DR. İBRAHİM TUNCER

← Adınızı soyadınızı giriniz

S.B.Ü. ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

TIPTA UZMANLIK TEZİ

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

İSTANBUL-2017

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE GASTROENTERİT ÖNTANISI ALAN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDAKİ ROTAVİRÜS-ADENOVİRÜS PREVALANSI

DR. İBRAHİM TUNCER

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BANU BAYRAKTAR

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI

İSTANBUL-2017

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. İbrahim TUNCER

(İmza)

İTHAF

Bu tezi, yazım sürecinde yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili eşim Melike Tuncer'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesinde beni yönlendiren değerli danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. PhD. Banu Bayraktar'a ve geldiği günden itibaren kapısı her daim açık olup yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Elif Aktaş'a teşekkür ederim.

Uzmanlarımızdan Dr. Süleyman Pelit, Dr. Ayşe Barış ve Dr. Emin Bulut'a, asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar personeline ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; birlikte olmaktan sonsuz mutluluk duyduğum ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim biricik eşim Melike Tuncer'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN I
İTHAF II
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
TABLOLAR LİSTESİ VI
ŞEKİLLER LİSTESİ VII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ VIII
ÖZET X
ABSTRACT XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Gastroenteritler 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Etiyoloji 3
2.1.2.1. Bakteriyel gastroenteritler 4
2.1.2.2. Viral gastroenteritler 8
2.1.2.3. Protozoal gastroenteritler 10
2.2. Rotavirüs 12
2.2.1. Tarihçesi 12
2.2.2. Epidemiyolojisi ve Bulaş 13
2.2.3. Sınıflandırılması 15
2.2.4. Yapısı 17
2.2.5. Rotavirüs Gastroenteriti Patogenezi 20
2.2.6. Rotavirüs Gastroenteriti Kliniği 21
2.2.7. Tanısı 22
2.2.7.1. Antijen saptanmasına yönelik testler 23
2.2.7.2. Elektron mikroskopla görüntüleme 28
2.2.7.3. Nükleik asit temelli testler 28
2.2.7.4. Kültür 29
2.2.7.5. Seroloji 29

2.2.8. Rotavirüs Gastroenteriti Tedavisi 29
2.2.9. Aşısı 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Hasta popülasyonu 35
3.2. Örneklerin toplanması 36
3.3. İmmünokromatografik Rota-Adenovirüs Antijen testi 36
3.4. Örneklerin değerlendirilmesi 38
3.5. Genotip 39
3.6. İstatistiksel Yöntem 39
4. BULGULAR 40
4.1. Gelen Örnek Dağılımı 40
4.2. Rotavirüs ve Adenovirüs Pozitif Hastaların Yaş Ortalamaları 40
4.3. Rotavirüs Prevalansı ve Cinsiyet Dağılımı 40
4.4. Rotavirüs Prevalansı ve Ayaktan-Yatan Hasta Dağılımı 41
4.5. Rotavirüs Prevalansı ve Yaş Grubu Dağılımı 43
4.6. Rotavirüs Prevalansı ve Aylık-Mevsimsel Dağılım 44
4.7. Adenovirüs Prevalansı ve Cinsiyet Dağılımı 46
4.8. Adenovirüs Prevalansı ve Ayaktan-Yatan Hasta Dağılımı 46
4.9. Adenovirüs Prevalansı ve Yaş Grubu Dağılımı 47
4.10. Adenovirüs Prevalansı ve Aylık-Mevsimsel Dağılım 48
4.11. Rotavirüs Genotip Dağılımı 49
4.12. Rotavirüs Pozitif Hastalarda Anne Sütünün Kliniğe Etkisi 54
4.13. Rotavirüs-Adenovirüs Birlikte Pozitifliği ve Kliniğe Etkisi 55
5. TARTIŞMA 56
KAYNAKLAR 68
ETİK KURUL KARARI 74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Enfeksiyöz gastroenteritlerin sık rastlanan etkenleri
Tablo 2: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı
Tablo 3: Yatış endikasyonları
Tablo 4: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı
Tablo 5: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı
Tablo 6: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı
Tablo 7: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı
Tablo 8: Adenovirüs pozitifliğinin cinsiyet dağılımı
Tablo 9: Adenovirüs pozitifliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı
Tablo 10: Adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı
Tablo 11: Adenovirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı
Tablo 12: Adenovirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı
Tablo 13: G genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı
Tablo 14: P genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı
Tablo 15: G-P genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı
Tablo 16: G-P genotiplerinin dehidratasyon varlığı ve derecesine göre sayı ve yüzde dağılımları
Tablo 17: Anne sütü alan ve almayan hastalardaki dehidratasyon varlığı ve derecesi
Tablo 18: Sadece rotavirüs pozitif hastalarla, rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin birlikte bulunduğu hastalardaki dehidratasyon varlığı ve derecesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Rotavirüsün elektron mikroskobisindeki görünümü

Şekil 2: Rotavirüs genom segmentleri ve kodladıkları viral proteinler

Şekil 3: Rotavirüsün yapısı

Şekil 4: İmmünokromatografik kart testlerin genel görünümü

Şekil 5: İmmünokromatografik kart testlerde sandviç modelin şematik görünümü

Şekil 6: İmmünokromatografik kart testte pozitif sonucun oluşması

Şekil 7: İmmünokromatografik kart testte negatif sonucun oluşması

Şekil 8: Rotavirüs hızlı antijen testi çalışma basamakları

Şekil 9: Rotavirüs hızlı antijen testi sonucunun değerlendirilmesi

Şekil 10: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

Şekil 11: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı

Şekil 12: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Şekil 13: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı

Şekil 14: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı

Şekil 15: Genotiplerin cinsiyete göre dağılımları

Şekil 16: Genotiplerin yaş gruplarına göre dağılımları

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AGE: Akut Gastroenterit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EHEC: Enterohemorajik *E.coli*

ETEC: Enterotoksijenik *E.coli*

LT: Labil Toksin

ST: Stabil Toksin

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EIEC: Enteroinvaziv *E.coli*

EPEC: Enteropatojenik *E.coli*

EAEC: Enteroaggregatif *E.coli*

DAEC: Diffüz adheran *E.coli*

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

TCBS: Thiosulfate Citrate Bile Sucrose

CIN: Cefsulodin Irgasan Novobiocin

PCR: Polimerase Chain Reaction

EIA: Enzyme Immunoassay

RT-PCR: Reverse Transcriptase PCR

RNA: Ribo Nükleik Asit

ORS: Oral Rehidratasyon Sıvısı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

RCWG: Rotavirus Classification Working Group

VP: Viral Protein

ADRV: Adult Diarrhea Rotavirus

NSP: Non Structural Protein

DLP: Double-Layered Particle

mRNA: Messenger RNA

HIV: Human Immunodeficiency Virus

PAGE: Polyacrylamide Gel Electrophoresis

cDNA: Complementary DNA

FDA: Food and Drug Administration

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

PCV: Porcine Circovirus

TÜROSA: Türkiye Rotavirüs Sürveyans Ağı

THSK: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

ÖZET

Tuncer, İ. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Gastroenterit Öntanısı Alan 0-5 Yaş Arası Çocuklardaki Rotavirüs-Adenovirüs Prevalansı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2017.

Çalışmamızda gastroenterit öntanısı alan 0-5 yaş arası çocuklardaki rotavirüs ve adenovirüs prevalansını, prevalans değerlerinin cinsiyet, yaş grubu, ayaktan-yatan hasta olma durumu ve aylık-mevsimsel dağılımla olan ilişkisini ve rotavirüs genotip dağılımını saptamayı amaçladık. 1 Ocak 2013 ile 31 aralık 2016 tarihleri arasındaki 48 aylık süreçte hastanemize ishal ve/veya bazı olgularda kusma şikayetiyle başvurup gastroenterit öntanısı olan 0-5 yaş arası 2835 hasta çalışmaya dahil edildi. Beş yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan rutin olarak gönderilen taze dışkı örnekleri rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliği yönünden değerlendirmeye alındı. Örnekler One Step Rota/Adeno Virus Antigen Test (Standard Diagnostics Bioline, Kore Cumhuriyeti) kitiyle çalışıldı. Testin prensibi rotavirüs ve adenovirüs antijenini kalitatif olarak saptamaya dayanmaktaydı. Rotavirüs pozitif saptanan hasta örneklerinin bir kısmı genotip tayini yapılmak üzere TÜROSA çalışması kapsamında THSK'ye gönderildi. Genotip tayini RT-PCR ve devamında uygulanan semi-nested multipleks PCR ile yapıldı.

Rotavirüs prevalansı %17.5, adenovirüs prevalansı %2.1 ve her iki virüsün birlikte pozitifliği %0.5 olarak bulundu. Genotip dağılımına baktığımızda G genotip dağılımı G9 %46.7, G1 %16, G3 %14.2, G2 %6, G4 %4.7, G12 %1.2, G10 %0.6 ve G1G9 %0.6; P genotip dağılımı P[8] %68.6, P[4] %24.3, P[4][8] %1.8, P[6] %0.6 ve P[9] %0.6 olarak bulunmuştur. Yaygın görülen genotip kombinasyonları ise G9P[8] %35.5, G1P[8] %12.4, G3P[8] %12.4, G2P[4] %4.1, G4P[8] %3.5 ve G2P[8] %1.2 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda prevalans değerlerinin cinsiyet, yaş grubu, ayaktan-yatan hasta olma durumu ve aylık-mevsimsel dağılımla olan ilişkisindeki anlamlı bulgular şu şekilde oluşmuştur:

- Rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalaması rotavirüs negatif hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.016$).
- Rotavirüs pozitiflik oranı 0-3 yaş arası yüksek, üç yaş sonrasında ise düşük bulunmuştur. Yaş gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).
- Rotavirüs pozitiflik oranları Ocak-Nisan ayları arasında ve kış-ilkbahar mevsimlerinde yüksek, Haziran-Ekim ayları arasında ve yaz-sonbahar mevsimlerinde düşük bulunmuştur. Aylık ve mevsimsel dağılımda rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

ABSTRACT

Tuncer, İ. The Prevalence of Rotavirus-Adenovirus in Children Between 0-5 Years Who Had Gastroenteritis Prediagnosis at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory. Thesis for specialization in medicine. İstanbul. 2017.

We aimed to determine the prevalence of rotavirus and adenovirus in 0-5 years old children who had gastroenteritis prediagnosis in our study and the relationship between prevalence values and gender, age group, distance outpatient/inpatient status and monthly-seasonal distribution and rotavirus genotype distribution. A total of 2835 patients aged 0-5 years who had gastroenteritis prediagnosis with a complaint of diarrhea and/or vomiting in some cases during the 48 months period between 1 January 2013 and 31 December 2016 were included in the study. Patients older than five years were excluded from the study. Fresh stool specimens routinely sent from patients were evaluated for rotavirus and adenovirus antigen positivity. Samples were tested by the One Step Rota/Adeno Virus Antigen Test (Standard Diagnostics Bioline, Korea). The test was based on qualitative detection of rotavirus and adenovirus antigen. Some of the patient samples identified as rotavirus positive were sent to THSK (Public Health Agency of Turkey) under the TÜROSA (Turkey Rotavirus Surveillance Network) study to determine the genotype. The genotype was determined by RT-PCR and followed by semi-nested multiplex PCR.

The prevalence of rotavirus was 17.5%, the prevalence of adenovirus was 2.1% and the positivity of both viruses was 0.5%. We determined the distribution; G9 46.7%, G1 16%, G3 14.2%, G2 6%, G4 4.7%, G12 1.2%, G10 0.6%, G1G9 0.6% for G genotype and P[8] 68.6%, P[4] 24.3%, P[4][8] 1.8%, P[6] 0.6%, P[9] 0.6% for P genotype. The most common genotype combinations were G9P[8] 35.5%, G1P[8] 12.4%, G3P[8] 12.4%, G2P[4] 4.1%, G4P[8] % 3.5% and G2P[8] 1.2%.

Significant findings in relation to gender, age group, outpatient/inpatient status and monthly-seasonal distribution of prevalence values in our study are as follows:

- The mean age of rotavirus positive patients was significantly lower than that of rotavirus negative patients ($p=0.016$).
- The rate of rotavirus positivity was found to be high between 0-3 years and low after three years. A statistically significant difference was found in rotavirus positivity rates in the age groups ($p<0.001$).
- Rotavirus positivity rates were found to be high in January-April and high in winter-spring, low in June-October and in summer-fall seasons. There was a statistically significant difference in rotavirus positivity rates between monthly and seasonal distribution ($p<0.001$).

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada her yıl beş yaş altında yaklaşık 8 milyon 795 bin çocuk ölmektedir. Bu ölümlerin 5 milyon 970 binine (%68) enfeksiyon hastalıkları sebep olmaktadır. Pnömoni, 1 milyon 575 bin ölüme (%18) sebebiyet vererek enfeksiyon hastalıkları arasında ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada ise ishalli hastalıklar yer almakta ve 1 milyon 336 bin ölüme (%15) sebep olmaktadır (1). Türkiye'de yapılan çalışmalarda beş yaş altı çocuklardaki ishal prevalansı 1998 yılında %29.7, 2008 yılında %23.3 ve 2010 yılında ise %16.9 olarak bulunmuştur (2-4).

Akut gastroenteritlerde (AGE) özellikle beş yaş altı çocuklarda virüsler %70 gibi yüksek oranlarda etken olarak saptanmaktadır. AGE'ye sebep olan virüsler; rotavirüs, enterik adenovirüs, norovirüs, astrovirüs ve calicivirüs olarak sıralanabilir (5). Rotavirüs beş yaş altı çocuklardaki viral gastroenteritlerde en sık etken olarak öne çıkmaktadır (6). Rotavirüse bağlı gastroenteritler 6-24 ay yaş grubunda pik yapmaktadır (5). Rotavirüse bağlı gastroenteritler çeşitli klinik şekillerde kendini gösterebilmektedir. Hastalık hafif-asemptomatik geçirilebileceği gibi ağır dehidratasyon sonucu ölüme de sebep olabilmektedir. Rotavirüs ayrıca solunum yolu enfeksiyonu, miyokardit, nekrotizan enterokolit, pnömatozis intestinalis, meningoensefalit ve nöbet gelişimine de sebep olabilmektedir (7, 8). Rotavirüse bağlı gastroenteritlerden dolayı dünyada her yıl beş yaş altı 111 milyon çocuk ev bakımına, 25 milyon çocuk klinik kontrole ve yaklaşık 2 milyon çocuk ise hastane yatışına ihtiyaç duymaktadır. Ortalama 440 bin çocuk ise hayatını kaybetmektedir. Rotavirüse bağlı bu ölümlerin çoğu yoksul ülkelerde meydana gelmektedir (9).

Sağlık koruma önlemleri bakteri ve parazitlere bağlı gastroenterit vakalarında önemli bir düşüşe neden olurken, viral gastroenterit vakalarında aynı düşüş gözlenmemiştir (10). Ekonomik kalkınma ve hijyen seviyesi ile rotavirüs prevalansı arasındaki ilişki zayıftır. Sanitasyon önlemlerinin geliştirilmesinin rotavirüs prevalansına etkileri kısıtlıdır. Rotavirüs dünyadaki bütün sosyoekonomik gruplarda büyük bir hastalık yüküne neden olmaktadır. Rotavirüse bağlı enfeksiyonların azaltılması için en kritik yöntem aşılamadır (8). Rotavirüse karşı koruyuculuğu kanıtlanmış aşılar bulunmasına rağmen rotavirüs

aşısı ülkemiz ulusal aşı takviminde henüz bulunmamaktadır. Ancak Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin uygulanmasını önerdiği aşılar arasında yer almaktadır (11).

AGE vakalarında etkenin bilinmesi tedavinin yönlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Hasta anamnezinin eksiksiz alınması ve fizik muayenenin tam yapılması bu sürecin klinik ayağını oluşturur. Laboratuvara gelen gaita örneklerinin doğru değerlendirilmesi ise etkenin bakteriyel-viral ayrımının yapılmasında önemlidir. Bu ayrımın yapılması doğru tedavi verilmesini sağlayarak hastaların hospitalizasyon oranları ve süreleri ile sağlık harcamalarını azaltacak ve aynı zamanda gastroenterite bağlı ölümlerin önüne geçecektir. Çalışmamızda gastroenterit öntanısı alan 0-5 yaş arası çocuklardaki rotavirüs ve adenovirüs prevalansını saptamayı ve yaş grubu, cinsiyet, mevsimsel dağılım ve klinik prezentasyon açısından irdelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroenteritler

2.1.1. Tanım

Gastroenterit terimi bakteriyel, viral veya parazitik patojenlerden kaynaklanan gastrointestinal sistem enfeksiyonlarını belirtir. Bu enfeksiyonların çoğu gıda kaynaklı hastalıklardır. Gastroenteritlerde en sık görülen bulgular ishal ve kusma olup, beraberinde karın ağrısı ve ateş gibi şikayetler de eşlik edebilir. İshal enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çeşitli nedenlerle meydana gelen bir semptomdur. Gastroenterit terimi, enfeksiyöz ishalli vakaların çoğunu kapsar. Kusma ve/veya ishalle tanımlanmış gastrointestinal hastalıkların enfeksiyöz olmayan nedenleri de olduğu bilinmesine rağmen, ishalli hastalıklar terimi daha sık toplumda görülen enfeksiyöz ishali ifade etmek için kullanılmaktadır (12, 13).

2.1.2. Etiyoloji

AGE'ye bakteriler, virüsler ve parazitler sebep olabilmektedir. AGE'ye sık sebep olan enteropatojenler Tablo 1'de gösterilmektedir (5).

Tablo 1: Enfeksiyöz gastroenteritlerin sık rastlanan etkenleri

Bakteriler	**Virüsler**	**Parazitler**
Campylobacter jejuni	Rotavirüs	*Giardia lamblia*
Salmonella	Enterik adenovirüs	*E. histolytica*
Shigella	Norovirüs	*Cryptosporidium*
Escherichia coli	Astrovirüs	*Cyclospora*
Vibrio	Calicivirüs	
Yersinia		

2.1.2.1. Bakteriyel gastroenteritler

Çocukluk çağındaki AGE'lerde %10-20 oranında bakteriler etken olarak saptanmaktadır (5).

***Campylobacter jejuni*:**

Bakteri çiğ veya az pişmiş kümes hayvanları, pastörize edilmemiş süt ve kontamine su yoluyla bulaşır. İnkübasyon periyodu 2-5 gündür. Hastada ishal, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve ateş şeklinde kendini gösterir. Kanlı ishal görülebilir. Beş yaşından küçük çocuklarda ve genç erişkin erkeklerde daha sık görülür. Yaz ve sonbahar aylarında daha sıktır. Hastalık 2-10 gün kadar sürer. Komplikasyon olarak menenjit, endokardit, reaktif artrit, hepatit, interstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom ve Guillain-Barre sendromu görülebilir. Tanısı rutin dışkı kültürü ile konur. *C.jejuni* üremek için özel besiyerine, mikroaerofilik ortama ve 42℃ sıcaklığa ihtiyaç duyar. Dışkıdan 72-96 saatte, kan kültüründen iki haftada izole edilir. Dışkının karanlık alan veya faz kontrast mikroskobu ile incelenerek bakteriyel hareketin görülmesi hızlı tanıya olanak sağlar. Hastalara destekleyici tedavi uygulanır. Ağır vakalarda antibiyotik tedavisi (azitromisin, kinolon gibi) gerekebilir (12, 14).

***Salmonella*:**

Bakteri kümes hayvanları, kontamine yumurta, pastörize edilmemiş süt, meyve suyu, peynir ve çiğ sebze-meyve yoluyla bulaşır. Sığır ve domuz etinden ve evcil hayvanlardan da bulaş olabilir. Özellikle çocuklara kişisel temasla fekal-oral yolla bulaşabilir. Dışkıyla kontamine su kaynakları salgınlara sebep olabilir. Enfeksiyonun görülmesi için 10^5-10^{10} bakteri alınmalıdır. Salmonella enfeksiyonlarının en sık görülen klinik şekli gastroenterittir. Enfeksiyon sıklıkla beş yaş altı çocuklarda görülmektedir. En çok olgu yaz ve sonbaharda görülür (12, 15). İnkübasyon periyodu 1-3 gündür. Hastalık ishal, ateş, kramp tarzında karın ağrısı ve kusmayla kendini gösterir. Semptomlar 4-7 gün kadar sürer. Tanı rutin dışkı kültürüyle konur. Destekleyici tedavi esastır. Ekstraintestinal yayılım yoksa (*S.typhi, S.paratythi* dışında) antibiyotik tedavisi gerekmez. Endike ise ampisilin, üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolon kullanılabilir (12).

***Shigella*:**

Biyokimyasal ve serolojik özelliklerine göre dört türe ayrılır; *S.dysenteriae* (serogrup A), *S.flexneri* (serogrup B), *S.boydii* (serogrup C) ve *S.sonnei* (serogrup D). *S.dysenteriae*'nin shiga toksini enterotoksik, sitotoksik ve nörotoksik etkiye sahiptir. *Shigella*'nın bulaşıcılığı yüksektir, 10 organizmayla enfeksiyona neden olabilmektedir. Bakteri insan dışkısıyla kontamine gıda ve sularla bulaşır. Kişiden kişiye geçiş ve fekal-oral bulaş da olabilir. Enfekte gıda çalışanlarının dokunduğu çiğ sebze, salata ve sandviç gibi hazır yiyecekler de bulaş kaynağıdır. Tek doğal konağı insandır (12, 14). İnkübasyon periyodu 24-48 saattir (12). İnsidansı 1-4 yaş çocuklarda en yüksektir. Kolonu etkileyen invaziv bir enfeksiyon oluşturur. Hastalık kendini ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve ateşle gösterir. Dışkıda kan ve mukus görülebilir. Hastalık 4-7 gün kadar sürer. Nöbet gelişimi, hemolitik üremik sendrom, toksik megakolon ve rektal prolapsus gibi komplikasyonlara yol açabilir. Dışkı mikroskobisinde bol eritrosit ve lökosit görülür. Tanı rutin dışkı kültürüyle konur. Aerobik ortamda MacConkey, hektoen enterik, Salmonella-Shigella ve Xylose Lysine Desoxycolate agarda rahatça izole edilir. Destekleyici tedavi esastır. Kanlı ishali olan ağır vakalarda antibiyotik tedavisi önerilir. Ampisilin ve kotrimoksazol ilk seçenek ilaçlardır, ancak bunlara direnç yaygın olduğu için florokinolon, seftriakson ve azitromisin tercih edilebilmektedir. Antidiyareik ilaçlar hastalığın şiddetini arttırabileceği için kullanımından kaçınılmalıdır (12, 14).

***Escherichia coli*:**

Enterohemorajik *E.coli* (EHEC): Dört yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülür. Bakteri hamburger başta olmak üzere az pişmiş sığır eti, salam, pastörize edilmemiş süt, meyve suyu, çiğ sebze-meyve ve kontamine su yoluyla bulaşır. İnkübasyon periyodu 1-8 gündür (12). Mikrovillusların fırçalı kenarlarında harabiyete yol açar. Ağır kanlı ishal, kusma ve karın ağrısı şeklinde kendini gösterir. Ateş de görülebilmektedir. Hastalık 5-10 gün kadar sürer. *E.coli* 0157:H7 komplikasyon olarak hemolitik üremik sendroma neden olabilir. Tanı dışkı kültürüyle konur. *E.coli* 0157:H7 üremek için özel besiyerine gereksinim duyar. Sorbitollü MacConkey agarda sorbitolü fermente etmeden ürer. Shiga benzeri toksin (verotoksin) tespiti için ticari kitler kullanılabilir. Pozitif izolatlar

doğrulama ve serotiplendirme için halk sağlığı laboratuvarlarına gönderilmelidir. Destekleyici tedavi esastır. Çalışmalar antibiyotik tedavisinin hemolitik üremik sendrom gelişimine neden olabileceğini göstermektedir (12, 14).

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC): Gelişmekte olan ülkelerde turist diyaresine sebep olur. İnsan dışkısıyla kontamine olmuş su ve besinlerle bulaşır. İnkübasyon periyodu 1-3 gündür. Patojeniteden ısıya dayanıksız ve dayanıklı enterotoksinleri LT ve ST sorumludur. Bunlar sıvı ve elektrolit sekresyonunu uyarırlar. Sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve bazen kusma şeklinde kendini gösterir (12, 14). Hastalık 3-7 gün sürer (12). Dışkıda kan ve mukus görülmez. Tanı dışkı kültürü ile konur. Hastanın öyküsüne ve semptomlarına göre tanı konulabilmektedir. ELISA, DNA prob veya doku kültürü yöntemiyle toksin üretimi gösterilebilir. Destekleyici tedavi esastır. Antibiyotik tedavisi (kinolon gibi) ağır vakalar dışında nadiren gerekir (12, 14).

Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC): Gelişmekte olan ülkelerde ETEC ve Enteropatojenik *E.coli*'den (EPEC) daha az görülür. Dizanteri şeklinde klinik tabloya neden olur. Mukuslu ve az miktarda kan içeren ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve ateşle kendini gösterir. Semptomlar genelde kendini sınırlar. Diğer *E.coli* türlerinden hareketsiz olması, laktozu yavaş fermente etmesi ve lizin negatif olması ile ayrılır (14, 16).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC): İnfantlarda ve küçük çocuklarda ishale sebep olur. Klinik hafif ishalden ciddi ishale kadar değişen şekillerde olabilir. Kronik ishal şeklinde görülüp sekel olarak malabsorbsiyon, malnütrisyon, kilo kaybı ve büyüme geriliğine yol açabilir. Dışkı kan ve lökosit içermez, sulu ve sarı-yeşil renktedir. Kesin tanısı serotiplendirme ile konur. Tedavide sıvı-elekrolit kaybının yerine konulması önemlidir (14, 16).

Enteroaggregatif *E.coli* (EAEC): Çocuklarda endemik ve epidemik ishale neden olabilir. Genellikle sekretuvar tipte sulu, mukoid ve kansız ishale neden olur. Dışkı genellikle kan ve fekal lökosit içermez. Enflamatuvar hücre görülmeyen sulu ishal vakalarında akla getirilmelidir. Tanısı adherensten sorumlu genlerin DNA problarıyla belirlenmesi veya Hep-2 hücrelerine agregatif adherensin gösterilmesi ile konur (14, 16).

Diffüz adheran *E.coli* (DAEC): Çocukluk çağında görülen iki haftadan uzun süren endemik ishale sebep olmaktadır. Enfeksiyon 1 ile 4-5 yaş arası grupta

daha sık görülür. Sulu ve kansız ishale yol açar. Dışkıda lökosit görülmez. DNA probları ve Hep-2 hücrelerine diffüz adherensin gösterilmesi ile tanı konur (14).

***Vibrio*:**

V.cholerae: O somatik antijenine göre Ogawa, Inaba ve Hikojima olmak üzere üç serotipe ayrılır. Bulaş kontamine su, balık, kabuklu deniz ürünleri ve sokakta satılan gıdalar yoluyla olmaktadır. Epidemi ve pandemilere sebep olabilir. Endemik ve epidemik yerlerde 1-5 yaş arasında daha sık görülür. Ilıman ülkelerde yaz ve sonbaharda olgu sayısı artar (12, 17). İnkübasyon periyodu 24-72 saattir (12). 10^{10} bakteri enfeksiyon için yeterlidir. Enterotoksini adenilat siklaz aktivasyonunu, adenilat siklaz ise cAMP artışını sağlar. Bunun sonucunda bağırsak lümenine sıvı ve elektrolit geçişi olur. Aşırı sulu ishal (pirinç suyu gibi) ve kusmayla kendini gösterir. Ağır dehidratasyona yol açarak saatler içinde ölüme sebep olabilir. Hastalık 3-7 gün kadar sürer. Tanı dışkı kültürüyle konur. Üremek için özel besiyerine gereksinim duyar. Alkali ortamda kolaylıkla ürer. Cary-Blair transport için, seçici TCBS besiyeri üretmek ve identifiye etmek için uygun besiyerleridir. Ticari test kitleri salgın durumlarında hızlı tanı için kullanılabilir. Karanlık alan veya faz kontrast mikroskobunda hareketi görülebilir ve antiserum damlatıldığında hareket durur (immobilizasyon testi). Agresif oral ve intravenöz sıvı tedavisi önemlidir. Hidrasyon sağlandıktan ve kusma kesildikten sonra antibiyotik verilmesi önerilir. Çocuklar için ilk seçenek antibiyotik azitromisindir, doksisiklin ve siprofloksasin ikinci seçenek olarak tercih edilir (12, 17).

V.parahaemolyticus: Az pişmiş veya çiğ deniz ürünleriyle bulaşır. Asya'da besinle ilişkili gastroenterit etkenlerinin başında gelir. İnkübasyon periyodu 2-48 saattir. Sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı, bulantı ve kusmayla kendini gösterir. Hastalık 2-5 gün kadar sürer. Tanı dışkı kültürüyle konur. Seçici TCBS besiyerinde ürer. Destekleyici tedavi esastır. Ağır ya da uzamış vakalarda tetrasiklin veya siprofloksasin kullanılabilir (12, 18).

V.vulnificus: Bulaş az pişmiş veya çiğ deniz ürünleriyle olmaktadır. Olguların çoğunda son bir haftada çiğ istiridye tüketme öyküsü vardır. İnkübasyon süresi 1-7 gündür. Kusma, ishal ve karın ağrısı şeklinde görülür. Bakteriyemi ve yara enfeksiyonuna da sebep olabilir. Hastalık 2-8 gün kadar sürer. Tanı dışkı, kan veya yara kültürüyle konulabilir. Üremek için TCBS

besiyerine gereksinim duyar. Destekleyici tedavi ve antibiyotik tedavisi (doksisiklin, seftazidim) önerilmektedir (12, 18).

***Yersinia*:**

Y.enterocolitica ve *Y.pseudotuberculosis* gastroenterit etkeni olarak görülmektedir. Enfeksiyon çocukluk çağında ve sonbahar-kış aylarında daha sık görülür. 25℃'de hareketli, 37℃'de hareketsizdirler. Bulaş az pişmiş domuz eti, pastörize edilmemiş süt ve kontamine sularla olur. 4℃'de üreyebildiği için buzdolabındaki et ürünleri bile kaynak oluşturabilir. Enfekte çocuk bakıcıları temasla çocuklara bulaştırabilmektedir. 10^8-10^9 organizma ile enfeksiyon oluşturur (12, 14). İnkübasyon periyodu 24-48 saattir (12). Hastalık ishal, kusma, ateş ve karın ağrısı şeklinde görülür. Yaşı büyük çocuklar ve gençlerde kliniği akut apandisiti taklit eder. Hastalık 1-3 hafta kadar sürer ve genellikle kendini sınırlar. Reaktif poliartrit, eritema nodosum, hepatik ve splenik apse gibi komplikasyonlar oluşturabilir. Tanı dışkı, kusmuk ve kan kültürüyle konulabilir. Üremek için özel besiyerine (CIN gibi) gereksinim duyar. Serolojik testler de tanıda kullanılabilir. Destek tedavisi esastır. Bakteriyemi veya invaziv hastalık varlığında antibiyotik kullanımı önerilir (12, 14).

2.1.2.2. Viral gastroenteritler

Virüsler çocukluk çağında görülen AGE'lerin yaklaşık %70 gibi büyük bir kısmında etkendir (5).

Rotavirüs:

Rotavirüs tezimizin konusu olduğu için virüs hakkındaki bilgiler Bölüm 2.2'de ayrıntılı olarak verilecektir.

Enterik adenovirüs:

Adenovirüslerin F subgrubunun 40 ve 41 serotipleri gastroenterit yapan başlıca serotiplerdir. İnsandan insana bulaş vardır. İnkübasyon periyodu 3-10 gündür (19). Süt çocukluğu dönemindeki ishallerde rotavirüslerden sonra sık rastlanan etkenlerden biridir. Enterik adenovirüs enfeksiyonu özellikle altı aydan

küçük çocuklar olmak üzere iki yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülür. 3-4 yaşına kadar olanların çoğunda seropozitiflik saptanır. Sekretuvar ishal, bulantı, ateş ve karın ağrısıyla kendini gösterebilmektedir. İshal 6-12 gün sürer. Hastalık her mevsimde görülebilir. Tanı için dışkıda hızlı antijen saptama testleri kullanılmaktadır. Ayrıca elektron mikroskobi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hücre kültürüyle de saptanabilirler. Tedavide sıvı kaybı giderilir (19, 20).

Norovirüs:

Dünyada tüm yaş gruplarında bakteriyel olmayan AGE'lerin önemli etkenlerindendir ve yine bakteriyel olmayan ishal salgınlarının önemli bir kısmını oluşturur. Bulaş kişisel temas, kontamine su ve gıdalar yoluyla olmaktadır. İnsanların toplu olarak bulunduğu kalabalık yerlerde salgın yapabilmektedir. İnkübasyon periyodu 18-72 saattir. Klinik belirtiler ani başlar ve ishal, kusma, karın ağrısı görülür. İshal sekretuvar tiptedir ve dışkıda kan-mukus yoktur. Hastalık genellikle 24-72 saat sürer. Tanıda elektron mikroskobi, ELISA ve PCR gibi teknikler kullanılabilir. Enfeksiyon genelde kendini sınırlar. Tedavide rehidrasyon yeterlidir (10, 21).

Astrovirüs:

Elektron mikroskobunda 'yıldız' şeklinde görülürler (astro: yıldız). Kişiden kişiye, çiğ deniz ürünlerinden ve sudan bulaş olabilir. İnkübasyon periyodu 1-4 gündür (19). Genellikle yedi yaş altındaki çocuklarda ishale neden olup, üç yaş altı çocuklarda daha sık görülür. Okul ve hastanelerde salgın yapabilir. Enfeksiyon çoğunlukla kışın görülür. Sulu ishal, ateş, halsizlik, karın ağrısı ve kusma ile kendini gösterir. Hastalık 3-5 gün sürer, bazen 7-14 güne uzayabilir. Tanı için dışkıda antijen saptama testleri, elektron mikroskobi, PCR ve hücre kültürü kullanılabilir. Enfeksiyon genelde hafiftir ve kendi kendine düzelir. Gerekirse dehidratasyon giderilir (19, 22).

Calicivirüs:

İnsanda gastroenterite yol açtığı gösterilen ilk virüslerdir. Büyük çocuk ve erişkinlerde daha sıktır (19). Virüs kabuklu deniz ürünleri ve feçesle kontamine gıdalarla bulaşır. Enfekte gıda çalışanlarının dokunduğu meyve, salata, sandviç ve

dondurma gibi hazır yiyecekler de bulaş kaynağıdır. İnkübasyon periyodu 12-48 saattir (12). Bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, kansız ve mukussuz ishal, ateş ve miyalji ile kendini gösterir. Hastalık 12-60 saat kadar sürer. Dışkıda lökosit görülmez. EIA yöntemine dayalı ticari test kitleri duyarlılıkları düşük olduğu için tanıda önerilmezler. Tanıda revers transkriptaz-PCR (RT-PCR) kullanılabilir. Destekleyici tedavi esastır. Üç yaşın altındaki çocuklarda antimotiliter ajanların kullanımından kaçınılmalıdır (12, 19).

2.1.2.3. Protozoal gastroenteritler

Protozoal ajanlar çocuklarda görülen AGE'lerde etken olarak %10'dan daha az oranda görülmektedir (5).

***Giardia lamblia*:**

Az pişmiş yiyecekler, içme suları ve enfekte kişinin temas ettiği gıdaların tüketimiyle kistler bulaşır. İnkübasyon periyodu 1-2 haftadır. İshal, kramp tarzında karın ağrısı, şişkinlik, iştah ve kilo kaybıyla kendini gösterir. Dışkı daha sonra yağlı ve kötü kokulu bir hal halır. Hastalık günlerce veya haftalarca sürebilir. Dışkıda trofozoit veya kistinin görülmesiyle tanı konur. Tanıda hızlı antijen tespiti yapan testler de kullanılmaktadır. Hastalarda rehidrasyon sağlanmalı ve proteinden zengin diyet verilmelidir. Tedavide metronidazol, tinidazol ve nitazoksanit verilebilir (12, 23).

***Entamoeba histolytica*:**

Az pişmiş yiyecekler, içme suları ve enfekte kişinin temas ettiği gıdaların tüketimiyle bulaşır. Kişiden kişiye de bulaş olabilir. Bulaş kistlerin alınmasıyla olur. Kesin konak insandır, ara konağı yoktur. İnkübasyon periyodu 2-3 gün ile 1-4 hafta arasında değişir. Çocuklarda, gençlerde ve erkeklerde daha sık görülür. Kanlı ishal, alt abdominal ağrı ve artmış bağırsak hareketleriyle kendini gösterir. Hastalık birkaç hafta ile birkaç ay süresince devam edebilir. Fulminan kolit, paralitik ileus ve toksik megakolon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Taze dışkı örneğinde kistlerin görülmesiyle tanı konur. Kistler dört çekirdeklidir. Gaitada ELISA yöntemiyle adezin antijeni tespiti *E.histolytica* ve *E.dispar* ayrımını

yapabilmektedir. Uzamış olgularda serolojik yöntemler kullanılabilir. Asemptomatik olgular paromomisin ve iyodokinol ile tedavi edilir. Semptomatik olgularda metronidazol ve tinidazol verilebilir. Tedaviye paromomisin ve iyodokinol ile devam edilir (12, 24).

***Cryptosporidium*:**

Az pişmiş yiyecekler, içme suları ve enfekte kişinin temas ettiği gıdaların tüketimiyle bulaşır. Evcil hayvanlar ve besi hayvanları da bulaşta rol oynayabilir. Su kaynaklı epidemilere sebep olabilmektedir. İnkübasyon periyodu 2-10 gündür. Hastalık daha çok çocuklarda ve immünsüprese hastalarda görülür. Sulu ishal, kramp tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve hafif ateşle kendini gösterir. Hastalık haftalarca ya da aylarca devam edebilir. Hızlı tanı için dışkıda *Cryptosporidium* antijeni saptayan EIA kitleri kullanılır. Mikroskobik olarak aside-dirençli boyama ve direkt floresan antikorla da tanı konulabilir. Genelde destek tedavisiyle hastalık kendini sınırlar. Ağır olgularda nitazoksanit bir yaşın üzerindeki hastalarda verilebilir (12, 25).

Cyclospora:

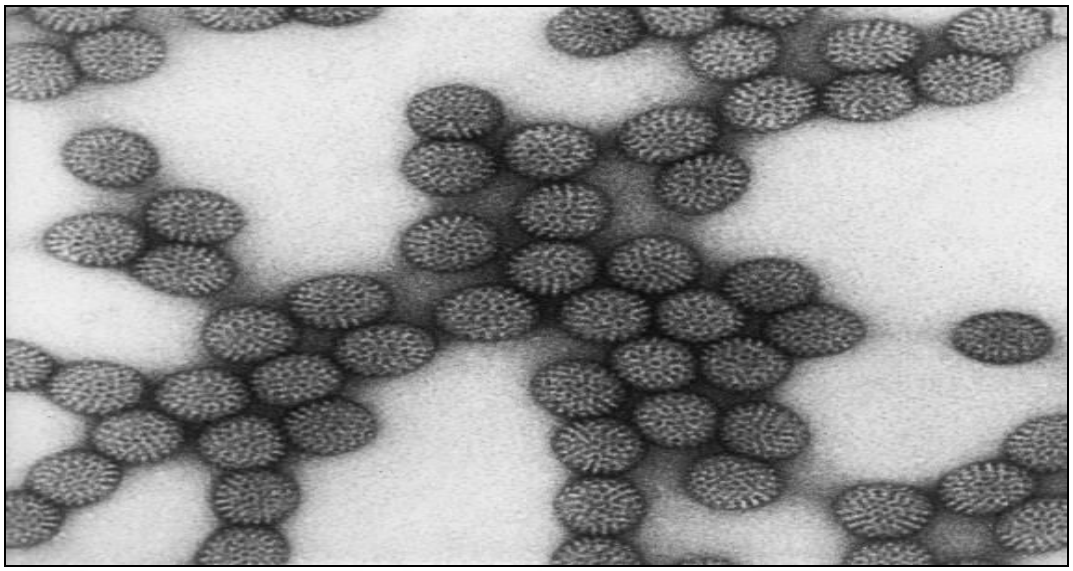
C.cayetanensis taze sebze ve meyvelerin (çilek, böğürtlen, marul, fesleğen gibi) tüketimiyle bulaşır. İnkübasyon periyodu 1-14 gün arasıdır (çoğunlukla bir haftadan uzun). Enfeksiyon ilkbahar ve yaz aylarında daha sık görülmektedir. Hastalık sulu ishal, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık ve ağır kilo kaybıyla kendini gösterir. Şikayetler haftalarca ya da aylarca devam edebilir. Dışkıda eritrosit ve lökosit bulunmaz. *Cyclospora*'nın dışkı veya duodenal biyopsi örneğinde ookistlerinin görülmesiyle tanı konur. Aside dirençli boyanma özelliğiyle de saptanabilmektedir. Ayrıca gıda ve sulardan tespiti yapılabilir. Tedavide yedi gün trimetoprim-sulfametoksazol kullanılır. İmmün yetmezliği olan bireylerde tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir (12, 26).

2.2. Rotavirüs

2.2.1. Tarihçesi

Rotavirüs; zarfsız, çift sarmallı ve segmentli ribonükleik asit (RNA) genomu içeren, ikozahedral hayvan virüslerinden oluşan Reoviridae ailesi içindeki bir cinstir. Reoviridae ailesi ayrıca reovirüsleri, coltivirüsleri ve seadornavirüsleri de içermektedir. Rotavirüs, dünyadaki bütün sosyoekonomik gruplar ve bölgelerde beş yaş altı çocuklarda ortaya çıkan ağır ve dehidratasyonla seyreden gastroenterit olgularının en önemli nedenidir. 2008 yılında yaklaşık 450 bin bebek ve çocuğun ölümüne neden olmuş ve bu ölümlerin yarısından fazlası Hindistan, Nijerya, Pakistan, Kongo, Etiyopya ve Afganistan gibi ülkelerde meydana gelmiştir. Yüksek enlemli ve zengin ülkelerde rotavirüsün soğuk ve yağışsız ayların olduğu mevsimlerle ilişkisi daha fazlayken, düşük enlemli ve fakir ülkelerde bu ilişki daha azdır. Ancak ne coğrafi bölge ne de gelir düzeyi gözlemlenen yıllık paterni tam olarak açıklayamaz (8).

Rotavirüsün insan hastalıklarıyla olan birlikteliği bilinmeden önce, çocukluk çağındaki gastroenteritlerin çoğunda etiyolojik ajan tespit edilememekteydi. 1973 yılında Avustralya'da Bishop ve arkadaşları, dokuz gastroenteritli çocuğun altısının duodenal biyopsi incelemesinde elektron mikroskopla yaklaşık 70 nanometre çapında tekerleğe benzer viral partiküller saptadı. Morfolojik olarak bu partiküller, daha önce ishalli fare ve ineklerin örneklerinden identifiye edilen partiküllerle ayırt edilememekteydi. 1978 yılında Uluslarası Virüsleri Adlandırma Komitesi tarafından elektron mikrograflardaki tekerleğe benzer görünümü nedeniyle rotavirüs olarak isimlendirildi (rota: Latincede 'tekerlek') (7, 8). Rotavirüsün elektron mikroskobundaki görünümü Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1: Rotavirüsün elektron mikroskobisindeki görünümü (27)

Rotavirüs gastroenteritli çocuk ve buzağıların serumlarındaki antikorların, her iki türün dışkısındaki rotavirüs partikülleriyle çökelme yaptığı gösterilerek insan ve sığır rotavirüs suşlarının antijenik benzerliği doğrulanmıştır. İnsan serumu ayrıca hücre kültüründeki sığır suşunun enfektivitesini de nötralize etmiştir (8).

Ajan bulunduğundan beri hücre kültürleri ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla rotavirüsün replikasyonu, patogenezi ve immünitesi daha iyi anlaşılmıştır. Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar nükleik asit temelli testlerle desteklenmiştir. Bu sayede canlı atenüe aşılar insanların kullanımına sunulmuştur. Bu aşılar kullanıma girdiği yüksek ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde sağlık harcamalarını önemli ölçüde azaltmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise risk altındaki popülasyonda aşılamayı yaygınlaştırma çalışmaları devam etmektedir (8).

2.2.2. Epidemiyolojisi ve Bulaş

Rotavirüs küresel bir enfeksiyondur. Cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmez. 2-3 yaşına kadar olan çocukların neredeyse tamamı virüsle karşılaşmış ve serumlarında virüse karşı antikor gelişmiştir. Rotavirüsün yol açtığı ağır gastroenteritler, 6-24 ay yaş grubundaki bebek ve çocukları daha çok etkilemektedir. Anneden geçen koruyucu antikorların kaybolduğu 5-6 aydan

sonraki dönem enfeksiyona duyarlılığın en yüksek olduğu dönemdir. Ancak sosyoekonomik seviyesi düşük popülasyonlarda hastalık piki daha erken yaşlarda görülebilmektedir (7, 8).

Rotavirüs, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatmayı gerektiren ve ağır dehidratasyonla seyreden ishalli hastalıkların en yaygın sebebidir. 2008 yılında yapılan çalışmada rotavirüsün her yıl dünyada ortalama 453 bin çocuk ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir. Beş yaş altı çocuklardaki ishalle ilişkili ölümlerin %37'sinde ve bu yaş grubundaki tüm ölümlerin %5'inde etken rotavirüstür. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde rotavirüs insidansı benzerdir, ancak mortalite fakir ülkelerde daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek mortalite nedenleri olarak bu ülkelerdeki artmış malnütrisyon prevalansı, tedaviye zor erişim ve virüsün intestinal floradaki diğer patojenlerle sinerjisi sayılabilir. Rotavirüse bağlı mortalite oranları 1985'ten 2008 yılına kadarki sürede yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Mortalitenin düşmesinde muhtemelen tedaviye erişimin kolaylaşması ve özellikle ORS kullanımının artması rol oynamaktadır. Bu duruma beslenmenin iyileşmesi ve komorbid durumların azalmasının da katkısı vardır (8).

Rotavirüs enfeksiyonuyla, ekonomik düzey ve hijyen arasında zayıf bağlantı olması; rotavirüs partikülünün fiziksel dayanıklılığı, dışkıda yüksek konsantrasyonda virüs bulunması (mililitrede $>10^{11}$ partikül) ve enfeksiyöz dozun düşük olmasıyla açıklanmaktadır. 2006 yılında aşının kullanıma girmesinden önce rotavirüs, gelişmiş ülkelerde morbiditenin ve sağlık harcamalarının önemli bir sebebiydi. ABD'de aşı kullanıma girmeden önce her yıl yaklaşık üç milyon çocuk rotavirüs gastroenteritine yakalanmaktaydı. Bu çocukların yaklaşık 735 bini doktor kontrolüne ihtiyaç duymuş, 27 bini hastaneye yatmış ve 20-40'ı ölmüştür. Bu durum 319 milyonu sağlık harcaması olmak üzere yıllık toplam 893 milyon dolar ekonomik yük getirmiştir. 2006 yılında aşı kullanıma girdikten sonra rotavirüse bağlı gastroenteritler önemli oranda azalmıştır. 2009 yılına kadar rotavirüse bağlı hospitalizasyon oranları azalmış ve yıllık mali yük yaklaşık üçte iki oranında düşerek 120 milyon dolara gerilemiştir (8).

Rotavirüs gastroenteriti bir kış hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Ilıman bölgelerde salgınlar genelde soğuk aylarda ortaya çıkar. Ancak düşük gelirli ve tropikal iklimin hakim olduğu ülkelerde enfeksiyon yıl boyunca yaygın

olarak görülebilmektedir. Hastalığın mevsimsel dağılımında gelir düzeyi coğrafyadan daha önemli rol oynamaktadır. Hastalık sezonu boyunca genellikle birkaç G ve P tipinin oluşturduğu birden fazla suş dolaşır. Tek bir bölgedeki baskın suş yıllara göre, aynı yıl içinde ise baskın suşlar bölgelere göre farklılık göstermektedir (7, 8).

Rotavirüsün en iyi tanımlanmış bulaş şekli fekal-oral bulaştır. Ancak yapılan çalışmalar rotavirüsün hava yoluyla da yayılabildiğini desteklemektedir. Rotavirüs gıda kaynaklı olarak bulaşabilse de gıda kaynaklı hastalıkların önemli bir nedeni değildir. Ayrıca virüsün kontamine sularla da bulaştığı saptanmıştır. Çin'deki B grubu rotavirüs salgını feçesle kontamine su kaynaklarına bağlanmıştır. Hasta bireylerde dışkıyla virüs atılımı 10 güne kadar sürmekte ve ishali olmayan olgular da virüsü yayabilmektedir (7, 8).

Hastalık aile içinde yayılım gösterebilir. Süt çocuğu enfeksiyonu sırasında evdeki erişkinlerin yarısı enfekte olmakta, ancak bunların üçte birinde semptom oluşmaktadır. Ayrıca huzurevlerinde salgına yol açtığı ve bazen ölümle sonuçlandığı görülmüştür. Rotavirüs nozokomiyal enfeksiyonun da önemli bir nedenidir ve hastanelerde salgınlara yol açabilmektedir. Rotavirüs ayrıca turist diyaresine de sebep olabilmektedir (7, 8).

2.2.3. Sınıflandırılması

Rotavirüslerin çeşitliliği, antijenik determinantlarını kodlayan genom segmentlerini değiştirme kabiliyeti ve tanı teknolojilerinin değişmesi seroloji ve sınıflandırma sistemlerinin gelişmesini sağladı. Rotavirüsler serolojik olarak serogrup, subgrup, G serotipi ve P serotipi şeklinde ve genetik olarak elektroferotip, genogrup, G genotipi ve P genotipi şeklinde sınıflandırılır. Sürekli artan rotavirüs sekans verilerini düzenleyebilmek için 2008 yılında Rotavirüs Sınıflama Çalışma Grubu (RCWG) A grubu rotavirüsler için nükleotid sekans-temelli bir genom sınıflandırma sistemi geliştirdi (8).

En geniş serolojik tanımlama ifadesi serogruptur. A'dan G'ye kadar olan yedi serogrup mevcuttur. Bunlar hiperimmünize edilmiş hayvanların serumundan elde edilen antikorla viral partikülleri karşılaştırarak tanımlanmıştır. Serogrup belirleyicileri ağırlıklı olarak VP2 ve VP6'da konumlanmıştır (iç ve orta kapsit

proteinleri). Farklı serogrup üyeleri arasında genetik değişim gözlenmemiştir. Serogrup A, B ve C insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona neden olurken, D'den G'ye kadar olan serogruplar sadece hayvanları enfekte etmektedir. Grup A rotavirüsler çocuklarda endemik gastroenterite neden olduğu için klinik olarak en önemli serogrup A'dır. Grup B ve C ise tüm yaş gruplarındaki gastroenterit salgınlarıyla ilişkili bulunmuştur. ADRV (Adult Diarrhea Rotavirus) suşunu içeren grup B, Çin'de erişkinlerde ağır ishalle kendini gösteren geniş çaplı salgınlarla ilişkili bulunmuştur. Grup C ise hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülen daha hafif gastroenterit tablosuyla ilişkilidir. Serogrup A, VP6'daki antijenik belirleyicilerin monoklonal antikorlara yanıtına göre I, II, I+II, ve non-I, non-II şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Altgrup II, alt grup I'den daha sık görülmekle birlikte coğrafi farklılıklar olabilmektedir (7, 8).

Grup A içindeki rotavirüs serotipleri antikorla çapraz reaksiyona göre tanımlanır. İlk olarak serotipler VP7'ye karşı nötralizan antikor yanıtına göre tekli sistemle belirlenmiştir. Ancak VP4 de nötralizan determinantlar içerdiği için bu sistem çapraz-nötralizasyon paternini tam olarak açıklayamamıştır. Şimdi ise grup A rotavirüsler ikili isimlendirme sistemi kullanılarak serotiplerine ayrılmaktadır. VP7'ye karşı nötralizan antikor oluşumu G (glikoprotein antijen) serotipini, VP4'e karşı nötralizan antikor oluşumu ise P (proteaza duyarlı antijen) serotipini belirler (8).

Genetik olarak grup A rotavirüsler, 10 ve 11. genomların elektroforetik hareketliliği temel alınarak RNA genom elektroferotipine göre 'long', 'short' ve 'supershort' olarak sınıflandırılır. RCWG genetik sınıflamasında 11 genom parçasının herbirine ayrı genotip belirlenmiştir. Gx, P[x], Ix, Rx, Cx, Mx, Ax, Nx, Tx, Ex ve Hx sırasıyla VP7, VP4, VP6, VP1, VP2, VP3, NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 ve NSP5/6'yı kodlayan genleri belirtir. RCWG suş isimlendirmelerinin 'Rotavirüs serogrubu/tür kökeni/identifiye edildiği ülke/yaygın adı/identifikasyon yılı/G ve P tipi' şeklinde yapılmasını önermiştir (8).

Nisan 2014'te RCWG yayınladığı veritabanında toplamda 27 farklı G tipi olduğunu ve 1996-2007 yılları arasındaki insan rotavirüs suşlarının %88'ini beş G tipinin (G1-4 ve G9) oluşturduğunu açıkladı. Günümüzde en az 14 P serotipi tanımlanmıştır. (1, 2 ve 5 harfle belirtilen subtiplere ayrılmakta, P1A gibi). P serotiplerini belirlemek için immünolojik reaktifler sınırlıdır. Sınıflamada P

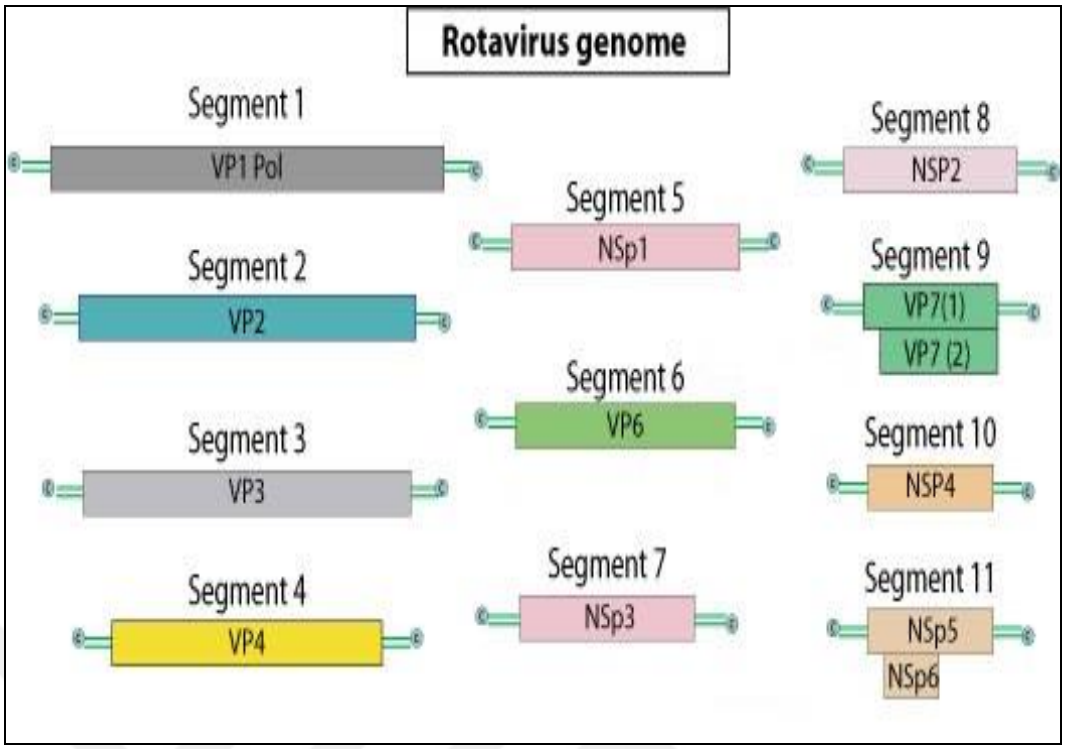
genotipi daha çok kullanılmaktadır. Nisan 2014'te RCWG veritabanında 37 P genotipi listelenmiştir (P[1]-P[37]). G serotipleri birebir G genotiplerini karşılarken, bazı P serotipleri birden fazla P genotipi içermektedir. Suş tanımlanmasında serotip yazıldıktan sonra genotip köşeli parantez içine alınır. Örneğin G2P1B[4]; G serotip 2, P serotip 1B ve P genotip 4 şeklinde ifade edilir. İki yaygın P genotipi P[4] ve P[8], insan rotavirüs hastalıklarının çoğundan sorumludur. Rotavirüsün genotipik çeşitliliğine rağmen 1996-2007 yılları arasındaki insan rotavirüs suşlarının yaklaşık %75'ini G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] oluşturmuştur (8).

Suşların dağılımında coğrafi ve dönemsel değişimler olmaktadır. Örneğin G8 rotavirüs mortalitesinin yüksek olduğu Afrika ülkelerinde yaygındır ve bu yüzden küresel olarak klinik önemi daha fazladır. İki yeni genotipik kombinasyon olan G9P[8] ve G9P[6] 1990'lı yılların ortalarından itibaren dünya genelinde yayılmaktadır (8).

İnsan ve hayvan rotavirüs suşları arasındaki reassortmant, antijenik drift ve hayvan rotavirüslerinin zaman zaman insan rotavirüs havuzuna dahil olması genetik değişikliğin sürveyans çalışmalarıyla sürekli izlenmesi gerekliliğini doğurur. Rotavirüs aşılarının içeriklerini değiştirmeyi gerektirecek değişiklikler olup olmadığı belirlenmelidir. G1P[8]'i içeren monovalan rotavirüs aşısının kullanıldığı bölgelerde G2P[4] suşunun artması, aşılamanın dolaşan suşların genotip dağılımını değiştirmeye başladığı görüşünü desteklemektedir (8).

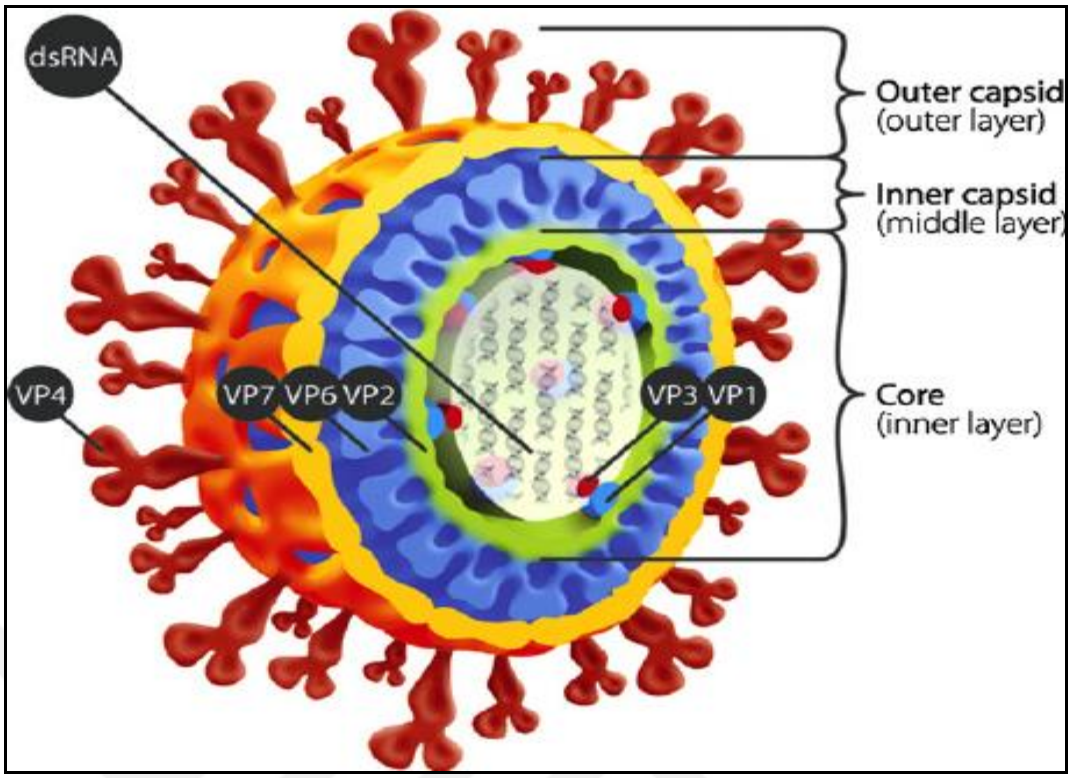
2.2.4. Yapısı

Rotavirüs yaklaşık 70 nanometre çapında, ikozahedral yapıda, zarfsız bir virüstür. 11 segmentli çift sarmallı RNA ve üç tabakalı protein kapsitten oluşur. Bu genom segmentleri altı yapısal (VP1-4, VP6 ve VP7) ve altı yapısal olmayan (NSP 1-6) protein kodlarlar. Yapısal olmayan proteinler genom replikasyonu, protein sentezi, kapsit kaplanması ve matürasyonda önemli rol oynarlar (8, 28). Genom segmentleri ve kodladıkları viral proteinler Şekil 2'de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2: Rotavirüs genom segmentleri ve kodladıkları viral proteinler (29).

En içteki protein tabaka VP2'den oluşur. VP1 ve VP3'ün enzimatik fonksiyonları vardır ve VP2'ye gömülü halde konumlanmışlardır (VP1 polimeraz, VP3 capping). Orta tabakayı VP6 oluşturur. VP6 yüzeye ulaşmamasına rağmen rotavirüse karşı oluşan antikorlara en fazla hedef olan proteindir. Genom, VP1, VP3, VP2 ve VP6 transkripsiyonel olarak aktif olan çift tabakalı subviral partikülü (DLP) meydana getirirler. Dış tabaka glikoprotein yapıdaki VP7 ve protein yapıdaki VP4'ten oluşmuştur. Her iki kapsit proteini de nötralizan antijendir. VP4 majör hücresel bağlanma proteini, membran penetrasyon proteini ve virülansın belirleyicisidir. VP7 en dıştaki ikozahedral yapıyı oluşturur (8). Rotavirüsün yapısal proteinleri ve katmanları Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3: Rotavirüsün yapısı (30)

Rotavirüs fiziksel olarak dayanıklı bir virüstür ve içme sularında kullanılan standart klor konsantrasyonlarına, etere ve florokarbonlara dirençlidir. Yüzeylerde ve ellerde uzun süre yaşayabilmektedir. pH 3.5-10 arası değerlere ve tekrarlı dondurma-çözme işlemlerine dayanabilir. Normal mide pH'ında inaktive olur. Yüzey dezenfektanları ve el yıkama antiseptiklerine karşı nispeten dirençlidir. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonda alkol (>%40), serbest klor (>20.000 ppm) ve iyodofor (>10.000 iyodin) içeren antiseptik ajanlar tarafından inaktive edilebilmektedir. Nem oranının yüksek olduğu ortamlarda canlı rotavirüs sayısında azalma olmaktadır (7, 8).

Rotavirüs enfektif hale gelebilmek için bağırsaktaki tripsine ihtiyaç duyar. Tripsinle VP4 proteini VP5 ve VP8'e parçalanır. VP8 hemaglütinasyon alanı, VP5 ise membranlarla etkileşime giren bir alan içerir. Yapısal olmayan proteinlerin bazıları genom replikasyonunda rol alır. NSP2'nin RNA'ya bağlanma, nükleozid fosfataz ve nükleozid difosfat kinaz-benzeri görevleri vardır. NSP5 otokinaz aktivitesine sahip bir fosfoproteindir. NSP3 viral messenger RNA (mRNA)'ya bağlanır ve translasyonu tetikler. NSP4 proteini viral enterotoksindir (8, 28).

2.2.5. Rotavirüs Gastroenteriti Patogenezi

Rotavirüs ince bağırsak (duodenum ve proksimal jejunum) enterositlerini enfekte eder. Rotavirüs patogenezinde viral enterotoksinin rolü vardır. Mukozal hasara bağlı malabsorbsiyon, disakkaridaz aktivitesinin azalması ve enterik sinir sistemi uyarımına bağlı sekresyon görülür. Yapılan çalışmalarda virüsün esas olarak ince bağırsağın villus hücrelerinde çoğaldığı görülmüştür. Bağırsağın mikroskobik incelemesinde lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu, kript hiperplazisi ve kısalmış künt villuslar görülmüştür (7, 8).

Rotavirüs gastroenteritli çocuklarda hastalığın şiddeti mukozal hasarın derecesine bağlıdır ve absorbsiyon yapan hücrelerin kaybıyla ortaya çıkan malabsorbsiyon enfeksiyonun geç döneminde ishali arttırabilmektedir. Hücre kaybı ve deskuamasyon sonucu besinlerin sindirimi bozulur, malabsorbsiyon ve villöz atrofi gelişir. Rotavirüs enfeksiyonu bağırsaklardan sıvı, sodyum ve klor sekresyonunu tetikler. Artmış sekresyona bağlı reaktif kript hiperplazisi oluşur. Glikozun elektrolitlerle olan kotransportu inhibe olur, aynı zamanda azalmış disakkaridaz aktivitesi de kotransport için gereken glikoz miktarını düşürür. Yapılan çalışmalar VP8 veya NSP4'ün intestinal hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktalarını bozduğunu ve hücresel permeabiliteyi arttırdığını düşündürmektedir (7, 8).

Tripsinle parçalanan VP4 konak hücre yüzeyine bağlanmayı ve penetrasyonu sağlar. Rotavirüsün yapısal olmayan glikoproteini NSP4 ise bir enterotoksindir ve ishal oluşturmaktadır. NSP4 sitoplazmik kalsiyum seviyesini arttırır ve kalsiyum bağımlı klor kanallarını uyararak sekresyona neden olur (7, 8).

Enterik sinir sistemi de rotavirüs patogenezinde önemlidir. Racecadotril bir enkefalinaz inhibitörüdür ve rotavirüs enfeksiyonu olan çocuklarda ishal şiddetini azaltmaktadır. Bu durum enterik sinir sistemi uyarımına bağlı sekresyonun ishal patogenezine katkıda bulunduğunu ve enterik sinir sisteminin tedavi için hedef bölgesi olabileceğini göstermektedir (8).

2.2.6. Rotavirüs Gastroenteriti Kliniği

Rotavirüse bağlı gastroenteriti olan çocuklarda semptomlar ve dehidratasyon diğer etkenlere bağlı ishalli hastalıklara kıyasla daha ağırdır. İnkübasyon periyodu 1-7 gündür, ancak genelde 48 saatten kısa sürer. Rotavirüs gastroenteriti ishal, kusma, iştahsızlık, kramp tarzında karın ağrısı ve hafif ateşle kendini gösterir. Semptomlar genelde kusma ve ateşle başlar, sulu ishalle devam eder. Kusma 2-3 gün, ishal ise 4-5 gün sürer. Kusma diğer etkenlere bağlı gastroenteritlere göre hem daha sık görülen görülen bir semptomdur hem de daha uzun sürmektedir. Dışkıyla virüs atılımı 6-10 gün süresince veya daha fazla devam eder (7, 8).

Rotavirüs gastroenteritinde lökositoz genellikle saptanmaz, ancak bazen aminotransferaz ve ürik asit seviyelerinde yükselme görülebilir. Hastaların dışkılarında kan ve fekal lökosit görülmez, ancak dışkıda fekal lökosit görülmesi rotavirüs gastroenteritini dışlamamaktadır. Rotavirüs semptomlar başladıktan sonra 4-10 gün süresince dışkıda antijen testleriyle saptanabilmektedir. İmmünkompetan çocukların dışkılarında RT-PCR yöntemiyle 57 güne kadar viral RNA tespit edilebilmektedir, ancak bu viral patiküllerin bulaşıcı olduğu anlamına gelmemektedir (8).

Kardiyovasküler yetmezliğe yol açan dehidratasyon ve ağır elektrolit bozuklukları rotavirüse bağlı gastroenteritlerde en sık ölüm sebebidir. Oluşabilecek nöbetler ve kusmuğun aspire edilmesi de ölüm nedeni olabilmektedir. Rotavirüs enfeksiyonu bebek ve çocuklarda hafif ya da asemptomatik olarak da geçirilebilmektedir (8).

Rotavirüs ekstraintestinal bulgular da oluşturabilmektedir. İmmünkompetan çocukların rotavirüsle oluşan semptomatik veya asemptomatik enfeksiyonlarında viremi görülebilmektedir. Rotavirüs enfeksiyonu immünsüprese çocuklarda kronik diyare ve ekstraintestinal enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Kronik rotavirüs enfeksiyonu sırasında ölen immün yetmezlikli çocukların otopsilerinde rotavirüsün karaciğer ve renal tübül hücrelerinde çoğaldığı gösterilmiştir. İmmün yetmezlikli çocuklarda rotavirüs aşısı canlı atenüe aşı olduğu için kontrendikedir. Rotavirüs HIV pozitif çocuklarda daha yaygın ve şiddetli görülmemektedir. Ayrıca bu hasta grubunda rotavirüs aşısı kontrendike değildir (8).

Rotavirüs gastroenterit dışında solunum yolu enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit, pnömatozis intestinalis, miyokardit, meningoensefalit ve nöbet gelişimi gibi durumlarla da ilişkili bulunmuştur. Ayrıca rotavirüs aşılanmasına bağlı intussepsiyon vakaları gelişmiştir (8).

Rotavirüs enfeksiyonuyla otoimmün hastalık gelişimi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Bazı rotavirüs suşlarının fare modellerinde biliyer atreziye neden olduğu gösterilmesine ve biliyer atrezili hastaların karaciğer dokularında grup C rotavirüs saptanmasına rağmen bu birliktelik kesin olarak gösterilememiştir. Predispozan faktörü olan çocuklarda ise rotavirüs enfeksiyonu çölyak hastalığı gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (8).

2.2.7. Tanısı

Rotavirüs gastroenteritlerinde sulu diyare vardır. Dışkıda eritrosit ve lökosit bulunmaz. Hastada lökositoz saptanmaz. Ağır dehidratasyon durumunda elektrolit dengesizliği olabilir. Ancak rotavirüs gastroenteriti sadece klinik olarak diğer AGE etkenlerinden ayrılamaz. Rotavirüs gastroenteritlerinde etkenin teşhisi gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir. Ayrıca uzamış ishali olan hastalarda, komplike vakalarda, immünsüprese hastalarda veya epidemiyolojik ve enfeksiyon kontrol verileri için etiyolojik tanı gerekebilmektedir (7, 8).

Rotavirüsü antijen saptayan ticari testler, elektron mikroskobi, immün elektron mikroskobi, RT-PCR, PAGE ve viral kültür gibi yöntemlerle saptamak mümkündür. Tetkik için gelen gaita örneği mümkünse hastalığın akut döneminde alınmalıdır. Bu dönemde gaitada virüs sayısı yüksektir ve tanının daha kolay konulmasına yardımcı olur. Alınan gaita örnekleri temiz plastik kap ya da vidalı kapaklı cam tüp içinde laboratuvara gönderilmelidir. Örnek kaplarında koruyucu madde, metal iyonlar, deterjan, virüs transport ve doku kültür besiyerleri bulunmamalıdır. Bu maddeler lateks aglütinasyon ve ELISA testlerinde negatif sonuçlara sebep olabilir. Ayrıca örneğin dilüsyonuna sebep olarak virüs yoğunluğunu azaltabilirler (7, 8).

Çocuk hastalardan örnek alırken gaitanın mümkünse çocuk bezi tarafından emilmesi önlenmelidir. Çocuk bezi içine temiz bir plastik örtü konarak bunun önüne geçilebilir. Ancak gaita bez tarafından emilmişse pamuk uçlu swabla

bastırılarak yeterli örnek alınması sağlanır ve swab 0.10-0.15 ml sıvı tampon içine konarak tetkik için kullanılabilir. Rektal sürüntü örnekleri ise yeterli virüs elde edilemediği için tetkik için tercih edilmemelidir. Gelen örnekler mümkünse kısa süre içinde incelemeye alınmalıdır. Hemen işleme alınamayacak örnekler kısa süreli +4 °C'de, uzun süreli olarak ise -20 veya -70 °C'de muhafaza edilmelidir (7).

2.2.7.1. Antijen saptanmasına yönelik testler

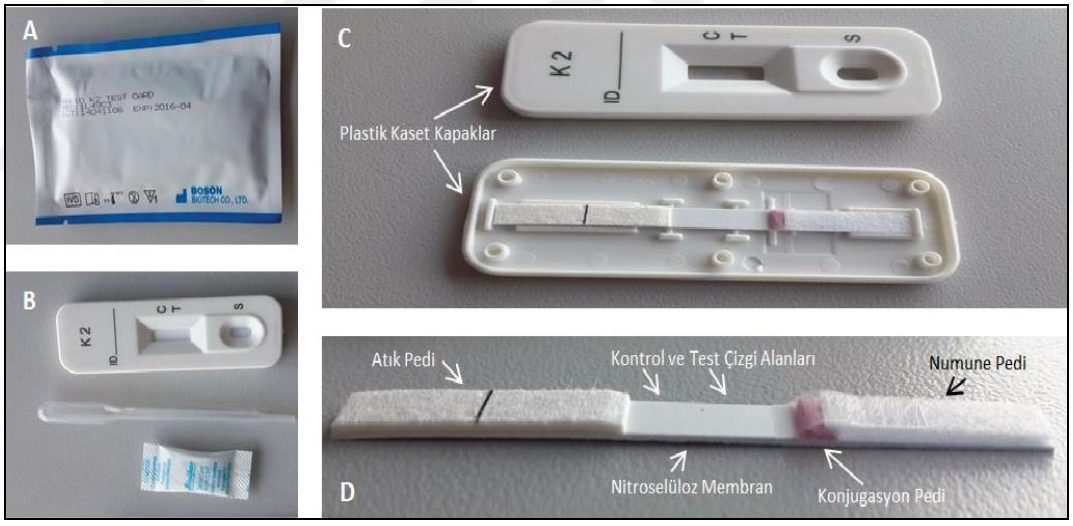
Rotavirüs antijeni saptayan testler laboratuvarda kolay uygulanabilen testlerdir. Dışkı veya rektal swablardan viral antijen tespiti yapan testler genellikle ELISA ya da lateks aglütinasyon yöntemine dayanmaktadır. Bu testler piyasada rahatça bulunabilen ve yaygın kullanılan testlerdir. Farklı firmaların ürettiği ticari kitler yardımıyla antijen tespit edilebilmektedir. Ticari antijenik testler primer olarak virüsün VP2 ve VP6 proteinlerini saptar ve sadece grup A rotavirüsleri tespit eder (7, 8).

Birçok farklı alanda kullanılan antijen saptama testleri genel olarak immünolojik, biyokimyasal, biyosensör ve genetik yöntemleri baz almaktadır. Mikrobiyolojide kullanılan hızlı antijen testleri genel olarak antijen-antikor reaksiyonlarını temel alan immünolojik yöntemlerdir. Bu yöntemlerde monoklonal, poliklonal veya rekombinant antikorlar kullanılabilmektedir. Kullanılan antikor ne kadar özgül olursa testin özgüllüğü de aynı oranda yüksek olmaktadır. Antijen-antikor reaksiyonuna dayanan bu testlerle birçok mikroorganizma hızlı bir şekilde saptanabilmektedir. Lateks aglütinasyon, ELISA ve lateral migrasyon immunoassay (immünokromatografi) testleri bu amaçla kullanılan testlerdendir (31).

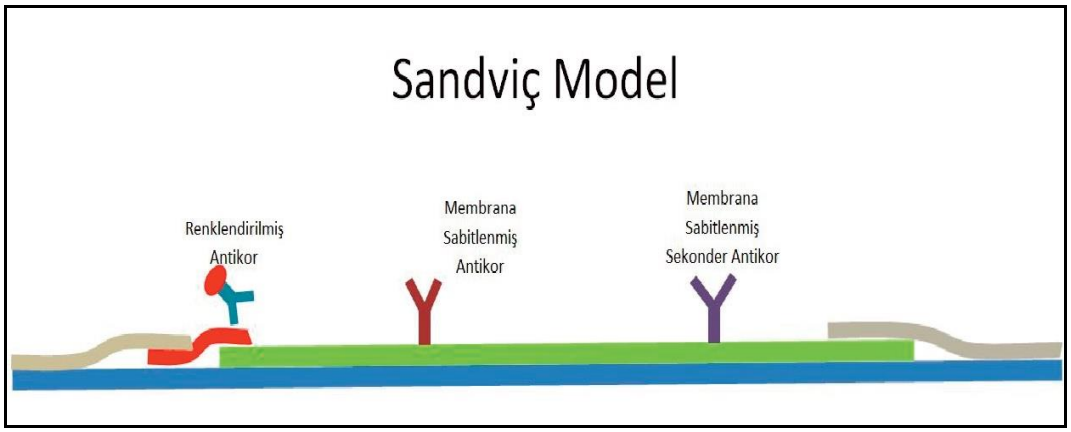
İmmünoloji alanındaki önemli gelişmelerden biri antijen-antikor reaksiyonunu temel alan lateral flow teknolojisidir. Bu yöntemde sandviç prosedürü kullanılır. Lateral migrasyon immunoassay (immünokromatografi) testleri bu şekilde çalışır. Bu testlerde kolloidal altın veya lateks partikülleri ile bağlanmış antikorlar bulunur. Test kitinde üç adet reaksiyon bölgesi vardır. Birinci kuyucukta hedef antijenle reaksiyona girecek antikorlar bulunur. Bu antikorlar renk partikülleri ile bağlıdır. Süspansiyonla muamele edilmiş sıvı örnek

ilk kuyucuğa eklenir. Örnekte aranan organizma mevcutsa antikorlarla reaksiyona girecek ve oluşan antijen-antikor kompleksleri kapiller hareket yaparak ikinci bölgede lateral olarak yığılacaktır. İkinci bölgede ise saptanmak istenen antijen ile reaksiyona girecek şekilde düzenlenmiş ikinci bir antikor grubu bulunur. Eğer örnekte aranan organizma mevcutsa oluşan antijen-antikor kompleksleri ikinci bölgedeki antikor grubu tarafından kaplanır ve birinci antikor grubu renk partikülleri ile kaplı olduğu için çizgi şeklinde bir hat oluşur. Fazla olan antikorlar ise üçüncü bölgede yığılmaya devam ederler. İlk gruptaki antikorlar ile reaksiyona girebilen üçüncü çeşit antikorlar ise üçüncü bölgede bulunmaktadır. Burada da ikinci bir çizgi oluşur ve bu çizgiye kontrol çizgisi denir. Kontrol çizgisinin oluşması testin çalıştığını göstermektedir (31).

İmmünokromatografik kart testlerin genel görünümü Şekil 4'te ve sandviç modelinin çalışma prensibi Şekil 5'te gösterilmektedir.

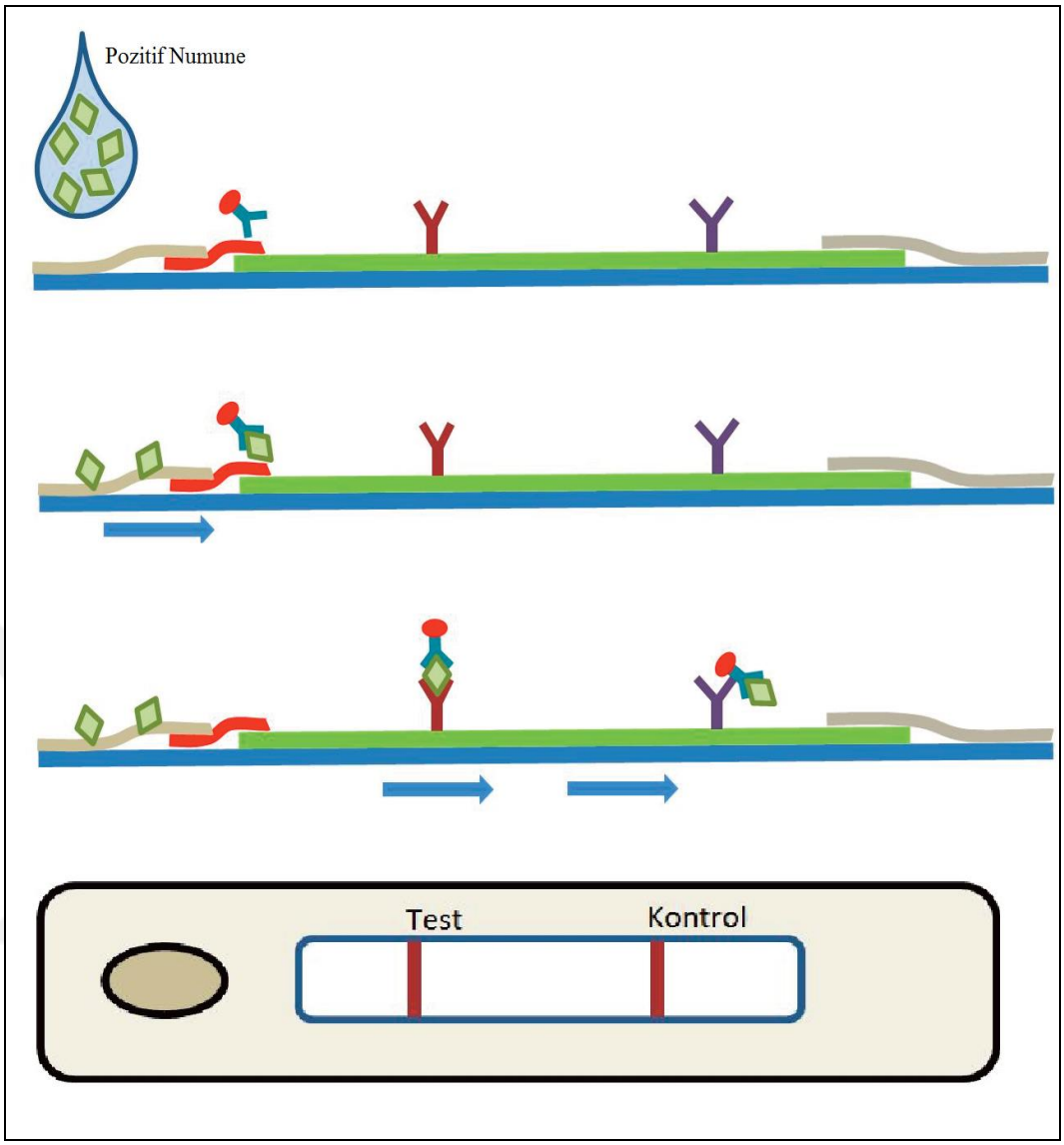


Şekil 4: İmmünokromatografik kart testlerin genel görünümü (32)

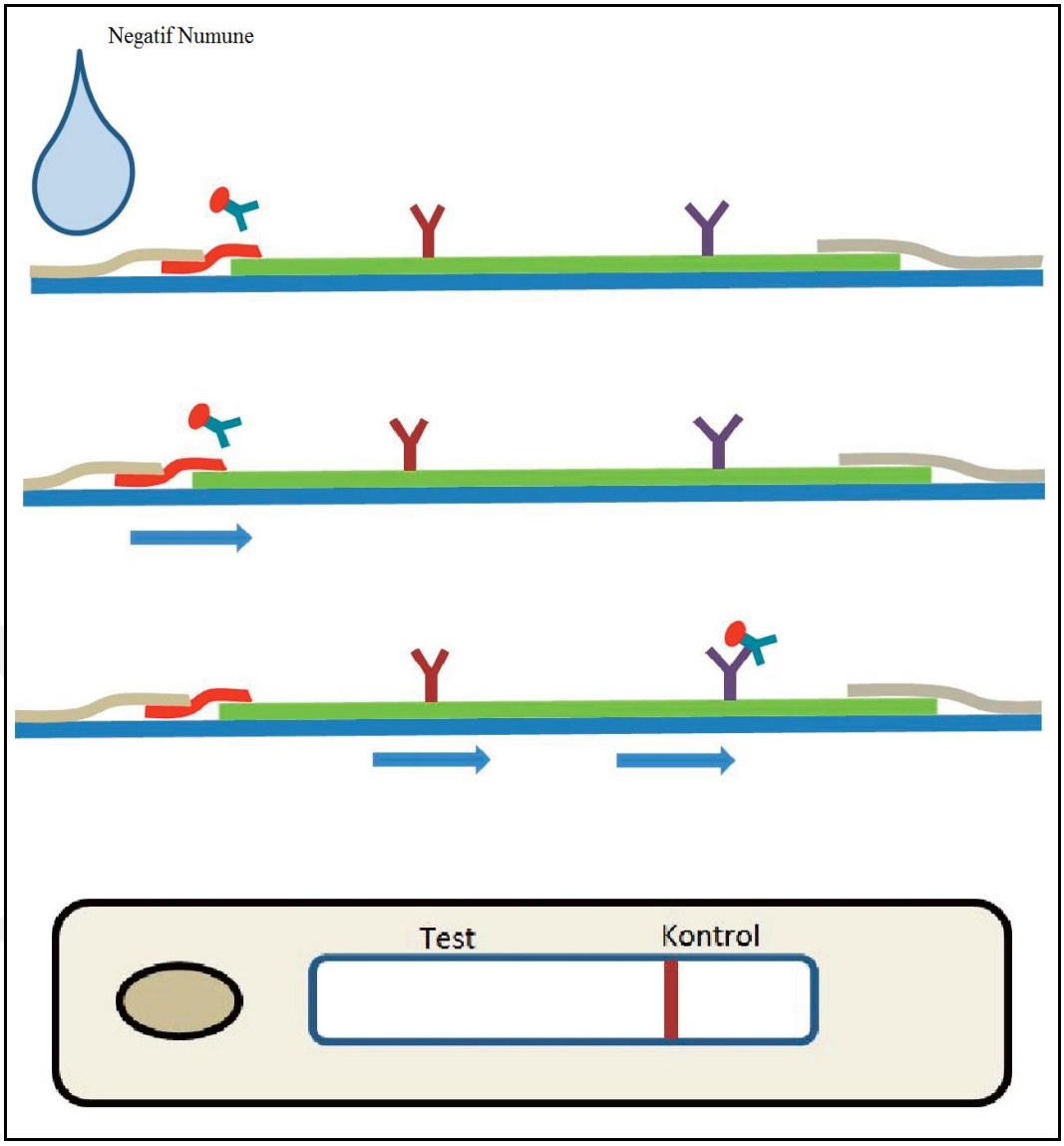


Şekil 5: İmmünokromatografik kart testlerde sandviç modelin şematik görünümü (32)

Sandviç model kart testte pozitif ve negatif örneklerdeki sonucun oluşumunun şematik gösterimi ise Şekil 6 ve 7'de gösterilmektedir.



Şekil 6: İmmünokromatografik kart testte pozitif sonucun oluşması (32)



Şekil 7: İmmünokromatografik kart testte negatif sonucun oluşması (32)

Lateks aglütinasyon testi ise kısa sürede sonuç verebilen ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Test özgül antikorlarla kaplı lateks parçaları içermektedir. Nonspesifik reaksiyonları kontrol için ise bağışık olmayan serumla kaplı lateks parçaları da içerir. Testte nonspesifik aglütinasyon olursa örnek daha fazla dilüe edilip çalışılır ya da yeni örnekle test tekrarlanır. Nonspesifik aglütinasyonun devamı durumunda ise ELISA testiyle antijen aranır. Lateks aglütinasyon testinin pozitiflik verebilmesi için gaitanın gramında 10 milyon ve üzerinde virüs bulunmalıdır. Lateks aglütinasyon testi kaynakları kısıtlı olan yerlerde kullanım için uygundur, ancak duyarlılığı düşük olduğu için belirsiz

sonuçların doğrulanabileceği bir test gerekmektedir. Gastroenteritin ilk günlerinde gaitada virüs sayısı daha fazla olduğu için duyarlılık da artmaktadır (7, 8).

ELISA yönteminde monoklonal ve/veya poliklonal antikorlar kullanılarak rotavirüs antijeni saptanır. ELISA yönteminde pozitif sonuç alabilmek için gaitanın mililitresinde bir milyon ve üzerinde virüs bulunmalıdır. ELISA lateks aglütinasyona göre daha duyarlıdır, elektron mikroskopisi ile benzer duyarlılığa sahiptir. Testin yalancı pozitifliği yaz aylarında artmaktadır. Monoklonal antikorların kullanıldığı testler poliklonal antikor kullanılanlara göre daha güvenilirdir. Bu kitlerde duyarlılık ve özgüllük daha yüksektir. ELISA aynı anda birden fazla örneği çalışmak için de uygundur. Ayrıca VP7 ve VP4'ü saptayabilen ELISA testleri ile serotip de belirlenebilmektedir (7, 8).

2.2.7.2. Elektron mikroskopla görüntüleme

Elektron mikroskobi ve immün elektron mikroskobi yöntemleriyle rotavirüs duyarlı bir şekilde saptanabilmektedir. Elektron mikroskobi standart antijen testleri veya nükleik asit temelli testlerle gözden kaçırılabilecek rotavirüs suşlarını (grup A dışı rotavirüsler) tespit edebilmektedir. Gaitada az sayıda virüs bulunması durumunda bile tanı koymada avantajlıdır. Dışkı örneklerinin fosfotungustik asit ile negatif boyanıp elektron mikroskobi ile incelenmesi hızlıdır ve partiküller belirgin şekilde görülebilmektedir. Ancak elektron mikroskopisi pahalı bir tanı aracıdır ve birden çok örnek olması durumunda geç sonuç alınmaktadır. Elektron mikroskobisinin duyarlılığı değişken, ancak özgüllüğü yüksektir (7, 8).

2.2.7.3. Nükleik asit temelli testler

Nükleik asit temelli testler hem tanı hem de tiplendirme amacıyla kullanılmaktadır. PCR ile rotavirüs yüksek duyarlılıkta saptanabilmektedir. PCR yönteminde gaitadan RNA izole edilir ve inhibitör maddeler uzaklaştırılır. Devamında ters transkripsiyonla komplementer DNA (cDNA) elde edilir. Gruba özgül antijenleri kodlayan genom bölgesine yönlendirilen primerler kullanılarak çalışılır. Düşük sayıda virüs varlığında bile amplifikasyonla rotavirüs saptanabilmektedir. Bu yöntemle A, B ve C grubu rotavirüsleri belirlemek

mümkündür. Multipleks RT-PCR epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan önemli bir tanı aracı haline gelmiştir. RT-PCR, rotavirüste G ve P tiplerinin belirlenmesini ve suşlar arasındaki farkların daha hassas şekilde tanımlanmasını sağlar (7, 8).

PAGE de elektron mikroskobi gibi standart antijen testleri veya diğer nükleik asit temelli testlerle gözden kaçırılabilecek rotavirüs suşlarını (grup A dışı rotavirüsler) tespit edebilmektedir. Dışkı örneğinin poliakrilamid jelde elektroforezi ve ardından yapılan gümüş boyamayla rotavirüsün çift sarmallı RNA'sındaki 11 segmentli patern belirlenmektedir. Testin duyarlılığı fenol kloroform ekstraksiyonu yapılarak arttırılabilir. PAGE moleküler epidemiyolojik çalışmalarda rotavirüsün tanısına ve izlenmesine olanak vermektedir (7, 8).

2.2.7.4. Kültür

Rotavirüs hücre kültüründe de üretilebilmektedir, ancak duyarlılığı düşüktür. İnsan rotavirüslerinin hücre kültürü hayvan rotavirüslerine göre daha zordur. Ancak MA104 veya yeşil maymun böbrek hücrelerinde çoğaltılabilmektedir. Örnek çalışılmadan önce tripsinle muamele edilir. Hücre kültürüne de bir miktar tripsin eklenmelidir. Hücre serilerindeki birkaç pasajın ardından hücrelerde sitopatik etkiler izlenebilir. Hücre kültürü yöntemiyle B grubu rotavirüsler üretilememektedir (7, 8).

2.2.7.5. Seroloji

Seroloji rotavirüs tanısında rutin kullanılan bir yöntem değildir. Serum, dışkı ve tükrükte antikor tayini yapabilen çeşitli teknikler mevcuttur, ancak bunların rotavirüs tanısındaki faydaları kısıtlıdır. Epidemiyolojik amaçlı olarak, aşı etkinliğini araştırmak için ve yeni izolatların tiplendirilmeleri ve gruplandırılmalarında serolojik yöntemler kullanılabilmektedir (7, 8).

2.2.8. Rotavirüs Gastroenteriti Tedavisi

Rotavirüs gastroenteriti genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak dehidratasyon morbidite ve mortalitenin ana nedeni olduğu için rehidrasyon ve

elektrolit dengesini sağlamak tedavinin birincil amacını oluşturmaktadır. Hafif ve orta düzey dehidratasyon varlığında oral replasman sıvıları (ORS) etkilidir ve bu hasta gruplarında intravenöz tedaviye tercih edilmektedir. ORS bağırsak mukozasından sodyum ve glikozun kotransportunu, elektrolit kaybının yerine konulmasını ve su absorbsiyonunun artmasını sağlar. Etkili bir ORS glikoz, aminoasit ve kısa oligopeptitler de içerir. 2002 yılında DSÖ standart ORS osmolaritesini düşürmüştür (245 mOsm/L). Bu sayede kusma ve dışkılama miktarı ile intravenöz sıvı ihtiyacı azalmıştır. Önerilen ORS 75 mM sodyum, 20 mM potasyum, 65 mM klorid, 10 mM sitrat ve 75 mM glikoz içermektedir (7, 8).

ORS verilemeyen şiddetli kusma durumunda, bilinç düzeyi değişikliklerinde, ileus, ileri düzey karbonhidrat malabsorbsiyonu, saatte >10ml/kg dışkılama veya vücut ağırlığının %9'undan fazlasının kaybedildiği ağır dehidratasyon varlığında intravenöz sıvı tedavisi ve elektrolit desteği verilmelidir. Hastanın intravenöz sıvı ihtiyacının geçtiği ve oral alabildiği durumda ise tekrar ORS başlanmalıdır. Bebeklerde emzirmenin devam etmesi ve çocukların oral alım tolere edilebiliyorsa normal beslenmesi önerilir. Yaşa uygun diyetle beslenmek ve şeker içeriği yüksek gıdalardan kaçınmak ishalin süresini yaklaşık yarım gün kadar kısaltmaktadır (7, 8).

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda altı aydan küçük çocuklarda çinko desteği verilmesinin ishali yaklaşık yarım gün kısalttığı gösterilmiştir. DSÖ çinko desteğinin ORS ile birlikte verilmesini ve 14 gün süresince devam etmesini önermektedir (8).

Racecadotril bir enkefalinaz inhibitörüdür ve bağırsaktaki hipersekresyonu inhibe eder. Yapılan çalışmalarda racecadotrilin ishalli hastalarda dışkı çıkışını azalttığı gösterilmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* ve *Saccharomyces boulardii* içeren probiyotiklerin ishal süresini kısalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Rotavirüse etkili antiviral bir ilaç yoktur. Oral immunoglobulin verilmesi rutin tedavide önerilmemektedir. Ancak kronik rotavirüs ishalinde etkili olabileceği ve aşının yapılamadığı immün yetmezlik durumunda ve prematürelerde profilaksi amacıyla verilebileceği düşünülmektedir. Olgu sunumlarında kronik rotavirüs enfeksiyonu olan hastalarda oral immunoglobulin verilmesinin ishali ve dışkıyla virüs atılımını önlediği izlenmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik immunoglobulin verilmesinin rotavirüs

enfeksiyonuna bağlı ishal şiddetini azalttığı görülmüştür. Akut pediatrik gastroenteritlerde kusma kendini sınırlayabildiği için kar-zarar oranına bakılarak antiemetikler tedavide düşünülmezler. Loperamid gibi antimotiliter ajanlar çocuklarda ileus ve solunum depresyonu gibi komplikasyonlara yol açabildiği için tedavide rol almazlar. Bizmut subsalisilatın ise gastroenteritli çocuklarda ishal süresini kısalttığı ve ORS ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (7, 8).

2.2.9. Aşısı

Hastaların tedaviye erişim zorluğu rotavirüse bağlı mortalitenin majör nedenidir. Sanitasyon önlemlerinin arttırılmasının rotavirüs prevalansı üzerine etkileri sınırlıdır. Bu yüzden rotavirüsün etkilerini azaltabilmek için aşılama kritik öneme sahiptir. 1998 yılında ilk insan rotavirüs aşısı olan RotaShield (Wyeth Lederle Vaccines) FDA tarafından onay almış ve ACIP tarafından bebeklere yapılması önerilmiştir. RotaShield kuadrivalan bir aşıydı. Yapılan faz 3 çalışmalarında RotaShield, ABD ve Finlandiya gibi gelişmiş ülkelerde ve Venezula gibi gelişmekte olan ülkelerdeki orta ve ağır şiddetteki diyarede etkili ve güvenli bulunmuştur (8).

1999 yılında RotaShield toplamda bir milyon doz uygulandıktan sonra ilk dozu takiben 3-14 gün içinde intussepsiyon oranlarında artış olduğu ve daha az olmak üzere bu artışın ikinci dozdan sonra da devam ettiği belirlenmiştir (33). Bu bulgulardan sonra üretici firma aşıyı gönüllü olarak piyasadan çekmiştir. Daha sonra piyasaya çıkan canlı atenüe aşılar olan Rotarix (GlaxoSmithKline) ve RotaTeq (Merck) ise klinik çalışmalarda intussepsiyona sebep olmamış ve ruhsat alabilmiştir (8).

Rotarix insan rotavirüs izolatının (G1P[8]) seri hücre pasajlarında zayıflatılmış şekli olan oral canlı aşıdır. Rotarix monovalan bir aşı olmasına rağmen farklı serotiplere karşı çapraz koruma sağlamaktadır (8). Finlandiya'da ve Latin Amerika ülkelerinde yapılan faz 3 çalışmalarında Rotarix'in ağır gastroenterite karşı %84.7 koruma sağladığı görülmüştür. Aşının P[8] suşlarıyla olan gastroenteritlere karşı %87.3, G1'in de bulunduğu suşlarla oluşan gastroenteritlere ise %91.8 oranında koruma sağladığı saptanmıştır (34). Avrupa'da yapılan çalışmalarda G2 ile oluşan şiddetli ishale karşı %85.5 oranında

koruduğu görülmüştür (35). Rotarix ilk olarak Meksika ve Dominik Cumhuriyeti'nde 2004'te lisans aldıktan sonra, 2006 Şubat'ta Avrupa Birliği'nde, 2008 Nisan'da ise ABD'de ve toplamda 100'den fazla ülkede onay almıştır. ACIP aşının 2 ve 4. aylarda olmak üzere iki doz şeklinde yapılmasını önermektedir (8).

RotaTeq oral uygulanan multivalan bir aşıdır. Sığır rotavirüsünden köken alan beş suş (G1, G2, G3, G4 ve P[8]) içermektedir (8). RotaTeq ile yapılan çalışmalarda ağır rotavirüs gastroenteritlerine karşı %98 oranında koruma sağladığı gösterilmiştir. G1 ve G2 suşlarıyla oluşan herhangi bir diyareyi ise sırasıyla %74.9 ve %63.4 oranında önlediği saptanmıştır (36). RotaTeq ABD ve Avrupa Birliği'nde 2006 yılında lisans aldığından beri toplamda 90'dan fazla ülkede onay almıştır. ACIP aşının 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz şeklinde yapılmasını önermektedir (8).

Rotarix ve RotaTeq kullanıma girdikleri günden beri rotavirüse bağlı hastane yatışlarını ve gastroenteritleri önemli oranda etkilemişlerdir. ABD'de yapılan bir çalışmada rotavirüse bağlı acil servis başvurularını ve hospitalizasyonları RotaTeq %84 ve Rotarix %70 oranında etkilemiştir (37). 2008 yılında ABD'de akut gastroenterite bağlı hastane yatışı yaklaşık 55.000 kişi azalmıştır ve bu beş yaş altında hastaneye yatan her 20 hastadan 1'i anlamına gelmektedir (38). 2008 yılında Meksika'da Rotarix'in beş yaş altı çocuklardaki tüm ölümleri %35 oranında azalttığı ve bu azalmanın 2009 yılında da devam ettiği gösterilmiştir (39). ABD, Avustralya, El Salvador ve Meksika'da yapılan çalışmalarda aşılamanın bağışıklama programı dışında kalan yaş grubundaki çocuklarda da rotavirüs ilişkili hastalıkları azalttığı belirlenmiştir (8). CDC'nin yürüttüğü ve yedi yılını aşının kullanımda olduğu süreyi içeren 2001-2014 yıllarındaki çalışmada rotavirüsün laboratuvar saptanma oranlarında sürekli düşüş olduğu kaydedilmiştir. Aşı sonrası döneme bakıldığında %57.8 ile %89.9 arasında düşme olmuştur (40).

Canlı atenüe rotavirüs aşılarının ağır gastroenteritlere karşı etkinliği düşük gelirli ülkelerde %51, orta gelirli ülkelerde yaklaşık %86 ve yüksek gelirli ülkelerde ise %93 olarak bulunmuştur. Bu durumu tam olarak açıklayacak bir neden bulunamamıştır. Ancak düşük gelirli ülkelerdeki genel beslenme yetersizliği, canlı atenüe aşıların anne sütündeki antikorlar tarafından inhibisyonu, daha sık ve yaygın görülen bulaşıcı hastalıklar ve ince bağırsak bakteriyel

florasının fazlalığı gibi hipotezler ileri sürülmüştür (41). DSÖ 2009 yılında, ishalli hastalıklara bağlı beş yaş altı çocuk ölüm oranı %10 ve üzerinde olan ülkeler başta olmak üzere bütün ulusal aşılama programlarına rotavirüs aşısının dahil edilmesini önermiştir. Dünya çapında birçok kuruluş ve organizasyon da aşının yaygınlaştırılması için çalışmalar yürütmektedir (8).

Rotavirüse bağlı mortalitenin yüksek olduğu yerlerde yapılan bölgesel aşı çalışmalarıyla Rotarix ve RotaTeq'e göre kapsayıcılığı daha fazla oral atenüe rotavirüs aşıları geliştirilebilir. 2000 yılında Çin'in Lanzhou kentinde hücre kültüründe geliştirilmiş koyun suşundan (G12P[10]) köken alan monovalan canlı atenüe rotavirüs aşısı ruhsat almıştır. Bu zamana kadar beş yaşın altındaki çocuklarda 30 milyon dozdan fazla aşılama yapılmıştır. Aşının plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları yapılmamıştır, etkinliği ve güvenliği hakkında sınırlı veri mevcuttur (8). Rotavac ise Hindistan'da geliştirilmekte olan monovalan canlı atenüe rotavirüs aşısıdır. Yapılan faz 3 çalışmasında aşının ağır rotavirüs gastoenteritini %53.6 oranında azalttığı gösterilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda Rotarix ve RotaTeq'in intussepsiyonla ilişkisi saptanmamıştır. Ancak aşı kullanıma girdikten sonra Avustralya, Meksika ve ABD'de yapılan sürveyans çalışmalarında aşılamadan sonraki 3-7 gün süresince intussepsiyon vakalarının kümelenme gösterdiği ve özellikle ilk dozdan sonra riskin 100.000'de 1-5 olduğu belirtilmiştir. Bu riski azaltmak için, intussepsiyon öyküsünün olması aşı için kontrendikasyon listesine alınmış ve aşı sonrası intussepsiyon riskinin yaşla bağlantısı göz önünde bulundurularak ilk dozun yaşamın ilk 15 haftası içinde uygulanması önerilmiştir. İntussepsiyon öyküsü olmayan çocuklarda aşının faydalarının intussepsiyon riskine göre daha önde olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur (8). CDC, rotavirüs aşısının; intussepsiyon öyküsü olan, aşının herhangi bir dozuna veya aşı içeriğine karşı bilinen alerjik reaksiyonu olan veya immün yetmezlik tanılı bebeklerde kontrendike olduğunu açıklamıştır (43).

Mart 2010'da bir araştırmacının piyasadaki Rotarix aşısının metagenomik analizinde PCV-1 (Porcine Circovirus) DNA'sı saptadığını açıklamasından sonra FDA aşı kullanımını geçici olarak askıya almıştır (8, 44). Üretici firma yaptığı çalışmalarla PCV-1 varlığını doğrulamıştır. RotaTeq örneklerinde de enfeksiyöz olmayan PCV-1 ve PCV-2 fragmanları saptanmış, ancak PCV-2 DNA'sının aşının

imalatında kullanılan ışınlanmış domuz tripsininden kaynaklandığı tespit edilmiştir. PCV-1 ve PCV-2 domuz eti ürünlerinde bulunmakta, insanlar tarafından tüketilmekte ve insanlarda hastalığa sebep olmamaktadır. Mayıs 2010'da FDA, Rotarix ve RotaTeq'in faydalarının PCV'nin olası teorik risklerinin çok önünde olduğuna, aşılamanın devam etmesi gerektiğine ve firmaların PCV içermeyen aşı üretimini geliştirmelerine karar vermiştir (8).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta popülasyonu

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasındaki 48 aylık süreçte hastanemize ishal ve bazı olgularda kusma şikayetinin de eklendiği klinik tabloyla başvurup gastroenterit öntanısıyla tetkik ve tedavi edilen 0-5 yaş arasındaki 2835 hasta çalışmaya dahil edildi. Beş yaş üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Rotavirüs antijen testi pozitif saptanan 495 hastanın dosyaları Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde geriye dönük olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, örnek alım tarihi, tedavi gördüğü birim, ayaktan-yatan hasta olma durumu, yatış endikasyonu, dehidratasyon varlığı ve varsa derecesi, beslenme durumu ve rotavirüs aşısı bilgileri Excel tabloları halinde ayrı ayrı kaydedildi. Çalışmada rotavirüs prevalansı ile elde edilen demografik ve klinik veriler arasındaki ilişki araştırılmak üzere değerlendirmeye alındı.

Yaş: Örnek gönderilen hastaların örneğin gönderildiği günkü yaşları hesaplanarak kaydedildi. Hastalar her bir grubun diğer parametrelerle ilişkisini saptayabilmek açısından 0-1 yaş, 1-2 yaş, 2-3 yaş, 3-4 yaş ve 4-5 yaş aralığında olmak üzere toplamda beş gruba ayrıldı.

Cinsiyet: Değerlendirilecek parametrelerin cinsiyete göre dağılımını saptayabilmek için hastaların cinsiyetleri erkek ve kız olarak kaydedildi.

Örnek geliş tarihi: Örneklerin laboratuvarımıza geldiği tarih aylık, mevsimsel ve yıllık dağılımın diğer parametlerlerle ilişkisini irdelemek üzere ayrı ayrı kaydedildi.

Klinik: Hasta örneklerinin hangi kliniklerden geldiği (çocuk servisi, çocuk polikliniği ve acil çocuk kliniği gibi) tarandı ve kaydedildi. Hastalar ayaktan ve yatan hasta şeklinde gruplandırıldı.

Yatış endikasyonu: Yatan hastalarda yatış kararına hangi endikasyonun (ateş, kusma, oral alamama, dehidratasyon gibi) sebep olduğu kaydedildi.

Dehidratasyon: Rotavirüs pozitif hastalardaki dehidratasyon varlığı irdelendi. Dehidratasyonu mevcut olan hastalar kaydedildi ve dehidratasyon derecesi açısından hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı.

Beslenme: Rotavirüs pozitif hastaların anne sütü alıp almadığı sorgulandı ve sonuçlar alıyor ya da almıyor şeklinde kaydedildi.

Rotavirüs aşısı: Rotavirüs pozitif hastaların daha önce rotavirüs aşı öykülerinin olup olmadığı, varsa hangi aşı tipini olduğu, doz sayısı ve en son dozun tarihi sorgulandı ve kaydedildi.

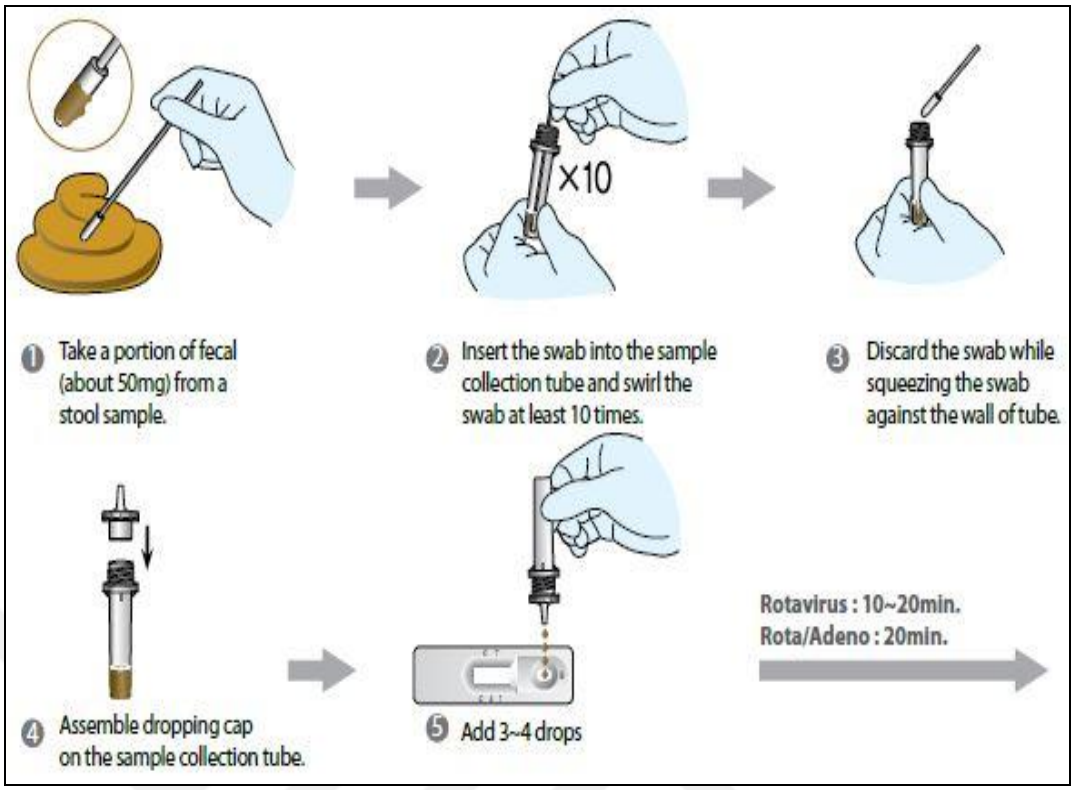
3.2. Örneklerin toplanması

Hastalardan rutin olarak gelen taze dışkı örnekleri bekletilmeden Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliği yönünden değerlendirmeye alındı.

3.3. İmmünokromatografik Rota-Adenovirüs Antijen testi

Örnekler One Step Rota/Adeno Virus Antigen Test (Standard Diagnostics Bioline, Kore Cumhuriyeti) kitiyle çalışıldı. Testin çalışma prensibi rotavirüs ve adenovirüs antijenini immünokromatografik yöntemle kalitatif olarak saptamaya dayanmaktadır. Testin rotavirüs antijenini saptamaya yönelik duyarlılığı %99,3 ve özgüllüğü %99,5 olarak belirtilmektedir. Adenovirüs antijenini ise %99,5 duyarlılık ve %100 özgüllükle saptamaktadır (45).

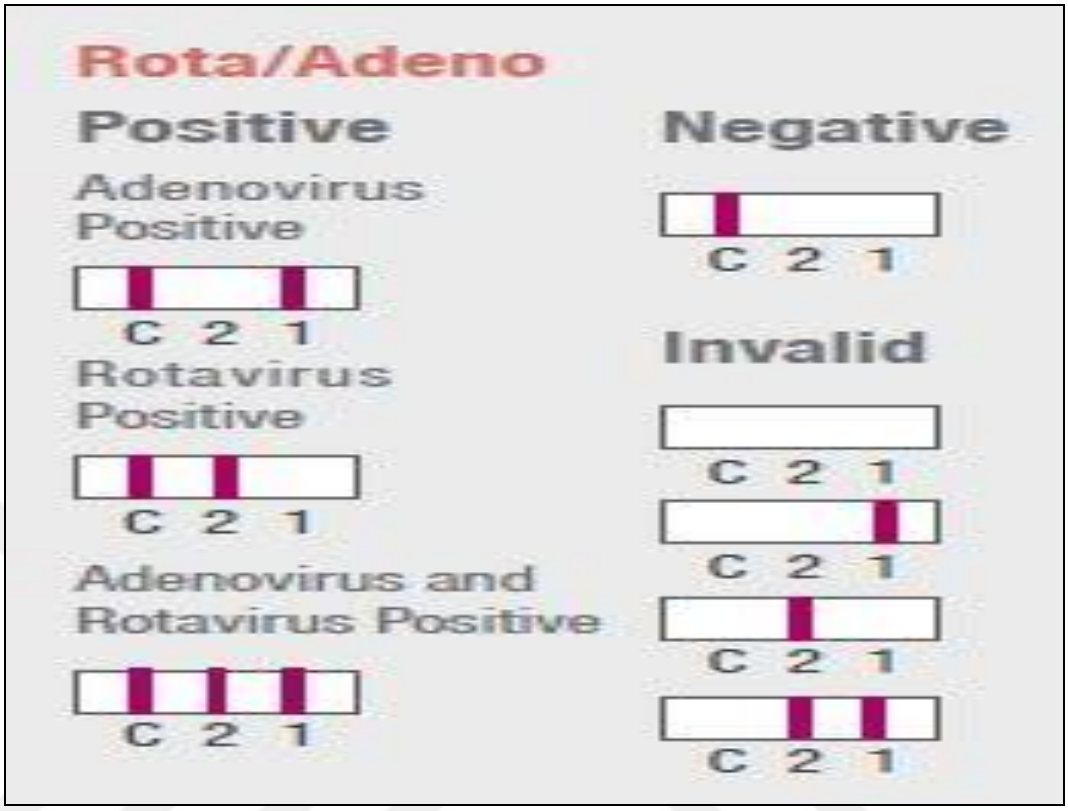
Test firma talimatları doğrultusunda aşağıdaki adımlar izlenerek çalışıldı (Şekil 8):



Şekil 8: Rotavirüs hızlı antijen testi çalışma basamakları (45)

1. Taze dışkı örneğinden katı ise yaklaşık 50 mg (örneğin üç farklı bölgesinden), sıvı ise yaklaşık 50 µl (iki damla) swab yardımıyla alındı.
2. Swab içinde tampon çözelti bulunan örnek tüpüne daldırılıp en az 10 kez döndürülmek suretiyle süspanse edildi ve homojenizasyonu sağlandı.
3. Devamında swab örnek tüpünün kenarlarından süzülerek tüpten çıkarıldı.
4. Örnek tüpünün üst kısmı damlatma başlığı takılarak kapatıldı.
5. Örnek tüpündeki sıvıdan 3-4 damla, kitin örnek kuyucuğuna damlatıldı.
6. 20 dakika beklendikten sonra değerlendirildi (Şekil 9).

3.4. Örneklerin değerlendirilmesi



Şekil 9: Rotavirüs hızlı antijen testi sonucunun değerlendirilmesi (45)
(C: Kontrol bandı bölgesi, 1: Adenovirüs değerlendirme bölgesi, 2: Rotavirüs değerlendirme bölgesi)

Kontrol bandının oluşması testin çalıştığını gösterdi. Kontrol bandının oluşmadığı durumlarda ise test sonucu geçersiz olarak yorumlandı ve test değerlendirme dışı bırakıldı. Sadece kontrol bandının oluşması durumunda test sonucu negatif olarak değerlendirildi. Sadece 1 numaralı bandın oluşması adenovirüs pozitifliği, sadece 2 numaralı bandın oluşması ise rotavirüs pozitifliği olarak değerlendirildi. 1 ve 2 numaralı bantların birlikte oluşması ise hem rotavirüs hem de adenovirüs pozitifliğinin bulunduğu şeklinde yorumlandı. Çalışılan test sonuçları laboratuvar kayıt defterine ve hastane laboratuvar işletim sistemine kaydedildi.

3.5. Genotip

Rotavirüs pozitif hasta örneklerinin bir kısmı Türkiye Rotavirüs Sürveyans Ağı (TÜROSA) çalışması kapsamında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na (THSK) gönderilmiş ve örneklerde genotip tayini yapılmıştır. Genotip tayini revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), devamında uygulanan semi-nested multipleks PCR ve sekanslama ile yapıldı (46). G ve P genotiplerinin ve bunların genotip kombinasyonlarının saptandığı çalışmada elde edilen veriler THSK'nin internet sitesinden alınıp değerlendirilmek üzere kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Koşullar sağlanmadığında Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığında bağımsız gruplarda karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Gelen Örnek Dağılımı

Çalışma süresince toplamda 2835 hasta örneği değerlendirilmiştir. Gelen hasta örneklerinin 1655'i (%58) erkek ve 1180'i (%42) kız çocuklarına aitti. Hastaların 1421'i (%50) hastaneye ayaktan başvuru yapmışken, 1414'ü (%50) ise yatan hastaydı. Yaş gruplarına göre ayırdığımızda en çok örnek 1161 adet (%41) olmak üzere 0-1 yaş hasta grubundan gelmişti. Bunu sırasıyla 1-2 yaş 795 (%28), 2-3 yaş 383 (%14), 3-4 yaş 257 (%9) ve 4-5 yaş 239 (%8) örnekle izlemekteydi. Hastaların yaş ortalaması 1,16±1,28 olarak bulunmuştur. Gelen örneklerin aylık dağılımına baktığımızda en çok örnek sırasıyla Ocak, Mayıs ve Şubat aylarında gelmiş ve örnek sayıları sırasıyla 314 (%11), 296 (%10.5) ve 283 (%10) olarak saptanmıştır. En az örnek ise Eylül, Ekim ve Ağustos aylarında gelmiş ve örnek sayıları sırasıyla 160 (%5.5), 174 (%6) ve 183 (%6.5) olarak saptanmıştır. Mevsimsel olarak en çok örnek kış mevsiminde, en az örnek ise sonbaharda gelmiş ve sırasıyla 822 (%29) ve 564 (%20) olarak saptanmıştır.

4.2. Rotavirüs ve Adenovirüs Pozitif Hastaların Yaş Ortalamaları

Rotavirüs ve adenovirüs antijen varlığı açısından değerlendirilen hastaların yaş ortalamaları hesaplandı. Rotavirüs antijeni negatif hastaların yaş ortalaması 1,20±1,32 iken, rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalaması 0,97±1,07 olarak bulundu. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalaması rotavirüs negatif hastalara kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p=0.016). Adenovirüs negatif hastaların yaş ortalaması ise 1,16±1,28 iken, adenovirüs pozitif hastaların yaş ortalaması 1,12±1,33 olarak bulundu. Adenovirüs pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.645).

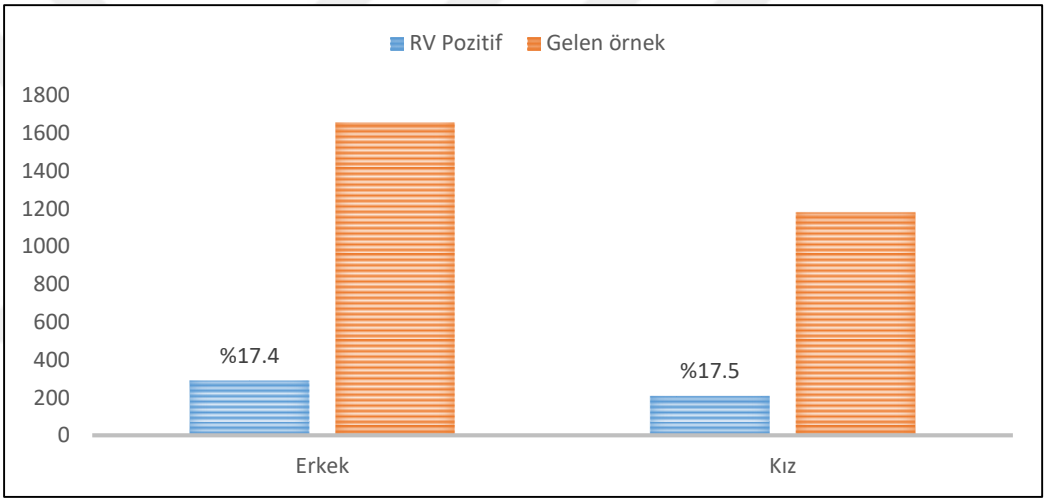
4.3. Rotavirüs Prevalansı ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda gelen hasta örneklerinin 495'inde rotavirüs antijeni pozitif saptanmış ve rotavirüs prevalansı %17.5 olarak bulunmuştur. Rotavirüs pozitif örneklerin 288'i (%58) erkek ve 207'si (%42) kız çocuklarına aitti. Cinsiyetler arasındaki rotavirüs prevalansına bakıldığı zaman ise erkeklerde %17.4 ve kızlarda %17.5 olarak birbirine yakın değerler olduğu görülmüştür. Cinsiyet

gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.923). (Tablo 2, Şekil 10).

Tablo 2: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı (p=0.923)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
Kız	207	1180	%17.5
Erkek	288	1655	%17.4
Toplam	495	2835	%17.5



Şekil 10: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

4.4. Rotavirüs Prevalansı ve Ayaktan-Yatan Hasta Dağılımı

Rotavirüs pozitif hastaların 257'si (%52) ayaktan başvuru yapmışken, 238'i (%48) yatan hastaydı. Hastalarda farklı endikasyonlarla yatış kararı alınmış ve en sık yatış endikasyonunu kusma oluşturmuştur. 112 hasta kusma (%47), 53 hasta dehidratasyon (%22), 44 hasta oral alamama (%19) ve 29 hasta ateş (%12) nedeniyle yatırılmıştır (Tablo 3).

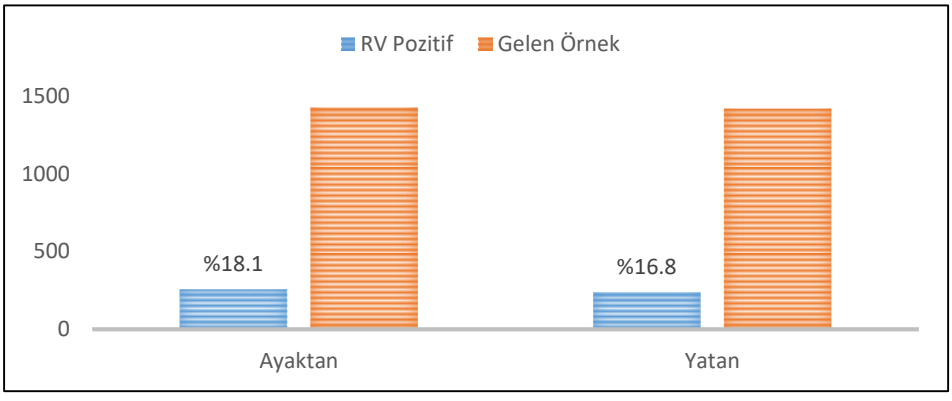
Tablo 3: Yatış endikasyonları

Yatış Endikasyonu	Sayı	Yüzde
Kusma	112	%47
Dehidratasyon	53	%22
Oral alamama	44	%19
Ateş	29	%12
Toplam	238	

Rotavirüs prevalansı ayaktan başvuran hastalar içinde %18.1 iken, yatan hasta grubunda ise %16.8 olarak saptanmıştır. Ayaktan ve yatan hasta gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.379). (Tablo 4, Şekil 11).

Tablo 4: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı (p=0.379)

	Pozitif	Gelen	Yüzde
Ayaktan	257	1421	%18.1
Yatan	238	1414	%16.8
Toplam	495	2835	%17.5



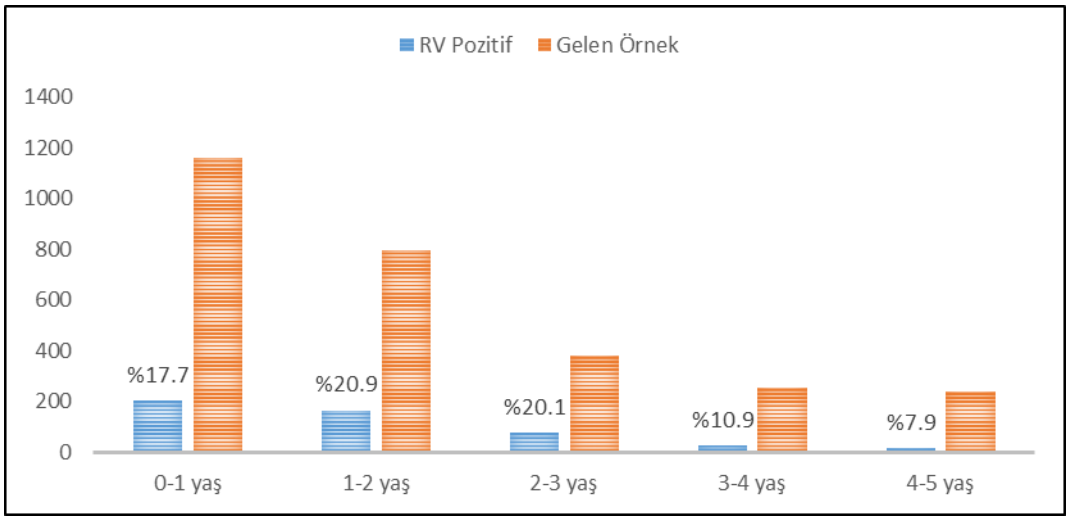
Şekil 11: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı

4.5. Rotavirüs Prevalansı ve Yaş Grubu Dağılımı

Yaş gruplarına göre rotavirüs pozitif hasta sayısı en çok 205 (%42) hastayla 0-1 yaş grubunda, en az ise 19 (%4) hastayla 4-5 yaş grubunda saptanmıştır. Ancak rotavirüs prevalansına bakıldığı zaman 1-2 yaş grubunda gelen 795 örneğin 166'sında rotavirüs antijeni pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda rotavirüs prevalansının en yüksek olduğu grup 1-2 yaş arasıdır ve %20.9 olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla 2-3 yaş (%20.1), 0-1 yaş (%17.7), 3-4 yaş (%10.9) ve 4-5 yaş (%7.9) izlemektedir (Tablo 5, Şekil 12). Rotavirüs pozitiflik oranı 0-3 yaş arası yüksek, üç yaş sonrasında ise düşüktü. Yaş gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 5: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı ($p<0.001$)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
0-1 yaş	205	1161	%17.7
1-2 yaş	166	795	%20.9
2-3 yaş	77	383	%20.1
3-4 yaş	28	257	%10.9
4-5 yaş	19	239	%7.9
Toplam	495	2835	%17.5



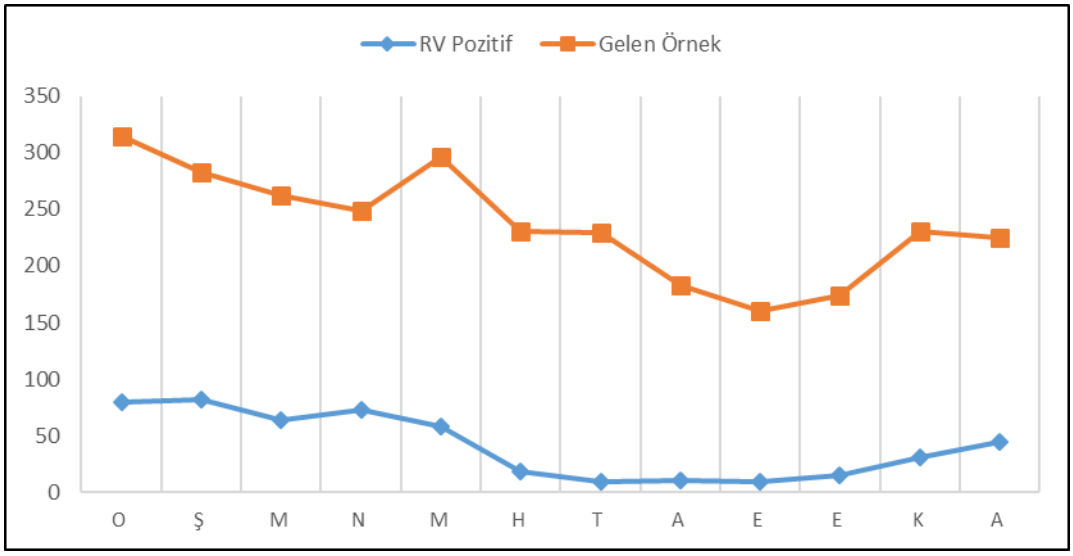
Şekil 12: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

4.6. Rotavirüs Prevalansı ve Aylık-Mevsimsel Dağılım

Rotavirüs pozitifliğinin aylık dağılımına baktığımızda en çok Şubat, Ocak ve Nisan aylarında sırasıyla 82 (%16.5), 80 (%16) ve 73 (%15) rotavirüs pozitif hasta saptanmıştır. Gelen 249 hastanın 73'ünde pozitiflik saptanarak rotavirüs prevalansının en yüksek olduğu ay ise Nisan olarak bulunmuştur (%29.3). Bunu sırasıyla Şubat (%29) ve Ocak (%25.5) ayları izlemektedir. Rotavirüs prevalansının en düşük olduğu aylar ise Temmuz (%3.9), Eylül (%5.6) ve Ağustos (%6) olarak bulunmuştur. Rotavirüs pozitiflik oranları Ocak-Nisan ayları arasında yüksek, Haziran-Ekim ayları arasında düşüktü. Aylara göre rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). (Tablo 6, Şekil 13).

Tablo 6: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı ($p<0.001$)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
Ocak	80	314	%25.5
Şubat	82	283	%29
Mart	64	262	%24.4
Nisan	73	249	%29.3
Mayıs	58	296	%19.6
Haziran	19	230	%8.3
Temmuz	9	229	%3.9
Ağustos	11	183	%6
Eylül	9	160	%5.6
Ekim	15	174	%8.6
Kasım	31	230	%13.5
Aralık	44	225	%19.6
Toplam	495	2835	%17.5

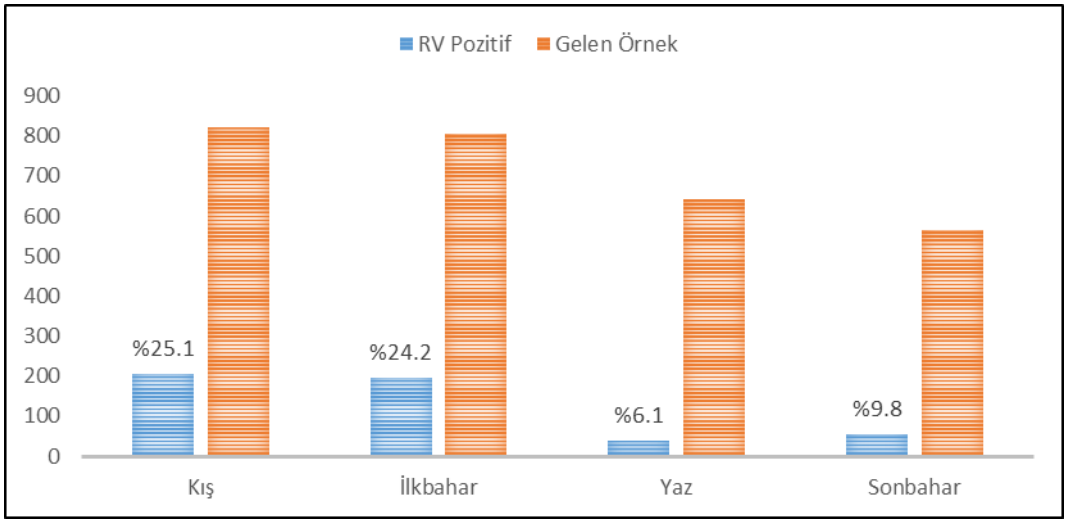


Şekil 13: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı

Rotavirüs pozitif hasta sayısının ve rotavirüs prevalansının en yüksek olduğu mevsim kış olarak saptanmıştır. Kış mevsiminde 206 rotavirüs pozitif hasta saptanmış ve prevalans %25.1 olarak bulunmuştur. İlkbahar, sonbahar ve yaz mevsimlerinde rotavirüs pozitif hasta sayıları sırasıyla 195, 55 ve 39 olmuştur. Rotavirüs prevalansı ise yine aynı sırayla %24.2, %9.8 ve %6.1 olarak saptanmıştır. Rotavirüs pozitiflik oranları ilkbahar-kış mevsiminde yüksek, yaz-sonbahar mevsimlerinde düşüktü. Mevsimlerde rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). (Tablo 7, Şekil 14).

Tablo 7: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı ($p<0.001$)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
İlkbahar	195	807	%24.2
Yaz	39	642	%6.1
Sonbahar	55	564	%9.8
Kış	206	822	%25.1
Toplam	495	2835	%17.5



Şekil 14: Gelen örneklerin ve rotavirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı

4.7. Adenovirüs Prevalansı ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda gelen hasta örneklerinin 59'unda adenovirüs antijeni pozitif saptanmış ve adenovirüs prevalansı %2.1 olarak bulunmuştur. Adenovirüs pozitif örneklerin 36'sı (%60) erkek ve 23'ü (%40) kız çocuklarına aitti. Cinsiyetler arasındaki adenovirüs prevalansına bakıldığı zaman ise erkeklerde %2.2 ve kızlarda %1.9 olarak birbirine yakın değerler olduğu görülmüştür. Cinsiyet gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.678). (Tablo 8)

Tablo 8: Adenovirüs pozitifliğinin cinsiyet dağılımı (p=0.678)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
Kız	23	1180	%1.9
Erkek	36	1655	%2.2
Toplam	59	2835	%2.1

4.8. Adenovirüs Prevalansı ve Ayaktan-Yatan Hasta Dağılımı

Adenovirüs pozitif hastaların 34'ü (%58) ayaktan başvuru yapmışken, 25'i (%42) yatan hastaydı. Adenovirüs prevalansı ayaktan başvuran hastalar içinde %2.4 iken, yatan hasta grubunda ise %1.8 olarak saptanmıştır. Ayaktan ve yatan

hasta gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.244). (Tablo 9).

Tablo 9: Adenovirüs pozitifliğinin ayaktan-yatan hasta dağılımı (p=0.244)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
Ayaktan	34	1421	%2.4
Yatan	25	1414	%1.8
Toplam	59	2835	%2.1

4.9. Adenovirüs Prevalansı ve Yaş Grubu Dağılımı

Yaş gruplarına göre adenovirüs pozitif hasta sayısı en çok 27 (%45.8) hastayla 0-1 yaş grubunda, en az ise 5 (%8.5) hastayla 4-5 yaş grubunda saptanmıştır. Ancak adenovirüs prevalansına bakıldığı zaman 0-1 yaş grubunda gelen 1161 örneğin 27'inde ve 3-4 yaş grubunda gelen 257 örneğin 6'sında adenovirüs antijeni pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda adenovirüs prevalansının en yüksek olduğu gruplar 0-1 ve 3-4 yaş arasıdır ve prevalans her iki grupta da %2.3 olarak bulunmuştur. Bunu 4-5 yaş (%2.1) izlemektedir. Prevalansın en düşük olduğu gruplar ise 1-2 (%1.8) ve 2-3 (%1.8) yaş arasıdır (Tablo 10). Yaş gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.928).

Tablo 10: Adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı (p=0.928)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
0-1 yaş	27	1161	%2.3
1-2 yaş	14	795	%1.8
2-3 yaş	7	383	%1.8
3-4 yaş	6	257	%2.3
4-5 yaş	5	239	%2.1
Toplam	59	2835	%2.1

4.10. Adenovirüs Prevalansı ve Aylık-Mevsimsel Dağılım

Adenovirüs pozitifliğinin aylık dağılımına baktığımızda en çok Haziran, Nisan ve Mayıs aylarında sırasıyla 11 (%19), 8 (%14) ve 8 (%14) adenovirüs pozitif hasta saptanmıştır. Gelen 230 hastanın 11'inde pozitiflik saptanarak adenovirüs prevalansının en yüksek olduğu ay Haziran olarak bulunmuştur (%4.8). Bunu sırasıyla Nisan (%3.2) ve Mayıs (%2.7) ayları izlemektedir. Adenovirüs prevalansının en düşük olduğu aylar ise Ağustos (%0), Ekim (%1.1) ve Şubat (%1.1) olarak bulunmuştur. Aylara göre adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.099). (Tablo 11).

Tablo 11: Adenovirüs pozitifliğinin aylara göre dağılımı (p=0.099)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
Ocak	6	314	%1.9
Şubat	3	283	%1.1
Mart	5	262	%1.9
Nisan	8	249	%3.2
Mayıs	8	296	%2.7
Haziran	11	230	%4.8
Temmuz	4	229	%1.7
Ağustos	-	183	%0
Eylül	3	160	%1.9
Ekim	2	174	%1.1
Kasım	6	230	%2.6
Aralık	3	225	%1.3
Toplam	59	2835	%2.1

Adenovirüs pozitif hasta sayısının ve adenovirüs prevalansının en yüksek olduğu mevsim ilkbahar olarak saptanmıştır. İlkbaharda 21 adenovirüs pozitif hasta saptanmış ve prevalans %2.6 olarak bulunmuştur. Yaz, kış ve sonbahar mevsimlerinde adenovirüs pozitif hasta sayıları sırasıyla 15, 12 ve 11 olmuştur. Adenovirüs prevalansı ise yaz mevsiminde %2.3, sonbaharda %2 ve kış

mevsiminde ise %1.5 olarak saptanmıştır. Mevsimlerde adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.410). (Tablo 12).

Tablo 12: Adenovirüs pozitifliğinin mevsimsel dağılımı (p=0.410)

	Pozitif	**Gelen**	**Yüzde**
İlkbahar	21	807	%2.6
Yaz	15	642	%2.3
Sonbahar	11	564	%2
Kış	12	822	%1.5
Toplam	59	2835	%2.1

4.11. Rotavirüs Genotip Dağılımı

Rotavirüs pozitif örneklerimizin 187 tanesi genotip tayini için THSK'ye gönderilmiştir. Çalışılan örneklerin 169 (%90.4) tanesinde RNA pozitif olarak saptanırken, 18 (%9.6) tanesinde RNA negatif bulunmuştur. RNA pozitif 169 örneğin G ve P genotipleri belirlenmiştir.

Değerlendirilen örneklerde toplamda yedi farklı G genotipi saptanmıştır. En sık görülen G9 genotipi olup 79 (%46.7) örnekte pozitif bulunmuştur. Bunu sırasıyla G1 27 (%16), G3 24 (%14.2), G2 10 (%6), G4 sekiz (%4.7), G12 iki (%1.2) ve G10 bir (%0.6) örnekle izlemiştir. Bir örnekte miks G genotipi (G1G9) saptanmıştır (%0.6). 17 örnekte ise G genotipi saptanmamış ve sadece P genotipi bulunmuştur (%10) (Tablo 13).

Tablo 13: G genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı

G genotipi	Sayı	Yüzde
G9	79	%46.7
G1	27	%16
G3	24	%14.2
G2	10	%6
G4	8	%4.7
G12	2	%1.2
G10	1	%0.6
G1G9	1	%0.6
G negatif	17	%10
Toplam	169	

P genotip değerlendirmesinde ise dört farklı P genotipi belirlenmiştir. Bunlar arasında ilk sırayı 116 (%68.6) örnekle P[8] genotipi almaktadır. İkinci sıklıkta 41 (%24.3) örnekte P[4] genotipi saptanmıştır. Birer örnekte ise P[6] (%0.6) ve P[9] (%0.6) pozitif bulunmuştur. Üç örnekte miks P genotipi (P[4][8]) saptanmıştır (%1.8). Yedi örnekte ise P genotipi saptanmamış ve sadece G genotipi bulunmuştur (%4.1) (Tablo 14).

Tablo 14: P genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı

P genotipi	**Sayı**	**Yüzde**
P[8]	116	%68.6
P[4]	41	%24.3
P[6]	1	%0.6
P[9]	1	%0.6
P[4][8]	3	%1.8
P negatif	7	%4.1
Toplam	169	

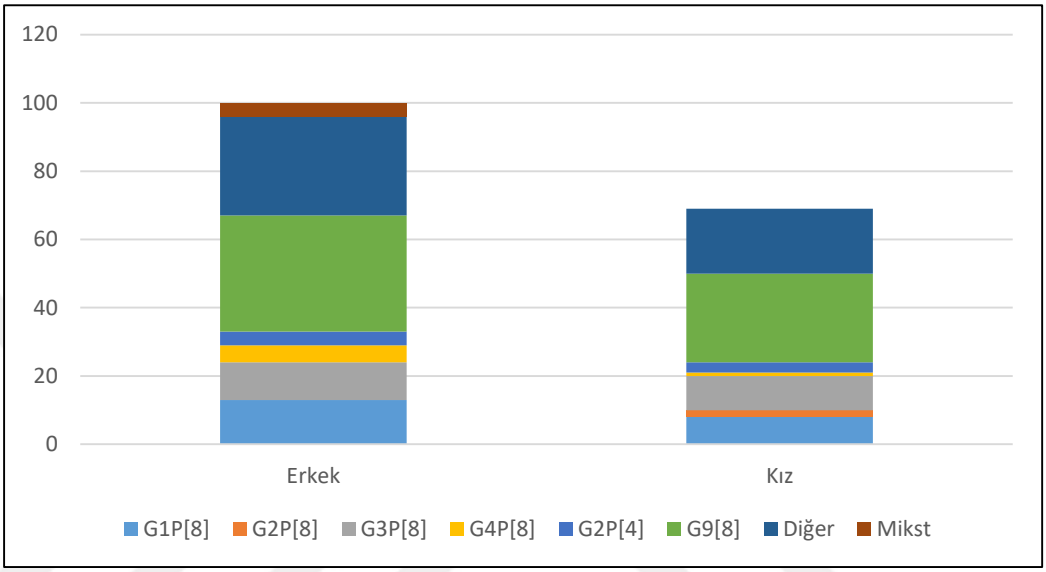
Toplamda 22 farklı G-P genotip kombinasyonu oluşmuştur. G9[8] 60 örnekle en sık saptanan genotip olmuştur (%35.5). Yaygın saptanan genotiplere bakıldığında ise 21'er örnekte G1[8] (%12.4) ve G3P[8] (%12.4), yedi örnekte G2P[4] (%4.1), altı örnekte G4P[8] (%3.5) ve iki örnekte G2P[8] (%1.2) saptanmıştır. Toplamda dört örnekte miks genotip saptanmıştır. İki örnekte G1P[4][8] pozitif bulunurken, bir örnekte G3P[4][8] ve bir örnekte G1G9P[8] pozitif bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15: G-P genotiplerinin sayı ve yüzde dağılımı

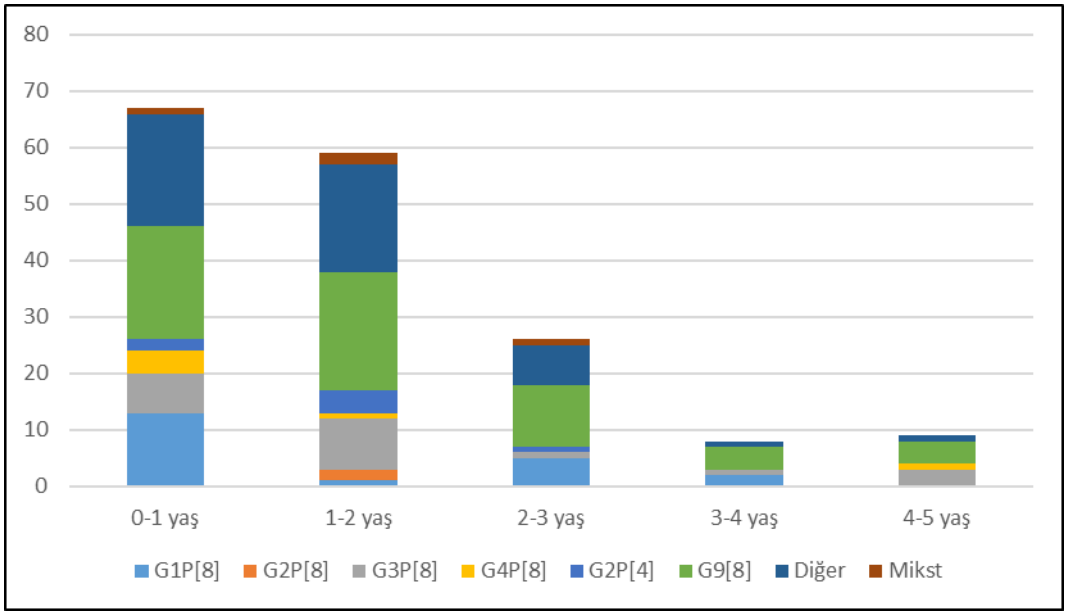
G-P genotipi	**Sayı**	**Yüzde**
G9P[8]	60	%35.5
G1P[8]	21	%12.4
G3P[8]	21	%12.4
G9P[4]	14	%8.3
GNP[4]	13	%7.7
G2P[4]	7	%4.1
G4P[8]	6	%3.5
G9P[N]	5	%2.9
G1P[4]	4	%2.4
GNP[8]	4	%2.4
G2P[8]	2	%1.2
G2P[6]	1	%0.6
G3P[4]	1	%0.6
G3P[N]	1	%0.6
G4P[4]	1	%0.6
G4P[9]	1	%0.6
G10P[4]	1	%0.6
G12P[8]	1	%0.6
G12P[N]	1	%0.6
G1G9P[8]	1	%0.6
G1P[4][8]	2	%1.2
G3P[4][8]	1	%0.6
Toplam	169	

G9P[8], G1P[8], G3P[8], G2P[4], G4P[8] ve G2P[8] genotiplerinin dağılımları erkeklerde sırasıyla %34, %13, %11, %4, %5 ve %0, kızlarda ise yine

aynı sırayla %37, %12, %15, %4, %2 ve %3 olarak bulunmuştur. Genotip dağılımında cinsiyete göre anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.419). Genotiplerin cinsiyet ve yaş grubu dağılımları Şekil 15 ve Şekil 16'da gösterilmektedir. Yaş gruplarına göre genotip dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.134).



Şekil 15: Genotiplerin cinsiyete göre dağılımları



Şekil 16: Genotiplerin yaş gruplarına göre dağılımları

Rotavirüs pozitif hastaların klinik özelliklerine baktığımız zaman 495 hastanın 247'sinde dehidratasyon bulgusuna rastlanmamışken, 248 hastada dehidratasyon bulgusu vardı. Dehidratasyonu olan hastaların ise 46'sında hafif, 180'inde orta ve 22'sinde ağır derecede dehidratasyon mevcuttu. Genotip tespiti yapılmış hastalarda genotiplerin klinik ağırlığa göre dağılımları Tablo 16'da gösterilmiştir. Genotip dağılımlarıyla dehidratasyon dereceleri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.115).

Tablo 16: G-P genotiplerinin dehidratasyon varlığı ve derecesine göre sayı ve yüzde dağılımları (p=0.115)

	Dehidratasyon				
Genotip	**Yok**	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**	**Toplam**
G1P[8]	9	5	6	1	21
G2P[8]	1	-	1	-	2
G3P[8]	10	5	5	1	21
G4P[8]	2	2	2	-	6
G2P[4]	3	1	3	-	7
G9P[8]	35	2	20	3	60
Miks	1	1	2	-	4
Diğer	21	4	21	2	48
Toplam	82	20	60	7	169

4.12. Rotavirüs Pozitif Hastalarda Anne Sütünün Kliniğe Etkisi

Rotavirüs pozitif hastaları beslenme şekillerine göre sınıflandırdığımızda 361 hastanın anne sütüyle beslendiği, 134 hastanın ise anne sütü almadığı görüldü. Anne sütü alan ve almayan hasta gruplarının dehidratasyon dereceleri oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.559). Hastalarda anne sütü alımıyla klinik ağırlık arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Anne sütü alan ve almayan hastalardaki dehidratasyon varlığı ve derecesi (p=0.559)

	Dehidratasyon				
Anne sütü	**Yok**	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**	**Toplam**
Alıyor	174	34	135	18	361
Almıyor	73	12	45	4	134
Toplam	247	46	180	22	495

4.13. Rotavirüs-Adenovirüs Birlikte Pozitifliği ve Kliniğe Etkisi

Değerlendirilen 2835 hasta örneğinin 14'ünde rotavirüs ve adenovirüs antijenleri birlikte pozitif saptanmıştır. Her iki virüsle enfekte hasta oranı toplam hasta sayısının %0.5'ini oluşturmuştur.

Rotavirüs pozitif saptanan 495 hastanın 481'inde sadece rotavirüs pozitifliği varken, 14 hastada ise beraberinde adenovirüs pozitifliği eşlik etmekteydi. Sadece rotavirüs pozitif hastalarla rotavirüs ve adenovirüs pozitif hasta gruplarının dehidratasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.234). Bu iki hasta grubunda klinik ağırlık dağılımı Tablo 18'de gösterilmektedir.

Tablo 18: Sadece rotavirüs pozitif hastalarla, rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin birlikte bulunduğu hastalardaki dehidratasyon varlığı ve derecesi (p=0.234)
(RV: Rotavirüs, AV: Adenovirüs)

	Dehidratasyon				
	Yok	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**	**Toplam**
RV (+)	242	45	174	20	481
RV ve AV (+)	5	1	6	2	14
Toplam	247	46	180	22	495

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl beş yaş altında yaklaşık 8 milyon 795 bin çocuk ölmektedir. Bu ölümlerin %68'ine enfeksiyon hastalıkları sebep olmaktadır. İshalli hastalıklar ölüm nedeni olarak pnömoniden sonra ikinci sırada yer almakta ve her yıl 1 milyon 336 bin ölüme (%15) sebep olmaktadır (1). İshalli hastalıklar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklar için morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (47). Beş yaş altı çocuklardaki AGE'lerde, virüsler %70 gibi yüksek bir oranda etken olarak saptanmaktadır (5). Rotavirüs, beş yaş altı çocuklardaki viral gastroenteritlerde en sık etken olarak öne çıkmaktadır (6). Rotavirüse bağlı gastroenteritler ise en sık 6-24 ay yaş grubunda görülmektedir (5). Rotavirüsler yılda ortalama 453 bin çocuk ölümüne neden olmaktadır. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen ishalli hastalıklara bağlı ölümlerin %37'sinde, yine bu yaş grubunda görülen tüm ölümlerin %5'inde rotavirüs etken olarak saptanmaktadır (48).

Gastroenterit etkenleri arasında rotavirüs prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda farklı ülke, bölge ve şehirlerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Her ülke ve bölge için prevalans değişebilmektedir. Dünyada yapılan çalışmalara baktığımızda rotavirüs prevalansı %9.2-68.7 aralığında saptanmıştır (49-65). En yüksek prevalans Çin'de Zhang ve ark.'nın (60) 0-5 yaş arası yatan hastalarla yaptıkları çalışmada bulunmuştur. Prevalans Avrupa ülkelerinde %9.8-40.1 aralığında bulunurken, O'Neill ve ark.'nın (55) 0-10 yaş grubunda yürüttüğü çalışmalarında prevalans diğer çalışmalara kıyasla düşük bulunmuştur. Asya ülkelerinde prevalans %16.3-68.7 aralığında saptanmıştır. Moradi ve ark. (51) İran'da yaptıkları 16 yılı kapsayan meta-analiz çalışmasında ise prevalansı %35 olarak saptamışlardır. Prevalans Afrika ülkelerinde %9.2-22.5 aralığında saptanmıştır. Güney Amerika ülkelerinde prevalans %11.9-23.6 aralığında bulunmuştur. Santos ve ark.'nın (50) Latin Amerika ülkelerini kapsayan meta-analiz çalışmasında aşılama öncesi dönemde %24.3 olan rotavirüs prevalansı, aşılama sonrası %16.1'e gerilemiştir. CDC'nin farklı coğrafyalardan 37 ülkenin katıldığı ve 0-5 yaş arası 75.353 hastanın yer aldığı çalışmasında ise rotavirüs prevalansı %36 olarak bulunmuştur.

Türkiye'de de rotavirüs prevalansını saptamaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda rotavirüs prevalansı %5.6-39.8 arasında bulunmuştur (6, 66-78). En yüksek prevalans İzmir'de Kurugöl ve ark.'nın (70) 0-5 yaş hastalarla yürüttüğü çalışmada, en düşük prevalans ise Rize'de Dereci ve ark.'nın (67) yedi aylık süreçte 0-5 yaş grubu ayaktan hastaları kapsayan çalışmasında saptanmıştır. İstanbul'da yapılan çalışmalara baktığımızda prevalans %7.6-23.7 arasında saptanmıştır. Bayraktar ve ark.'nın (66) 2010 yılında hastanemizde yaptığı çalışmada ayaktan başvuru yapan hastalar değerlendirilmiş ve prevalans %23.7 olarak bulunmuştur. Konya'da 0-18 yaş grubunu kapsayan, 2014 ve 2016 yıllarında yapılmış iki ayrı çalışmada farklı prevalans değerleri (%9.8 ve %14.8) elde edilmiştir.

Çalışmamızda AGE öntanılı hastalardan gelen gaita örnekleri değerlendirmeye alınmış ve immünokromatografik yöntemle çalışılmıştır. Dört yıl boyunca gelen 2835 hasta örneğinin 495'inde rotavirüs antijeni saptanmış ve rotavirüs prevalansı %17.5 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Bayraktar ve ark.'nın (66) 2010 yılında hastanemizde yürüttüğü ve sadece ayaktan başvuran hastaların dahil edildiği çalışmada bulunan değerden (%23.7) düşüktür. Bayraktar ve ark.'nın çalışmasına beş yaş üstü hastalar da dahil edilmişken, bizim çalışmamızda sadece 0-5 yaş hastalar yer almaktaydı. Ayrıca oranlar arasındaki fark, yıllar arasında rotavirüs prevalansının değişimiyle de açıklanabilir. İstanbul ilinde yapılan diğer çalışmalara baktığımızda ise bulduğumuz değer Alaşehir ve ark.'nın (74) 2014 yılında yaptığı çalışma sonuçlarına (%18.1) oldukça yakındır.

Rotavirüs pozitifliği cinsiyete göre değişebilmekle birlikte erkek ve kız çocuklarında genellikle birbirine yakın prevalans değerleri saptanmaktadır. Rotavirüs prevalansının %9.7-32.2 aralığında bulunduğu çalışmalarda; bu oran erkek çocuklarda %8.4-31.5 aralığında, kız çocuklarda ise %11-33 aralığında bulunmuş ve bu çalışmalarda cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (6, 63, 68, 73, 74, 76). Yine ülkemizde yapılmış bazı çalışmalarda rotavirüs prevalansı açısından cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (46, 67, 69, 75).

Bizim çalışmamızda rotavirüs pozitif olguların %58'ini erkek çocukları oluştururken %42'sini kız çocukları oluşturmuştur. %17.5 olarak bulduğumuz rotavirüs prevalansı erkek çocuklarında %17.4 ve kız çocuklarında %17.5 olarak

bulunmuştur. Çalışmamızda cinsiyet gruplarında rotavirüs pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.923).

Rotavirüsler gastroenterit etkeni olarak farklı yaş gruplarında farklı prevalansta görülmekle beraber en sık 6-24 ay yaş grubunda saptanmaktadır (5). Loulizi ve ark.'nın (54) 0-12 yaş grubunda yaptıkları çalışmada 0-2 yaş, Özdemir ve ark.'nın (68) çalışmasında 0-6 yaş grubu hastalarda 1-2 yaş, Durmaz ve ark.'nın (46) 0-5 yaş hastaları kapsayan çalışmalarında 1-2 yaş, Kurugöl ve ark.'nın (70) 0-5 yaş hastalarda yaptıkları çalışmada 6-24 ay, Çalgın ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada 0-16 yaş hastalarda 1-4 yaş, Alaşehir ve ark.'nın (74) 0-16 yaş hastalarda yaptıkları çalışmada 0-2 yaş ve Dağı ve ark. (75) ile Doğan ve ark.'nın (76) çalışmalarında yine 0-2 yaş rotavirüs prevalansının en yüksek bulunduğu yaş grubu olmuştur. Bu çalışmalarda belirtilen yaş gruplarında rotavirüs pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda 495 rotavirüs pozitif hastanın 205'i (%41.4) 0-1 yaş, 166'sı (%33.5) 1-2 yaş, 77'si (%15.6) 2-3 yaş, 28'i (%5.7) 3-4 yaş ve 19'u (%3.8) 4-5 yaş grubuna aitti. Ancak yaş gruplarındaki rotavirüs prevalanslarına baktığımız zaman en yüksek prevalans %20.9 ile 1-2 yaş grubunda saptandı. Bunu 2-3 yaş %20.1, 0-1 yaş %17.7, 3-4 yaş %10.9 ve 4-5 yaş %7.9 oranlarıyla takip etti. Rotavirüs pozitiflik oranı 0-3 yaş arası yüksek, üç yaş sonrasında ise düşüktü. Çalışmamızda yaş gruplarındaki rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Ayaktan ve yatan hasta gruplarında rotavirüs prevalansı farklı yüzdelerde saptanabilmektedir. Loulizi ve ark. (54) %22.5 olarak saptadıkları rotavirüs prevalansını ayaktan hastalarda %13.2, yatan hastalarda %22.6; Fodha ve ark. (59) rotavirüs prevalansını %20 olarak saptadıkları çalışmalarında bu oranı ayaktan hastalarda %8, yatan hastalarda %28 ve Cardoso ve ark. (62) rotavirüs prevalansının %14.4 olduğu çalışmada prevalansı ayaktan hastalarda %1.6, yatan hastalarda %23.8 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda ayaktan ve yatan hasta gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada rotavirüs pozitif örneklerin 257'si (%52) ayaktan ve 238'i (%48) yatan hastalardan gelmişti. Ayaktan başvuru yapmış hastalarda rotavirüs prevalansı %18.1 ve yatan hastalarda %16.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda

ayaktan ve yatan hasta gruplarında rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.379).

Rotavirüs gastroenteriti bir kış hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Ilıman bölgelerde salgınlar genelde soğuk aylarda ortaya çıkar. Ancak tropikal iklimin hakim olduğu ülkelerde enfeksiyon yıl boyunca yaygın olarak görülebilmektedir (8). Kolombiya'da Gutierrez ve ark. (63) yaptıkları çalışmada rotavirüsün Kasım-Nisan arasında artış gösterip en çok Şubat'ta görüldüğünü ve Mayıs-Ekim döneminde azaldığını belirtmişlerdir (63). Brezilya'da Cardoso ve ark.'nın (62) yürüttüğü ve rotavirüs prevalansının %14.4 olduğu çalışmada prevalans soğuk ve yağışsız geçen Nisan-Ağustos döneminde %25.8, sıcak ve yağışlı geçen Eylül-Mart döneminde ise %5.1 olarak bulunmuştur (62). Bu çalışmalarda mevsimsel dağılımda rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Dereci ve ark.'nın (67) Rize'de yaptığı çalışmada rotavirüs pozitif olgular Kasım-Mayıs arası artış göstermiş, Meral ve ark. (69) Ankara'da pozitifliğin Ekim ayı başta olmak üzere sonbaharda yüksek olduğunu belirtmiş ve İstanbul'da İnan ve ark.'nın (73) rotavirüs prevalansını %9.7 olarak saptadıkları çalışmalarında prevalans kışın %13.2, ilkbaharda %11.9, yazın %6 ve sonbaharda %4.4 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda mevsimsel dağılımda rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Konya'da Dağı ve ark. (75) rotavirüs pozitifliğinin en çok Eylül ve Kasım aylarında görüldüğünü belirtmiş, Çalgın ve ark. (6) Ordu'da rotavirüs prevalansını %17.3 buldukları çalışmalarında mevsimsel prevalansı ilkbaharda %20.7 olarak saptamış ve Doğan ve ark. (76) Gaziantep'te rotavirüs prevalansını %12.1 olarak saptadıkları çalışmalarında aylık prevalansı en yüksek %22.7 ile Ocak'ta ve mevsimsel prevalansı ise en yüksek kışın %17.1 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda mevsimsel dağılımda rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

48 aylık süreci kapsayan çalışmamızda en fazla pozitif olgu Şubat ayında (%16.6'sı) saptanmış, ancak rotavirüs prevalansı %29.3 ile en yüksek Nisan ayında ortaya çıkmıştır. Bunu Şubat, Ocak ve Mart ayları sırasıyla %29, %25.5, %24.4 oranlarıyla takip etmiştir. Prevalans %3.9 ile en düşük Temmuz ayında saptanmış, bunu Eylül %5.6 ve Ağustos %6 ile takip etmiştir. Mevsimsel dağılımda ise pozitif olgu sayısı ve prevalans aynı sırayla oluşmuştur. Pozitif

olguların %41.6'sı kışın, %39.4'ü ilkbaharda, %11.1'i sonbaharda ve %7.9'u yazın ortaya çıkmıştır. Prevalans en yüksek %25.1 ile kışın, en düşük %6.1 ile yazın saptanmıştır. İlkbaharda %24.2 ve sonbaharda ise %9.8 olmuştur. Ülkemiz ılıman iklim kuşağında olduğu için rotavirüs pozitif olgu sayısı ve prevalansı en yüksek olarak yılın soğuk aylarında ve kış-ilkbahar mevsimlerinde bulunmuştur. Rotavirüs pozitiflik oranları Ocak-Nisan ayları arasında yüksek, Haziran-Ekim ayları arasında düşüktür. Çalışmamızda aylık ve mevsimsel dağılımda rotavirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$).

Adenovirüs viral gastroenterit etkenleri arasında genellikle rotavirüsten sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Dünyada ve Türkiye'de yapılmış prevalans çalışmalarında adenovirüs pozitifliği farklı oranlarda bulunmuştur. Dünyada yapılan çalışmalarda adenovirüs prevalansı AGE öntanılı çocuk hastalarda %0.8-7.8 arasında bulunmuştur (52-61, 63). Bu oran; Avrupa'da %2.6-5, Asya'da %0.8-5, Afrika'da %2.7-7.8 ve Güney Amerika'da %2.3-6.4 aralığında saptanmıştır. En yüksek prevalans Basu ve ark.'nın (52) Bostavana'daki çalışmasında bulunmuştur. Tunus'ta aynı şehirlerde yapılan iki ayrı çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir; prevalansı Fodha ve ark. (59) 0-5 yaş grubunda %2.7 olarak bulurken, 0-12 yaş grubunda çalışan Loulizi ve ark. (54) %6 olarak bulmuşlardır. Türkiye'de yapılmış çalışmalarda ise adenovirüs prevalansı %1.3-10.5 arasında saptanmıştır (6, 66, 68, 71-73, 75-77). En yüksek prevalans Mersin'de Özdemir ve ark.'nın (68) yaptığı çalışmada bulunmuştur. İstanbul'da yapılan iki ayrı çalışmada prevalansı Bayraktar ve ark. (66) %1.5, İnan ve ark. (73) ise %7.5 olarak saptamışlardır. Konya'da yapılan iki ayrı çalışmada da faklı değerler ortaya çıkmış ve prevalansı 0-18 yaş grubunda Dağı ve ark. (75) %1.3, Tüzüner ve ark. (71) ise %2.3 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda AGE öntanılı 2835 hasta örneğinin 59'unda adenovirüs pozitifliği saptanmış ve prevalans %2.1 olarak bulunmuştur. Bu sonuç 2010 yılında Bayraktar ve ark.'nın (66) hastanemizde yaptıkları çalışmada bulunan değere (%1.5) yakın, ancak 2014 yılında İnan ve ark.'nın (73) İstanbul'da 0-17 yaş hastalarla yürüttükleri çalışmada bulunan değerden (%7.5) düşüktür.

Adenovirüs prevalansının cinsiyet dağılımına bakıldığında prevalansın %1.3-10.5 aralığında bulunduğu çalışmalarda; bu oran erkek çocuklarda %1.5-

12.2 aralığında, kız çocuklarında ise %0.6-8.8 aralığında bulunmuş ve bu çalışmalarda cinsiyet gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (6, 63, 68, 73, 76).

Bizim çalışmamızda adenovirüs pozitif 59 hastanın 36'sı (%60) erkek ve 23'ü (%40) kız çocuklardan oluşmaktaydı. Adenovirüs prevalansını %2.1 bulduğumuz çalışmamızda erkek çocuklarda prevalans %2.2 olurken, kız çocuklarda %1.9 olarak bulunmuştur ve cinsiyet gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.678).

Adenovirüs pozitifliği farklı yaş gruplarında farklı prevalansta saptanabilmektedir. Dağı ve ark.'nın (75) 0-18 yaş hastalarla olan çalışmasında 0-2 yaş, Özdemir ve ark.'nın (68) çalışmasında 0-6 yaş grubu hastalarda 1-2 yaş ve Doğan ve ark.'nın (76) 0-16 yaş hastalarla olan çalışmasında 0-2 yaş adenovirüs prevalansının en yüksek bulunduğu yaş grubu olmuştur. Ancak bu çalışmalarda yaş gruplarına göre adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalgın ve ark. (6) ise 0-16 yaş grubunda yaptıkları çalışmada adenovirüs prevalansını en yüksek 2-4 yaş grubunda bulmuş ve bu yaş grubunda adenovirüs pozitiflik oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır.

Adenovirüs pozitif olgularımızın 27'si (%45.8) 0-1 yaş, 14'ü (%23.7) 1-2 yaş, 7'si (%11.9) 2-3 yaş, 6'sı (%10.1) 3-4 yaş ve 5'i (%8.5) 4-5 yaş grubu hastalara aitti. Prevalans en yüksek 0-1 ve 3-4 yaş gruplarında %2.3 olarak bulunurken, 4-5 yaş grubunda %2.1 ve en düşük 1-2 ve 2-3 yaş gruplarında %1.8 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.928).

Loulizi ve ark. (54) adenovirüs prevalansını ayaktan hastalarda %1.8, yatan hastalarda %2.4, Fodha ve ark. (59) ise adenovirüs prevalansını ayaktan hastalarda %6, yatan hastalarda %5 olarak bulmuşlardır ve bu çalışmalarda ayaktan ve yatan hasta gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Adenovirüs saptanan hastalarımızın %58'i ayaktan ve %42'si yatan hastalardan oluşmaktaydı. %2.1 olarak saptanan adenovirüs prevalansı ise ayaktan hastalarda %2.4 ve yatan hastalarda %1.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ayaktan ve yatan hasta gruplarında adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.244).

Basu ve ark. (52) Bostvana'da, Loulizi ve ark. (54) ile Fodha ve ark. (59) Tunus'ta, O'Neill ve ark. (55) İngiltere'de ve Nakanishi ve ark. (57) Japonya'da adenovirüs pozitifliğinin aylık ve mevsimsel dağılımındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve tüm yıl boyunca yaygın olarak görüldüğünü belirtmişlerdir. Doğan ve ark. (76) adenovirüs prevalansını en yüksek Mart'ta, en düşük Şubat'ta ve mevsimsel dağılımda ise en yüksek ilkbaharda; İnan ve ark. (73) adenovirüs prevalansını en yüksek ilkbaharda ve en düşük yazın ve Çalgın ve ark. (6) adenovirüs prevalansını en yüksek sonbaharda ve en düşük kışın bulmuşlardır. Bu çalışmalarda da aylık ve mevsimsel dağılımda adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda adenovirüs prevalansı en yüksek %4.8 ile Haziran ayında, en düşük olarak ise %1.1 ile Ekim ve Şubat aylarında saptanmıştır. Ağustos ayında rotavirüs pozitif olgumuz yoktur. Aylara göre adenovirüs pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.099). Prevalans ilkbaharda %2.6, yazın %2.3, sonbaharda %2 ve kışın %1.5 olarak bulunmuştur. Mevsimlerde adenovirüs pozitiflik oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.410). Çalışmamızda dünyada ve ülkemizde yapılmış diğer çalışmalara benzer olarak adenovirüs pozitif olgu sayısı ve prevalansı yılın tamamında yaygın olarak görülmüş ve mevsimsel patern göstermemiştir.

Bazı gastroenterit olgularında birden fazla viral etken aynı anda saptanabilmektedir. Rotavirüs ve adenovirüsün AGE öntanılı hastalarda birlikte pozitifliği dünyada yapılan çalışmalarda %0.1-0.8 arasında (55, 57, 59, 63), ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0.4-7.2 arasında (66, 68, 72, 73, 75-77) bulunmuştur. Bu çalışmalarda dünyada en yüksek prevalans Fodha ve ark.'nın (59) Tunus'ta yaptığı çalışmada (%0.8), ülkemizde ise Özdemir ve ark.'nın (68) Mersin'de yaptığı çalışmada (%7.2) saptanmıştır.

Çalışmamızda gelen 2835 hasta örneğinin 14'ünde rotavirüs ve adenovirüs antijenleri birlikte tespit edilerek prevalans %0.5 olarak saptanmıştır. Bulduğumuz sonuç İnan ve ark.'nın (73) 2014'te İstanbul'da yaptıkları çalışmada bulunan değerle aynı, Bayraktar ve ark.'nın (66) 2010 yılında hastanemizde yaptığı çalışmada buldukları değere (%0.4) ise oldukça yakındır.

0-5 yaş grubu hastalarda; Aupiais ve ark. (79) rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalamasını 11.6±8.8 ay, Kurugöl ve ark. (70) rotavirüs pozitif olguların yaş

ortalamasını 15.3±12.4 ay, negatif olguların yaş ortalamasını 17.5±16.7 ay olarak bulmuşlardır. Meral ve ark. (69) ise rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalamasını 17.74±12.13 ay, negatif hastaların yaş ortalamasını 16.87±15.55 ay olarak bulmuşlardır; ancak rotavirüs pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada rotavirüs pozitif ve negatif hastaların yaş ortalaması sırasıyla 0.97±1.07 ve 1.20±1.32 olarak, adenovirüs pozitif ve negatif hastaların yaş ortalaması ise sırasıyla 1.12±1.33 ve 1.16±1.28 olarak bulunmuştur. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalaması rotavirüs negatif hastalara kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p=0.016). Ancak adenovirüs pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.645).

Rotavirüslerde yaygın G ve P tiplerinin sıklığı farklı coğrafi bölgelerde yıllara göre değişim gösterebilmektedir. Dünyadaki epidemiyolojik çalışmalarda G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] tiplerinin enfeksiyona neden olan en yaygın tipler olduğu görülmüştür (80). 1989-2004 yılları arasında G1 genotipinin Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da suşların %70'inden fazlasını oluşturduğu saptanmıştır (81). 2010-2011 yıllarında Tanzanya'da yapılan çalışmada en sık genotip G1 olarak bulunurken bunu G8, G12 ve G4 takip etmiştir (82). Komşu ülkemiz Bulgaristan'da 2004-2005 yıllarında G4P[8] baskın genotipken, 2005-2006 yıllarında yerini G9P[8]'e bırakmıştır. 2006-2007 yıllarında G2P[4] ve 2007-2008 yıllarında ise G1P[8] baskın genotip haline gelmiştir (83). Macaristan'da G1P[8] 2001-2002 yıllarında %66 ile baskın genotip iken, oranı 2002-2003 yılında %29'a, 2003-2004 yılında %19'a ve 2005-2006 yıllarında ise %9.5'e düşmüştür (84, 85). Tunus'ta 2007 yılında baskın genotip G3P[8] olarak bulunmuş ve bunu G1P[8] takip etmiştir (54). 2009 yılında Fransa'da yapılan çalışmada G1P[8] en yaygın görülen genotip olurken bunu G9P[8] takip etmiştir (79). İspanya'da 1996-2004 yıllarında G1P[8] ve G4P[8] baskınken, 2005-2006 yıllarında G9P[8] ve G3P[8] baskın duruma geçmiştir. 2011 yılındaki çalışmada ise en sık görülen genotip G1P[8] olurken bunu G9P[8] takip etmiştir (58). 2014 yılında Romanya yapılan çalışmalarda en sık görülen genotip G9P[8] olarak saptanmış ve sıklığının arttığı ifade edilmiştir (86). Aynı yıl Danimarka'da yapılan bir çalışmada en yaygın genotip G1P[8] olarak bulunmuş, ancak G9'un artış gösterdiği belirlenmiştir (87). Beş Avrupa ülkesinin

yer aldığı ve iki yıl süren sürveyans çalışmasının 2007 yılında yayımlanan raporunda her ülke için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Slovenya, Çek Cumhuriyeti ve Hırvatistan'da en sık görülen genotip G1P[8] iken, Arnavutluk ve Bulgaristan'da baskın genotip G4P[8] olarak bulunmuştur. Slovenya ve Çek Cumhuriyeti'nde G1P[8] genotipini G4P[8] takip etmiştir. Bulgaristan'da ise ikinci sıklıkta G9P[8] görülmüş ve G4P[8]'e yakın bir yüzdede saptanmıştır. Arnavutluk'ta %12.7, Hırvatistan'da %8.1, Slovenya'da %4.9, Bulgaristan'da %4.3 ve Çek Cumhuriyeti'nde %3.2 oranında miks genotip saptanmıştır (88). 17 Avrupa ülkesinin dahil olduğu ve 2011 yılında sonuçları açıklanan çalışmada ise en yaygın genotip G1P[8] olurken bunu G4P[8], G2P[4], G9P[8] ve G3P[8] takip etmiştir (46).

Genotip dağılımı yıllara göre değişebilmekle birlikte, rotavirüs aşısını ulusal aşılama programına dahil eden ülkelerde aşı sonrası dönemde aşı öncesi döneme göre genotip değişimi de görülebilmektedir. 2000 yılına kadar Çin'de suşların yaklaşık dörtte üçünü oluşturan G1, 2000 yılında Lanzhou aşısının kullanıma girmesinden sonra yerini G3'e bırakmıştır (89). Avustralya'da aşı öncesi 2006-2007 yıllarıyla, aşı sonrası 2007-2009 yıllarını karşılaştıran çalışmada baskın genotip olarak; Rotarix uygulanan bölgelerde G1P[8]'den G2P[4]'e, Rotateq uygulanan bölgelerde ise G3P[8]'den G1P[8]'e geçiş olduğu görülmüştür. Bu durumun, aşı kullanımına bağlı immünolojik seçilim sonucu belirli suşların daha sık görülmesine veya yıllar arasında görülen normal genotip değişimine bağlı olabileceği düşünülmüştür (90). Yine 2009-2010 yıllarında Avustralya'da G1P[8] baskın genotipken, 2010-2011 yıllarında yerini G2P[4]'e bırakmış ve ikinci yaygın genotip olmuştur (91, 92). Belçika'da aşı öncesi 1999-2000, 2001-2002, 2005-2006 ve 2007-2008 dönemlerinde G1; 2000-2001, 2002-2003 ve 2004-2005 dönemlerinde ise G9 baskın genotip olarak görülmüştür. Rotarix kullanıma girdikten sonra ise 2006-2007 ve 2008-2009 yıllarında G2 baskın genotip haline gelmiştir (93). Güney Kore'de aşı öncesi dönemi kapsayan 2000-2007 yıllarında baskın genotip G1P[8] iken, aşı sonrası dönemdeki 2010-2014 yıllarında G2P[4] baskın genotip haline gelmiştir. Yine aşı sonrası dönemde G9P[8] ve G3P[8] yerlerini G9P[4] ve G3P[4]'e bırakmıştır (94, 95). ABD'de 2005-2007 yıllarında baskın genotip G1P[8] iken, Rotateq kullanıma girdikten sonra 2007-2008 yıllarında yerini G3P[8]'e bırakmıştır. Genotipteki bu değişim,

üç doz Rotateq ile aşılanan çocuklarda en düşük serokonversiyonun G3 suşuna karşı oluştuğu şeklinde açıklanmıştır (96).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda da yıllara ve bölgelere göre genotip dağılımının değiştiği gözlenmektedir. Dört bölgeden dokuz şehrin yer aldığı ve 2000-2002 yıllarını kapsayan çalışmada en yaygın genotip olarak %40.6 ile G4 saptanmış ve bunu sırasıyla G1, G2, G9 ve G3 izlemiştir (97). 2003 yılında İzmir'de yapılan çalışmada %75.1 oranıyla G1 en sık görülen genotip olarak bulunmuş ve bunu sırasıyla G4, G3 ve G2 izlemiştir. Miks genotip ise %5.9 olarak saptanmıştır (70). 2004-2005 yıllarında Ankara'da yapılan çalışmada G1 (%59.4) en sık görülen genotip olurken, ikinci sırada G9 (%17.2) görülmüştür (98). 2005-2006 yıllarında yapılan ve İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana'dan gelen örneklerin değerlendirildiği çalışmada G1P[8] suşların %76'sını oluşturmuştur. G1P[8]'i sırasıyla G2P[4], G1P[4], G4P[8] ve G9P[8] takip etmiştir (99). 2008-2009 yıllarında Ankara'da yapılan çalışmada en yaygın görülen genotip G9P[8] bulunmuş, bunu G1P[8] ve G4P[6] takip etmiştir. Bu çalışmada G9P[8] prevalasında artış olduğu belirtilmiştir (100). 2009-2010 yıllarında yine Ankara'da yapılan çalışmada G3P[8] en sık görülen genotip olmuş ve bunu G2P[8], G4P[8] ve G1P[8] izlemiştir. Baskın olan G1 genotipinden G3 ve G4'e geçiş olduğu ve G9 genotipinde azalma olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca ilk defa bu çalışmada Türkiye'de P[9] saptandığı bildirilmiştir (69). 2012-2013 yıllarında Kayseri'de yapılan çalışmada en yaygın görülen genotip %40 ile G9P[8] olmuştur. G1P[8] %18.7, G3P[8] %9.6 ve G2P[4] %6.7 olarak bulunmuştur (101). 2013 yılında Rize'de yapılan çalışmada suşların %34.4'ünü G9P[8] oluştururken bunu G2P[4] %23, G1P[8] %19.7 ve G2P[8] %4.9 oranıyla takip etmiştir (67). Durmaz ve ark.'nın (46) yürüttüğü, yedi coğrafi bölge, 23 farklı şehir ve 35 hastaneden verilerin yer aldığı sürveyans çalışmasının 2012-2014 yılları arasındaki bölümünde 2102 rotavirüs pozitif örnekte genotip çalışılmıştır. Bu çalışmada sekiz G tipi, altı P tipi ve 42 farklı G-P kombinasyonu saptanırken en sık görülen genotip %40.5 ile G9P[8] olmuştur. G1P[8] %21.6 oranıyla ikinci yaygın genotip olmuştur. G2P[8] %9.3, G2P[4] %6.5, G3P[8] %3.5, G4P[8] %3.4 ve miks genotip %2.2 olarak saptanmıştır. Genotip dağılım yüzdeleri bölgelere göre değişkenlik göstermiştir. Marmara'da %53 G9P[8], %25 G1P[8], %10 G2P[8]; İç Anadolu'da %65 G9P[8], %18 G1P[8], %6 G3P[8]; Karadeniz'de %44 G9P[8],

%35 G1P[8], %14 G2P[4]; Akdeniz'de %49 G9P[8], %26 G1P[8], %13 G2P[8]; Ege'de %61 G9P[8], %19 G1P[8], %12 G2P[8] ve Güneydoğu Anadolu'da %29 G9P[8], %28 G1P[8], %22 G2P[8] saptanmıştır. Bu altı coğrafi bölgede en yaygın genotip G9P[8] iken, bunu G1P[8] takip etmektedir. Ancak Doğu Anadolu'da farklı olarak en yaygın genotip %51 ile G1P[8] olup, G9P[8] %31 ile ikinci sıklıkta görülmüştür. Çalışmada G9 genotipinin ülkede ciddi şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca bu kapsamlı çalışmada G12 genotipi Türkiye'de ilk defa saptanmıştır.

TÜROSA kapsamında çalışılan 169 örneğimizde genotip belirlenmiştir. Çalışmamızda en çok %46.7 oranıyla G9, bunu takiben %16 G1, %14.2 G3, %6 G2, %4.7 G4, %1.2 G12 ve % 0.6 G10 saptanmıştır. P genotipleri arasında en sık %68.6 ile P[8], takiben %24.3 P[4], %0.6 P[6] ve %0.6 P[9] saptanmıştır. En yaygın görülen kombinasyon %35.5 ile G9P[8] olmuştur. İkinci sıklıkta %12.4'lük oranlarla G1P[8] ve G3P[8] bulunmuştur. G2P[4] %4.1, G4P[8] %3.5 ve G2P[8] %1.2 olarak saptanmıştır. Miks genotip oranı ise %2.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki genotip dağılımına baktığımızda en sık genotipin G9P[8] olduğu, G1P[8]'in ikinci sıklıkta tespit edildiği ve bu sonuçların Türkiye'de yapılan güncel çalışmalarda bulunan sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Rotavirüse karşı koruyuculuğu kanıtlanmış aşılar bulunmasına rağmen rotavirüs aşısı ülkemiz ulusal aşı takviminde henüz bulunmamaktadır. Ancak, rotavirüs aşısı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin uygulanmasını önerdiği aşılar arasında yer almaktadır (11). Çalışmamızda rotavirüs antijenini pozitif saptadığımız 495 çocuk arasında aşılama öyküsü olan hastamız bulunmamaktaydı. Hastanemize başvuran çocukların ailelerine rotavirüs aşısı yaptırılması önerilmekte ve aileler isteğe bağlı olarak aşıyı yaptırabilmektedir. Hem Rotarix'in hem de Rotateq'in G1-G4 ve G9 tiplerine karşı koruyuculuğu olduğu belirtilmektedir (102, 103). Ülkemizdeki güncel rotavirüs genotip dağılımına baktığımızda, mevcut rotavirüs aşılarının ülkemizdeki suşları kapsayıcılığının yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Gastroenteritler dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle küçük yaştaki çocukları etkilemekte ve morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Çocukluk çağında görülen gastroenteritlerin çoğunda etken olarak virüsler saptanmaktadır. Rotavirüs ve

adenovirüs ise bu etkenlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gastroenteritlerde etkenin belirlenmesi tedavinin doğru şekilde yönlendirilmesini sağlayacak ve oluşabilecek komplikasyonların önüne geçecektir. Ayrıca bakterilerin etken olmadığı olgularda yanlış antibiyotik kullanımını ve gereksiz sağlık harcamalarını önleyecektir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda görülen gastroenteritlerde rotavirüs başta olmak üzere viral etkenler göz önünde bulundurulmalı ve etken tanımlanmalıdır. Viral etkenlerin laboratuvar tanısı hızlı antijen testleriyle kolayca yapılabilmektedir. Bu testler her sağlık kurumu için kolay ulaşılabilir olmalıdır.

Her ülke ve bölgenin yapılacak çalışmalarla rotavirüse bağlı gastroenterit prevalansını belirlemesi önemlidir. Ayrıca rotavirüs genotipleri her ülkede farklılık göstermekte, hatta aynı ülke içinde bölgesel ve dönemsel genotip değişimleri görülmektedir. Bundan dolayı genotiplerin sürekli monitorizasyonunun sağlanması ve her ülkenin kendi sürveyans programını oluşturması önerilmektedir. Bu şekilde ulusal aşılama programında rotavirüs aşısı bulunan ülkeler aşının etkinliğini ve aşıya bağlı genotip değişimlerini izleyebilecektir. Ulusal aşılama programına rotavirüs aşısını dahil etmek isteyen ülkeler ise yaygın genotipleri belirleyecek ve varolan aşıların ülkedeki suşlar üzerindeki kapsayıcılığını değerlendirebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Black, Robert E, et al., Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet, 2010. 375(9730). 1969-87.
2. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu ve ABD Uluslararası Kalkınma Teşkilatı, Ankara, Türkiye, 1999.
3. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2009. 2009. 144-145.
4. Sağlık, Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. 2014, Hacettepe Üniversitesi: Ankara. 1-574.
5. Elliott, Elizabeth Jane, Acute gastroenteritis in children. BMJ: British Medical Journal, 2007. 35-40.
6. Çalgın, Mustafa Kerem, et al., Ordu İlindeki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. Ankem Derg, 2015. 29(2). 59-65.
7. R, Öztürk, Reovirüs, Rotavirüs, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1717-27.
8. PR, Dormitzer, Rotaviruses, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett JE, Dolin R, and Blaser MJ, Editors. 2015, Elsevier Saunders: Philadelphia. 1854-64.
9. Parashar, Umesh D, et al., Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerging infectious diseases, 2003. 9(5). 565-572.
10. T, Farkas and Jiang X, Rotavirüsler, Calicivirüsler, Astrovirüsler, Enterik Adenovirüsler ve Diğer İshal Yapan Virüsler, Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, et al., Editors. 2009, ASM Press: Washington. 1453-69.
11. Arısoy, Emin Sami, et al., Clinical Practical Recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for Previously Healthy Children (National Vaccination Schedule) and Vaccines not Included in the Schedule-2015. J Pediatr Inf, 2015. 9. 1-11.
12. ZA, Bhutta, Acute Gastroenteritis in Children, Nelson Textbook of Pediatrics, Kliegman RM, et al., Editors. 2016, Elsevier: Philadelphia. 1854-1875.
13. F, Ulutan, Enfeksiyöz İshaller, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1045-51.
14. R, Çaylan, Bakteriyel İshaller, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1051-64.
15. B, Özbakkaloğlu and Willke Topçu A, Tifo Dışı Salmonellozlar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 921-27.
16. JP, Nataro, et al., *Escherichia*, *Shigella* ve *Salmonella*, Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, et al., Editors. 2009, ASM Press: Washington. 670-87.
17. A, Willke Topçu, Kolera, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1078-87.
18. SL, Abbott, et al., Vibrio ile İlişkili Organizmalar, Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, et al., Editors. 2009, ASM Press: Washington. 723-33.

19. U, Beyazova and Şahin F, Viral Gastroenteritler, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1070-73.
20. R, Öztürk, Enterik Adenovirüsler, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1837-38.
21. R, Öztürk, Calicivirüs ve Diğer Gastroenterit Virüsleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1832-37.
22. R, Öztürk, Diğer Gastroenterit Virüsleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1838-41.
23. M, Tanyüksel, Giardia lamblia, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 2571-79.
24. S, Hoşoğlu, Amipli Dizanteri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 1074-78.
25. Y, Özbel and Tamer GS, Cryptosporidium Türleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 2593-95.
26. MZ, Alkan and Tamer GS, Cyclospora Türleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Willke Topçu A, Söyletir G, and Doğanay M, Editors. 2008, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. 2589-91.
27. http://www.microbiologybook.org/virol/rotaviruses.htm.
28. X, Pang and Jiang X, Gastroenteritis Viruses, Manual of Clinical Microbiology, Carroll KC, et al., Editors. 2011, ASM Press: Washington. 1456-69.
29. http://viralzone.expasy.org/all_by_species/104.html.
30. https://www.researchgate.net/figure/224949117_fig1_Fig-1-Diagram-of-the-rotavirus-particle-structure-The-triple-layered-particle-con.
31. Aras, Zeki and Konya İl Sağlık Müdürlüğü, Mikrobiyolojide Kullanılan Hızlı Tanı Yöntemleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011. 68(2). 97-104.
32. E, Kaya, et al., İmmünokromatografik Kart Testlerin Çalışma Prensibi ve Üretim Teknikleri. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2014. 16(3). 45-53.
33. Murphy, Trudy V, et al., Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. New England Journal of Medicine, 2001. 344(8). 564-572.
34. Ruiz-Palacios, Guillermo M, et al., Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. New England Journal of Medicine, 2006. 354(1). 11-22.
35. Vesikari, T, et al., Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. The Lancet, 2007. 370(9601). 1757-1763.
36. Vesikari, Timo, et al., Safety and efficacy of a pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. New England Journal of Medicine, 2006. 354(1). 23-33.
37. Payne, Daniel C, et al., Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children< 5 years of age, 2009–2011. Clinical infectious diseases, 2013. 57(1). 13-20.
38. Curns, Aaron T, et al., Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. Journal of Infectious Diseases, 2010. 201(11). 1617-1624.
39. Richardson, Vesta, et al., Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. New England Journal of Medicine, 2010. 362(4). 299-305.

40. Aliabadi, Negar, et al., Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination-United States, 2000-2014, in Mortality and Morbidity Weekly Report. 2015, Centers for Diseases Control and Prevention. 1-36.
41. Lopman, Benjamin A, et al., Understanding reduced rotavirus vaccine efficacy in low socio-economic settings. PloS one, 2012. 7(8). e41720.
42. Bhandari, Nita, et al., Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 2014. 383(9935). 2136-2143.
43. Prevention, Centers for Disease Control, Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination, in Morbidity and Mortality Weekly Report. 2011. 1427.
44. Victoria, Joseph G, et al., Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. Journal of virology, 2010. 84(12). 6033-6040.
45. http://www.standardia.com/en/home/product/Rapid_Diagnostic_Test/Rota-Adeno_Ag.html.
46. Durmaz, Riza, et al., Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. PloS one, 2014. 9(12). e113674.
47. Öngen, B, Türkiye'de ishal etkenleri. Ankem Derg, 2006. 20(2). 122-34.
48. Tate, Jacqueline E, et al., 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet infectious diseases, 2012. 12(2). 136-141.
49. Agócs, Mary M, et al., WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. 63(29). 634-7.
50. Santos, Victor S, et al., Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. Infectious Diseases of Poverty, 2016. 5(1). 83.
51. Lakeh, Maziar Moradi, et al., Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Iran, a systematic review and meta-analysis. International journal of preventive medicine, 2014. 5(10).
52. Basu, G, et al., Prevalence of rotavirus, adenovirus and astrovirus infection in young children with gastroenteritis in Gaborone, Botswana. East African medical journal, 2003. 80(12). 652-655.
53. Subekti, D, et al., Incidence of Norwalk-like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2002. 33(1). 27-33.
54. Sdiri-Loulizi, Khira, et al., Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. Journal of clinical microbiology, 2008. 46(4). 1349-1355.
55. O'Neill, HJ, et al., Clinical utility of nested multiplex RT-PCR for group F adenovirus, rotavirus and norwalk-like viruses in acute viral gastroenteritis in children and adults. Journal of clinical virology, 2002. 25(3). 335-343.
56. Huh, Jeong-Weon, et al., Viral etiology and incidence associated with acute gastroenteritis in a 5-year survey in Gyeonggi province, South Korea. Journal of Clinical Virology, 2009. 44(2). 152-156.
57. Nakanishi, Kaori, et al., Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo, Japan. Journal of Clinical Virology, 2009. 46(1). 94-97.

58. Sánchez-Fauquier, A, et al., Global study of viral diarrhea in hospitalized children in Spain: results of structural surveillance of viral gastroenteritis net work (VIGESS-net) 2006–2008. Journal of Clinical Virology, 2011. 52(4). 353-358.
59. Fodha, I, et al., Identification of viral agents causing diarrhea among children in the Eastern Center of Tunisia. Journal of medical virology, 2006. 78(9). 1198-1203.
60. Zhang, Shuwan, et al., Symptomatic and asymptomatic infections of rotavirus, norovirus, and adenovirus among hospitalized children in Xi'an, China. Journal of medical virology, 2011. 83(8). 1476-1484.
61. Magalhães, Gleiciene Félix, et al., Rotavirus and adenovirus in Rondônia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2007. 102(5). 555-557.
62. Cardoso, Divina das Dôres de Paula, et al., Epidemiological features of rotavirus infection in Goiânia, Goiás, Brazil, from 1986 to 2000. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2003. 98(1). 25-29.
63. Gutierrez, Maria Fernanda, et al., Virus diversity of acute diarrhea in tropical highlands. Rev Latinoam Microbiol, 2006. 48(1). 17-23.
64. Silva, Maria Luiza da Rosa, Felipe Gomes Naveca, and Iná Pires de Carvalho, Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. Braz. j. infect. dis, 2001. 5(4). 215-222.
65. Carneiro, Nadya B, et al., Clinical and epidemiological aspects of children hospitalized with severe rotavirus-associated gastroenteritis in Salvador, BA, Brazil. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. 9(6). 525-528.
66. Bayraktar, Banu, Buket Toksoy, and Emin Bulut, Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus saptanması. Klimik Dergisi, 2010. 23(1). 15-7.
67. Dereci, Selim, et al., Prevalence and genotype distribution of rotaviruses in children with gastroenteritis in Rize province. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2015. 15(3). 35.
68. Ozdemir, Semra, N Delialioğlu, and G Emekdaş, Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. Mikrobiyoloji bulteni, 2010. 44(4). 571-578.
69. Meral, Melda, et al., Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus prevalansı, serotip ve elektroferotip dağılımı. Mikrobiyol Bul, 2011. 45(1). 104-12.
70. Kurugol, Z, et al., Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. Turkish Journal of Pediatrics, 2003. 45(4). 290-294.
71. Tüzüner, Uğur, et al., Gastroenteritli Çocukların Dışkılarında Adenovirus ve Rotavirus Sıklığı ve Mevsimsel Dağılımı. Klimik Dergisi, 2016. 25. 28.
72. Şafak, Birol, Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014. 5. 121-24.
73. İnan, Neşe, et al., Akut Viral Gastroenterit Öntanılı Vakalarda Rotavirüs, Adenovirüs ve Norovirüs Sıklığının Araştırılması. Ankem Derg, 2014. 28(1). 14-19.
74. Alaşehir, Elçin Akduman, Ahmet Balıkcı, and Aynur Eren Topkaya, Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Antijen Pozitifliği Ve Pozitifliğin Demografik Verilerle İlişkisi. Ankem Derg, 2014. 28(2). 41-43.
75. Dağı, Hatice Türk and Duygu Fındık, Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin araştırılması. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2014. 5(2).
76. Doğan, Yusuf, et al., Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Varlığının Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2014. 44. 18-22.
77. Karagün, Barbaros Şahin, et al., Beş Yaşın Altında Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2013. 1. 2014.

78. İrvem, Arzu, et al., Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Görülme Sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2014. 44(3). 98-100.
79. Aupiais, Camille, et al., Severity of acute gastroenteritis in infants infected by G1 or G9 rotaviruses. Journal of Clinical Virology, 2009. 46(3). 282-285.
80. Vizzi, Esmeralda, et al., Genotyping of human rotaviruses circulating among children with diarrhea in Valencia, Venezuela. Journal of medical virology, 2011. 83(12). 2225-2232.
81. Dennehy, Penelope H, Rotavirus vaccines: an overview. Clinical microbiology reviews, 2008. 21(1). 198-208.
82. Moyo, Sabrina J, et al., Genetic diversity of circulating rotavirus strains in Tanzania prior to the introduction of vaccination. PLoS One, 2014. 9(5). e97562.
83. Mladenova, Z, et al., Molecular epidemiology of rotaviruses in Bulgaria: annual shift of the predominant genotype. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2010. 29(5). 555-562.
84. Bányai, Krisztián, et al., Dominating prevalence of P [8], G1 and P [8], G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. Journal of medical virology, 2005. 76(3). 414-423.
85. Bányai, Krisztián, et al., Genetic diversity and zoonotic potential of human rotavirus strains, 2003–2006, Hungary. Journal of medical virology, 2009. 81(2). 362-370.
86. Anca, Ioana Alina, et al., Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. Germs, 2014. 4(2). 30.
87. Midgley, S, et al., Human group A rotavirus infections in children in Denmark; detection of reassortant G9 strains and zoonotic P [14] strains. Infection, Genetics and Evolution, 2014. 27. 114-120.
88. Tcheremenskaia, Olga, et al., Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southeastern Europe. Journal of clinical microbiology, 2007. 45(7). 2197-2204.
89. Li, Yue, et al., Diversity of rotavirus strains causing diarrhea in< 5 years old Chinese children: a systematic review. PloS one, 2014. 9(1). e84699.
90. Kirkwood, Carl D, et al., Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. The Pediatric infectious disease journal, 2011. 30(1). S48-S53.
91. Kirkwood, Carl D, et al., Australian rotavirus surveillance program: annual report, 2009/2010. Communicable diseases intelligence quarterly report, 2010. 34(4). 427.
92. Kirkwood, Carl D, et al., Australian rotavirus surveillance program annual report, 2010/11. Communicable diseases intelligence quarterly report, 2011. 35(4). 281.
93. Zeller, Mark, et al., Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. Vaccine, 2010. 28(47). 7507-7513.
94. Jeong, HS, et al., Genotypes of the circulating rotavirus strains in the seven prevaccine seasons from September 2000 to August 2007 in South Korea. Clinical Microbiology and Infection, 2011. 17(2). 232-235.
95. Shim, Jung Ok, et al., Changing distribution of age, clinical severity, and genotypes of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children after the introduction of vaccination: a single center study in Seoul between 2011 and 2014. BMC infectious diseases, 2016. 16(1). 287.
96. Hull, Jennifer J, et al., United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. The Pediatric infectious disease journal, 2011. 30(1). S42-S47.

97. Cataloluk, O, M Iturriza, and J Gray, Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. Epidemiology and infection, 2005. 133(04). 673-678.
98. Bozdayi, Gulendam, et al., Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. Journal of medical virology, 2008. 80(4). 733-740.
99. Ceyhan, Mehmet, et al., Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005–2006: a hospital-based study. Journal of Infectious Diseases, 2009. 200(Supplement 1). S234-S238.
100. Tapisiz, Anil, et al., Changing patterns of rotavirus genotypes in Turkey. Current microbiology, 2011. 63(6). 517.
101. Artiran, Sukran, et al., Investigation of Rotavirus with Various Methods in Children with Acute Gastroenteritis and Determination of Its Molecular Epidemiology in Kayseri Province, Turkey. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2016.
102. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf. 2017.
103. https://ca.gsk.com/media/1216129/rotarix.pdf. 2017.

ETİK KURUL
KARARI

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:1396 **Tarih: 07/02/2017**
Konu: Onay Yazısı

Doç.Dr.Banu BAYRAKTAR

"Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastasesi'nde gastroenterit öntanısı alan 0-5 yaş arası çocuklardaki rotavirüs prevalansı" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı