemik & K. K. Tekinşen |
| PANDEMİLERDE GIDA GÜVENLİĞİ RİSKİ: COVID-19 ÖRNEĞİ..... | 21 |
| Bölüm III | F. Özcan & N. B. Arserim |
| TARİHTE GÖRÜLEN SU VE SU ÜRÜNLERİ KAYNAKLI SALGIN HASTALIKLAR..... | 37 |
| Bölüm IV | E. T. Çitil & F. Çitil Canbay |
| MENSTRUEL DÖNGÜ BOZUKLUKLARI VE EBELİK BAKIMI..... | 47 |
| Bölüm V | F. Ç. Canbay & E. T. Çitil |
| SAĞLIK BAKIM UYGULAMALARINDA REFLEKTİF DÜŞÜNME YÖNTEMİ İLE ÖĞRENME SÜRECİ.... | 57 |
| Bölüm VI | N. G. Tavşanlı |
| EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİ..... | 67 |
| Bölüm VII | S. M. Büyüker |
| OKRATOKSİN A VE TOKSİK ETKİLERİ..... | 77 |

HAKEM KURULU

Prof. Dr. Belgin Sırıken, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Halit Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Güler, Hakkari Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Biçer, Sekçuk Üniversitesi

BÖLÜM I


COVID-19: VİROLOJİ, PATOGENEZ, EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK BULGULAR ve TEDAVİ

Covid-19: Virology, Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Findings & Treatment

Gülşen İskender¹

¹*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

e-mail: golshan1669@hotmail.com

 ORCID 0000-0001-7619-1366

GİRİŞ

Koronavirüs-19 (Covid-19) hastalığı ilk olarak 2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen solunum yolu sendromu salgını şeklinde ortaya çıktı. Hastaların çoğu son bir ay içinde şehrin balık ve canlı, vahşi hayvan pazarını ziyaret etmişlerdi. Hastalığın etkeni Ocak 2020'de tanımlanarak; yeni tip bir koronavirüs olduğu belirlendi (1). 12 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu yeni virüsü geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırdı. 30 Ocak 2020'de DSÖ, uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu yayınladı (PHEIC). Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, 2019-nCoV'u şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırdı (2,3,4). 11 Şubat 2020'de DSÖ, yeni koronavirüsün neden olduğu hastalığı resmi olarak koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak adlandırdı.

11 Mart 2020'de DSÖ, Covid-19'un küresel yayılımını resmen bir pandemi olarak nitelendirdi.

VİROLOJİ

Covid-19'a neden olan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesinden, büyük, zarflı, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2, 60-140 nm arasında bir çapa ve viryonlara bir taç görünümü veren yüzey sivri glikoprotein çıkıntılarına (spike) sahiptir. Koronavirüslerin yüzey çıkıntıları bir taçı andırdığı için isimleri Latince "taç" anlamına gelen "Corona"dan alınmıştır. Türler arası geçiş koronavirüs ailesinin önemli bir özelliğidir. Coronaviridae ailesi iki alt aileden oluşmaktadır; Torovirinae ve Coronavirinae. Torovirinae alt

ailesi hem kara hem de suda yaşayan hayvanların patojenlerini içermekte, Torovirus ve Bafinivirus cinslerinden oluşmaktadır. Coronavirinae alt ailesi ise pnömoni de dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklara neden olan önemli sayıda memeli patojenlerini içermektedir. Coronavirinae içinde alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olarak adlandırılan 4 alt cins vardır. Alfa ve beta koronavirüsler insanları enfekte etmektedir. İnsanlarda soğuk algınlığına neden olan koronavirüsler; HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 olarak sayılabilir. SARS-CoV (ağır solunum yetmezlik sendromu etkeni), MERS-CoV (Ortadoğu solunum sendromu etkeni) ve en son da SARS-CoV-2 (Covid-19 etkeni) beta koronavirüs cinsinde yer almakta ve zoonotik, şiddetli solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır. SARS-CoV; 2002 yılında Çin'de ortaya çıkmış, 8,096 vaka ve 774 ölüme neden olmuştur. MERS-CoV ise 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve 2,102 vaka ve 780 ölümü beraberinde getirmiştir. SARS-CoV-2, insanları enfekte ettiği belirlenen yedinci koronavirüstür (1,3,5). Genetik rekombinasyon ve varyasyon yoluyla, koronavirüsler yeni konakçılara adapte olup onları enfekte edebilmektedir. Yeni koronavirüslerin çoğunun doğal rezervuarı yarasalardır. Diğer hayvan türleri insanlara bulaşta ara konak görevi yapmaktadır. Palmiye misk kedileri ve rakonlar SARS-CoV için, tek hörgüçlü develer MERS-CoV için ara konak olarak düşünülmektedir (6). Hayvanlar arasında, pullu karıncayıyen (pangolin), yaygın olarak ticareti yapılan bir memeli olup, bu hayvan türünü enfekte eden koronavirüslerin protein seviyesinde SARS-CoV-2'ye yüksek düzeyde benzerliğine dayanarak, potansiyel bir ara konakçı olarak suçlansa da pangolin koronavirüslerin tam genom analizi daha farklı görünmüş, bu da diğer pazar hayvanlarının yarasalar ve insanlar arasında ara konakçı olabileceğini düşündürmüştür (6,7).

Koronavirüslerde 4 majör yapısal protein mevcuttur; yüzey çıkıntı proteini (S), membran proteini (M), zarf proteini (E) ve nucleokapsid (N) proteini. Bazı beta koronavirüslerde hemagglutinin-esterase (HE) da mevcuttur. E proteininin koronavirüs enfeksiyonu için kritik olduğu düşünülmektedir. S yüzey proteini, viral yaşam döngüsünde ve konakçı savunmasında anahtar rol oynamaktadır. S proteini; reseptör bağlanmasından, membran füzyonundan, hemagglutinin aktivitesinden sorumlu olup konakçı nötralizan antikorlarının hedefidir. SARS-CoV-2, S proteini onu SARS-CoV ve MERS-CoV'dan ayıran genetik polimorfizmlere sahiptir (2).

PATOGENEZ

SARS-CoV-2, tip 2 pnömositler, bağırsak epitel hücreleri, nazal goblet salgı hücreleri, koku alma epitel destek hücreleri (olfactory epithelial support cells), kök hücreleri, nazal solunum epiteli, endotel hücreleri, kalp ve böbrek gibi birçok dokuda eksprese edilen anjiotensin

dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörleri ile etkileşime girerek konakçı hücrelerine girmektedir. SARS-CoV-2 endositoz ve endositik olmayan hücre yüzey giriş yollarıyla hücrelere girmektedir. Endositik yol, klorokin ve hidroklorokin gibi ilaçların potansiyel hedefidir (8). Hücresel proteaz TMPRSS2, ayrıca SARS-CoV-2 hücre girişi için önemli görünmektedir (9).

Diğer solunum yolu viral hastalıklarına benzer şekilde, SARS-CoV-2'e bağlı T lenfositlerin tutulumu sonucu derin lenfopeni meydana gelebilmektedir. Ayrıca immün yanıt bağlı lenfopenide bozulma ve lenfosit apoptozu da lenfopenide katkıda bulunmaktadır. Enfeksiyonun ileri aşamalarında, viral replikasyon hızlandığında, epitel-endotel bariyer bütünlüğünün bozulduğu görülmektedir. SARS-CoV-2 epitel hücrelerin yanısıra pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte ederek enflamatuvar yanıt sonucu monosit ve nötrofil birikimine neden olmaktadır. İnterstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar ve ödem, bilgisayarlı tomografik görüntülemelerde buzlu cam opasiteleri olarak görülmektedir. Pulmoner ödem ve alveolar boşlukları dolduran hiyalen membran, erken dönem akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile birlikte görülür. Genel olarak; endotel bariyerin bozulması, alveolar-kapiller oksijen alışverişinde bozulma, oksijen difüzyon kapasitesinin azalması Covid-19'un karakteristik özellikleridir (10).

Şiddetli Covid-19'da kuagülasyon aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelmektedir. Akciğer dokusu ve endotel hücrelerinde oluşan enflamasyon mikrotrombüslerin oluşumu riskini artırmaktadır. Oluşan mikrotrombüsler, kritik hastalarda, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve trombotik arteriyel komplikasyonlar (örn; ekstremité iskemisi, iskemik inme ve miyokard enfarktüsü) gibi trombotik komplikasyonlara neden olmaktadır. Viral enfeksiyona karşı kontrolsüz konak yanıtı, viral sepsis ve çoklu organ disfonksiyonu ile ilişkilidir (11).

İMMÜN YANIT

Doğal immün yanıt

Konakçı doğal bağışıklık sistemi, patojenle ilişkili moleküler kalıpları (pathogen-associated molecular patterns; PAMP) tanımak için "pattern recognition" reseptörlerini (PRR) kullanarak viral enfeksiyonları tespit eder. Şu anda bilinen PRR'ler temel olarak toll benzeri reseptör (TLR), RIG-I-benzeri reseptör (RLR), NOD benzeri reseptör (NLR), C tipi lektin benzeri reseptörler (CLmin) ve sitoplazmada cGAS, IFI16, STING, DAI ve benzeri gibi serbest molekül reseptörlerini içermektedir (12).

Doğal immün yanıt hücreleri (natural killer hücreler, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller), tip I interferon ve sitokinleri salgılamaktadır. İnterferonlar virüs replikasyonuna müdahale edip, ateş, kas ağrıları gibi enfeksiyonun erken belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (13). Daha zayıf bir doğal immün yanıt (örneğin yaşlılarda veya altta yatan sağlık sorunları olan hastalarda), edinilmiş immün yanıtın gecikmiş uyarılmasına neden olabilmektedir.

Edinilmiş immün yanıt

Enfeksiyona spesifik yanıtıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ardından özgül antikorlar ve hücre aracılı yanıtlar indüklenmektedir. Enfeksiyondan 6- 8 gün sonra başlayıp, T hücreleri (hücre sel yanıt) ve B hücrelerinden (antikor yanıtı) oluşmaktadır. Bu yanıtlardan bazılarının koruyucu olduğunu gösteren kanıtlar mevcut ama kesin olarak kanıtlanmamıştır. Tüm enfekte hastalarda koruyucu bir bağışıklığın oluşup oluşmadığı ve bağışıklığın süresi bilinmemektedir (13).

1. Humoral immün yanıt

SARS-CoV 2 enfeksiyonu sonrası hastaların çoğu viral S proteininin reseptör bağlama alanına karşı nötralize edici aktiviteye sahip saptanabilir serum antikorları geliştirmektedir (14). Araştırmalara göre ortanca serokonversiyon zamanı hastalık başlangıcından itibaren IgM için 12 gün, IgG için ise 14 gün olarak saptanmıştır. Serokonversiyon 11.günde %50'ye, 39.günde %100'e ulaşmaktadır (15).

Antikor yanıtı ile hastalığın ciddiyeti arasında direkt ilişki olduğu düşünülmektedir. Hafif hastalık seyri olan hastalarda saptanabilir nötralizan antikor oluşmayabilir. Ayrıca oluşan antikorların aktivitesinin ne kadar sürdüğüne dair net bilgi olmasa da enfeksiyondan aylar sonra azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16,17).

2. Hücre aracılı immün yanıt

Araştırmalar, Covid-19'dan iyileşen hastalarda ve araştırma amaçlı SARS-CoV-2 aşısı almış kişilerde SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtını göstermektedir. CD4 T hücrelerinin bazıları, soğuk algınlığı koronavirüsleri antijenleriyle çapraz reaksiyon gösterdiği düşünülmektedir (18).

Ciddi seyirli Covid-19 hastalığı, SARS-CoV-2'nin viral kontrolünde azalma, oluşmamış veya gecikmiş, tip I interferon yanıtı ile ilişkili bulunmuştur.

Covid-19'a karşı bağışıklık tepkisi hakkında şu ana kadar bilinenler:

- İyileşen Covid-19 hastalarının çoğunun kanında saptanabilir düzeyde SARS-CoV-2 antikoru mevcuttur.

- Covid-19 hastalarının çoğu, semptomlar başladıktan yaklaşık 1-3 hafta sonra antikor geliştirmektedir ki, birçok hastanın iyileşmeye başladığı zamandır.

- Daha şiddetli hastalığı olanlar, daha yüksek seviyelerde nötralize edici antikorlara sahip oldukları görülmektedir.

- Hafif veya asemptomatik Covid-19 hastalarını, düşük seviyelerde nötralize edici antikorlara (hatta tespit edilemeyen seviyelere) sahiptir. Bu hastalarda, doğal immün yanıt ve T hücre tepkisi virüsü temizlediği düşünülmektedir.

- Son çalışmalar, nötralize edici antikorların 3 ay sonra kaybolabileceğini göstermektedir.

Covid-19 için, antikorların koruyucu olup olmadığı, hangi antikor seviyelerinin koruyucu olduğu veya korumanın ne kadar süreceği konusunda yeterli veriye sahip değiliz (13).

EPİDEMİYOLOJİ

Küresel olarak, 45 milyondan fazla doğrulanmış Covid-19 vakası bildirilmiştir (Kasım 2020). Wuhan'da 2019'un sonunda ilk vaka raporlandıktan bu yana, Antarktika hariç tüm kıtalardan vakalar bildirilmiştir. Ülkemizdeki ilk olgu 10 Mart 2020 tarihinde saptanmış, hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir.

Akut vakaların sadece bir kısmı teşhis ve rapor edilebildiği için bildirilen vaka sayıları, Covid-19'un genel yükünü olduğundan daha az göstermektedir. Seroprevalans araştırmaları SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vaka insidansının yaklaşık 10 katı olduğunu göstermektedir (19).

Bulaş yolları ile ilgili; Wuhan'daki epidemiyolojik araştırmalar salgının başlangıcında, hastalığın canlı hayvan pazarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Salgın ilerledikçe kişiden kişiye yayılma, bulaşmanın ana yolu haline gelmiştir. Bulaş, esas olarak solunum damlacıklarıyla yakın mesafeden (<2 metre) temas yoluyla meydana gelmektedir. Enfekte kişide öksürük, hapşırma veya konuşma sırasında solunum salgılarıyla salınan virüs, bulunduğu veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas ettiğinde bulaş gerçekleşmektedir. Ayrıca, enfekte damlacıklarla kontamine olmuş yüzeylere dokunarak ellerin, gözler, burun veya ağıza temasıyla bulaş oluşmaktadır. Ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir (20). SARS-CoV-2, havada asılı kalan damlacıklardan daha küçük parçacıklar ile daha uzun mesafelere de iletilebilmektedir (airborne; hava yolu ile bulaş) ancak bu bulaş yolunun pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu tartışmalıdır. Bu bulaş yolu öncelikle kapalı ve iyi havalandırılmayan mekanlarda etkili olduğu

düşünülmektedir (21,22). Dolayısıyla, hasta üzerinde aerosol oluşturacak işlemler yapıldığında hava yolu bulaş önlemlerinin alınması önerilmektedir (23). SARS-CoV-2, dışkı, kan, göz yaşı ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bulaştaki rolleri belli değildir (24).

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bireylerin bulaştırıcılık süresi tam olarak bilinmemektedir. Bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden 2-3 gün önce başlayıp, hastalığın erken dönemlerinde en yüksek seviyeye ulaştığı, daha sonra azaldığı tespit edilmiştir. İmmünyetmezliği olmayan hastalarda ciddi enfeksiyon yoksa bulaştırma olasılığının hastalıktan 7- 10 gün sonra düşük olduğu gösterilmiş olup, ciddi ve kritik hastalığı olanlarda bu süre uzamaktadır (25,26).

Viral RNA atılımının süresi ise değişken olup yaş ve hastalığın ciddiyeti ile artış gösterebilmektedir. Yapılan araştırmalara göre viral RNA'nın solunum sekresyonlarında tespit edilme süresi semptomların başlangıcından itibaren ortalama 18 gündür. Bu süre bazı hastalarda ayları bulabilmektedir (27). Saptanabilir viral RNA, mutlaka bulaşıcı virüsün varlığını göstermemekte ve bulaşıcılık olasılığının olmadığı bir viral RNA eşik değerinin olduğu düşünülmektedir. Örnek olarak, hafif Covid-19'u olan dokuz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, viral RNA seviyesi $<10^6$ kopya / mL olduğunda solunum örneklerinden enfeksiyöz (bulaşıcı virüs) tespit edilememiştir (14). Solunum yolu örneklerinde enfeksiyöz virüs, yalnızca yüksek viral RNA konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Yüksek viral yükün varlığında daha az RT-PCR döngü sayısı yani cycle threshold (Ct) gerekmektedir ve viral yük ile Ct ters orantılıdır. Alınan solunum örneğinin viral kültür pozitifliği için döngü eşiği (Ct) <24 ile ≤ 32 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre (CDC) klinik iyileşmeden 3 gün sonra viral RNA solunum yollarında hala tespit edilse de RNA konsantrasyonları genellikle replikasyona yetkin virüsün izole edilebileceği seviyelerin altındadır. Enfeksiyöz virüsün hastalık başlangıcından 10 gün sonra üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi, şiddetli enfeksiyonu olmayan ve semptomları düzelen hastalarda nadirdir (28).

Reenfeksiyon ile ilgili sporadik raporlar mevcuttur. Bunun dışında semptomları düzelip, RNA negatifleştikten sonra tekrar viral RNA pozitifliği saptanan hastaların solunum sekresyonlarında enfeksiyöz virüse rastlanmamış, bu tür hastalardan bulaşma belgelenmemiştir (29).

SARS-CoV-2'nin asemptomatik kişilerden bulaşması (daha sonra semptom geliştirenler ve dolayısıyla presemptomatik kabul edilenler dahil) iyi belgelenmiştir. Üst solunum yolundaki viral RNA seviyeleri ve pozitiflik süresi asemptomatik hastalarda semptomatik hastalarinkine benzer bulunmuştur. Asemptomatik enfeksiyonun semptomatik

enfeksiyonla kıyasla daha düşük bir sekonder atak oranıyla ilişkili olduğu tahmin etmektedir. Örnek olarak, büyük bir SARS-CoV-2 salgını yaşayan bir yolcu gemisindeki Amerikan yolcularının analizinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyonu olan bir bireyle aynı kabini paylaşanların %63'ünde, semptomatik bir bireyle aynı kabini paylaşanların %81'inde ve kabin arkadaşı olmayanların %18'inde saptanmıştır (30).

Covid-19'lu bir kişiyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı, süresi ve kapalı ortamlarda uzun süreli temasla artmaktadır. Ev içi ikincil enfeksiyon oranı ortalama %17 (%4-36) tahmin edilmektedir. Ev içinde eşler ve özellikli teması olan kişiler arasında sekonder enfeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur (31). Hastaneler ve bakım evleri gibi sağlık hizmeti verilen merkezlerde uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılmadığı zaman da bulaş riski yüksek saptanmıştır (32). Bulaş riskinin yüksek olduğu diğer ortamlara; öğrenci yurtları, yolcu gemileri, evsiz barınakları, hapishaneler ve toplu etkinlikler örnek olarak gösterilebilir. Yolculuklarda (tren, otobüs veya uçak) ikincil enfeksiyon riski indeks hastaya bitişik koltuklarda ve aynı sırada oturanlarda, önde veya arkada oturanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bulaş riskinin ayrıca seyahat süresiyle de paralel olarak arttığı gösterilmiştir (33). Daha dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin, enfeksiyonlu birini yanından geçmek, daha önce enfekte kişinin temas ettiği eşyalarla temas) tam olarak bilinmemektedir. Kontamine yüzeylerde virüs yükünün yüksek olduğu durumlarda (hastanın odasındaki eşyalar veya hastane ortamı) bu yüzeylerle temas sonrası ellerin ağız, göz ve burunla teması enfeksiyon bulaşma neden olabilmektedir (34). SARS-CoV-2'nin yüzeylerde kalıcılık süresi bilinmemektedir. Oda sıcaklığında plastik bir yüzey üzerinde kurutulan virüslerin hayatta kalmasını değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV (SARS-CoV-2 ile ilişkili bir virüs) içeren bir örnekte, 6. günde enfektif virüs saptanmıştır (35). Çeşitli dezenfektanların (%62-71 etanol dahil) SARS-COV 2'e yakın koronavirüsleri bir dakika içinde inaktive ettiği gösterilmiştir. Deneysel olarak simüle güneş ışığı 15-20 dakikada, daha yüksek düzeyde ultraviyole-B ışını (UVB) daha kısa sürede virüsü inaktive ettiği gösterilmiştir. Ortamın sıcaklığı, nemi ve virüs yükü virüsün ortamdaki kalıcılığını etkileyen etkenler olduğu düşünülmektedir. Bu veriler, evde ve sağlık hizmetleri ortamında çevresel dezenfeksiyonun önemini vurgulamaktadır (36).

Covid-19 bulaşında çocukların rolü net değildir. Çocuklarda nazofaringeal sekresyonlarla SARS-COV 2 virüsünü yetişkinlere benzer veya daha yüksek viral yük ile bulaştırdıkları gösterilmiştir. Küçük çocuklar virüsü daha nadir bulaştırırken büyük çocuklar ve ergenler virüsü daha etkili bir şekilde bulaştırmaktadır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konakçıdan insanlara bulaştığı düşünülüyor, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski konusu belirsizliğini korumaktadır. Araştırmalarda; gelincik ve kedilerin deneysel SARS-CoV-2 enfeksiyonuna köpeklere kıyasla daha duyarlı oldukları görülmüştür. Domuzlar ve kümes hayvanları enfeksiyona duyarlı değildir. Vizon, SARS-CoV-2'ye karşı oldukça duyarlı görünmektedir; Hollanda'da vizon çiftliklerinde salgınlar rapor edilmiş ve insana bulaş şüphesi olan vakalar bildirilmiştir (37,38).

CDC, pandemi süresince evcil hayvanların diğer hayvanlardan veya ev dışındaki insanlardan uzak tutulmasını ve Covid-19'u doğrulanmış veya şüphelenilen kişilerin, karantina süresince evde yaşayan evcil hayvanlarla da yakın temastan kaçınmalarını önermektedir. Evcil hayvanlardan insana SARS-CoV-2 bulaşı rapor edilmemiştir (39).

KLİNİK BULGULAR

Covid-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gündür, çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra meydana gelmektedir (40). Pnömoni, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisi olup, ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs görüntüleme iki taraflı infiltrasyonlarla karakterizedir (41). Bununla birlikte, üst solunum yolu semptomları, miyalji, ishal, koku veya tat bozuklukları gibi diğer semptomlar da yaygındır. Özellikle koku ve tat bozukluğu, Covid-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygındır.

Covid-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek belirti olmasa da başlangıç semptomlarından yaklaşık bir hafta sonra dispne gelişimi, Covid-19'u düşündürmelidir. CDC'e bildirilen 370.000'den fazla doğrulanmış Covid-19 vakalarında, gösterilen en yaygın semptomlar: (42).

- Öksürük %50
- Ateş (sübjektif veya $>38^{\circ}\text{C}$) %43
- Miyalji %36
- Baş ağrısı %34
- Dispne %29
- Boğaz ağrısı %20
- İshal %19
- Bulantı/kusma %12
- Koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve rinore $<10\%$

Bazı çalışmalarda, koku ve tat bozuklukları daha sık rapor edilmiştir (43)

Covid-19 ile ilişkili subjektif koku ve tat bozukluklarının çoğu kalıcı görünmemektedir; İtalya'da Covid-19 olan 202 hastayı kapsayan bir takip anketinde, koku veya tat değişikliklerini fark edenlerin %89'u dört hafta içinde iyileşme bildirmiştir (44).

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif, şiddetli ve kritik hastalık şeklinde değişmektedir. Hafif hastalıkta pnömoni ya yoktur yada hafiftir, şiddetli hastalıkta dispne, hipoksi veya 24-48 saat içinde görüntülemeye > %50 akciğer tutulumu, kritik hastalıkta ise solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu görülmektedir. Başlangıçta şiddetli semptomları olmayan hastalarda bir hafta içinde şiddetli klinik seyir gelişebilmektedir.(45).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün Covid-19 Rehberi'nde, hastalık klinik olarak; komplike olmamış hastalık, pnömoni ve ağır pnömoni şeklinde sınıflandırılmıştır.

DSÖ'e göre, iyileşme süresi hafif enfeksiyonlar için yaklaşık iki hafta ve şiddetli hastalık için üç ila altı hafta gibi görünmektedir. Hastanın yaşı ve altta yatan hastalıkları da iyileşme süresini etkilemektedir. En sık görülen kalıcı semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısıdır. Hafıza ve konsantrasyon sorunları da görülmüştür. İmmünsupresif hastalarda uzun süren ateş ve pnömoni tablosu rapor edilmiştir (46).

LABORATUAR BULGULAR

En sık görülen laboratuvar bulguları; lenfopeni, transaminazlar, laktat dehidrojenaz ve enflamatuvar markerlerin (örn; C-reaktif protein, sedimentasyon hızı) yüksekliği ve kuagülasyon testlerinde anormalliktir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda prokalsitonin yüksekliği görülebilir. Yüksek D-dimer seviyesi ve şiddetli lenfopeni, kritik ve ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (32,47) (Tablo 1).

Tablo1: Şiddetli Covid-19 İle İlişkili Laboratuvar Özellikler

| Anormal bulgular | Eşik değeri |
|---------------------------------|---|
| D-dimer artışı | >1000 ng/mL (normal: <500 ng/mL) |
| CRP artışı | >100 mg/L (normal: <8.0 mg/L) |
| LDH artışı | >245 units/L (normal: 110-210 unit/L) |
| Troponin artışı | Normal üst değerinin >×2 (normal: kadın için; 0-9 ng/L; erkek için; 0-14 ng/L) |
| Ferritin artışı | >500 mcg/L (normal: kadın için; 10-200 mcg/L; erkek için; 30-300 mcg/L) |
| CPK artışı | Normal üst değerinin >×2 (normal: 40-150 unit/L) |
| Mutlak lenfosit sayısında düşüş | <800/microL (normal: ≥21 yaş: 1800-7700/microL) |

Kaynak: 2020 UpToDate, Graphic 127820 Version 2.0

RADYOLOJİK BULGULAR

Akciğer grafisi bulguları hastalığın başlangıcında ve hafif hastalıkta normal olabilir. En sık görülen bulgular; iki taraflı, periferik yerleşimli, alt zonda daha fazla olmak üzere konsolidasyon veya buzlu cam opasiteleridir. Akciğer tutulumu genelde hastalığın seyriyle artarak 10. günden sonra pik yapmaktadır. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), toraks BT'yi rutin tarama veya tanı amaçlı değil, hastaneye yatışı gereken hastalarda önermektedir (48). T.C.Sağlık Bakanlığı covid-19 rehberinde covid-19 toraks BT bulguları; tipik, belirsiz, atipik ve negatif olarak gruplandırılmıştır (49). En sık görülen tomografi bulguları sırayla buzlu cam opasiteleri (%83), konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri (%58),

plevral kalınlaşmalar (%52), interlobüler septal kalınlaşmalar (%48), hava bronkogramları (%46) şeklindedir (50). Radyolojik bulguların düzelmesi, ateş ve hipoksi iyileşmesinden sonra meydana gelmektedir (51).

ŞİDDETLİ HASTALIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu her yaşta görülse de daha çok orta ve ileri yaştaki insanları etkilemekte ve ileri yaştaki hastalarda ciddi seyir ihtimali ve mortalite oranı daha yüksektir (45,52). Kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık), kronik böbrek hastalığı, obezite ve sigara içiciliği ciddi covid-19 ve mortalite ile en çok ilişkilendirilen komorbiditeler ve risk faktörleridir (53). Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yaklaşık 300.000 doğrulanmış Covid-19 vakasının analizinde, komorbidite bildirilen hastalar arasında ölüm oranı 12 kat daha yüksek bulunmuştur (42).

Araştırmalara göre bazı demografik özellikler de daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir bunlar arasında; erkek cinsiyet, siyah ve güney Asyalı gibi ırklar öne çıkmaktadır.

KOMPLİKASYONLAR

- Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şiddetli hastalığın başlıca komplikasyonudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda, hastanede yatan hastaların %12- 24'ünde raporlanmıştır (54).

- Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar; aritmiler, akut kalp hasarı ve şok şeklinde görülebilmektedir.

- Tromboembolik komplikasyonlar; pulmoner emboli ve akut inme, risk faktörü olmayan 50 yaşın altındaki hastalarda da görülebilmektedir.

- Şiddetli covid-19 seyri olan bazı hastalarda, aşırı enflamatuvar yanıtı gösteren sürekli ateş, yüksek enflamatuvar belirteçler (örn; D-dimer ve ferritin) ve proenflamatuvar sitokinlerin yüksekliği meydana gelmektedir. Bu anormal laboratuvar bulguları kritik ve ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (55).

- Guillain-Barré sendromu semptom başlangıcından 5-10 gün sonra görülmüştür.

- Multisistem enflamatuvar sendrom; Covid-19'lu çocuklarda Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklerle raporlanmıştır.

- Sekonder enfeksiyonlar; covid-19 sırasında yaygın komplikasyonlardan değildir. Veriler çoğu Çin'den olmak üzere sekonder enfeksiyonların sıklığı %8 civarında rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar genelde solunum yolu enfeksiyonları ve bakteremi şeklinde görülmektedir (56). Sıklığı belli olmamakla birlikte, immün sistemi normal olup covid-

19 ARDS tablosu gelişen hastalarda olası pulmoner invaziv Aspergillozis rapor edilmiştir. Bu tanı yüksek serum veya bronkoalveolar lavaj (BAL) galaktomannan seviyelerine, BAL kültürlerinde *Aspergillus.spp* üremesi veya başka bir neden olmaksızın kaviter infiltrasyon varlığına dayanmaktadır.

TEDAVİ

Covid-19'un klinik özelliklerini bakteriyel pnömoniden ayırt etmek zor olabileceğinden, tanısı kesin olmayan hastalarda toplum kökenli pnömoni için ampirik tedavi verilmesi önerilmektedir. Klinik şüphe durumunda (örneğin, akciğer grafisinde yeni konsolidasyon alanları ve ateşsiz dönem sonrası ateşin tekrar yükselmesi) bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi önerilmektedir. Covid-19'da yüksek prokalsitonin, özellikle hastalık seyrinin geç döneminde tanımlanmıştır ve mutlaka bakteriyel enfeksiyonu göstermemektedir(40)

Deksametazon ve steroidler; high-flow oksijen takviyesi veya non invaziv ve invaziv ventilatör desteği alan veya Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyon (ECMO) yapılan Covid-19 hastaları için önerilmektedir (57,58). Önerilen deksametazon dozu 6 mg/gün (veya eşdeğer dozlarda başka steroidler) 10 gün veya hasta taburcu olana kadar (hangisi daha kısa ise) olmaktadır, aynı öneri T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Rehberinde de mevcuttur (Antisitokin-Antiinflatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 7 Kasım 2020).

- Remdesivir de hastanede yatan şiddetli covid-19 hastaları için önerilmektedir. Bu ilaç, in vitro koşullarda şiddetli SARS-CoV-2'e karşı aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analogudur (59). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın, hastanede yatan ≥ 12 yaşındaki çocuklar ve Covid-19 olan yetişkinler için remdesivir'i onaylamıştır. Bu ilaç 200 mg intravenöz (iv) ilk gün verilip hastalığın şiddetine göre 100 mg/gün total 5-10 güne kadar devam edilir. Remdesivir, potansiyel ilaç etkileşimleri nedeniyle hidrosiklorokin veya klorokin ile birlikte kullanılmamalıdır. Bugüne kadar yapılan araştırmalara göre bu ilacın sadece düşük oksijen akım ihtiyacı olan hastalarda mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (60).

- Hidrosiklorokin veya klorokin kullanımının net bir yarar olmayıp potansiyel toksisitesinden dolayı hastanede yatan hastalarda önerilmemektedir. Haziran 2020'de FDA, şiddetli Covid-19 hastalarında bu ajanlar için acil kullanım yetkisini iptal etmiştir (61)

- Favipiravir; bir RNA polimeraz inhibitörüdür ve verilerin sınırlı olması ile birlikte SARS-CoV-2 RNA klirensini hızlandırabildiği gösterilmiştir. T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Rehberinde de ayaktan ve hastaneye yatışı olan Covid-19 hastalarının tedavisinde önerilmektedir (62).

- İnterferonlar, bağışıklık yanıtı üzerinde düzenleyici etkisi olup, antiviral etkileri mevcuttur. Özellikle interferon β 'nın, in vitro olarak SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (63).

- Bazı Covid-19 hastalarında sitokin salınım sendromuna benzeyen bir klinik oluşması ve şiddetli hastalık ile bir dizi proenflamatuar belirteç arasındaki ilişki nedeniyle, şiddetli Covid-19'da enflamatuar kaskadın kesilmesi tedavide önerilmektedir. Bu amaçla IL-6, IL-1 ve diğer sitokin, kinaz, bradikinin, kompleman inhibitörleri ve rekombinant koloni stimüle edici faktörler denenmektedir (55,64,65).

- Azitromisin tek başına veya hidrosiklorokin ile birlikte klinik yararı gösterilmemiş, ayrıca birlikte kullanımlarında QT uzaması görülmektedir (66).

- Lopinavir-ritonavir; SARS-CoV'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olmasına rağmen, yüksek oranda proteine bağlandığı ve EC50'ye yakın plazma seviyelerine ulaşmadığı için hastaneye yatırılan hastaların tedavisinde önerilmemektedir. Ayaktan takip edilen hastalarda ise etkinliği kanıtlanmamıştır (67).

- Nekahet plazma tedavisi; Covid-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen nekahet dönemi plazması, hastanede yatan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde potansiyel bir seçenektir. Nekahet plazmasında nötralize edici antikorlar ana aktif bileşen olup, plazmadaki diğer bağışıklık araçları da katkıda bulunmaktadır. Hastalığın erken döneminde uygulandığı zaman özellikle antikor üretimi defekti olan hastalarda etkili olduğu düşünülmektedir. FDA, Covid-19 ile hastanede yatan hastalarda nekahet plazma tedavisi için acil kullanım izni vermiştir. Yalnız, etkinliği ile ilgili net bilgi mevcut değildir (68)

- Monoklonal antikorlar; SARS-CoV-2 spike proteinini (S) hedef alarak virüsün hücreye girişini önleyen monoklonal antikorların deneme ve araştırmaları devam etmektedir.

9 Kasım 2020 tarihinde FDA tarafından, hafif-orta şiddetli, hastaneye yatış gereksinimi olmayan yetişkin ve pediatrik (>12 yaş) hastalarda Covid-19 tedavisinde bir monoklonal antikor olan bamlanivimab için acil kullanım izni yayınlanmıştır.

- IL-6 yolağı inhibitörleri; D-dimer, ferritin gibi yüksek enflamatuar belirteçler ve yüksek proinflamatuar sitokinler (IL-6 dahil), kritik ve ölümcül Covid-19 ile ilişkili bulunmuştur. Enflamatuar yolun bloke edilmesinin, hastalığı önleyeceği düşünülmektedir. Bunların arasında IL-6 reseptör blokerleri tocilizumab ve sarilumab ve direkt IL-6 inhibitörü siltuximab bulunmaktadır (69).

Covid-19'un tedavisine en uygun yaklaşım belirsizdir. Araştırma verileri, deksametazonun mortalite üzerindeki etkisini ve remdesivirin olası klinik faydasını gösterdiği için bu tedaviler önerilmektedir. Diğer tedavilerin etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır. Hastalığın patogenezi göz önünde bulundurarak, virüsü hedefleyen tedavilerin (örn, antiviraller, pasif

başıklık, interferonlar) enfeksiyon seyrine erken dönemde etki etme olasılığı daha yüksekken, immün yanıtı modüle eden yaklaşımlar, hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha fazla etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhou, P., Yang, X., Wang, X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS.ET AL. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678.
4. Sönmezer MÇ, İnkaya AÇ. COVID-19: Viroloji, patogenezi, klinik özellikler ve tedavi. *Apraş Bilgen Ş*, editör. COVID-19 Pandemisi ve Romatolojik Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Lam, T.TY., Jia, N., Zhang, YW. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 583, 282–285 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.
8. Liu, J., Cao, R., Xu, M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6, 16 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-280.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191: 145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.

12. li G, Fan Y, lai Y, Han T, li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *journal of Medical Virology*. 2020;92(4):424-32.
13. What we know about the COVID-19 immune response, THE LATEST ON COVID-19 IMMUNITY & THE CURRENT GLOBAL SITUATION. EPI-WIN COVID Update 34-06 August 2020-Immunity-2nd update for web.pptx.
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465 – 469 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
15. Zhao j, Yuan Q, Wang H, liu W, liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28:ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
16. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2020.06.03.20121525; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20121525>.
17. Wang K, Long QX, Deng HJ, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2020. ciaa1143, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1143>
18. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181:1489-1501.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Accessed on July 06, 2020).
20. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2020: M20-5008. doi: 10.7326/M20-5008.
21. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (Accessed on July 10, 2020).
22. Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis* 2020 Apr 16. *J Infect Dis*. 2020; jiaa189. doi:10.1093/infdis/jiaa189.
23. Wong SCY, Kwong RT, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward

- setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105:119-127. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036.
24. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed on March 04, 2020).
25. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672 –675 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (Accessed on July 24, 2020).
27. Fontana L, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding Viral Shedding of SARS-CoV-2: Review of Current Literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; :1-35. doi:10.1017/ice.2020.1273.
28. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2701-2704. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2611.203219>.
29. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and analysis of re-positive cases <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Accessed on May 19, 2020).
30. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. COVID-19 in Americans aboard the Diamond Princess cruise ship. *Clin Infect Dis* 2020 Aug 12: ciaa1180. doi: 10.1093/cid/ciaa1180.
31. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: A rapid review. *Clin Infect Dis* 2020. Oct 12: ciaa1558. doi: 10.1093/cid/ciaa1558.
32. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
33. Hu M, Lin H, Wang J, et al. The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study. *Clin Infect Dis* 2020. ciaa1057, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1057>.
34. Yung CF, Kam KQ, Wong MSY, et al. Environment and Personal Protective Equipment Tests for SARS-CoV-2 in the Isolation Room of an Infant With Infection. *Ann Intern Med* 2020; 173: 240-242. doi:10.7326/M20-0942.

35. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194(1-2):1-6, doi:10.1007/s00430-004-0219-0.
36. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis* 2020; 222 (2):214-222. doi:10.1093/infdis/jiaa274.
37. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368:1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015.
38. European Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality. SARS-CoV-2 infections of mink in the Netherlands. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/reg-com_ahw_20200618_covid_mink_nld.pdf (Accessed on July 24, 2020).
39. CDC, COVID-19 and Animals Updated Aug. 24, 2020
40. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
41. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
42. Myers LC, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759-765.
43. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71:889-890.
44. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146(8):729-732.
45. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239-1242.
46. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis* 2020; 222:1103-1107.
47. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

48. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
49. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Covid-19 genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı, 29 Haziran 2020.
50. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
51. Han X, Cao Y, Jiang N, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis* 2020; 71:723 -731. doi: 10.1093/cid/ciaa271. PMID: 32227091.
52. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
53. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003321.
54. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323:2195 -2198. doi:10.1001/jama.2020.7202.
55. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-1034.
56. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020May 2;ciaa530. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
57. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Accessed on September 22, 2020).
58. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Accessed on September 08, 2020).
59. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in

- vitro. *Cell Res* 2020; 30:269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
60. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395:1569-1578.
 61. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (Accessed on June 16, 2020).
 62. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020. doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007.
 63. Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection. *J Infect Dis* 2020; 222:722-725. doi: 10.1093/infdis/jiaa350.
 64. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e325.
 65. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood* 2020; 135:1912-1915. doi: 10.1182/blood.2020006288.
 66. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493–2502. doi:10.1001/jama.2020.8630.
 67. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
 68. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization for convalescent plasma. August 23, 2020 <https://www.fda.gov/media/141477/download> (Accessed on August 24, 2020).
 69. Hermine O, Mariette X, Tharaux P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.

BÖLÜM II

PANDEMİLERDE GIDA GÜVENLİĞİ RİSKİ: COVID-19 ÖRNEĞİ

Food Safety Risk in Pandemics: Covid-19 Example

Yasin Akkemik¹ & Kemal Kaan Tekinşen²

(Öğr. Gör.) Selçuk Üniversitesi, yasinakkemik@selcuk.edu.tr

 ORCID 0000-0002-9086-0324

(Prof. Dr.) Selçuk Üniversitesi, kktekinsen@selcuk.edu.tr

 ORCID 0000-0003-3287-3925

GİRİŞ

COVID-19 (Corona Virus Disease/Yeni Tıp Koronavirüs Hastalığı) enfeksiyonuna, zarflı ve tek sarmallı RNA yapısına sahip Coronaviridae ailesinin bir üyesi olan SARS-CoV-2 virüsü (Severe Acute Respiratory Syndrome-2/Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2) neden olmaktadır. Coronaviridae ailesinin ayırt edici özelliği, güneş şeklini anımsatan çomak veya taç şeklindeki yüzey çıkıntılarındır¹. SARS-CoV-2'nin virüs partikül büyüklüğü 50-200 nm arasında değişir ve Sivri uç (Spike- S), Zarf (Envelope-E), Zar (Membran-M) ve Nükleokapsid (N) yapısal proteinlerini içerir. E içerisinde RNA yer alır. S, E ve M proteinleri ise viral zarfı oluşturur².

Koronavirüsler çoğunlukla amfibileri, kuşları ve memelileri enfekte ederler. Ayrıca bazı cinslerinin de zoonotik olduğu da bildirilmiştir³. Şimdiye kadar dört koronavirüs cinsi (a, b, g ve d) tanımlanmış ve son yirmi yılda üç yeni b koronavirüs türü (MERS-CoV, SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2) bildirilmiştir. Bu üç yeni koronavirüs türü insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı salgınlara neden olmuştur^{4,5}. SARS ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome/Orta Doğu Solunum Sendromu), SARS-CoV-2'den önemli derecede daha yüksek vaka-ölüm oranlarına sahiptir, ayrıca MERS daha bulaşıcıdır. Bu nedenle insanlar arasında kolayca yayılır. Tablo 1'de 2000 sonrası koronavirüs salgınlарının temel özelliklerinin karşılaştırılması sunulmuştur⁶.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, COVID-19'un insanlar arasında özellikle solunum damlacıkları (nefes alma, hapsırma, öksürme, konuşma) yoluyla veya kontamine nesnelere ve

yüzeylerle temas-oral yolla bulaştığını bildirmektedir^{4,7}. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının epidemiyolojik yayılımındaki en önemli özelliklerinden birisi de semptom olmasa dahi virüsent partikülleri çevreye yayarak kontamine etme kabiliyetidir. Bu durum üç farklı kategoride değerlendirilir; 1)Bulaşma gerçekleşikten sonra semptomların görülmediği (pre-semptomatik) dönem, 2)Enfeksiyon esnasında, fakat herhangi bir semptom görülmediği (asemptomatik) dönem, 3)İyileşme gerçekleşmiş fakat virüsent etkenin dökülmeye devam ettiği (post-semptomatik) dönem³. Yapılan araştırmalar sonucunda COVID-19'un pre-semptomatik dökülme döneminin tipik olarak ilk enfeksiyondan 2-3 gün sonra gerçekleştiği, ardından yaklaşık 4-10/11 gün boyunca asemptomatik dönem ve daha sonra post-semptomatik dönemin (11-14 gün veya bireysel test negatif olana kadar) gerçekleştiği bildirilmiştir⁸.

Tablo 1: Koronavirüs Salgınlarının Karşılaştırması (2000 Yılı Sonrası)

| Hastalık | SARS | MERS | COVID-19 |
|-------------------|---|---|--|
| Virüs türleri | SARS-CoV-1 | MERS-CoV | SARS-CoV-1 |
| Orjin | 2002, Çin'in Guangdong eyaleti | 2012, Suudi Arabistan | 2019, Wuhan, Çin |
| Doğal rezervuar | At nalı yarasası (Rhinolophus affinis) | At nalı yarasası (Rhinolophus affinis) | At nalı yarasası (Rhinolophus affinis) |
| Ara konakçı | Misk kedileri | Tek hörgüçlü develer | Pullu Karıncayıyenler (pangolin) |
| Taşınma | Öksürme, hapsirme, konuşma veya nefes alma yoluyla üretilen damlacıklar | Yakın aile veya sağlık çevrelerinden kişiden kişiye damlacıklar | Öksürme, konuşma, nefes alma ve hapsirme ile üretilen damlacıklar yoluyla son derece bulaşıcı, insandan insana ve yüzeyler üzerinden bulaşma |
| İnkübasyon süresi | Yaklaşık 5 gün | 5.2 gün | 5-6 gün |
| Semptomlar | Öksürük (ilk başta kuru), ateş ve ishal | Ateş, öksürük, nefes darlığı | Ateş, kuru öksürük, yorgunluk, boğaz ağrısı, koku ve tat kaybı |
| Vaka ölüm oranı | %9.6-15 | %34.3 | Dünya ortalaması %3.3, ülke dağılımı %1.7-12.9 (makale hazırlandığı tarih baz alınmıştır) |

Tablo 1'de belirtilen semptomlara ek olarak, ileri derece COVID-19 enfeksiyonlarında ikincil komplikasyonlar olarak nefes alma güçlüğü, göğüs ağrısı veya basıncı, konfüzyon, uyanık kalamama, bulantı, kusma, ishal ve oksijen yoksunluğunun belirtisi olarak mavimsi dudaklar veya yüz yer alabilir. Mortalite, aşırı sitokin üretimine ve şiddetli pnömoniye neden olan yüksek bağışıklık yanıtında şekillenir⁹. Yaşlılık, kronik akciğer hastalığı, astım, kalp rahatsızlıkları, hipertansiyon, diyabet, obezite ve bağışıklık sistemi baskılanmış bir dizi komorbidite ve altta yatan sağlık problemlerinin varlığı hastalığın ciddiyetini arttırmaktadır¹⁰. Çocuklarda ve ergenlerde hastalık, yaşamı tehdit eden ve ciddi sonuçlara yol açabilen multisistem enflamatuar bir sendrom olarak ortaya çıkabilir³.

COVID-19 enfeksiyonu yoksul ve az gelişmiş ülkelerde yetersiz sağlık uygulamaları, kaynak ve bilgi eksikliği nedeniyle daha da tehlikeli hale gelmiştir. Şehir ve kırsal kesimlerde yaşayan yoksul halk, göçmenler, kayıt dışı çalışanlar, çatışma bölgelerinde yaşayanlar ve kronik hastalıkları olan bireylerin özellikle risk altında oldukları bildirilmiştir¹¹. Guan ve Liang'a göre, aşırı ve yetersiz beslenme, hipertansiyon ve diyabet komorbiditeleri olan ve maligniteli hastalarda görülen klinik semptomlar daha da şiddetlidir ve ölümlerle sonuçlanabilir¹². COVID-19'un özellikle kronik veya akut açlık veya yetersiz beslenme yaşayan bireyler (Afrika'da nüfusun yaklaşık% 20'si) için ölümcül olduğu bilgisi, bu durumda olan ülkeler ve bireyler için özel bir önem taşımaktadır¹³.

COVID-19 enfeksiyonunun bulaşmasının önlenmesinde ilk savunma hattı temiz su ile yapılan hijyen ve sanitasyon uygulamalarıdır. Fakat altyapı yetersizliği ve su kıtlığı bulaşmanın hızlı bir şekilde gerçekleşmesi noktasında endişe oluşturmaktadır. Günümüzde dünya genelinde evlerin %40'ında el yıkama lavaboları dahi bulunmamaktadır¹⁴. Ayrıca gecekondu tipi evlerde yaşayan yüksek nüfusa sahip ailelerin varlığı da, bulaşmanın önlenmesinde sürekli olarak dile getirilen sosyal mesafenin korunması ilkesini de hiçe saymaktadır.

Yoksul ülkelerdeki sağlık hizmetlerinin yetersizliği, bu bölgelerde süre gelen malaria, tüberküloz ve HIV-AIDS gibi hastalıkların insidansını arttırmaktadır. Böylece COVID-19 enfeksiyonunun bulaşma olasılığı ve şiddeti de artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda tüberküloz hastalarının %60'ının aynı zamanda HIV pozitif olduğunu göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonunun özellikle bu bireylerde endişe verici boyutlarda tehlike oluşturmaktadır³.

GIDA VE GIDA AMBALAJLARIYLA BULAŞMA

Gıda güvenliği otoriteleri tarafından gıda, gıda ile temas eden malzemeler ve gıda ambalajlarının SARS-CoV-2 ile ilgili gıda güvenliği açısından potansiyel bir risk oluşturup oluşturmadığına dair çeşitli risk değerlendirmeleri yapılmıştır. Salgının başlarında SARS-CoV-2'nin

gıdalarda, gıda ile temas eden malzemelerde ve/veya gıda ambalajlarında canlılığını sürdürmesi hakkında net bir bilgi olmadığı için benzer virüsler (SARS, MERS ve diğer koronavirüsler) hakkında yayınlanmış çalışmalara göre değerlendirmeler yapılmıştır^{15,16}. Bu tarz bir yaklaşımda önemli ölçüde veri eksiklikleri olsa da ihtiyatlı risk tedbirleri oluşturarak önlem almak mümkün olmuştur. Bu doğrultuda oluşturulan geçici rehberler, yapılan çalışmaların da etkisiyle güncellenmektedir.

Araştırmalar sonucunda, SARS-CoV-2'nin bir gıda güvenliği riski olmadığı yönünde fikir birliği vardır⁴. Ayrıca tehlike-risk perspektifinden bakıldığında, SARS-CoV-2 ile kontamine gıdaların veya gıda ambalajlarının COVID-19 enfeksiyonu oluşturma potansiyelinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir¹⁷. Bu nedenlerden dolayı SARS-CoV-2 gıda kaynaklı bir virüs olarak kabul edilmemektedir. Virüsün esas olarak bir solunum yolu virüsü olduğu, bu nedenle solunum yolu ile ve/veya mukozalar ile vücuda girerek enfeksiyon oluşturduğu bildirilmiştir¹⁸.

Fransız Gıda, Çevre ve İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı, gıda güvenliği ve SARS-CoV-2 ile ilgili ilk risk değerlendirmelerinden birini gerçekleştirmiştir¹⁷. Bu değerlendirmede uzman kişilere, insanların virüsü oral yolla almaları durumunda COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma olasılığının olup olmadığı ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Zhang ve arkadaşları, 178 hastadan aldıkları anal sürüntülerde ve kanda SARS-CoV-2'yi tespit etmişlerdir¹⁹. COVID-19 semptomlarından birinin de ishal olduğu düşünüldüğünde, bu tespit virüsün fekal-oral yoldan bulaşma olasılığı konusunda endişe yaratmıştır. Fakat günümüze kadar, virüsün fekal-oral yolla geçişini gösteren herhangi bir rapor ya da çalışma bulunmamaktadır²⁰. Cevaplandırılması gereken en önemli sorulardan birisi, SARS-CoV-2'nin insan midesinden geçerken ne kadar iyi canlı kalabildiğidir. Bilindiği üzere SARS-CoV-2 reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'yi kullanmaktadır⁴. Bu enzim ise bronşiyal epitel hücreleri, mukozal ve bağırsak epitel hücrelerinde bulunur²¹. Ancak, insanların gastrointestinal yoldan enfekte olabilmesi için gerekli SARS-CoV-2 konsantrasyonu, SARS-CoV-2'nin bu epitel hücreleri istila edip sonunda kan dolaşımına girip giremeyeceği ve/veya ishalin ana semptom olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Lamers ve arkadaşları, in vitro çalışmalar sonucunda, insan ince bağırsak organoidlerinde hem SARS-CoV-1 hem de SARS-CoV-2 tarafından oluşturulan enterosit enfeksiyonunu bildirmişlerdir. Ayrıca SARS-CoV-2 replikasyonunun bağırsak epitelinde desteklendiğini belirtmişlerdir²². Bununla birlikte, birçok çalışmada, ishalin nedeninin, hastalığın şiddetli dönemlerinde farklı mekanizmalar yoluyla vücuda virüsün sızması sonucu olduğu ve kontamine gıdanın tüketilmesiyle bulaşan virüsün ise ishale neden olmadığı sonucuna varılmıştır^{3,23}. Gastro-intestinal sistem yoluyla enfeksiyon olasılığının düşük olmasını etkileyen bir başka husus da,

gıdalardaki virüs varlığının muhtemelen düşük konsantrasyonda olması ve aynı zamanda solunum damlacıkları içerisinde taşınan virüsle gıdalardaki virüs karşılaştırıldığında gıda içerisinde bulunan virüsün konakçı hücrelere daha az ulaşılabilir olmasıdır²⁴.

Gıda üretim tesisleri, ülkelerdeki ihtiyaçlara bağlı olarak, farklı düzeylerde Gıda Güvenliği Yönetim Sistemlerini (GGYS) uygulamaktadır. Başarılı bir GGYS'nin geliştirilmesi ve uygulanması ise İyi Hijyen Uygulamaları'ndan (Good Hygiene Practise-GHP) geçmektedir. Bu tür uygulamalar el hijyeni ön plana çıkar ve belirli zamanlarda en az 20 saniye boyunca ellerin su ve sabunla yıkanmasını teşvik eder. Bazı durumlarda ise eller yıkandıktan sonra dezenfekte edilmelidir. Gıda üretiminde çalışan personellerin proses süresince GGYS ve GHP rehberlerini uygulaması ile gıdalara potansiyel mikrobiyal kontaminantların bulaşması (SARS-CoV-2'de dahil) engellenmiş olur³.

GIDALARDA SARS-CoV-2'NİN CANLILIĞI VE İNAKTİVE EDİLMESİ

Termal (örn., ısı) ve termal olmayan (örn., radyasyon ve ultrason) inaktivasyon yöntemleri, çevrede ve gıdalarda bulunan virüsler dahil olmak üzere patojenleri inaktive etmek veya azaltmak için kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir²⁵. Su ve gıdalarda bulunabilen gıda kaynaklı virüslerin (örn., insan norovirüsü, hepatit A ve E virüsleri) inaktivasyonu için farklı termal uygulamalar kullanılmaktadır²⁶. Kuru (örn., sıcak hava fırını veya yakma) ve nemli ısı uygulamaları (örn., buhar, otoklav), virüsleri ve bakterileri etkisiz hale getirmek için kullanılan etkili yöntemlerdendir^{26,27}. Kampf ve arkadaşları 10 farklı çalışmanın analizini yapmış, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV dahil olmak üzere sıvı ortamdaki beş farklı tip koronavirüsün 60°C'de 30 dakika, 65°C'de 15 dakika ve 80°C'de 1 dakika gibi kısa sürelerde en az 4 log azaltılabileceğini bildirmiştir²⁷. Chin ve arkadaşları SAR-SCoV-2'nin, 70°C'de 5 dakika süreyle uygulanan ısı işleminden sonra yaklaşık 7 log azaldığını bildirmiştir²⁸. Ayrıca ANSES, gıdaya yeterli ısı işlem uygulanması konusunu değerlendirmiş ve 63°C'de 4 dakikalık ısı uygulamasının virüsü öldürmek için yeterli olacağı sonucuna varmıştır¹⁷. Birleşik Krallık Gıda Standartları Ajansı tarafından yürütülen niteliksel bir risk değerlendirmesinde, çeşitli belirsizliklere rağmen, gıdaları pişirmek için kullanılan ısıların, bulunması muhtemel herhangi bir virüsü etkisiz hale getirmek için yeterli olabileceğini bildirmiştir¹⁶.

Rabenau ve arkadaşları buzdolabı ısısında (4°C), SARS-CoV-1 için titre kaybı tespit edememiştir²⁹. Benzer bir çalışma Chin ve diğerleri tarafından da yapılmış ve aynı sonuç bulunmuştur²⁸. Çalışmada 14 gün boyunca 4°C'de bekletilen bulaşıcı SARS-CoV-2'de hemen hemen hiç azalma meydana gelmemiştir. Gıdalara uygulanan soğuk ısı

uygulamalarının, virüsler dahil patojen mikroorganizmalar için öldürücü olmaktan ziyade çoğalmalarını inhibe eden bir koruma yöntemi olduğu düşünüldüğünde, SARS-CoV-2'nin donma ısılarında hayatta kalması muhtemeldir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada Fisher ve arkadaşları SARS-CoV-2 inokule edilmiş tavuk, domuz ve somon etlerini 4°C, -20°C ve -80°C'de muhafaza etmiş ve virüsün 3 hafta boyunca canlı kaldığını bildirmişlerdir³⁰. Mullis ve arkadaşları da 4°C'de muhafaza edilen marulda bulunan sığır koronavirüsünün bulaşıcılığını en az 14 gün koruduğunu bildirmiştir³¹. Ayrıca insan koronavirüsünün (Human Coronavirus-299E/HCoV-229E) 4°C'de depolanan marulda 2 gün boyunca canlılığını sürdürdüğü, ancak çilek yüzeyinde canlı kalamadığı (asitlik nedeniyle) bildirilmiştir³².

Oda sıcaklığında farklı pH değerlerinde (pH 3-10) SARS-CoV-2'nin stabil olduğu, ancak alkali pH (>12) veya asidik pH (<3) ortamlar ile ısı, güneş ve UV ışığı varlığında inaktive olduğu bildirilmiştir^{28,33}. Termal olmayan fiziksel dezenfeksiyon yöntemleri arasında ultraviyole (UV) ışık, darbeli ışık, iyonlaştırıcı radyasyon, yüksek basınç, soğuk plazma ve yüksek yoğunluklu ultrason uygulamaları gelmektedir. Ancak bu uygulamalardan bazıları sadece yüzeylerin dezenfeksiyonunda etkilidir⁵.

Soğuk plazma işlemi kimyasal içermemesi ve bu nedenle çevre dostu olması nedeniyle dikkat çeken bir dezenfeksiyon işlemidir. Bu teknoloji, yüksek elektrige maruz bırakıldığında, mikroorganizmaları inaktive etme potansiyeline sahip büyük miktarda elektron, yüklü atom ve nötr atom karışımı üreten farklı inert gazlar kullanır³⁴. Soğuk plazma tekniğinde, gıda ile temas eden yüzeylerin yanı sıra sıvı ve katı gıdaları dezenfekte etmek için soğuk gazlar kullanılır³⁵. Soğuk plazma uygulamasının, çeşitli gıdalar üzerinde veya içinde patojenik virüsleri (örn., insan norovirüs, adenovirüs ve hepatit A virüsü) etkin bir şekilde inaktive edebildiği bildirilmiş olsada³⁴, SARS CoV-2'ye karşı etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

CANSIZ YÜZEYLERDE SARS-CoV-2'NİN CANLILIĞI VE İNAKTİVE EDİLMESİ

Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin, özellikle SARS-CoV-2'nin, kontamine yüzeylere dokunulduktan sonra, eller yıkanmadan ağıza, buruna veya gözlere dokunduğunda bulaşabileceği iyi bilinmektedir^{4,36,37}. Warnes ve arkadaşları, SARS-CoV-2 ile yakından ilgili olan HCoV-229E'nin 5 farklı yüzeyde (teflon, PVC, seramik karolar, cam ve silikon) 5 gün süreyle canlı kalabildiğini bildirmiştir³⁸. Kampf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada metal, cam veya plastik gibi cansız yüzeylerde SARS-CoV-1, MERS, veya HCoV-229E gibi koronavirüslerin 9 güne kadar canlı kalabildikleri bildirilmiştir³⁹. 30°C veya daha yüksek sıcaklıklarda, MERS'in canlı kalma süresi kısılırken,

bulaşıcı gastroenterit virüsünün (TGEV) yüzeylerde kalıcılığı 4°C'de 28 güne kadar uzadığı bildirilmiştir³⁹. Yeni araştırmalar, %40 nemde 21-23°C arasındaki deneysel bir ortamda, SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelikte 72 saat, bakırda 4 saat, kartonda 24 saat kadar canlı kalabileceğini göstermiştir⁷. Pezzotti ve arkadaşları, antibakteriyel etkiye sahip silikon nitrürün (Omurga cerrahisinde implant olarak da kullanılan endüstriyel bir seramik-Si₃N₄) 1 dakikalık uygulanmasından sonra SARS-CoV-2 virüsünün %99'unun inaktive edebileceğini bildirmiştir⁴⁰. Bu nedenle, kişisel koruyucu ekipmanların kumaşına ve diğer materyallere yerleştirilen Si₃N₄ partiküllerinin kullanılması, viral yayılmanın azaltılmasında etkili bir yöntem olabilir.

Chin ve arkadaşları, deneysel bir ortam oluşturarak SARS-CoV-2 virüsünü 22°C'de bekletmiş ve farklı yüzeylerde, farklı sürelerde bulaşıcı virüsün bulunmadığını bildirmişlerdir. Özellikle cam ve banknotlarda 4 gün sonra hiçbir bulaşıcı virüs tespit edilememiştir. Ayrıca 7 gün sonra plastik ve paslanmaz çelikte hiçbir virüsün tespit edilemediği bildirilmiştir²⁸. Ancak, bu tür sonuçların deneysel koşullar altında gerçekleştiği ve virüsün daha gerçekçi koşullardaki potansiyelini yansıtmayabileceği gerçeği de oldukça önemlidir. Bazı kurum ve kuruluşlar, kontamine yüzeyler aracılığıyla SARS-CoV-2'nin bulaşma olasılığını, ana iletim yolu olarak görmemektedir³. McKinsey Company tarafından hazırlanan bir rapor da bu bilgiyi desteklemektedir⁴¹. Rapora göre SARS-CoV-2 kontaminasyonlarının yaklaşık %90'ının pre-semptomatik, semptomatik ve asemptomatik insanlardan gerçekleştiği ve yüzeyler de dahil olmak üzere çevreden %10 oranında kontaminasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu nedenle gıda güvenliği ile ilgili en büyük risk; üretim, perakende ve yemek servisi dahil olmak üzere bir gıda zincirinde kişiden kişiye olan bulaşma şeklidir. Bu durumda uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımının, el hijyenine dikkat etmenin ve sosyal mesafenin korunmasının önemi bir kez anlaşılmaktadır.

GIDA İLE TEMAS EDEN YÜZEYLERİN DEZENFEKTE EDİLMESİ

Gıdayla temas eden yüzeyler denildiğinde akla hazırlık (örn., kesme tahtaları, masalar, mutfak eşyaları vb.), üretim, işleme, paketlenme vb. gıda ile temas eden tüm alanlar gelir. Bu aşamalarda da çoğunlukla paslanmaz çelik, plastik, ahşap, kauçuk, seramik veya cam malzemeler kullanılır^{38,42,43}. Bu yüzeyler, gıdaya ve/veya bu gıdalara dokunan insanlara bulaşabilecek patojen bakteri ve virüslerle kontamine olabilir⁴⁴. Mevcut araştırmalar ışığında, SARS-CoV-2'nin gıda ambalaj malzemesinden gıda ile bulaşmadığı yönünde olmasına rağmen, SARS-CoV-2'nin bulaşma yollarından biri olabileceği düşüncesiyle, gıda ile temas eden yüzeylerin uygun şekilde temizlenmesi ve sterilize edilmesi, kontamine olabilecek

yüzeyle dokunduktan sonra ağıza, buruna veya gözlere dokunulmaması oldukça önemlidir^{16,45}.

WHO'nün yayınladığı kılavuza göre, çevresel yüzeylerin su ve deterjanla iyice temizlenmesinin ve yaygın olarak kullanılan hastane düzeyinde dezenfektanların (örn., sodyum hipoklorit) kullanımının, etkin hijyen ve sanitasyon için yeterli olduğu bildirilmiştir³⁷. Dezenfektanlar, cansız yüzeylerdeki mikroorganizmaların kontrolü ve inaktivasyonunda çok önemlidir^{46,47,48}. Ancak kullanıldıkları yüzeylerde etkin bir durulama işlemi uygulanmazsa, gıda ile temas eden yüzeylerde zararlı kalıntılar bırakarak kimyasal kontaminasyona neden olabilirler.

UV ışığının kullanımı, özellikle yüzeylerdeki virüsleri, hücre duvarı bulunan ve bulunmayan (mikoplazma) bakterileri ve mantarları inaktive etmek için iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Özellikle, en kısa dalga boyu (100-280 nm) olan UV-C ışığı gıda endüstrisinde kullanılmaktadır²⁵. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, UV-C ışığının 60 dakikalık uygulanması ile SARS-CoV-1'in inaktive edildiği bildirilmiştir^{49,50}.

Yüzeyler, dezenfeksiyon yapılmadan önce deterjan ve/veya sabun ve su ile temizlenmelidir. Gıda endüstrisinde genellikle düşük toksisite ve aşındırıcı olmaması nedeniyle güvenli olduğu düşünülen dezenfektanlar kullanılır. Gıdayla temas eden yüzeylerde kullanılan dezenfektanlar, gıdayla temas etmeyen yüzeylerde kullanılanlardan farklı olmalıdır^{51,52}. Gıda sınıfı sanitizerler belirli bakterileri azaltabilir veya kontrol edebilirken, gıda sınıfı dezenfektanlar bakterileri, virüsleri ve küfleri öldürebilir, ancak kalıntıları gidermek için suyla durulamak oldukça önemlidir⁵¹.

Tablo 2: Koronavirüslerin İnaktivasyon Metodları ve Etkileri

| İnaktivasyon | Sıcaklık/konsantrasyon | Uygulama süresi | Virüs titresinde azalma | Kaynak |
|---------------------|------------------------|-----------------|-------------------------------|--------|
| Sıcak su | >75°C | 45sn-5dk | Uygulanamaz** | 52 |
| Ethanol | %60-71 | 1dk | Uygulanamaz* | 53 |
| Sodyum hipoklorit | %0.05-0.1 | 5dk | >3log ₁₀ ** | 52 |
| Hidrojen peroksit | %0.5 | 1dk | >4log ₁₀ *** | 46 |
| Benzalkonium klorit | %0.04 | 1dk | <3log ₁₀ *** | 46 |
| İyodofor deterjan | %0.5-10 | 1 dk kadar | 3log ₁₀ ***a kadar | 51 |

*SARS-CoV-1, **SARS-CoV-2, ***Genel Koronavirüsler

SARS-CoV-2'nin biyolojisi tam olarak çözülememiş olsa da, koronavirüs zarflı virüsler ailesine aittir. Buda onları deterjanlara ve çeşitli diğer mikrop öldürücülere¹⁵ karşı mantarlardan, bitkisel bakterilerden ve mayalardan daha duyarlı hale getirir⁵⁴. Çevresel yüzeylerde yapılan çalışmalarda %0.1'lik sodyum hipoklorit, %0.5'lik hidrojen peroksit ve %62-71'lik etanolün, oda sıcaklığında 1 dakikalık uygulamalarının, yüzeylerdeki koronavirüs varlığını önemli ölçüde azaltabileceği bildirilmiştir⁴⁶ (Tablo 2). SARS-CoV-2'de de benzer etkiler görülmüştür³⁷. Temiz suyun en az 77°C sıcaklıkta ve en az 45 saniye süreyle kullanımı da SARS-CoV-2'nin inaktive edilmesinde etkili olabilir. SARS-CoV-2, diğer virüsler gibi gıdalarda çoğalamaz. Bu nedenle, virüsün bir gıdanın yüzeyinde bulunması halinde bulaşıcı virionların sayılarının zamanla azalması beklenir⁴². Ortam havasının dezenfeksiyonu gıda üretim alanlarında düşünülebilir ve bu amaçla filtreler ve/veya UV ışığı gibi hava temizleyici uygulamalar yapılabilir⁵⁵.

SONUÇ

COVID-19 salgını, SARS-CoV-2 adlı viral etkenin insanları enfekte etmesi sonucu oluşan bir enfeksiyondur. Mevcut çalışmalar SARS-CoV-2'nin gıda kaynaklı hastalığa neden olmadığını belirtse de, virüsün küresel gıda tedarik zincirinde büyük aksamalara neden olması, gıda güvenliği, güvencesi ve sürdürülebilirliği üzerine olan potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle endişe ile takip edilmektedir. Etkenin insandan insana bulaşmasının solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği ve daha az olarak ise kıyafetler, mutfak eşyaları vb. etkeni taşıyabilecek malzemelerle gerçekleştiği bildirilmiştir. Fakat enfekte olan kişilerin gıda zincirinde yer alması durumunda, gıda ve gıda ile temas eden malzeme ve ambalajların kontaminasyonu gerçekleşebilir. Bu durum gıda ve gıda ambalajları yoluyla bulaşma olasılığı ve virüsün gıda güvenliği açısından risk teşkil edip etmediği konusundaki endişeleri arttırmıştır. Termal ve termal olmayan ısı işlemlerle bu durumun önüne geçmek mümkündür. Ayrıca el hijyenine, kişisel hijyene ve sosyal mesafe kuralına uymak da enfeksiyon yayılımını azaltmak ve/veya durdurmak için oldukça önemlidir. Bununla beraber çalışanlara GGYS ve GHP uygulamaları esasında sürekli eğitimler verilerek bilinç düzeyinin artırılması gerekir.

Özetle bu pandemi sürecinde gıda güvenliği, güvencesi ve sürdürülebilirliği gibi konularla birlikte, çiftlikten çatala gıda sektöründe çalışan sağlığının korunması da ön plana çıkmıştır. Tek Sağlık (Birçok disiplinden uzman ekiplerin oluşturulması) gibi yeni sistemlerin entegrasyonu, günümüzdeki ve gelecekte olabilecek olan salgınların kontrolünde oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Aranson JK. Coronaviruses - a general introduction - The Centre for Evidence-Based Medicine. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford. Published March 25, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/coronaviruses-a-general-introduction/>
2. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
3. Anelich LECM, Lues R, Farber JM, Parreira VR. SARS-CoV-2 and Risk to Food Safety. *Front Nutr.* 2020;7(November):1-8. doi:10.3389/fnut.2020.580551
4. Akkemik Y, Güner Ahmet. COVID-19 Salgını Bir Gıda Güvenliği Tehlikesi Midir? *J Turkish Stud.* 2020;15(4). doi:10.7827/TurkishStudies.44409
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
6. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020;49(3):717-726. doi:10.1093/ije/dyaa033
7. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
8. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004
11. FAO (Food and Agriculture Organization). *Impact of COVID-19 on Food Security and Nutrition (FSN) by the High-Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition (HLPE).*; 2020. Accessed

November 23, 2020. www.fao.org/cfs/cfs-hlpe

12. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. doi:10.1183/13993003.00547-2020
13. WFP (World Food Programme). Risk of hunger pandemic as coronavirus set to almost double acute hunger by end of 2020. Published April 16, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://insight.wfp.org/covid-19-will-almost-double-people-in-acute-hunger-by-end-of-2020-59df0c4a8072>
14. Armah FA, Ekumah B, Yawson DO, Odoi JO, Afitiri AR, Nyieku FE. Access to improved water and sanitation in sub-Saharan Africa in a quarter century. *Heliyon*. 2018;4(11). doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00931
15. Lai MYY, Cheng PKC, Lim WWL. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7). doi:10.1086/433186
16. FSA (Food Standards Agency). Qualitative risk assessment on the risk of food or food contact materials as a transmission route for SARS-CoV-2. Published June 12, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.food.gov.uk/research/research-projects/qualitative-risk-assessment-on-the-risk-of-food-or-food-contact-materials-as-a-transmission-route-for-sars-cov-2>
17. ANSES. (French Agency for Food E and OH and S. *Opinion on an Urgent Request to Assess Certain Risks Associated with COVID-19.*; 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.anses.fr/en/system/files/SABA2020SA0037-1EN.pdf>
18. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):242-243. doi:10.7326/M20-1176
19. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-389. doi:10.1080/22221751.2020.1729071
20. Wang S, Tu J, Sheng Y. Clinical characteristics and fecal-oral transmission potential of patients with COVID-19. *medRxiv*. Published online May 6, 2020:2020.05.02.20089094. doi:10.1101/2020.05.02.20089094
21. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for

- SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
22. Lamers MM, Beumer J, Vaart J Van Der, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* (80-). 2020;369(6499):50-54. doi:10.1126/science.abc1669
 23. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
 24. FSAI (Food Safety Authority of Ireland). Qualitative Risk Assessment on the Development of COVID-19 illness from the Consumption of Bivalve Molluscs. Published July 3, 2020. Accessed November 23, 2020. https://www.fsai.ie/news_centre/COVID19_risk_assessment_03072020.html
 25. Skåra T, Rosnes JT. Emerging Methods and Principles in Food Contact Surface Decontamination/Prevention. In: *Innovation and Future Trends in Food Manufacturing and Supply Chain Technologies*. Woodhead Publishing Limited; 2016:151-172. doi:10.1016/B978-1-78242-447-5.00006-X
 26. Bosch A, Gkogka E, Le Guyader FS, et al. Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *Int J Food Microbiol.* 2018;285:110-128. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.001
 27. Kampf G, Voss A, Scheithauer S. Inactivation of coronaviruses by heat. *J Hosp Infect.* 2020;105(2):348-349. doi:10.1016/j.jhin.2020.03.025
 28. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe.* 2020;1(1):e10. doi:10.1016/s2666-5247(20)30003-3
 29. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol.* 2005;194(1-2):1-6. doi:10.1007/s00430-004-0219-0
 30. Fisher D, Reilly A, Kang A, Zheng E, Cook AR, Anderson DE. Seeding of outbreaks of COVID-19 by contaminated fresh and frozen food. *bioRxiv*. Published online August 18, 2020:2020.08.17.255166. doi:10.1101/2020.08.17.255166
 31. Mullis L, Saif LJ, Zhang Y, Zhang X, Azevedo MSP. Stability of bovine coronavirus on lettuce surfaces under household

- refrigeration conditions. *Food Microbiol.* 2011;30:180-186. doi:10.1016/j.fm.2011.12.009
32. Yépez-Gómez MS, Gerba CP, Bright KR. Survival of Respiratory Viruses on Fresh Produce. *Food Environ Virol.* 2013;5(3):150-156. doi:10.1007/s12560-013-9114-4
 33. WHO (World Health Organization). Water, sanitation, hygiene, and waste management for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. Published July 29, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-WASH-2020.4>
 34. Filipić A, Gutierrez-Aguirre I, Primc G, Mozetič M, Dobnik D. Cold Plasma, a New Hope in the Field of Virus Inactivation. *Trends Biotechnol.* 2020;38(11):1278-1291. doi:10.1016/j.tibtech.2020.04.003
 35. Deng LZ, Mujumdar AS, Pan Z, et al. Emerging chemical and physical disinfection technologies of fruits and vegetables: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(15):2481-2508. doi:10.1080/10408398.2019.1649633
 36. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). CDC updates COVID-19 transmission webpage to clarify information about types of spread | CDC Online Newsroom | CDC. Published May 22, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0522-cdc-updates-covid-transmission.html>
 37. WHO (World Health Organization). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Published March 19, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>
 38. Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *MBio.* 2015;6(6). doi:10.1128/mBio.01697-15
 39. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
 40. Pezzotti G, Ohgitani E, Shin-Ya M, et al. Rapid Inactivation of SARS-CoV-2 by Silicon Nitride, Copper, and Aluminum Nitride. *bioRxiv.* Published online June 20, 2020:2020.06.19.159970. doi:10.1101/2020.06.19.159970
 41. Bode M, Craven M, Leopoldseder M, Rutten P, Wilson M. Contact

- tracing for COVID-19: New considerations for its practical application | McKinsey. McKinsey Company. Published May 8, 2020. Accessed November 23, 2020. <https://www.mckinsey.com/industries/public-and-social-sector/our-insights/contact-tracing-for-covid-19-new-considerations-for-its-practical-application#>
42. Pressman P, Naidu AS, Clemens R. COVID-19 and Food Safety. *Nutr Today*. 2020;55(3):125-128. doi:10.1097/NT.0000000000000415
 43. Ren SY, Wang WB, Hao YG, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1391-1399. doi:10.12998/WJCC.V8.I8.1391
 44. De Rose DU, Reposi MP, Amadio P, et al. Use of Disinfectant Wipes to Sanitize Milk's Containers of Human Milk Bank During COVID-19 Pandemic. *J Hum Lact*. 2020;36(3):547-549. doi:10.1177/0890334420924639
 45. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. doi:10.1016/j.ijvsu.2020.02.034
 46. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
 47. Kapoor A, Saha R. Hand washing agents and surface disinfectants in times of coronavirus (Covid-19) outbreak. *Indian J Community Heal*. 2020;32(2 Special Issue):225-227. doi:10.47203/ijch.2020.v32i02supp.008
 48. Suman R, Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Bahl S, Nandan D. Sustainability of Coronavirus on Different Surfaces. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(4):386-390. doi:10.1016/j.jceh.2020.04.020
 49. Duan S-M, Zhao X-S, Wen R-F, et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomed Env Sci*. 2003;16(3):246-255. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14631830/>
 50. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, et al. Inactivation of three emerging viruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean–Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus – in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. *Vox Sang*. 2020;115(3):146-151.

doi:10.1111/vox.12888

51. Gaulin C, Lê M-L, Shum M, Fong D. *Disinfectants and Sanitizers for Use on Food Contact Surfaces.*; 2011. Accessed November 23, 2020. https://www.nccch.ca/sites/default/files/Food_Contact_Surface_Sanitizers_Aug_2011.pdf
52. Chen T. *Reducing COVID-19 Transmission Through Cleaning and Disinfecting Household Surfaces.*; 2020. Accessed November 23, 2020. https://nccch.ca/sites/default/files/Reducing_COVID19_Transmission_Through_Cleaning_and_Disinfecting_Household_Surfaces_Final_Apr_28.pdf
53. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, et al. Protection and disinfection policies against sars-cov-2 (Covid-19). *Infez Med.* 2020;28(2). Accessed November 23, 2020. <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/protection-and-disinfection-policies-against-sars-cov-2-covid-19>
54. Ijaz MK, Sattar S, Rubino J, Nims R, Gerba C. Combating SARS-CoV-2: Leveraging microbicidal experiences with other emerging/re-emerging viruses. *PeerJ.* 2020;8:e9914. doi:10.31219/osf.io/wjzuq
55. Nardell EA, Nathavitharana RR. Airborne Spread of SARS-CoV-2 and a Potential Role for Air Disinfection. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(2):141-142. doi:10.1001/jama.2020.7603


BÖLÜM III

TARİHTE GÖRÜLEN SU VE SU ÜRÜNLERİ KAYNAKLI SALGIN HASTALIKLAR


Outstanding Diseases Caused by Water and Aquaculture Seen in History

Filiz Özcan¹ & Neval Berrin Arserim²

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Dicle Üniversitesi, e-mail: felizozcan@gmail.com

 ORCID 0000-0003-4767-9893

²(Doc. Dr.), Dicle Üniversitesi, e-mail: nevalb@dicle.edu.tr

 ORCID 0000-0002-7097-0091

1.GİRİŞ

Salgın hastalık, “bir bölgede insanların çoğunu aynı anda etkileyen hastalık” olarak literatüre geçmiştir (22,23). İnsanlık tarihi kadar eski kimi zaman dar kimi zaman geniş bir kitleyi etkisi altına alarak dünya tarihinin şekillenmesinde rol almış ve insanların ölüm nedenlerinden biri olmuştur (14). İnsanoglu tarihsel süreç içerisinde Antoninus (Galen) salgını, Jüstinyen vebası, Kara Veba, Amerikan yerlilerinin su çiçeği ile karşılaşması, Cocoliztli salgınları, Yedi farklı Kolera salgını, 1855–1859 yılları arasında Çin’de başlayarak dünyaya yayılan ve sadece Çin’de ve Hindistan’da bile 12 milyon insanın ölümüne neden olan Üçüncü Veba salgını, Birinci Dünya Savaşı sırasındaki Tifüs salgını, 1914 – 1918 yılları arasında Tifüs bakterisini taşıyan bitlerin neden olduğu salgın, İspanyol Gribi salgını, Asya Gribi salgını gibi sayısız salgın hastalıklara maruz kalmış ve bu salgınlara karşı tedbirler üretmeye çalışmıştır (1). Enfeksiyon etkenlerinin bulaştığı su ve besinler, hastalıkları taşıyan en önemli kaynaktır. Dünyadaki yaşamı sürdürmek için su şarttır. Aynı zamanda su, tehlikeli maddeler ve patojenik organizmalar için de bir ortam işlevi görebilir ve çeşitli yollarla insanlara önemli sağlık tehditleri oluşturabilir (38). İnsan davranışlarının değişmesi, gelişme, nüfus artışı, aşırı hava olayları, ulusal ve uluslararası seyahatlerin yaygınlaşması, ekoloji, doğal felaketler ve iklim değişikliği, su kaynaklarının hem kalitesi hem de miktarı üzerinde birçok farklı baskı uyguladı ve bu durumda suyla ilişkili hastalıkları teşvik eden koşulları etkiledi. Böylelikle Dünya çapında suyla ilişkili enfeksiyon hastalıkları, genel morbidite ve mortalite üzerinde etkili olmaya başladı. (15,24). Bu bölümde tarihi kaynaklarda yer alan su ve su ürünleri kökenli Cocolizt salgınları, Kolera salgınları ve tifo salgınına değinilecektir.

2. COCOLİZTLİ SALGINLAR:1545'te, daha önce hiç görülmemiş bir hastalık Meksika'nın dağlık bölgelerinde ortaya çıktı. Hastalık, akut başlangıçlı ateş, baş dönmesi ve şiddetli baş ağrısının ardından burun, kulaklar ve ağızdan kanama ile karakterizedydi; sarılık ve şiddetli karın ve göğüs ağrısı ile akut nörolojik belirtiler eşlik ediyordu. Dört yıl sürdü ve sadece Meksika Vadisi'nde yaklaşık 800.000 ölüme neden oldu (12,16) Bu salgının etkisi muazzamdı; Hint nüfusunun yaklaşık %80'i bu salgın sırasında öldü. Orta ve batı Meksika'da yaygın olarak konuşulan bir Uto-Aztek dili olan Nahuatl'da haşere kelimesi olan cocoliztli olarak adlandırıldı (31). Hem Aztek hem de İspanyol doktorlar, hastalığın çiçek hastalığından farklı olduğunu fark etti. Bu hemorajik ateş salgını, Meksika'yı 1545'ten 1815'e kadar, neredeyse tüm sömürge dönemini kapsayan bir dönemde kasıp kavuran bir serinin ilkiydi (6,10). İspanyolların gelişinden sonra cocoliztli kelimesi ve kavramı ortaya çıktı. Post-Hispanik Hint el yazmaları cocoliztli salgınlarını çok sayıda ölü olarak temsil ediyordu. Onyedinci Yüzyılın ilk yarısı, cocoliztli hemorajik ateş salgınları ile ilişkilendirildi. Bu salgınlar, 1555, 1559, 1566, 1587–1588, 1592–1593, 1601–1602'de,1604–1607, 1613, 1624–1631, 1633–1634 ve 1641–1642 yıllarında meydana geldi (17, 25). Onaltıncı Yüzyıl Meksika'da yoğun bir değişim zamanıydı. Çiçek hastalığı, kabakulak, salgın tifüs gibi hastalıklar ve kızamık çoktan dolaşıyordu. Köleler Afrika'dan getirilmiş; Yerli Hint nüfustan sıkı çalışma ve yüksek vergiler talep edilmişti. İspanyol şehirlerinin inşası büyük miktarlarda odun gerektirmiş, bu nedenle ormansızlaşma yoğun bir şekilde meydana gelmişti. Çok sayıda yeni tanınan evcil hayvan ve madencilik yaygındı ve sürekli savaşlar vardı. Bu genel koşullar altında, cocoliztli salgın; ilk salgından 31 yıl sonra yeniden ortaya çıktı (6,10). İlk olarak 1576'da haziran ayında bildirilen hemorajik ateşin varlığı hızla genişledi ve üç ay sonra ülkenin dört bir yanında muazzam ölüm oranlarına ulaştı. Meksika'daki toplam nüfusun %45'ini oluşturan iki milyon kişi bu salgında kaybedildi (13). Onaltıncı Yüzyılda 'Yeni İspanya' adı verilen bugünkü adıyla Meksika olan bölgede görülen birkaç farklı hastalığın aynı dönemde oluşmasıyla yaşanmış salgın felaketi “**cocoliztli salgınları**” olarak anılır oldu (8,18). Bugün yapılan incelemeler sonucunda balıklarda bulunan salmonella bakterisi kaynaklı olduğu düşünülen salgınların 1520-1576 yılları arasında toplamda 15 milyona yakın insanı öldürdüğü, Maya uygarlığı için sonun başlangıcı olduğu ve yıllar içerisinde günümüz Venezuela'sından Kanada'ya kadar yayıldığı sanılıyor (2) Salmonella spp, fakültatif anaerobik Gram-negatif çubuk şekilli bakterilerdir ve genellikle 2-5 mikron uzunluğunda, 0,5-1,5 mikron genişliğinde hareketli, Enterobacteriaceae ailesine ait olup, hem insanlar hem de hayvanlar için tıbbi açıdan önemli bir patojendir (5). Bu hastalık etkeni etkeninin *Salmonella enterica* spp, olduğu tespit edilmiştir (7) *Salmonella enterica*

spp su ve su kaynakları ile , evcil hayvanları ve kuşları enfekte eder, insanlar için ise önemli bir zoonozdur (20).

3. KOLERA SALGINLARI: Hastaya kısa süre içinde müdahale edilmediği takdirde öldürücü olabilen ve bir enfeksiyon hastalığı olan kolera, Osmanlıca'da illet-i kolera, illet-i adiyye ve illet-i mahuf isimleriyle geçmektedir. Hastalığın belirtileri, kusma, baş ve karın ağrısı, ishaldir. Kolera için epidemiyolojik açıdan önemli iki nokta, kıtalar arası salgına sebep olabilmesi ve etkilediği ülkelerde endemik olarak seyretmesidir. Sıcak aylarda salgınlar sıkça görülür (42). Etkeni *Vibrio (V.) cholerae* olan kolera, su ve kontamine olmuş gıdalar ile bulaşan ve akut ishale neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. *V. cholerae*, halofilik, yüksek hareketli, kavisli, Gram-negatif çubuklardır. *V. cholerae*, sucul ortamların doğal bir üyesi iken, çevresel *V. cholerae* 'nın yalnızca küçük bir kısmı koleraya neden olabilir (4). Bilinen ilk kolera pandemisi, 1817'de ortaya çıkmış olup, 19. yüzyılın en öldürücü hastalığı olmuştur. 2004-2014 yılları arasında toplam 2.260.389 vaka görülmüş, 45.543 ölüme neden olmuştur (32). Günümüzde halen zaman zaman salgınlar yapabilen koleranın, tarihte Asya'nın ilk kolera salgını olarak bilineni 1817-1824 yılları arasında olmuş ve milyonlarca kişi yaşamını kaybetmiştir. Ondokuzuncu Yüzyıldaki üçüncü büyük kolera salgını 1852'den 1860'a kadar sürmüştür. Üçüncü salgın Hindistan'dan köken almış, Ganj Nehri Deltası'ndan yayılarak Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'da bir milyondan fazla insanın yaşamına son vermiştir. İngiliz Doktor John Snow, Londra'nın yoksul bir bölgesinde çalışırken kolera vakalarını takip etmiş ve sonunda kontamine suyu hastalık için bulaşma aracı olarak tanımlamayı başarmıştır (34). Yine 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 74 ülkeden 293121 kolera vakası ve 10586 ölüm raporunu almış ve gerçek vaka sayısının (bildirilmemiş vakalar dahil) muhtemelen bu rakamı büyük ölçüde aştığını rapor etmiştir. 1991'de Peru'da 100.000'den fazla vakanın ortaya çıkması ve ardından koleranın diğer Güney Amerika ülkelerine hızla yayılmasının gösterdiği gibi, kolera nesiller boyu hastalıktan arınmış popülasyonlar arasında patlayıcı bir şekilde hareket edebilir (26). Küresel kolera yükü büyük ölçüde bilinmemektedir çünkü vakaların çoğu bildirilmemiştir. Raporlamanın düşük olması, epidemiyolojik sürveyans ve laboratuvarların sınırlı kapasitesinin yanı sıra raporlama için sosyal, politik ve ekonomik caydırıcı faktörlere de bağlanabilir. Ali ve ark., (2015) (3) raporuna göre, 51 endemik ülkede kolera nedeniyle yılda 2,8 milyon vaka ve 91.000 ölüm tahmin edilmiştir. Çalışmalarındaki önemli bir sınırlama, endemik ve endemik olmayan ülkelerin rapor edilen kolera vakalarına göre tanımlanmış olmasıdır. Bir ülke kolera hastası olduğu halde vaka bildirmediyse, ülke kolera içermeyen olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmacıların yeni modelleme tekniğine göre yaptığı tahminine göre, 69 endemik ülkede 2,9 milyon vaka ve 95.000 ölüme işaret etmekte ve vakaların çoğunun kontamine su kaynaklı Sahra Altı Afrika'da olduğunu

bildirmişlerdir. Vakaların büyük çoğunluğu rapor edilmediğinden, koleranın gerçek küresel yükü büyük ölçüde bilinmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), rapor edilen vakaların ve ölümlerin bir havuzunu tutar ve Haftalık Epidemiyolojik Kayıtta (WER) yıllık istatistikleri yayımlar. Bununla birlikte, WHO yıllık olarak meydana gelen vakaların sadece %5-10'unun resmi olarak rapor edildiğini tahmin etmektedir (39). Bu düşük raporlama verimliliği, epidemiyolojik sürveyans sistemleri, laboratuvarlarının sınırlı kapasitesi ve raporlama için sosyal, politik ve ekonomik caydırıcılar gibi faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (29,43). 1970 yılında kolera Türkiye’de endemik hale gelmiş ve irili ufaklı birçok kolera vakası tespit edilmiştir. Ancak kolera için uygulanan karantina protokolünün oldukça ağır olması sebebi ile birçok ülkede olduğu gibi 1970 sonrasında Türkiye’de kolera ihbarı yapılmamıştır. Dizanteri ve tifo gibi hastalıkların bolca görüldüğü bir ülkede koleranın da görülmesi olasıdır. Su ve kanalizasyon sistemlerini birbirinden ayırmayı henüz tam başaramamış, kentlerin sel basmasını önleyememiş olan Türkiye’de yeni kolera salgınlarının çıkması şaşırtıcı olmayacaktır (33). Günümüzde her yıl gelişmekte olan ülkelere tahmini 3-5 milyon kolera vakası tespit edilmekte; bu vakaların ise yaklaşık 100 bininin ölümle sonuçlandığı belirtilmektedir. Bulaşıcı bir hastalık olan kolera, sadece insanlarda görülmekle birlikte gelişmekte olan ülkelere daha tehlikeli bir halk sağlığı sorunu olmaktadır. Özellikle mültecilerde ve kitlesel göçlerde, kolera hastalığına yakalanma riski 2 kat daha fazla olmaktadır. Göç kamplarının ve göç yollarının kurak ve çöllerle kaplı olmasına ek olarak yaz aylarına denk gelmesi kolera salgını riskini daha çok arttırmaktadır (30).



Rehidrasyon öncesi kolera hastası (19)

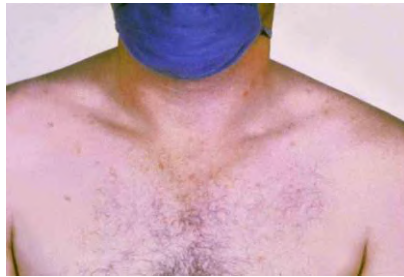
4. TİFO SALGINLARI: Tifo, özellikle sağlıksız içme sularından bulaşan bir hastalıktır. Su kuyuları ve kanallarına lağım ve diğer kanalizasyon sularının karışmasıyla hızlı bir şekilde yayılmaktadır. Osmanlı belgelerinde “*illet-i tifo*” şeklinde de geçmektedir. Savaş dönemlerinde kirliliği ve pis içme suları ve kuyuların kirlenmesiyle tifo salgınları görülmüştür (36). *Salmonella (S.) enterica* serotip typhi, tek rezervuarı insan vücudu olan gram negatif, çubuk şeklinde, kamçılı bir

bakteridir (11) Tifo, S. Typhi bakterisinin neden olduğu sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır (35) Hastalık mental konfüzyon, düşmeyen ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, relatif bradikardi, splenomegali, lökopeni, bakteriyemi ve rozeol denilen deri döküntüleri ile karakterizedir. Daha çok gıda ve sularla, fekal-oral bulaşan, bazı ülkelerde endemik olarak bulunan ve tedavi edilmezse çeşitli komplikasyonları ile ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır (41). Etkeni olan S. Typhi, kirli içme suları ve pis yiyecekler ile bulaşarak bedene girdikten 7-15 gün sonra hastalık ortaya çıkar. Bakteri, hastaların dışkı, idrar, kan, tükürük ya da deri döküntülerinde bulunur. Dünyada her yıl 20 milyon civarında tifo vakası ortaya çıkarken, bu vakaların 200 bin kadarı ölümle sonuçlanmaktadır (9). Salgınlar tarihte farklı hikayelerin ve bulaşmaların örnekleri ile doludur. Bunlardan bir tanesi de Mary Mallon ile ilgilidir. Mary Mallon 1869'da İrlanda'da doğmuş ve 1884'te ABD'ye göç etmiştir. Aşçı olarak kariyerine başlamadan önce varlıklı aileler için çeşitli ev içi pozisyonlarında çalışan Mary Mallon S. Typhi'nin sağlıklı bir taşıyıcısı olarak, "Typhoid Mary" takma adı ile hastalığın yayılmasıyla eşanlı hale gelmiştir. Sıhhi mühendis olan George Sober, araştırmasının sonuçlarını 1907'de *JAMA*'da yayınlamıştır. Başlangıçta tatlı su istiridyelerinin bu enfeksiyonlara karışabileceğine inandıktan sonra, aceleyle hastaları ve aynı zamanda ılımlı bir tifo türü sunan Mary'yi sorgulamıştır (28). Sober başlangıçta yumuşak istiridyelerin suçlu olduğunu düşünmüş daha sonra bu tezinden vazgeçmiştir çünkü tüm hastalar istiridyeye yememişti. Sonunda Sober gizemi çözmüş ve S. Typhi'nin "sağlıklı taşıyıcısını" tanımlayan ilk yazar olarak kayıtlara geçmiştir. Birleşik Devletlerde, Mart 1907'den itibaren Sober, Manhattan'da Mary Mallon'u takip etmeye başlamış ve onun faaliyetleriyle hastalık ve ölümün bulaştığını açıklamıştır. O yıl, yaklaşık 3.000 New Yorkluya S. Typhi bulaşmış ve muhtemelen Mary salgının ana sebebi olmuştu. S. Typhi'ye karşı *aşılama* 1911'e kadar geliştirilmedi ve antibiyotik tedavisi 1948'e kadar mevcut değildi. O zamandan beri "Typhoid Mary" olarak damgalandı ve sonunda tıp sözlüklerinde bir hastalık taşıyıcısı olarak "Typhoid Mary" ortaya çıktı. Kuzey Kardeş Adası'nda iki ayrı olayda toplam 26 yıl karantinaya alındı ve inancını ve sadakatini verdiği dininde teselli buldu ve tek başına öldü (27)



Marry Malon Dönemin yerel gazetesinde, Typhoid Mary (27)

Tifo kontrolünde, içme ve kullanma sularının kontrolü, besin hijyeni ve sağlıklı beslenme, lağım ve kanalizasyon altyapısının hijyen kurallarına uyularak yapılması, sıvı ve antibiyotik tedavisi önemli yer tutmaktadır. Tifo aşısı, endemik ülkelere yolculuk öncesinde önerilmektedir, ancak koruyuculuğu tam değildir (40). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya genelinde, yılda 11-20 milyon tifo olgusu görüldüğü ve tifonun yaklaşık 128000- 161000 ölüme yol açtığı bildirilmektedir (40) Ülkemizde ise tifo endemik bir hastalıktır (41). Tifo'nun dünyada her yıl, özellikle gelişmekte olan bölgelerde 20 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre tifo vakalarında son yıllarda önemli bir düşüş olduğu gözlenmiştir (2008 yılında 2214 tifo vakası bildirilirken 2011 yılında yeni tifo vaka sayısı 123'e gerilemiştir) (37). Tifo salgınlarında alınacak en önemli tedbir, su kaynaklarının muhafazasıdır. Nüfus artışı ile birlikte daha önce içme su kaynağı olarak kullanılan dere ve pınarlar hızlı bir şekilde kirlenmeye başlamıştır. İçme su kaynaklarına yakın olarak yapılan evler ve kurulan köyler, tifo salgınlarının artmasına neden olmuştur. Temiz içme suyu kullanımı ve hastalık riski taşıyan suların kaynatılarak içilmesi gibi tedbirler tifonun yayılmasını engellemektedir.



Salmonella Typhi bakterisine bağlı tifo ateşi olan bir hastanın göğsünde gül lekeleri (21)

KAYNAKLAR

- [1] Akgöl M. Tarihte yaşanan salgın hastalıklar, alınan önlemler ve koronavirüs pandemisi. Yeni İpek Yolu. 2020; 33(384), 40-49
- [2] Aktan S. Tarihteki en önemli hastalıklar nasıl ortaya çıktı ve nasıl sona erdi? <https://tr.euronews.com/2020/05/12/tarihteki-en-olumcul-salginlar-hangileriydi-neden-olustular-ve-nasil-sona-erdiler>
- [3] Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(6): e0003832. doi:10.1371/journal.pntd.0003832
- [4] Ana A.W, Jason B H. İn Molecular Medical Microbiology (Second Edition), 2015
- [5] Andino A, Hanning I. *Salmonella enterica*: Survival, Colonization, and Virulence Differences among Serovars, ScientificWorldJournal.2015;520179.Published online 2015 Jan 13. doi: 10.1155/2015/520179
- [6] Anonymous *Tira de Tepechpan*. Noguez X. ed., Toluca,Edo de Mex., Biblioteca Enciclope'dica del Estado de Me'xico,1978; 19.
- [7] Åshild J. Vågane, Alexander Herbig, Michael G. Campana, Nelly M. Robles García, Christina Warinner, Susanna Sabin, Maria A. Spyrou, Aida Andrades Valtueña, Daniel Huson, Noreen Tuross, Kirsten I. Bos & Johannes Krause . 2018 *Salmonella enterica* genomes from victims of a major sixteenth-century epidemic in Mexico *N ature Ecology & Evolution* volume 2, pages520–528(2018)
- [8] Bravo F, 1570. *Opera Medicinalia. Liber primus, In quo de morbo, (Tabardete vulgariter dicto) qui banc Mexicanam provinciam vulgariter grassatur copiose agitur. Mexico City: Imprenta de Pedro Ocharte, 1570; 1–90.*
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Typhoid and Paratyphoid Fever Surveillance Overview. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC, 2011.
- [10] Cooper DB *Epidemic disease in Mexico City 1761–1813*.Austin TX: Institute of Latin American Studies of Texas Press, 1965; 175–200.
- [11] Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. İnvazif Salmonella Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Klinik Sunumu, Laboratuvar Tanıları, Antimikrobiyal Direnç ve Antimikrobiyal Yönetimi. Clin Microbiol Rev. 2015 Ekim; 28 (4): 901-37.
- [12] De Sahagu'n B, 1979. *Codice Florentino*, 2 vol. Mexico City: Secretarı'a de Gobernacio'n,1979; 160–190.

- [13] De Torquemada FJ. *Monarquía Indiana*, vol. 5. Mexico City: Editorial Porrúa, 1969; 642–643.
- [14] Diamond, J. *Tüfek, Mikrop ve Çelik 2004*, Ankara.
- [15] Fenwick A. Waterborne infectious diseases—could they be consigned to history? *Science* 2006 313: 1077–1081.
- [16] Gerhard P. *Geografía histórica de la Nueva España 1519–1821*. Mexico City: Universidad Nacional Autónoma de México, 1986;1–412.
- [17] Gibson C. *The Aztecs under Spanish rule. A history of the Indians of the valley of Mexico*. Stanford, CA: Stanford University Press, 1964; 448–451.
- [18] Guijo M. *Diario de los sucesos notables, comprende los años de 1648 a 1664*. vol. 2. Mexico City: Imprenta de J.M. Navarro, 1953; 221–226.
- [19] Jason B Harris, Regina C LaRocque, Firdausi Qadri, Edward T Ryan, Stephen B Calderwood Chlorea , *Lancet* 2012; 379: 2466–76
- [20] John A. Crump, John Wain, in *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, 2017
- [21] John V. Ashurst; Justina Truong; Blair Woodbury. 2020 Salmonella Typhi, [Bookshhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002/)
- [22] Kazancıgil A. *Tıp Sözlüğü*, 1978, Ankara
- [23] Kocatürk U. *Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü*, 1989, Ankara.
- [24] Lewin S, Norman R, Nannan N, Thomas E, Bradshaw D . Estimating the burden of disease attributable to unsafe water and lack of sanitation and hygiene in South Africa in 2000. *S Afr Med J* 97: 755–762.
- [25] Malvido E. Cronología de las epidemias y crisis agrícolas de la época colonial. *Historia Mexicana* 1973; 89: 96–101.
- [26] Mandal, M.Mandal M, in *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*, 2014.
- [27] Marineli, F., Tsoucalas, G., Karamanou, M., and Androustos ,G. Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoid fever. *Ann Gastroenterol*. 2013; 26(2): 132–134.
- [28] Marr JS. Typhoid Mary. *Lancet* 1999;**353**:1714.
- [29] Masuet Aumatell C, Ramon Torrell JM, Zuckerman JN. Review of oral cholera vaccines: efficacy in young children. *Infection and drug*

- resistance 2011; 4: 155–160. doi: 10.2147/IDR.S10339 PMID: 22114507
- [30] Medicalpark . Kolera nedir? <https://www.medicalpark.com.tr/kolera-nedir/hg-1850.>, 2020
- [31] Molina A. *Vocabulario en lengua mexicana y castellana compuesto por el muy reverendo padre Fray Alonso de Molina de la orden del bienaventurado nuestro padre San Francisco*. Mexico City. En la casa de Antonio Spinofa, 24.1571
- [32] Namal F, Kılıç S. Kolera. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics* 2015;1(3):13-913.
- [33] ÖZER, İ. Türkiye Cumhuriyeti Sınırlarını Tehdit Eden Kolera Salgınları ve Alınan Korunma Tedbirleri ODÜ Sosyal Bilimler Dergisi, Mart 2020; 10 (1), 201-216
- [34] Parıldar H. Tarihte bulaşıcı Hastalık salgınları Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi 2020;30(Ek sayı):19-26 doi:10.5222/terh.2020.93764
- [35] Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Eng J Med* 2002; 347:1770- 1782.
- [36] Sarıgöze Turhan S. XIX. yüzyılda çukurova’da doğal afetler ve salgın hastalıklar, Doktora tezi, 2013
- [37] Soper GA. The curious career of Typhoid Mary. *Bull N Y Acad Med* 1939;**15**:698-712.
- [38] Usluer G. Su ile bulaşan enfeksiyonlar. *Ankem Derg* 2004; 18: 17-20.
- [39] WHO (2014) Cholera surveillance and number of cases. Geneva: World Health Organization
- [40] WHO,2020Typhoid
<https://www.who.int/immunization/diseases/typhoid/en/>
- [41] Willke TA, Özbakkaloğlu B. Tifo. In: Willke TA,Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. baskı, 2008; 909-921.
- [42] Yıldız F. 19. Yüzyıl’da Anadolu’da Salgın Hastalıklar (Veba, kolera,Çiçek, Sıtma) ve Salgın Hastalıklarla Mücadele Yöntemleri, Yüksek lisans Tezi. 2014
- [43] Zuckerman JN, Rombo L, Fisch . The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 521–530. PMID: 17584531


BÖLÜM IV

MENSTRUEL DÖNGÜ BOZUKLUKLARI VE EBELİK BAKIMI


Menstrual Cycle Disorders and Midwifery Care

Elif Tuğçe Çitil¹ & Funda Çitil Canbay²

(Dr. Öğr. Üyesi), Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, e-mail: midwifeelif23@gmail.com

 ORCID 0000-0003-2815-7010

²(Arş. Gör. Dr.), Atatürk Üniversitesi, e-mail: Midwifefunda23@gmail.com

 ORCID 0000-0001-7520-4735

ICM' e göre ebe; “gebelik, doğum ve doğum sonu dönemde kadının bakımını sağlayan, gerekli tavsiyelerde bulunan, kendi sorumluluğunda doğumu gerçekleştiren, yenidoğanın bakımını sağlayan ve kadın ile işbirliği içinde çalışan, güvenilir ve sorumluluk sahibi bir sağlık profesyoneli” dir. Bunun yanı sıra ICM ebeyi; “sağlık danışmanlığı ve eğitimi veren, yalnız kadın için değil toplum ve aile için de önemli görevleri olan” sağlık profesyoneli olarak görür ve bu görevler, antenatal eğitim ve ebeveynliğe hazırlama, cinsellik ve üreme sağlığı, çocuk bakımını içerir (1).

Kadınların yaşamları boyunca tüm sağlık durumları kadın sağlığı olarak adlandırılır. Ebelik ve kadın sağlığı ayrı düşünülemez kavramlardır. Puberteden menopoza kadar kadın sağlığından sorumlu olan ebeler, koruyucu önlemler almak, doğumların sağlıklı sonlanması sağlamak, anne ve bebek ile ilgili komplikasyonları belirlemek ve gerektiğinde konsültasyon istemek, acil bakım dahil tıbbi ve diğer değerlendirmeleri yapmak, kadın, aile ve topluma antenatal dönem, ana-babalığa hazırlık, kadın sağlığı, üreme ve cinsel sağlık ve çocuk bakımı konularında danışmanlık ve eğitim yapmakla yükümlüdür. Bununla beraber kanıt temelli ve bireyselleştirmiş ebelik bakımı, kadın ve ailesinin sağlığının geliştirilmesinde oldukça önemlidir (1,2). Bu kapsamda 15-49 yaş aralığında üreme çağındaki kadınların menstruasyonuna ilişkin bakım girişimlerinin yönetilmesi ve bu konuda sağlığın korunması ve geliştirilmesi ebelerin yetki alanları içerisindedir.

Anormal Uterin Kanama Tipleri

Normal bir menstrual siklus, yaklaşık 21-35 günde tamamlanan ve ortalama 5 gün boyunca menstrual kanamanın eşlik etmesiyle oluşur. Menstruel kanamanın süresinin uzaması veya sıklığının fazla olması

anormal uterin kanama olarak tanımlanır (3). Anormal uterin kanamalar yaygın olmakla birlikte stres yaratan durumlardır (4). Anormal uterin kanamalar üretken çağıdaki kadınlarda ciddi bir morbidite sebebi olmakla birlikte jinekoloji plikliniklerine başvuruda ilk sırada olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (5). Bu derlemede anormal uterin kanamalarda ve menstruel döngü bozukluklarına ve ebelik bakımına değinilmiştir.

Amenore

Menstruasyonun hiç olmaması ya da üç aydan fazla gecikmesidir. Fizyolojik amenore ve patolojik amenore olarak ikiye ayrılır. Fizyolojik amenore, gebelik, laktasyon ve menopoza ilişkili olarak görülmektedir. Patolojik amenore ise primer ve sekonder olarak iki şekilde görülür. Primer amenore, 17 yaşına kadar menstruasyonun başlamamasıdır. Sekonder amenore ise menstruasyon gören bir kadının üç ay ve daha uzun bir süre menstruasyon görememesidir (4).

Oligomenore

FSH eksikliğine bağlı olarak 35 günden uzun aralıklarla oluşan kanamalardır (4).

Polimenore

Foliküler fazın kısalmasıyla karakterize 21 günden kısa süren kanamalardır (4).

Menoraji (Hipermenore)

Siklus araları düzenlidir ancak uzamış ve 150 cc'yi geçen şiddetli kanama durumu mevcuttur (4).

Metroraji

Menstruel periyodlar arasında herhangi bir zamanda oluşan kanamadır (4).

Menometroraji

Düzensiz aralıklarla oluşan kanamalardır ve kanama süresi ve miktarı değişkenlik gösterir (4).

Hipomenore

Hafif lekelenme tarzındaki menstruel kanamalar olup, kanama miktarı 20 cc'nin altındadır (4).

Cushing sendromu

Kortizol fazlalığı, hipotalamus-hipofiz eksenini baskılar. Kadınlar amenore ve oligomenore ile kliniğe başvurur(6).

Disfonksiyonel Uterus Kanaması

Herhangi bir yapısal patoloji, sistemik hastalık ya da endokrinolojik bir bozukluk olmadan, sık veya aşırı anovulutuvar kanama olarak tanımlanır. Fazla miktarda östrojen üretimi söz konusudur (6).

Ebelik bakımı

- Ebeler kanama nedenini göz önünde bulundurmalı, nedene yönelik tedavi ve bakımı sağlamalıdır.
- Kanama ile başvuran kadınlardan detaylı bir öykü alınmalıdır.
- Yapılacak işlemler hakkında hasta bilgilendirilmeli, anksiyetesi giderilmeli ve varsa soruları cevaplandırılmalıdır.
- Hekim tarafından düzenlenen tedaviler hakkında bilgi verilmelidir. Cerrahi bir işlem yapılacaksa ebeler pre-post operatif bakımda yer almalıdır.
- Tedavi için verilen oral kontraseptiflerin olası yan etkileri kadınlara anlatılmalıdır.
- Üriner sistem enfeksiyon bulguları, perine hijyeni, normal menstruel kanama özellikleri hakkında kadınlara bilgi verilmelidir.

Premenstruel Sendrom (PMS)

Menstruel siklusun luteal fazı sırasında kendini gösteren ve menstruasyonun başlamasıyla hızla düzelen somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal bozukluklar “Premenstruel Sendrom” olarak tanımlanır (7,8). PMS; çeşitli semptomlarla kendini gösteren, kadın sağlığını etkileyen bir durumdur. Uzun yıllar “premenstruel sendrom” ya da ”premenstruel gerginlik” terimleri ile ifade edilen PMS; kadınlarda menstruel döngünün geç luteal döneminde memelerde şişkinlik, baş ağrısı, halsizlik ve kilo alımı gibi fiziksel ve depresif duygu durum, irritabilite, gerginlik gibi ruhsal belirtilerin ortaya çıkıp bu durumun genellikle menstruasyonun başlamasıyla ortadan kalktığı bir tablodur (9,10).

Yapılan çalışmalarda PMS'nin sık görülen bir menstruel problem olduğu görülmüştür (11,12). Premenstruel sendromda biyolojik ve psikosozal etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9). PMS belirtileri fiziksel, davranışsal ve psikolojik olarak kendini gösterebilir (13-20).

ACOG' a göre PMS tanısının konulabilmesi için belirtilerin menstruasyon başlamadan önceki 5 gün içerisinde görülmesi ve menstruasyonun başlamasıyla 4 gün içinde kaybolması gerekir (21).

PMS tedavisinde; farmakolojik ajanlar, serotonin geri alım önleyicileri, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, oral kontraseptifler, diüretikler, cerrahi tedavi ve yaşam şekli değişiklikleri gibi yöntemler kullanılmaktadır(9).

Ebelik bakımı

- Ebeler özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında kadınlara bakım ve hizmet veren önemli bir meslek grubu olduğu için PMS ye ilişkin erken tanı, danışmanlık ve tedavi konusunda anahtar rol oynamaktadır.
- Ebeler PMS konusunda kadınları bilgilendirerek, PMS nin yaşamı tehdit eden bir durum olmadığı hakkında aydınlatmalıdır (22).
- Çalışmalar beslenme durumunun PMS belirtilerini etkilediğini göstermiştir(11,23). Ebeler kadınların beslenme durumları hakkında bilgi sahibi olmalı ve PMS ye yönelik gerekli beslenme danışmanlığı yapmalıdır. Kadınlara ödem oluşumunu önlemek için sodyum alımının azaltılması, kafein ve çikolata gibi besinlerin tüketiminin sınırlandırılması önerilmelidir. Ayrıca ebeler az yağlı beslenmeleri konusunda kadınlara gerekli danışmanlığı vermelidirler.
- Karbonhidrattan zengin beslenen kadınların serotonin miktarlarının artarak, PMS belirtilerinin azalacağı düşünülmektedir (22,24). Karbonhidrat yönünden zengin beslenen kadınların duyu durumlarının düzeldiği görülmüştür (25). Ebeler kadınların karbonhidrat yönünden zengin beslenmelerini önerebilirler.
- Çalışmalar sigara ve alkol tüketiminin PMS belirtilerini şiddetlendirdiğini kanıtlamıştır (11,26,27). Ebeler kadınların sigara ve alkol kullanımını sorgulayarak, sigara ve alkol kullanımı durumunda bu maddelerin kullanımının sınırlandırılması veya bırakılması konusunda kadınlara gerekli danışmanlığı vermeli, gerekiyorsa kadınları bir uzmana yönlendirmelidirler.
- BKİ değerlerindeki artışın PMS belirtilerini şiddetlendirdiği belirlenmiştir (26,28-30). Ebeler, kadınların BKİ değerlerini göz önünde bulundurarak BKİ düzeyinin azaltılmasına ilişkin gerekli danışmanlığı vermeli gerekiyorsa bir uzmana yönlendirmelidirler.
- Anemi, kronik sağlık sorunu ve ailede PMS varlığının PMS belirtilerini arttırdığı saptanmıştır(12,19,29,30). Ebeler PMS li kadınlarda bu durumları göz önünde bulundurmalı ve uygun danışmanlığı vermelidir. Gerekiyorsa bu sağlık sorunlarına yönelik kadınları bir uzmana yönlendirmelidir.
- Düzenli egzersizin PMS belirtilerini azalttığı saptanmıştır(23,26). Ebeler kadınlara bir uzman eşliğinde düzenli egzersizi önermelidirler.
- PMS belirtilerini şiddetli yaşayan ve baş edemeyen, yaşam şekli olumsuz yönde etkilenen kadınları bir uzmana yönlendirerek, kadınların medikal tedavi alması sağlanabilir(18).

Dismenore

Dismenore, kadınların menstruasyon döneminde kramp şeklinde ağrı olarak kendini gösteren, karın ve bel bölgesinde yoğunlaşan ve günlük

aktiviteleri kısıtlayan jinekolojik bir sorundur. Dismenore, primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır (31).

Primer dismenorede altta yatan bir sebep yoktur, 25 yaşından önceki döneme denk gelir ve menstruasyonun başlamasıyla görülür (31). Primer dismenorede tanı koymak için pelvik bir patoloji varlığının dışlanması ve ağrının doğrudan sıklusla ilişkili olduğunu belirlemek gerekmektedir(31).

Sekonder dismenore ise altta yatan nedensel bir durum sonucu gelişir ve kadınların 30-40 yaşları arasında görülür (31). Sekonder dismenorede tanı koyulabilmesi için ağrının menarştan yıllar sonra ortaya çıkması ve altta yatan biyolojik bir faktörün varlığı göz ardı edilmemelidir(32).

Dismenorenin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar; ibuprofen, mefenamik asit, naproksen sodyum ve oral kontraseptiflerdir (33). Öte yandan dismenore tedavisinde bir takım tamamlayıcı tedaviler de kullanılmaktadır. Bunlar; masaj, akupunktur, akupresör, spinal manüplasyon terapisi, fiziksel egzersiz, gevşeme egzersizi, yoga, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi gibi yöntemlerdir (34).

Ebelik Bakımı;

- Ebeler, bakımı planlarken detaylı bir anamnez almalıdır.
- Ağrının özellikleri (yeri, başlangıcı, niteliği, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler) dikkatlice sorgulanmalıdır.
- Kadının ailesinin menstruasyona karşı tutumu sorgulanmalıdır çünkü bu durum kadının dismenoredeki emosyonel durumunu değerlendirmek açısından önemlidir.
- Menstruel krampların özellikleri sorgulanmalı ve altta yatan bir patoloji olup olmadığı saptanmalıdır.
- Jinekolojik ve obstetrik öykü derinlemesine sorgulanmalıdır.
- Ebeler, ağrıyı sorgularken ağrı sakalları kullanmalıdır.
- Ebeler, ağrı ile başetmede kadınlara solunum egzersizleri ve sıcak uygulama önerebilir.
- Kadının dismenoreye ilişkin bilgi eksikliği varsa giderilmelidir.
- Yapılan bir sistematik derlemede meyve-sebze, süt ve süt ürünleri, balık gibi mineral ve vitamin yönünden zengin besinlerin tüketiminin dismenoreyi azalttığı görülmüştür (35).Kadının beslenme alışkanlıkları sorgulanmalı, düzenli ve dengeli beslenmesi önerilmeli gerekiyorsa bir uzmana yönlendirilmelidir.
- Yapılan çalışmalar egzersizin dismenoreyi önemli derecede azalttığını göstermiştir (36,37). Kadınların egzersiz alışkanlıkları sorgulanmalı ve kadına uygun olan bir egzersiz önerilmelidir.

- Yapılan bir çalışmada tamamlayıcı ve alternatif tedavinin dismenoreyi önemli oranda azalttığı saptanmıştır (38). Ebeler tamamlayıcı ve alternatif tedaviler hakkında bilgi sahibi olmalı ve bu tedaviler hakkında dismenore yaşayan kadına bilgi vererek gerekiyorsa destek alması konusunda kadını desteklemelidir.

Kaynaklar

1. ICM (2014). Philosophy and Model of Midwifery Care. Erişim 10.06.2016.https://internationalmidwives.org/assets/uploads/documents/CoreDocuments/CD2005_001%20V2014%20ENG%20Philosophy%20and%20model%20of%20midwifery%20care.pdf
2. Arslan, H., Karahan, N., Çam, Ç. (2008). Ebeliğin doğası ve doğum şekli üzerine etkisi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 1(2), 55-9.
3. Korkmaz, Z., Saatlı, H.B. (2015). Anormal uterin kanamalar. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Konular, 8(4):7-73.
4. Şahin, N.H. (2015) Kadın üreme sağlığı sorunları ve özel durumlar. İçinde Beji, N.K. (Ed). Kadın sağlığı ve hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 86-91.
5. Şimşek, E., Haydardedeoğlu, B., Bağış, T. (2008). Anormal uterin kanamaların histeroskopik tedavisi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik-Özel Konular, 1(6):81-91.
6. Evliyaoğlu, O., Alikışıfoğlu, M., Ercan, O. (2010). Ergenlerde menstrüel döngü bozuklukları. Türk Pediatri Arşivi, 45:6-12.
7. Parker, P.D. (1993). Premenstrual syndrome. American Family Physician, 50(6), 1309-17.
8. Direkvand, M. A., Sayehmırı, K., Delpisheh, A., Kaikhavandi, S. (2014). Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)- a systematic review and meta-analysis study. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 8(2), 106-9.
9. Akdeniz, F. (2013). Premenstruel sendrom ve premenstruel disforik bozukluk. İçinde Ş. Yüksel, L. Gülseren, D.A. Başterzi (Ed). Kadınların yaşamı ve kadın ruh sağlığı. Ankara: Pelin Ofset Matbaacılık; 366-75.
10. Türkçapar, A.F., Türkçapar, M.H. (2011). Premenstruel Sendrom ve Premenstruel Disforik Bozuklukta Tanı ve Tedavi: Bir Gözden Geçirme. Klinik Psikiyatri, 14(4), 241-53.
11. Göker, A., Ülkümen, A.B., Aktenk, F., İkiz, N. (2015). premenstrual syndrome in turkish medical students and their quality of life. Journal of Obstetrics and Gynecology, 35(3), 275-78.
12. Erbil, N., Bölükbaş, N., Tolan, S., Uysal, F. (2011). Evli kadınlarda premenstrual sendrom görülme durumu ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 8(1), 429-38.
13. Jones, W.H., Wentz, C.A., Burnett, S.L. (1989). Novak's Textbook of Gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins.
14. Dambro, R.M. (1997). Premenstrual sendrom. İçinde E.Ü. Değerli (Çev. Ed.). Klinik Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri: 832
15. Parker, P.D. (1993). Premenstrual syndrome. American Family Physician, 50(6), 1309-17.

16. Freeman, E. (2003). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 25–37.
17. Indusekhar, R., Umsan, S.B., O'Brien, S. (2007). Psychological aspects of premenstrual syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 21(2), 207-20.
18. Öztürk, S., Tanrıverdi, D. (2010). Premenstrual sendrom ve başetme. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 57-61.
19. Kısa, S., Zeyneloğlu, S., Güler, N. (2012). Üniversite öğrencilerinde premenstruel sendrome görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(4), 284-97.
20. Ataollahi, M., Akbari, S.A., Majob, F., Majd, H.A. (2015). the effect of wheat germ extract on premenstrual syndrome symptoms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 159-66.
21. ACOG (2015, Mayıs). Frequently asked questions gynecologic problems: PMS. *Women's Healthcare Physicians*. Erişim 02.07.2017. <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Premenstrual-Syndrome-PMS>
22. Steiner, M. (2000). Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: guidelines for management. *Journal of Psychiatri Neuroscience*, 25(5), 459-468.
23. Tadakawa, M., Takeda, T., Monma, Y., Koga, S., Yaegashi, N. (2016). The prevalence and risk factors of school absenteeism due to premenstrual disorders in Japanese high school students. *Biopsychosocial Medicine*, 10(13), 2-7.
24. Aktaş, D., Şahin, E., Gönenç, İ.M. (2012). Kadın sağlığını etkileyen, sık görülen bazı jinekolojik problemler ve hemşirelik yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 38-53.
25. Oliver, K. L., Davies, G. J. (2005). Diet, lifestyle factors and symptoms of premenstrual syndrome. *Nutrition and Food Science*, 35(5), 330- 6.
26. Şahin, S., Özdemir, K., Ünsal, A. (2014). Evaluation of Premenstrual Syndrome and Quality of Life in University Students. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(8), 917-21.
27. Alpaslan, A.H., Avcı, K., Soylu, N., Taş, H.L. (2014). Association between premenstrual syndrome and alexithymia among Turkish university students. *Gynecological Endocrinology*, 30(5), 377-80.
28. Hamaideh, S.H., Al-Ashram, S.A., Al-Modallal, H. (2014). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder among Jordanian women. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 21(1), 60-8.
29. Farrokh-Eslamlou, H., Oshnouei, S., Heshmatian, B., Akbari, E. (2015). Premenstrual syndrome and quality of life in Iranian

- medical students. *Sexual and Reproductive Healthcare*, 6(1), 23-27.
- 30.Raval, C.M., Panchal, B.N., Tiwari, D.S., Vala, A.U., Bhatt, R.B. (2016). Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder among college students of Bhavnagar, Gujarat. *Indian Journal of Psychiatry*, 58, 164-70.
- 31.Yücel, U., Özdemir, R., Gülhan, İ., Çeber, E., Eser., S. (2014). İzmir ili Bornova ilçesinin üç kentsel mahallesinde dismenore sıklığı ve etkileyen faktörler: toplum tabanlı bir çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Science*, 6(2):87-93.
- 32.Coşkun A.M. (2012). Kadın sağlığı ve hastalıkları hemşireliği el kitabı. Koç Üniversitesi Yayınları; 435-439.
- 33.Demirci, D. (2017). Dismenore ile başetmede kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri. *Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilimsel Yüksek Lisans Programı, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın*.
- 34.Potur, D.C., Kömürcü, N. (2013). Dismenore yönetiminde tamamlayıcı tedaviler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 10(1): 8-13.
- 35.Bajalan, Z., Alimoradi, Z., Moafi, F. (2019). Nutrition as a potential factor of primary dysmenorrhea: a systematic review of observational studies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 84(3):204-209.
- 36.Dehnavi, Z.M., Jafarnejad, F., Kamali, Z. (2018). The effect of aerobic exercise on primary dysmenorrhea: a clinical trial study. *Journal of Education and Health Promotion*, 7:3.
- 37.Tabari, N.M., Shirvani, M.A., Alipour, A. (2017). Comparison of the effect of stretching exercise and mefenamic acid on the reduction of pain and menstruation characteristics in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Oman Medical Journal*, 32(1):47-53.
- 38.Conney, C.S., Kretchy, I.A., Danso, M.A, Babington, G.L.A. (2019). Complementary and alternative medicine use for primary dysmenorrhea among senior high school students in the Western Region of Ghana. *Obstetrics and Gynecology International*, 8059471.


BÖLÜM V

SAĞLIK BAKIM UYGULAMALARINDA REFLEKTİF DÜŞÜNME YÖNTEMİ İLE ÖĞRENME SÜRECİ


Learning Process in Health Care Practices With Reflective Thinking Method

Funda Çitil Canbay¹ & Elif Tuğçe Çitil²

¹(Arş. Gör. Dr.) Atatürk Üniversitesi, e-mail: Midwifefunda23@gmail.com

 ORCID 0000-0001-7520-4735

²(Dr. Öğr. Üyesi), Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, e-mail: midwifelif23@gmail.com

 ORCID 0000-0003-2815-7010

Reflektif Düşünme Kavramı

Öğrenme süreci, “kavrama” ve “dönüştürme” olmak üzere iki farklı boyuttan oluşur (1). Öğrenme modelinde dört ana başlık bulunmaktadır. Bunlar; “somut yaşantı, soyut kavramsallaştırma, aktif yaşantı ve yansıtıcı gözlem” olarak dört başlıkta incelenir (2). Somut yaşantıyla öğrenirken, bireyler için yaşantı ve sorunlarla ilgilenmek ve onları hissetmek önemlidir. Sorunların çözümü sezgiler yoluyla yapılır. Soyut kavramsallaştırmada bireyler, bir konu üzerinde düşünüp ve çözümlene yaparak öğrenirler. Aktif yaşantı ile öğrenmede, bireyler bir şeyi yaparak öğrenirler. Yansıtıcı gözlem yoluyla öğrenme ise gözlem yapmayı içerir. Öğrenme sürecinde bireyler bilgiyi algımlarken somut yaşantı ve soyut kavramsallaştırmayı kullanırken, bilgiyi işleme aşamasında aktif yaşantı ve yansıtıcı gözlemi kullanırlar (2). Yeni bir bilginin edinilmesi için, bireyler önyargısız bir şekilde kendilerini yeni durumlara açık olmalı, yaşantılarını çeşitli yönlerden gözlemlemeli ve bunları yansıtmalı, yaptıkları gözlemleri mantıklı kuramlar içine oturtarak yeni kavramlar oluşturabilmelidirler (2).

Reflektif düşünme (yansıtıcı öğrenme), öğrenme sürecinden anlam çıkararak öğrenmeye dayalı bir yöntemdir. (3). Reflektif kelimesinin anlamı, bir konu veya durum üzerinde düşünme veya yansıtma. Bir olayı anlamlandırmak ve amacını tanımlamak için o olayın arkasındakileri düşünüp, olayı etkileyen faktörleri araştırmak, bu süreçte nelerin öğrenildiğini analiz ederek ve olay tekrar ettiğinde farklı olarak ne yapılabileceğini tanımlamak reflektif düşünme sürecidir (4). Reflektif düşünme, bireyin bütün düşüncelerini bir sorun üzerinde yoğunlaştırması ve bir konuyu ayrıntılarıyla düşünerek irdelemesidir.

Bu süreçte bireyler davranışlarını, düşüncelerini ve duygularını yorumlayarak, sorgulama ve inceleme olanağı bulur. Ayrıca bireyler bunu yaparken; kendilerini tanıyabilir, tanım yapabilir, sentez-analiz edebilir ve değerlendirme yapabilirler (3,5).

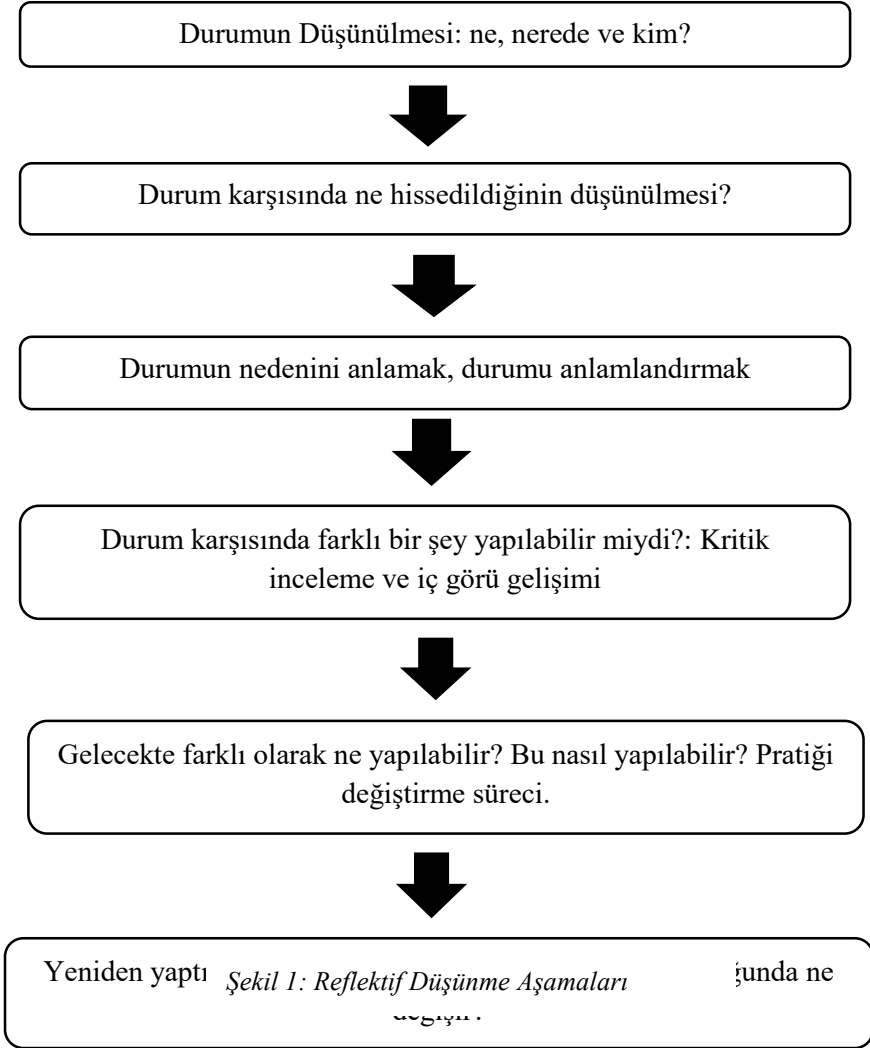
Reflektif düşünme, öğrenme sürecinde çok faydalı olabilir. Bireylerin kendilerini tanımlarını ve güçlü-zayıf yönlerini farketmelerini sağlar. Bu da öğrenmeye rehberlik eder. Reflektif düşünme ile öğrenme sürecinde, düşüncelerin çoğu olumsuz durumlar (memnun olmayan bir hasta gibi) üzerine odaklanır. Bu durumlar bakım vericilerin zihnini meşgul ederek ne yapıp ne yapmayacaklarını düşündürür. Ancak olumlu durumlar (bir hastanın teşekkür mektubu gibi) üzerine düşünmek çoğu zaman daha geliştirici olabilir (6).

Reflektif Düşünme Aşamaları

Reflektif düşünme süreci hakkında bir çok yazarın farklı aşama ve düzey tanımlamaları vardır. Bu yazarların çalışmalarına bakıldığında, bireylerin reflektif düşünme sürecindeki algılamaları arasındaki temel farklılıkların, terminolojiden kaynaklı farklılıklar olduğu görülmüştür (7). Atkins ve Murphy (3) reflektif düşünme sürecinde, hemşirelik eğitimi için en yararlı olduğu öne sürülen üç tane anahtar aşama tanımlamıştır. İlk aşamada genellikle birey şaşkınlık, merak uyandırıcı, rahatsızlık verici gibi bazı duygusal tepkileri fark ederek, duruma neden olan bir olayları tespit eder. İkinci aşamada birey, olayın analizi yapılır ve mevcut bilgilerin, algıların, olasılıkların incelenmesini yapar. Üçüncü aşamada ise biray, yeni davranışları, inançları, değerleri ve tutumları içerebilecek yeni bakış açısı oluşturur(3).

Dewey'e göre; reflektif düşünmenin ilk aşaması “şüphe, şaşkınlık ve zihinsel zorluk” durumudur. İkinci aşama ise bu durumları gidermek için veri toplama, bu verilere ilişkin araştırma yapma ve sorgulamadır. İkinci aşama beş basamaktan meydana gelir. Birincisi, olabilecek çözümleri içeren önerilerin ileri sürülmesidir. ikincisi, hissedilen ya da tecrübe edinilen zorluğun çözülecek problem şeklinde ifadesi, üçüncüsü, gözleme başlamada ve materyal toplamada diğer işlemlerde yönlendirici fikir ya da hipotez olarak bir önerilerin kullanılması, dördüncüsü, varsayımların zihinsel islenmesi, akıl yürütme, besincisi, açık ya da hayali eylemlerle hipotezlerin test edilmesidir (8).

Reflektif düşünme için çok sayıda model vardır. Ancak düşünmeyi başlatan sorunun neden sorulduğunu ve bunun düşünme sürecine nasıl katkısının olacağını anlamak önemlidir (6,9). Bundan sonraki aşamada reflektif düşünme aşamalar halinde ilerler (6,10,11) (Şekil-1).



Reflektif Düşünme Yöntemleri

Reflektif düşünme yöntemi, yazılı ya da küçük grup tartışması yoluyla gerçekleştirilebilir. Birey kendini etkileyen bir olayı ya da durumu yine kendisini değerlendirecek biçimde yazarak, aktarır. Reflektif düşünerek öğrenme yöntemi, öğrenilebilen beceri olmakla beraber bireylerin öz farkındalığını, analitik ve eleştirel düşünme becerilerini geliştirebildiği belirtilmektedir (3,7).

Küçük grup tartışmaları; bir yönlendirici varlığında küçük gruplarda bireylerin kendilerini etkileyen olayları veya durumları grup

içindekilerle tartışarak kendilerini değerlendirmelerini içerir. Oturum süresince akran grubundaki bireylerin durumla ilgili düşüncelerini ifade etmesi, tartışması ve desteklemesi reflektif düşünme sürecinin geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır (12). Carson ve Fisher (13) okullarında yazılı olarak reflektif düşünme ve reflektif düşünme oturumları ile yürüttükleri reflektif düşünme yönteminin, öğrencileri yazmaya teşvik ettiği ve arkadaş seçiminde daha eleştirel yaklaştıkları görülmüştür.

Sağlık Bakımında Reflektif Düşünme Yöntemi

Sağlık bakım uygulamalarında, reflektif düşünmenin kullanım; bireylerin duruma ya da yaşadıkları olaylara duyarlı olmalarını ve olayı etkileyen faktörleri irdelemeyi içermektedir (10). Reflektif düşünme yöntemi, bireylerin kendilerini değerlendirmeleri ve uygulamaya ilişkin standartlar hakkında yargılarda ve tespitlerde bulunmaları açısından gereklidir. Bir olaydan ya da deneyimden anlam çıkarmalarına ve bir profesyonel olarak bireylerin olayları ve deneyimlerini reflektif bir şekilde düşünerek öğrenme süreçlerine katkıda bulunur (14, 15).

Bakım veren bireyler, problemi açıklamak için bilgi düzeylerini ve bu probleme benzeyen deneyimlerini araştırır. Teekman (16); hemşirelerle yaptığı bir araştırmada, reflektif düşünmenin olayın farkedilmesini, duruma ilişkin çelişkilerin ortaya konulmasını, algıların sınıflandırılmasını, sorunun belli bir kapsamda açıklanmasını ve sorgulanmasını, durumdan bir anlam çıkarılmasını sağlayan ve bilişsel aktiviteleri kapsayan bir süreç olduğunu belirtmiştir (16).

Gustafsson ve Fagerberg (17)'e göre; hemşirelik alanında yaşanan olay ve durumlara ilişkin reflektif düşünmenin hemşirelerin profesyonel gelişimine katkı sağlayacak ve hasta bakımı daha iyi hale gelecektir. Bundan dolayı reflektif düşünmenin profesyonel gelişim sağlaması için kolaylıkla uygulanabileceğini ifade etmişlerdir (17). Limatainen ve ark. (2001); sağlığın geliştirilmesinde hemşirelerin rolünü güçlendirmek için reflektif düşünme yöntemiyle öğrenmenin önemli olduğunu belirtmişlerdir (15). Reflektif düşünme sürecinin bireyin "kendini anlamasını kolaylaştırdığı, eleştirel düşünme becerisini geliştirdiği, bireyin güçlü ve zayıf yanlarını belirlemesini sağlayarak kendini tanımasını arttırdığı, bilişsel becerileri, sorgulama ve karar verme becerisini geliştirdiği, her deneyimi olası yeni bir öğrenme durumuna dönüştürdüğü, öğrenme sorumluluğunu üstlenmeyi desteklediği ve etik yönleri geliştirdiği" belirtilmektedir (3-5,12,14,18-21).

Lee ve Sabatino (1998) reflektif düşünmenin, öğrenenin yeniden anımsayabilmesi, anlamlandırabilmesi ve temel prensipleri uygulayabilmesine önemli oranda ve olumlu olarak katkı sağladığını belirtmiştir (22,23). Scanlan ve ark. (2002)'in yaptığı araştırma bir

arařtırmada reflektif dūřunmenin sadece eęitimde deęil gūndelik yařamda da önemli olduęunu belirtmiřlerdir (23).

Reflektif Dūřunmenin Bakım Vericilere Katkıları

- Reflektif dūřunme, bakım vericilerin mesleęini geliřtiren temel bir beceridir (24-26).
- Reflektif dūřunme; hastane personeli ve bakım vericilerin, hasta ve saęlıklı bireyler ile iletiřimini geliřtiren bir fırsat sunar (24-26).
- Reflektif dūřunme; bakım vericilerin, bireyleri anlama dūzeyini arttırırken, öz bilgiyi de arttırır (24-26).
- Klinik uygulamalarda yönetici pozisyonundaki bakım vericiler reflektif stratejilerle gūçlklerin üstesinden gelebilir ve daha yaratıcı olabilirler (24-26).
- Reflektif stratejiler uygun soruları sormak, bilgiyi elde etmek ve değerlendirmek ve bunlardan mantıksal sonuçlar çıkarma yoluyla, eleştirel dūřunme becerisinin gelişimine yardım eden yollardan biridir. Bu durum bakım vericilerin; problem çözme, muhakeme yapma ve karar verme, kliniği geliştirmelerine destek olur (27,28).
- Reflektif dūřunme bireylerin, görüřlerini anlamak ve bakım vericilerin yeni fikirler dūřunmesini saęlamak için yardımcı olur (27,28).
- Kliniksel bir ikilem ve reflektif dūřunme; bir deneyimin yorumlanmasıyla yeni yolların geliřtirilmesini saęlar (27,28).

rnek Vaka; Vaka tanımı:

John, Mary isimli bir primigravida olan bayandan 26. gestasyon haftasında doğan bir bebektir. John doğduğunda 600 gramdır, durumu kötüydü ama hayattaydı. John' da kronik akciğer hastalığı gelişti ve 12 hafta boyunca ventilatöre bağlı kaldı. Ne yazık ki John Akciğer matürasyonunu sağlayan steroidlerden yararlanamamıştı (29).

John üniteye geldikten 8 hafta sonra nazal yoldan hava alış-verişini sağladı ve ventilatörden ayrıldı. John' un durumu iyiye gittiği için taburcu olmasına, haftada bir John' un izlem için hastaneye gelmesine karar verildi. Olayın olduğu gece ben, John ve diğer üç prematüre bebekle ilgileniyordum. Ebeveynleri, John' u 21:00' da ziyaret ettiler, temizlediler ve beslediler. John uyanık, aktif ve ebeveynleriyle etkileşimdeydi. Saat 23:00' da John' un ebeveynleri ayrıldılar ve John' un O₂ satürasyonu %92-94 okunuyordu.

Gece boyunca çok meşguldüm fakat 06:00' a kadar olaysız geçti.06:00' a kadar John' un vital bulguları stabildi. Onu beslerken O₂' den biraz ayırdım ve tutma refleksi çok iyiydi. Saat 06:00' da John' un satürasyon monitörü alarm ve ona baktığımda O₂ seviyesinin %60' a dūřtęn ve kalbinin dakikada 70 atım olduğunu gördüm. abucak

yanına gittim ve renginin karardığını gördüm. Hava yollarını kontrol ettim ve O₂'ye bağladım. Arkasından John' da apne gelişti ve kalbi düzensiz atmaya başladı. Hızlıca resüsitasyona bağladım ve icapçı doktoru çağırdım. John' u resüsitasyonun uygulandığı ve yeni doğanların entübe edildiği bölüme geçirdik. Ne yazık ki John 06:30' da hayatını kaybetti. Bu durum tüm personelin hislerini tartışmalarını sağlayan fırsatlar sundu.

Neler hissettim:

Benim olaydan sonra ilk hislerim pişmanlık ve suçluluk oldu. Ben neyi ihmal ettiğimle ilgili olarak klinikteki uzmanlığım ile ilgili yeterliliğimi sorgulamaya başladım. İlk baştaki düşüncelerim sonucunda gerçekleştirdiğim bakım ile ilgili gerçekleşen ölüme neyi kaçırdım? Neyi yanlış yaptım? benzeri sorular oluştu. Ayrıca ben gerçekte John' un iyileştiğini, eve gidebileceğini düşündüm ve bundan dolayı hiçbir problem beklemiyordum, bu yüzden de ona rutin bakım yaptım. Mesleki becerilerin çoğu ve alışılmış eylemler reflektif değildi.

Rutin uygulamalar ve problem çözümünde kullanılan yollar sık sık refleksinin sunduğu fırsatları gözden kaçırmaya neden olur (7). Ayrıca bu ölümün meydana gelmiş olmasından dolayı kederli hissettim ve inanmadım. Bu ölüme şaşırımdım. John üniteye uzun zaman kaldığı için ona ve ailesine bağlanmışım. Çektiğim acıdan dolayı kendimi güçsüz hissettim. Bu üzüntüde onun ailesiyle olan bağım da etkili oldu. Ayrıca ebeveynlere ihtiyaç duydukları desteği veremediğim için pişman oldum.

Değerlendirme

John' un ölmesinde ve ebeveynlerine destek verme konusunda kendimi başarısız hissetmemi değerlendirdiğimde hem negatif hem de pozitif sonuçlar olduğunu gördüm. Resüsitasyona katılmışım ancak gene de sonuçtan memnun değildim. İşlemleri yaparken reflektif davranmamışım. Bir diğer başarısızlığım da ebeveynlere yeterli desteği sağlayamayışımdı.

Pozitif yönden baktığımda ise John' a bakım sağladım ve bakımda temel ilkeleri esas aldığımı inandım. Ben en iyisini yaptım ama yeterince iyisini değil. Ben bir yeni doğan hemşiresiyim yıllardır sahada tecrübem var ama hala bilgimde boşluklar var. Deneyimler rutine dönüşmüşse öğrenmenin önünde engel olabilir (30). Olaylara reflektif metotla yaklaşıldığında öğrenmenin geçerliliği sağlanır.

Analiz

Benim deneyimlerim ve beklentilerim tepkilerimi etkiledi. Geçmişte böyle bir olay olmadığından bir şey olmayacağını düşündüm. Geçmiş deneyimler pratik bilgilerin öğrenilmesini, depolanmasını sağlarken yeni olaylara karşı farklı tepkiler verilmesini engeller (16).

Sonuç

Reflektif olarak yaklaştığımda artık anlıyorum ki John' un bakımı için yapabileceğim daha fazla bir şey yoktu. John' un akciğerleri kollaps olduğunda uygun ve hızlı bir şekilde hareket ettim. Buna rağmen John' un ebeveynlerine daha fazla vakit ayırmam her iki tarafa da yarar sağlayabilirdi. Reflektif metodu uyguladığımda aslında suçlu olmadığımı ve savunmasız olduğumu fark ettim. Başarısızlık algıma odaklandım ve olayın iyi taraflarını gördüm.

KAYNAKLAR

1. Kolb, D. A., Boyatzis, R.E., & Mainemelis, C. (1999). Experiential learning theory: Previous research and new directions. www.learningfromexperience.com
2. Clark, D.R. (2000). Kolb's Learning Style Inventory.
3. Atkins, S., & Murphy, K. (1993) Reflection: A review of the literature. *Journal of Advanced Nursing*, 18, 1188–1192.
4. Burton, A. J. (2000). Reflection: Nursing practice and education panacea? *Journal of Advanced Nursing*, 31, 1009-1017.
5. Cadman, K, Clack, E, Lethbridge, Z, Millward, J, Morris, J, & Redwood, R. (2003). Reflection: A casualty of modularisation? *Nurse Education Today*, 23, 11–18.
6. Koshy, K, Limb, C, Gündoğan, B, Whitehurst, K, & Jofree, D. J. (2017). Reflective practise in health care and how to reflect effectively. *International Journal of Surgery Oncology*, 2(e20), 1-3.
7. Williams, B. (2001). Developing critical reflection for professional practice through problem-based learning. *Journal of Advanced Nursing*, 34, 27-34.
8. Dewey, J. (1933). *How We Think; A Restatement of the Relation of Reflective Thinking to the Educative Process*. New York: D. C. Heath and Company.
9. Gibbs G. Learning by doing: A guide to teaching and learning methods. Oxford: Further Educational Unit, Oxford Polytechnic; 1988.
10. Boyd, E.M, & Fales, A.W. (1983). Reflective learning: Key to learning from experience. *Journal of Humanistic Psychology*, 23, 99-117.
11. Rolfe, G, Freshwater, D, Jasper, M. Critical Reflection in Nursing and the Helping Professions: A User's Guide. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2001.
12. Loke, A. L, & Chow, F. L. (2007). Learning partnership the experience of peer tutoring among nursing students: A qualitative study. *International Journal of Nursing Studies*, 44, 237-244.
13. Carson, L, & Fisher, K. (2006). Raising the bar on criticality: Students' critical reflection in an internship program. *Journal of Management Education*, 30, 700-723.
14. Pierson, W. (1998). Reflection and nursing education. *Journal of Advanced Nursing*, 27, 165-170.
15. Mert, H, Bilik, Ö, Sarı, H. Ü, Üstün, B. (2011). Bir öğrenme deneyimi: refleksin (reflection). *DEUHYO ED*, 4(2), 89-93.
16. Teekman, B. (2000). Exploring reflective thinking in nursing practice. *Journal of Advanced Nursing*, 31, 1125-1135.
17. Gustafsson, C., & Fagerberg, I. (2004). Reflection, the way to professional development? *Journal of Clinical Nursing*, 13,271–280.

18. Price, B. (2005). Self-assessment and reflection in nurse education. *Nursing Standard*, 19, 33-37.
19. Hargreaves, J. (2004). So how do you feel about that? Assessing reflective practice. *Nurse Education Today*, 24, 196–201.
20. Ling Lau, A.K., Cheung Chuk, K., & Wei So W.K. (2002). Reflective practice in clinical teaching. *Nursing and Health Sciences*, 4, 201–208.
21. Platzer, H, Blake, D, & Ashford, D. (2000). Barriers to learning from reflection: a study of the use of group work with postregistration nurses. *Journal of Advanced Nursing*, 31, 1001- 1008.
22. Lee, D, & Sabatino K. B. (1998). Evaluating guided reflection: a US case study. *International Journal of Training and Development*, 2, 162-170.
23. Scanlan, J. M, Care W. D, & Udod, S. (2002). Unravelling the unknowns of reflection in classroom teaching. *Journal of Advanced Nursing*, 38, 136–143.
24. Liimatainen, L, Poskiparta, M, Karhila, P, & Sjögren, A. (2001) The development of reflective learning in the context of health counseling and health promotion during nurse education, *Journal of Advanced Nursing*, 34, 648-658.
25. Gilkerson, L, & Als, H. (1995). Role of reflective process in the implementation of developmentally supportive care in the newborn intensive care nursery. *Infants & Young Children*, 20-28.
26. Gilkerson, L. & Irving, B. (2004). Harris Distinguished Lecture: Reflective supervision in infant-family programs: Adding clinical process to nonclinical settings. *Infant Mental Health Journal*, 25(5), 424-439.
27. Keeting S. B. Curriculum Development and Evaluation in Nursing. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
28. Vittner, D. (2009). Reflective Strategies in the Neonatal Clinical Area. *Advances in Neonatal Care*, 9(1), 43-45.
29. Peaceman, A, Bajaj, K, Kumar, P, & Grobman, W, (2005). The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(3), 1165e1169.
30. Johns, C. C., (1996). Using a reflective model of nursing and guided reflection. *Nursing Standard*, 11(2), 34–38.


BÖLÜM VI

EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİ

Infusion Therapy in Home

Nurgül Güngör Tavşanlı¹

¹ (Doç.Dr.), Manisa Celal Bayar Üniversitesi, e-mail: nurgul.gungor@hotmail.com

 ORCID 0000-0002-1831-2171

1. GİRİŞ

Ülkemizde ilk kez “Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik” 10.03.2005 tarihli 25751 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Evde Bakım Hizmeti: Hekimlerin önerileri doğrultusunda hasta kişilere, aileleri ile yaşadıkları ortamda, sağlık ekibi tarafından rehabilitasyon, fizyoterapi, psikolojik tedavi de dahil tıbbi ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde sağlık ve bakım ile takip hizmetlerinin sunulması olarak tanımlanmıştır. Evde bakım hemşiresinin sorumlulukları aynı yönetmelikte tanımlanmıştır.

Ayrıca bu yönetmelikte Madde 19’da evde bakım hizmetlerinin sunumunun usul ve esasları da belirlenmiştir (1).

19 Nisan 2011 tarihli “Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelikte” evde bakım hemşiresi; yatağa bağımlı veya kendi ihtiyaçlarını bir başkasının desteği olmaksızın karşılayamayacak durumda evde bakım gereksinimi olan bireylere hemşirelik hizmetlerinin sunumundan sorumludur” olarak tanımlanmıştır (2).

2. EVDE BAKIMIN YARARLARI

Ede bakım hizmetinin amacı, hizmet alan bireylerin günlük yaşam aktivitelerini desteklemek, tedavilerini sürdürmek ve sürekli hizmet sunumu ile aile ve bireyin sağlığını koruma, geliştirme, iyileştirme, bağımsızlığını artırma ve en önemlisi yaşam kalitelerini yükseltmektir (3,4,5).

Evde bakımın hem hasta bireye hem ailesine hem de ülke ekonomisine yararları bulunmaktadır. Bu yararları sıralayacak olursak:

1) Hastaların ve ailelerinin bağımsızlıklarını sağlayarak, kendilerini daha iyi hissedecekleri ev ortamında olmalarına imkân sunmaktadır ki böylece stresleri azalmaktadır,

2) Hastaların ve ailelerinin sosyal destekleri (akrabalık, komşuluk, arkadaşlık vb. ilişkileri) ev ortamında korunmakta ve artmaktadır,

3) Hastaların ve ailelerinin yaşam kalitelerini, bakım memnuniyetlerini olumlu etkilemektedir,

4) Hastaları hastanede gelişecek enfeksiyonlardan korumaktadır,

5) Hastaların hastalık yükü ve maliyetleri düşmektedir,

6) Hastaların bakım sürekliliği sağlanarak iyileşme süreci kısaltılmaktadır.

7) Hastaya bakım verenlerin yükü ve tükenmişlikleri azaltılmaktadır (4,5).

3. İNTRAVENÖZ İNFÜZYON

İntravenöz infüzyon; fazla miktardaki ilaçların veya solüsyonların bir iğne ya da kateter aracılığıyla intravenöz (ven içi) yolla verilmesi anlamına gelmektedir. Hastanın oral yolla tedavi edilemeyeceği durumlarda kullanılmaktadır (6-9). İlaç infüzyon şeklinde uygulandığında, hastaya belirli bir sürede (kısa ya da uzun) ve belirli bir hızda verilmektedir (6,8). İlaçların intravenöz yolla verilme yöntemlerinde; ilacı, enjektöre çekerek bir defaya mahsus doğrudan damara verilebileceği gibi, ilaçları 500-1000 ml'lik serum içine koyarak bolus yöntemi ile de verilebilmektedir (6,7,8).

4. EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİ

Hastalar 1980'lere kadar tedavileri süresince hastanede yatmak zorundaydılar. Sağlık hizmetlerinde maliyet kontrolüne artan ilgi ve klinik tedavilerin uygulamasındaki teknolojik gelişmeler nedeniyle hastane ortamına alternatif ortamlarda infüzyon tedavisini uygulama stratejilerini geliştirmiştir. Uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyan bireyler için, hastanede yatan hasta olarak tedavi alması yüksek maliyetlere yol açarken, aynı zamanda bireyin normal yaşam tarzına ve iş faaliyetlerinin de devam etmesini engellemektedir. Evde infüzyon tedavilerinin güvenli ve etkili bir şekilde uygulanmasını sağlayan teknolojik gelişmeler sayesinde hastalar iyileşme süreçlerinde, normal yaşam tarzlarına ve çalışma faaliyetlerine devam etmek istemektedirler. Hastaların bu istekleri evde bakımın maliyet etkinliği açısından da önem taşımaktadır. Sonuç olarak, evde infüzyon tedavisi hastanede yatan hasta tedavisine oranla çok daha az maliyetli bir alternatif tıbbi tedaviye dönüşmüştür (7).

Evde infüzyon tedavisinin, birçok hastalığın tedavisi için yatan hasta bakımına güvenli ve etkili bir alternatif olduğu kanıtlanmıştır. Birçok hasta, evde tedavi almayı, hastanede yatarak tedavi

almaya tercih etmektedir. Hastanın evde infüzyon tedavisi için uygun bir aday olup olmadığından emin olmak için tedavisine başlamadan önce kapsamlı bir hasta değerlendirmesi ve evde değerlendirme yapılması gerekmektedir (7).

5. EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Evde infüzyon tedavisini başlatmak için sayısız neden vardır. Dehidrate hastalarda elektrolit dengesini sağlamak ve sıvıları yerine koymak için kullanılmıştır: antibiyotikler, kemoterapi ya da kan ürünleri gibi IV medikasyon yönetimi ve beslenemeyenler için ya da malnütrisyonlular için kalori sağlamada; kan kayıpları ya da yara drenajı, sakşın, diyare, kusmanın bir sonucu olarak elektrolit kayıpları ve sıvıları yerine koymada kullanılır (8-14). Evde infüzyon tedavisinde kullanılan yöntemler şöyledir (9,13):

- İntravenöz: Ven içi
- İntramüsküler: Kas içi
- İntraarterial: Arter içi
- İntraventriküler: Beynin ventriküllerinin içine
- İntraosseous: Kemik iliği içine
- Subkutan: Deri altına
- Epidural: Spinal kord ve beyni çevreleyen membran, dura dışında sadece boşluk içine
- İntrathecal: Spinal kordu doğrudan çevreleyen subaraknoid boşluk içine
- İnrapertoneal: Abdominal kavitenin serbest boşluğu içine
- İntra-auricular: Eklem içine doğrudan
- Enteral: Sindirim sistemi içine

6. EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİNİN TİPLERİ

6.1. ANTİ-İNFEKTİF TEDAVİ

Evde infüzyon tedavisinde en sık kullanılan tedavi tiplerinden biridir. Antibiyotikler, antiviraller ve antifungallerin uygulanmasını içermektedir. Santral venöz kateterler ve PICC üç haftadan daha uzun süreli tedavilerde tercih edilen yollardır. Anti-infektif tedavide, çevre enfeksiyon açısından kontrol altına alınmalı, ilaç dozları çok iyi ayarlanmalı ve hasta allerjik – anaflaktik şok açısından çok iyi gözlemlenmelidir. Tedavi sırasında evde bakım hemşiresi uzun süreli

anti-infektif tedavi alan ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastaları yakından izleyip uygun girişimlerde bulunmada ve gerekli laboratuvar testlerine (kültür, hemogram vb.) ilişkin örnekleri alma konusunda bilgi sahibi olmalıdır (14-16).

6.2. ONKOLOJİK TEDAVİ

Kemoterapik ajanlar hastalarda oral, intramuskuler, subkutan ve intravenöz yollarla uygulanmaktadır. Kemoterapik ajanların evde uygulanabilmesi için, evde bakım hemşiresinin kemoterapi sertifikasına sahip olması gerekmektedir. Hastalar ilk dozu hastanede ya da uygun bir sağlık kuruluşunda almalıdır. İntravenöz infüzyonla verilecek kemoterapik tedavi uzun süre alacağından merkezi santral venlerin, implant portların ve silikon kataterlerin kullanılması önerilmektedir. Ekstravazasyonu önlemek amacıyla kemoterapik ajan uygulama rehberleri hastanın evinde bulundurulmalı, acil ilaçlar hekime istem ettirilip evde hazır bulundurulmalıdır. Hastanın yaşam bulguları tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında takip edilmeli, kan değerleri izlenmeli gerekli testler yapılmalıdır. Evde bakım hemşiresi aileye ya da bakım vericilere hastanın enfeksiyonlardan korunması için gerekli eğitimi vermelidir (9,15-18).

6.3. AĞRI YÖNETİMİ

Onkoloji hastalarının son döneminde, nörolojik ve ortopedik hastalıklarda, AIDS'te intavenöz ağrı yönetimi için narkotik ilaçlar kullanılmaktadır. Narkotikler oral, rektal ve transdermal uygulamalara yanıt alınmadığında intravenöz, intramuskuler, subkutan ya da epidural yöntemlerle uygulanabilmektedir. Ağrı yönetiminde ilaç dozu hastanın ağrıya yanıtına bağlı olarak düzenlenmektedir. Evde narkotik ilaç uygulamasında sıklıkla morfin ve hidromorfin kullanılmaktadır. Hasta kontrollü analjezi pumpları tercih edilmektedir (9,15-19).

6.4. KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONLARI

Kan transfüzyonu cerrahi girişimler sonrası kan volümünün azalmasında, kanamalarda ya da kan ürünlerinin kayba uğradığı hastalıklarda tercih edilmektedir. Kan ya da kan ürünlerinin transfüzyonuna hekim karar vermekte ve yazılı istem ile evde bakım hemşiresi tarafından uygulanmaktadır. Hemşire istem yapılan ürünleri transfüzyondan 24 – 48 saat önce kan bankasına giderek crossmach gibi yapılması gerekli testleri yaptırarak transfüzyona hazırlık yapar. Transfüzyon uygulaması için, evde bakım hemşiresi hastasının transfüzyon öncesi, sırasında ve sonrasında yanında olur, hekimiyle telefon iletişimini sürdürür, komplikasyon oluşmuşsa hekime bildirip gerekli girişimlerde bulunur. Evde bakım hemşiresi transfüzyonla ilgili tüm riskleri göz önünde bulundurup, uyanık olmalıdır, hastasının yaşam

bulgularını ve olası transfüzyon reaksiyonlarını gözlemlemelidir (9,14-19).

6.5. ENTERAL NÜTRİSYON TEDAVİSİ

Nazogastrik tüpler kısa süreli, gastrostomi tüpleri ise uzun süreli tedavilerde tercih edilmektedir. Aspirasyon, diyare, kusma, pnömoni ve olası ölüm gibi komplikasyonlar için aile ve bakım vericiler bilgilendirilmeli hasta tedavinin etkinliği açısından rutin gözlenmelidir. Aile ve bakım vericiye özellikle hastanın aspirasyondan korunması amacıyla beslenme sırasında 45 derecelik açı ile başı yukarıda olacak şekilde yükseltılarak yatırılmasının ve beslenmeden 1 saat sonrasına kadar yalnız bırakılmadan gözlemlenmesinin önemi anlatılmalıdır (9,14-20).

6.6. TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON (TPN)

TPN hastalarda beslenmeyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır ve Crohn hastalığı, kısa kolon sendromu, kanser, ülseratif kolit ve AIDS gibi hastalıkların sonucunda gelişen malnütrisyonlarda tercih edilmektedir. TPN sıvılarının yine hekim tarafından yazılı istem ile evde bakım hemşiresi tarafından uygulanması gerekmektedir. TPN sıvıları fazla miktarlarda ve çok yoğun sıvılar olduğundan hastaların, hiper ya da hipoglisemi ve sıvı elektrolit dengesi yönünden izlenmelidir. Özellikle hastaların yaşam bulguları ve kan şekeri düzeyleri sık takip edilmelidir. Hastaların böbrek fonksiyonları ve biyokimya değerleri her hafta değerlendirilmelidir. Hasta ve bakım vericilere TPN solüsyonlarını buzdolabında saklamaları ve uygulamadan önce buzdolabından alınıp oda ısısına getirilmesinin gerektiği anlatılmalıdır. Soğuk ve hızlı verilen solüsyonların ventriküler aritmelere neden olabileceği unutulmamalıdır. TPN tüplerinde günlük bakımı yapılması ve 24 saatte bir değiştirilmesi önerilmektedir. Kan örneklerinin TPN hattından alınmamalıdır (9,14-20).

6.6. DİĞER TEDAVİLER

Hidrasyon tedavileri, kardiyak tedaviler, prematüre bebek tedavileri, steroid ve hormon tedavileri, multiple sikleroz, organ transplantasyonu tedavileri, antikoagülan tedavileri, immünoglobülin tedavileri, romatoid artrit tedaviler hastaların evde infüzyon tedavisi ile sürdürülebilecek tedaviler kapsamında yer almaktadır (9,14-20).

7. EVDE İNFÜZYON TEDAVİSİNDE HASTA EĞİTİMİ

Evde infüzyon tedavisi konusunda hasta ve yakınlarının eğitimi; evde bakım hemşiresinin sorumluluğundadır. Bu eğitim, ilaç uygulama tekniklerinin öğretilmesi ve ilaç dozu, ilaç aralıkları, kateter bakımı, ilaç yan etkileri, komplikasyonlar, araç-gereç kullanımı, aseptik teknik uygulamaları gibi temel bilgilerin verilmesine yönelik konular kapsamaktadır. Beceri kazandırmaya yönelik verilen eğitim hasta ve

yakınlarının öğrenim kapasitelerine göre birkaç kez tekrarlanır. Teorik bilgiler ise anlaşılır bir dille anlatılır, hasta ve yakınlarının sorulan cevaplanır, eğitim tamamlandıktan sonrada soru cevap şeklinde konu tekrar yapılarak verilen bilgilerin pekişmesi sağlanır. Ayrıca yazılı materyal haline dönüştürülen bu bilgilerin yer aldığı kitapçık, ihtiyaç durumlarında tekrar tekrar okunması için hastanın evinde bırakılır.

Tablo 1. Hasta Eğitim Programının Temel Konular

| Ana Konu | Konu ayrıntıları |
|------------------------|---|
| Tedavi | İlaç ismi, İlaç dozu, İlaç aralığı Tedavi süresi, Tedavinin amacı, Tedaviye uyumu. |
| Tedavi Uygulama | Aseptik teknik Kateter bakımı, Uygulamanın seyri, Ekipman. |
| Tedaviye Yanıt | İstenmeyen reaksiyonlar, İntolerans. |
| Sorun giderme | Araç-gerecin fonksiyon bozukluğu, Özel tedbirler alma. |
| Aciller | İnfüzyon tedavi sorumluları ile iletişim, Acil uygulamalar |

8. SONUÇ

Evde bakımın; hastanede yatış süresini kısaltmak, tedavi/bakım maliyetlerini azaltmak, enfeksiyon riskini en aza indirmek, iyileşmeyi hızlandırmak, yaşam kalitesini ve hasta memnuniyetini arttırmak, bireye bağımsızlık sağlamak ve stresi azaltmak, aile bütünlüğünü korumak, kişiye özel hizmet sağlamak, kişinin kendi alışık olduğu çevrede bakım

görmesini olanaklı kılmak gibi yararları bulunmaktadır. Tüm bu yararlar göz önünde bulundurulduğunda; Evde Bakım Hizmetlerinin gün geçtikçe daha fazla talep edilen bir sağlık hizmeti olması kaçınılmazdır. Evde bakım hizmetlerinin kalitesi uygulayıcıların bilgi ve becerisine orantılı olarak artacaktır (20). Ülkemizde evde bakım hizmetleri uygulamasının yaygınlaşmaya başladığı günümüzde, uzman hemşireler yetiştirmek adına evde bakım yüksek lisans programlarının açılması, evde infüzyon tedavisi için hemşirelere yol gösterici rehberlerin hazırlanması, sertifika programlarının oluşturulması önerilmektedir.

9. REFERANSLAR

1. Sağlık Bakanlığınca Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge (2005)
<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12133/saglikbakanliginca-sunulan-evde-saglik-hizmetlerinin-u-.html> (09.11.2020).
2. Sağlık Bakanlığı, Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (2011)
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110419-5.htm> (09.11.2020).
3. 29. Ülkemiz İçin Evde Bakım Modeli Oluşturma Çalıştayı (2010) Evde Bakım Derneği, 8- 9 Nisan 2010, Ankara Çalıştay Sonuç Raporu (09.11.2020).
4. Ertem G., Kalkım A, Bulut S, Sevil Ü. (2009) Radyoterapi Alan Hastaların Evde Bakım Gereksinimleri ve Yaşam Kaliteleri Maltepe Üniv Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2(2):1-9.
5. Akçay D, Gözüm S. Kemoterapi Alan Meme Kanserli Hastalarda, Kemoterapinin Yan Etkilerine İlişkin Verilen Eğitim ve Evde İzlemin Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi Meme Sağlığı Dergisi 8(4):191-199.
6. Rice R (2006). The Patient Receiving Home Infusion Therapies, Home Care Nursing Practice: Concepts and Application, Fourth Edition, Mosby Elsevier, USA, pp: 381-40.
7. Ay Akça F, Ertem Turan Ü, Özcan Keser N, Güneş B, Işık Demir R., Savran S (2018). “Sağlık Bilimlerinde Temel Kavramlar ve Beceriler”, Nobel Tıp Kitabevi, 7.Baskı, s: 348-350.
8. Milli Eğitim Bakanlığı [MEB] (2011). Ortaöğretim Projesi, Anestezi ve Reanimasyon, İntravenöz sıvı infüzyonu, Ankara, s:15-37.
9. National Home Infusion Association [NHIA] (2020), About Infusion Therapy, 22 Temmuz 2020 'de <http://www.nhia.org/about-home-infusion.cfm> adresinden indirildi.
10. Graves D B (1995). Home Infusion Therapy, Nursing Management / Vol 26 No. 8, August, pp:32j-32p.
11. Ewers M. (2002). The Advent of High-Tech Home Care in Germany, Public Health Nursing Volume 19 Number 4 July/August, pp. 309–317.
12. Gugerty B (2006). The Holy Grail:Cost-Effective Healthcare Evidence Transparently and Consistently Used by

CliniciansJournal of Healthcare Information Management,
Volume 20, Number 3, pp:21-24.

13. Madeline M., Lorentz B A (2008). Home Healthcare Nurse April, vol. 26, no. 4, pp 237-243.
14. Cox ve ark. (2007). Home Intravenous Antimicrobial Infusion Therapy: Aviable Option in Older Adults, J Am Geriatr Soc 55:645–650.
15. Infusion Nurses Socieity – INS (2017). 22 Temmuz 2020 'de <https://source.yiboshi.com/20170417/1492425631944540325.pdf> adresinden indirildi.
16. Infusion Nursing Certification Corporation - INCC (2020). 22 Temmuz 2020 'de <https://www.ins1.org/crni-certification/about-incc/> adresinden indirildi.
17. Oran T N (2006). Evde İnfüzyon Tedavisi, Evde Bakım, İzmir, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, s: 95-110.
18. Ertem G (2010). Jinekolojik kanserlerde evde bakım, Türk Onkoloji Dergisi, 25(3):124-132.
19. Duke M., Street A (2003). Hospital in the home: constructions of the nursing role – a literature review, Journal of Clinical Nursing, 12: 852–859.
20. NHE - The National Health Expenditures (2009). National Health Expenditure Projections 2009-2019 (September 2010).
20 Ağustos 2019'da
<https://www.cms.gov/NationalHealthExpendData/downloads/NHEProjections2009to2019.pdf> adresinden indirildi.

BÖLÜM VII

OKRATOKSİN A VE TOKSİK ETKİLERİ* *Ochratoxin A and Toxic Effects*

Sultan Mehtap Büyüker¹

¹(Dr. Öğr. Üyesi), Üsküdar Üniversitesi, e-mail:sultanmehtap.buyuker@uskudar.edu.tr

 ORCID 0002-1344-540X

Okratoksinler

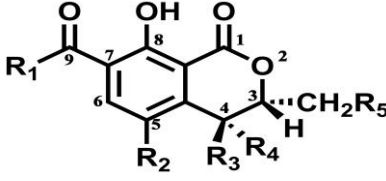
Okratoksinler, *A.ochraceus* (*A.alutaceus*), *A.melleus*, *A.alliaceus*, *A.ostianus*,

A.sclerotorium, *A.albertensis*, *A.wentii*, *A.auricomus*, *A.niger* var.*niger*, *A.sulphureus* (*A.fresenii*) ve *P.viridicatum* (*P.verrucosum*) mantarları tarafından üretilen mikotoksinlerdir (1,2,3,4,5,6). Okratoksin 1965 yılında Van der Merwe ve ark., tarafından tanımlanmış ve üretici küf olması nedeniyle bu ismi almıştır (7). Okratoksinler gıdalarda sıklıkla rastlanmasından dolayı en çok bilinen ve toksik olan metaboliti okratoksin A (OTA) dır. Okratoksin A hububatta yaygın olarak bulunan bir mikotoksindir (8). OTA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından "Grup 2B"olası karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (9; 10,11). OTA dolaylı karsinojen etki gösterdiği için epigenetik karsinojen olarakda tanımlanmaktadır. Ancak DNA'ya doğrudan bağlanabilmesinden dolayı doğrudan karsinojenolarak kabul edilmektedir (12,13).

Okratoksin A'nın Kimyasal Yapısı

OTA, okratoksinler içindeki en toksik metabolittir. Kimyasal adı; Fenilalanin-N-[[5-kloro-4 dihidro- 8 hidroksi -3-metil-1 okso-1H-2-benzopirran-7-il] karbonil]- (R)-isokumarin(14).OTA ve türevlerinin kimyasal yapısı **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

* Bu kitap bölümü Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Türkan Yurdun danışmanlığında yürütülen 'İstanbul'daki fırın işçilerinin idrarlarında okratoksin A'nın immunoafinite kolon-yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile araştırılması' doktora tezinden üretilmiştir



Şekil.1 OTA ve Türevlerinin

Kimyasal Yapısı (14)

Okratoksin A ile ilişkili birçok metabolit tanımlanmıştır. OTA'nın dekloro analogu olan okratoksin B (OTB), etil esteri okratoksin C, izokumarik türevi okratoksin α (OT α) ve onun dekloro analogu okratoksin β (OT β). **Tablo 1**'de OTA ve türevleri görülmektedir (15).

OTA, kristalize, renksiz, suda az ve sulu sodyum bikarbonat çözeltilerinde iyi çözünebilir bir bileşiktir (16,17). OTA Pka değeri 7.1 olan zayıf asit özellikte bir bileşiktir (3). OTA UV ışık altında asit ortamlarda yeşil, alkali ortamlarda mavi floresans verir.

OTA asidik veya nötral pH'da, polar çözücülerde (Etanol, metanol, ksilen ve kloroform gibi) iyi çözünür. Petrol eteri ve doymuş hidrokarbonlarda çözünmez.

Tablo 1. OTA ve Türevleri(14)

| İsim | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 |
|-------------------------------|-----------------------------|----|----|----|----|
| Doğal okratoksinler | | | | | |
| Okratoksin A | Fenilalanin | Cl | H | H | H |
| Okratoksin B | Fenilalanin | H | H | H | H |
| Okratoksin C | Etil- ester, fenilalanin | Cl | H | H | H |
| Okratoksin A metil- ester | Metil-ester, fenilalanin | Cl | H | H | H |
| Okratoksin B metil - ester | Metil-ester, fenilalanin | H | H | H | H |
| Okratoksin B Etil- ester | Etil- ester, fenilalanin | H | H | H | H |
| Okratoksin α | OH | Cl | H | H | H |
| Okratoksin β | OH | H | H | H | H |
| 4-R- Hidroksiokratoksin A | Fenilalanin | Cl | H | OH | H |
| 4-s- Hidroksiokratoksin A | Fenilalanin | Cl | OH | H | H |
| 10-Hidroksiokratoksin A | Fenilalanin | Cl | H | H | OH |

| | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------|----|---|---|---|
| OTA' nın tirozin analogu | Fenilalanin | Cl | H | H | H |
| OTA' nın serin analogu | Serin | Cl | H | H | H |
| OTA' nın hidroksipirolin analogu | Hidroksipirolin | Cl | H | H | H |
| OTA' nın lizin analogu | Lizin | Cl | H | H | H |
| Sentetik okratoksinler | | | | | |
| d-Okratoksin A | d-fenilalanin | Cl | H | H | H |
| Okratoksin A Etilamid | Etil amid, fenilalanin | Cl | H | H | H |
| O-metil Oktatoksin A | Fenilalanin, OCH ₃ | Cl | H | H | H |

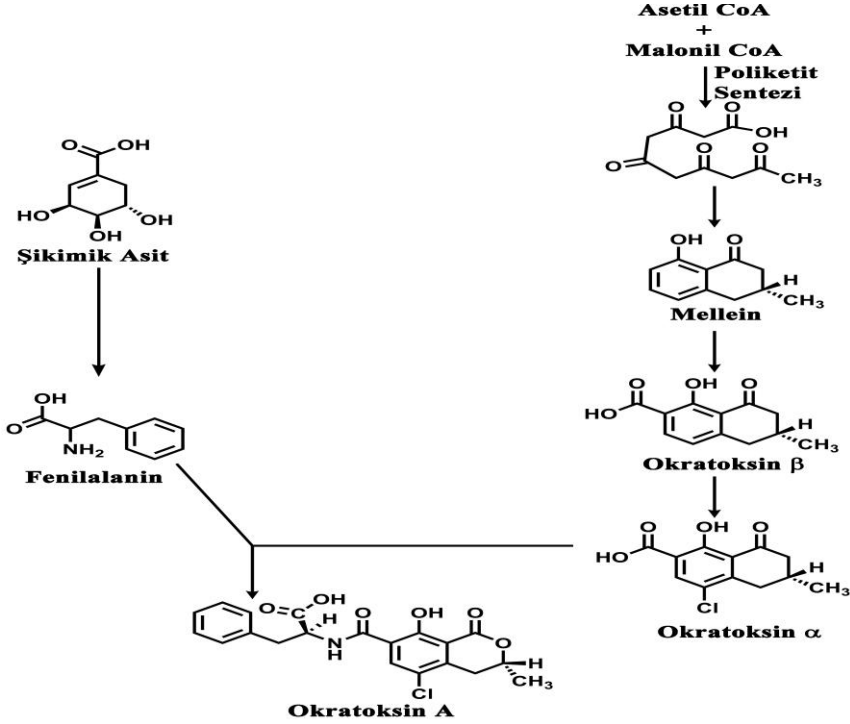
OTA'nın stabilitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Asidite ve yüksek sıcaklığa karşı dirençlidir. Bu nedenle kontamine olmuş yiyeceklerden OTA'nın uzaklaştırılması çok zordur (14).

Okratoksin Oluşturan Küfler

Okratoksinler, *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsi küfler tarafından üretilmektedirler. *Aspergillus ochraceus* OTA üreten ilk tür olduğu için önemlidir. 2004 yılında OTA üreten benzer özellikte ikinci bir tür bulunmuştur ve *A.westerdijkiae* olarak isimlendirilmiştir (18,19). Daha sonraki yıllarda benzer yapıya sahip küf türü *A.steynii* tanımlanmıştır (20). Bu küf türlerinin *A.ochraceus*'dan çok daha fazla oranda OTA ürettiği tespit edilmiştir. *Aspergillus* türleri arasında *Nigri Aspergillus carbonarius*'un major OTA üreticisi olduğu bilinmektedir. Üzümlerde ve üzümde elde edilen ürünlerde, üzüm sularında, şaraplarda (21,22) ve bazı kahve çekirdeklerinde (23,24) OTA oluşturmaktadır. Okratoksijenik izolatlardan *A.niger*'e ait olanların oranı *A.carbonarius* türüne ait olanlardan çok daha azdır (25). *A.lacticeffatus* ve *A.sclerotium* türlerinde OTA ürettiği rapor edilmiştir (26). Diğer *Aspergillus section circumdati* türleri de *Aspergillus cretensis*, *A.flocculosus*, *A.pseudoelegans*, *A.roseoglobulosus*, *A.sclerotium*, *A.sulphureus* ve *Neopetromyces muricatus* (18,27,28), *A.melleus*, *A.ostianus*, *A.persii* ve *A.petrakii*, *Aspergillus section flavi*, *Petromyces albertensis* türlerinde OTA üretmektedir. *Penicillium verrucosum* türünün hububatlarda (arpa, buğday ve diğerlerinde) (29), *Penicillium nordicum* (30) ise salam ve domuz jambonunda (31) OTA varlığından sorumludur.

OTA'nın Biyosentezi

Huff ve Hamilton Şekil 2'de (32,14), OTA yapısına uygun mekanik modele dayalı bir biyosentetik yol açıklamıştır.



Şekil 2. OTA'nın Biyosentezi (32,14).

OTA'nın heterosiklik kısmına yapısal olarak benzerlik gösteren mellein, OTA üreten *A.ochraceus*, *A.westerdijkiae* ve *A.melleus* tarafından üretilen sekonder bir metabolittir.

Huff ve Hamilton'a göre (32) OTA'nın biyosentezi üç farklı basamaktan oluşmaktadır. İlk bölüm bir poliketit sentetaz içeren mellein yoluyla okratoksin α poliketit sentezidir. İkinci adım açıl aktivasyonunu içerir. Mellein metillenmiş ve okside olmuş 7- karboksimelleine(OTβ) dönüşür. Klorperoksidaz enziminin aktivitesi ile klorinasyon işlemi gerçekleşerek OTα oluşur. Bu bileşen, daha sonra karma anhidrid için ATP kullanan bir aktivasyon reaksiyonuna dönüşür. İkinci öncü fenilalanin sentezi şikimik asit yolağı üzerinden etil esteri oluşumu, ardından bunların birleşme reaksiyonlarıdır. Üçüncü adımda, sentetaz yoluyla aktive olmuş öncüler OTC ve OTA'nın etil esterinin oluşumunda görev alırlar. Esteraz

ile deesterifikasyon veya transesterifikasyon, biyosentetik yolağın son basamağını oluşturur (14).

OTA'nın Toksisitesi

OTA memeli hayvanların çok büyük bir bölümünde nefrotoksik etki göstermektedir (33), genotoksik, apoptoz indükleyici ve lipid peroksidasyonunu artırıcı etkilerin olduğunu ortaya koymaktadır (34,35,36).

OTA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup 2 B (olası karsinojen) olarak sınıflandırılmıştır (37,9,38). Dolaylı karsinojen mekanizması aracılığıyla epigenetik karsinojen olarak da adlandırılmaktadır (39). Ancak aynı zamanda DNA'ya bağlanabilmesi nedeniyle doğrudan karsinojen olarak da kabul edilmektedir (12,10,40).

OTA'nın Akut ve Subakut Toksisitesi

OTA'nın akut toksisitesi hayvanların türüne, cinsiyetine ve toksini aldıkları orana bağlıdır. Ağızdan alımda köpeklerde LD₅₀ 0,2 mgkg⁻¹ vücut ağırlığı, erkek sıçanlarda (dişiler daha hassas) 30.3mgkg⁻¹ olarak verilmiştir. OTA intraperitoneal yolla alındığında ağızdan alımından daha toksik olduğu bildirilmektedir. *Aspergillus ochraceus*'ün inhalasyon yolu ile alımı sonucu oluşan bir tubulonekrozis vakası tanımlanmıştır (41).

OTA birçok hayvan türünde böbrekler başta olmak üzere toksik etki gösterir (42) Diğer toksik etkileri, kardiyak ve hepatik dokularda patolojiler, sıçanlarda koagülasyon faktörünün düşmesi, farelerde miyelotoksikozdur (43).

Nefrotoksisitesi

OTA'nın major toksik etkisi nefropatidir. OTA, üzerinde çalışılan tüm hayvanlarda nefrotoksik etki göstermiştir (44,14,45). OTA böbreklerde hem akut hemde kronik böbrek hasarına neden olabilmektedir (46). Yapılan çalışmalarda deney hayvanlarında OTA'nın en çok böbreklerde biriktiği tespit edilmiştir (47).

Besin maddeleri ile vücuda alınan OTA'nın emilimi, doku ve kandaki düzeyleri deney hayvanları üzerinde yapılmış olan çalışmalarda incelenmiştir. Yiyeceklerde bulunan OTA ince barsaktan emildikten sonra kana karışır ve kan yoluyla dokulara oradanda organlara geçmektedir. Eritrositler toksinin taşınmasında önemli etkiye sahip değildir. OTA kanda bulunan düşük molekül ağırlıklı serum proteinine bağlanarak taşınır, glomerüler membranları geçerek proksimal tübüllerde birirmektedir (48). OTA'ya uzun süre maruziyet nefrotoksisiteyi ve kronik toksisitenin derecesini artırmaktadır. OTA'dan en çok böbreklerin etkilenmesi sonucu nefropati denilen böbrek hastalığı ortaya çıkmaktadır. Böbrekte gözlenen değişimler; tübül dejenerasyonu, glomerüler atrofi ve fibröz interstisiyel

nefrittir. Toksinin kandan taşıyıcı ile ayrılması organizma için toksisite riskini azaltır. Ancak böbrek ve karaciğer gibi eliminasyon organlarında toksisite artışına neden olur. Karaciğer ve böbrekte en yüksek doku konsantrasyonu gözlenir (49). Balkan ülkelerinde kırsal bölgelerde yaşayan halkta görülen interstisiyel nefropati hastalığınıyüksek düzeyde OTA maruziyetiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalık ilk kez 1950'lerde tanımlanmış ve **Balkan Endemik Nefropatisi (BEN)** olarak adlandırılmıştır. Bu hastalık, fatal kronik böbrek hasarı, atrofik böbrek ve renal kortekse özgü özelliklerle karakterizedir (1).

Genotoksitesi

In vivo uygulamalar OTA'nın genotoksik potansiyelinin olduğunu göstermiştir. OTA'ya intraperitoneal veya oral yolla maruz bırakılan BALB/C farelerin böbrek, karaciğer ve dalak hücre DNA'larında tek zincir DNA kırılmaları gözlenmiştir (50,51). Pfohl-Leszkowicz ve ark., yaptıkları bir çalışmada OTA'ya maruz bırakılan BALB/C farelerinde böbrek (maruziyetten 8 saat kadar sonra), karaciğer ve dalak hücrelerinde DNA eklentileri saptamışlardır. Böbrekteki eklentiler 16 gün kadar direnç gösterirken, karaciğer ve dalaktakiler 5 gün sonra onarılmaktadır. BEN hastalarınınböbrek ve mesane tümörlerinde benzer eklentiler bulunmuştur. DNA eklenti oluşumunu açıklamak için *in vitro* deneyler yapılmış olup Pfohl- Lescowicz ve ark., 1993; deki çalışmalarında sadece böbrek mikrozomlarında DNA eklentilerinin oluştuğunu saptamışlardır (52).

Karaciğer mikrozomal etkilerinin olmamasının DNA eklentisi oluşumunu arttırdığı Gautier ve ark., tarafından gösterilmiştir (53). Böbrek peroksidazca zengin olduğundan oksidatif metabolik yolak varlığıaraştırılmıştır. Heterotoksik etkiler sıklıkla iki mekanizma ile oluşmaktadır. Serbest radikal ve glutatyon bileşiklerinin oluşumu fare böbreğinde süperoksit dismutaz ve katalazın OTA maruziyetinden önce verilmesinin DNA eklentisi oluşumunu inhibe etmesi, OTA genotoksitesinin oksidatif yolağının varlığını belirlemiştir (Pfohl-Leszkowicz ve ark., 1993). DNA eklenti oluşumunu, antioksidan vitamin kullanımı peroksidaz yolağı ile baskılamaktadır (54). OTA'nın genotoksik etkileri, toksinin araşidonik asit metabolizmasında görev alan özellikle COX, LOX'la bağlantılı glutatyon -S-transferaz (GST) ve CYP2C11 bağlantılı epoksijenaz ile biyotransformasyonu sonucunda oluşmaktadır (55,56). Son zamanlarda OTA genotoksitesinin bu iki enzime aynı anda ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir (57,53). Sıçanlarda OTA'nın 1mgkg⁻¹dozda uygulanmasının α tokoferol plazma düzeyinde %22 azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu iki belirleyicinin değişimleri OTA'nın oksidatif stresiyardığı ve uzun dönem maruziyetin renal toksisiteyi ve karsinogeniteyi arttırdığı bilinmektedir (10).

Hepatotoksitesisi

Hepatotoksitesite ile ilgili çalışmalar OTA'nın karaciğerde toksik etkilerinin olduğunu göstermiştir (58).OTA'nın hepatotoksik etkileri sıçan ve fare karaciğerlerinde apoptotik olarak *in vivo* belirlenmiştir ve *in vitro* sıçan hepatositlerinde gösterilmiştir (59,60). Karaciğer dokusunda OTA'nın apoptik etkilerini Kupffer hücrelerinden salınan TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) yolu ile gösterdikleri düşünülmektedir. TNF- α yokluğunda sTNFR1 (Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor I)' e direkt bağlanarak sitokin bağımlı apoptozu oksidatif stres yolu ile hepatotoksik etkisinin de olduğu açıklanmıştır (Essid ve ark., 2012).

Nörotoksitesisi

Sıçanların gebelik sürecinde OTA uygulamasının, santral sinir sisteminde birçok malformasyon oluşturduğu gözlemlenmiştir (61). Soleas ve ark., belirttiği gibi OTA sinir hücrelerinin yer aldığı tüm dokularda toksik hasar oluşturabilmektedir (Soleas ve ark., 2001; El Khoury ve Atoui, 2010)

Teratojenitesi

OTA deney hayvanlarında potent teratojendir (62,63). Plasentaya geçebilir ve aynı zamanda fetal dokularda morfolojik anomalilere neden olabilir. Sıçanlarda (64) farelerde (65), hamsterlerde (66) ve tavuk embriyolarında (Gilani, 1978) prenatal dismorfogeneze sebep olmuştur. OTA'nın teratojenik etkilerinin mekanizması konusunda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır (67). Malformasyonların görülmesinde OTA'ya maruziyetin, gebelik dönemleri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (14).

İmmünotoksitesisi

OTA'nın immün supresör etkisinin düşük dozlarda bile gelişebildiği kesin olarak bilinmektedir. Lenfoid dokudaki OTA'ya bağlı nekroz (50) ile birlikte humoral ve selüler immün etkilenme tanımlanmıştır (68). OTA periferel T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu interleukin 2 ve reseptör üretimini baskılar (Huff ve ark., 1992). Ayrıca Killer Cell aktivitesini bloke eder ve interferon üretimini durdurur (61). Birçok hayvanda OTA'ya maruz kalma kemikiliğinde ve dolayısıyla immün cevapta değişikliklere neden olmaktadır. Buna bağlı olarak OTA; Lenfopeni, timusta gelişim bozukluğu, immün cevap baskılanması oluşturarak önemli bir immün supresör ajan olarak gösterilmektedir (14).

Karsinogenitesi

OTA'nın deney hayvanlarında gösterdiği karsinojen etkilerin insanlarda da görülebileceği düşünülmektedir. Diyet ile OTA'ya maruz bırakılan erkek farelerde hepatoselüler tümörler, renal tümörler,

hepatomalar ve hiperplastik hepatik nodüllere yol açtığı gözlenmiştir (69,14).

OTA maruziyeti sonrasında kromozom hasarı gözlenebilmekte; insanlarda karaciğer, böbrek ve geviş getirenlerin içkembelerinde ve maymunların böbrek hücrelerinde DNA katım ürünlerine rastlanmaktadır. Bu katım ürünleri organlar arasında farklılık göstermektedir ki bu da farklı metabolik aktivasyon yolları olduğunu göstermektedir. OTA mutajenitesinin CYP450 aracılıklı aktivasyon basamağına ihtiyacı olduğu düşünülmektedir (70).

OTA'nın tümör oluşumunu etkileme mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, potansiyel OTA-DNA formasyonu ile ilgili elde edilen bilgiler üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Yavaş metabolize edilen OTA ile yapılan *in vitro* veya *in vivo* çalışmalar DNA'ya bağlanma eğilimi olan herhangi bir aktif maddesini tespit edememiştir. Son zamanlarda OTA'nın elektrokimyasal oksidasyon ve fotoreaksiyon ile oluşturulan hidrokinon/kinon redoks çifti ve karbon bağlı OTA-deoksiguanozin (OTA-dG) katım ürünü formunun OTA'nın karsinojenitesi ile ilgili fikirlerin ortaya atılmasına neden olmuştur (71,72). DNA 'ya bağlanmadaki rolünü ortaya koymak ve *in vivo* olarak bu türevlerin oluşup oluşmadığını ve de hassas ve spesifik olarak ilgili aktivasyon sistemlerini belirlemek amacıyla bir çalışma düzenlemişlerdir. OTA'nın Peroksidaz aktivasyonu ve deklorine analogu olan OTB'den OTA-hidrokinon (OTHQ) elde edilmiş ancak LC-MS/MS ile yapılan analizler sonucu istenen OTA-dG tespit edilememiştir (73).

Sonuç olarak DNA bağlanması ile ilgili pek çok çalışma olmasına karşın oluşum mekanizması ve etkisi ile ilgili bilimsel bir görüş birliği oluşmamıştır (74). EFSA, yapılan *in vivo* çalışmaların DNA katım ürünü oluşumu ile ilgili gerçek kanıtları sunması bakımından yeterli bulunmadığı görüşünü bildirmiştir. İlginç bir şekilde, OTA etkili DNA hasarının doğrudan OTA-DNA bağlanması gerektirmediği, bunun oksidatif stres ve sitotoksisite gibi dolaylı mekanizmalar ile ilgisinin olduğu rapor edilmiştir(75).

Gıdalarda OTA' nın Bulunuşu

Yapılan çalışmalarda birçok tarım ürününde, işlenmiş yiyeceklerde OTA varlığı **Tablo 2'**te gösterilmiştir (76). Şifalı bitkiler ve bitki çayları, eğer uygunsuz ve mantar üremesine elverişli ortamlarda saklanmışsa kullanmadan önce mikotoksin analizi yapılmalıdır. Kahvede olduğu kadar, bira gibi fermentasyon ürünlerinde de OTA kalıntılarına rastlanmıştır. OTA kontaminasyon düzeyi en çok tahıl (özellikle mısır, buğday, arpa), ve hayvansal ürünlerde gözlenmiştir (77). OTA'nın yiyecek ve yemlerde bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kontaminasyon

genellikle ılıman iklim, hasat ve hasat sonrası depolama koşulları ile yakından ilişkilidir (1,49).

Tablo 2. Bazı Tarım Ürünleri ve İşlenmiş Yiyeceklerdeki OTA Düzeyleri (76).

| Yiyecekler | Kontaminasyon Düzeyleri | Referanslar |
|------------------------|-------------------------|-------------|
| Fasulye | 0,25-0,92 µg/Kg | 78 |
| Kakao | 0,35-14,8 µg/Kg | 79 |
| Mısır | 0,11-0,15 µg/Kg | 80 |
| Kuru Yemiş | <0,1-35,1 µg/Kg | 81 |
| Kuru Meyve | 0,1-30 µg/Kg | 82 |
| Üzüm | 0,008-1,6 µg/Kg | 83 |
| Yeşil Kakao Çekirdeği | 0-48 µg/Kg | 84 |
| Süt | 0,011-0,058 µg/L | 84 |
| Domuz Böbreği | 0-15 µg/Kg | 85 |
| Domuz Eti | 0-2,9 µg/Kg | 85 |
| Kuru Üzüm | 0,2-53,6 µg/Kg | 86 |
| Pirinç | 1,0-27,3 µg/Kg | 87 |
| Baharatlar | 4,2-103,2 µg/Kg | 88 |
| Buğday, Arpa, Yulaf | 0,1-17,8 µg/Kg | 91 |
| Buğday, Arpa ve Çavdar | 0,03-27 µg/Kg | 89 |
| Bebek Mamaları | 0,06-2,4 µg/Kg | 91 |
| Bira | <0,01-0,135 µg/L | 92 |
| Kahvaltılık Gevrekler | 0,4-8,8 µg/Kg | 93 |
| Pekmez | <0,003-0,311 µg/L | 94 |
| Domuz Ürünleri | <0,03-10,0 µg/Kg | 95 |
| Kavrulmuş Kahve | 3,2-17,0 µg/Kg | 96 |
| Salam | <0,006-0,40 µg/Kg | 97 |

OTA oluşumu başlıca sıcaklık, substratın nem miktarı ve tipi, farklı bir mikroflora varlığı, mevcut mantarın suşu ve tohumun kalitesine bağlıdır (1) Toksinin üretimi pH 5,5'ta demir, bakır ve çinko varlığında

maksimumdur. Ilıman iklim koşullarında *Penicillium* OTA'nın ana kaynağıdır (49).

Gıda Maddelerinde OTA İçin Belirlenen Konsantrasyon Limitleri

OTA, besin maddelerinde sıklıkla görülen ve insan sağlığı üzerine toksik etkisi kanıtlanmış bir mikotoksindir. Bu nedenle Avrupa Birliği Bilim Komitesi (European Union Scientific Committee) vücuda alınan OTA miktarının 5 ng'dan az (<5 ng/kg vücut ağırlığı) olmasının gerekliliği konusunda görüş birliğine varmıştır (98). İnsan sağlığı üzerine olumsuz etkileri nedeniyle mikotoksinlerle ilgili olarak ülkeler tarafından yasal düzenlemeler yapılmaktadır.

OTA Analizinde Kullanılan Yöntemler

Okratoksinlerin analizinde kullanılan kromatografik yöntemler [ince tabaka kromatografisi (İTK), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK), ters fazlı likid kromatografisi (LC) ve gaz kromatografisi (GC)], enzim bağlanmış immünoabsorbant yöntemi (Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay (ELISA)) (Oruç, 2005) ve radio-immünoassay (RIA) yöntemi kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan İTK ve YBSK yöntemleridir (99).

İTK okratoksin analizinde sık kullanılan bir tekniktir (100,101). İTK kalitatif ve yarı kantitatif bir analiz yöntemi olup, genellikle temizleme (clean-up) işlemine gerek duyulmaz. İTK'da cam bir levha üzerine ince bir tabaka halinde ve homojen olarak yayılan sabit (katı) faz (silikajel, aliminyum oksit vb.) ve hareketli faz (aseton, metanol, hekzan) kullanılır. YBSK hassas, güvenilir ancak pahalı ve temizlemeye (clean-up) ihtiyaç duyulan bir analiz yöntemidir. YBSK ile OTA analizinde yaygın olarak fluoresans dedektör kullanılır.

Ayrıca son yıllarda bir seferde birçok metaboliti analiz edebilen sıvı kromatografisi/kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) ve sıvı kromatografisi/yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi OTA tayinlerinde sık olarak tercih edilmektedir (Krska ve Molinelli, 2007; Krska ve ark., 2009; Zhuravleva ve ark., 2012).

ELISA hızlı sonuç veren fakat doğrulama gerektiren, ucuz ve ön hazırlığı kolay bir yöntemdir. ELISA'da katı yüzeylere bağlanmış az miktarda antikor ile örneklerde bulunan toksin ve toksin ile işaretlenmiş enzimlerin bağlanması esas alınmaktadır. Yıkama sonrası bağlanmış enzimler ayrılmakta, kullanılan belirli substrat ile oluşan madde miktarı, toksin miktarı ile ters orantılı olarak hesaplanabilmektedir (Oruç 2005). Radio-immünoassay (RIA)'da ise ekstraksiyon ve temizleme (clean-up) işleminden sonra yüksek spesifik aktiviteli radyoaktif markerlar kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Steyn PS, Stander MA. Mycotoxins with special reference to the carcinogenic mycotoxins fumonisins. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen TLM, eds. General And Applied Toxicology. 2nd ed, United Kingdom: Macmillan Reference Ltd; 1999: p: 2145-2176.
2. Lau BPY, Scott PM, Lewis DA, Kanhere SR. Quantitative Determination Of Ochratoxin A By Liquid Chromatography/Electrospray Tandem Mass Spectrometry. J Mass Spectrom 2000; 25: 23-32.
3. Kuiper-Goodman T, Scott PM. Risk assesment of the mycotoxin ochratoxin A. Biomed Environ Sci. 1989; 2: 179-248.
4. Zinedine A. Ochratoxin A In Moroccan Foods: Occurence And Legislation. Toxins. 2010; 2: 1121-1133.
5. Duarte SC, Pena A, Lino CM. Ochratoxin A In Portugal: A Review To Asses Human Exposure. Toxins. 2010; 2: 1228-1249.
6. Battacone G, Nudda A, Pulina G. Effects Of Ochratoxin A On Livestock Production. Toxins. 2010; 2: 1796-1824.
7. Van der Merve KJ, Steyn PS, Fourie L, Scott DB, Theron JJ. Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *Aspergillus ochraceus*. Nature. 1965; 205: 1112-1113.
8. JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. Ochratoxin A. WHO Food Additives Series. 2001; FAO Food and Nutrition Paper 74:281-387.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC (1993) Ochratoxin A. *monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human: some naturally occurring substances*, 489-521.
10. Pfohl-Leskowicz A, Manderville RA. Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. Mol Nutr Food Res. 2007; 51 (1): 61- 99.
11. Rezende EF, Borges JG, Cirillo MA, Prado G, Paiva LC, Batista LR. Ochratoxigenic fungi associated with green coffee beans (*Coffea Arabica L.*) In conventional and organic cultivation in Brazil. Braz J Microbiol. 2013; 44(2): 377-384.
12. Bayman P, Baker JL. Ochratoxins: A Global Perspective. Mychopathologia. 2006; 162: 215-223.

13. Han Z, Tangni EK, Mavugnu JD, Vanhaecke L, Saeger S, Wu A, Callebaut A. *In vitro* Glucuronidation Of Ochratoxin A By Rat Liver Microsomes. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(12): 2671-2685.
14. El Khoury A, Atoui A. Ochratoxin A: General overview and actual molecular status. *Toxins*. 2010; 2: 461-493.
15. Faucet-Marquis V1, Joannis-Cassan C, Hadjeba-Medjdoub K, Ballet N, Pfohl-Leszkowicz A. Development of an in vitro method for the prediction of mycotoxin binding on yeast-based products: case of aflatoxin B₁, zearalenone and ochratoxin A. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98:7583-96.
16. Betina B. *Mycotoxins, Chemical Biological and Environmental Aspects*. Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo. 1989;437.
17. Sorrenti V, Di Giacomo C, Acquaviva R, Barbagallo I, Bognanno M, Galvano F. Toxicity of ochratoxin a and its modulation by antioxidants: a review. *Toxins (Basel)*. 2013 ;5(10):1742-66.
18. Frisvad JC, Smedsgaard J, Larsen TO, Samson RA. Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in *Penicillium subgenus* *Penicillium*. *Stud Mycol*. 2004; 49: 201-242.
19. Varga J, Due M, Frisvad JC, Samson RA. Taxonomic revision of *Aspergillus* section *Clavati* based on molecular, morphological and physiological data. *Stud Mycol*. 2007; 59: 89-106.
20. Gil-Serna J1, Patiño B, Cortés L, González-Jaén MT, Vázquez C. Mechanisms involved in reduction of ochratoxin A produced by *Aspergillus westerdijkiae* using *Debaryomyces hansenii* CYC 1244. *Int J Food Microbiol*. 2011 15;151(1):113-8.
21. IARC. *IARCH Handbooks of Cancer Prevention. Weight Control and Physical Activity*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. 2002.
22. Leong S, Hocking A.D, Pitt J.I. Occurrence of fruit rot fungi (*Aspergillus section Nigri*) on some drying varieties of irrigated grapes. *Aust.J.Grape Wine Res*. 2004;10:83-88.
23. Taniwaki MH1, Pitt JI, Teixeira AA, Iamanaka BT. The source of ochratoxin A in Brazilian coffee and its formation in relation to processing methods. *Int J Food Microbiol*. 2003 Apr 25;82(2):173-9.
24. Abarca ML, Accensi F, Cano J, Cabañes FJ. Taxonomy and significance of black aspergilli. Antonie Van Leeuwenhoek. 2004; 86: 33-49.
25. Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad J. *Introduction to Food and Airborne Fungi*, 7th ed. Centraalbureau voor Schimmcultures. Utrecht; The Netherlands. 2004.

26. Abarca ML, Accensi F, Bragulat MR, Cabañes FJ. Current importance of ochratoxin A-producing *Aspergillus* spp. *J Food Prot.* 2001;64:903-906.
27. Ciegler A. Bioproduction of ochratoxin A and penicillic acid by members of the *Aspergillus ochraceus* group. *Can J Microbiol.* 1972; 18(5): 631-636.
28. Hesseltine CW, Vandegrift EE, Fennell DI, Smith ML, Shotwell OL. *Aspergilli* as ochratoxin producers. *Mycologia.* 1972; 64(3): 539-50.
29. Lund E, Frisvad JC. *Penicillium verrucosum* in wheat and barley indicates presence of ochratoxin A. *J Appl Microbiol.* 2003; 95(5): 1117-1123.
30. Geisen R. Molecular monitoring of environmental conditions influencing the induction of ochratoxin A biosynthesis genes in *Penicillium nordicum*. *Mol Nutr Food Res.* 2004 ;48(7):532-40
31. Bogs C1, Battilani P, Geisen R. Development of a molecular detection and differentiation system for ochratoxin A producing *Penicillium species* and its application to analyse the occurrence of *Penicillium nordicum* in cured meats. *Int J Food Microbiol.* 2006;107(1):39-47.
32. Huff W.E., Hamilton P.B. Mycotoxins-their biosynthesis in fungi: Ochratoxins-metabolites of combined pathways. *J. Food Prot.* 1979;42:815–820.
33. Castegnaro M1, Canadas D, Vrabcheva T, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Pfohl-Leszkowicz A. Balkan endemic nephropathy: role of ochratoxins A through biomarkers. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50(6):519-29.
34. Kussak A, Andersson B, Andersson K. Immunoaffinity column clean-up for the high-performance liquid chromatographic determination of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and Q1 in urine. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995; 672(2): 253-259.
35. Simon P, Delsaut P, Lafontaine M, Morele Y, Nicot T. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* Automated column-switching high-performance liquid chromatography for the determination of aflatoxin M1. 1998; 712(1-2): 95-104.
36. Dai Q, Zhao J, Qi X, Xu W, He X, Guo M, Dweep H, Cheng WH, Luo Y, Xia K, Gretz N, Huang K. MicroRNA profiling of rats with ochratoxin A nephrotoxicity. *BMC Genomics.* 2014; 15: 333.
37. Vidyasagar T, Sujatha N, Sashindar RB. Determination Of Aflatoxin B1-DNA Adduct In Rat Liver By Enzyme Immunoassay. *Analyst.* 1997; 122: 609-613.
38. Gürbay A, Girgin G, Sabuncuoğlu SA, Sahin G, Yurdakök M, Yigit S, Tekinalp G. Ochratoxin A: is it present in breast milk samples

- obtained from mothers from Ankara, Turkey. J Appl Toxicol. 2010;30(4):329-33.
39. Turcotte A.M, Scott PM. Ochratoxin A In Cocoa And Chocolate Sampled In Canada. Food Additives And Contaminants. 2011; 28(6): 762-766.
 40. Giray B, Erkekoğlu P, Aydın S, Sabuncuoğlu S, Şahin G. Çocuklarda Serum Ochratoxin A Düzeyleri. Türk. Ped. Arş. 2009; 44: 138-142.
 41. Pfohl-Leszkowicz A, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Castegnaro M. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. Food Addit Contam. 2002 ;19(3):282-302.
 42. Marquardt RR, Fronlich AA. A Review of recent advances in understanding ochratoxicosis. J Anim Sci. 1992; 70: 3968-3988.
 43. Boorman GA, Eustis SL. Proliferative lesions of the exocrine pancreas in male F344/N rats. Environ Health Perspect. 1984;56:213-7.
 44. Ribelin WE, Fukushima K, Still PE. The Toxicity Of Ochratoxin A To Ruminants. Can. J. Comp. Med. 1978; 42: 172-176.
 45. Pfohl-Leszkowicz A¹, Manderville RA. An update on direct genotoxicity as a molecular mechanism of ochratoxin a carcinogenicity. Chem Res Toxicol. 2012; 25(2):252-62.
 46. Spadaro D, Patharajan S, Patharajan S, Loré A, Garibaldi A, Gullino ML. Ochratoxigenic Black Species Of Aspergilli In Grape Fruits Of Northern Italy Identified By an Improved PCR-RFLP Procedure. Toxins. 2012; 4: 42-54.
 47. Curtui VG, Gareis M. A simple HPLC method for the determination of the mycotoxins ochratoxin A and B in blood serum of swine. Food Addit Contam. 2001; 18(7): 635-643.
 48. Biasucci G, Calabrese G, Di Giuseppe R, Carrara G, Colombo F, Mandelli B, Maj M, Bertuzzi T, Pietri A, Rossi F. The presence of ochratoxin A in cord serum and in human milk and its correspondence with maternal dietary habits. Eur J Nutr. 2011; 50(3): 211-218.
 49. Petzinger E, Ziegler K. Ochratoxin A From a Toxicological Perspective. J Vet Pharmacol Therap. 2000; 23: 91-98.
 50. Creppy EE, Baudrimont I, Betbeder AM. Prevention Of Nephrotoxicity Of Ochratoxin A, A Food Contaminant. Toxicol. Lett. 1995; 82-83: 869-877.
 51. Kane A, Creppy EE, Rösenthaller R, Dirheimer G. Biological changes in kidney of rats fed subchronically with low doses of ochratoxin A. Dev Toxicol Environ Sci. 1986; 14: 241-250.

52. Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A, ubiquitous mycotoxin contaminating human food]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1994;188(4):335-53.
53. Gautier JC, Dolzhaeuser, Markovic J, Gremaud E, Schilter B, Turesky RJ. Oxidative damage and stress response from ochratoxin A exposure in rats. *Free Radic Biol Med.* 2001; 1089-1098.
54. Grosse Y, Chekir-Ghedira L, Huc A, Obrecht-Pflumio S, Dirheimer G, Bacha H, Pfohl-Leszkowicz A. Retinol, ascorbic acid and alpha-tocopherol prevent DNA adduct formation in mice treated with the mycotoxin ochratoxin A and zearalenone. *Cancer Lett.* 1997;114(1-2):225-229.
55. Pfohl-Leszkowicz A, Pinelli E, Bartsch H, Mohr U, Castegnaro M. Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol Carcinog.* 1998; 23(2): 76-85.
56. Pinelli E, El Adlouni C, Pipy B, Quartulli F, Pfohl-Leszkowicz A. Roles of cyclooxygenase and lipoxygenases in ochratoxin A genotoxicity in human epithelial lung cells. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1999 ;7(2):95-107.
57. El Adlouni C, Pinelli E, Azémar B, Zaoui D, Beaune P, Pfohl-Leszkowicz A. Phenobarbital increases DNA adduct and metabolites formed by ochratoxin A: role of CYP 2C9 and microsomal glutathione-S-transferase. *Environ Mol Mutagen.* 2000;35(2):123-131.
58. Ringot D, Chango D, Schneider Y-J, Larondelle Y. Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem Biol Interact.* 2006; 159: 18-46.
59. Chopra M, Link P, Michels C, Schrenk D. Characterization of ochratoxin A-induced apoptosis in primary rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2010; 26: 239–254.
60. Essid E, Petzinger E. Silibinin pretreatment protects against Ochratoxin A-mediated apoptosis in primary rat hepatocytes. *Mycotoxin Res.* 2011; 27: 167–176.
61. Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009; 60(4): 465-83.
62. Cozzi G, Somma S, Haidukowski M, Logrieco. Ochratoxin A management in vineyards by lobesia botrana biocontrol. *Toxins.* 2013; 5: 49-59.
63. Jilani K, Lupescu A, Zbidah M, Abed M, Shaik N, Lang F. Enhanced apoptotic death of erythrocytes induced by the mycotoxin Ochratoxin A. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 36: 107-118.

64. Mayura K, Reddy RV, Hayes AW, Berndt WO. Embryocidal fetotoxic and teratogenic ochratoxin A in rats. *Toxicology*. 1982; 25: 175-185.
65. Hayes AW, Hood RD, Lee HL. Teratogenic effects of ochratoxin A in mice. *Teratology*. 1974; 9(1): 93-97.
66. Hood RD, Naughton MJ, Hayes AW. Prenatal Effects Of Ochratoxin A In Hamsters. *Teratology*. 1976; 13: 11-14.
67. More F, Galtier P, Alnievrie M. Toxicite de l'ochratoxine A. III. Effects pendant les stades initiaux de la gestation chez l'errat. *Ann Rech Vet*. 1978; 9: 169-173.
68. Holmberg T, Thuvander A, Hult K. Ochratoxin A as a suppressor of mitogen-induced blastogenesis of porcine blood lymphocytes. *Acta Vet Scand*. 1998; 29: 219-223.
69. McMasters DR, Vedani A. Ochratoxin binding to phenylalanine-trna synthetase: Computational approach to the mechanism of ochratoxicosis and its antagonism. *J Med Chem*. 1999; 42: 3075-3086.
70. De Groene EM, Hassing GIA, Blom MJ, Seinen W, Fink-Gremmels J, Horbach GJ. Development of human cytochrome P450 expressing cell lines: Application in mutagenicity testing of Ochratoxin A. *Cancer Res*. 1996; 56(2): 299-304.
71. Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: Is there a role of reactive ochratoxin a metabolites? *Toxicol Sci*. 2001; 59(1): 59-67.
72. Mally A, Zepnik H, Wanek P, Eder E, Dingley K, Ihmels H, Völkel W, Dekant W. Ochratoxin A: Lack of formation of covalent DNA adducts. *Chem Res Toxicol*. 2004; 17 (2): 234-242.
73. Akdemir Ç. Türkiye'nin Çeşitli Bölgelerinden Toplanan İnsan İdrar Örneklerinde Okratoksin A (OTA) Varlığının Ve Düzeylerinin İmmünoaffinite Kolon-Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) İle Araştırılması. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2008, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Asuman Karakaya).
74. Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, Guignard G, Junod S, Richoz-Payot J, Gremaud E, Hayes JD, Nestler S, Mantle P, Schilter B. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin a toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sci*. 2007; 96(1): 30-39.
75. EFSA (European Food Safety) Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin a in food. *The EFSA Journal*. 2006; 365: 1-56.

76. Abrunhosa L, Paterson RR, Venâncio A. Biodegradation of ochratoxin A for food and feed decontamination. *Toxins (Basel)*. 2010; 2(5): 1078-1099.
77. Girgin G, Başaran N, Şahin B. Dünyada Ve Türkiye'de İnsan Sağlığını Tehdit Eden Mikotoksinler. *Türk Hij. Den. Biol. Derk.* 2001; 3: 97-118.
78. Domijan A-M, Peraica M, Zlender V, Cvjetkovic B, Jurjevic Z, Topolovec-Pintaric S, Ivic D. Seed-borne fungi And Ochratoxin A Contamination Of Dry Beans (*Phaseolus Vulgaris L.*) In The Republic of Croatia. *Food Chem. Toxicol.* 2005; 43: 427–432.
79. Amezcqueta S, González-Peñas E, Murillo M, De Cerain AL. Validation Of A High-Performance liquid chromatography analytical method for ochratoxin a quantification in cocoa beans. *Food Addit Contam.* 2004; 21: 1096-1106.
80. Shotwell OL, Hesseltine CW, Goulden ML. Ochratoxin A: Occurrence as natural contaminant of a corn sample. *Appl Microbiol.* 1969; 17: 765–766.
81. Senyuva HZ, Gilbert J, Ozcan S, Ulken U. Survey for co-occurrence of ochratoxin a and aflatoxin b1, in dried figs in Turkey by using a single laboratory-validated alkaline extraction method for ochratoxin. *J. Food Prot.* 2005; 68: 1512–1515.
82. Iamanaka BT, Taniwaki MH, Menezes HC, Vicente E, Fungaro MHP. Incidence of toxigenic fungi and ochratoxin a in dried fruits sold in Brazil. *Food Addit Contam.* 2005; 22: 1258-1263.
83. Serra R, Mendonca C, Venancio A. Ochratoxin A occurrence and formation in portuguese wine grapes at various stages of maturation. *Int J Food Microbiol.* 2006; 111: 35–39.
84. Romani S, Sacchetti G, Chaves Lopez C, Pinnavaia G.G, Dalla Rosa M. Screening on the occurrence of ochratoxin a in green coffee beans of different origins and types. *J Agric Food Chem.* 2000; 48: 3616–3619.
85. Jorgensen K, Petersen A. Content of ochratoxin a in paired kidney and meat samples from healthy danish slaughter pigs. *Food Addit Contam.* 2002; 19: 562–567.
86. MacDonald S, Wilson P, Barnes K, Damant A, Massey R, Mortby E, Shepherd MJ. Ochratoxin A in dried vine fruit: Method development and survey. *Food Addit Contam.* 1999; 16: 253–260.
87. Gonzalez L, Juan C, Soriano JM, Molto JC, Manes J. Occurrence and daily intake of ochratoxin a of organic and non-organic rice and rice products. *Int J Food Microbiol.* 2006; 107: 223–227.
88. Thirumala-Devi K, Mayo MA, Reddy G, Emmanuel K.E, Larondelle Y, Reddy DV. Occurrence of ochratoxin a in black pepper,

- coriander, ginger and turmeric in India. *Food Addit Contam.* 2001; 18: 830-835.
- 89.Scudamore KA, Patel S, Breeze V. Surveillance of stored grain from the 1997 harvest in the united kingdom for Ochratoxin A. *Food Addit Contam.* 1999; 16: 281–290.
 - 90.Scott PM, Lau PY, Kanhere SR. Gas chromatography with electron capture and mass spectrometric detection of deoxynivalenol in wheat and other grains. *J Assoc Off Anal Chem.* 1981 ;64(6):1364-71.
 - 91.Lambeart GA, Pellaers P, Roscoe V, Mankaita M, Neil R, Scott PM. Mycotoxins in infant cereal foods from Canadian retail market. *Food Addit Contam.* 2003 ;20(5):494-504.
 - 92.Visconti A, Pascale M, Centonze G. Determination Of Ochratoxin A in domestic and imported beers in Italy by immunoaffinity clean-up and liquid chromatograph. *J Chromatogr A.* 2000; 888: 321–326.
 - 93.Molinié A, Faucet V, Castegnaro M, Pfohl-Leszkowicz A. Analysis of some breakfast cereals on the french market for their contents of ochratoxin a, citrinin and fumonisin b1: Development of a method for simultaneous extraction of ochratoxin a and citrinin. *Food Chem.* 2005; 92: 391–400.
 - 94.Zimmerli B, Dick R. Ochratoxin A in table wine and grape-juice: Occurrence and risk assessment. *Food Addit Contam.* 1996; 13: 655–668.
 - 95.Pietri A, Bertuzzi T, Gualla A, Piva G. Occurrence of ochratoxin a in raw ham muscles and in pork products from northern Italy. *Ital J Food Sci.* 2006; 18: 99-106.
 - 96.Tsubouchi H, Terada H, Yamamoto K, Hisada K, Sakabe Y. Ochratoxin a found in commercial roast coffee. *J Agric Food Chem.* 1988; 36: 540–542.
 - 97.Monaci L, Palmisano F, Matrella R, Tantillo G. Determination Of Ochratoxin A At Part-Per-Trillion Level In Italian Salami By Immunoaffinity Clean-Up And High-Performance Liquid Chromatography With Fluorescence Detection. *J. Chromatogr. A.* 2008; 1090: 184–187.
 - 98.Sweeney MJ, Pàmies P, Dobson AD. The use of reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for monitoring aflatoxin production in *Aspergillus parasiticus* 439. *Int J Food Microbiol.* 2000; 56(1): 97-103.
 - 99.Smith, J. E, Moss MO. *Mycotoxins: Formation, analysis and significance.* New York: John Wiley and Sons; 1985, p: 146.
 100. Levi C, Trenk HL. Study of the occurrence of ochratoxin a in green coffee beans. *J Assoc. Offic Anal Chem.* 1974; 57: 866-870.

101. Nesheim S, Hardin F, Francis OI, Langham WS. Analysis of ochratoxin A and B and their esters in barley: Using partitions and thin-layer chromatography. I. Development of the method. J AOAC Int. 1973; 56: 817-821.
102. Krska R, Molinelli A. Mycotoxin Analysis: State-of-the art and future trends. Anal Bioanal Chem. 2007; 387: 145-148.
103. Krska R, Molinelli A. Rapid test strips for analysis of mycotoxins in food and feed. Anal Bioanal Chem. 2009; 93(1):67-71.
104. Zhuravleva OI, Afiyatullof SSh, Denisenko VA, Ermakova SP, Slinkina NN, Dmitrenok PS, Kim NY. Secondary metabolites from a marine-derived fungus *Aspergillus carneus* Blochwitz. Phytochemistry. 2012;80:123-131.
105. Oruç, H. H. Mikotoksinler ve Tanı Yöntemleri, Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 2005; 24(1-2-3-4): 105-110.

