

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA SEKİZ
FARKLI VİRAL ETKENİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Derya BOZKURT
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU**

MALATYA 2013

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA SEKİZ
FARKLI VİRAL ETKENİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Derya BOZKURT
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU**

*Bu tez İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje dairesi tarafından
2012/62 proje numarası ile desteklenmiştir.*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan, birçok konuda kendime örnek aldığım, uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Selimoğlu'na ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nın tüm öğretim üyelerine;

Numunelerin çalışılmasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Barış Otlu'ya, İstatistiksel analizime yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Harika Gözükara Bağ'a, örneklerin toplanması sırasında gösterdikleri özen nedeniyle tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle Dr. Ayşe Sandıkkaya'ya ayrıca uzun ve yorucu asistanlık döneminde her zaman yanımda olan anneme, babama, tezimin her aşamasında benden desteklerini esirgemeyen, sabır ve sevgiyle bana destek olan, tanıştığım günden bu yana hayatıma anlam katan sevgili eşim Aykut Bozkurt'a teşekkür ederim.

Dr. Derya BOZKURT

Malatya-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLOLAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut gastroenterit.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. İshal Patogenezi.....	4
2.1.3.1. Sekretuar İshaller.....	4
2.1.3.2. Ozmotik İshaller.....	5
2.1.3.3. Peristaltizm Bozuklukları.....	5
2.1.3.4. Emilim Yüzeyinin Azalması.....	5
2.1.3.5. Bağırsak Mukozasının İnvazyonu.....	5
2.1.4. Sınıflandırma.....	6
2.1.5. İshalin Etki Mekanizması.....	6
2.1.6. Etiyoloji.....	7
2.1.6.1. Rotavirus.....	8
2.1.6.1.1. Epidemiyoloji.....	10
2.1.6.1.2. Patojen.....	11
2.1.6.1.3. Patogenez.....	13
2.1.6.1.4. İmmünite.....	14
2.1.6.1.5. Klinik.....	14
2.1.6.1.6. Tanı.....	16
2.1.6.1.7. Tedavi.....	16
2.1.6.1.8. Rotavirus Aşıları.....	17
2.1.6.2. Adenovirus.....	17
2.1.6.2.1. Patojen.....	18
2.1.6.2.2. Patogenez ve İmmünite.....	18
2.1.6.2.3. Klinik.....	18
2.1.6.2.4. Tanı.....	19
2.1.6.2.5. Tedavi.....	19
2.1.6.3. Astrovirus.....	19
2.1.6.3.1. Patojen.....	19
2.1.6.3.2. Patogenez.....	19
2.1.6.3.3. Klinik.....	20
2.1.6.3.4. Tanı.....	20
2.1.6.3.5. Tedavi.....	21
2.1.6.4. Norovirus.....	21
2.1.6.4.1. Patojen.....	21
2.1.6.4.2. Patogenez ve İmmünite.....	22
2.1.6.4.3. Klinik.....	22
2.1.6.4.3. Tedavi.....	23
2.1.6.5. Enterovirus.....	23
2.1.6.5.1. Patojen.....	23

2.1.6.5.2. Patogenez.....	24
2.1.6.5.3. Tedavi	24
2.1.6.6. Sapovirus	24
2.1.6.7. Parechovirus.....	25
2.1.6.8. Aichivirus	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. YÖNTEM	26
3.1.1. Etkenlerin PCR ile tespiti.....	26
3.1.1.1. Dışkı Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	27
3.1.1.2. Dışkı Örneklerinin Nükleik Asit İzolasyonu İçin Hazırlanması ...	27
3.1.1.3. Dışkı Örneklerinden Total Nükleik Asit (RNA & DNA) İzolasyonu	27
3.1.1.3.1. PCR ile Etkenlerin Tespiti	27
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR.....	88

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 İnsan enterovirusları serotipler	23
Tablo 2 Primer karışımının 10X konsantrasyonda hazırlanması	28
Tablo 3 Primer Dizileri.....	28
Tablo 4 Genomik DNA'nın uzaklaştırılması reaksiyonu.....	30
Tablo 5 cDNA sentez reaksiyonu.....	30
Tablo 6 Multipleks PCR ısı döngüleri	31
Tablo 7 Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı	37
Tablo 8 Boy - Ağırlık Persentil Dağılımı	38
Tablo 9 Boy - Ağırlık Persentil Dağılımı	38
Tablo 10 Yatış Durumu Dağılımı.....	38
Tablo 11 Cinsiyet Yatış Durumu Dağılımı	39
Tablo 12 Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı	40
Tablo 13 İshal Süresi Dağılımı	40
Tablo 14 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda İshal Başlama Zamanı.....	41
Tablo 15 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Günlük Dışkılama Sayısı ..	41
Tablo 16 Dışkı Dış Görünüş Özelliklerinin Dağılımı	41
Tablo 17 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Kusma Başlama Süresi	42
Tablo 18 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Günlük Kusma Sayısı	42
Tablo 19 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Ateş	43
Tablo 20 İshal Öncesi İlaç Kullanım Dağılımı	44
Tablo 21 İshale Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı	45
Tablo 22 Evde Kullanılan Su Kaynağı Dağılımı.....	46
Tablo 23 Hastaların Viral Etken Oranları.....	47
Tablo 24 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	47
Tablo 25 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Yaş Dağılımı	48
Tablo 26 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Ateş Varlığı	48
Tablo 27 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Dışkıda Kan Varlığı	49
Tablo 28 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Dışkıda Mukus Varlığı.....	49
Tablo 29 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Günlük Kusma Tekrar Sayısı	49
Tablo 30 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Tamamlayıcı Gıda Başlama Zamanı.....	50
Tablo 31 Anne Öğrenim Durumu Dağılımı.....	50
Tablo 32 Baba Öğrenim Durumu Dağılımı	51
Tablo 33 Hastaların Sosyo-Ekonomik Düzey Dağılımı	51
Tablo 34 Yaşanılan Yerleşim Yerine Göre Dağılım	52
Tablo 35 Oturulan Evin Yapısına Göre Dağılımı	52
Tablo 36 Tuvaletin Evin İçinde Olup Olmaması Dağılımı	53
Tablo 37 Tuvaletin Kanalizasyona Bağlı Olup Olmaması Dağılımı	53
Tablo 38 Viral Etkenlerin ve Birlikteliklerinin Dağılımı	54
Tablo 39 Viral Etkenlerin Yaşlara Göre Dağılımı.....	55
Tablo 40 Viral Etkenlerin Cinsiyete Göre Dağılımı	55
Tablo 41 Viral Etkenlere Göre Yatış Durumu Dağılımı	57
Tablo 42 Tek Viral Etken – Birden Fazla Viral Etken ile Enfekte Hasta Yatış Durumu Dağılımı.....	58
Tablo 43 Viral Etkenlerin Başvuru Aylarına Göre Dağılımı	59
Tablo 44 Etken Pozitif Hastalarda Dışkılama Sayıları	60

Tablo 45 Norovirus pozitif hastalarda 2 yaş üstü ve altı ishal süresi.....	60
Tablo 46 Etken Pozitif Hastalarda Kan ve Mukus Varlığı	61
Tablo 47 Rotavirus ve Parechovirus Pozitif 2 Yaş Altı ve Üstü Hastalarda Mukus Oranı	62
Tablo 48 Etken Pozitif Hastalarda İshal Öncesi Antibiyotik Kullanımı	62
Tablo 49 Etken Pozitif Hastalarda İshal İçin İlaç Kullanımı	63
Tablo 50 Virus Pozitif Hastalarda Tek başına Anne Sütü Kullanım Süreleri	64
Tablo 51 Virus Pozitif Hastalarda Ek Gıda Başlama Zamanları	64
Tablo 52 Virus Pozitif Hastalarda Unlu Gıda Başlama Zamanları	65
Tablo 53 Virus Pozitif Hastalarda Hazır mama Başlama Zamanları	65
Tablo 54 Virus Pozitif Hastalarda Hazır Mama Kullanma Süreleri	65
Tablo 55 Virus Pozitif Hastalarda Ateş	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü	9
Şekil 2 Dünyada rotavirus hastalık yükü	10
Şekil 3 Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı.....	11
Şekil 4 Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü.....	12
Şekil 5 İnsan norovirüs'lerinin elektron mikroskopik görünümü	22
Şekil 6 Revers Transkripsiyon Prosedürü	29
Şekil 7 cDNA Sentezi	30
Şekil 8 Lane 1-4; negatif, Lane 5-6; Norovirus pozitif hastalar, Lane 9-13; pozitif kontroller, Lane 14 ekstraksiyon negatif kontrol Lane M; 100 bp DNA Leader ..	31
Şekil 9 Lane 1, 4-7, 10, 11, 14; negatif, Lane 2; Adenovirus pozitif (482 bp), Lane 3; Norovirus pozitif (387 bp), Lane 8; Parechovirus pozitif (270 bp), Lane 9, 12; Rotavirus GrupA (569 bp), Lane 17; Negatif kontrol (normal dışkı numunesinden), Lane M; 100 bp DNA Leader	32
Şekil 10 Lane 1,3; negatif, Lane 2; Enterovirus (440 bp), Norovirus GII (387 bp) miks infeksiyon, Lane 4; Enterovirus (440 bp), Lane 5; Pozitif kontrol (Aichivirus-158 bp), Lane 6; Pozitif kontrol (Parechovirus pozitif-270 bp), Lane 7; Pozitif kontrol (Norovirus pozitif-387 bp), Lane 9; Negatif kontrol (normal dışkı numunesinden), Lane M; 100 bp DNA Leader	33
Şekil 11 Bant büyüklerinin görüntü işleme yazılımı değerlendirilmesi (Kodak Molecular Imaging Software, Germany).....	34
Şekil 12 Bant büyüklerinin en doğru şekilde değerlendirilmesi için yapılan jel normalizasyonu.....	34
Şekil 13 Lane 1; Sapovavirus (100bp), Norovirus GI (330 bp), Norovirus GII (387 bp), Enterovirus (440 bp) pozitif hasta, Lane 2; Rotavirus Grup A (569 bp), Lane 3,6,11,16; negatif hasta, Lane 4; Adenovirus (482 bp), Norovirus GII (387 bp) pozitif hasta, Lane 5; Enterovirus (440 bp)pozitif hasta, Lane 7; Enterovirus (440 bp) pozitif hasta, Lane 8; Parechovirus (270 bp) hasta, Lane 10; Norovirus GI (330 bp) pozitif hasta, Lane 12,14; Rotavirus Grup A (569 bp) pozitif hasta, Lane 13; Parechovirus (270 bp) pozitif hasta, Lane 15; Adenovirus (482 bp) pozitif hasta, Lane 17; Norovirus GII (387 bp) pozitif kontrol, Lane 18; negatif kontrol (normal dışkı), Lane M; 100 bp DNA Leader.	35
Şekil 14 Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı	36
Şekil 15 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	37
Şekil 16 Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı	39
Şekil 17 İshal İçin İlaç Kullanım Oranları.....	44
Şekil 18 Rotavirus Aşısı Yaptırma Durumu.....	45
Şekil 19 Evde Kullanılan Su Kaynağı Dağılımı	46
Şekil 20 Viral Etken Tespit Edilen ve Edilmeyen Olguların Dağılımı	47

KISALTMALAR DİZİNİ

BAP:	Bilimsel Araştırma ve Projelendirme Birimi
C. jejuni:	<i>Campylobacter jejuni</i>
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
cDNA:	Komplementer Deoksiribo Nükleik Asit
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
E.coli:	<i>Escherichia coli</i>
EIA:	Enzim İmmünassay
EİEC:	<i>Enteroinvasive Escherichia coli</i>
ELISA:	Enzyme-Linked Sorbent Assay
ETEC:	<i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i>
FDA:	US Food and Drug Administration
gDNA:	Genomik DNA
LA:	Lateks Aglütinasyon
NoV:	Norovirus
ORS:	Oral rehidratasyon sıvıları
PAGE:	Poli-Akrilamid Gel Elektroforez
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PROTECT:	Pediatric Rotavirus European Committee
RFLP:	Restriction Fragment Length Polymorphism
RNA:	Ribo Nükleik Asit
RT-PCR:	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
REO:	Respiratory Enteric Orphon
RV:	Rotavirus
ssRNA:	Tek zincirli RNA
TNSA:	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
UNICEF:	United Nations International Children's Emergency Fund
V. cholera:	<i>Vibrio cholerae</i>
Y. enterocolitica:	<i>Yersinia enterocolitica</i>

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İshaller tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ÷lkelerde mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerindedir. Çocuklar başta olmak üzere tüm yaş gruplarını etkilemektedir (1, 2).

Çocukluk çağında gastroenteritin çok çeşitli nedenleri olsa da, özellikle gelişmekte olan ÷lkelerde en sık nedeni enfeksiyonlardır. Enfeksiyon etkenleri arasında çok sayıda bakteri, virüs ve parazit bulunmaktadır. Bu etkenler, genellikle kontamine yiyecekler ile veya etkenle temas etmiş kirlı ellerin ağıza götür÷lmesi ile bulaşır. Gelişmekte olan ÷lkelerde daha sıklıkla bakteri ve parazitler akut gastroenterite neden olurken, rotavirüs ve diğer virüsler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ÷lkelerde önemli etkenlerdir. Türkiye'de akut gastroenterite neden olan viral etkenlerin sıklığı tam olarak bilinmemektedir (3). Akut enfeksiyöz gastroenterit, çocuk ve bebeklerde en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (4). İki yaşın altında morbidite ve mortalite oranları büyük çocuklarınkinden beş kat daha fazladır. Son 20-25 yıl içinde oral sıvı tedavisinin kullanıma girmesi, anne sütü kullanımının özendirilmesi ve aşılama programları ile akut gastroenteritlere bağılı çocuk ölümlerinde önemli bir düşüş sağlanmıştır (5).

Ülkemizde her yıl 1-1,5 milyon ishal olgusu tespit edilmektedir. Olguların %80'i iki yaş altında ve çoğı 6-11 aylık bebeklerdir. Üç yaş altındaki çocuklar yılda 3-4 kez ishale yakalanmakta ve bunların %1-3'ünü akut ve ciddi olgular oluşturmaktadır. Ölüm oranı %1-4 arasında değışmektedir.

Akut gastroenteritli olgularda sporadik olarak gör÷len viral etkenler ile ilgili tüm dünyada ve Türkiye'de yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Colomba ve

arkadaşlarının 2003 yılında İtalya'da, Silva ve arkadaşlarının 2005 yılında Almanya'da ve Moyo ve arkadaşlarının 2006 yılında Tanzanya'da yaptıkları çalışmalarda akut gastroenterite neden olan viral etkenlerden rotavirüs ilk, norovirüs ikinci sıklıkta saptanmıştır. Nijerya'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise astrovirüsün rotavirüstan sonra ikinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (6). Ülkemizde akut gastroenteritlere neden olan bakteriyel etkenler birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak ülkemizde ve özellikle bölgemizde viral etkenler ile ilgili olarak geniş çaplı bir araştırma bulunmamaktadır. Yapılan alışmalar özellikle rotavirüs ve adenovirüs üzerine yoğunlaşmıştır. Altındiş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Afyon ve civarından akut gastroenterit ile başvuran çocuklarda norovirüs sıklığı araştırılmış ve bu sıklığın %17 olduğu tespit edilmiştir (7).

Malatya il merkezinde yapılan bu çalışmada, akut ishal nedeni olabilecek viral etkenlerden, Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, Sapovirus sıklığı, bunların yaş, cinsiyet ve mevsimsel olarak dağılımları ve klinik bulgularının belirlenmesi amaçlandı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ocuk acil birimi ile ocuk polikliniklerine akut ishal şikâyetiyle başvuran 1 ay – 17 yaş grubu çocuklardan alınan dışkı örnekleri, viral etkenler açısından PCR yöntemi ile araştırıldı ve sonuçların istatistikî değerlendirmeleri yapıldı.

Bir bölgede ishal etkenlerinin saptanması, alınması gereken önlemler ve uygulanacak tedaviler konusunda yol gösterici olacaktır. Daha önce Malatya bölgesinde, bu konu ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma yapılmamıştır.

Bu alışma, Malatya bölgesi ocuk ishallerinde, viral etkenlerin ve görölme sıklığının belirlenmesi, farklı etiyolojilerdeki klinik özelliklerin ve varsa risk faktörlerinin saptanmasını sağlayarak, tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca ocuk hastaların gereksiz yere antibiyotik almasını ve ciddi ekonomik kayıpları kısmen de olsa engelleyecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut gastroenterit

2.1.1. Tanım

Akut gastroenterit 24 saat içinde üçten fazla dışkılama veya anne sütü ile beslenen bebeklerde her zamankinden daha sık ve daha sulu dışkılamadır. İshal en iyi şekilde dışkıda aşırı miktarda sıvı ve elektrolit kaybı olarak tarif edilebilir. Normalde küçük bir bebeğin çıkardığı dışkı miktarı 5 g/24 saat kadardır, erişkinlerde hacmi 100-200 g/24 saate çıkar. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde dışkı miktarı 200 g/24 saat üzerine çıkarsa ishal olarak kabul edilir. Yenidoğanlarda bol sulu dışkılama olması veya sadece anne sütü ile günde 3-10 kez dışkılama yenidoğan dönemi için normaldir. Bir yaşına kadar özellikle anne sütü ile beslenen bebeklerde günde 2-7 kez dışkılama sulu kıvamda olmadıkça normal kabul edilir (1, 2, 8, 9).

İshal, gelişmiş ülkelerde iş kaybının, gelişmekte olan ülkelerde ise ölümlerin en fazla nedenidir. İshal her yaşta görülebilir ancak mortalite çocuklarda ve yaşlılarda yüksektir (10). Tüm dünyada yaklaşık 2,2 milyon çocuk her yıl hayatını ishal nedeni ile kaybetmektedir (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Türkiye’de bebek ve çocuk ölümlerinin seviyelerinde önemli azalmalar olmasına karşın Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 sonuçları kullanılarak elde edilen sayısal büyüklük tahminleri, Türkiye’de halen yılda 17 bini yenidoğan dönemde; 5 bini yenidoğan-1 yaş arası dönemde; 9 bini de 1-4

yaş grubunda olmak üzere toplam 31 bin beş yaş altı ölümün gerçekleştiğini göstermektedir. Türkiye’de 5 yaş altı çocuk ölümlerinde ishal 8. sırada yer almaktadır.

Yıllara göre bebek ölüm nedenleri

- 1-Prematürite
- 2-Konjenital anomali
- 3-Konjenital kalp hastalıkları
- 4-Sepsis
- 5-Perinatal asfiksi
- 6-Akut solunum yolu enfeksiyonları
- 7-Doğum travmaları
- 8-İshal

İshal dünya çocuklarının halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (11). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’ne göre (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklar arasında akut ishal 1,5 milyondan fazla poliklinik hizmeti, 200.000 hastaneye yatış gerektirmekte ve yılda yaklaşık 300 ölüm vakası ile sonuçlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, beş yaş altındaki çocuklarda ölümün yaygın bir nedenidir ve her yıl tahminen ishale bağlı 2 milyon ölüm görülmektedir. Beş yaşından küçük Amerikalı çocuklarda yılda ortalama iki kez gastroenterit görülür, 2-3 milyon poliklinik ziyaretleri gerektirir ve tüm pediatrik hastaneye yatışların %10’unu oluşturur (12). Gelişmekte olan ülkelerde ise beş yaşından küçük her çocuk yılda ortalama üç kez ishal olmaktadır. Yaklaşık her yıl hayatını ishal nedeni ile kaybeden 2 milyon çocuğun %80’ini iki yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır (11).

Ülkemizde her yıl 1-1,5 milyon ishal olgusu tespit edilmektedir. Olguların %80’i iki yaş altında ve çoğu 6-11 aylık bebeklerdir. Üç yaş altındaki çocuklar yılda 3-4 kez ishale yakalanmakta ve bunların %1-3’ünü akut ve ciddi olgular oluşturmaktadır. Ölüm oran %1-4 arasında değişmektedir.

2.1.3. İshal Patogenezi

2.1.3.1. Sekretuar İshaller

İyon sekresyonunun artması ya da geri emilimin engellenmesi yani sekrete edilen sıvı ve elektrolitler ile emilen sıvı ve elektrolitler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur ve bağırsaklarda patolojik lezyon yoktur (13). Bu durumda bağırsak villüslerinde ekzojen (laksatifler, bakteriyal toksinler, prostaglandinler, v.b.) ya da endojen (bağırsak kaynaklı peptitler, hormonlar, bakteri enterotoksinleri) faktörler nedeniyle su ve elektrolit sekresyonu anormal derecede artmıştır. İshal bol suludur ve genellikle lökosit içermez. Açlıkta ishal düzelmez. En tipik örneği kolera ve enterotoksijenik E.coli ishalleridir (14).

2.1.3.2. Ozmotik İshaller

Bir gıdanın bağırsaklarda emilememesine bağlı olarak ozmotik yükün artması ve sıvı kaybı ile karakterizedir (13). İshalin nedeni bağırsakta absorbe edilemeyen solütlerin (laktuloz, polietilen glikol v.b.) ya da monosakkaritler ve aminoasitler gibi küçük moleküllerin artmasıdır. Bu durum sadece bazı düşük molekül ağırlıklı solütlerin emiliminde bozukluk olduğunda değil, aynı zamanda kısa bağırsak sendromunda ve mukoza hastalıklarında da söz konusudur. Aç kalınca ishal kesilir. Ozmotik ishallerde de dışkı sulu olup lökosit içermez (14).

2.1.3.3. Peristaltizm Bozuklukları

Bağırsaklarda motilite değişiklikleri olmasıdır. Hipomotilite, normalde göreceli olarak steril olan üst ince bağırsakta intestinal mikrobiyotanın aşırı çoğalmasına yol açabilir. Hiperomotilite ise bağırsaktan sıvının geçiş zamanını kısaltarak emilimin azalmasına neden olabilir. İrritabl kolon, tirotoksikoz, dumping sendromu ve bazen de infeksiyonlar motilite artışına neden olabilir (14).

2.1.3.4. Emilim Yüzeyinin Azalması

Cerrahi bir girişim sonrası ya da mukozal bir hastalıkta barsağın emilim yüzeyinin azalmasıyla suyun enterosistemik dönüşümü azalır ve ishaller ortaya çıkar. Dışkı suludur (14).

2.1.3.5. Bağırsak Mukozasının İnvazyonu

Bağırsak duvarının değişik etkenlerle invazyonu sonucunda enflamasyon ve motilite artışı vardır. Dışkı dizanteri dışkısı da denen kan ve müküs içeren bir

görünümde dir. Mikroskopta lökositler görülür. İnvazyona neden olarak ishale yol açan başlıca etkenler *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* gibi bakteriler ve *Entamoeba histolytica* gibi amiplerdir (14).

2.1.4. Sınıflandırma

İshaller akut ve kronik ishal olarak sınıflandırılır.

- a) Akut ishal (14 günden kısa süren ishaller)
- b) Kronik ishal (14 günden uzun süren ishaller)(15)

2.1.5. İshalin Etki Mekanizması

Mikrobiyolojik etkenler 4 ana mekanizma ile gastroenterite yol açarlar.

2.1.5.1. Mukoza hasarı, toksin üretimi olmaksızın enterositlere yapışma, mikrovillüs hasarı: Etkenler, intestinal mikrovillus harabiyeti yaparak villüslerin kılmasına yol açar. Villüs epitelyum kaybı ve bu alanların immatur kript benzeri hücrelerle doldurulması intestinal uygunsuz su ve elektrolit sekresyonuna neden olur. Klor sekresyonu artar, glukoz ve sodyum absorpsiyonu azalır. Villüs hasarına bağlı geçici disakkaridaz eksikliği gelişebilir. İshal bol suludur ve genellikle lökosit içermez.

2.1.5.2. Epitel hücrelerinin invazyon ve hasarı: Etkenler mukozal invazyon yaparak ishale neden olurlar. *Shigella*, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, *EIEC* jejunum, ileum ve kolonda invazyon yaparak kanlı ishale yol açar. İnvazyon sonucu mikro apseler ve yüzeysel ülserler gelişir. Dışkıda lökosit ve eritrosit görülür.

2.1.5.3. Lamina propriaya penetrasyon ve sistemik invazyon: *Salmonella* bağırsak mukoza hücrelerine yapışır ve bağırsak lümeni içinde çoğalır. Tipik olarak ileumun distal kolonun proksimal bölümünü tutar. Dışkı genellikle kanlı değildir ve lökosit bulunur. *Salmonella* enfeksiyonlarından sonra bakteriyemi riski artmıştır.

2.1.5.4. Enterotoksin üretimi: Etkenler, sekresyona neden olan toksinler aracılığıyla ishal yaparlar. ETEC, *V. cholera* 01 toksinleri hücre membranındaki

adenilat siklazı aktive ederek cAMP'yi artırır, bu da Na absorpsiyonunu azaltıp Cl sekresyonunu artırır. *Shigella* ekzotoksini enterotoksiktir ve sekretuar ishale yol açar. Özellikle ince bağırsak tutulumu ile giden, aşırı sulu çok sayıda dışkılamanın görüldüğü açlıkla ilişkisiz ishal ile karakterizedir(1).

2.1.6. Etiyoloji

İshaller enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çeşitli sebeplerle olmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, malignensiler, antibiyotik kullanımı ve bazı sistemik hastalıklar enfeksiyöz olmayan nedenler arasında sayılabilir (16). Enfeksiyöz nedenler arasında bakteriler, parazitler, mantarlar ve virusler bulunmaktadır (17, 18, 19). Enterit nedeni olabilecek bazı bakteriyel, paraziter, mantar ve viral etkenler aşağıda listelenmiştir.

Enterit nedeni olabilecek bakteriyel etkenler:

- *Aeromonas türleri*
- *Enterotoksijenik Esherichia coli*
- *Enteroinvaziv Esherichia coli*
- *Bacillus cereus*
- *Clostridium perfringens*
- *Clostridium difficile*
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Staphylococcus aureus*
- *Salmonella spp.*
- *Shigella spp.*
- *Campylobacter spp.*
- *Yersinia enterocolytica*
- *Yersinia pseudotuberculosis*
- *Vibrio cholerae*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Vibrio vulnificus* (9, 18)

Enterit nedeni olabilecek paraziter etkenler:

- *Entamoeba histolytica*

- *Balantidium coli*
- *Schistosoma mansoni*
- *Schistosoma japonicum*
- *Trichinella spiralis*
- *Isospora belli*
- *Giardia lamblia*
- *Cryptosporidium parotavirusum* (9, 18)

Enterit nedeni olabilecek mantarlar:

- *Candida*
- *Absidia*
- *Rhizopus*
- *Mucor*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Histoplasma capsulatum* (9, 18)

Enterit nedeni olabilecek viral etkenler:

- *Rotavirus*
- *Enterik adenovirus*
- *Astrovirus*
- *Kalisivirus*
- *Koronavirus*
- *Pestivirus*
- *Pikobirnavirus*
- *Parotavirusovirus*
- *Torovirus* (9, 20)

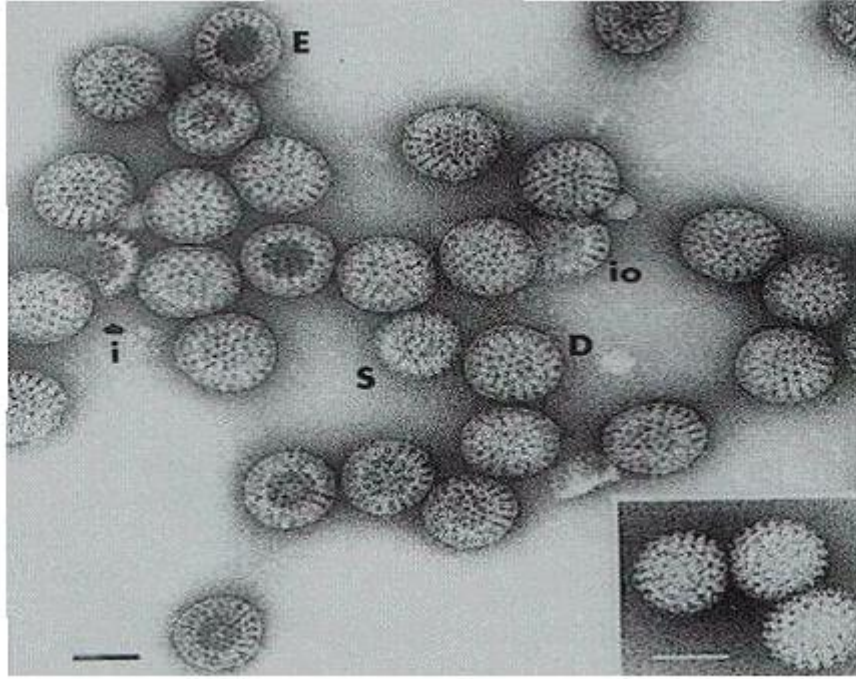
2.1.6.1. Rotavirus

Rotavirus tüm dünyada çocukluk çağında görülen ağır akut ishalin en sık sebebidir (22, 23). Rotavirus ishallerinin ishal sebebiyle hastaneye yatış oranlarının fazlalığı önemli bir özelliğidir. Dünya genelinde küçük çocuklarda ağır ishal sebebiyle hastaneye yatışların %40'ı rotavirus ishalleridir (22). Temizlik ve sağlık koşulları iyileştikçe bakteri ve parazit kaynaklı ishal oranı azalmış, rotavirus enfeksiyonu sayısı ise etkilenmemiştir. Bu yüzden aşılama,

ağır rotavirus ishallerinden korunmada ve sekellerin önlenmesinde en önemli seçenektir (24).

Avrupada prospektif kohort çalışmalarında ishal şiddeti ve klinik özellikler ile yaş arasında korelasyon görülmemiştir ancak küçük çocuk ve bebeklerde ishalin artan şiddetinin yüksek doz rotavirüs maruziyeti ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (11, 25).

Rotaviruslar, ilk kez Avustralya'da 1973 yılında Bishop ve arkadaşları tarafından, bebeklerin duodenal mukoza örneklerinin, elektron mikroskopik incelenmesiyle keşfedilmiştir. Virusun tekerleğe benzer görünümü sebebiyle (Şekil 1) 1978 yılında latince tekerlek anlamına gelen "rota" adı verilmiştir (26, 27, 28, 29).



Şekil 1 İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü

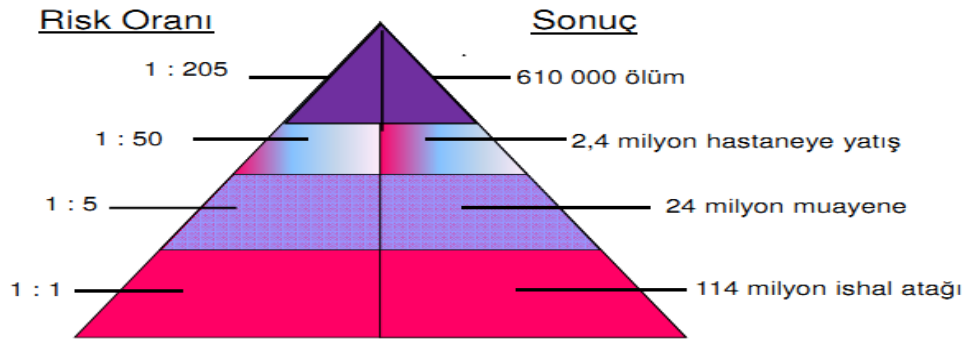
Rotavirus, fakir ve zengin tüm ülkeleri etkilemekte ve asemptomatik durumdan ağır ishale kadar geniş bir enfeksiyon yelpazesine sebep olmaktadır. Rotavirus, tüm dünyada ishale ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Çocukların çoğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virusa karşı antikor oluşturur (30). Rotavirus enfeksiyonlarının şiddeti hastanın yaşına göre değişir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirken özellikle süt çocuğu ve küçük çocuklarda daha siktir, özellikle 6 ay-2 yaş arası çocukları etkiler (31). Yenidoğanlarda daha az şiddette görölmesinin sebebi tam olarak

anlaşılammakla beraber anneden geçen antikorlarla ilişkili olabileceği düşünölmektedir (31, 32). Doğal geçirilmiş enfeksiyon bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltır.

2.1.6.1.1. Epidemiyoloji

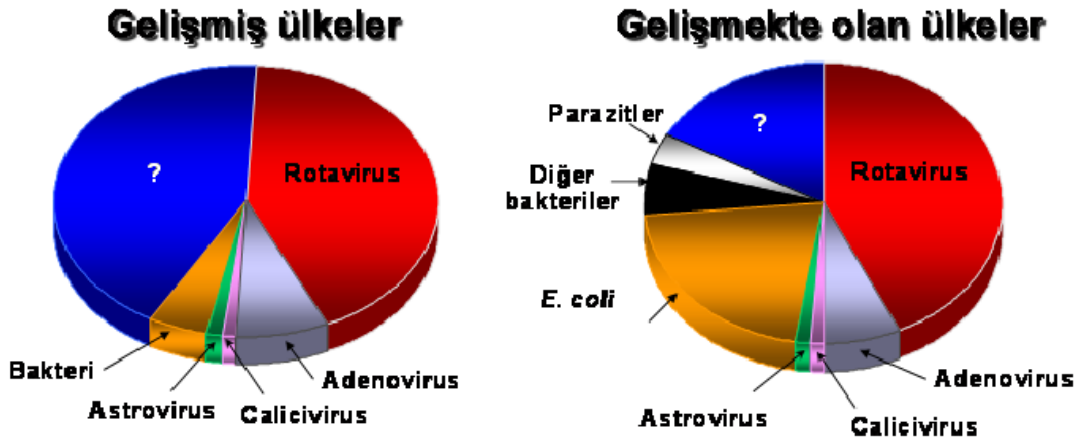
Rotavirus hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ölkelerde çocukluk çağında görölen ağır akut ishallerin en sık sebebidir (22, 23).

Rotavirus, yılda yaklaşık 114 milyon ishal vakasına, 24 milyon muayeneye, 2,4 milyon hastane yatışına ve 610 bin çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (Şekil 2) (23).



Şekil 2 Dünyada rotavirus hastalık yükü

Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ölkelerin süt çocukları ve daha büyük çocuklarda, ishale bağılı ağır dehidratasyon nedeniyle hastaneye yatışın en sık sebebi rotavirusdur (Şekil 3) (33, 34).



JAMA. 1993;269:627-629

Şekil 3 Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı

Amerika Birleşik Devletleri'nde, rotavirus akut ishalin en sık sebebidir ve ağır dehidratasyona sebep olan enfeksiyonlar 3-35 aylık çocuklar arasında daha fazla görülmektedir. İlk 5 yaşta her 5 çocuktan 4'ü rotavirus enfeksiyonu geçirmektedir. İshal sebebiyle hastane yatışlarının %30-50'sini rotavirus oluşturmakta, pik mevsimde bu oran %70'lere ulaşmaktadır. İshale bağlı poliklinik muayenelerinin ise %20-25'ini rotavirus oluşturmaktadır. Ilıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında pik yapar (24).

Rotavirus'un geçişi fekal-oral yolla birincil olarak kişiden kişiye doğrudan temas ve kontamine çevre aracılığı ile olur. Virüs ayrıca dışkı ile kontamine olmuş gıda ve sularla ve/veya damlacık yoluyla bulaşabilir (23, 35).

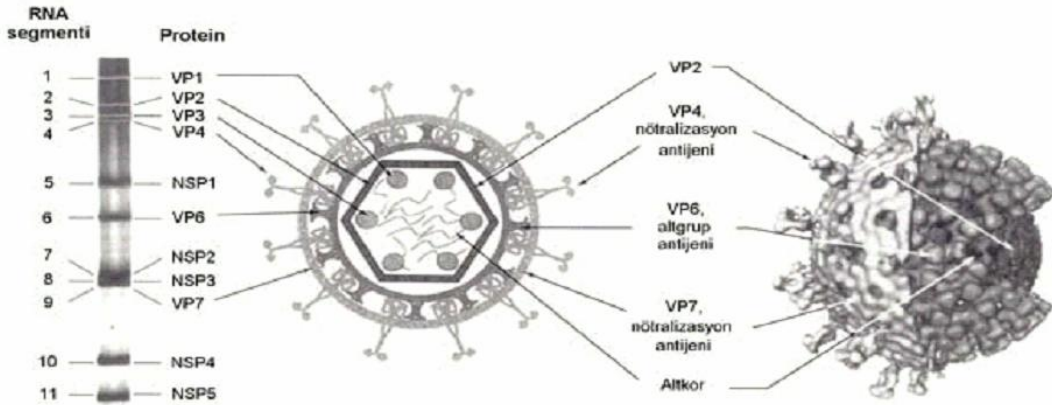
Dünya genelinde en sık görülen serotipler G1-G4 ile G9'dur ve çocuklardaki rotavirus ishallerinin %95'inden sorumludurlar. Bununla birlikte zamana ve coğrafik bölgelere göre büyük değişimler görülebilir. Farklı bölgelerde farklı serotipler baskın olabilirken aynı bölgede zamanla farklı serotiplerin baskın olduğu görülebilir (35).

2.1.6.1.2. Patojen

Rotaviruslar, Respiratory Enteric Orphon (REO) kelimelerinin baş harflerinden oluşturularak isimlendirilen reoviridae ailesi içinde yer alırlar. Reoviruslar solunum ve sindirim kanalını enfekte eden bir grup RNA viruslarıdır (29, 36).

Genom; cinse bağılı olarak 16-27 kilo baz çiftinden oluşan, çift zincirli RNA içermektedir. Rotaviruslar 11 parçalı genom içerir. Buna karşın ortoreoviruslar ve orbivirusların her biri 10 parçalı, coltiviruslar 12 parçalı genoma sahiptirler. Bireysel RNA parçalarının büyüklüğü, 680 baz çiftinden (rotavirus) 3900 baz çiftine (ortoreovirus) değişmektedir. Virionun kor bölgesi, transkripsiyon ve viral RNA'ları paketlemek için gerekli enzimleri içerir (29).

Rotavirus partikülü 70-80 nanometre çapında, zarfsız ve ikozahedral yapıdadır. Çift-iplikli viral RNA 11 segmentden oluşur. Kapsit yapısı dış ve iç olmak üzere iki tabakalı protein yapıdadır. Dış kapsid, yapısal proteinlerden VP7 ve VP4 tarafından oluşturulur, iç kapsid ise VP6'dan oluşmuştur (37). Çekirdek, bölgesinde baskın olarak VP2 bulunur (38). Toplam genom 16.500 - 21.000 nükleotid uzunluğundadır. Genomik parçalarının her biri, (VP1, (VP5 VP8) VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) yapısal VP proteinlerini ve yapısal olmayan NSP proteinlerini (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 ve NSP5) kodlar. Şekil 4'te görüldüğü gibi altı adet yapısal (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) ve beş adet yapısal olmayan proteini vardır (29, 39).



Şekil 4 Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü

Rotaviruslar, kapsit proteinlerinin antijenik yapısına göre grup, subgrup ve serotiplere ayrılmıştır. İç kapsit proteini olan VP6, virusun esas antijenik determinantı olup grup ve subgrupları belirler. Bu proteindeki farklılığa göre rotaviruslar A'dan G'ye kadar yedi gruba ve iki subgruba (I ve II) ayrılırlar. İnsanlarda hastalık oluşturan gruplar A, B ve C olup (21, 26) insanda ve

hayvanda hastalık oluşturanlar D, E ve F, yalnızca hayvanlarda hastalık oluşturanlar ise G grubudur (40).

Serotipik sınıflandırma, dış kapsitteki VP4 ve VP7 proteinlerinde olan antijenik değişiklik temel alınarak yapıldığı için, VP4 ve VP7'nin yapısı önemlidir (37). VP7 yüzey glikoproteinidir ve G tipi spesifikliğı saptar. VP4 ise P tipi spesifikliğı saptayan proteaza duyarlılığı olan antijenik yapıdır, P serotipi olarak isim alır. Şu anda insanlarda hastalık oluşturan 15 G serotipi ve çeşitli hayvanlarda hastalık yapabilen 26 P serotipi tanımlanmıştır (41). Tüm dünyada baskın olan serotipler G1, G2, G3 ve G4 serotipleridir (20). Bu serotipler içinde en baskın olan G1'dir. Ancak, olağandışı G serotipleri (G12, G9, G5, G8 ve G10 gibi) tarafından oluşturulan hastalıklar da bildirilmiştir (42).

Rotavirüslerde Poli-Akrilamid Gel Elektroforez (PAGE) yöntemiyle genomik analiz yapılır. Elektroforeze göre yapılan bu sınıflandırma rotavirüslerde epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir (38). Günümüzde genetik sınıflandırma için Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

2.1.6.1.3. Patogenez

İshalin, ince bağırsak epitel hücrelerinin (enterosit) harabiyetine bağlı emilim bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın fizyopatolojisini etkileyen birçok faktör vardır. Rotavirüslerin dört çeşit mekanizmayla ishale neden olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar, enterosit harabiyetine bağlı malabsorbsiyon, virüsün oluşturduğu toksine bağlı ishal, enterik sinir sistem uyarımıyla olan ishal ve villüs iskemisidir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla ishal fizyopatolojisinin hücresel düzeyde anlaşılır olması yeni mekanizmaların keşfedilmesine olanak vermiştir (36).

Rotavirüsler mide ve kolon mukozasını etkilemeden ince bağırsak villüslerindeki enterositleri enfekte eder. İnce bağırsaktaki enterositlerin sitoplâzmasında çoğalır ve onların transport mekanizmasına zarar verir. Villöz epitel atrofisine yol açar, mikrovillüsler azalır ve boyları kısalır. Esas hücresel hasar, villüs iskemisine bağlıdır. Hasar gören hücreler bağırsak boşluğuna dökülür ve büyük miktarda virüs atılımı olur (10^{10} virüs partikülü / gram dışkı). Virüs atılımı sağlıklı hastalarda genellikle 2-12 gün sürebilir fakat beslenme durumu iyi olmayanlarda bu süre uzayabilir. Rotavirüs ishalinin nedeni;

villüslerdeki hasarlı hücrelerin yerine absorpsiyon yeteneği olmayan, olgunlaşmamış kript hücrelerinin geçmesi sonucu sodyum ve glukoz emiliminin bozulmasıdır. Oluşan kript hücrelerinin sekretuar kapasitesine karşın, villöz epitel reabsorpsiyonu göreceli olarak azalır. Normal fonksiyonun yerine gelmesi 3-8 hafta alabilir. Ayrıca bağırsakta, normalde sağlam ince bağırsak epitel hücrelerinden sentezlenen lâktaz enziminin sentezi bozulur. Virüsün yol açtığı lâktaz eksikliği 10-14 gün sürebilir. Bağırsak sinir sistemi virüs tarafından uyarılır, bu durum su ve elektrolit salınımına, özellikle kalsiyum atılımının indüklenmesine yol açar. Neticede rotavirus enfeksiyonu ince bağırsak epitelinin fonksiyonunu bozduğundan ishal ile sonuçlanır. Yine de Rotavirus enfeksiyonlarında ishal oluşumu ve sorumlu immünolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir (27, 29, 36, 45).

Rotavirüslerle bağılı oluşan bağırsak inflamasyonu, viral olmayan diğer patojenlerin yaptığı inflamasyonla kıyaslandığında, daha hafiftir (36). Bu durumda rotavirus ishallerinin noninflamatuvar olduğu ve genellikle kendini sınırladığı söylenebilir.

Fiziksel özellikleri sebebi ile rotavirus asit pH'da yani pH 2,0'da virus hızla inaktive olur. Mide pH'sı erişkinde 1,8 düzeyindedir. Ancak mide pH'sı yenidoğan döneminde 3 ve hatta 4 olup bir yaşında ancak yetişkin seviyelere ulaşmaktadır, bu durum hayatın ilk yılında rotavirus enfeksiyon riskindeki yüksekliğinin bir sebebi olabilir. Bunun dışında rotavirus, birçok kimyasal dezenfektana, sıcaklık değişimine dayanıklıdır. Ancak son yıllarda klinik kullanımı artan %0,1'lik o-fenil fenol ve %79'luk etonollü dezenfektan spreyler ile ellerde kolayca etkisiz hale getirilebilir, ortam yüzeylerinden ise %99,99 oranında elimine edilebilir.

2.1.6.1.4. İmmünite

Rotavirus enfeksiyonu ve hastalığından koruyan immün cevap tam olarak anlaşılammıştır. İmmünitenin çok faktörlü olduğu, salgısal antikorlarla hümmoral ve hüccresel immünitenin ortak etkilerinin bulunduğu düşünölmektedir (46).

2.1.6.1.5. Klinik

Rotavirus, tüm dünyada ishal ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir ve çocukların büyük bir çoğunluğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virüse karşı antikor oluşturur (30).

İnsan rotavirus enfeksiyonlarının klinik bulguları bağırsak üzerindeki virus etkisine bağlıdır. Bununla birlikte vakaların yaşına, altta yatan hastalığa ve toplum şartlarına göre değişiklikler gözlenebilir. Ateş, ishal ve kusma en sık semptomlardır, tek başlarına veya kombinasyonlar şeklinde olabilir (47). Semptomların şiddeti değişkendir; hafif, sulu ishal şeklinde olabileceği gibi kusma ve ateşin eşlik ettiği ağır ishal şeklinde de olabilir (35). Rotavirus enfeksiyonlarının şiddeti yaşa göre değişir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirken özellikle süt çocuğu ve küçük çocuklarda daha sıktır, özellikle 6 ay-2 yaş arası çocukları etkiler (31). Sıklıkla altı aylıktan sonra gelişen enfeksiyon en ağır olanıdır (35). Yenidoğanlarda daha az şiddette görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılammakla beraber anneden geçen antikorlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (31, 32). Genellikle rotavirus ishali diğer ishal etkenlerinden daha şiddetli seyrederek ve daha sıklıkla dehidratasyon, hastaneye yatış ve tedavi edilmediğinde şok, elektrolit dengesizliği ve ölümlerle sonuçlanır. Gastrointestinal semptomlar tipik olarak 3-7 günde sonlanır (24).

Aile içi yayılım da sıktır. Enfekte süt çocuğu ile temas eden erişkinlerin %30-50'si enfekte olabilir, ancak bu erişkinlerin çoğu asemptomatiktir (48).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde rotavirus ishalleri farklı klinik görünümlere sahiptir. Benzer oranda görülmesine rağmen fakir ülkelerde mortalite daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde vakaların %65'i 9-15 ay arası iken, gelişmekte olan ülkelerde vakaların %80'i 6-9 aylık çocuklardır. Serotip açısından değerlendirildiğinde ise, gelişmekte olan ülkelerde daha patojen serotiplerin hâkim olduğu göze çarpmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde koenfeksiyon ve komorbidite daha sıktır. Bunun sebebi malnütrisyon, tedavi açısından hastaların daha az değerlendirilmesi, diğer bağırsak patojenleri veya bağırsak mikrobiyota ile olan sinerji ve oral rehidratasyon tedavisinin yeterince uygulanamamasıdır (34).

İnkübasyon periyodu ortalama iki (1-3) gündür. Virüsün bulaşmasında yüzeyler de önemlidir; özellikle plastik ve metal gibi yüzeylerde farklı ısı (4-20°C) ve nemde (%50-90) 60 güne kadar canlılığını sürdürebilir. Oral yolla

alınan virüs mide asidi tarafından inaktive edilir. Mide asidinden kurtulan sadece 1-10 virüsün bağırsak infeksiyonu oluşturabileceği tahmin edilmektedir (49).

İlk altı ayda anne sütü ile beslenme ishallerin insidansını azaltmaktadır.

Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT) verilerine göre Avrupa'da toplum kökenli rotavirus ishaline bağlı yatış yıllık 72.000-77.000 olarak tahmin edilmiştir. Yıllık hastaneye yatış insidans hızı 0,3-11,9/1000 (median 3/1000) çocuk olarak hesaplanmıştır. Rotavirus ishallerinin %70'i ilk bir yaşta gözlenmiştir (50).

2.1.6.1.6. Tanı

Rotavirus sadece klinik özelliklerle tanımlanamaz, ancak kusma ve sulu ishalin eşlik ettiği hafif ateşli hastalık rotavirus enfeksiyonunu düşündürür (31). Dışkı mikroskopisi genellikle normal bulunmakta, bazı vakalarda her alanda 1-2 lökosit, bazen de az sayıda eritrosit hücresi tespit edilmektedir. Ateş, dışkıda şekeri indirgeyen madde pozitifliği ve serum bikarbonat seviyesinde düşüklük rotavirus enfeksiyonlarında daha sık görülürken; kanlı dışkı diğer patojenleri düşündürür (50).

Rotavirus birçok teknik ile tespit edilebilmektedir; ticari antijenik ölçümler, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), elektron mikroskopi, immün elektron mikroskopi, viral genomik RNA için poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve viral kültür (24, 35). Pratikte de tanı doğrulaması için en sık kullanılan testler dışkı veya rektal sürüntü örneklerinden viral antijen tayini yapan enzim immünassay (EIA) ve lateks aglütinasyon (LA) testleridir (35, 51). Bu testler uygulaması kolay, çabuk sonuçlanan, oldukça duyarlı (%70-98) ve özgül (%71-100) olan testlerdir (24, 51). Bu testlerle A grubu rotaviruslerin VP2 ve VP6 proteinlerinin tayini yapılmaktadır. P ve G serotiplerinin ayrıntılı belirlendiği RT-PCR tekniği epidemiyolojik çalışmalarda ana tanı tetkiğidir (52).

2.1.6.1.7. Tedavi

Rotavirus'un tedavisi destekleyicidir, sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konulmasını içerir (31). Oral rehidratasyon sıvıları (ORS) hafif ve orta derecede dehidrate çocukların tedavisinde genellikle yeterlidir. Damar içi sıvılar ağır ishalleri, durdurulamayan kusmaları, şuur değişiklikleri olan veya oral alamayan çocuklarda tercih edilmelidir. Gıda desteği de önemlidir, morbidite ve mortalite

üzerine etkilidir. ORS sıvıları düşük kalori içerdiği için beslenmenin erken zamanda başlanması önemlidir. Rotavirus enfeksiyonları için önerilen herhangi bir antiviral ajan yoktur (51). Son yıllarda probiyotikler ilgili çalışmalar hız kazanmıştır ve probiyotikler gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi amacı ile insan normal ekolojisinin tekrar oluşturulması için her geçen gün daha fazla kabul görmektedir. Probiyotikler intestinal florayı dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerini içeren preparatlar olarak tanımlanabilir. Akut Rotavirus enteritlerinde *Lactobacillus rhamnosus GG* ishal süresini azaltmada daha etkilidir (53).

2.1.6.1.8. Rotavirus Aşılıarı

Rotavirus aşısı çalışmalarının amacı doğal enfeksiyonla oluşturulan koruyuculuğun artırılmasıdır. Günümüzde iki aşısı Türkiye’de ve birçok ülkede lisans almıştır: RotaTeq ve Rotarix. RotaTeq 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış, beş insan/hayvan reassortant virus içeren canlı aşısıdır, virüslerin bağırsakta çoğalması zayıftır. İki, dört ve altıncı aylarda uygulanır. Rotarix ise tek tip insan suşu içerir, bağırsakta iyi çoğalır, ikinci ve dördüncü aylarda olmak üzere iki doz uygulanır (23, 32). Üç doz uygulanan RotaTeq ile herhangi şiddetteki bir rotavirus ishallerinde %74 azalma sağlarken, ağır ishallerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur. Ayrıca acil başvuruda %94, muayenelerde %86 ve hastaneye yatış oranlarında %96 azalma sağlamıştır (32). Benzer şekilde Rotarix, mevsiminde herhangi şiddetteki bir rotavirus ishallerinde %79 azalma sağlarken, ağır ishalleri %96 oranında önlenmiştir, etkinlik iki rotavirus mevsimi devam etmiştir. Rotarix rotavirus ishali sebebiyle hastaneye yatışları %100 azaltmış, muayene başvurularını ilk rotavirus mevsiminde %92 oranında, hastaneye yatışları iki rotavirus mevsimi boyunca %96 oranında azaltmıştır (54).

2.1.6.2. Adenovirus

İnsan adenovirüsleri 1953 yılında Rowe ve arkadaşları tarafından izole edilmiş ve günümüze kadar kırktan fazla serotipi tanımlanmıştır. İshale neden olan adenovirüslerin en sık 40. ve 41. serotipler olduğu gösterilmiştir (55).

2.1.6.2.1. Patojen

Adenovirüsler ilk defa 1953 yılında adenoid dokudan izole edildiği için, ismini, Yunanca bez anlamına gelen aden kelimesinden almıştır (17). İshal nedeni olabilen enterik adenovirüsler ise, 1975 yılında akut ishalleri çocukların dışkılarında saptanmıştır (21).

İnsan adenovirüsleri, *Adenoviridae* ailesine aittir. Bu ailede *Mastadenovirus* ve *Aviadenovirus* olmak üzere iki cins mevcuttur. Zarfsız DNA virüsleridir, 70 nm çapında ve ikozahedral simetridir (17).

Adenovirüslerin 51 serotipi vardır. Enterik serotip, subgenus F'ye ait olan adenovirüs serotip 40 ve 41'in sebep olduğu ishallerle çok yakın ilişkilidir (17, 21, 56). Nadir olarak serotip 12, 18, 31 ve subgenus A'nın ve serotip 1, 2, 5 ve 6 subgenus C'nin akut ishal etyolojisinde rol aldığı belirtilmiştir (21). Özellikle adenovirüs serotip 31'in akut gastroenteritlerde önemli bir yerinin olduğu moleküler çalışmalarla gösterilmiştir (56).

2.1.6.2.2. Patogenez ve İmmünite

Rotavirüse benzer yolla ishal oluşturur. Adenovirüs serotip 40 ve 41 tarafından entrositlerde oluşturulan lezyonlar villüslerin atrofisine ve kriplerde kompense hiperplaziye yol açar. Sonrasında malabsorbsiyon ve sıvı kaybı olur (17, 21, 49).

Hastalığın inkübasyon süresi 8-10 gündür. Hastalarda sekreteruar tipte ishal gözlenir. Hastalarda bulantı (%78), ateş (%44), karın ağrısı (%25) görülebilir. Dışkıda mukus %19 oranında bulunabilir. Hastalık genellikle hafif seyirlidir (57).

2.1.6.2.3. Klinik

Adenovirüsler, göz, solunum, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olurlar. Göz enfeksiyonu olarak genellikle konjonktivit yaparlar (17, 58). Adenovirüslerin oluşturduğu ishallerde de, diğer viral ishaller gibi klinik tablo oluşmakta, ateş çok yükselmezken hafif bir dehidratasyon görülmektedir. İshallerin şiddeti hafiftir ve hastalık kendini sınırlayıcı özelliktedir. Normalde semptomlar 12 ile 14 gün kadar sürmekle beraber immünsüprese hastalarda bu süre daha da uzayabilmektedir. Laktoz intoleransı, dehidratasyon ve metabolik asidoz adenovirüslerin komplikasyonlarıdır (59).

2.1.6.2.4. Tanı

Adenovirüs serotiplerinin tanınması ve saptanması için, elektron mikroskopi, ELISA, nötralizasyon testleri veya virus izolasyonu için hücre kültürleri kullanılmıştır. Bu metotlar nispeten uygulaması güç, emek isteyen, zahmetli, zaman alıcı ve duyarlılığı düşüktür. Bu dezavantajlar bu yöntemlerin kullanımını sınırlar. Adenovirusun tipi ve moleküler karakterizasyonu için Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) kullanılabilir. RT-PCR ile viral genomun amplifikasyonu, moleküler tanı için güçlü bir alternatiftir. Sekans analizi ile adenovirus serotipleri saptanabilir. Virüsün üretilip izolasyonu, hücre kültürü teknikleri gerektirir. Adenovirus serotiplerinin tanı ve izolasyonunda kullanılan tüm yöntemlerde, örnekteki virus titresi yeterli miktarda olmalıdır, aksi takdirde tanı ve izolasyon için başarısız olunacaktır (56, 60).

2.1.6.2.5. Tedavi

Adenoviruslara bağlı ishaller genellikle kendini sınırladığından tedavi gerekmez. Dehidratasyon genellikle görülmez varsa bile oral rehidratasyonla tedavi edilir. Antiviral tedavi uygulanmaz (17, 60, 61). Hastalığın spesifik tedavisi yoktur. Tedavide amaç, sıvı kayıplarını yerine koymaktır. Kemik iliği transplantasyonu geçirmiş hastalarda ribavirinle iyi sonuçlar alınmıştır (57).

2.1.6.3. Astrovirus

2.1.6.3.1. Patojen

İlk defa İskoçya'da, 1975 yılında, bir ishal salgını sırasında, kusma ve ishali olan yenidoğanların dışkısında, elektron mikroskop ile gösterilip tanımlanmıştır (21, 49).

Astroviruslar elektron mikroskopunda 28-30 nm boyutunda beş ya da altı köşeli yıldız şeklinde görülen viruslardır. İsmi latince astron (yıldız) kelimesinden gelmektedir. Genellikle düzgün 20 kenarlı, ikozahedral yapıdadır. Çeşitli morfolojilerde, 41 nm boyutlarına ulaşabilir. Eğer virus yüksek pH'ya maruz bırakılırsa tipik morfolojik görünümü olan yıldız şeklini alır (8). Virüsün beş farklı serotipi vardır. İnsanlarda en sık serotip 1 ile hastalık oluştururlar.

2.1.6.3.2. Patogenez

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, viral replikasyonun bağırsak dokusunda olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, bağırsak villüslerinde atrofi ve lamina propriada inflamasyonun ozmotik ishali başlattığı belirtilmiştir. Rotavirus patogenezine benzer mekanizmayla ishal oluşturduğu düşünülmektedir (21, 44).

2.1.6.3.3. Klinik

Sporadik ve epidemik viral gastroenteritler kusma ve ateş ile seyretmektedir (62). Gastroenteritleri diğer viral ishallerine göre daha hafif seyretmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi 3-4 gündür. Astrovirus ishallerinde de semptomlar spesifik olmayıp, başağrısı, bulantı, kusma, hafif ateş ve hafif sulu ishaldir. Astrovirus ishallerinde görülen dehidratasyon, rotavirus ishallerindeki kadar şiddetli değildir (8, 55). Hastaneye yatırılması gereken astrovirus vakalarının oranı %16,66 olarak bildirilmiştir (63).

Astrovirüs ishalleri daha çok kışın ve ilkbahar aylarında gözlenir. Bulaş en sık fekal oral yolla olmak üzere, havlu, yemek kapları, gıda ve sulardan da olabilir. Kliniğinde üç beş günlük inkübasyon döneminin ardından ateş, başağrısı, halsizlik, bulantı ve kusma meydana gelir. Bu dönemde dışkıda virüs bulunabilir. Hastalarda bu semptomlardan sonra sulu ishal başlar ve yaklaşık iki üç gün sürer (55). Hastalığın seyri hafiftir, genellikle dehidratasyon gözlenmez (57).

Astroviruslar 60°C' de 10 dakikada inaktive olur. Kontamine yüzeylerin dezenfeksiyonu önemlidir. Tüm viral ishal etkenlerinde olduğu gibi, astroviruslarda da fekal-oral bulaş söz konusu olduğundan korunmada en etkili önlem, ellerin sık yıkanmasıdır. Astrovirusların bulaşı kontamine su ve yiyeceklerle de olmaktadır. Bu virusa karşı aşı çalışmaları sürdürülmektedir (8, 28).

2.1.6.3.4. Tanı

Astrovirusların tanısı için; hücre kültürleri, immün elektron mikroskop, immünfloresan yöntemler ve ELISA teknikleri kullanılmaktadır. Grup antijen saptanması epidemiyolojik çalışmalar için kullanılmaktadır. Nükleik asit hibridizasyon ve PCR çalışmaları yapılabilmektedir, bunlar antijen saptama tekniklerinden daha duyarlıdır (8, 26).

2.1.6.3.5 Tedavi

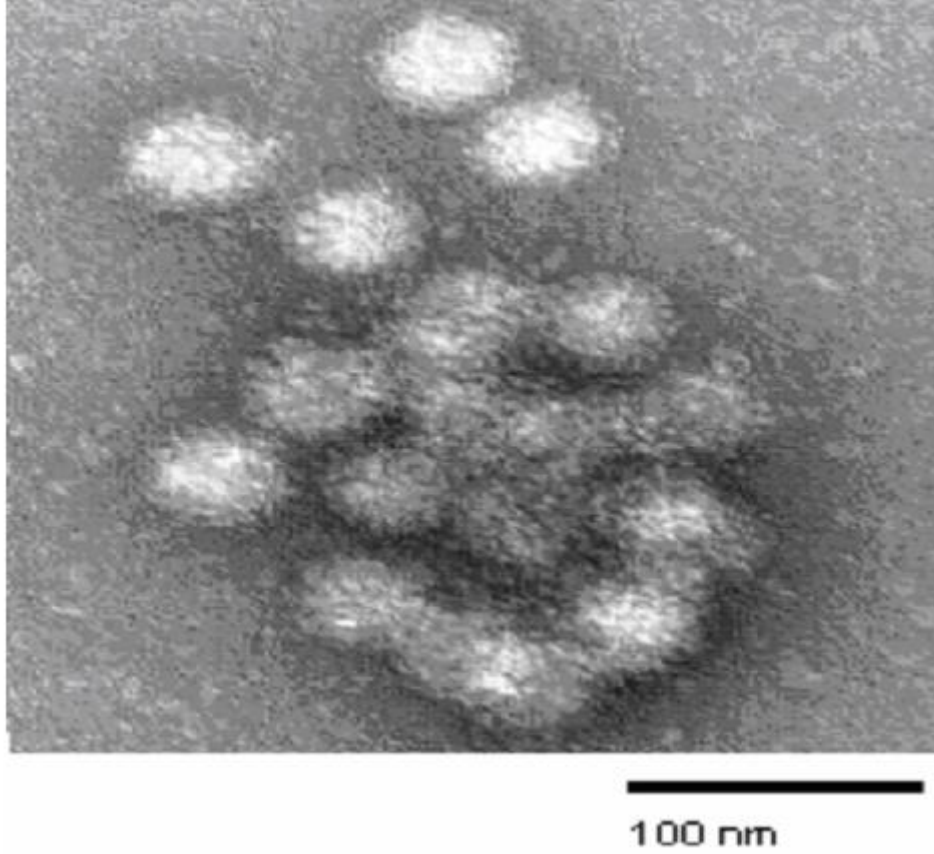
Hastalık genellikle kendini sınırlamakla beraber, gerekli hallerde sıvı elektrolit dengesini sağlayıp destekleyici tedavi uygulamak gerekir. Genellikle oral rehidratasyon tedavisi yeterlidir (8, 49).

2.1.6.4. Norovirus

2.1.6.4.1. Patojen

Norovirus (NoV) 1972'de Kapikian ve arkadaşları tarafından tanımlanan Caliciviridae familyasından olan (Norovirus, Sapovirus, Lagovirus, Vesivirus ve Nebovirus) bir RNA virustur. Beş genetik grubu (Genogrup I, II, III, IV ve V) ve 29 alt genetik grubu bulunur. Belirleyici özellikleri 2-3 gün içinde oluşan karın ağrısı, kusma, kas ağrısı ve kan içermeyen ishaldir. Ateş %37-45 hastada bildirilmiştir ve 1-2 gün sürmektedir. İyileşme genelde 2-6 gün içinde olur. Virus dışkıda 3 hafta süreyle saptanabilmektedir. Virüs 10 ppm klor, dondurma ve 60°C ısıya kadar dayanıklılık göstermektedir. Kontamine sulardan eliminasyonu zordur. Virüs buzda ve buharda pişirilmiş ürünlerde canlı kalabilir (64, 65).

Enfeksiyonların gelişiminde primer olarak kontamine su ve gıda; sekonder olarak da insandan-insana doğrudan temas, kontamine yüzeyler, kusmuk aerosolü içeren havanın solunması, cansız nesnelere (mobilya, masa, sandalye, halı ve kapı gibi yüzeyler ile her türlü cansız objeler) ve gıda ile uğraşan kişilerin elleri rol oynamaktadır (66). İnsan Norovirus elektron mikroskopik görünümü Şekil 5'te gösterilmiştir (67).



Şekil 5 İnsan norovirüs'lerinin elektron mikroskopik görünümü

2.1.6.4.2. Patogenez ve İmmünite

Norovirusler insan vücuduna ağız yolu ile girerler. Mide pH'sından etkilenmeden ince bağırsaklara geçerler. Virüsün replikasyonu ince bağırsak mukoza epitelinde olmaktadır. Viral üreme sonucunda ince bağırsak enterositlerinde hasar gelişerek villüslerde düzleşmeler görülmekte ve 24 saat süren inkübasyon sonrasında klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (68).

İnsanda enfeksiyon sonrası koruyuculuğu kısa süren (2–6 ay) bir bağışıklık gelişmekte ancak, kısmi bir bağışıklık devam etmektedir. NoV enfeksiyonlarında uzun süreli ve tam bir bağışıklık oluşmadığından, hastalığı geçiren bireyler 2–3 yıl içerisinde etkenle karşılaştıklarında yeniden enfekte olabilmektedirler (69).

2.1.6.4.3. Klinik

NoV ishallerinde sık görülen bulgular karın ağrısı, bulantı, kusma ve sulu-kansız ishaldir. Bir yaşından büyük bebek ve çocuklarda kusma daha ön planda; bir yaş altındaki bebeklerde ise ishal daha sık görülmektedir.

Yukarıdaki klinik bulgulara ilaveten baş ağrısı ve titreme, hastaların %25–50'sinde kas ağrısı ve %45'inde ise 24 saat süren ateş (38–39°C) görülebilmektedir (70).

2.1.6.4.3. Tedavi

NoV enfeksiyonu için özel bir antiviral tedavi yöntemi ya da koruyucu aşı bulunmamaktadır. Tedavide temel ilke, izotonik sıvıların replasmanı ile dehidrasyonun engellenmesidir. Ayrıca, kas ağrısı, baş ağrısı ve kusma gibi klinik bulgulara yönelik olarak analjezik ve antiemetikler ile semptomatik ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Hastalık belirtileri genellikle 24–72 saat sürerek tam bir iyileşme olmaktadır (21, 71).

2.1.6.5. Enterovirus

2.1.6.5.1. Patojen

Enterovirüsler Picornavirus gurubundan, 27-30 nm boyunda, zarfsız, ikosohedral yapıda RNA virüsüdür. Eter, gastrik asit ve safraya dirençli, ultraviyole ışına, kuruluğa, formaldehit ve kloro duyarlıdır. Bağırsaklarda epitel ve lenfoid dokuyu enfekte etme, dışkı yoluyla atılma nedeniyle enterovirus ismi verilmiştir. Kişiden kişiye bulaşma fekal oral yol veya solunum yolu ile olur. Epidemiler esnasında sinek ve hamam böcekleri taşıyıcı rol oynayarak gıdaları enfekte edebilir. Bu gıdaların veya enfekte kabuklu deniz ürünlerinin yenilmesiyle de bulaşma olabilir. Enterovirus serotipleri (Tablo 1)'de gösterilmiştir.

Tablo 1 İnsan enterovirusları serotipler

Polio virüsler	Tip 1, 2, 3
Coxsackie virus A alt grubu	Tip 1 – 24
Coxsackie virus B alt grubu	Tip 1-6
Echovirüslerin alt grubu	Tip 1-9, Tip 11-27, Tip 29-34
Yeni enteroviruslar	Tip 68-71

Enteroviruslar dünyanın her yerinde her mevsim ve her yaşta asemptomatik veya semptomatik infeksiyonlara neden olabilirler. İnfeksiyon tropikal ve subtropikal bölgelerde yıl boyu görülürken, ılık iklimlerde daha çok yaz ve sonbaharın ilk aylarında görülür. Hastalık gençlerde yaşlılara göre, sosyoekonomik durumu düşük olanlarda zenginlere göre, yaz aylarında kış

aylarına göre daha fazla görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde sıklıkla birkaç serotip enfeksiyonlardan sorumlu iken, gelişmekte olan ülkeler ve alt yapısı bozuk bölgelerde daha fazla sayıda enterovirus serotipleri enfeksiyonlara neden olmaktadır (72).

2.1.6.5.2. Patogenez

Ağız yoluyla vücuda girer. Virüs kontamine gıdaların yenilmesi, suların içilmesi, solunum yoluyla alınması sonucu orofarinks mukozası, tonsil, bağırsak mukozası epitel hücresi ve lenfoid dokuda çoğalır. Enterovirus enfeksiyonlarında etkilenen hedef organ hariç temel patoloji benzerdir. Virüs intestinal mukoza ve payer plaklarını infekte ettikten sonra viremiye neden olur, primer yayılımla tropizm gösterdikleri organlardaki reseptörlere giden virüs burada tekrar çoğalır, semptomlar ortaya çıkar. Enterovirus enfeksiyonlarında tipe spesifik immünite gelişir. Enfeksiyonlardan korunmada dolaşan antikorlar önemli rol oynar. Antikorlar anneden çocuğa transplasental yol, kolostrum ve sütle geçebilir, altı ay civarında çocuğu korur. Enteroviruslarla karşılaşmadan 1-3 gün sonra antikorlar oluşur. Aynı serotiple ikinci enfeksiyon nadir görülür, hafif seyreder.

2.1.6.5.3. Tedavi

Özgül tedavi yoktur. Hafif olgularda baş ve kas ağrısı için analjezikler kullanılır (72).

2.1.6.6. Sapovirus

Sapovirus Caliciviridae ailesine ait bir RNA virüsüdür. Sapovirus ilk kez Ekim 1977'de Japonya'nın Sapporo kentinde, akut gastroenterit salgını sonrasında keşfedilmiştir. Sapovirus suşları beş genogruba ayrılabilir. Küçük çocuklar sporadik gastroenterit ile ilişkilidir. (73).

Sapovirusler özellikle Japonya'da süpermarketlerde ve balık piyasalarında satılan istiridyelerden izole edilmiş ve bu besinlerin tüketilmesi ile bulaş ve ishal görülmüştür (74).

Ayrıca küçük bebeklerde rota benzeri hastalık tablosu oluşturur (9).

Sapovirus enfeksiyonları kendini sınırlar ve spesifik tedavi gerekmez.

2.1.6.7. Parechovirus

Parechovirusler küçük, zarfsız, tek zincirli RNA (ssRNA) virüslerdir. İnsan ve hayvanlar için önemli bir patojen ailesi olan Picornaviridae ailesine aittir. Parechovirus cinsi 1990'ların başında tanımlanmıştır. İlk önce, enterovirüs cinsi içinde, echovirus tip 22 ve 23 olarak sınıflandırılmıştır ve daha sonra farklı moleküler biyolojik özelliklerine dayalı olarak, sırasıyla, HPeVs 1 ve 2 olarak sınıflandırılmıştır (75).

Bugüne kadar, HPeVs sebep olduğu semptomlar değişik spektrumlarda tarif edilmiştir. Yaygın belirtiler ishal ve solunum sistem hastalık bulgularıdır. Diğer belirtiler ve sendromlar ise meningoensefalit, ensefalomiyelit, flask geçici felç, yenidoğan sepsisi, miyokardit, miyozit, lenfadenopati, el ve ağız hastalığı, döküntü, sebebi bilinmeyen ateş, grip benzeri hastalıklar ve Reye sendromu, hemolitik üremik sendrom olarak bildirilmiştir (76).

Parechovirus enfeksiyonu ılıman iklimlerde yıl boyu görülmekle birlikte yaz ve sonbahar aylarında enfeksiyon oldukça yüksek oranda görülmektedir (77).

Kontamine su ve gıdalar ile bulaş olmaktadır. Parechovirus enfeksiyonları kendini sınırlar ve spesifik tedavi gerekmez (76).

2.1.6.8. Aichivirus

Aichivirüs yaklaşık olarak 30 nm çapında, pikarnoviruslardan ayırtedilemeyen viruslardır. Son zamanlarda, Picornaviridae ailesinde Kobuvirus cinsi içinde sınıflandırılmıştır. Hastalıklarının, istiridye tüketimiyle ortaya çıktığı ve arttığı belirtilmiştir (17, 78).

Aichivirüs gastroenterit ile ilişkili ilk kez Asya'da tanımlanan bir virustur. Hayvanlarda da ishale neden olabilir (9).

Kontamine gıdalar ile bulaş olmaktadır. Aichivirus enfeksiyonları kendini sınırlar ve spesifik tedavi gerekmez (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve hastane bazlı çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın çocuk acil birimi ile çocuk polikliniklerine başvuran akut ishallerli hastalar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu gözönüne alınarak planlanmıştır ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak çalışmaya başlanmıştır. (Tarih 25.01.2012 ve sayılı toplantı; No:2012/241).

Çocuk acil birimi ile çocuk polikliniklerine akut ishal sebebiyle 01 Ocak 2012 – 01 Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran 1 ay – 17 yaş çocuklar çalışmaya dâhil edildi. Akut ishal, çocuğun alışla gelen dışkı sayısında ani artış (en az ≥ 3 kez/gün) ve dışkı kıvamında azalma olarak tanımlandı.

Sosyodemografik özellikler, tıbbi hikâye ve ishal atağı ile ilgili bilgiler ebeveyn/bakıcısından alındı. Hasta yakınlarının iznini gösteren aydınlatılmış onam formu imzalandıktan sonra çalışmaya başlandı. Gerekli kitlerin temini, BAP–2012/62 numaralı proje kapsamında, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projelendirme (BAP) fonu tarafından sağlandı.

Dışkı örnekleri başvuru anında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarı'nda incelendi.

3.1. YÖNTEM

3.1.1. Etkenlerin PCR ile tespiti

Dışkı örneklerinden Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, Sapovirus etkenlerinin tespiti için Khamrin

ve arkadaşlarının kullandığı Multiplex PCR yöntemi (K), laboratuvar şartlarına veya kullanılan malzemeye göre değişen modifikasyonlarla kullanıldı.

3.1.1.1. Dışkı Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Örnekler alındıktan sonra çalışma süresine kadar İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarı'nda -80 °C'de saklandı.

3.1.1.2. Dışkı Örneklerinin Nükleik Asit İzolasyonu İçin Hazırlanması

1. 50 mg dışkı örneği ile 500 µl PBS 1,5 ml'lik ependorf tüpünde bir dakika boyunca vortekslendi.
2. Homojenize edilen örnekler 10 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldıktan sonra tekrar bir dakika boyunca vortekslendi.
3. Örnekler bir dakika 3000 rpm'de santrifüj edilerek katı partiküllerin çökeltmesi sağlandı.
4. Süpernatant kısımdan 200 µl alınarak nükleik asit izolasyonunda kullanıldı.

3.1.1.3. Dışkı Örneklerinden Total Nükleik Asit (RNA & DNA) İzolasyonu

Ön hazırlığı yapılan dışkı numunelerinden total nükleik asit eldesi için EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (QIAGEN, Hilden, Germany), otomatize ekstraksiyon sistemi (BioRobot EZ1 system, QIAGEN, Hilden, Germany) kullanıldı.

3.1.1.3.1. PCR ile Etkenlerin Tespiti

PCR Aşaması:

3.1.1.3.1.1. Multipleks PCR için Primerlerin Hazırlanması

Etkenlerin spesifik gen bölgelerini çoğaltmak için kullanılacak primer karışımı, her bir primerin final konsantrasyonu 0,2 µM olacak şekilde tek tüp içerisinde hazırlandı (Tablo 2). Çalışmada kullanılan primerlerin dizileri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2 Primer karışımının 10X konsantrasyonda hazırlanması

Primer Stok	50 µM (50 pmol/µl)	100 µM (50 pmol/µl)
Her bir primerden 10 µl	200 µl	100 µl
TE tamponu	300 µl	400 µl
Toplam hacim	500 µl	500 µl

Tablo 3 Primer Dizileri

Virüs	Primer Dizisi	Amplikon Büyüklüğü
Astrovirus	P1-GGA CTG CAA AGC AGC TTC GTG P2-GTG AGC CAC CAG CCA TCC CT	719
Group A rotavirus	P1-AAA GGA TGG CCA ACA GGA TCA GT P2-GTA TAR AAH ACT TGC CAC CAT	569
Adenovirus	P1-TTC CCC ATG GCI CAY AAC AC P2-Ad2 CCC TGG TAK CCR ATR TTG TA	482
Enterovirus	F1 CAA GCA CTT CTG TTT CCC CGG R1 ATT GTC ACC ATA AGC AGC CA	440
Norovirus GII	P1-CAR GAR BCN ATG TTY AGR TGG ATG AG P2-CCR CCN GCA TRH CCR TTR TAC AT	387
Norovirus GI	P1-CTG CCC GAA TTY GTA AAT GA P2-CCA ACC CAR CCA TTR TAC A	330
Parechovirus	P1-CYC ACA CAG CCA TCC TC P2-TRC GGG TAC CTT CTG GG	270
Group C rotavirus	P1-CAA ATG ATT CAG AAT CTA TTG P2-GTT TCT GTA CTA GCT GGT GAA	205
Aichi virus	P1-GACTTCCCCGGAGTCGTCGTCT P2-R GCR GAG AAT CCR CTC GTR CC	158
Sapovirus	P1-CTC GCC ACC TAC RAW GCB TGG TT P2-CMWWCC CCT CCA TYT CAA ACA C	100

3.1.1.3.1.2. Pozitif Kontrol Hazırlanması

Pozitif kontroller Primerdesign (Primer Design Ltd, UK) firması tarafından, çalışmada kullanılan primerlere özgün olarak sentezlendi. Liyofilize haldeki pozitif kontroller 500 µl ultra saf su ile sulandırılarak, 200.000 kopya/µl konsantrasyonunda pozitif kontroller elde edildi. Yöntemin duyarlılığını saptamak için pozitif kontrollerin seri sulandırımı 20 kopya/µl ye kadar yapıldı.

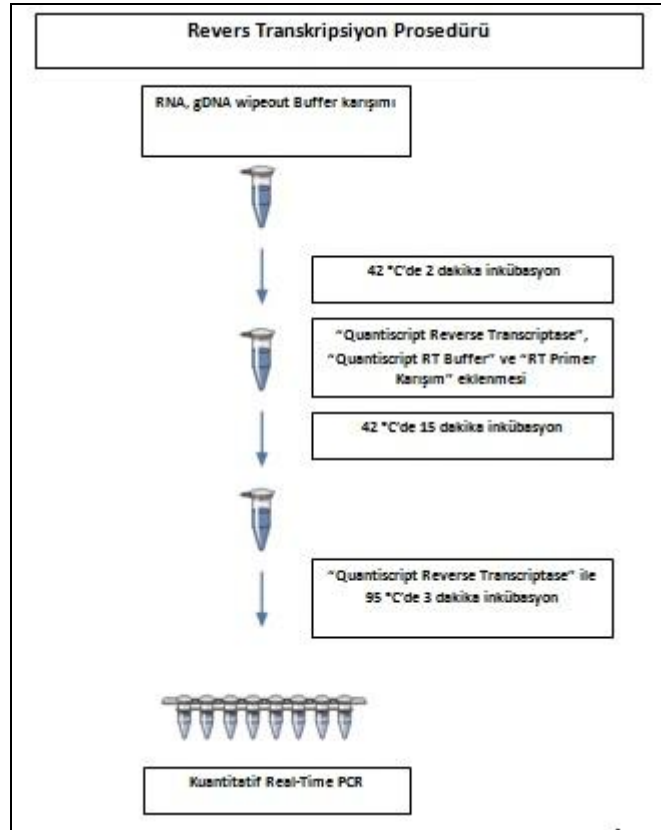
3.1.1.3.1.3. cDNA Eldesi

Komplementer DNA eldesi için *QuantiTect Reverse Transcription* (Qiagen, Hilden, Germany) kiti kullanıldı. Bu sistem, genomik DNA kontaminasyonunun engellenmesi ve revers transkripsiyon olmak üzere başlıca iki adımdan oluşmaktadır.

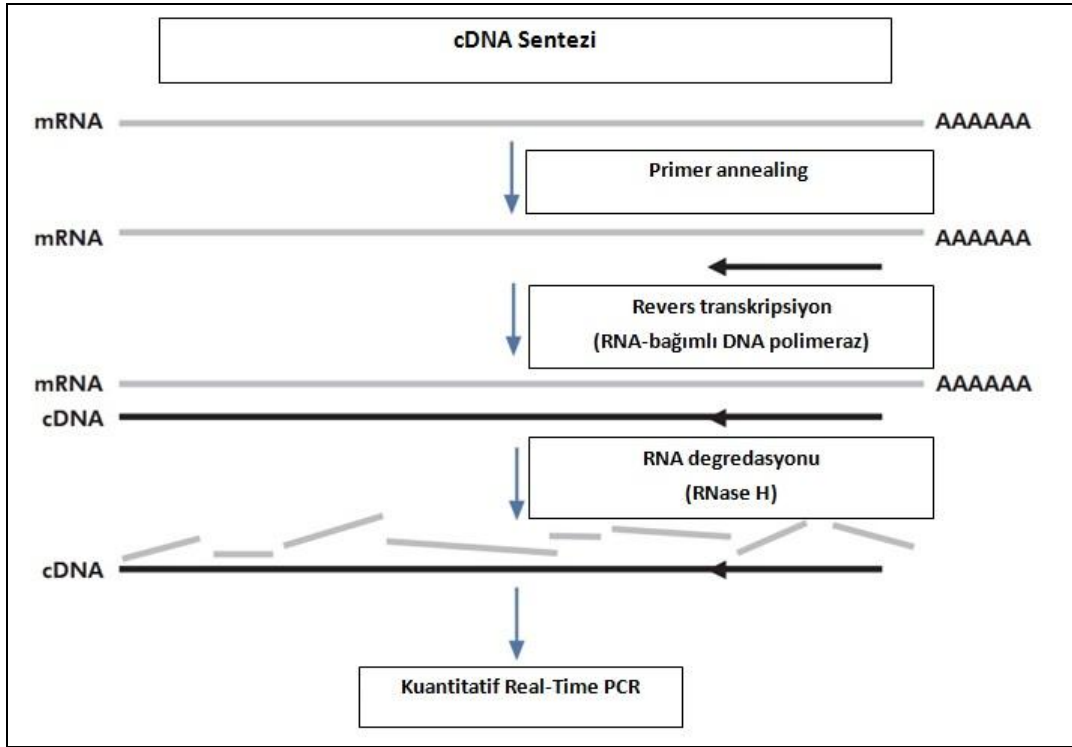
- Genomik DNA Uzaklaştırılması: Özgül olmayan PCR reaksiyonunu engellemek için total nükleik asit izolasyonu yapılmış örneklerdeki

genomik DNA, 42°C sıcaklıkta gDNA Wipeout tamponu içinde inkübe edilerek elimine edildi.

- b) Revers Transkripsiyon: Genomik DNA uzaklaştırıldıktan sonra örnekler cDNA aşaması için hızlıca buz üzerine alındı. Revers transkripsiyon için reaksiyon karışımı Tablo 4'te anlatıldığı gibi hazırlandı. Hazırlanan karışım 42 °C'de 15 dakika inkübe edildikten sonra 95 °C'de üç dakika tutularak revers transkriptase enzimi inaktive edildi. Bu sistemde kullanılan *Quantiscript Reverse Transcriptase* enzimi, RNA için yüksek bir afiniteye sahiptir ve 10 pg ile 1 µg arasında RNA'dan cDNA sentezi için optimize edilmiştir. Revers transkripsiyon aşamaları Şekil 6'da özetlenmiştir. Revers transkripsiyonun enzimatik aktivitesi Şekil 7'de anlatılmıştır.



Şekil 6 Revers Transkripsiyon Prosedürü



Şekil 7 cDNA Sentezi

Tablo 4 Genomik DNA'nın uzaklaştırılması reaksiyonu

	Miktar
gDNA Wipeout Buffer, 7x	2 µl
Örnek	12 µl
Toplam Miktar	14 µl

3.1.1.3.1.4. Multipleks PCR Aşaması

Komplementer DNA sentezinden sonra multipleks reaksiyonu için hazır Multiplex PCR kiti kullanıldı (Qiagen, Hilden, Germany). Reaksiyon karışımları kitin önerdiği şekilde Tablo 5'teki gibi hazırlanarak her bir reaksiyona 2,5 µl hedef DNA eklendi. Isı döngüleri Tablo 6'daki gibi uygulandı.

Tablo 5 cDNA sentez reaksiyonu

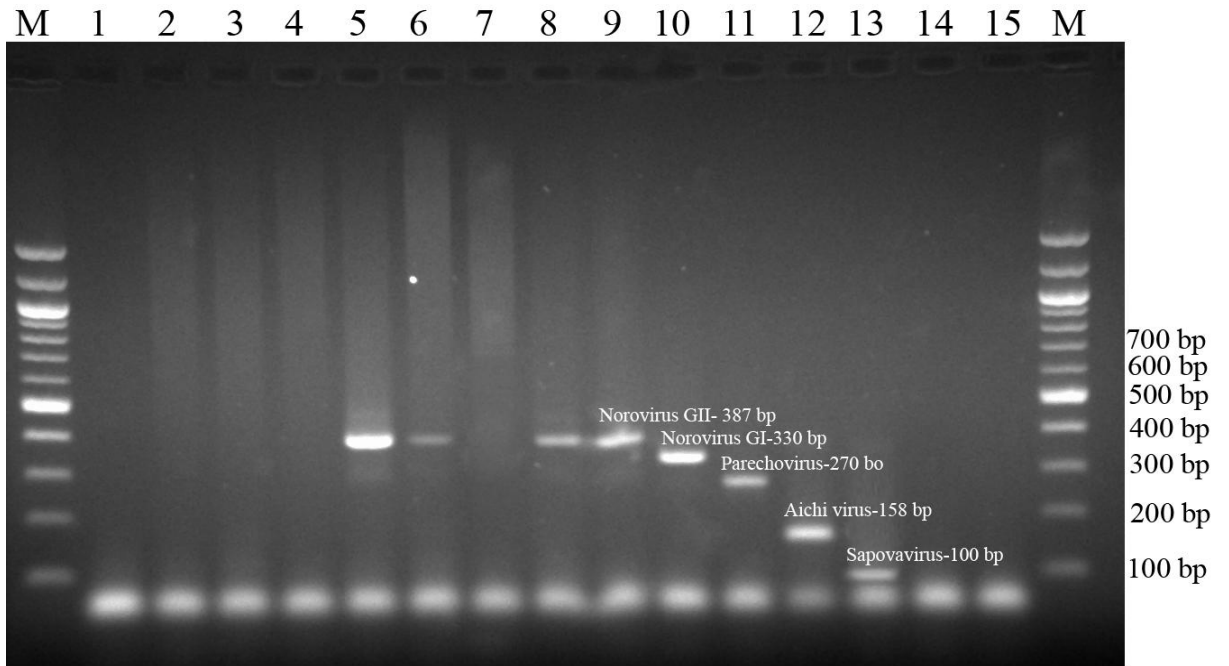
	Miktar
Quantiscript Reverse Transcriptase	1 µl
Quantiscript RT Buffer, 5x	4 µl
RT Primer Karışımı	1 µl
Örnek (Hedef RNA içeren)	14 µl
Toplam Volüm	20 µl

Tablo 6 Multipleks PCR ısı döngüleri

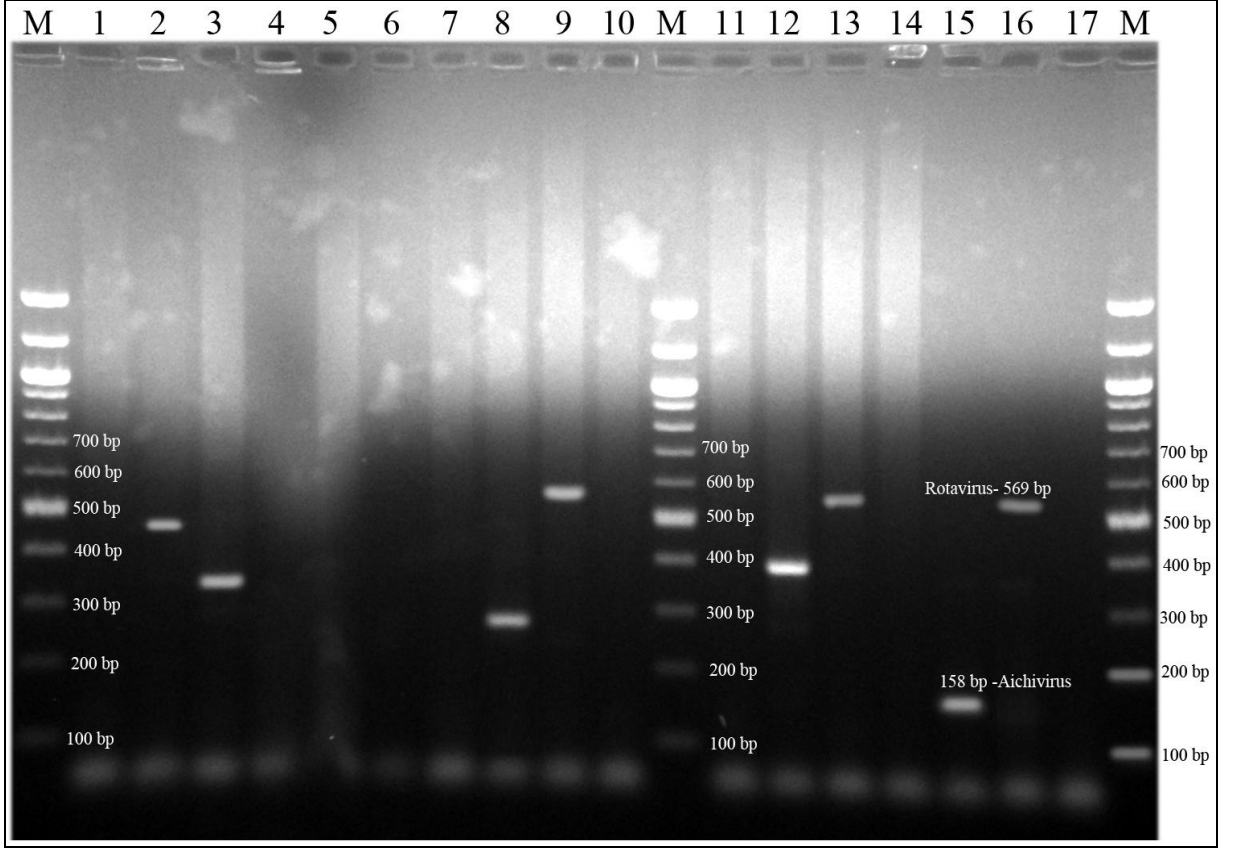
İlk denatürasyon	15 dk	95 °C	1 Kez
Denaturasyon	30 sn	94 °C	
Primerlerin bağlanması	1.5 dk	55 °C	35 Kez
Uzama	1.5 dk	72 °C	
Final Uzama	10 dk	72 °C	3 Kez

3.1.1.3.1.5. Görüntüleme

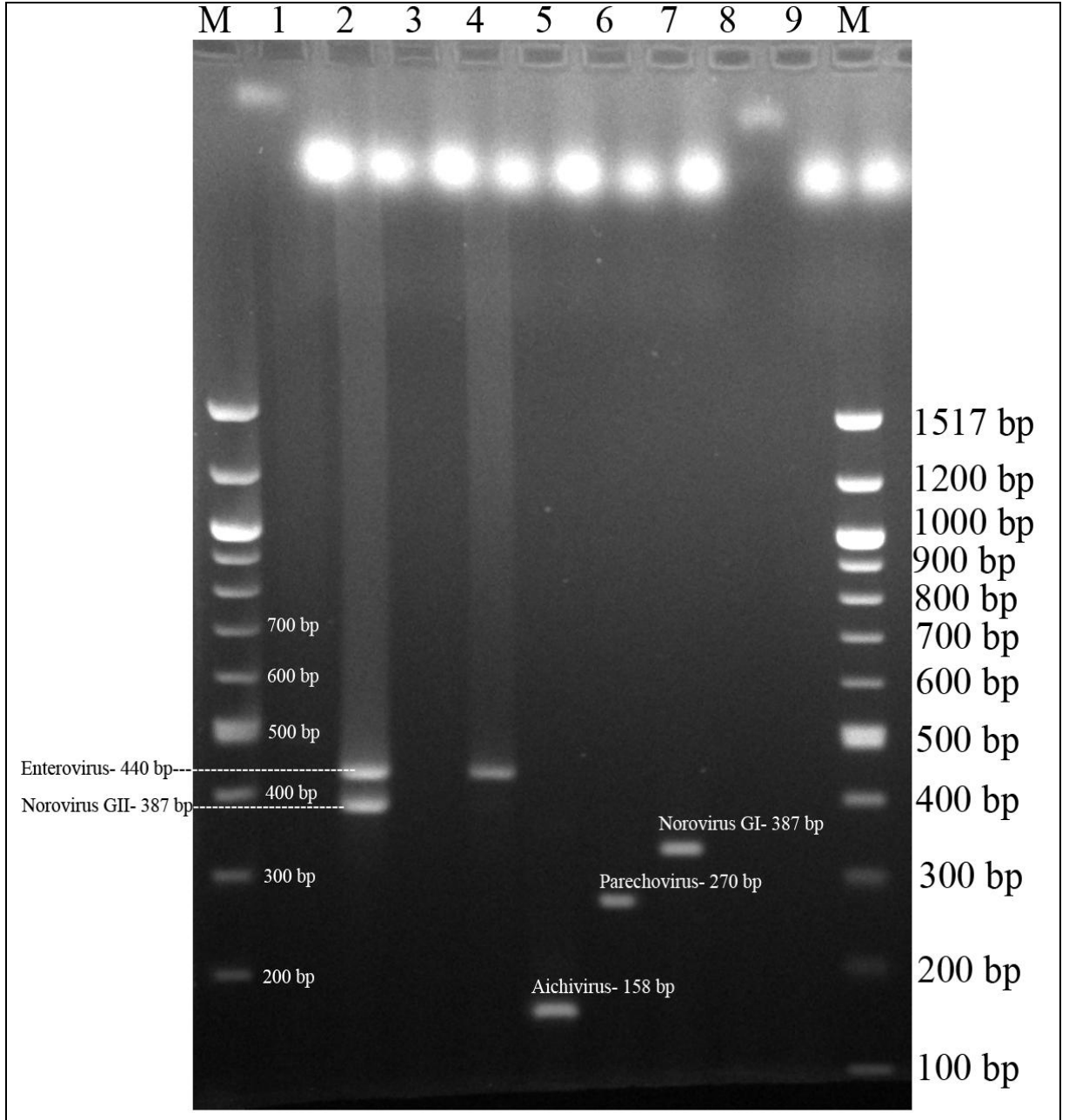
Multipleks PCR sonucunda oluşan ampliconları görüntülemek için agaroz jel elektroforez yöntemi kullanıldı. Bu amaçla PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde (AppliChem, Germany) 4 saat 100 V'da yürütülerek, 5 µg EtBr ile boyandı. Oluşan ampliconların büyüklüklerini tam olarak tespit edebilmek için her yürütmede üç adet 100 bp DNA Ladder (New England BioLabs, UK) kullanıldı. DNA bant görüntülerinin fotoğrafları Gel logic 2200 imaging system (ayrım gücü: 1708x1280 pixel, Kodak Company, NY, ABD.) kullanılarak çekildi. Bant büyüklüklerinin analizi Kodak Molecular Imaging Software ile yapıldı ve çıplak göz ile de kontrol edildi. Yapılan çalışmalarda elde edilen fotoğraflardan örnekler Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12 ve Şekil 13'te verilmiştir.



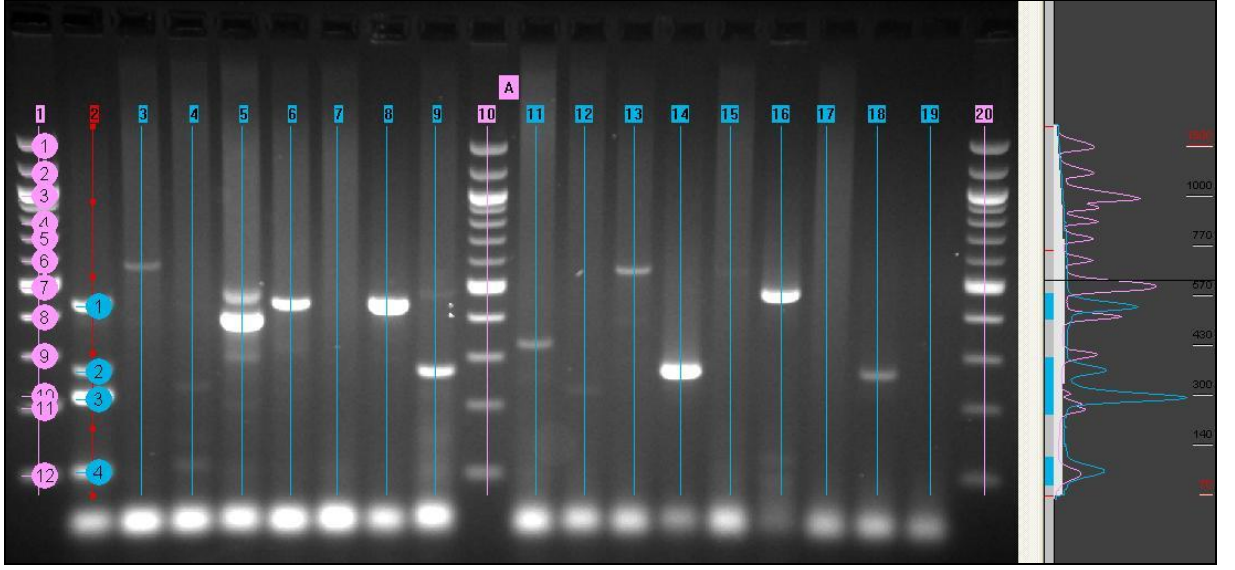
Şekil 8 Lane 1-4; negatif, Lane 5-6; Norovirus pozitif hastalar, Lane 9-13; pozitif kontroller, Lane 14 ekstraksiyon negatif kontrol Lane M; 100 bp DNA Leader



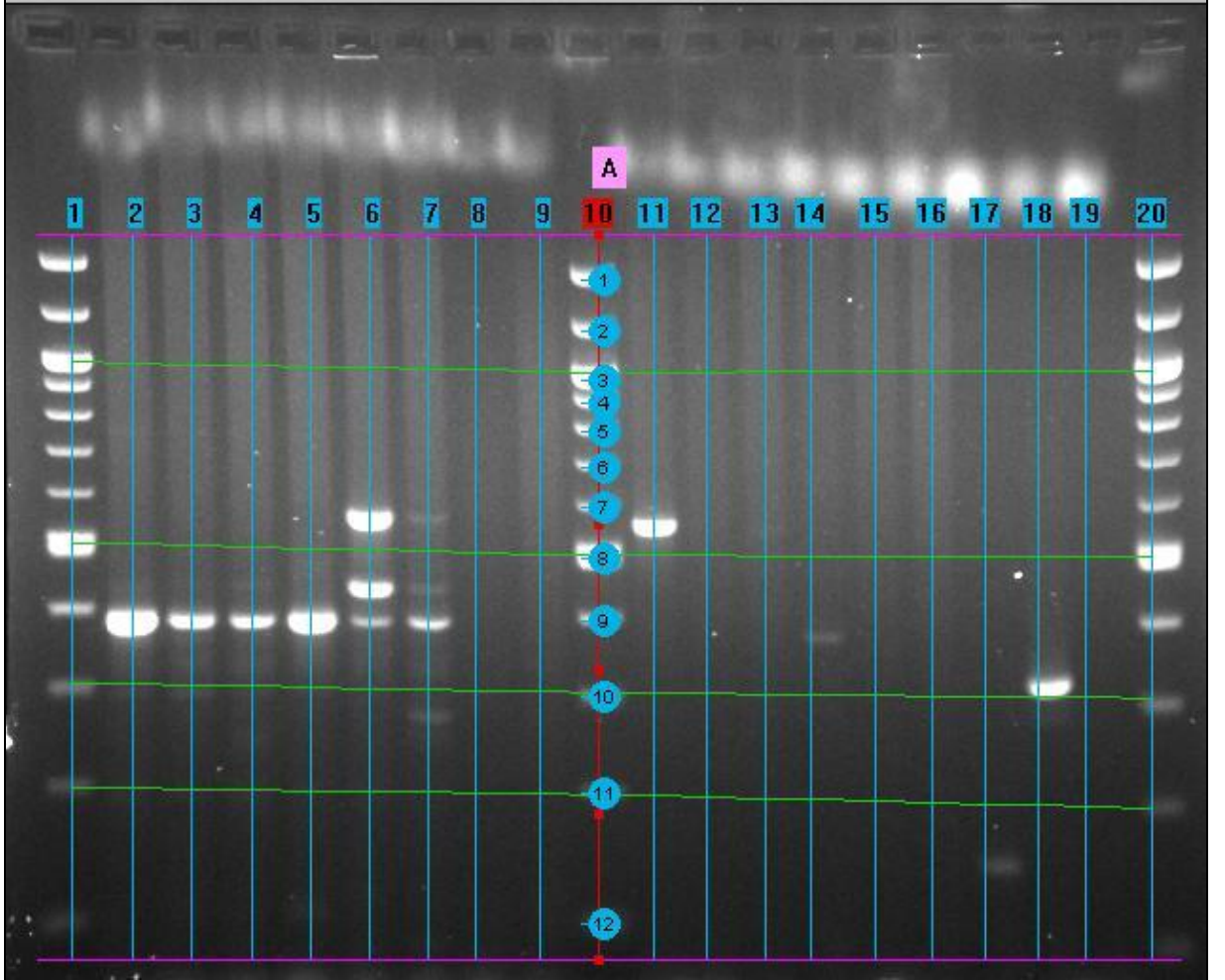
Şekil 9 Lane 1, 4-7, 10, 11, 14; negatif, Lane 2; Adenovirus pozitif (482 bp), Lane 3; Norovirus pozitif (387 bp), Lane 8; Parechovirus pozitif (270 bp), Lane 9, 12; Rotavirus GrupA (569 bp), Lane 17; Negatif kontrol (normal dışkı numunesinden), Lane M; 100 bp DNA Leader



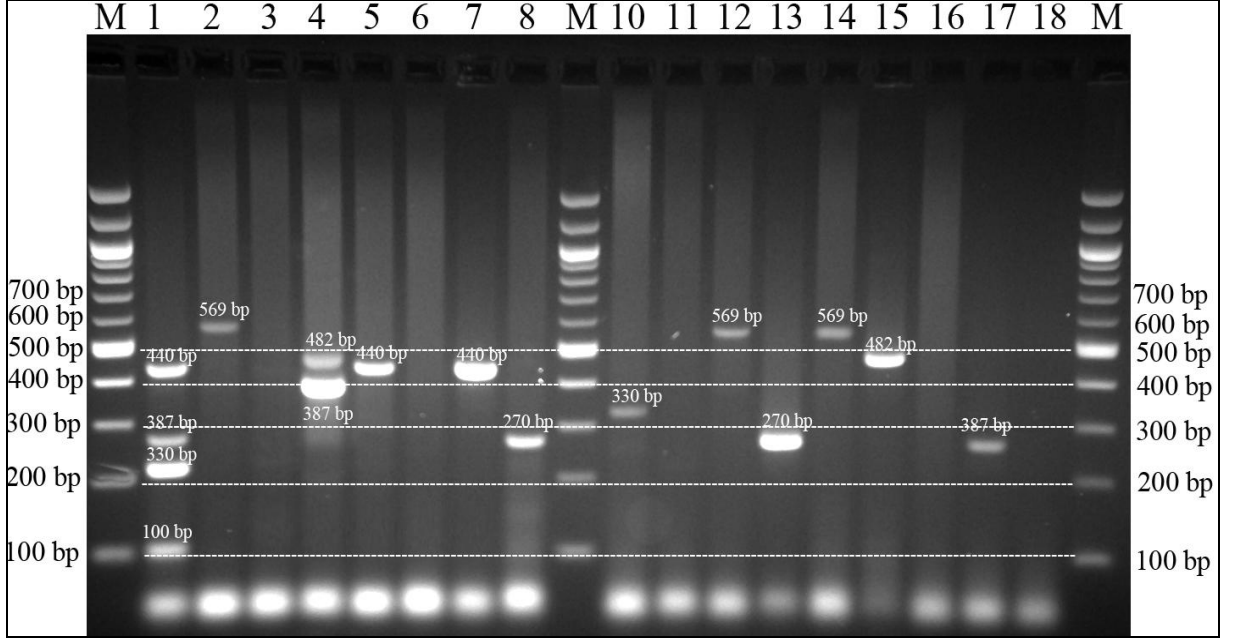
Şekil 10 Lane 1,3; negatif, Lane 2; Enterovirus (440 bp), Norovirus GII (387 bp) miks infeksiyon, Lane 4; Enterovirus (440 bp), Lane 5; Pozitif kontrol (Aichivirus-158 bp), Lane 6; Pozitif kontrol (Parechovirus pozitif-270 bp), Lane 7; Pozitif kontrol (Norovirus pozitif-387 bp), Lane 9; Negatif kontrol (normal dışkı numunesinden), Lane M; 100 bp DNA Leader



Şekil 11 Bant büyüklüklerinin görüntü işleme yazılımı değerlendirilmesi (Kodak Molecular Imaging Software, Germany)



Şekil 12 Bant büyüklüklerinin en doğru şekilde değerlendirilmesi için yapılan jel normalizasyonu

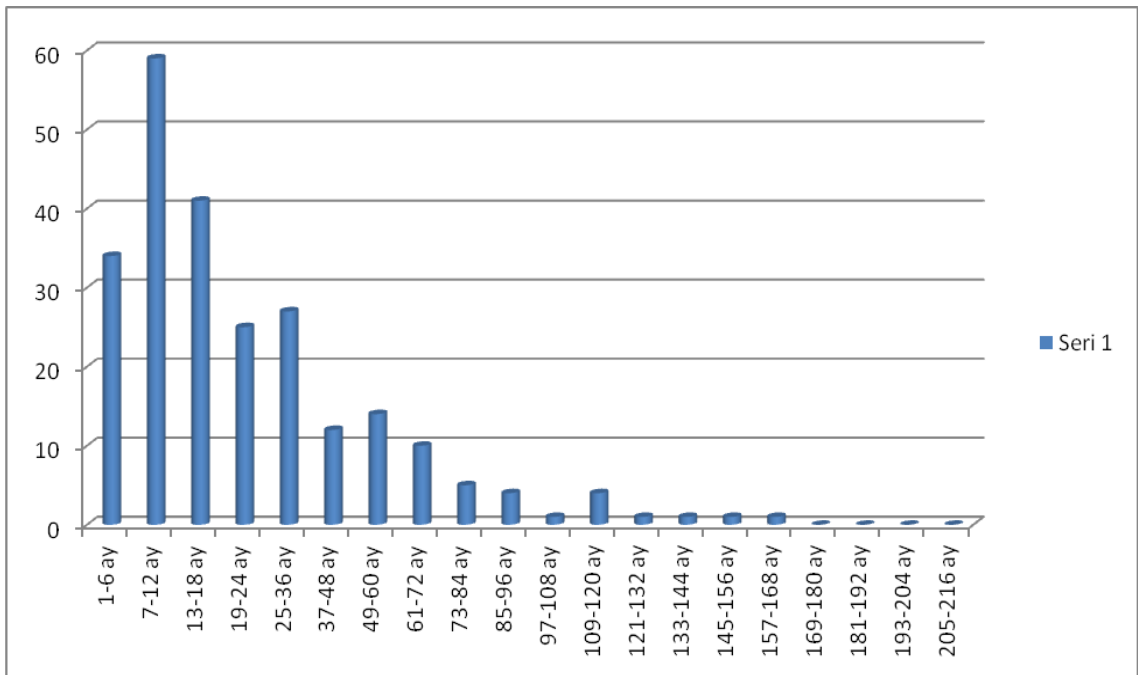


Şekil 13 Lane 1; Sapovavirus (100bp), Norovirus GI (330 bp), Norovirus GII (387 bp), Enterovirus (440 bp) pozitif hasta, Lane 2; Rotavirus Grup A (569 bp), Lane 3,6,11,16; negatif hasta, Lane 4; Adenovirus (482 bp), Norovirus GII (387 bp) pozitif hasta, Lane 5; Enterovirus (440 bp)pozitif hasta, Lane 7; Enterovirus (440 bp) pozitif hasta, Lane 8; Parechovirus (270 bp) hasta, Lane 10; Norovirus GI (330 bp) pozitif hasta, Lane 12,14; Rotavirus Grup A (569 bp) pozitif hasta, Lane 13; Parechovirus (270 bp) pozitif hasta, Lane 15; Adenovirus (482 bp) pozitif hasta, Lane 17; Norovirus GII (387 bp) pozitif kontrol, Lane 18; negatif kontrol (normal dışkı), Lane M; 100 bp DNA Leader.

İstatistikler SPSS 15,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Yaş gruplarına göre yapılan analizlerde Kruskal-Wallis varyans analizi, Post-Hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 240 hastanın yaş ortalaması $26,7 \pm 27$ ay idi. En küçük hastamız 1 aylık en büyük hastamız 161 aylık idi. Hastalardan 24 aylıktan küçük olanların sayısı 159 (%66,25) ve 25 ay ve üzeri olan hasta sayısı 81 (%33,75) idi. İshal nedeni ile en yüksek başvuru 7–12 ay döneminde 59 (%24,6) çocuk ileydi. Çalışmaya alınan hastaların yaşlara göre dağılımı Şekil 14 ve Tablo 7’de verilmiştir.

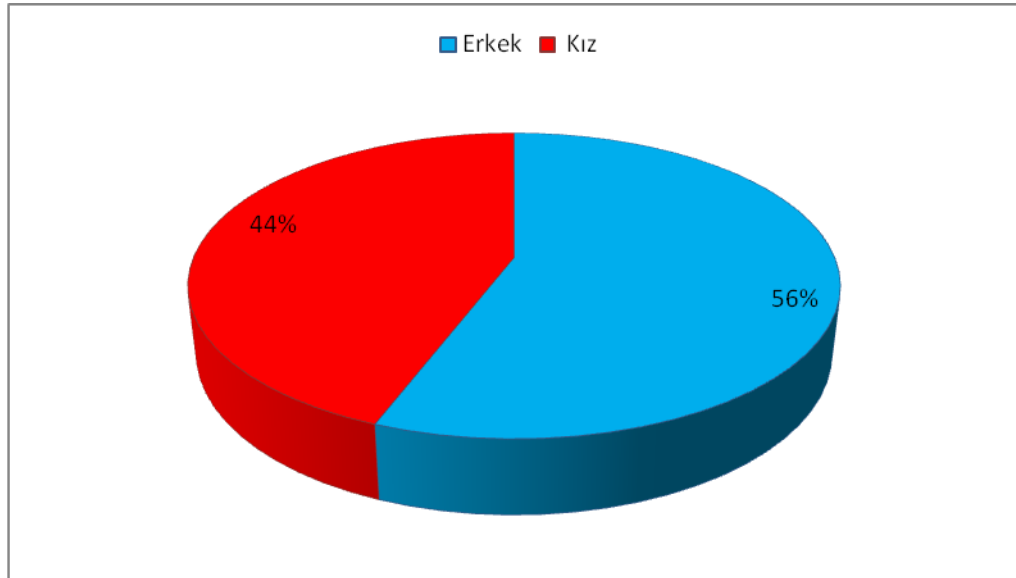


Şekil 14 Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı

Tablo 7 Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Hasta Sayısı	Oran (%)
1 – 6 ay	34	14,2
7 – 12 ay	59	24,6
13 – 18 ay	41	17,1
19 – 24 ay	25	10,4
25 – 36 ay	27	11,3
37 – 48 ay	12	5,0
49 – 60 ay	14	5,8
61 – 72 ay	10	4,2
73 – 84 ay	5	2,1
85 – 96 ay	4	1,7
97 – 108 ay	1	0,4
109 – 120 ay	4	1,7
121 – 132 ay	1	0,4
133 – 144 ay	1	0,4
145 – 156 ay	1	0,4
157 – 168 ay	1	0,4

Çalışmaya alınan toplam 240 hastanın; 106'sı (%44,2) kız, 134'ü (%55,8) ise erkek idi (Şekil 15).



Şekil 15 Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastaların boy ve ağırlıklarına bakılarak persentil değerleri belirlendi. Boy persentil değerleri incelendiğinde hastaların yedisinin (%2,9) 3 persentilden küçük, 230'unun (%95,8) 3–97 persentil arasında ve üçünün (%1,3) 97 persentilen büyük olduğu görüldü, ağırlık persentil değerleri incelendiğinde

hastaların dokuzunun (%3,8) 3 persentilden küçük, 226'sının (%94,1) 3–97 persentil arasında ve beşinin (%2,1) 97 persentilen büyük olduğu görüldü (Tablo 8). Ayrıca, hastaların boy persentil değerleri incelendiğinde 20'sinin (%8,4) 10 persentilden küçük, 208'inin (%86,5) 10–90 persentil arasında ve 12'sinin (%5,1) 90 persentilden büyük olduğu görüldü, ağırlık persentil değerleri incelendiğinde hastaların 33'ünün (%13,8) 10 persentilden küçük, 197'sinin (%82) 10–90 persentil arasında ve 10'unun (%4,2) 90 persentilden büyük olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 8 Boy - Ağırlık Persentil Dağılımı

Persentil	Boy		Ağırlık	
	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
< 3	7	2,9	9	3,8
3 – 97	230	95,8	226	94,1
> 97	3	1,3	5	2,1

Tablo 9 Boy - Ağırlık Persentil Dağılımı

Persentil	Boy		Ağırlık	
	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
< 10	20	8,4	33	13,8
10 – 90	208	86,5	197	82,0
> 90	12	5,1	10	4,2

Olguların 141'i (%58,8) yatırılarak ya da müşahade altında izlendi, 99'u (%41,3) ayaktan tetkik ve tedavi edildi (Tablo 10).

Tablo 10 Yatış Durumu Dağılımı

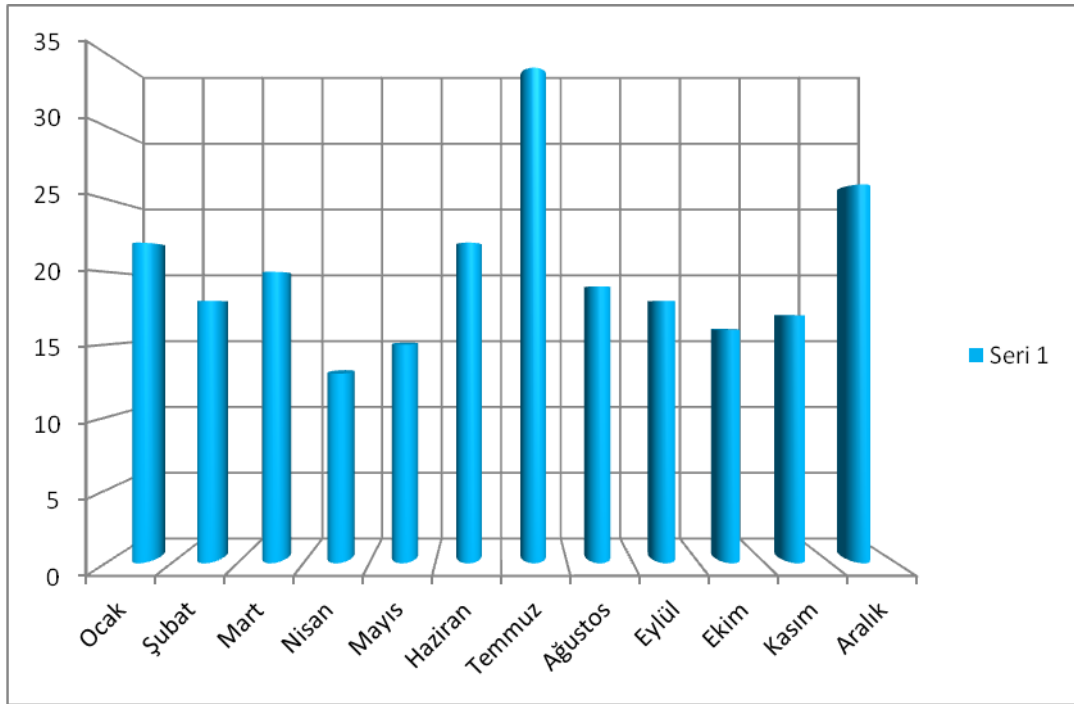
Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	p
Yatan Hasta	141	58,8	0,167
Ayaktan Hasta	99	41,3	
Toplam	240	100,0	

Yatan hastaların 84'ü (%62,7) erkek, 57'si (%53,8) kız olarak tespit edildi (p: 0,164) (Tablo 11).

Tablo 11 Cinsiyet Yatış Durumu Dağılımı

Cinsiyet	Yatan Hasta Sayısı Oran (%)	Ayaktan Hasta Sayısı Oran (%)	Toplam Hasta Sayısı Oran (%)	p
Erkek	84 62,7	50 37,3	134 100,0	0,164
Kız	57 53,8	49 46,2	106 100,0	
Toplam	141 58,8	99 41,3	240 100,0	

Toplamda 12 ay süren çalışmamızda; ishalle başvuru sayısı en fazla 34 hasta (%14,2) ile temmuz ayı, en az 13 hasta (%5,4) ile nisan ayında olmuştur. Çalışmaya alınan hastaların başvuru aylarına göre dağılımı Şekil 16 ve Tablo 12'de verilmiştir (p:0,097).



Şekil 16 Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı

Tablo 12 Hastaların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı

Ay	Hasta Sayısı	Oran (%)
Ocak	22	9,2
Şubat	18	7,5
Mart	20	8,3
Nisan	13	5,4
Mayıs	15	6,3
Haziran	22	9,2
Temmuz	34	14,2
Ağustos	19	7,9
Eylül	18	7,5
Ekim	16	6,7
Kasım	17	7,1
Aralık	26	10,8

Çalışmaya katılan hastalar ishalin sıklık ve süresi açısından değerlendirildi. İshal süresi olgularda bir gün ile 11 gün arasında değişiyordu. Ortalama ishal süresi $3,58 \pm 2,3$ gün olarak hesaplandı. Olguların 48 (%20,0)'inde bir gün, birinde (%0,4) 11 gün süreli ishal görüldü. Olguların %61,3'ünde ishal üç gün veya daha kısa, %33,7'sinde 4-7 gün ve %5'inde 7 günden daha uzun sürmüştür (Tablo 13).

Ortalama dışkılama sayısı $5,29 \pm 2,63$ 'di. En az dışkılama günde bir defa olarak yedi (%2,9) olguda, en fazla dışkılama sayısı günde yirmi defa olarak bir (%0,4) olguda görüldü.

Tablo 13 İshal Süresi Dağılımı

Süre (gün)	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
1	48	20,0
2	48	20,0
3	51	21,3
4	24	10,0
5	20	8,3
6	6	2,5
7	31	12,9
8	4	1,7
9	1	0,4
10	6	2,5
11	1	0,4

Yatan ve ayakta takip edilen hastaların ishal başlama zamanı ve günlük ishal tekrar sayısı kıyaslandığında yatan hastalarda ishal başlama zamanı ayakta takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edilmiştir (p <0,001) (Tablo 14). Yatan hastalarda ortalama ishal süresi 4,15±2,38 gün iken, ayakta takip edilen hastalarda ortalama ishal süresi 2,76±2,03 gün olarak hesaplandı. Benzer şekilde yatan hastalarda günlük dışkılama sayısı anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p: 0,009) (Tablo 15). Yatan hastalarda günlük ortalama ishal sayısı 5,64±2,71, ayakta takip edilen hastaların günlük ortalama ishal sayısı 4,80±2,46 tespit edildi.

Tablo 14 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda İshal Başlama Zamanı

	Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Median Süre	Minimum Süre	Maksimum Süre	p
İshal Başlama Zamanı	Yatan	141	4 gün	1 gün	11 gün	0.001
	Ayaktan	99	2 gün	1 gün	10 gün	
Toplam		240	3 gün	1 gün	11 gün	

Tablo 15 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Günlük Dışkılama Sayısı

	Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Median Sayı	Minimum Sayı	Maksimum Sayı	p
Günlük Dışkılama Sayısı	Yatan	141	5	1	20	0,009
	Ayaktan	99	4	1	12	
Toplam		240	5	1	20	

Ailelerden alınan bilgiler ışığında çalışmaya alınan hastaların dışkıları dış görünüş özellikleri açısından kaydedilmiştir. Olguların birinde (%0,4) sadece kan, 100'ünde (%41,6) sadece mukus ve altısında (%2,5) kan ve mukus birlikteliği ifade edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16 Dışkı Dış Görünüş Özelliklerinin Dağılımı

Dış Görünüş Özelliği	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
Sadece Kan	1	0,4
Sadece Mukus	100	41,6
Kan – Mukus Birlikteliği	6	2,5

Çalışmaya katılan hastaların 195'inde (%81,2) kusma şikâyeti ishale eşlik ediyordu. Kusmalar ortalama 2,91±2,06 gün devam etti. En az kusma süresi

olarak 58 (%24,2) olguda bir gün süreli kusma şikâyeti, en uzun kusma süresi olarak üç (%1,3) olguda on gün süreli kusma şikâyeti olduğu görüldü.

Olgulardaki günlük ortalama kusma sayısı $4,22 \pm 2,33$ idi. En az kusma sayısı günde bir defa olarak olguların onaltısında (%6,7), en fazla kusma sayısı günde on defa olarak olguların dokuzunda (%3,8) görüldü.

Yatan ve ayakta takip edilen hastaların kusma süresi ve günlük kusma sayısı kıyaslandığında yatan hastalarda kusma başlama zamanı ayakta takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edilmiştir (p: 0,023) (Tablo 17). Yatan hastalarda ortalama kusma süresi $3,22 \pm 2,23$, ayakta takip edilen hastalarda ortalama kusma süresi $2,52 \pm 1,78$ 'di. Ancak günlük kusma sayısında yatan ve ayakta tedavi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,877) (Tablo 18). Yatan hastalarda kusma sayısı $4,23 \pm 2,29$, ayakta takip edilen hastalarda ortalama kusma sayısı $4,20 \pm 2,39$ 'di.

Tablo 17 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Kusma Başlama Süresi

	Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Median Süre	Minimum Süre	Maksimum Süre
Kusma Süresi	Yatan	107	3	1	10
	Ayaktan	88	2	1	10
Toplam		195	2	1	10

Tablo 18 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Günlük Kusma Sayısı

	Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Median Sayı	Minimum Sayı	Maksimum Sayı
Kusma Sayısı	Yatan	107	3	1	10
	Ayaktan	88	4	1	10
Toplam		195	3	1	10

Hastaların 127'sinde (%52,9) ateş mevcuttu. Ortalama ölçülen ateş $38,51 \pm 0,70$ °C idi. Ateşi olan hastalarda en yüksek 40 °C, en düşük ise 37 °C ateş görüldü. Ateş açısından yatan ve ayakta hastalar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,852) (Tablo 19).

Tablo 19 Yatırılarak ve Ayaktan İzlenen Hastalarda Ateş

	Yatış Durumu	Hasta Sayısı	Median °C	Minimum °C	Maksimum °C
En Yüksek Ateş	Yatan	71	38,5	37	40
	Ayaktan	56	38,5	37	40
Toplam		127	38,5	37	40

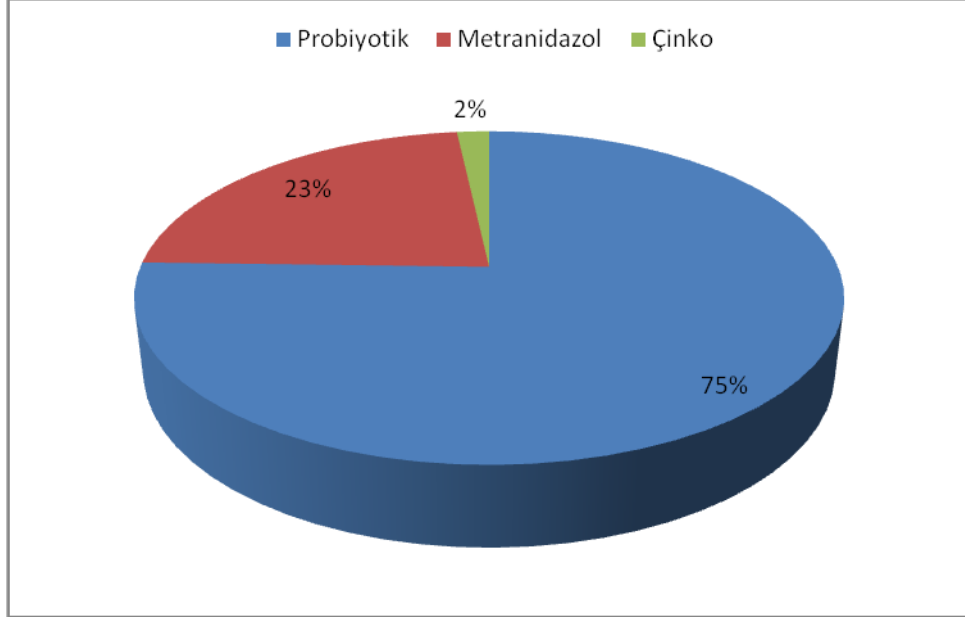
Başvuran hastalardan 101'inde (%42,08) ishal kusma ve ateş birlikteliği mevcuttu.

Akut ishal ve komplikasyonları sebebiyle ölen hasta olmadı.

Hastalar beslenme öyküsü açısından sorgulandı. Sadece anne sütü ile beslenme yaş ortalaması $4,43 \pm 2,69$ ay olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hastalardan yedisi (%2,9) hiç tek başına anne sütü almamış idi, tek başına en uzun süre anne sütü alma 24 ay ile bir kişide (%0,4) rapor edildi. Tamamlayıcı gıda başlama yaşı ortalaması $4,97 \pm 2,75$ ay olarak hesaplandı. Tamamlayıcı gıdaya en erken doğumdan itibaren başlanmış iken en geç 24 aylıkken başlandığı tespit edildi.

Çalışmaya katılan hastalardan 23'ü (%9,6) unlu gıdaya henüz hiç başlamamıştı. Unlu gıda başlama yaşı ortalaması $6,61 \pm 3,80$ ay olarak hesaplandı. Unlu gıdaya en erken başlama zamanının 1. ay, en geç başlama zamanının 30. ay olduğu görüldü. Hazır mama başlama yaşı ortalaması $2,51 \pm 2,85$ ay olarak hesaplandı. Hastalardan 77'si (%32,1) hiç hazır mama kullanmamıştı. Hazır mamaya en erken başlama zamanı 0. ay, en geç başlama zamanının 24. ay olduğu görüldü. Hazır mama kullanan hastalarda en kısa hazır mama kullanma süresinin bir ay olduğu, en uzun hazır mama kullanma süresinin ise 32 ay olduğu görüldü. Ortalama hazır mama kullanma süresi $4,58 \pm 5,41$ ay olarak hesaplandı.

Ailelerden alınan bilgiler doğrultusunda ishal için ilaç kullanan hasta sayısı 57 (%23,75) olarak hesaplandı. İlaç kullanan hastaların 43'ü (%75,4) probiyotik, 13'ü (%22,8) metranidazol ve biri (%1,8) de çinko kullanıyordu (Şekil 17).



Şekil 17 İshal İçin İlaç Kullanım Oranları

Çalışmaya katılan hastalardan ishal öncesinde metranidazol dışında antibiyotik kullanan sayısı 67 (%27,9) ve vitamin kullanan hasta sayısı 53 (%22,8) olarak hesaplandı (Tablo 20).

Tablo 20 İshal Öncesi İlaç Kullanım Dağılımı

İlaç Kullanımı	Kullanan		Kullanmayan	
	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
Antibiyotik Kullanımı	67	27,9	173	72,1
Vitamin Kullanımı	53	22,8	187	77,2

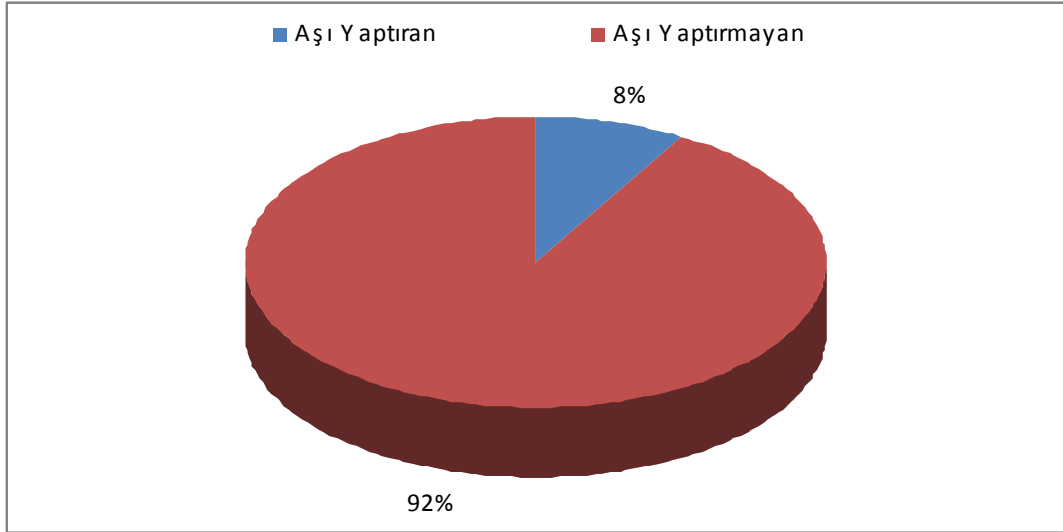
Çalışmaya katılan hastaların hikâyesinde daha önceden de ishal geçirenlerin 149 (%62,08) hasta olduğu görüldü. Bunların 96'sı (%64,42) 1 – 24 aylıktı.

İshale eşlik eden hastalıklar yönünden hastalar sorgulandı. Hastaların 19'unda (%7,91) eşlik eden bir hastalık olduğu görüldü. Çalışmaya katılan olguların üçünde kronik karaciğer hastalığı, ikisinde astım, ikisinde idrar yolu enfeksiyonu, ikisinde epilepsi, birinde bronşit, birinde konjenital kalp hastalığı, birinde hidrosefali, birinde hipotiroidi, birinde inek sütü alerjisi, birinde mikrosefali, birinde nefrolitiazis, birinde reflü, birinde diabetes mellitus ve birinde pnömoni ishale eşlik ediyordu (Tablo 21).

Tablo 21 İshale Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı

Eşlik Eden Hastalık	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	Eşlik Eden Hastalığı Olan Hastalara Oranı (%)
Kronik Karaciğer Hastalığı	3	1,2	15,8
Astım	2	0,8	10,5
İdrar Yolu Enfeksiyonu	2	0,8	10,5
Epilepsi	2	0,8	10,5
Bronşit	1	0,4	5,2
Konjenital Kalp Hastalığı	1	0,4	5,2
Hidrocefali	1	0,4	5,2
Hipotiroidi	1	0,4	5,2
İnek Sütü Alerjisi	1	0,4	5,2
Mikrosefali	1	0,4	5,2
Nefrolitiazis	1	0,4	5,2
Reflü	1	0,4	5,2
Diabetes Mellitus	1	0,4	5,2
Pnomoni	1	0,4	5,2

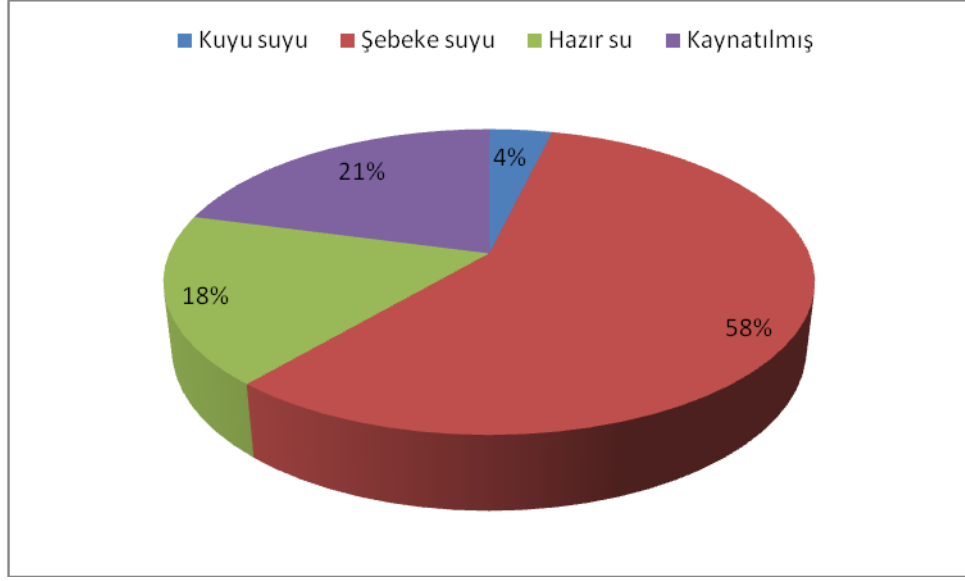
Hastaların 20'sinin (%8,33) Rotavirus aşısı yaptırmış olduğu hikâyesinden öğrenildi (Şekil 18).



Şekil 18 Rotavirus Aşısı Yaptırma Durumu

Ailelerden alınan bilgilere göre evde kullanılan su kaynağı araştırıldı. Hastaların dokuzunun (%3,75) kuyu suyu, 138'inin (%57,5) şebeke suyu,

43'ünün (%17,91) hazır su ve 50'sinin (%20,83) de kaynatılmış su tükettiği görüldü (Şekil 19) (Tablo 22).



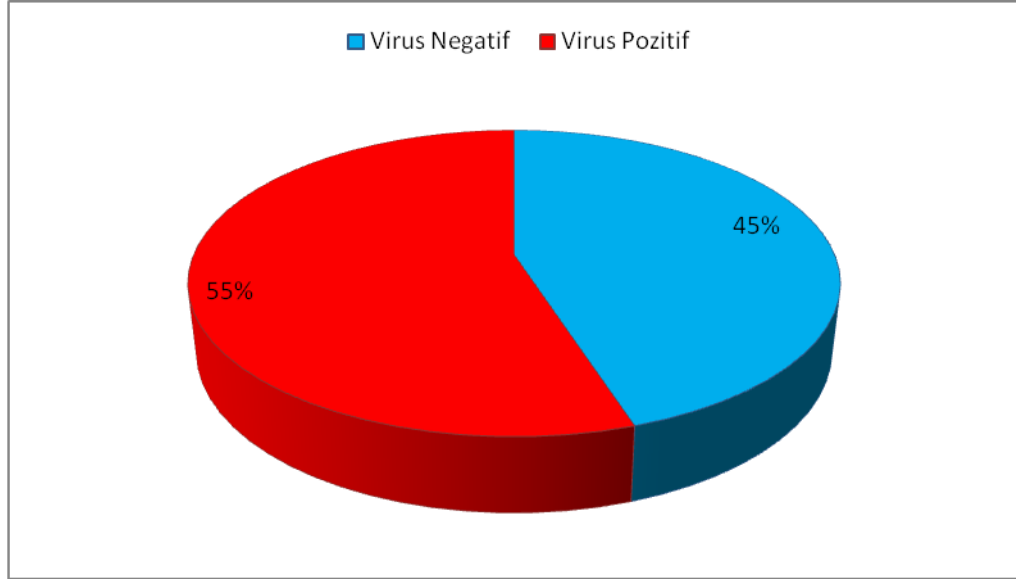
Şekil 19 Evde Kullanılan Su Kaynağı Dağılımı

Tablo 22 Evde Kullanılan Su Kaynağı Dağılımı

Su Kaynağı	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
Kuyu Suyu	9	3,75
Şebeke Suyu	138	57,50
Hazır Su	43	17,91
Kaynatılmış Su	50	20,83

Ailelere hastadaki ishalin kullanılan su ile ilişkisinin olup olmadığı sorulduğunda 36 (%15) aileden ishalin su ile ilişkisinin olduğu yönünde cevap alındı. Ailede başka ishal varlığı sorgulandığında 59 (%24,58) aileden pozitif cevap alındı. İshali su ile ilişkilendiren 19 (%7,91) ailede diğer bireylerde de ishalin var olduğu aileler tarafından ifade edildi.

Numuneler çalışıldığında 131 (%54,58) hastada viral etken tespit edildi, viral etken tespit edilmeyen hasta sayısı 109 (%45,42) idi (Şekil 20). Etken pozitif hastaların 56'sında (%42,75) Norovirus, 44'ünde (%33,59) Rotavirus, 29'unda (%22,14) Enterovirus, 21'inde (%16,03) Parechovirus, 21'inde (%16,03) Adenovirus, beşinde (%3,82) Sapovirus ve birinde (%0,76) de Aichivirus izole edildi. Astrovirus hastaların hiç birinden izole edilmedi (Tablo 23).



Şekil 20 Viral Etken Tespit Edilen ve Edilmeyen Olguların Dağılımı

Tablo 23 Hastaların Viral Etken Oranları

Etken	Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)	Virus Pozitif Hastalara Oranı (%)
Norovirus	56	23,33	42,75
Rotavirus	44	18,33	33,59
Enterovirus	29	12,08	22,14
Parechovirus	21	8,75	16,03
Adenovirus	21	8,75	16,03
Sapovirus	5	2,08	3,82
Aichivirus	1	0,42	0,76
Astrovirus	0	0,00	0,00

Virüs pozitif ve negatif hastalar cinsiyet açısından değerlendirilmiştir. Virüs negatif hastaların 49'u (%45,0) kız, 60'ı (%55,0) erkek, virüs pozitif hastaların 57'si (%43,45) kız, 74'ü (%56,55) erkek olarak kaydedilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,823) (Tablo 24).

Tablo 24 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Etken	Hasta Sayısı	Erkek		Kız		p
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Virus negatif	109	60	55,0	49	45,0	0,823
Virüs pozitif	131	74	56,55	57	43,45	
Toplam	240	134	55,8	106	44,2	

Virüs pozitif ve negatif hastaların yaşlara göre dağılımı Tablo 25'te değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p:0,981). Virüs pozitif hastaların yaş ortalaması 26,89±27,94 ay iken, virüs negatif hastaların yaş ortalaması 26,52±28,03 ay olarak değerlendirildi.

Tablo 25 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Yaş Dağılımı

	Hasta Sayısı	Median Ay	Minimum Ay	Maksimum Ay	p
Virüs negatif	141	16,0	2	161	0,981
Virüs pozitif	99	16,0	1	145	
Toplam	240	16,0	1	161	

Virüs pozitif ve negatif hastalar ishal süresi ve günlük ishal tekrar sayısı açısından değerlendirilmiştir. Virüs pozitif hastalarda minimum ishal 1 gün maximum 11 gün sürmüştür, virüs negatif hastalarda minimum ishal 1 gün maximum 10 gün sürmüştür (p:0,121). Günlük ishal tekrar sayısı virüs pozitif hastalarda minimum 1 kez, maximum 20 kez iken, virüs negatif hastalarda minimum 1 kez, maximum 12 kezdir (p:0,480). İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hastalar ateş yönünden değerlendirilmiş, virüs negatif hastaların 50'sinde (%45,9) ateş yokken, 59'unda (%54,1) ateş tespit edilmiştir. Virüs pozitif hastaların 63'ünde (%48,1) ateş yokken, 68'inde (%51,9) ateş tespit edilmiştir (p:0,732) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Ateş Varlığı

Etken	Hasta Sayısı	Ateş Olan		Ateş Olmayan		p
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Virüs negatif	109	59	54,1	50	45,9	0,732
Virüs pozitif	131	68	51,9	63	48,1	
Toplam	240	127	52,9	113	47,1	

Virüs pozitif ve negatif hastalar dışkıda kan ve mukus varlığı açısından kıyaslanmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Virüs negatif hastaların 3'ünde (%2,8) dışkıda kan pozitif, 106'sında (%97,8) dışkıda kan

negatif, virüs pozitif hastaların 4'ünde (%3,1) dışkıda kan pozitif, 127'sinde (%96,9) dışkıda kan negatif olarak kaydedilmiştir (p:0,890) (Tablo 27). Virüs negatif hastaların 44'ünde (%40,4) dışkıda mukus pozitif, 65'inde (%59,6) dışkıda mukus negatif, virüs pozitif hastaların 62'sinde (%47,3) dışkıda mukus pozitif, 69'unda (%52,7) dışkıda mukus negatif olarak kaydedilmiştir (p:0,280) (Tablo 28).

Tablo 27 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Dışkıda Kan Varlığı

Etken	Hasta Sayısı	Kan pozitif		Kan negatif		p
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Virüs negatif	109	3	2,8	106	97,8	0,890
Virüs pozitif	131	4	3,1	127	96,9	
Toplam	240	7	2,9	233	97,1	

Tablo 28 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Dışkıda Mukus Varlığı

Etken	Hasta Sayısı	Mukus pozitif		Mukus negatif		p
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Virüs negatif	109	44	40,4	65	59,6	0,280
Virüs pozitif	131	62	47,3	69	52,7	
Toplam	240	106	44,2	134	55,8	

Virüs pozitif ve negatif hastalar günlük kusma sayısı açısından değerlendirilmiştir. Virus pozitif hastalarda ortalama günlük kusma sayısı $2,72 \pm 2,01$ iken, negatif hastalarda $3,15 \pm 2,13$ olarak tespit edilmiştir. Virus negatif hastalarda kusma sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ölçülmüştür (p:0,021) (Tablo 29).

Tablo 29 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Günlük Kusma Tekrar Sayısı

	Hasta Sayısı	Median Sayı	Minimum Sayı	Maksimum Sayı	p
Virüs negatif	83	4,00	1	10	0,021
Virüs pozitif	112	3,00	0	1	
Toplam	195	3,00	1	10	

Virüs pozitif ve negatif hastalar anne sütü ile beslenme süresi, tamamlayıcı gıda başlama zamanı, unlu gıda başlama zamanı açısından değerlendirilmiştir. Tek başına anne sütü ile beslenme süresi (p:0,134) , unlu gıda başlama zamanı (p:0,225) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tamamlayıcı gıda başlama zamanı virüs negatif hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olarak değerlendirildi (p:0,048) (Tablo 30). Tamamlayıcı gıdaya minimum 0. ayda başlayan hastalara formüla değil aileler tarafından ek gıda verilmiştir.

Tablo 30 Viral Etken Pozitif ve Negatif Hastalarda Tamamlayıcı Gıda Başlama Zamanı

	Hasta Sayısı	Median Ay	Minimum Ay	Maksimum Ay	p
Virus negatif	109	6,00	0	24	0,048
Virüs pozitif	131	5,00	0	12	
Toplam	195	6,00	0	24	

Virüs pozitif ve negatif hastalar arasında ishal öncesi antibiyotik kullanımı (p:0,650) ve ishal için ilaç kullanımı (p:0,210) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Virüs pozitif ve negatif hastalar anne ve babalar öğrenim durumlarına göre değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 31, Tablo 32).

Tablo 31 Anne Öğrenim Durumu Dağılımı

Öğrenim durumu	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam	p
Okuryazar değil	Hasta Sayısı	26	20	46	0,926
	Oran(%)	(19,8)	(18,3)	(19,2)	
İlkokul	Hasta Sayısı	73	61	134	
	Oran(%)	(55,7)	(56,0)	(55,8)	
Lise	Hasta Sayısı	23	22	45	
	Oran(%)	(17,6)	(20,2)	(18,8)	
Yüksek Öğrenim	Hasta Sayısı	9	6	15	
	Oran(%)	(6,9)	(5,5)	(6,3)	
Toplam Oran(%)		131 (100,0)	109 (100,0)	240 (100,0)	

Tablo 32 Baba Öğrenim Durumu Dağılımı

Öğrenim Durumu	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam	p	
Okuryazar değil	Hasta Sayısı	11	4	15	0,395	
	Oran(%)	(8,4)	(3,7)	(6,3)		
İlkokul	Hasta Sayısı	66	59	125		
	Oran(%)	(50,4)	(54,1)	(52,1)		
Lise	Hasta Sayısı	36	27	63		
	Oran(%)	27,5	(24,8)	(26,3)		
Yüksek Öğrenim	Hasta Sayısı	18	19	37		
	Oran(%)	(13,7)	(17,4)	(15,4)		
Toplam Oran(%)		131 (100,0)	109 (100,09)	240 (100,0)		

Ailelerin sosyo-ekonomik düzey dağılımları sorgulandı (p:0,225). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ailelerin sosyo-ekonomik düzey dağılımı (Tablo 33)'te belirtilmiştir.

Tablo 33 Hastaların Sosyo-Ekonomik Düzey Dağılımı

Sosyo-Ekonomik Düzey Skoru	Virus Pozitif		Virus Negatif		Toplam	p
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)		
Yüksek	40	%30,5	29	%26,6	69	0,225
Orta	41	%31,3	47	%43,1	88	
Düşük	24	%18,3	19	%17,4	43	
Çok Düşük	26	%19,8	14	%12,8	40	
Toplam	131	%100	109	%100	240	

Ailelerin yaşadıkları yerleşim yerleri sorgulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ailelerin yerleşim yeri dağılımı (Tablo 34)'te belirtilmiştir.

Tablo 34 Yaşanılan Yerleşim Yeri Göre Dağılım

Yerleşim Yeri	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam	p
Köy	Hasta Sayısı	32	33	65	0,468
	Oran(%)	(24,4)	(30,3)	(27,1)	
Kasaba Belde	Hasta Sayısı	24	22	46	
	Oran(%)	(18,3)	(20,2)	(19,2)	
Kent	Hasta Sayısı	75	54	129	
	Oran(%)	(57,3)	(49,5)	(53,8)	
Toplam		131	109	240	
Oran(%)		(100,0)	(100,0)	(100,0)	

Ailelerin yaşadıkları evlerin yapıları sorgulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,919). Ailelerin yaşadıkları evlerin yapılarına dağılımı (Tablo 35)'te belirtilmiştir.

Tablo 35 Oturulan Evin Yapısına Göre Dağılımı

Evin Yapısı	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam	p
Ahşap	Hasta Sayısı	4	3	7	0,919
	Oran(%)	(3,1)	(2,8)	(2,9)	
Betonarme	Hasta Sayısı	81	65	146	
	Oran(%)	(61,8)	(59,6)	(60,8)	
Toprak	Hasta Sayısı	46	41	87	
	Oran(%)	(35,1)	(37,6)	(36,3)	
Toplam		131	109	240	
Oran(%)		(100,0)	(100,0)	(100,0)	

Ailelerin yaşadıkları evlerdeki ev hijyen koşulları sorgulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ailelerin yaşadıkları evlerde tuvaletin evin içinde olup olmaması dağılımı (Tablo 36)'da ve tuvaletin kanalizasyona bağlı olup olmaması (Tablo 37)'de belirtilmiştir.

Tablo 36 Tuvaletin Evin İçinde Olup Olmaması Dağılımı

Tuvaletin Yeri	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam	p
Evin İçinde	Hasta Sayısı	128	102	230	0,111
	Oran(%)	(97,7)	(93,6)	(95,8)	
Evin Dışında	Hasta Sayısı	3	7	10	
	Oran(%)	(2,3)	(6,4)	(4,2)	
Toplam		131	109	240	
Oran(%)		(100,0)	(100,0)	100,0)	

Tablo 37 Tuvaletin Kanalizasyona Bağlı Olup Olmaması Dağılımı

Kanalizasyona Bağlı Olma Durumu	Etken Pozitif / Negatif	Etken Pozitif	Etken Negatif	Toplam
Bağlı	Hasta Sayısı	129	108	237
	Oran(%)	(98,5)	(99,1)	(98,8)
Bağlı Değil	Hasta Sayısı	2	1	3
	Oran(%)	(1,5)	(0,9)	(1,3)
Toplam		131	109	240
Oran(%)		(100,0)	(100,0)	(100,0)

Viral etkenlerin ve birlikteliklerinin dağılımı incelendi. Olguların 30'unda (%12,5) sadece Norovirus, 27'sinde (%11,3) sadece Rotavirus, 13'ünde (%5,4) sadece Adenovirus, 13'ünde (%5,4) sadece Enterovirus, dokuzunda (%3,8) sadece Parechovirus ve birinde (%0,4) sadece Sapovirus tespit edildi. Norovirus-Enterovirus birlikteliği tespit edilen sekiz (%3,3) hasta, Norovirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen altı (%2,5) hasta, Rotavirus-Norovirus birlikteliği tespit edilen beş (%2,0) hasta, Adenovirus-Norovirus birlikteliği tespit edilen üç (%1,3) hasta, Rotavirus-Adenovirus birlikteliği tespit edilen iki (%0,8) hasta, Rotavirus-Enterovirus birlikteliği tespit edilen iki (%0,8) hasta, Rotavirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen iki (%0,8) hasta, Adenovirus-Enterovirus birlikteliği tespit edilen iki (%0,8) hasta, Adenovirus-Sapovirus birlikteliği tespit

edilen iki (%0,8) hasta, Enterovirus-Sapovirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta, Enterovirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta, Rotavirus-Norovirus-Aichivirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta, Rotavirus-Sapovirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta, Rotavirus-Adenovirus-Sapovirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta, Rotavirus-Norovirus-Sapovirus-Parechovirus birlikteliği tespit edilen bir (%0,4) hasta mevcuttu. Viral etkenlerin ve birlikteliklerinin dağılımı (Tablo 38)'de görülebilir.

Tablo 38 Viral Etkenlerin ve Birlikteliklerinin Dağılımı

Etken	Etken Pozitif Hasta Sayısı	Tüm Hastalara Oranı (%)
Sadece Norovirus	30	12,5
Sadece Rotavirus	27	11,3
Sadece Adenovirus	13	5,4
Sadece Enterovirus	13	5,4
Sadece Parechovirus	9	3,8
Norovirus – Enterovirus Birlikteliği	8	3,3
Norovirus – Parechovirus Birlikteliği	6	2,5
Rotavirus – Norovirus Birlikteliği	5	2,0
Adenovirus – Norovirus Birlikteliği	3	1,3
Rotavirus – Adenovirus Birlikteliği	2	0,8
Rotavirus – Enterovirus Birlikteliği	2	0,8
Rotavirus – Parechovirus Birlikteliği	2	0,8
Adenovirus – Enterovirus Birlikteliği	2	0,8
Adenovirus – Sapovirus Birlikteliği	2	0,8
Sadece Sapovirus	1	0,4
Enterovirus – Sapovirus Birlikteliği	1	0,4
Enterovirus – Parechovirus Birlikteliği	1	0,4
Rotavirus – Norovirus – Aichivirus Birlikteliği	1	0,4
Rotavirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1	0,4
Rotavirus – Adenovirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1	0,4
Rotavirus – Norovirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1	0,4

Hastaların yaşlara göre dağılımında rotavirus, adenovirus, norovirus, parechovirus en sık 7-24 ay arasında, enterovirus 7-24 ay ve 24 ay üstü eşit oranda, sapovirus 0-6 ay ile 7-24 ay arası eşit oranda görülmüştür. Hastalarda viral etkenlerin yaşlara göre dağılımı (Tablo 39)'da verilmiştir.

Tablo 39 Viral Etkenlerin Yaşlara Göre Dağılımı

Etken	0 – 6 ay		7 – 24 ay		24 ay üstü		p
	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Norovirus	9	16,1	26	46,4	21	37,5	0,625
Rotavirus	7	15,9	26	59,1	11	25,0	0,397
Enterovirus	3	10,3	13	44,8	13	44,8	0,392
Parechovirus	4	19,0	13	61,9	4	19,0	0,319
Adenovirus	1	4,8	11	52,4	9	42,9	0,367
Sapovirus	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0,348
Aichivirus	0	0,00	0	0,00	1	100	0,373
Astrovirus	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,0

Viral etkenlerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirilmiştir. Norovirus tespit edilen toplamda 56 hastanın 30'u erkek (%53,57), 26'sı kız (%46,43) idi (p:0,195). Rotavirus tespit edilen toplamda 44 hastanın 24'ü erkek (%54,5), 20'si kız (%45,5) idi (p:0,180). Enterovirus tespit edilen 29 hastanın, 16'sı erkek (%55,17), 13'ü kız (%44,83) idi (p:0,382). Adenovirus tespit edilen toplam hasta sayısı 21 iken, bunların 12'si erkek (%57,14), dokuzu kız (%42,86) idi (p:0,618). Parechovirus tespit edilen 21 hastanın, 10'u erkek (%47,62), 11'i kız hasta (%52,38) idi (p:0,514). Sapovirus tespit edilen beş hastanın, biri erkek (%20,0), dördü kız (%80,0) idi (p:0,613). Aichivirus tespit edilen bir tane hasta vardı, o hasta da erkek hasta (%100,0) idi. Astrovirus tespit edilmedi. Viral etkenler arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 40).

Tablo 40 Viral Etkenlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

Etken	Hasta Sayısı	Erkek		Kız		p
		Sayı	Oran (%)	Sayı	Oran (%)	
Norovirus	56	30	53,57	26	46,43	0,195
Rotavirus	44	24	54,55	20	45,45	0,180
Enterovirus	29	16	55,17	13	44,83	0,382
Adenovirus	21	12	57,14	9	42,86	0,618
Parechovirus	21	10	47,62	11	52,38	0,514
Sapovirus	5	1	20,00	4	80,00	0,613
Aichivirus	1	1	100,00	0	0,00	-
Astrovirus	0	0	0,00	0	0,00	0

Viral etken pozitif olgular 2 yaş altı ve 2 yaş üstü olarak değerlendirildi. Viruslerin kendi içinde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Viral etken tespit edilen hastaların yatarak ve ayaktan tedavi alma oranları değerlendirilmiştir (Tablo 41). Tek virus tespit edilen hastalarda en fazla yatış oranı dokuz (%69,2) hasta ile Enterovirus, en dūřuk yatış oranı altı (%46,2) hasta ile Adenovirus'tur. Sapovirus izole olarak bir hastada görülmüş ve yatarak takip edilmiştir. Birden fazla etken ile enfekte olan hastaların hepsi yatarak takip edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 42).

Tablo 41 Viral Etkenlere Göre Yatış Durumu Dağılımı

Etken	Yatan Hasta Sayısı Oran (%)	Ayaktan Hasta Sayısı Oran (%)	Toplam Hasta Sayısı Oran (%)
Etken Negatif	53 48,6	56 51,4	109 100,0
Sadece Norovirus	17 56,7	13 43,3	30 100,0
Sadece Rotavirus	13 48,1	14 51,9	27 100,0
Sadece Adenovirus	6 46,2	7 53,8	13 100,0
Sadece Enterovirus	9 69,2	4 30,8	13 100,0
Sadece Parechovirus	5 55,6	4 44,4	9 100,0
Norovirus – Enterovirus Birlikteliği	8 100,0	0 0,0	8 100,0
Norovirus – Parechovirus Birlikteliği	6 100,0	0 0,0	6 100,0
Rotavirus – Norovirus Birlikteliği	5 100,0	0 0,0	5 100,0
Adenovirus – Norovirus Birlikteliği	3 100,0	0 0,0	3 100,0
Rotavirus – Adenovirus Birlikteliği	2 100,0	0 0,0	2 100,0
Rotavirus – Enterovirus Birlikteliği	2 100,0	0 0,0	2 100,0
Rotavirus – Parechovirus Birlikteliği	2 100,0	0 0,0	2 100,0
Adenovirus – Enterovirus Birlikteliği	2 100,0	0 0,0	2 100,0
Adenovirus – Sapovirus Birlikteliği	2 100,0	0 0,0	2 100,0
Sadece Sapovirus	0 0,0	1 100,0	1 100,0
Enterovirus – Sapovirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Enterovirus – Parechovirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Rotavirus – Norovirus – Aichivirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Rotavirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Rotavirus – Adenovirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Rotavirus – Norovirus – Sapovirus – Parechovirus Birlikteliği	1 100,0	0 0,0	1 100,0
Toplam	141 58,8	99 41,3	240 100,0

Tablo 42 Tek Viral Etken – Birden Fazla Viral Etken ile Enfekte Hasta Yatış Durumu Dağılımı

Etken	Yatan Hasta Sayısı Oran (%)	Ayaktan Hasta Sayısı Oran (%)	Toplam Hasta Sayısı Oran (%)	p
Tek Viral Etken	50 53,8	43 46,2	93 100,0	<0,001
Birden Fazla Viral Etken	38 100,0	0 0,0	38 100,0	
Toplam	88 67,2	43 32,8	131 100,0	

Rotavirus enfeksiyon oranı en yüksek aralık-ocak ayında ve kış mevsiminde, norovirus en yüksek temmuz-haziran ayında ve yaz mevsiminde, enterovirus en yüksek temmuz ayında, sapovirus en yüksek eylül ekim ayında sonbaharda tespit edilmiştir. Parechovirus temmuz ve aralık ayları arasında tespit edilmişken diğer aylarda görülmemiştir. Aichivirus temmuz ayında bir hastada görülmüştür. Adenovirus enfeksiyonlarında mevsimsel dağılım farkı görülmemiştir.

Hastalarda viral etkenlerin başvuru aylarına göre dağılımı Tablo 43'te verilmiştir. Oranlar o aydaki etken pozitif hasta sayısına oranı olarak verilmiştir.

Tablo 43 Viral Etkenlerin Başvuru Aylarına Göre Dağılımı

	Etken	Rota virus	Adeno virus	Noro virus	Entero virus	Sapo virus	Parecho virus	Aichi virus	Astro virus
Ay									
Ocak	Hasta Sayısı	8	3	6	1	0	0	0	0
	Oran(%)	18,18	14,29	10,71	3,45	0,00	0,00	0,00	0
Şubat	Hasta Sayısı	4	1	2	1	0	0	0	0
	Oran(%)	9,09	4,76	3,57	3,45	0,00	0,00	0,00	0
Mart	Hasta Sayısı	2	2	4	1	0	0	0	0
	Oran(%)	4,55	9,52	7,14	3,45	0,00	0,00	0,00	0
Nisan	Hasta Sayısı	2	0	6	2	0	0	0	0
	Oran(%)	4,55	0,00	10,71	6,90	0,00	0,00	0,00	0
Mayıs	Hasta Sayısı	3	3	5	2	0	0	0	0
	Oran(%)	6,82	14,29	8,93	6,90	0,00	0,00	0,00	0
Haziran	Hasta Sayısı	4	2	6	3	0	0	0	0
	Oran(%)	9,09	9,52	10,71	10,34	0,00	0,00	0,00	0
Temmuz	Hasta Sayısı	5	3	10	7	0	2	1	0
	Oran(%)	11,36	14,29	17,86	24,14	0,00	9,52	100,00	0
Ağustos	Hasta Sayısı	3	1	4	1	1	0	0	0
	Oran(%)	6,82	4,76	7,14	3,45	20,00	0,00	0,00	0
Eylül	Hasta Sayısı	4	0	5	3	1	6	0	0
	Oran(%)	9,09	0,00	8,93	10,34	20,00	28,57	0,00	0
Ekim	Hasta Sayısı	2	1	2	2	2	4	0	0
	Oran(%)	4,55	4,76	3,57	6,90	40,00	19,05	0,00	0
Kasım	Hasta Sayısı	1	2	1	3	0	4	0	0
	Oran(%)	2,27	9,52	1,79	10,34	0,00	19,05	0,00	0
Aralık	Hasta Sayısı	6	3	5	3	1	5	0	0
	Oran(%)	13,64	14,29	8,93	10,34	20,00	23,81	0,00	0
p		0,616	0,787	0,275	0,794	0,215	0,0	0,868	0
Toplam		44	21	56	29	5	21	1	0

Viral etken tespit edilen hastalar dışkılama sayısı açısından değerlendirildi. Rotavirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı bir, maksimum dışkılama sayısı 20 ve median dışkılama sayısı beş olarak tespit edildi. Adenovirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı iki, maksimum dışkılama sayısı 15 ve median dışkılama sayısı beş olarak tespit edildi. Norovirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı bir,

maksimum dışkılama sayısı 10 ve median dışkılama sayısı beş olarak tespit edildi. Enterovirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı bir, maksimum dışkılama sayısı 15 ve median dışkılama sayısı dört olarak tespit edildi. Sapovirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı bir, maksimum dışkılama sayısı sekiz ve median dışkılama sayısı beş olarak tespit edildi. Parechovirus tespit edilen hastalarda minimum dışkılama sayısı üç, maksimum dışkılama sayısı on ve median dışkılama sayısı beş olarak tespit edildi (p:0,096). Viral etken tespit edilen hastalar dışkılama sayısı açısından değerlendirildiğinde (Tablo 44)'te verilen değerlere ulaşılmıştır.

Tablo 44 Etken Pozitif Hastalarda Dışkılama Sayıları

	Median Dışkılama Sayısı	Minimum Dışkılama Sayısı	Maksimum Dışkılama Sayısı	p
Rotavirus	5	1	20	0,096
Adenovirus	5	2	15	
Norovirus	5	1	10	
Enterovirus	4	1	15	
Sapovirus	5	1	8	
Parechovirus	5	3	10	

Virus pozitif tespit edilen hastalarda minimum kusma sayısı bir, maksimum kusma sayısı 10 ve median kusma sayısı üç olarak tespit edildi. Virus pozitif hastalar arasında kusma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,154).

Norovirus pozitif olgularda 2 yaş üstünde ishal süresi 2 yaş altı olgulara göre daha uzun görüldü (p:0,013) (Tablo 45). Diğer virus pozitifliklerinde 2 yaş üstü ve 2 yaş altı olgularda ishal süresi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 45 Norovirus pozitif hastalarda 2 yaş üstü ve altı ishal süresi

	Norovirus Pozitif Hasta sayısı	Median İshal Süresi	Minimum İshal Süresi	Maksimum İshal Süresi	p
2 Yaş Altı	33	4	1	8	0,013
2 Yaş Üstü	11	3	1	5	
Toplam	44	3	1	8	

Hastalara yapılan anketlerde ishalde kan ve mukus varlığı sorgulandı. İstatistikler oluşturulurken viral etken birliktelikleri ve bir hastada görülen sadece Sapovirus enfeksiyonu göz önünde bulundurulmamıştır. Adenovirus ve Parechovirus tespit edilen hastalarda anketlere göre ishalde kan görülmedi. Rotavirus tespit edilen bir (%3,7) hastada, Norovirus tespit edilen iki (%6,7) hastada, Enterovirus tespit edilen bir (%7,7) hastada anketlerde ishalde kan olduğu bildirildi (p:0,626). Mukus varlığına bakıldığında, Rotavirus tespit edilen 15 (%55,6) hastada, Adenovirus tespit edilen yedi (%53,8) hastada, Norovirus tespit edilen 12 (%40) hastada, Enterovirus tespit edilen sekiz (%61,5) hastada, Parechovirus tespit edilen beş (%55,6) hastada anketlerde ishalde mukus olduğu bildirildi (p:0,668) (Tablo 46).

Tablo 46 Etken Pozitif Hastalarda Kan ve Mukus Varlığı

Etken	Kan Varlığı		Toplam	P	Mukus Varlığı		Toplam	p
	Pozitif Sayı Oran (%)	Negatif Sayı Oran (%)			Pozitif Sayı Oran (%)	Negatif Sayı Oran (%)		
Rotavirus	1 %3,7	26 %96,3	27 %100	0,626	15 %55,6	12 %44,4	27 %100	0,668
Adenovirus	0 %0	13 %100	13 %100		7 %53,8	6 %46,2	13 %100	
Norovirus	2 %6,7	28 %93,3	30 %100		12 %40	18 %60	30 %100	
Enterovirus	1 %7,7	12 %92,3	13 %100		8 %61,5	5 %38,5	13 %100	
Parechovirus	0 %0	9 %100	9 %100		5 %55,6	4 %44,4	9 %100	

Rotavirus pozitif hastalarda 2 yaş altı mukus görülme oranı 2 yaş üstüne göre daha yüksek bulundu (p:0,045). Parechovirus pozitif hastalarda 2 yaş üstü hastalarda ishalde mukus görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,035) (Tablo 47).

Tablo 47 Rotavirus ve Parechovirus Pozitif 2 Yaş Altı ve Üstü Hastalarda Mukus Oranı

Etken	2 yaş altı		Toplam	2 yaş üstü		Toplam	p
	Mukus olan Sayı Oran (%)	Mukus olmayan Sayı Oran (%)		Mukus olan Sayı Oran (%)	Mukus olmayan Sayı Oran (%)		
Rotavirus	17	16	33	2	9	27	0,045
	%51,5	%48,5	%100	%18,2	%81,8	%100	
Parechovirus	6	11	17	4	0	4	0,035
	%35,3	%64,7	%100	%100		%100	

Hastalara yapılan anketlerde ishal öncesi antibiyotik kullanımı sorgulandı. Rotavirus tespit edilen olguların dördünde (%14,8), Adenovirus tespit edilenlerin dördünde (%30,8), Norovirus tespit edilenlerin 10'unda (%33,3), Enterovirus tespit edilenlerin üçünde (%23,1), Parechovirus tespit edilenlerin üçünde (%33,3) ishal öncesi antibiyotik kullanımı olduğu bildirildi (p:0,522) (Tablo 48). Hastalar arasında ishal öncesi antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 48 Etken Pozitif Hastalarda İshal Öncesi Antibiyotik Kullanımı

Etken	Antibiyotik Kullanımı		Toplam	p
	Pozitif Sayı Oran (%)	Negatif Sayı Oran (%)		
Rotavirus	4	23	27	0,522
	%14,8	%85,2	%100	
Adenovirus	4	9	13	
	%30,8	%69,2	%100	
Norovirus	10	20	30	
	%33,3	%66,7	%100	
Enterovirus	3	10	13	
	%23,1	%76,9	%100	
Parechovirus	3	6	9	
	%33,3	%66,7	%100	

Hastalara yapılan anketlerde ishal için ilaç kullanımı sorgulandı. Rotavirus tespit edilenlerin sekizinde (%29,6), Adenovirus tespit edilenlerin ikisinde (%15,4), Norovirus tespit edilenlerin beşinde (%16,7), Enterovirus tespit

edilenlerin üçünde (%23,1), Parechovirus tespit edilenlerin birinde (%11,2) anketlerde ishal için ilaç kullanımı olduğu bildirildi (p:0,667) (Tablo 49).

Tablo 49 Etken Pozitif Hastalarda İshal İçin İlaç Kullanımı

Etken	İshal İçin İlaç Kullanımı		Toplam	p
	Pozitif Sayı Oran (%)	Negatif Sayı Oran (%)		
Rotavirus	8 %29,6	19 %70,4	27 %100	0,667
Adenovirus	2 %15,4	11 %84,6	13 %100	
Norovirus	5 %16,7	25 %83,3	30 %100	
Enterovirus	3 %23,1	10 %76,9	13 %100	
Parechovirus	1 %11,1	8 %88,9	9 %100	

Rotavirus aşısı yaptırdığı öğrenilen iki hastada rotavirus tespit edildi. Tüm hastalarda rotavirus aşısı yaptırma oranı 20 hasta ile %8,33 olarak hesaplandı.

Viral etken tespit edilen hastalar tek başına anne sütü alma süreleri açısından değerlendirildi. Rotavirus tespit edilen hastalarda tek başına anne sütü alma süreleri bir ay, maksimum tek başına anne sütü alma süreleri 14 ay ve median tek başına anne sütü alma süreleri dört ay olarak tespit edildi.

Adenovirus tespit edilen hastalarda tek başına anne sütü alma süreleri minimum sıfır ay (tek başına hiç anne sütü almayan hasta), maksimum dokuz ay ve median dört ay olarak tespit edildi.

Norovirus tespit edilen hastalarda tek başına anne sütü alma süreleri minimum sıfır ay (tek başına hiç anne sütü almayan hasta), maksimum 12 ay ve median dört ay olarak tespit edildi.

Enterovirus tespit edilen hastalarda tek başına anne sütü alma süreleri minimum iki ay, maksimum 10 ay ve median dört ay olarak tespit edildi.

Parechovirus tespit edilen hastalarda tek başına anne sütü alma süreleri minimum bir ay, maksimum beş ay ve median iki ay olarak tespit edildi (p:0,191). Etkenler arasında tek başına anne sütü alma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 50).

Tablo 50 Virus Pozitif Hastalarda Tek başına Anne Sütü Kullanım Süreleri

	Median Tek başına Anne Sütü Kullanım Süreleri	Minimum Tek başına Anne Sütü Kullanım Süreleri	Maksimum Tek başına Anne Sütü Kullanım Süreleri	p
Rotavirus	4 ay	1 ay	14 ay	0,191
Adenovirus	4 ay	0 ay	9 ay	
Norovirus	4 ay	0 ay	12 ay	
Enterovirus	4 ay	2 ay	10 ay	
Parechovirus	2 ay	1 ay	5 ay	

Virus pozitif hastalarda ek gıda, unlu gıda, mama başlama zamanları ve mama kullanma süreleri değerlendirildi (Tablo 51, Tablo 52, Tablo 53, Tablo 54). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Virus pozitif hastalarda ek gıda başlama yaş ortalaması $4,65 \pm 2,42$ ay iken virus negatiflerde yaş ortalaması $5,35 \pm 3,08$ ay tespit edildi.

Tablo 51 Virus Pozitif Hastalarda Ek Gıda Başlama Zamanları

	Median Ek Gıda Başlama Zamanı	Minimum Ek Gıda Başlama Zamanı	Maksimum Ek Gıda Başlama Zamanı	p
Rotavirus	6 ay	0 ay	8 ay	0,547
Adenovirus	5 ay	0 ay	9 ay	
Norovirus	6 ay	0 ay	12 ay	
Enterovirus	4 ay	0 ay	10 ay	
Parechovirus	4 ay	1 ay	6 ay	
Tüm Etken Pozitif Hastalar	5 ay	0 ay	12 ay	

Virus pozitif hastalarda unlu gıda başlama yaş ortalaması $6,21 \pm 3,16$ ay iken, virus negatiflerde yaş ortalaması $7,09 \pm 4,43$ ay tespit edildi.

Virus pozitif hastalarda hazır mama başlama yaş ortalaması $2,39 \pm 2,47$ ay iken, virus negatiflerde yaş ortalaması $2,65 \pm 2,26$ ay tespit edildi.

Tablo 52 Virus Pozitif Hastalarda Unlu Gıda Başlama Zamanları

	Median Unlu Gıda Başlama Zamanı	Minimum Unlu Gıda Başlama Zamanı	Maksimum Unlu Gıda Başlama Zamanı	p
Rotavirus	6	0	12	0,929
Adenovirus	6	2	9	
Norovirus	6,5	0	12	
Enterovirus	7	0	10	
Parechovirus	6	3	8	
Tüm Etken Pozitif Hastalar	6	0	12	

Tablo 53 Virus Pozitif Hastalarda Hazır mama Başlama Zamanları

	Median Hazır mama Başlama zamanı	Minimum Hazır mama Başlama zamanı	Maksimum Hazır mama Başlama zamanı	p
Rotavirus	3	0	8	0,523
Adenovirus	1	0	12	
Norovirus	1	0	9	
Enterovirus	3	0	6	
Parechovirus	1	0	6	
Tüm Etken Pozitif Hastalar	2	0	12	

Tablo 54 Virus Pozitif Hastalarda Hazır Mama Kullanma Süreleri

	Median Hazır mama Kullanma Süreleri	Minimum Hazır mama Kullanma Süreleri	Maksimum Hazır mama Kullanma Süreleri	p
Rotavirus	4	0	21	0,242
Adenovirus	4	2	17	
Norovirus	1,5	0	23	
Enterovirus	5	0	7	
Parechovirus	6	3	17	
Tüm Etken Pozitif Hastalar	4	0	23	

Virus pozitif hastalarda ateş dereceleri değerlendirildi. En yüksek median ateş rotaviruste 39 °C olarak ölçülürken iken en düşük median ateş enterovirus ve parecho virusta 37,8 °C ve 37,9 °C olarak tespit edildi (Tablo 55).

Tablo 55 Virus Pozitif Hastalarda Ateş

	Median Ateş	Minimum Ateş	Maksimum Ateş
Rotavirus	39,00 °C	37 °C	40 °C
Adenovirus	38,85 °C	37 °C	40 °C
Norovirus	38,40 °C	38 °C	39 °C
Enterovirus	37,80 °C	38 °C	40 °C
Parechovirus	37,90 °C	37 °C	39 °C
Tüm Etken Pozitif Hastalar	38,50 °C	37 °C	40 °C

5. TARTIŞMA

Akut gastroenterit, gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Özellikle viral gastroenteritlerin, dünyadaki çocuk ölümlerinin büyük bir kısmından sorumlu tutulduğu göz önüne alınacak olursa, durumun ciddiyetini kavramak zor olmayacaktır (17, 79). Yurtiçi ve yurtdışında yapılan birçok çalışma, viral etkenlerin oluşturduğu ishallerin, çocukluk çağı akut enfeksiyöz ishalleri arasında önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle, ishal etkenlerinin birçoğunun tespit edilebilmesi, endikasyon dışı ilaç kullanımını engelleyecektir (80).

Çalışmamızda Malatya'da çocuk ishallerinin etkenlerini belirlemek amaçlanmıştır.

Akut gastroenteritler genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülürler ve 2 yaşın altındaki çocuklarda 5 kat daha fazla morbidite ve mortalite ile seyrederek (81). Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $26,7 \pm 2$ ay idi. Hastaların %66,2'si iki yaş altı hastaydı ve bunların %37'si 7–12 aylık çocuklardan oluşmakta idi. Çalışmamızda ishal ve komplikasyonları nedeniyle ölen çocuk olmadı.

Çalışmamızda 240 hastanın 106'sı (%44,2) kız, 134'ü (%56,8) ise erkekti. Literatür ile de uyumlu olarak olgularda cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (82).

Literatürle uyumlu olarak ishal nedeniyle başvuran hastaların 58,8'i yatarak, %41,3'ü ayaktan tedavi almıştır (22). Bu yüksek yatış oranı

merkezimizin 3. basamak bir sağlık kuruluğu olması ve daha sorunlu hastaların başvurmasından dolaydır.

Akut ishaller hastaneye başvuran çocuk hastalardan oluşan çalışmamızda, gastroenterit etkeni virüslerin toplam oranı %54,58 olarak tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, şanlıurfa ilinde Haziran 1999-Mayıs 2000 tarihlerinde Ulukanlıgil ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 0-5 yaş arası akut ishalleri 218 çocuk dahil edilmiştir. Hastaların %43,1'inde viral etken saptanmıştır (83).

Kurugöl ve ark. tarafından Ocak 2000-Ocak 2001 tarihlerinde, İzmir'de ishal sebebiyle hastaneye başvuran beş yaşından küçük çocukların gaitalarının ELISA testi ile incelendiği çalışmada hastaların %39,8'inde etken pozitif bulunmuştur (84).

Mersin'de Özdemir ve ark tarafından Ocak-Aralık 2008 tarihlerinde yapılan çalışmada ishal yakınması ile hastaneye başvuran 0-6 yaş arasındaki 363 çocuğun dışkı örneğinde rotavirus, adenovirus ve astrovirus antijen varlığı araştırılmıştır ve çalışılan örneklerin %44,4'ünde viral bir etken tespit edilmiştir (82).

Akihara ve ark tarafından Tokyo'da Haziran 1999 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında 1 ay -2 yaş arası hastalarda Rotavirüs, Norovirüs, Sapovirus, Astrovirüs ve Adenovirüs RT-multipleks PCR yöntemiyle araştırılmış, akut gastroenteritli bebeklerin dışkı örneklerinin %45'inde virüs pozitifliği bulunmuştur (85).

Japonya'da Aralık 2003 ve Aralık 2005 tarihleri arasında Nakanishi ve ark yaptığı 14 yaş altında 877 akut gastroenteritli çocuktan alınan numunelerde Rotavirüs, Norovirüs, Adenovirüs, Astrovirüs, Sapovirus, Bocavirus incelenmiş, en az bir viral ajan pozitifliği 326 hastada %37,2 oranında bulunmuştur (86).

Tanzanya'da Moyo ve ark tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada 0-5 yaş arası çocuklarda viral etkenlerin (Rotavirus, Norovirus, Adenovirus ve Astrovirus) oranı ELISA ile %32,2 olarak bildirilmiştir (42). Özellikle viral etkenlerin saptanması için çalışılan laboratuvar olanaklarının kısıtlı olması, dışkı örneklerinin uzun süre bekletildikten sonra laboratuvara ulaştırılması, patojen bakterilerin kültürde üretilme güçlükleri ve hastaların doktora başvurmadan

önce antibiyotik kullanması gibi nedenler çoğu zaman ishale neden olan etkenin belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda 240 gastroenteritli hastanın 131'inde etken pozitifliği tespit edilmişken birçok çalışmanın aksine görülen en sık etken Norovirus'tu. Etken pozitif hastaların 56'sında (%42,75) Norovirus, 44'ünde (%33,59) Rotavirus, 29'unda (%22,14) Enterovirus, 21'inde (%16,03) Adenovirus, 21'inde (%16,03) Parechovirus, beşinde (%3,82) Sapovirus ve birinde (0,76) de Aichivirus izole edildi. Astrovirus hastaların hiç birinden izole edilmedi.

Literatürde bizim çalışmamızda bakılan 8 farklı viral etkenin birlikte araştırıldığı ve Türkiye'de yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızın aksine Özdemir ve ark tarafından 363 hastanın katıldığı 161 viral gastroenteritli olgularda ise en sık saptanan etken rotavirus %72,6 (117/161) olmuş; adenovirus %23,6 (38/161) ve astrovirus %3,7 (6/161) oranlarında saptanmıştır (82).

Tekin ve ark tarafından Mardin'de yapılan Ekim 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında 941 hastanın dışkı örneklerinin 170'inde (%18,1) viral antijenler belirlenirken bu örneklerin; 157'sinde (%16,7) rotavirüs, 9'unda (%1,0) adenovirüs ve 4'ünde (%0,4) rotavirüs ve adenovirüs birlikte pozitif olarak tespit edildi (87).

Akihara ve ark'nın yaptığı 230 viral pozitif hastanın tespit edildiği çalışmada Rotavirus hiç tespit edilmemekle beraber, Adenovirus en sık görülen etken olarak %41,7 (96/230), Astrovirus %23 (53/230), Norovirus %20 (46/230) ve Sapovirus %9,6 (22/230) oranında rapor edilmiştir (85).

Japonya'da Nakanishi ve ark Aralık 2003 ve Aralık 2005 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 14 yaş altında 877 akut gastroenteritli çocuktan rektal sürüntü alınmış ve Rotavirüs, Norovirüs, Adenovirüs, Astrovirüs, Sapovirus ve Bocavirus RT-PCR veya PCR ile incelenmiştir. Rotavirüsler en yaygın olarak görülmüş ve 143 (%16,3) olguda tespit edilmiştir. Norovirüs 116'sında (%13,2), adenovirus 42'sinde (4,8%), astrovirus 40'ında (4.6%) sapovirus 15'inde (1.7%) ve Bocavirus 4'ünde (0.5%) izole edilmiştir (86).

Çalışmamızda yatan ve ayaktan takip edilen hastaların ishal başlama zamanı ve günlük ishal tekrar sayısı kıyaslandığında yatan hastalarda ishal başlama zamanı, ayaktan takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edilmiştir (p <0,001). Kusma başlama zamanı ve günlük kusma

sayısı kıyaslandığında yatan hastalarda kusma başlama zamanı istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edilmiştir (p: 0,023) ve kusma tekrar sayısında (p:0,877) anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum ishal şiddeti arttıkça ve kusma süresi uzadıkça yatış ihtiyacının arttığını göstermektedir. Ayrıca ishal başlama zamanı Norovirus pozitif 2 yaş altı hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,013).

Ancak virüsler arasında yatış durumu incelendiğinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Yani herhangi bir virüs pozitifliğinde yatış ihtiyacı olacağını önceden öngörmek mümkün değildir. Birden fazla enfeksiyon varlığında ise yatış oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Hastalara yapılan anketlerde kan ve mukus oranı sorgulandığında Parechovirus pozitif iki yaş üstü hastalarda ve Rotavirus pozitif iki yaş altı hastalarda anlamlı yükseklik bulunurken diğer viral etkenlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak sadece gaytanın mukuslu olmasına bakılarak yaşlara göre etken tayini yapmanın doğru olmadığı düşünülmektedir.

Literatüre göre ilk altı ayda anne sütü ile beslenme ishallerin insidansını azaltmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda virüs pozitif ve negatif hastalar beslenme öyküsü açısından değerlendirilmiştir. Sadece anne sütü kullanma süreleri, tamamlayıcı gıda başlama zamanı ve süresi, unlu gıda başlama zamanı, mama başlama zamanı ve kullanma süreleri sorgulanmıştır. Ancak anlamlı fark bulunmamıştır.

Viral etken pozitif hastalar arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı fark olmadığından hastanın sadece cinsiyeti ve yaşı göz önüne alınarak viral etken tahmini yapılmasının doğru olmadığı düşünülmektedir.

Aileler sosyo-ekonomik düzey ve ebeveynler eğitim durumu açısından sorgulanmıştır. Ailenin gelir düzeyi ve ebeveynler eğitim düzeyi ile virus pozitifliği arasında literatürün aksine anlamlı fark bulunmamıştır. Yine ailelerin yaşam koşulları (evin yapısı, yerleşim yeri, tuvaletin evin içinde olup olmaması, kullanılan su kaynağı) sorgulandığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Norovirus gıda ve su kaynaklı enfeksiyonların dünya çapında en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Yılda 267 milyon gastroenterit olgusuna neden olduğu düşünülmektedir (69).

Rotavirus aşısının 2006-2007 yıllarında uygulanmaya başlamasından sonra norovirus gastroenteritlerinde göreceli bir artış olduğu görülmektedir.

Birçok ülkede gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde Norovirus antijen testi rutin olarak yapılmadığından, enfeksiyonlardan kaynaklanan sorunların farkına varılamamakta ve gerçek insidans bilinmemektedir.

Ülkemizde de Norovirus prevalansı ve tiplendirilmesi ile ilgili az sayıda da olsa çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Altındiş ve arkadaşları, Kasım 2006-Haziran 2007 tarihi arasında Orta-Batı Anadolu Bölgesi'nde çocuklarda RT-PCR yöntemi ile Norovirus enfeksiyonu sıklığını araştırmışlar ve %17 (15/88) oranında pozitiflik saptamışlardır (7).

2008 yılının Mayıs ayı sonundan itibaren Aksaray, Şereflikoçhisar, Kırşehir ve Adana'da salgınlar görülmüş ve sırasıyla 7, 4, 25 ve 14 olmak üzere toplam 50 örnek, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilerek RT-PCR ve ELISA testleri yapılmıştır. Örneklerin %26 (13/50)'sında ELISA testi ile Norovirus antijeni saptanmış; bu örneklerden PCR ile çalışılan 40 tanesinin 13'ü (%33) Norovirus pozitif bulunmuştur (88).

Özkul A ve ark tarafından İstanbul'da Nisan 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında yapılan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Haseki Hastanesine başvuran 6 ay ile 14 yaş arası 238 ishallerli hastanın katıldığı çalışmada hastaların 36'sında (%15,1) Norovirus tespit edilmiştir (89).

Altay ve ark tarafından Eylül 2004 ile Haziran 2011 tarihleri arasında yapılan Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran akut gastroenteritli 0-5 yaş arasındaki 1000 çocuktan (413 kız, 587 erkek) alınan dışkı örnekleri ELISA yöntemi ile çalışılmış ve toplam 141 (%14,1) hasta örneğinde Norovirus pozitif olarak saptanmıştır (90).

İspanya'da Ocak 2005 ile Ocak 2008 tarihleri arasında Junquera ve ark tarafından yapılan 5 yaş altı akut gastroenteritli 352 çocuğun 61'inde (%17,3) Norovirus tespit edilmiştir (91).

Sioman ve ark tarafından Brezilya'da 1994 -2008 yılları arasında yapılan çalışmada 452 hastanın 151'inde (%33,4) Norovirus tespit edildiği bildirilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda Norovirus 56 hasta ile %23,3 oranında görülmüştür.

Norovirus enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı incelendiğinde; çalışmamızda en yüksek prevalansı yaz aylarında görüldüğü, ancak mevsimler

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (ilkbahar: %26,78, yaz: %35,71, sonbahar: %14,29, kış: %23,21; $p>0,05$). Aylara göre Norovirus PCR sonuçları değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiş, en fazla Norovirus pozitifliği saptanan Temmuz ayı (%17,86) ile en az Norovirus pozitifliği saptanan Kasım (%1,79) ayı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, her ne kadar norovirus enfeksiyonlarının daha ziyade kış mevsimi ve ilkbaharın ilk aylarında daha yüksek oranlarda görüldüğü ifade edilmekteyse de, diğer bazı çalışmalarda yaz mevsiminde de enfeksiyon sıklığının yükselebildiği, hatta mevsimsel bir dağılım göstermeksizin yılın her döneminde benzer oranlarda görülebileceği vurgulanmaktadır (7, 93, 94).

Altay ve ark yaptığı çalışmada da benzer şekilde Norovirus, mevsimsel olarak en sık yaz aylarında özellikle Temmuz ayında görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (90).

Çalışmamızda ayrıca, Norovirus enfeksiyonlarının cinsiyet, yaş dağılımı gibi çeşitli parametreler ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Norovirus antijen pozitifliği, çalışmaya alınan kız (%46,43) ve erkek (%53,57) çocuklarda benzer oranlarda saptanmış; cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p> 0.195$). Yaş grupları dikkate alındığında; 0-6 ay arası %16,1, 7-24 ay arası %46,4 ve 24 ay üstü %37,5 olarak tespit edilmiştir. Çocuklarda en yüksek pozitiflik oranı 7-24 ay (%46,4) arasındaki olgularda saptanmış; ancak istatistiksel olarak Norovirus pozitifliğinin yaş grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p> 0.625$).

Oldak ve arkadaşlarının 0-5 yaş arası gastroenteritli 242 olguda, en çok etkilenen yaş grubunu 12-24 aylık çocukların oluşturduğunu bildirdikleri çalışma ile uyum göstermektedir (93).

Yine benzer şekilde Altay ve ark yaptığı 1000 hastanın katıldığı çalışmada norovirus en sık 12-24 ay arasında görülmüştür (90). Bu durum, çocukların yürümeye başladıkları, çevrelerindeki objeler ile ilgilenip, onları tanımak için ağızlarına götürdükleri dönem olan 7-24 ay içinde gerçekleşen doğal bir sürecin sonucudur.

Norovirus enfeksiyonlarında görülen en önemli klinik belirtiler kusma ve ateştir. Çalışmamızda, Norovirus saptanan 56 hastanın %46'sında kusma ve %33'ünde ateş mevcuttu. Çocuklardan oluşan hastalarımızın yarısından fazla

kismında yani %54'ünde kusmanın ve %67'sinde ateşin saptanmaması, bu bulguların mutlaka olması gereken bir belirti olmadığını düşündürmektedir.

Norovirus enfeksiyonlarında dışkıda kan ve mukus oranı değerlendirildiğinde 56 hastanın %2'sinde kan, %40'ında mukus gözlenmiştir. Diğer viral etkenlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığından dışkıda mukus ya da kan olması; norovirus enfeksiyonlarını önemli derecede desteklememektedir.

Norovirus gıda ve su kaynaklı enfeksiyonların önemli bir nedeni olduğundan çalışmamıza alınan hastaların kullandıkları su kaynakları ve farklı bir şey yeme öyküleri sorgulandı. Hastaların %66,1'i şebeke suyu, %17,9'u kaynamış su, %14,8 hazır su ve %1,8'i kuyu suyu tüketiyordu (p: 0,06). Norovirus tespit edilen hastaların %10,7'sinde ishal öncesinde farklı bir şey yeme öyküsü mevcuttu (p:0,014).

Çalışmamızda norovirus tespit edilen hastaların beslenme öyküleri sorgulandığında sadece anne sütü kullanma süresi, mama ve tamamlayıcı gıda başlama zamanı ve kullanma süresi ile unlu gıda başlama zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tüm yaş gruplarını etkileyen noroviruslar, küreselleşen dünyada giderek artan sıklıkta sporadik ve epidemik viral gastroenterit etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Moleküler yöntemlerin, tanıda ve genotiplendirmede üstünlüğü tartışmasız olmakla birlikte, dışkıda antijen tespitine yönelik üçüncü kuşak ELISA kitleri pratik ve ekonomik bir yöntem olarak rutinde uygulanabilirliğini sürdürmektedir. Sonuç olarak, ülkemizde viral gastroenterit şüpheli olguların ayırıcı tanısında ya da salgınlarda, dışkı örneklerinin norovirus antijen varlığı yönünden rutin olarak araştırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Dünyada erken çocukluk dönemi ishallerinde sık rastlanan etyolojik ajanlarda biride rotavirüstür (RV). Viral enteropatojenler içinde %30 – 50 oranda RV saptanmaktadır (95, 96). Rotavirus çocukluk çağı gastroenteritlerinde sık görülmesi ve ağır seyredebilmesi nedeniyle önemli bir etkindir (97).

Bizim çalışmamızda 240 hastanın 44'ünde (%18,33) Rotavirus tespit edilmiştir.

Kasım 1995-Mart 1997 tarihleri arasında Eskişehir'de 0-6 yaş grubunda akut ishelli 148 hastada LA ve enzim bağlı immünosorbent miktar tayini (ELISA)

yöntemleri ile gayta numuneleri çalışılmış, %18,2 hastada Rotavirus pozitif bulunmuştur (98).

Zarakolu ve ark. tarafından Aralık 1995-Şubat 1997 tarihlerinde 0-5 yaş grubunda akut ishalleri 59 çocukta rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığı LA yöntemi kullanılarak araştırılmış; gayta örneklerinin %29'unda viral etken saptanmış, Rotavirus oranı %8.5 olarak belirlenmiştir (99).

Akdoğan ve ark.'nın 0-5 yaş grubunda Şubat 1998-Ocak 1999 tarihlerinde Kayseri'de gerçekleştirdikleri çalışmalarına akut ishalleri 240 çocuk dâhil edilmiş, gaytaları LA ve ELISA testleri ile çalışılmıştır. Hastaların %32,1'inde LA, %34,2'sinde ELISA ile Rotavirus pozitif saptanmıştır (100).

Şanlıurfa ilinde Haziran 1999-Mayıs 2000 tarihlerinde Ulukanlıgil ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 0-5 yaş arası akut ishalleri 218 çocuk dahil edilmiştir. Hastaların %43,1'inde etken patojen saptanmış, bunların %7,8'inde Rotavirus pozitif bulunmuştur (83).

Karadağ ve ark. nın Mart 1999-Aralık 2002 tarihleri arasında Ankara'da gerçekleştirdikleri çalışmalarında gaytada Rotavirus antijen testi (immünokromatografik yöntem) istenen 1099 hastanın kayıtları geriye yönelik incelenmiş; toplam %36,8 oranında Rotavirus pozitifliği saptanmış, yıllara göre Rotavirus pozitiflik oranında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir (101).

Kurugöl ve ark. tarafından Ocak 2000-Ocak 2001 tarihlerinde, İzmir'de ishal sebebiyle hastaneye başvuran beş yaşından küçük çocukların gaytalarının ELISA testi ile incelendiği çalışmada hastaların %39,8'inde Rotavirus pozitif bulunmuştur (84).

Ankara'da Eylül 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında akut ishalleri beş yaşından küçük çocuklarda yapılan bir çalışmada Rotavirus pozitifliği %39,7 oranında saptanmıştır (102).

Zhirakovskaia ve arkadaşları 2005-2007 yılları arasında Rusya' da 3 yaş altı 1898 ishalleri çocukta Rotavirus pozitifliğini %35 buldular. Rotavirus pozitifliğinin %71,8' i bir yaş altındaki çocuklarda tespit edilmiştir (102).

Magalhaes ve arkadaşları 2005-2007 yılları arasında Brezilya' da beş yaş altı 470 çocukta EIA ile RV pozitifliğini %23,6 buldular (104).

Gutierrez ve arkadaşları 2006 yılında Kolombiya' da 5 yaşından küçük 300 çocukta RV pozitifliğini %33,2 olarak buldular (104).

Görüldüğü üzere Türkiye'nin farklı illerinde, farklı dönemlerde, farklı yöntemlerle yapılan bu çalışmalar dikkate alındığında oldukça farklı Rotavirus pozitiflik oranı belirlenmiştir.

Rotavirus ishali insidansı iki yaş altı çocuklarda daha büyük çocuklardan daha yüksektir (31).

Velazquez ve ark. Rotavirus enfeksiyonlarının en sık 6-14 aylık çocuklarda görüldüğünü ve iki yaşından sonra giderek azaldığını göstermişlerdir (106). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda Rotavirus pozitif olan hastaların %59,1'i 7-24 ay arasında,%15,9'u 0-6 ay arası,%25'i 24 aydan büyüktü.

Akdoğan ve ark. RV pozitif hastaların %95'inin 6-12 ay yaş grubunda olduğunu saptarken (100), Doğan ve ark. ise RV pozitifliği oranını en fazla %26.2 ile 12-24 ay yaş grubunda gözlemiştir (98). Karadağ ve ark.nın çalışmalarında Rotavirus pozitiflik oranı iki yaşından küçük çocuklarda %43.7 oranıyla, %25 oranındaki iki yaşından büyük çocuklardan anlamlı yüksek bulunmuştur (101). Altı aydan küçüklerde Rotavirus enfeksiyonu sıklığının az olması hem anneden geçen antikorlara hem de anne sütüne bağlanmaktadır (107). Zarakolu ve ark. çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen örneklerle yaptıkları çalışmalarında Türkiye'deki diğer yayınların aksine RV pozitif olan hastaların %60'ını 0-6 ay, %40'ını ise 7-12 ay grubunda saptamıştır (99). Yirmi dört aylıktan sonra enfeksiyon sıklığının az olması ise doğal geçirilmiş enfeksiyonların bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltmasına bağlıdır.

Bizim çalışmamızda Rotavirus pozitif hastaların %54,55'i erkek, %45,45'i kız olarak tespit edilmiş ve literatürle uyumlu olarak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (31).

Sebebi bilinmemekle beraber Rotavirus ishallerinin mevsimsel karakteri çok iyi belirlenmiştir (31, 32). Ilıman iklimlerde Rotavirus kış aylarında pik yapar (108). Türkiye'ye ait veriler dikkate alındığında Ulukanlıgil ve ark. Şanlıurfa'da (83) kış aylarında, Kurugöl ve ark. İzmir'de Ocak ve Mart aylarında (84), Doğan ve ark. Eskişehir'de Ocak ve Şubat aylarında (98) RV ishallerinin pik yaptığını bildirmiştir. Ankara'da ise Karadağ ve ark. Rotavirus enfeksiyon sıklığını Aralık ve Nisan aylarında en yüksek düzeyde saptamışlardır (101). Çalışmamızda

literatürü destekleyecek şekilde Aralık, Ocak, Şubat ayları arasında Rotavirus ishali hasta sayısında belirgin artış saptanmıştır.

Rotavirus ishallerinin bir özelliği de hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin süt çocukları ve daha büyük çocuklarında ishal sebebiyle hastaneye yatış oranlarının fazlalığıdır (33). Kurugöl ve ark.nın çalışmasında akut ishal vakalarında hastaneye yatış oranı RV pozitif olanlarda anlamlı olarak yüksek bildirilmektedir (%30.9 vs %14.4, $p<0.01$) (84). Karadağ ve ark.nın çalışmasında RV pozitif olanlarda (%37.6) RV negatif hastalardan (%17.7) daha fazla hastaneye yatış gerekmiştir (101). Çalışmamızda Rotavirus pozitif çocukların %48,1'i ishal sebebiyle hastaneye yatırılmıştır.

Ateş, ishal ve kusma en sık semptomlardır, tek başlarına veya kombinasyonlar şeklinde olabilir (47). Karadağ ve ark. da ateşin varlığı, kusmanın varlığı, kusmanın gün içindeki sıklığını RV pozitif olanlarda anlamlı yüksek bulmuşlardır (101). Bizim çalışmamızda viral etkenler arasında en yüksek median ateş rotaviruste 39 °C olarak ölçülürken ateşin varlığı, ateşin derecesi, kusmanın varlığı, kusmanın gün içindeki sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak Rotavirus pozitif hastalarda 2 yaş altı mukus görülme oranı 2 yaş üstüne göre daha yüksek bulunmuştur ($p:0,045$).

Tespit edilen yüksek prevalans oranı ve yüksek hastaneye yatış oranının getirdiği mali yükler göz önüne alındığında aşılamanın önemli olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda Rotavirus aşısı yaptırma oranımız %8,33'dür.

Bebekler ve çocuklardaki gastroenteritlerin rotavirustan sonra diğer sık görülen nedenlerinden biri de adenoviruslardır.

Adenoviruslarla ilgili olarak değişik çalışmalarda farklı oranlar bildirilmekle beraber, tüm dünyada görülme oranı %4 ile %17 arasındadır (109). Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'daki çalışmalar sonucunda Adenovirusların çocukluk çağı akut gastroenteritlerinin %3,1 ile %13,5'inde etken olduğu gösterilmiştir (110, 111).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda, 2003'te İtalya'da Colomba ve arkadaşları %6 (26), Brezilya'da Magalheas ve arkadaşları %6,4 olarak bildirmişlerdir (104). Bizim çalışmamızda adenovirusların görülme sıklığı 13 hasta ile %5,4 tespit edilirken, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda; 2000 yılında Manisa'da Tünger ve arkadaşları; ELISA ile %7,2 (112), 2005'te

Kahramanmaraş'ta Gül ve arkadaşları 0-5 yaş grubunda LA ile %4,7 olarak bildirilmişlerdir (80). İstanbul'da Topkaya ve ark. %14 (113), Biçer ve Ark. %9,3 (114) oranında adenovirus sıklığı saptamışlardır.

Adenovirus sıklığının yaşa göre dağılımına bakıldığında ülkemizde, Tünger ve arkadaşları; 0-2 yaş grubunda %7,2 ve Kahramanmaraş'ta Gül ve arkadaşları, 1-2 yaş grubunda %57,1, 0-1 yaş grubunda ise %28,6 olarak 57 bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 0-6 ay %4,8, 7-24 ay %52,4, 24 ay üzeri ise %42,9 olarak tespit edilmiştir. Yine burada da en fazla 1-2 yaş grubunda sıklık artmıştır. Verma ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, adenovirus görülme sıklığının 0-1 yaş grubunda en yüksek olduğu, yaş arttıkça görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir (56).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; İstanbul'da Topkaya ve ark. %14, Biçer ve ark. %9,3 oranında adenovirus sıklığı saptamışlardır (113, 114). Aynı çalışmalarda en fazla Adenovirus gastroenteriti görülen ayların Haziran-Eylül arasında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Adenovirus enfeksiyonlarında mevsimsel dağılım farkı görülmemiştir.

Astrovirus sıklığı ile ilgili ülkemizde veriler yetersizdir.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda astrovirus sıklığı %2 ile %10 arasında bildirilmektedir. İtalya'da Colomba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %7 olarak bildirilmiştir (26). Chuan Lin tarafından Tayvan'da yapılan prospektif çalışmada 415 dışkı örneğinde enzim immunoassay yöntemi kullanarak astrovirüs antijen test edilmiş ve on iki (%2,9) dışkı örneğinde astrovirüs antijeni pozitif bildirilmiştir (115). Brezilya'da 1994-2008 yılları arasında Simoes ve ark tarafından 5 yaş altı çocuklardan alınan 539 dışkı örneğinde Rotavirus, Norovirus ve Astrovirus araştırılmış ve Astrovirus sıklığı %6,3 olarak bildirilmiştir (92). Özdemir ve ark tarafından yapılan çalışmaya, Mersin ilinde Ocak-Aralık 2008 tarihleri arasında ishal yakınması ile hastaneye başvuran 0-6 yaş arasındaki 182'si kız, 181'i erkek olmak üzere toplam 363 çocuğun dışkı örneği dâhil edilmiştir. Çalışılan örneklerin %44,4 (161/363)'ünde viral bir etken tespit edilmiş; rotavirus, adenovirus ve astrovirus saptanma oranları sırasıyla; %32,2 (117/363), %10,5 (38/363) ve %1,7 (6/363) olarak belirlenmiştir (82).

Bizim çalışmamızda astrovirus pozitif hastaya rastlanmamıştır.

Özdemir ve ark'nın ve Chuan Lin ve ark tarafından yapılan çalışmalarda Astrovirus için sonbahar ve kış aylarında kümelenme bildirilmiştir (82, 115).

Sapovirus ile ilgili olarak literatürde Türkiye'den yayınlanan kaynağa rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda Sapovirus oranı %2,08 olarak tespit edilmiştir. Harada ve ark'nın Japonya'da yaptıkları Haziran 2002 – Aralık 2007 tarihleri arasında 3 farklı çocuk kliniğinde yürütülen 639 hastanın katıldığı çalışmada Sapovirus görülme oranı %5,0 olarak bildirilmiştir (116). Haziran 1999 ile Temmuz 2000 tarihleri arasında Akihara ve ark tarafından yapılan çalışmada 1 ay 2 yaş arası 44 infanttan toplanan 921 dışkı örneği Tokyo'da Rotavirüs, Norovirüs, Sapovirus, Astrovirüs ve Adenovirüs RT-multipleks PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Sapovirus oranı %2,3 olarak bildirilmiştir (85). Nakanishi ve ark tarafından Japonya'da yapılan Aralık 2003 ve Aralık 2005 tarihleri arasında 14 yaş altında 877 akut gastroenteritli çocuğun katıldığı çalışmada Sapovirus %1,7 olarak bildirilmiştir (86).

Literatürle uyumlu olarak Nakanishi ve ark yaptığı çalışmada yıl boyunca sporodik olarak Sapovirus tespit edildiği bildirilmişken, bizim çalışmamızda Sapovirus en sık Eylül-ekim ayında yani sonbaharda görülmüştür.

Türkiye'de sıklığı bilinmeyen Parechovirus özellikle gastrointestinal sistemi ve solunum sistemini etkileyerek enfeksiyon oluşturur.

Bizim çalışmamızda Parechovirus %8,75 oranında tespit edilmiştir. Pham ve ark tarafından Eylül 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında Srilanka'da akut gastroenteritli 362 çocuktan toplanan dışkı örneklerinde %8,3 oranında Parechovirus pozitifliği bildirilmiştir (75).

Thaliand'da Ocak 2005'ten Aralık 2005'e kadar Thi Kim ve ark'nın yaptığı çalışmada toplanan 82 numune Parechovirus için test edilmiş ve 82 örnek arasında 12 hastada etken tespit edilmiş ve tespit oranının %14,6 olarak bulunduğu bildirilmiştir (117).

Zhang ve ark Çin'de yaptığı çalışmada akut gastroenterit için hastaneye yatırılan çocukların dışkı örneklerinden Parechovirus izolasyonu için PCR yöntemi yapılmış ve 99 hastanın 24'ünde (%24) parechovirus tespit edildiği bildirilmiştir (118).

Parechovirus enfeksiyonu ılıman iklimlerde yıl boyu görülmekle birlikte yaz ve sonbahar aylarında enfeksiyon oldukça yüksek oranda görülmektedir (77). Zhang ve ark yaptığı çalışmada pozitif örnekler sadece yaz ve sonbaharda meydana geldiği bildirilmiştir (118). Literatür aksine bizim çalışmamızda temmuz

ve aralık ayları arasında daha sık görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bizim çalışmamızda ve Zhang ve Ark'nın çalışmalarında viral pozitif ve negatifler arasında ateş, kusma sıklığı, kusma süresi, ishal sıklığı ve ishal süresi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (118).

Enteroviruslar dünyanın her yerinde her mevsim ve her yaşta asemptomatik veya semptomatik infeksiyonlara neden olabilirler (72).

Bizim çalışmamızda Enterovirus oranı %12,08' dir. Temmuz 2002 ile Eylül 2003 tarihleri arasında Phan ve ark Vietnam'da yaptıkları çalışmada 276 numunenin 27'sinde (%9,8) Enterovirus tespit edildiği bildirilmiştir (72).

İnfeksiyon tropikal ve subtropikal bölgelerde yıl boyu görülürken, ılık iklimlerde daha çok yaz ve sonbaharın ilk aylarında görülür (72). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık Temmuz ayında görülmüş, mevsimsel olarak yaz ve sonbahar mevsiminde sıklık olmuştur.

Aichivirus ile ilgili olarak literatürde Türkiye'den veriye rastlanmamakla birlikte bizim çalışmamızda bir hastada Aichivirus tespit edilmiştir. Bu hastanın da bölgemizde yaşamadığı, il dışından geçici süre işçi olarak çalışmak üzere bölgemize gelen misafir bir ailenin çocuğu olduğu öğrenildi.

Kasım 2001-Mayıs 2004 tarihleri arasında Paris'te 457 akut gastroenteritli çocuk hastadan alınan örneklerde Rotavirus (%52,3), Norovirus (%12,0), Adenovirus (%3,5), Astrovirus (%1,5), Sapovirus (%0,4) ve Aichivirus (%1,6) oranda bildirilmiştir (119).

Çalışmamızda virus birliktelikleri değerlendirilmiştir. İki etkenle enfekte 34 hastanın 8'inde Norovirus / Enterovirus, 6'sında Norovirus / Parechovirus, 5'inde Rotavirus / Norovirus, 3'ünde Adenovirus / Norovirus, 2'sinde Rotavirus / Adenovirus, 2'sinde Rotavirus / Enterovirus, 2'sinde Rotavirus / Parechovirus, 2'sinde Adenovirus / Enterovirus, 2'sinde Adenovirus / Sapovirus, 1'inde Enterovirus / Sapovirus, 1'inde Enterovirus / Parechovirus birlikteliği gözlemlendi. Hastalarımızın %14'ünde iki viral etken birlikteliği tespit edilmiştir.

Üç etkenle enfekte olan 2 hastanın birinde Rotavirus / Norovirus / Aichivirus, diğerinde Rotavirus / Sapovirus / Parechovirus birlikteliği görüldü.

Dört etkenle enfekte 2 hastanın birinde Rotavirus / Adenovirus / Sapovirus / Parechovirus, diğerinde Rotavirus / Norovirus / Sapovirus /

Parechovirus birliktelikleri gözlemlendi. Hastalarımızın %1,6'sında üç ve daha fazla viral etken birlikteliği belirlenmiştir.

Khamrina ve ark tarafından 235 numune üzerinde Japonya'da yapılan çalışmada Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Sapovirus, Astrovirus, Aichivirus, Parechovirus, and Enterovirus çalışılmış ve birden fazla etkenle enfeksiyon oranı %12,8 olarak tespit edilmiştir. Rotavirus / Astrovirus / Enterovirus bir hastada, Enterovirus / Rotavirus, Enterovirus / Norovirus, Enterovirus / Sapovirus, Enterovirus / Parechovirus, Rotavirus / Parechovirus birliktelikleri ikişer hastada görülmüştür (120).

Türkiye'de bizim çalışmada baktığımız 8 viral etkenin birlikte değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak Özdemir ve ark'nın yaptığı çalışmada hastaların 2 (%0,6)'sinde üç viral antijen, 35 (%9,6)'inde ise ikişer viral antijen aynı anda pozitif bulunmuş; en sık rotavirus / adenovirus (26/363; %7,2) birlikteliğine rastlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda yatan ve ayaktan takip edilen hastaların ishal ve kusma süreleri, günlük dışkılama ve kusma sayıları değerlendirildi. Yatan hastalarda ayaktan izlenenlere oranla ishal süresi ($p < 0,001$), kusma süresi ($p: 0,023$) anlamlı olarak uzun ve günlük dışkılama sayısı ($p: 0,009$) anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Bu durum ishal şiddeti arttıkça ve kusma süresi uzadıkça yatış ihtiyacının arttığını göstermektedir.
2. Çalışmaya katılan 240 hastanın 131'inde (%55,8) viral etken tespit edildi. Etken pozitif hastaların 56'sında (%42,75) Norovirus, 44'ünde (%33,59) Rotavirus, 29'unda (%22,14) Enterovirus, 21'inde (%16,03) Parechovirus, 21'inde (%16,03) Adenovirus, beşinde (%3,82) Sapovirus ve birinde (%0,76) de Aichivirus izole edildi. Olguların yarısından çoğunda viral ajanların ishal nedeni olduğu gözlemlendi. Bölgemizde en sık viral gastroenterit etkeni Norovirus olarak değerlendirildiğinden, kliniklere gastroenterit yakınması ile gelen çocuklarda şu an rutinde bakılmayan Norovirus'ün de araştırılması önerilebilir.
3. Viral etkenler arasında yatış durumu incelendiğinde anlamlı fark tespit edilmedi. Yani herhangi bir özel virüs pozitifliğinde yatış ihtiyacı olacağını önceden öngörmek mümkün değildir. Ancak birden fazla viral etkenle oluşan enfeksiyonlarda ise yatış oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).
4. Farklı viral etkenlerin saptadığı hastalar arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı bir fark bulunmadığından hastanın sadece cinsiyeti ve

yaşı göz önüne alınarak viral etken tahmini yapılamayacağı sonucuna ulaşıldı.

5. Viral etken saptanan ve saptanmayan hastalar eşlik eden hastalık açısından değerlendirildi ancak anlamlı bir fark bulunmadı.
6. Hastalara yapılan anketlerde dışkıda mukus varlığı sorgulandığında Parechovirus pozitif iki yaş üstü hastalarda (p:0,035) ve Rotavirus pozitif iki yaş altı hastalarda (p:0,045) anlamlı yükseklik bulunurken diğer viral etkenlerde anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak sadece dışkının mukuslu olmasına bakılarak yaşlara göre etken tayini yapmanın doğru olmadığı düşünülmektedir.
7. Virüs pozitif ve negatif hastalar beslenme öyküsü açısından değerlendirildi. Sadece anne sütü kullanma süreleri, tamamlayıcı gıda başlama zamanı ve süresi, unlu gıda başlama zamanı, mama başlama zamanı ve kullanma süreleri sorgulandı. Tamamlayıcı gıda başlama zamanı virüs negatif hastalarda anlamlı düzeyde geç olarak bulundu (p:0,048). Diğerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Bu da daha erken tamamlayıcı gıda başlamanın viral de olsa gastroenteritler için risk faktörü olabileceğini düşündürür.
8. Rotavirus enfeksiyon oranı en yüksek aralık-ocak ayında ve kış mevsiminde, Norovirus en yüksek temmuz-haziran ayında ve yaz mevsiminde, Enterovirus en yüksek temmuz ayında, Sapovirus en yüksek eylül ekim ayında sonbaharda tespit edildi. Parechovirus temmuz ve aralık ayları arasında tespit edilirken diğer aylarda görülmedi. Aichivirus temmuz ayında bir hastada görüldü. Adenovirus enfeksiyonlarında mevsimsel dağılım farkı görülmedi. Viral etkenlerin mevsimsel tercihlerinin olduğu gözlemlendi.
9. Virus pozitif hastalarda ateş dereceleri değerlendirildi. En yüksek median ateş Rotaviruste 39 °C olarak ölçülürken iken en düşük median ateş Enterovirus ve Parechovirusta 37,8 °C ve 37,9 °C olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
10. İshal süresi Norovirus pozitif iki yaş altı hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,013). Diğer virus pozitifliklerinde iki yaş üstü ve iki yaş altı olgularda ishal süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Norovirus'ün iki yaş altı bebeklerde persiste olma riski bulunduğu gözlemlendi.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Viral gastroenteritler, çocukluk çağında görülen gastroenteritlerin en sık nedenidir. Bu çalışmada, bölgemizde 1 ay - 17 yaş grubu ishelli çocuklarda Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus ve Sapovirus enfeksiyonlarının prevalansının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, akut gastroenterit tanısı alan, 1 ay – 17 yaş grubu çocuklar alındı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın çocuk acil birimi ile çocuk polikliniklerine Ocak 2012 – Ocak 2013 tarihleri arasında, ishal yakınması ile başvuran 240 çocuktan alınan dışkı örnekleri, PCR yöntemi ile Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus ve Sapovirus yönünden incelendi.

Bulgular: Numuneler çalışıldığında 131 (%54,58) hastada viral etken tespit edildi. Etken pozitif hastaların 56'sında (%42,75) Norovirus, 44'ünde (%33,59) Rotavirus, 29'unda (%22,14) Enterovirus, 21'inde (%16,03) Adenovirus, 21'inde (%16,03) Parechovirus, beşinde (%3,82) Sapovirus ve birinde (%0,76) de Aichivirus izole edildi. Astrovirus hastaların hiç birinden izole edilmedi. Hastaların %38,75'inde tek viral etken,%15,83'ünde çoklu viral etken saptandı. Çoklu viral etken varlığı olan hastalarda yatış yüksek gözlenmiştir.

Hastaların yaşlara göre dağılımında Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Parechovirus en sık 7-24 ay arası, Enterovirus 7-24 ay ve 24 ay üstü eşit oranda, sapovirus 0-6 ay ile 7-24 ay arası eşit oranda görülmüştür.

Hastaların mevsimsel dağılımında Rotavirus enfeksiyon oranı en yüksek aralık-ocak ayında ve kış mevsiminde, Norovirus en yüksek temmuz-haziran ayında ve yaz mevsiminde, Enterovirus en yüksek temmuz ayında, Sapovirus en yüksek eylül ekim ayında sonbaharda tespit edilmiştir. Parechovirus temmuz ve aralık ayları arasında tespit edilmişken diğer aylarda görülmemiştir. Aichivirus temmuz ayında bir hastada görülmüştür. Adenovirus enfeksiyonlarında mevsimsel dağılımda bir fark görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız, bölgemizdeki çocuk gastroenteritlerinde viral etkenlerin olguların yarısının çoğundan sorumlu olduğu, Norovirus ve Rotavirus'ün oldukça sık rastlanan etkenler olduğunu belirlemiştir.

Anahtar sözcükler: Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, Sapovirus, Gastroenterit, PCR.

8. ABSTRACT

EIGHT DIFFERENT VIRAL AGENTS IN CHILDHOOD ACUTE GASTROENTERITIS

Introduction: Viral gastroenteritis is the most frequent cause of gastroenteritis seen in childhood. The aim of this study was to determine the prevalence of Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, and Sapovirus agent in children with acute gastroenteritis in our region.

Material and Methods: Patients with acute gastroenteritis between the ages of 1 month and 17 years were included in the study. Fecal specimens of 240 children with diarrhea who were evaluated at the Pediatric Clinics of İnönü University Medical Faculty during a year (between January 2012 and January 2013) were investigated for the presence of Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, and Sapovirus with Polymerase Chain Reaction.

Results: Viral agents were determined in 131 (54,58%) samples. The distribution of viral agents was as follows: 56 (42,75%) Norovirus, 44 (33,59%) Rotavirus, 29 (22,14%) Enterovirus, 21 (16,03%) Adenovirus, 21 (16,03%) Parechovirus, 5 (3,82%) Sapovirus, and 1 (0,76%) Aichivirus. Astrovirus was not detected. In 38,75% of patent single viral agent and in 15,83% of patent multiple viral agent were detected. In children with multiple viral agent, duration of hospitalization was longer than the others ($p < 0,001$).

Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, and Parechovirus was most frequent at the age between 7 and 24 months. The frequency of Enterovirus at the age between 7 and 24 months was same as the frequency at the age more than 24 months. The frequency of Sapovirus at the age between 0 and 6 months was same as the frequency at the age between 7 and 24 months.

The highest rate of Rotavirus infection was detected in winter, with a peak incidence during December and January. The highest rate of Norovirus was detected in summer, with a peak incidence during June and July. The highest rate of Enterovirus was detected in July. The highest rate of Sapovirus was detected in autumn, with a peak incidence during September and October. Parechovirus was detected only between July and December. Aichivirus was detected in only one sample in July. However, there was no difference in monthly distribution of Adenovirus.

Conclusion: The results of our study determined that Norovirus and Rotavirus are the most frequent cause of gastroenteritis seen in childhood gastroenteritis in our region.

Keywords: Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Norovirus, Parechovirus, Aichivirus, Sapovirus, Gastroenteritis, PCR.

9. KAYNAKLAR

- 1.Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S Akut Gastroenterit ve Tedavisi Klinik Pediatri, 2004;3(1):12-8.
2. Nguyen TV, Le Van P, Le Huy C, Weintraub A. Diarrhea caused by rotavirus in children less than 5 years of age in Hanoi, Vietnam. Journal of Clinical Microbiology 2004;42(12):5745-50.
3. Biçer S, Sahin GT, Koncay B, et al. Incidence assessment of rotavirus and adenovirus associated acute gastroenteritis cases in early childhood. Le Inf Med. 2011; 2: 113-9.
4. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. Dtsch Arztebl Int 2009; 10: 539–48.
5. UNICEF: Dünya çocuklarının durumu: Çocukluk tehdit altında (2005). (<http://www.unicef.org/turkey/>).
6. Turgut M. Viral gastroenteritler. Türkiye Klinikleri J Pediatr - Special Topics, 2004; 2(3): 260-4.
7. Altındış M, Banyai K, Kalayci R, et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to the acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007. Scand J Infect Dis 2009; 41(9): 685-8.
8. Treanor JT, Dolin R. Noroviruses and Other Caliciviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;2194-201.
9. Nelson Textbook of Pediatric's. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2007:1605-14.
- 10.Sabol VK, Carlson KK. Diarrhea Applying Research to Bedside Practice. AACN Advanced Critical Care 2007;18:32-44
- 11.European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe /Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008 46:S81–S184
- 12.Granado-Villar D, Sautu BC, Granados A. Acute Gastroenteritis. Pediatrics in Review 2012;33:487
- 13.Çullu F. Çocukluk Çağında Akut ishaller ve Antibiyotik Tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi 2002; 33:59-76.

- 14.Çokuğraş H. çocuklarda akut ishallerin etyopatogenezi Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Yaz ishalleri - Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu 8 - 9 Haziran 1998, İstanbul, s. 9-22.
15. Schmitz J.Maldigestion and malabsorption Pediatric gastrointestinal disease 2004 p.8-20
16. Ulutan F. Akut İshalli Hastaya Yaklaşım. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon hastalıkları. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996:599-602.
- 17.Öktem MA. Rotavirüsler, Kalisivirüsler, Astrovirüsler, Enterik Adenovirüsler ve Diğer İshal Yapan Virüsler. İn: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT. Tanyüksel M (eds). Klinik Mikrobiyoloji. 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti.2009:1453-500.
- 18.Demirtürk N. Akut İshalli Olguların Değerlendirilmesi: 2 Yıllık İzlem. Ankem Dergisi 2004;18(1):24-27.
- 19.Taylor MB, Marx FE, Grabow WOK. Rotavirus, astrovirus and adenovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in a South African child care Centre. Epidemiologic Infection 1997;119: 227-230.
- 20.Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Current Opinion In Infectious Diseases 2004;17(5):461-9.
- 21.Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. Clinical Microbiology and Infection 2003;9(4):247-262
- 22.Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. Emerg Infect Dis. 2003;9:565–72.
- 23.Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges. Lancet. 2006;368:323–332
- 24.Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2006;55(RR-12):1–16.
- 25.Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. Eur J Pediatr 2007;166:241–7.
- 26.Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM, et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases 2006;25(9):570-575.
- 27.Beyazova U, Şahin F. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002 (Cilt 1):771-774.

28. Ustaçelebi Ş, Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji In: Abacıoğlu H, Badur S,(eds). Gastroenterit Virusları.1.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2004:245-257
29. <http://web.inonu.edu.tr/~bdurmaz/Reovirusrota.htm>. erişim tarihi:29.01.2012
30. Velazquez FR, Matson DO, Cavla JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *New Eng J Med* 1996;335:1022-8.
31. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110–33.
32. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overrotavirusiew. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:198 –208.
33. APA Committee on Infectious Diseases Prevention of Rotavirus disease: Guidelines of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2007;119:171-82.
34. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA*. 1993;269:627– 629.
35. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2007:295–306.
36. Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology* 2004;78(19):10213-20.
37. Luz CRNE.da, Mascarenhas, JD'AP, Gabbay YB et al. Rotavirus serotypes and electropherotypes identified among hospitalised children in San Luís, Maranhao, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2005;47(5):287-93.
38. L. Hung, S. Wong, L. Chan et al. Epidemiology and strain characterization of rotavirus diarrhea in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases* 2006;10:470-474.
39. Strauss JH, Strauss EG. Viruses that Contain Double-Stranded RNA: Family Reoviridae. In: Strauss JH, Strauss EG. *Viruses and Human Disease*. 2th ed.Sandiego 2008;193-210
40. Rahman M, Banik S, Faruque AS et al. Detection and characterization of human group C rotaviruses in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43(9):4460-5.
41. Banerjee I, Ramani S, Primrose B et al. Comparative Study of the Epidemiology of Rotavirus in Children from a community-based birth cohort and a hospital in South India. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(7):2468.

42. Moyo SJ, Gro N, Kirsti V, et al. Prevalence of enteropathogenic viruses and molecular characterization of group A rotavirus among children with diarrhea in Dar es Salaam Tanzania. *BMC Public Health*. 2007;7:359.
43. Özen Y. 0-3 Yaş Grubu Çocukların İshalle Seyreden Hastalıklarında Rotavirus İnsidansı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1993.
44. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1902-13.
45. Karslıgil T, Kılıç İH, Balcı İ. 0-6 Yaş Çocuklarda Rotavirus Gastroenteritleri ve Bunun Laktoz İntoleransı Üzerine Etkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2003;33(2):137-42.
46. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24:2718–31.
47. Staat MA, Azimi PH, Berke T, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:221-7.
48. Galil A, Antverg R, Katzir G, et al. Involvement of infants, children, and adults in a rotavirus gastroenteritis outbreak in a kibbutz in southern Israel. *J Med Virol*. 1986;18:317–26.
49. Ustaçelebi Ş. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Güneş Kitabevi, Ankara 2004;246-7.
50. The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT) The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134:908-16.
51. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev*. 2007;28:183–91.
52. Pang XL, Joensuu J, Hoshino Y, et al. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: Implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol*. 1999; 13: 9-16.
53. Yılmaz M, *Prebiyotik ve Probiyotikler Güncel Pediatri* 2004;2:142-145.
54. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
55. Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları. İç: Ceylan M. editör. *Bulantı kusma ve viral gastroenteritler*. Ankara: Bilimsel tıp;2001.s.455-474.

56. Verma H, Chitambar SD, Varanasi G. Identification and characterization of enteric adenoviruses in infants and children hospitalized for acute gastroenteritis. *Journal of Medical Virology* 2009;81:60–64.
57. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İç: Öztürk R, editör. *Enterik Adeno Virüsler*. 3 th ed. İstanbul: Nobel;2008.s.1837-8.
58. Bányai K, Kisfali P, Bogdán Á, et al. Adenovirus gastroenteritis in Hungary, 2003–2006. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;10.1007.
59. Altındış M, Beştepe G, Çeri A, ve ark. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;15(2):17-20.
60. Shimizu H, Phan TG, Nishimura S, et al. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infection Genetics and Evolution* 2007;7(2):279-84.
61. Stephen GB. Adenovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1835-41.
62. Blacklow NR. Viral Gastroenteritis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR.(eds). *Infectious Diseases*. 6th ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:677-681
63. Giordano MO, Martinez LC, Isa MB, et al. Childhood Astrovirus-Associated Diarrhea In The Ambulatory Setting In A Public Hospital In Cordoba City, Argentina. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2004;46(2):93-6.
64. Patel M, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Jan Vinjé and Umesh D. Parashar Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis *Emerging Infectious Diseases* Vol. 14, No. 8, 2008.
65. Simone GuadaGnucci morillo1, maria do carmo Sampaio Tavares TimeneTSky2 Norovirus: an overotavirusiew Review Article
66. Kireççi E, Özer A Norovirüsler, Salgınları ve Mücadele. *Van Tıp Dergisi*: 2011; 18 (1):49-56.
67. Koch J, Schneider T, Stark K, Schreier E. Norovirus infektionen in Deutschland. *Gesundheitsschutz* 2006; 296-309.
68. Patel MM, Halla AJ, Jan V, Parashar UD. Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol* 2009; 44: 1-8

69. Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. *Immunol Rev* 2008; 225:190-211.
70. Rockx B, De Wit M, Vennema H, et al. Natural history of human calicivirus infection: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35:246-53.
71. Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, et al. Norwalk virus vaccines: challenges and progress. *J Infect Dis* 2000; 181(2):367-73.
72. Phan T, Nguyen T, Shimizu H, Yagy UF. Identification of Enteroviral Infection Among Infants and Children Admitted to Hospital With Acute Gastroenteritis in Ho Chi Minh City. *Vietnam Journal of Medical Virology* 2005; 77:257-64.
73. Shuvra KD, Tung GP, Tuan AN, Osamu N, Abul FMS, Fumihiko Y, Shoko O, Hiroshi U. Prevalence of Sapovirus Infection Among Infants and Children With Acute Gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh During 2004-2005 2007; WILEY-LISS, INC.
74. Grant SH, Tomoichiro O, Reiko O, Tomoko N, Shoichi T, Mamoru N, Daisuke S, You U, Takahiro I, Tatsuo O, Osamu N, Hirokazu K, Naokazu T. Human Sapovirus in Clams, Japan *Emerging Infectious Diseases* Vol. 13, No. 4, April 2007.
75. Pham N. T. K, Takanashi S, Tran D. N, et al. Diversity of human parechoviruses isolated in stool samples collected from Thai children with acute gastroenteritis *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.01015-09 28 October 2009.
76. Benschop, K. S., J. Schinkel, R. P. Minnaar, et al. 2006. Human parechovirus infections in Dutch children and the association between serotype and disease severity. *Clin Infect Dis* 42:204-10.
77. Moore M. Centers for Disease Control. Enteroviral disease in the United States, 1970-1979. *J Infect Dis* 1982; 146:103.
78. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khélifi H, Rougemont A et al. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. *Journal of Clinical Microbiology* 2008;46(4):1349-55.
79. Beyazova U. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996:602- 5.
80. Gül M, Garipardıç M, Çırağil P, ve ark. 0-5 Yaş Arası Gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tıp 40/41 Araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2005;19(2):64-7.

81. Biçer S, Şahin G.T, Koncay B, ve ark. Çocuk Acil Servisinde Saptanan Rotavirus Gastroenteriti Olgularının Sıklığı. Çocuk Enf Derg 2008; 3:96-9.
82. Özdemir S. Delialioğlu N. Emektaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi Mikrobiyol Bul 2010; 44: 571-8.
83. Ulukanlıgil M, Bakır M, Arslan G, Soran M, Seyrek A. Şanlıurfa'da 0-5 yaş arası çocuklarda ishal etkenlerinin araştırılması. Mikrobiyoloji Bült. 2001;35:307-12.
84. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. T J Ped 2003;45:290-294.
85. S. Akihara, T. G. Phan, T. A. Nguyen, et al. Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan. Arch Virol (2005) 150: 2061–2075.
86. Nakanishi K, Tsugawab K, Honmaa S, 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 94–7.
87. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs sıklığı Journal of Clinical and Experimental Investigations 41 Cilt/Vol 1, No 1, 41-45.
88. Uyar Y, Çarhan A, Özkaya E, Ertek M. Türkiye'de 2008 yılında ortaya çıkan ilk norovirus salgınının laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2008; 42(4): 607-15.
89. Ozkul AA, Kocazeybek BS, Turan N, et al. Frequency and phylogeny of norovirus in diarrheic children in Istanbul, Turkey. J Clin Virol 2011; 51(3): 160-4.
90. Altay A, Bozdayı G, Meral M, Dalgıç B, Özkan S, Ahmed K. Akut Gastroenterit Nedeniyle Ankara'da İki Farklı Hastaneye Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Norovirus Enfeksiyonu Sıklığının Araştırılması Mikrobiyol Bul 2013; 47(1): 98-108
91. Junquera C.G., Baranda C.S., Mialdea O.G., Serrano E.B., Sánchez-Fauquier A., Prevalence and Clinical Characteristics of Norovirus Gastroenteritis Among Hospitalized Children in Spain, Pediatric Infectious Disease Journal July 2009; 28-7: 604-7.
92. Simoes M Assessment of Gastroenteric Viruses Frequency in a Children's Day Care Center in Rio de Janeiro, Brazil: a fifteen year study (1994–2008) PLoS ONE 2012; 7: e33754.

93. Oldak E, Sulik A, Rozkiewicz D, Liwoch-Nienartowicz N, Zawadzka E. Norovirus and Rotavirus- two major causative agents of sporadic viral gastroenteritis in hospitalized Polish children. *Adv Med Sci* 2009; 54(2)
94. Albayrak N, Yağcı Çağlayık D, Altaş AB, Korukluoğlu G, Ertek M. 2009 yılı akut viral gastroenterit verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68(1): 9-15. 183-6.
95. Aydoğdu S, Kütükçüler N, Yağcı RV, Çağlayan S. Rotavirüs infeksiyonu ve klinik özellikleri. *Ege Pediatri Bül.* 1996;3:2336.
96. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. *Acta Pediatr.* 1999;426 :14-9.
97. Pickering L, Clearly TG. Approach to the patients with gastrointestinal tract infectious and food poisoning. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th edition. Philadelphia Saunders. 2004;610-45.
98. Doğan N, Akgün Y. 0-6 yaş grubu gastro-enterit olgularında rotavirus varlığı. *İnfeksiyon Derg.* 1998;12:493-5.
99. Zarakolu P, Levent B, Gözalan A. İshalli çocuklarda rotavirus ve enterik adenovirus sıklığının araştırılması. *Flora.* 1999;4:64-7.
100. Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, Per H, Kılıç H. 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirus araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2001;15:291-4.
101. Karadağ A, Acıkgoz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:269-75.
102. Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol.* 2008; 80:733–74.
103. Zhirakovskaia EV, Maleev VV, Klemesheva W, et al. Rotaviruses in younger children in Novosibirsk in 2006-2007: detection and genotyping. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2008;4:12-6.
104. Magalhaes GF, Nogueira PA, Grava AF , Penati M, Silva LH, Oriandi PP. Rotavirus and adenovirus in Rondonia. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102:555-7.
105. Gutierrez MF, Matiz A, Trespalacios AA, Para M, Riafio M, Mercado M. Virus diversity of acute diarrhea in tropical highlands. *Rev Latinoam Microbiol.* 2006;48:17-23.
106. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis.* 2000; 182:1602–9.

- 107.**Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus. In: Plotkin SA, Orenstein WA Eds. Vaccines. 4th edition. Elsevier, Philadelphia. 2004: 1327-45.
- 108.**Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, et al. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis.* 1998;177:13–7.
- 109.**Uhnöo I, Svensson L, Wadell G. Enteric adenoviruses. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 1990;4(3):627-642.
- 110.**Baskın E, Türkay S, Gökalp AS. Adenovirus Gastroenteritleri. *T Klinikleri Tıp Bilimleri* 1995: 15:121-125.
- 111.**Biçer S, Bezen D, Sezer S, ve ark. Acil Çocuk Servisindeki Akut Gastroenterit Olgularında Rotavirus ve Adenovirus İnfeksiyonları. *ANKEM Derg* 2006: 20:206-9.
- 112.**Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, ve ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Tip 40/41 Sıklığının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15(1):43-6.
- 113.**Topkaya AE, Aksungar B, Özakkaş F, Çapan N. Examination of Rotavirus and Enteric Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006: 36:210-3.
- 114.**Biçer S, Tunca ŞG, Koncay B, ve ark. Çocuklarda Adenovirus Gastroenteriti Olgularının Sıklığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2009: 5:6-10.
- 115.**Chuan Lin H, Chuan-Liang K, Luan-Yin, Yu-Chia H, Shao P, Astrovirus Gastroenteritis in Children in Taipei *J Formos Med Assoc* 2008; Vol 107.
- 116.**Harada S, Okada M, Yahiro S, Nishimura K, Matsuo S, Miyasaka J, Surveillance of Pathogens in Outpatients With Gastroenteritis and Characterization of Sapovirus Strains Between 2002 and 2007 in Kumamoto Prefecture, Japan *Journal of Medical Virology* 2009; 81:1117–27.
- 117.**Thi Kim N, Trinh D, Khamrin P, Maneekarn N, Shimizu H Diversity of human parechoviruses isolated in stool samples collected from Thai children with acute gastroenteritis *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.01015-09 28 October 2009.
- 118.**Zhang D, Jin Y, Li D, Cheng W, Xu Q Prevalence of human parechovirus in Chinese children hospitalized for acute gastroenteritis *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1563–9.
- 119.**Balay K, Bon F, Giraudon H, Kaplon J, Wolfer M, Lebon P, Gendrel P, Prevalence and Genetic Diversity of Aichi Virus Strains in Stool Samples

from Community and Hospitalized Patients JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Apr. 2008, p. 1252–8.

- 120.**Khamrina P, Okameb M, Thongprachumb A, Nantachitc N, Nishimurab S, Okitsub S. 10 viruses causing diarrhea llwith group C rotavirus or adenovirus or parechovirus was found in each sample, Journal of Virological Methods 2011; 173: 390–3.