

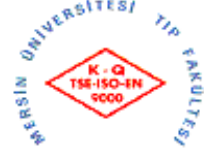
**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MERSİN İL MERKEZİNDE AKUT GASTROENTERİTLİ
ÇOCUKLARDA VİRAL ETKENLERİN SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Semra ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nuran DELİALİOĞLU**

MERSİN 2009



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MERSİN İL MERKEZİNDE AKUT GASTROENTERİTLİ
ÇOCUKLARDA VİRAL ETKENLERİN SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Semra ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Nuran DELİALİOĞLU**

Bu tez BAP-TF TTB (SÖ) 2007-1 TU kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN 2009

TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın hocam Prof. Dr. Gürol EMEKDAŐ'a ve başta danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Nuran DELİALİOğLU olmak üzere değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Candan ÖZTÜRK, Sayın Doç. Dr. Gönül ASLAN ve Sayın Doç. Dr. Feza OTAğ'a eğitim ve öğretimime katkılarından dolayı teŐekkür ederim.

Tez çalıŐmam boyunca destek ve katkılarını gördüğüm tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

Eğitimim ve tez çalıŐmam süresince beni her konuda destekleyen annem, eŐim ve çocuklarıma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Semra ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
İshaller	10
Tanım	10
Sınıflandırma	10
İshal Nedenleri	11
İshalin Etki Mekanizması	13
Rotaviruslar	14
Tarihçe	14
Yapı	15
Replikasyon, Patogenez ve İmmün cevap	17
Klinik Belirtiler	19
Tanı	20
Tedavi	23
Korunma	24
Epidemiyoloji	25
Enterik Adenoviruslar	27
Tarihçe	27
Yapı	27
Patogenez ve İmmün Cevap	28
Klinik Belirtiler	28
Tanı	28
Tedavi	29
Korunma	29
Epidemiyoloji	29

Astroviruslar	29
Tarihçe	29
Yapı	30
Patogenez ve immun cevap	30
Klinik Belirtiler	31
Tanı	31
Tedavi	31
Korunma	31
Epidemiyoloji	32
İnsan Kalisivirusları	32
Tarihçe	32
Yapı	32
Patogenez ve immun cevap	33
Klinik Belirtiler	33
Tanı	33
Tedavi	35
Korunma	35
Epidemiyoloji	35
Diğer gastroenterit yapan viruslar	36
Koronaviruslar	36
Toroviruslar	36
Pikobirnaviruslar	36
Aichiviruslar	36
Küçük yuvarlak yapıda viruslar (Small Round Structures Viruses)	36
GEREÇ VE YÖNTEM	38
Örneklerin Toplanması	38
Araştırmanın Yöntemi	38
Testin Prensipleri	38
Kullanılan Cihazlar ve Gereçler	39
Kitlerin İçeriği	39
Testin Uygulanması	40
Testin Değerlendirmesi.	42

BULGULAR	43
İstatistiksel Analiz	45
Test Sonuçları	45
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
SİMGELER VE KISALTMALARLAR DİZİNİ	70
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	71
TABLolar DİZİNİ	72

ÖZET

Viral gastroenteritler, çocukluk çağında görülen gastroenteritlerin en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı, bölgemizde 0-6 yaş grubu ishallerde rotavirus, enterik adenovirus ve astrovirus enfeksiyonlarının prevalansını saptamak idi. Çalışmaya, akut gastroenterit tanısı alan, 0-6 yaş grubu çocuklar alındı. Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine 1 Ocak 2008 -31 Aralık 2008 tarihleri arasında, ishal yakınması ile başvuran 363 çocuktan alınan dışkı örnekleri, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (RIDASCREEN r-biopharm, Almanya) ile rotavirus, enterik adenovirus ve astrovirus yönünden incelendi. Çalışmaya alınan örneklerin 117'sinde (%32.2) rotavirus, 38'inde (%10,5) enterik adenovirus ve 6'sında da (%1,7) astrovirus pozitifliği saptandı. Rotavirus enfeksiyonlarının en çok kış aylarında, özellikle Aralık, Ocak ve Şubat'da, en az ise yaz aylarında görüldüğü saptandı. Çocuklarda rotavirus pozitif olguların büyük kısmı 1-2 yaş grubundaydı. Çalışmamız, bölgemizdeki çocuk gastroenteritlerinde, rotavirus, adenovirus ve astrovirusların oldukça sık rastlanan etkenler olduğunu belirlemiştir. Sonuç olarak viral ishaller, çocuklardaki gastroenteritlerin önemli bir nedenidir ve özellikle kışın ve sonbahar aylarında görülen ishallerde mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus, ELISA, Gastroenterit.

ABSTRACT

Investigation of Frequency of Viral Factors In Children With Acute Gastroenteritis In Mersin City Center

Viral gastroenteritis is the most frequent cause of gastroenteritis seen in childhood. The aim of this study was to determine the prevalence of rotavirus, enteric adenovirus and astrovirus infection in children with diarrhea in our region. Patients with acute gastroenteritis between the ages of 0-6 years were evaluated and included into the study. Fecal specimens of 363 children with diarrhea who came to the Pediatric Clinics of Mersin Hospital for Women and Children Birth during a year (between 1 January 2008-31 December 2008) were investigated for the presence of rotavirus, enteric adenovirus and astrovirus with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (RIDASCREEN r-biopharm, Almanya). Rotavirus, adenovirus and astrovirus were found in 117 (32.2%), 38 (10,5%) and 6 (1,7%) of specimens, respectively. The highest rate of rotavirus infection was detected in winter, with a peak incidence during December, January and February, and the lowest during summer. The incidence of rotavirus positive cases was higher among children between 1-2 years age group. These results indicate that rotaviruses, adenoviruses and astroviruses are important causes of infant gastroenteritis also in our region. Conclusively, viral diarrhea is an important cause in children with acute gastroenteritis and it should be investigated routinely, especially in spring and winter.

Key words: Adenovirus, Astrovirus, ELISA, Gastroenteritis, Rotavirus

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin en sık sebebi, solunum yolu enfeksiyonları ve akut enfeksiyöz ishallerdir. Enfeksiyöz ishaller, tüm dünyada halen güncelliğini koruyan en önemli sağlık sorunlarından birisidir¹⁻⁶. Her yıl beş yaş altındaki 700 milyon çocuk ishale yakalanırken, yaklaşık 3-5 milyon çocuk ishal nedeni ile ölmektedir. İshallere bağlı ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Ayaktan tedavi edilen hastalara göre, hastaneye yatırılan vakalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁷. Enfeksiyöz ishaller, akut dehidratasyon sonucu ölüme yol açabildiği gibi, malnütrisyona, büyüme geriliğine, uygunsuz ilaç kullanımına ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır⁸⁻¹⁰.

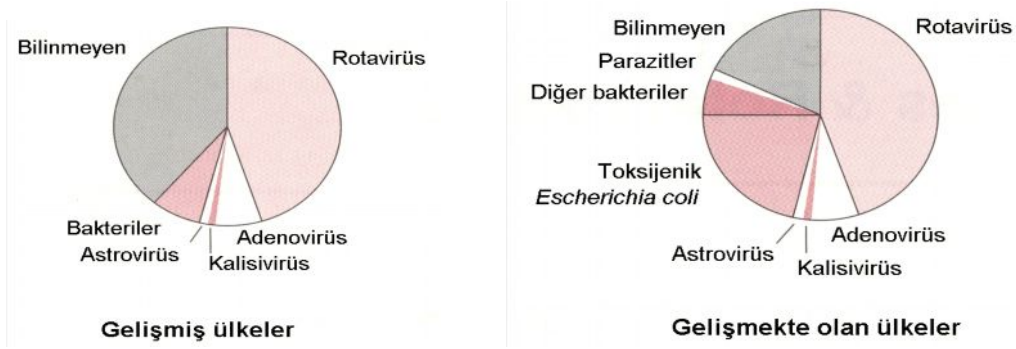
İshal nedenleri çeşitli olmakla beraber en fazla viral, bakteriyel ve paraziter ishaller görülmektedir¹¹. Enfeksiyöz ishallerde, en iyi şartlarda bile olguların ancak %70-80'inde etken tanımlanabilmektedir. Enfeksiyöz etkenler arasında, gelişmemiş ülkelerde bakteriler sık görülürken, gelişmiş ülkelerde ise viruslar sık görülmektedir. Yurdumuzda ve yurtdışında yapılan çalışmalarda, ishal nedeni olabilecek enfeksiyöz etkenlerin oranı, araştırma yapılan gruplara göre farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada %26.7 patojen bakteri, %7.2 parazit, %32.5 virus (rotavirus) olmak üzere, olguların %66.4'ünde enfeksiyöz etken saptanmıştır¹². Taiwanda yapılan başka bir çalışmada, viral etkenlerin oranı, %51.2 olarak bildirilmiştir⁸. İshale neden olan viral etkenler içerisinde insan rotavirusunun tanımlanmasıyla, Türkiye'de ve tüm dünyada sebebi tespit edilebilen enfeksiyöz ishallerin oranı artmıştır¹³.

Çocukluk dönemi akut enfeksiyöz ishaller arasında en sık viral gastroenteritler görülmektedir ve ayrı bir öneme sahiptir^{7,14,15}. Viral gastroenteritler, ilk defa 1929 yılında Zakorsky tarafından "Kış mevsiminin kusma hastalığı" tabiri ile tanımlanmıştır¹⁶. Yapılan çalışmalar, iki yaş altındaki çocuklarda viral gastroenteritlerin en sık nedeninin rotaviruslar ikinci sebebin ise enterik adenoviruslar olduğunu göstermiştir^{8,16-19}. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda norovirusların görülme sıklığının, enterik adenovirusların önüne geçtiği bildirilmektedir^{1,7}.

Viral gastroenteritler, sosyoekonomik durum ve çevresel faktörlere bakılmaksızın gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde görülmektedir²⁰. Gelişmiş ülkelerde uygulanan koruyucu sağlık hizmetleri bakteriyel ve paraziter

ishallerin önlenmesinde etkili olurken viral ishallere için çok etkili olmadığı görülmüştür²¹.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, çocuklardaki ishal nedenleri şekil 1'de gösterilmiştir^{22,23}.



Şekil 1. İshal etkenlerinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre dağılımı^{22,23}.

Tüm dünyada rotavirus gastroenteritlerine bağlı ölüm oranı, yılda 600.000 olarak bildirilmektedir⁶. İshallere bağlı ölümlerin %10-20'sinden rotavirus sorumlu tutulmaktadır²⁴. Ülkemizde çocuklardaki, yıllık ishal vaka sayısı ve buna bağlı mortalite oranı bilinmemektedir¹³. Ülkemizde hem ishallere ilgili yeterli etiyolojik çalışma yapılmamış olması, hem de kayıt ve bildirim sistemlerinin yetersiz olması, ishalleri hastalıklar ve buna bağlı ölüm sebepleri ile ilgili yeterli veri elde edilmesini engellemiştir²⁵.

Rotavirusların, dezenfektanlara ve sabunlara dirençli olması, eşyalarda, yüzeylerde ve ellerde uzun süre yaşaması, viral gastroenteritlerin önemini daha da arttırmıştır^{5, 24}.

Çocuklarda, viral gastroenteritlere daha çok kış aylarında rastlanılmaktadır^{26,27}. İshal vakalarında, genellikle etken tespit edilmeden antibiyotik tedavisi başlanmakta, bu durum hem hasta açısından hem de ekonomik açıdan gereksiz ve zararlı olup, ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır²⁸.

Mersin il merkezinde yapılan bu çalışmada, akut ishal nedeni olabilecek viral etkenlerden, rotavirus, adenovirus ve astrovirusun sıklığı, bunların yaş, cinsiyet ve mevsimsel olarak dağılımının belirlenmesi amaçlandı. Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne akut ishal şikayetiyle başvuran 0-6

yaş grubu çocuklardan alınan dışkı örnekleri, viral etkenler açısından Enzyme-Linked Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile araştırıldı ve sonuçların istatistiki değerlendirmeleri yapıldı.

Bir bölgede ishal etkenlerinin saptanması, alınması gereken önlemler ve uygulanacak tedaviler konusunda yol gösterici olacaktır²⁸. Daha önce Mersin bölgesinde, bu konu ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma, Mersin bölgesi çocuk ishallerinde, viral etkenlerin görülme sıklığının belirlenmesini sağlayarak, tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca çocuk hastaların gereksiz yere antibiyotik almasını ve ciddi ekonomik kayıpları kısmen de olsa engelleyecektir.

GENEL BİLGİLER

İshaller

İshaller tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. Çocuklar başta olmak üzere tüm yaş gruplarını etkilemektedir^{3,4,29}.

Tanım

Dışkının kıvamının sulu, miktarının normalden fazla, sayısının ise günde 3'den fazla olması ishal (diyare) olarak tanımlanır^{30,31}.

Oluşum mekanizmalarına göre ishaller 5 gruba ayrılır.

- a) Ozmotik ishal: Absorbe edilebilecek bir maddenin barsaklarda emilememesine bağlı olarak ozmotik yükün artması ve sıvı kaybı ile karakterizedir.
- b) Sekretuar ishal: İyon sekresyonunun artması ya da reabsorbsiyonun engellenmesi yani sekrete edilen sıvı ve elektrolitler ile absorbe edilen sıvı ve elektrolitler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Genellikle barsaklarda patolojik bozukluk yoktur.
- c) İnflamatuvar ishaller: İntestinal mukozanın bütünlüğünü bozan nedenlerdir (mikroorganizma invazyonu, tümörler, ülserler).
- d) Motilite bozuklukları: İntestinal motilitede artma ya da azalma (psikojenik ve hormonal bozukluklar, otonomik nöropati, tirotoksikoz, irritabl kolon, dumping sendromu, ağır malnütrisyon, psödoobstrüksiyon, diabetes mellitus, hipotiroidi, hiperkalsemi) absorbsiyonu etkiler.

Motilite azalması staz ile beraber bakteriyel çoğalmaya, motilite artması ise hızlı geçiş sonucu mukozal temasın azalması ile kronik ishale neden olur.

- e) Emilim yüzeyinin azalması (kısa barsak sendromu gibi)^{30,31}.

Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflandırma ile ishaller hastalıklar üçe ayrılmıştır.

- a) Akut ishal (14 günden az süren ishaller)
- b) Persistan ishal (14-30 gün arasında süren ishaller)
- c) Kronik ishal (30 günden fazla süren ishaller)⁹.

Akut ishal; Genellikle 10 günden uzun sürmeyen, 24 saatlik zaman diliminde üç veya daha fazla sayıdaki sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır.

Ancak anne sütü ile beslenen bebeklerde, her zamankinden daha sık ve daha sulu dklama olarak tarif edilir. İshalin oluşturduğu esas semptomlar kusma, ateş ve dehidratasyondur. İshalin Şiddeti bu semptomlarla belirlenir. Şiddetli ishaller ciddi dehidratasyona yol aabilir^{8,9,14,32}. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz beslenme ve kötü yaşam koşulları ishalin Şiddetli seyretmesine sebep olur¹.

Dünya Sağlık rgt'nün tanımlamasına göre 14 günden kısa süren kansız ishal "Akut sulu ishal" olarak, 14 günden kısa süren kanlı mukuslu ishal "dizanteri" olarak tanımlanmaktadır³³.

Akut ishaller Şu Şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Sulu ishaller:

- a) Enterotoksinler (*Vibrio cholerae* toksini)
- b) Enteroadhezif, agregatif, adherent *Esherichia coli*
- c) Sitotoksinler (*Enteropatojenik Esherichia coli*, *Shigella spp.* toksini)
- d) Viruslar (*Rotaviruses*, *Adenoviruses*, *Norwalk viruses*.)
- e) Parazitler (*Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum*)
- f) Bilinmeyen mekanizmalar (Anaerob bakteriler, *Giardia intestinalis*)

2. Dizanterik ishal

a) İnvazif bakteriler (*Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enteroinvaziv Esherichia coli*)

b) Parazitler (*Entamoeba histolytica*)

3. Mukoid ishal: Sulu veya kanlı ishal yapan etkenler

4. Antibiyotiğe bağlı ishaller (*Clostridium difficile*)

5. Parenteral ishal

6. Turist ishali (*Enterotoksijenik Esherichia coli*)⁹.

İshal Nedenleri

İshaller enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çeşitli sebeplerle olmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalıkları, malignensiler, antibiyotik kullanımı ve bazı sistemik hastalıklar enfeksiyöz olmayan nedenler arasında sayılabilir³⁴. Enfeksiyöz nedenler arasında bakteriler, parazitler, mantarlar ve virüsler bulunmaktadır^{11,21,28,35}.

Enterit nedeni olabilecek bakteriyel etkenler^{28,34,36}:

Aeromonas türleri

Enterotoksijenik Escherichia coli

Enteroinvaziv Escherichia 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

Enterit nedeni olabilecek paraziter etkenler^{28,34,36}:

Entamoeba histolytica

Balantidium coli

Schistosoma mansoni

Schistosoma japonicum

Trichinella spiralis

Isospora belli

Giardia lamblia

Cryptosporidium parvum

Enterit nedeni olabilecek mantarlar^{28,34,36}:

Candida

Absidia

Rhizopus

Mucor

Paracoccidioides brasiliensis

Histoplasma capsulatum

Enterit nedeni olabilecek viral etkenler^{15,36,37}:

Rotavirus

Enterik adenovirus

Astrovirus

Kalisivirus

Koronavirus

Pestivirus

Pikobirnavirus

Parvovirus

Torovirus

İshalin Etki Mekanizması

Viral ishallerde, ince barsak villusları harabiyete bağılı olarak kısalır ve epitel yapısı bozulur. Kaybolan epitel yapısının, kript benzeri hücrelerle dolması sonucu barsaklardan su ve elektrolit atılımı artar. Klor sekresyonu artmasına karşılık glukoz ve sodyum reabsorbsiyonu azalır. Villusların hasarlanmasına bağılı olarak geçici disakkaridaz eksikliği oluşur ve ishal tablosu meydana gelir⁹.

Bakteriyel ishallerde bakteriler ya mukozaya adeze olarak ya da invaze olarak ishal yaparlar. Ayrıca bazı bakteriler toksinleri aracılığıyla sekresyona neden olup ishal yaparlar. Hücre membranındaki adenilat siklaz aktive olup siklik AMP'yi artırır, bu da sodyum absorpsiyonunu azaltıp, klor sekresyonunu artırır. Parazitler, mukozal adezyon ve invazyona neden olarak ishale sebep olmaktadır⁹.

Dışkının metilen mavisi ile boyanarak yapılan mikroskopik muayenesinde lökosit olup olmamasına göre ishalin bakteriyel veya viral olabileceği konusunda ön bilgi edinmek mümkündür³⁴.

Akut gastroenterit insanlarda en sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir. Tüm çocuk yaş gruplarında görülen ishallerin en önemli sebebi viruslardır. Viral gastroenteritlere infant ve genç erişkinlerde daha sık rastlanılmaktadır^{7,38,39}.

İki yaş altındaki çocuklarda bulantı, kusma, ishal ve takiben gelişen dehidratasyon, %20 ile %40 oranında hastaneye yatışı gerektiren bir durumdur. Bu klinik durumun en sık nedeni de rotavirus enfeksiyonlarıdır^{15,38}. Genel olarak görülen tüm rotavirus enfeksiyonlarının, %20-50'si hastane kaynaklıdır⁴⁰.

1972'de, ishalleri bir hastanın dışkısında Norwalk virus'un, 1975'de ise enterik adenovirusların ve astrovirusların bulunmasından beri pek çok virus

tanımlanmıştır. Böylece gastroenteritlerle ilişkili virusların sayısı artmıştır. Gelişmiş ülkelerde, özellikle kalısivirüslerin da gastroenterit salgınlarına neden olabileceği bildirilmiştir. Günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile gastroenterit viruslarının çoğu tanımlanmıştır. Gastroenterit virusları içinde, intestinal sistemle beraber başka sistemleri de etkileyen viruslar vardır. Örneğin, koronaviruslar öncelikle solunum sistemi hastalıklarına neden olmakla beraber gastroenterit etkeni olarak da tanımlanmışlardır^{7,15}.

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) ve transplant hastaları gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda astrovirus, kalısivirüs ve adenoviruslar gastroenteritlere neden olabilmektedir. Kemik iliği transplantasyonu yapılmış yetişkin ve çocuklarda, adenovirus gastroenteritlerine rastlanılmaktadır. Fakat bu hastaların büyük çoğunluğunda *Epstein-Barr virus* (EBV) ve *Cytomegalovirus* (CMV)'ler ishale neden olmaktadır. CMV sıklığı CD4 sayısı mm³'de 100'ün altına düştüğünde artmaktadır. Yeni uygulanan antiretroviral tedaviler immünsüprese hastalardaki viral enterit sıklığını azaltmaktadır. Toroviruslar da, bu grup hastalarda diyareye neden olan bir diğer virustur⁷.

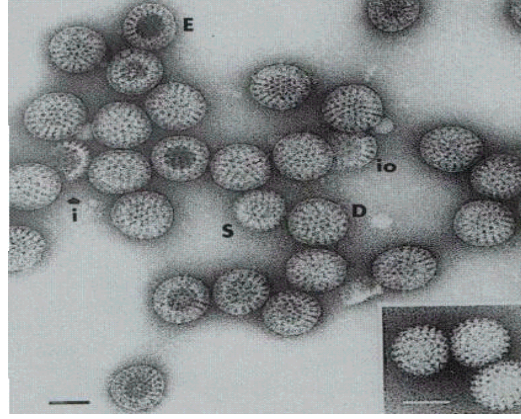
Viral gastroenteritlerin tedavisi, semptomatik olarak yapılmaktadır. Yeni enfeksiyonların önüne geçebilmek için, aşı çalışmalarına ve enfeksiyon kontrol önlemlerine önem verilmelidir¹⁵.

Rotaviruslar

Tarihçe

1940'lı yıllardan beri, diğer sebebi bilinmeyen hastalıklar gibi ishallerin birçoğunun kaynağında, virus olabileceğinden şüphe edilmiş ve bu şüphe bilim adamlarının kafasında soru işareti olarak kalmıştır⁷. Ancak 1970'li yılların başında rotavirus ve norwalk virusun keşfiyle, viral gastroenteritlerde ciddi öneme sahip, iki ana etken bulunmuştur⁴.

Rotaviruslar, ilk kez Avustralya'da 1973 yılında Bishop ve arkadaşları tarafından, bebeklerin duodenal mukoza örneklerinin, elektron mikroskopuyla incelenmesiyle keşfedilmiştir. Virusun tekerleğe benzer görünümü sebebiyle (Şekil 2) 1978 yılında latince tekerlek anlamına gelen "rota" adı verilmiştir^{7,24,37}.



Şekil 2. İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü²³.

Rotaviruslar önceleri sadece hayvanlarda gastroenterit yapan etken olarak tanımlanırken, şimdilerde özellikle küçük çocuklarda ağır seyreden gastroenterit etkeni oldukları saptanmıştır⁴¹.

Yapı

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^{2,42}.

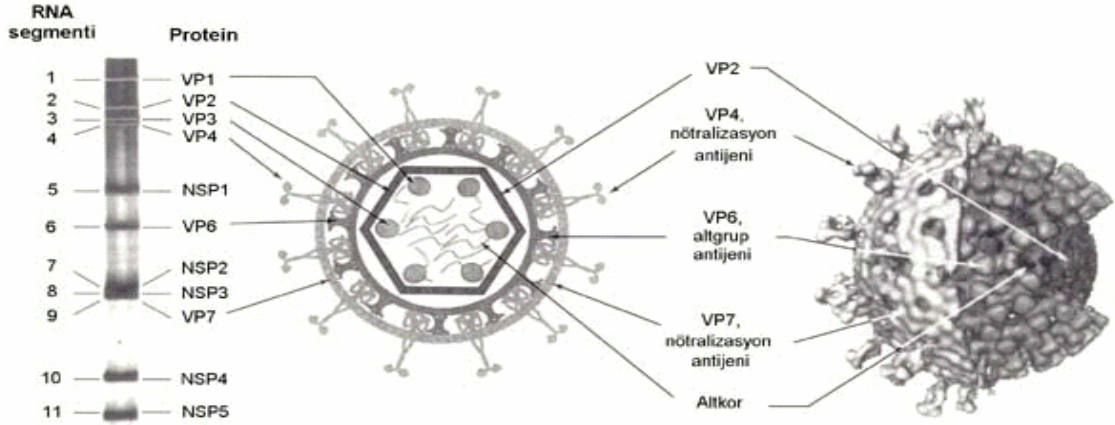
Reoviridae ailesi 9 cinse ayrılır. Dört cinsi insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir: Ortoreovirus, rotavirus, koltivirus, ve orbivirus. Diğer dört cins yalnızca bitki ve böceklerde, bir tanesi ise sadece balıklarda hastalık oluşturabilmektedir. Reovirusların üç, koltivirusların iki, orbivirusların yaklaşık 100 farklı serotipi tanımlanmıştır²³.

Genom; cinse bağlı olarak 16-27 kilo baz çiftinden oluşan, çift zincirli RNA içermektedir. Rotaviruslar 11 parçalı genom içerir⁴³. Buna karşın ortoreoviruslar ve orbivirusların her biri 10 parçalı, coltiviruslar 12 parçalı genoma sahiptirler²². 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^{22,23}.

Rotavirusların reoviruslardan ayırımı, elektron mikroskopik olarak yapılabilmektedir. Elektron mikroskopik görüntülerde rotaviruslarda 3 tabaka gözlenirken, reoviruslarda 2 tabaka gözlenmiştir^{22,44}.

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^{45,46}. Çekirdek bölgesinde baskın olarak VP2 bulunur^{7,43,47}. Toplam genom 16.500 - 21.000 nükleotid uzunluğundadır³⁷.

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 3'de görüldüğü gibi altı adet yapısal (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) ve beş adet yapısal olmayan proteini vardır^{7,22,23,42}.



Şekil 3. Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü²³.

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 7 gruba ve 2 subgruba (I ve II) ayrılırlar. İnsanlarda hastalık oluşturan gruplar A, B ve C olup^{7,32,38}, insanda ve hayvanda hastalık oluşturanlar D, E ve F, yalnızca hayvanlarda hastalık oluşturanlar ise G grubudur⁴⁸.

VP7 glikoproteini predominant antijen gibi görünse de, VP4 ve VP7 dış kapsid proteinleri, nötralize edici aktivitede önemli epitoplara içerirler. VP6 non-

nötralizan antikor cevabını oluştururken VP4-VP7 ise nötralizan antikor cevabını oluşturmaktadır³⁷. Tipe özgül varolan bu antijenik yapılar, rotaviruslar arasında ayırım yapılabilmesini sağlar⁴⁹.

Serotipik sınıflandırma, dış kapsitteki VP4 ve VP7 proteinlerinde olan antijenik değişiklik temel alınarak yapıldığı için, VP4 ve VP7'nin yapısı önemlidir⁴⁵. 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 tanımlanmıştır⁵⁰. Bazı kaynaklarda insan serotip P sayısı 20 olarak belirtilmiştir^{5,51}. Tüm dünyada baskın olan serotipler G1, G2, G3 ve G4 serotipleridir^{15,51}. Bu serotipler içinde en baskın olan G1'dir⁵². Ancak, olağandışı G serotipleri (G12, G9, G5, G8 ve G10 gibi) tarafından oluşturulan hastalıklar da bildirilmiştir⁵³. Yakın zamanda, Brezilya, A.B.D., Fransa ve Arjantin gibi birkaç ülkede özellikle serotip G9'un ortaya çıktığı bildirilmiştir^{7,43,45,53,54,55}.

Rotaviruslarda Poli-Akrilamid Gel Elektroforez (PAGE) yöntemiyle, genomik analizi yapılır. Elektroforeze göre yapılan bu sınıflandırma epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir^{25,56}. Günümüzde genetik sınıflandırma için Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yaygın olarak kullanılmaktadır⁴⁷.

Replikasyon, Patogenez ve İmmün Cevap

Virus partikülleri hücre yüzeyindeki özgül reseptörlere tutunmaktadır. Rotavirusların konak hücreye tutunmasını sağlayan protein, dış kapsitte bulunan viral hemaglütinindir⁴³.

Rotavirus yüzeyinde bulunan dikensi çıkıntılardan VP4 hemaglütinin denilen yapıyı oluşturur. Virusun konak hücre içine girebilmesi için VP4'ün tripsin aracılığıyla iki subünit olan, VP5 ve VP8'e ayrılması gerekir^{25,52}.

Tutunma sonrası endositozla hücreye giren virus, sitoplazmadaki lizozomların içinde kılıfından sıyrılır. Replikasyonu için, genomunda bulunan RNA polimeraz gibi enzimlere ihtiyacı vardır^{5,43}. Replikasyon esnasında yalnızca virusun dış tabakası uzaklaştırılır ve kor bölgesi ile ilişkili RNA transkriptaz aktive olur. Bu transkriptaz, bozulmamış kor bölgesindeki her bir çift zincirli RNA parçasının negatif zincirinden messenger RNA (mRNA) transkripsiyonunu gerçekleştirir. mRNA'lar birincil gen ürünlerini sentezlemek

üzere translasyona uğrarlar. Tam uzunluktaki transkriptlerden bazıları olgunlaşmamış virus partiküllerini oluşturmak üzere kapsidlenirler²³.

Rotaviruslar, virus partiküllerinin bulunduğu sitoplazmada inklüzyon cisimcikleri oluştururlar. Bunlar tübüler yapılarla yakın ilişkilidir. Rotavirus yapılanmasında tek tabakalı partiküllerin pürüzlü endoplazmik retikulum içine tomurcuklanmasıyla dış kapsid eklenir. Büyük dış kapsid proteini glikozillendiği için bu yol kullanılır. Yeni oluşan viruslar hücreyi eriterek salınır^{5,23}.

İshalin, ince barsak epitel hücrelerinin (enterosit) harabiyetine bağlı malabsorpsiyona neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın fizyopatolojisini etkileyen birçok faktör vardır. Rotavirusların dört çeşit mekanizmayla ishale neden olduğu tahmin edilmektedir. Bunlar, enterosit harabiyetine bağlı malabsorpsiyon, virusun oluşturduğu toksine bağlı ishal, enterik sinir sistem uyarımıyla olan ishal ve villus iskemisidir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla ishal fizyopatolojisinin hücresel düzeyde anlaşılır olması, yeni mekanizmaların keşfedilmesine olanak vermiştir⁴².

Rotaviruslar gastrik ve kolon mukozasını etkilemeden ince barsak villuslarındaki enterositleri enfekte eder. İnce barsak uçlarındaki enterositlerin sitoplazmasında çoğalır ve onların transport mekanizmasına zarar verir. Villöz epitel atrofisine yol açar, mikrovilluslar azalır ve kısalır. Esas hücresel hasar, villus iskemisine bağlıdır. Hasar gören hücreler barsak boşluğuna dökülür ve büyük miktarda virus atılımı olur (10^{10} virus partikülü / gram dışkı). Virus atılımı sağlıklı hastalarda genellikle 2-12 gün sürebilir fakat beslenmesi yetersiz olanlarda bu süre uzayabilir. Rotavirus ishalinin nedeni; villuslardaki 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 barsakta, normalde sağlam ince barsak epitel hücrelerinden sentezlenen laktaz enziminin sentezlenememesine bağlı olarak, barsakların laktoz gibi makromoleküllere geçirgenliği azalır. Virusun yol açtığı laktaz eksikliği 10-14 gün sürebilir. Barsak sinir sistemi virus tarafından uyarılır, bu durum su ve elektrolit salınımına, özellikle kalsiyum atılımının indüklenmesine yol açar. Neticede rotavirus enfeksiyonu ince barsak epitelinin fonksiyonunu değiştirdiğinden ishal ile sonuçlanır. Rotavirus enfeksiyonlarında diyare

oluşumu ve sorumlu immünolojik mekanizma tam bilinmemektedir^{7,23,24,42,57}.

Rotavirüslerle bağılı oluşan barsak inflamasyonu, viral olmayan diğler patojenlerin yaptığı inflamasyonla kıyaslandığında, daha hafiftir⁴². Bu durumda rotavirus ishallerinin noninflamatuvar olduğu ve genellikle kendini sınırladığı söylenebilir².

Rotavirusun kodladığı proteinlerden biri olan NSP4, viral bir enterotoksindir ve sinyal iletimini tetikleyerek sekresyonu indükler. Hayvan modellerinde NSP4'ün patojen olduğu gösterilmiştir. NSP4 ve bazı peptidler yeni doğan farelerde ishal yapmaktadır. Yakın zamanda hücresele bağışıklık yanıtına aracılık edeninde de, NSP4 proteini olduğu gösterilmiştir^{7,37,42}.

Nötralizan antikorların oluşumunu sağılayan VP4 ve VP7 proteinlerinin bu hastalığa karşı korunmayla ilgili olmadığı, sadece virusun hücrelere bağlanması ve girişinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Rotavirüslerin farklı serotiplerine karşı homotipik ve/veya heterotipik antikor cevabı oluşabilir. Konağın enfekte olduğu serotipe göre bu yanıt değışir. Mesela G2 homotipik antikor cevabı oluştururken, G1, G3 ve G4 heterotipik antikor cevabı oluşturur. Rotavirüslerle oluşan primer enfeksiyona karşı antikor yanıtı oluşur. Aynı serotiplerle tekrarlayan hastalıklar daha hafif seyreder^{7,37,42}.

Klinik Belirtiler

Tüm dünyada rotavirus ishalleri, akut dehidratasyon ishalleri arasındaki yerini almıştır^{27,58,59}. Rotavirus ishalleri sıklıkla 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Bütün yaş gruplarında genellikle 2-3 günlük prodrom dönemi sonrası bulantı, kusma, iştahsızlık, başağrısı ve ateş görülür. Bunu kansız ishal izler. Semptomların şiddetine bağılı olarak dehidratasyonla sonuçlanabilir¹⁵.

Klinik tablo asemptomatik enfeksiyondan, ciddi dehidratasyonla ölüme yol açabilecek kadar ağırlaşabilir^{14,21,58-60}.

Grup A rotavirüslerin neden olduğu gastroenterit vakalarında hastanede kalış süresi diğlerinden fazladır⁷. Hastaların hastaneye yatışını gerektiren klinik semptomlar genellikle ishal, kusma, ateş ve dehidratasyondur. Dışkıda kan ve lökosit olmaz. Rotavirus gastroenteritleri kendini sınırlayan hastalıklardandır. Genellikle tamamen iyileşirler²¹. Fakat İmmünsüprese hastalarda semptomlar uzun sürer ve şiddetlidir¹⁵.

Birçok enterik patojenin yapmış olduğu ishallerde, hastaneye yatış oranının az olmadığı, rotavirüslerin yalnız miks viral enfeksiyonlarda değıl,

bakterilerle beraber olan ko-enfeksiyonlarda da rol aldığı bildirilmiştir. Çocuklar arasında ise tek başına enfeksiyon yapabilen önemli bir etken olarak belirtilmiştir⁶¹.

Yenidoğanlarda rotavirus enfeksiyonları, anneden gelen koruma faktörleri ve barsak immatüritesi nedeniyle sıklıkla asemptomatiktir ve üçüncü aya kadar korunurlar. Anne sütü almayan bebekler, anne sütü alan bebeklere göre ishali daha ağır geçirirler. Bunun yanında bazı çalışmalarda prematüre bebeklerde karşılaşılan ağır olgular bildirilmiştir⁶. Hayatın ilk 2 yılı içinde tekrarlayan rotavirus enfeksiyonlarının %50'si asemptomatiktir^{7,21}.

Ağır rotavirus enfeksiyonları, yenidoğan ve çocuklarda tedavi edilmediği takdirde, şiddetli elektrolit ve su kaybına bağlı olarak ölümcül olabilir²³. Ayrıca, rotavirus ishallerinin erken dönemlerinde, diğer etkenlerle oluşan ishallerde göre, protein, karbonhidrat ve yağ emilimi bozulur. Beslenmesi iyi olmayan malnutrisyonlu bebeklerde tablo daha da ağırlaşır⁵.

Bütün bunların yanında, rotaviruslar için karaciğer, böbrek, dalak ve santral sinir sistemini ilgilendiren ekstraintestinal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Biliyer atrezi ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında rotaviruslara rastlanmış, yine bazı insanların Beyin Omurilik Sıvısı (BOS), karaciğer ve kalbinde rotavirus RNA'sı saptanmıştır^{15,21,59,62}.

Solunum yolu enfeksiyonlarında rotavirus rolünün tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Semptomlu çocukların, solunum sekresyonlarında rotavirusun saptandığı insan çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarıyla da rotavirusa bağlı solunum sistemi enfeksiyonlarının, damlacık yoluyla bulaşabildiği gösterilmiştir²¹.

Tanı

Viral ishaller, diğer akut ishal nedenlerinden sadece klinik görünümle ayırt edilemez. Rotavirus enfeksiyonlarının inkübasyon süresi yaklaşık olarak 48 saattir. Kendini sınırlayan ishal ve kusma ile karakterize 1-7 gün süren klinik tabloya sahiptir^{1, 7, 27, 63}. Rotavirus ishali sırasında karşılaşılan klinik bulgular da nonspesifiktir. Bu nedenle tanı için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar elektron mikroskopi, immün elektron mikroskopi ve serolojik tanı yöntemleridir^{21,64,65}.

Rotavirus ishallerinin tanısı için hastadan alınması gereken örnek dışkıdır. İshalin başlangıcından hemen önce ve hastalığın ilk günlerinde (2-5

gün) dışkıda rotavirus bulunur ve saptanması kolaydır. Ancak ilerleyen günlerde zorlaşır ve 7-8 gün sonra saptanamamaktadır⁵².

Laboratuvar şartlarında dışkının direk lam lamel arası mikroskopik incelenmesiyle, lökosit ve parazit varlığının araştırılması, ishalin sebebi olabilecek öntanı için kolaylık sağlamaktadır³⁴.

Dışkı örneklerinde rotavirusu saptamak için, 1980'lerden önce elektron mikroskopi ön planda iken, 1980'li yıllarda ELISA, elektron mikroskobinin yerini almıştır⁶⁶. Çünkü elektron mikroskopi hızlı, etkili, güvenilir bir yöntem olmasına rağmen özel araç gereç ve deneyim gerektirmesi nedeniyle pratik bir yöntem değildir ve her laboratuvarında kullanılmamaktadır²⁵.

Elektron mikroskopi özellikle birçok viral ajanı tek bir dışkı örneğinde aynı zamanda tespit etmek için kullanılır. Ayrıca elektron mikroskopik olarak görüntü sağlanabilmesi için her 1 ml dışkı örneğinin, en az 10^6 sağlam yapısı bozulmamış viral partikül içermesi gerekmektedir. Viral partikül sayısının yetersiz olması elektron mikroskobinin başarısını düşürecektir^{67,68}. Elektron mikroskopi sonucunun negatif olması, etken olabilecek virus partikülünün olmadığı anlamına gelmez, yalancı negatiflikler olabilir⁶⁸.

Günümüzde referans laboratuvarlarda, gastroenterit oluşturan virusların tespiti elektron mikroskopuyla direk görülerek yapılmaktadır⁷.

İmmün elektron mikroskobisi de viral enterit etkenlerinin tespiti için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu teknik için immün serum, ya virus süspansiyonu ile ya da dışkı örnekleriyle karıştırılır².

Çocuklarda akut gastroenterit yapan viral enfeksiyöz ajanların tanısı için RT-PCR ve PAGE gibi yeni moleküler yöntemler bunların yanında hücre kültürü teknikleri geliştirilmiştir^{20,61,67,68}.

Viral nükleik asitlerin saptanması için RNA-PAGE, DNA agaroz jel, dot blot hibridizasyon testleri, PCR, RT-PCR, gerçek zamanlı PCR ve nükleik asit dizi tabanlı çoğaltma yöntemleri kullanılır. Yöntem seçimi genellikle çalışmanın amacına bağlıdır²¹. Elektron mikroskobu ve PAGE nadir görülen rotavirus suşlarını saptamaktadır⁴⁷. Moleküler epidemiyolojik çalışmalar; poliakrilamit jeldeki RNA'nın elektroforezini takiben 11 genom parçasının göçündeki farklılığa dayanarak, izolatları analiz etmektedir. Elektroforezdeki bu farklılıklar serotipleri tahmin etmede kullanılamaz, ancak elektroforeze bağlı tiplendirme, viral bulaşı

takip etmede faydalı bir epidemiyolojik araç olabilir^{23,69}. RT-PCR epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan esas tanı tekniğidir⁴⁷.

Rotavirusların P ve G serotiplerinin tanımlanması RT-PCR ile sağlanır. Rotavirus grup A için de geliştirilmiş RT-PCR teknikleri mevcuttur^{7,20}. Bu moleküler teknikler, serolojik ve elektron mikroskopi yöntemlerine göre daha duyarlıdır ancak örneklerin hazırlanması özen ve zahmet gerektirir^{15,47,70}. Grup A rotavirusların tespiti, genellikle, antijen saptama yöntemleri olan, Lateks Aglutinasyon (LA), ELISA ve immüno-kromatografik testler ile yapılır. Çünkü bu testler çok zor olmayıp özel araç ve deneyim gerektirmezler. Yalnız bu testler yenidoğanlarda ve altta yatan intestinal hastalığı olanlarda, yanlış pozitiflikler verebilir^{38,65,67,71}. ELISA yöntemi, elektron mikroskopi ve lateks aglutinasyona göre daha duyarlıdır⁵³. Özellikle ELISA, grup A rotaviruslar için daha spesifiktir. Eğer monoklonal antikorlar kullanılarak ELISA uygulanırsa, lateks aglutinasyona göre duyarlılığı daha yüksek bulunur. Grup C rotaviruslar için de, yeni uygulanan immünolojik tekniklerle monoklonal antikorlar kullanılarak elektronmikroskobuna göre daha yüksek duyarlılık elde edilmiştir⁷.

ELISA yönteminde poliklonal antikor kullanımıyla, az da olsa yanlış pozitif ve negatif sonuçlar olabilir. Monoklonal antikorların kullanımı spesifikliğı ve duyarlılığı önemli ölçüde arttırmıştır^{68,72}.

İmmüno-kromatografik testler ve LA, ELISA'ya göre basit ve hızlı yöntemlerdir⁷. Yalnız bu yöntemler ELISA'ya göre daha az duyarlıdır²⁴. Günümüzde bazı laboratuvarlarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus tanısında antijen saptama testleri rutin olarak kullanılmaktadır⁵³.

Rotaviruslar hücre kültürlerinde zor ürerler. Grup A insan rotaviruslarının hücre kültürü, düşük seviyede tripsin içeren ortamda daha kolay yapılabilir. Tripsin, dış kapsit proteinini parçalamakta ve kılıfın ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Grup A dışındaki rotavirus suşlarının, sadece birkaçının kültürü yapılabilir²³. Grup B rotavirus, hücrelerde sınırlı sayıda oluşan tek rotavirusdur³⁷. Grup C rotavirus oranı dünya genelinde artmakla beraber hücre kültüründe izolasyonu güçtür⁴⁸.

Taze dışkı veya rektal sürüntü örneği doku kültürüne inokule edilmeden önce, otuz dakika antibiyotikli ortamda bekletilir. Rutinde, viral etkenlerin saptanabilmesi için, genellikle primer maymun böbrek ve insan fetal diploid fibroblast doku kültürleri kullanılmaktadır⁶⁴. Tüm viral gastroenterit etkenleri,

aynı genomik yapı olarak RNA içermektedir. Fakat yalnızca rotavirus, enterik adenovirus ve astrovirus hücre kültürlerinde üretilip izole edilebilir. Hücre kültürü yapılabilen virusların her biri için, dışkıdan izole edilme şansı çok düşüktür. Bu yüzden viral gastroenteritlerin tanısı hücre kültürleri ile konulamaz⁴.

Tedavi

Rotavirus İshallerinin standart tedavisi rehidratasyon ve destekleyici tedavidir²⁰. Amaç; dehidratasyon, asidoz, şok ve ölüme sebep olabilecek su ve elektrolit kaybını düzeltmektir. Tedavide damar yolu veya ağız yoluyla kaybedilen sıvı yerine konulur ve elektrolit dengesi yeniden oluşturulur⁷. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan ishallerinde mortalite düşüklüğünün sebebi, kaybedilen su ve elektrolitin hızlıca yerine konulmasıdır²³. Oral rehidratasyon tedavisinin yaygın kullanımı ishale bağlı ölümleri azaltmıştır^{33,73}.

Rotavirus ishallerinde, hastaların dehidrate olduğu klinik muayene ile belirlenir ve laboratuvar testleri ile doğrulanır. Çocuk yaş grubuna bakılmaksızın hızla intravenöz rehidratasyon tedavisine geçilir⁷³.

Vakaların çoğu asemptomatik olup kendini sınırlamakla beraber bir kısmının hastaneye yatıp, intravenöz sıvı tedavisi alması gerekir^{2,73}. Şiddetli seyreden rotavirus ishallerine bağlı çocuk ölümlerinin esas sebebi, tedavinin yetersizliğidir. Bu enfeksiyonun şiddeti, aşılama ile önlenir^{47,74}.

Yine rotavirus ishallerinin tedavisinde oral immunglobulin, kolostrum ve rotavirus antikoru içeren insan sütü kullanılmış başarılı sonuçlar elde edilmiştir³⁷. Son yıllarda yapılan çalışmalar, rotavirusla enfekte olmuş hastalarda, erken dönemde kullanılan probiyotiklerin (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus*) ishalin süresini azalttığını göstermiştir⁵².

Gastroenteritlerden sorumlu viruslar, pediatrik ünitelerdeki nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Hastanelerdeki rotavirus vakalarının %20-50'si nozokomiyal kökenlidir ve tüm çocukların %2-6'sında nozokomiyal ishaller gözlenmektedir. Adenovirus ve astroviruslarda da nozokomiyal enfeksiyonlar önemli bir problemdir. Nozokomiyal enfeksiyonlar açısından kalısivirüslerle ilgili çok az veri olmakla beraber bu vakalar, grup A rotaviruslardan daha sık bulunmuştur. Bu prevalans ve bulaş, asemptomatik hastaların dışkılarında bulunan viruslarla ve çevresel kontaminasyonla oluşmaktadır⁷.

Korunma

Rotavirus enfeksiyonları tüm dünyada görüldüğünden, hayatın ilk 2-3 yılında hemen hemen bütün çocuklar bu enfeksiyonun bir veya daha fazla serotipine karşı antikor kazanmış olur. Erişkinlerde rotavirus antikorları yüksektir. Hem insanlar hem de hayvanlar, humoral antikorlar varlığında bile enfekte olabilirler. Salgısal IgA veya interferon gibi lokal immün faktörler rotavirus enfeksiyonlarına karşı korunmada etkili olabilir. Dolaşımdaki antikora rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar virusun çok sayıda serotipinin var olduğunu ifade eder^{23,47}.

Rotavirus ishallerinin ölümlere sebep olması, gelişmekte olan ülkelerde hastalığın ağır seyretmesi, yatan hastalarda maliyetin getirdiği ekonomik yük, hastalığın tedavisinin ilaçla mümkün olmaması, aşı çalışmalarının geliştirilmesine sebep olmuştur^{54,75,76}. Yapılan çalışmalar nozokomiyal enfeksiyonların maliyetinin de oldukça yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır⁷⁷.

Bir bölgede rotavirus aşı uygulanmasına karar verilebilmesi için o bölgede, rotavirus serotipleri ile ilgili lokal epidemiyoloji hakkında bilgi sahibi olunması gerekir^{50,78}. Özellikle Grup A rotavirus gastroenteritlerini kontrol altına alınabilmesi ve önlenmesi için etkili bir aşı uygulanması gerekmektedir^{72,74}.

Yapılan ilk çalışmalarda, insan rotaviruslarının hücre kültüründe üretilme zorluğu nedeniyle hayvan rotavirusları attenüe edilmiştir⁷⁹. Hayvan kökenli aşılarda, başarısız çalışmalar yapılmasına rağmen, insan rotavirusları ile hayvan rotaviruslarının aynı ortamda bulundurulması ile "reassorted" viruslar oluşturularak aşı çalışmaları devam etmiştir. İlk olarak, serotip 3 maymun rotavirus ile serotip 1 insan rotavirusu çaprazlanarak, yeni bir "reassorted" virus elde edilmiştir. Bu "reassorted" virus, hem serotip 1 insan rotavirusunun antijenik özelliklerini taşımakta, hem de hücre kültüründe kolay üretilmektedir. Grup A rotavirus için yapılan aşı çalışmaları 1982 yılında başlamıştır. Rotavirus G1 ve G4 serotiplerine karşı geliştirilen ilk aşı tetravalent maymun-insan "reassortant" rotavirus aşısıdır^{75,80}. Amerika Birleşik Devletleri'nde oral, canlı attenüe, "rhesus-based" rotavirus aşısı 1999 yılı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Ancak, yapılan iki bağımsız çalışma sonuçlarına dayanılarak bir milyon doz aşı uygulaması ile 15 barsak düğümlemesi olgusu bildirilmesi üzerine A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Temmuz 1999'da rotavirus aşılmasını durdurdu⁶⁰. Sonraki yıllarda, iki yeni rotavirus

aşısının monovalan human rotavirus aşısı ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı 130.000 bebek üzerinde yapılan çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi. Böylece her iki yeni rotavirus aşısının, ishal vakalarına, özellikle ağır ishal vakalarına karşı etkin ve güvenli olduğu gösterildi ve 2006 yılından itibaren, bu iki aşı 70'den fazla ülkede lisans alarak kullanıma girdi. Hastalığın azaltılmasında %69 ile %91 oranında bir başarı göstermiştir^{47,50,74}.

Monovalan ve polivalan aşuların geliştirilmesi, grup A rotavirusların moleküler karakterizasyonuna bakılması gerekliliğini göstermiştir⁵⁵. Rotavirus aşısı uygulamasıyla, herhangi bir nedenle oluşan şiddetli akut ishal vakalarının %85-95 azaldığı gösterilmiştir. Rotavirus aşısıyla yapılan bağışıklama, birçok ülkede, polimikrobiyal enterik enfeksiyonların getirdiği genel sağlık problemlerine çözüm olmuştur⁶¹. Etkili bir aşılama ya tümünden rotavirus enfeksiyonlarına karşı korumakta ya da rotavirusa bağlı ishali hafif geçirilmesini sağlamaktadır^{20,47}. Mevcut klinik veriler rotavirus aşısının yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır⁶. Dünya Sağlık Örgütü de aşılama ile rotavirus ishallerine bağlı ölümlerin engelleneceğini bildirmiş ve Grup A rotavirus ishallerine karşı aşı yapılmasını önermiştir^{55,76}.

Bütün dünyada rotavirusların çeşitli genotip ve serotipleri olduğu gözönüne alınarak, daha fazla serotip çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İki veya daha fazla, farklı rotavirus suşları ile koenfeksiyon durumunda farklı rotavirus suşlarının, her bir progenitör RNA segmentinden, yeni bir reassortant virus oluşabilir. Gelecekte bulunabilecek, farklı suşları da kapsayabilen rotavirus aşısı, ishallerin şiddetini azaltıp ölümleri engelleyebilecektir^{7,52}. Bugün, viral proteinler için spesifik kodlar içeren aşı çalışmaları araştırma aşamasındadır^{21,47,74}. Virusların genetik ve antijenik yapısını sık değiştirmesi, izole edilip deney hayvanlarına ve hücre kültürlerine inokule edilememesi, bunlarla ilgili çalışmaları kısıtlamaktadır^{4,21}.

Toplu yaşanan yerler açısından, hastalığın yayılmasının önlenmesi önemlidir. Kişisel hijyenin ve ortam temizliğinin doğru bir şekilde antiseptik ve dezenfektanlarla yapılması gerekir⁷.

Epidemiyoloji

Gastrointestinal enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti, etkenin ne olduğuna, hangi bölgede görüldüğüne ve kişilerin direncine bağlı değişmektedir.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarındaki risk; yaşla, yaşam koşullarıyla, kişisel ve kültürel alışkanlıklarla ve toplu yaşamla ilişkilidir¹¹.

Enfeksiyöz ishal etkenlerinin endemi ve epidemiler oluşturması enfeksiyonun görüldüğü coğrafi bölgeye ve mevsimlere bağlıdır. Bir çok çalışmada ishallerde virus ve bakterilerin tespiti için kombine testlerin geliştirilmesine uğraşmış, fakat yapılan çalışmalar bu durumun nadir olduğunu gösterince vazgeçilmiştir⁶¹.

İshallerin artmasında, bebeklerin erken süttten kesilmesiyle laktoferrin ve anneden alınan kolostrum antikolarlarının kaybı, besinlerin ve suların kontamine olması etkilidir¹¹. Çevresel faktörler, kötü yaşam koşulları, düşük sosyoekonomik düzey, eğitimsizlik, uygun olmayan ev tipi, nüfus yoğunluğu ve enfekte su kaynaklarının kullanımı enfeksiyonlara zemin oluşturur^{11,81}. Rotavirüs ishalleri, sosyoekonomik durum ve çevresel faktörlere bakılmaksızın tüm dünyada görülmektedir. Fakat gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi derecede farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır²⁰.

Çocuklarda grup A rotaviruslar, viral gastroenteritlerin esas nedeni olup, hastaneye yatırılan vakaların %29-45'inden sorumludur^{1,38,82}. Rotavirus ishalleri karakteristik olarak mevsimsel değişkenlik gösterir⁵⁴. Grup A rotaviruslar ile oluşan ishaller dünyanın her bölgesinde görülmektedir. Bu ishaller, tüm yıl boyunca saptanabilmekle beraber en sık soğuk aylarda kışın ve ilkbaharda artış göstermektedir^{26,27}. Yalnız bu durum ılıman iklimli bölgelerde sözkonusudur, tropikal bölgelerde aynı durum sözkonusu değildir²¹. Tropikal veya subtropikal iklimlerde ve gelişmekte olan ülkelerde, virus yıl içinde dağılım göstermektedir⁵⁴.

Rotavirus enfeksiyonlarında bulaş fekal-oral yolla olmaktadır¹⁵. Bulaşın fekal-oral olması sebebiyle, özellikle altyapı ve kanalizasyon sistemlerinin iyi olmadığı yerleşim bölgelerinde enfeksiyöz ishaller sık rastlanmaktadır. Bu nedenle atık suların işlenmesi ve sanitasyon önemli enfeksiyon kontrol yöntemleridir^{23,28}. Reoviruslar ısıya, pH 3-9 değerlerine ve lipid çözücülerine karşı dirençlidir, stabil kalır. Florokarbon, eter, gluteraldehit, iyodin ve heksaklorofen ile inaktive olurlar^{23,52}.

Sanayileşmiş ülkelerde gastroenteritlerin patlak vermesinde bu virusların rolünün tamamen bilinmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde bu virusların salgınlara katkısı ile ilgili yeterli veri elde edilememiştir¹. Yalnız rotaviruslara bağlı hastane salgınları bildirilmiştir^{4,83}. Gelişmekte olan ülkelerde, yılda 125

milyonun üzerinde rotavirus ishal vakasının olduğu, bunların 25 milyonunda klinik tablo gözlenip, 2 milyonunun hastaneye yattığı, bunun da 440.000 tanesinin ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir^{43,44,53,54}.

Kuzey Amerika'da, 5 yaşından küçük çocukların üçte ikisinin dışkısında rotavirus olduğu tespit edilmiştir²⁰. A.B.D.'nde her 73 çocuktan 1'inin rotavirus nedeniyle hayatının ilk 5 yılında hastaneye kaldırıldığı gösterilmiştir⁷.

Grup A rotaviruslar şiddetli ishallerde major etiyolojik ajandır⁷⁵. Non-grup A rotavirus çalışmaları ile, Grup B rotavirusların güneydoğu Asya'da, özellikle Çin'de erişkinleri enfekte ederek epidemilere neden olduğu, bebek ve çocuklarda asemptomatik enfeksiyonlar oluşturduğu bildirilmiştir. Grup C rotaviruslar ise hem bebeklerde hem erişkinlerde, tüm dünyada asemptomatik ishallerine neden olurken A.B.D. ve İngiltere'de sırasıyla %1 ve %6,8 olarak belirtilmiştir. Asemptomatik rotavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojik olarak önemi büyüktür. Çünkü asemptomatik rotavirus enfeksiyonları ile nozokomiyal enfeksiyonlar gelişmekte ve tüm virus enfeksiyonlarının %50'sini oluşturmaktadır. Grup C rotavirus ile hastaneye yatış sıradışı bir durumdur ve düşük orandadır. Buna karşın 3 yaşından küçük çocuklar arasında A grubu rotaviruslar etken iken, grup C rotaviruslar 3 yaş üstündekilerde salgınlar veya sporadik vakalar şeklinde görülmüştür. Genel olarak sporadik viral gastroenteritlerin en sık görüldüğü yaş 6-24 ay arasındır^{7,22,41,48,84}.

Enterik Adenoviruslar

Tarihçe

Adenoviruslar ilk defa 1953 yılında adenoid dokudan izole edildiği için, ismini, Yunanca bez anlamına gelen aden kelimesinden almıştır²¹. İshal nedeni olabilen enterik adenoviruslar ise, 1975 yılında akut ishallerde çocukların dışkısında saptanmıştır⁷.

Yapı

İnsan adenovirusları, *Adenoviridae* ailesine aittir. Bu ailede *Mastadenovirus* ve *Aviadenovirus* olmak üzere 2 cins mevcuttur²¹. Zarfsız DNA viruslarıdır. 70 nm çapında ve ikozahedral simetridir. Protein kapsit 240 hekzon ve 12 penton olmak üzere 252 kapsomerden oluşur. Toplamda 11 yapısal proteini vardır. Kor yapısını oluşturan sekiz protein vardır. Bunlar, genomun bütünlüğünü sürdürür ve enzimatik aktivitesine katılır. Genom, virus kütesinin % 15'ini temsil eden çift-iplikli DNA'nın çizgisel bir molekülüdür. Tipe özgül

antijenler, nötralizan antikor cevabını uyarırlar. Fiber proteinleri, virusun reseptörlere bağlanma, hücre içine giriş ve taşınmasından sorumlu kuvvetli bir hemaglütinindir. Adenovirüsler, hemaglütinasyon özellikleri, biyolojik ve genetik özellikleri göz önüne alınarak A'dan F'ye 6 gruba ayrılırlar. Enterik adenovirüslerin çoğu subgenus F'ye aittir^{7,21,37}.

Adenovirüslerin 51 serotipi vardır. Enterik serotip, subgenus F'ye ait olan adenovirüs serotip 40 ve 41'in sebep olduğu ishallerle çok yakın ilişkilidir^{7, 21, 85, 86}. 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 belirtilmiştir⁷. Özellikle adenovirüs serotip 31'in akut gastroenteritlerde önemli bir yeri olduğu moleküler çalışmalarla gösterilmiştir⁸⁵.

Patogenez ve İmmün Cevap

Rotavirüsüne benzer yolla ishal oluşturur. Adenovirüs serotip 40 ve 41 tarafından entrositlerde oluşturulan lezyonlar villusların atrofisine ve kriplerde kompense hiperplaziye yol açar. Sonrasında malapsorbsiyon ve sıvı kaybı olur. Enfeksiyon, serumda nötralizan antikorlar ve hemaglütinasyon inhibisyon antikorlarını uyarır. Nötralizan antikorlar aynı serotiplerle oluşan enfeksiyonlara karşı uzun süreli koruma sağlar^{7,21, 37}.

Klinik Belirtiler

Adenovirüsler, göz, solunum, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olurlar. Göz enfeksiyonu olarak genellikle konjunktivit yaparlar^{21,86,87}. Enterik adenovirüslerin oluşturduğu ishallerde de, diğer viral ishaller gibi klinik tablo oluşmakta, ateş çok yükselmezken hafif bir dehidratasyon görülmektedir¹⁹. İshalin şiddeti de hafif olmakla beraber, hastalık kendini sınırlayıcıdır. Normalde semptomlar 12 ile 14 gün kadar sürmekle beraber⁶³. immünsuprese hastalarda bu süre daha da uzayabilmektedir²¹. Dehidratasyon, metabolik asidoz ve laktoz intoleransı enterik adenovirüslerin komplikasyonlarıdır⁷¹.

Tanı

Adenovirüs serotiplerinin tanınması ve saptanması için, elektron mikroskopi, ELISA, nötralizasyon testleri veya virüs izolasyonu için hücre kültürleri kullanılmıştır. Bu metodlar nispeten uygulaması güç, emek isteyen, zahmetli, zaman alıcı ve duyarlılığı düşüktür. Bu dezavantajlar bu yöntemlerin kullanımını sınırlar. Adenovirüsün 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. Virusun 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^{19,85,86,88}.

Viral gastroenterit etkenlerinden rotavirus, adenovirus ve astrovirusların hücre kültürü yapılabilmektedir^{4,88}. Ancak enterik adenovirusların hücre kültürlerinde üretilmeleri oldukça zordur²¹.

Tedavi

Enterik adenoviruslara bağlı ishaller genellikle kendini sınırladığından tedavi gerekmez. Dehidratasyon genellikle görülmez varsa bile oral rehidratasyonla tedavi edilir. Antiviral tedavi uygulanmaz^{21,58,89}.

Korunma

Hastanelerde ve çocuk kreşlerinde, salgınlara sık rastlanıldığından, hijyene dikkat edilmeli, enfekte hastalar izole edilmelidir. Kişisel korunmada her zaman olduğu gibi eller sık yıkanmalı, yüzey temizlikleri dezenfektanlarla yapılmalıdır^{21,37,89}.

Epidemiyoloji

Enterik adenovirus enfeksiyonlarının sıklığı, farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar göstermiştir²¹. Gelişmiş ülkelerde bu oran %1 ile %8 gibi görülürken, gelişmekte olan ülkelerde %2 ile %31 arasında değişebilmektedir⁷. Tüm dünyada genel olarak görülme oranı %4 ile %17 arasında bildirilmiştir¹⁹.

Enterik adenoviruslar, bebekler ve çocukların akut ishal salgınları ile yakından ilgilidir. Enterik adenoviruslar da diğer enterik viruslar gibi sporadik enfeksiyonların önemli etiyolojik ajanıdır. Hastane, bakımevi ve okullarda salgınlar bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altındaki çocuklarda, viral ishallerle ilgili ölüm oranı, yaklaşık olarak 1.76 milyondur^{17,55,86,88}.

Astroviruslar

Tarihçe

İlk defa İskoçyada, 1975 yılında, bir ishal salgını sırasında, kusma ve ishali olan yenidoğanların dışkısında, elektron mikroskop ile gösterilip tanımlanmıştır^{7,37,39,90}.

Yapı

1993 yılında *Astroviridae* ailesi insan ve hayvanlarıda kapsayan, tek bir cinsi olan astrovirus ile tanımlanmıştır^{91,92}. *Mamastrovirus* ve *Avastrovirus* olarak 2 cinsi vardır⁹³.

Astroviruslar elektron mikroskopunda küçük 28-30 nm kadar 5 yada 6 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'a maruz bırakılırsa tipik morfolojik görünümü olan yıldız şeklini alır⁹⁰⁻⁹².

İnsan astrovirusunun genomu, pozitif polariteli tek iplikli, zarfsız RNA virusudur. 3 açık okuma bölgesi(ORF)'nden oluşur. Viral proteazı kodlayan ORF1a, RNA polimerazı kodlayan ORF1b ve genomun 3' ucunda protein kapsidi kodlayan ORF2 mevcuttur^{39,90,92,93}.

Virusun protein yapısı tam olarak bilinmemekle birlikte, kapsit proteininin prekürsörü 87-kDa poliproteini, yapısal kapsit proteinleri VP32, VP29 ve VP26'yı oluşturmaktadır. Yapılan monoklonal antikor çalışmaları VP26 ve/veya VP29'un nötralizasyon ve immünitede önemli rol oynadığını göstermiştir. Özellikle VP26'nın farklı serotiplerde, antijenik varyasyon ve çeşitlilik yarattığı bilinmektedir^{7,94}.

Astroviruslar, kapsit proteinlerinin poliklonal ve monoklonal antikor reaksiyonlarına göre serotiplerine ayrılırlar. Astroviruslar ayrıca nükleotid sekansındaki ORF2 bölgesindeki dizilimle de genotiplerine ayrılırlar ve bu genotipler, serotiplerle korelasyon gösterirler. Yedi genotipe uygun 7 serotip bulunmuştur⁹⁴. Sekizinci serotip olduğu da düşünülmektedir^{92,93}. Çoğu çalışmada serotip 1 baskın görülmekte onu 2, 3, 4, 5 izlemekte ve 6, 7, 8 nadir gözlenmektedir^{7,93}.

Patogenez ve İmmün Cevap

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, viral replikasyonun barsak dokusunda olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, barsak villuslarında atrofi ve lamina propriada inflamasyonun ozmotik ishali başlattığı belirtilmiştir. Rotavirus patogenezine benzer mekanizmayla ishal oluşturduğu düşünülmektedir^{7,47}.

Semptomatik astrovirus enfeksiyonları küçük çocuklarda ve yaşlılarda görülebilmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda ölçülebilir antikor düzeylerine sahip bireylerde, hastalığın görülmediği gösterilmiştir⁷.

Astrovirus enfeksiyonlarında, barsak mukozasındaki astrovirusa spesifik Th1-tip CD4 hücrelerinin gelişimi karakteristiktir⁹².

Klinik Belirtiler

Sporadik ve epidemik viral gastroenteritler kusma ve ateş ile seyretmektedir⁴. Astrovirus gastroenteritleri diğer viral ishallerine göre daha hafif seyretmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi 3-4 gündür. Astrovirus ishallerinde de semptomlar spesifik olmayıp, baş ağrısı, bulantı, kusma, hafif ateş ve hafif sulu ishaldir. Astrovirus ishallerinde görülen dehidratasyon, rotavirus ishallerindeki kadar şiddetli değildir^{37,39,92}. Astrovirus enfeksiyonları, nadiren dehidratasyon, kusma ve ishale bağlı olarak hastaneye yatışı gerektirir veya ölümlerle sonuçlanır⁹⁵. Hastaneye yatırılması gereken astrovirus vakalarının oranı %16.66 olarak bildirilmiştir⁹⁶.

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^{83,92}.

Birçok ülkede, astrovirus için yapılan elektron mikroskop çalışmalarının başarısı %1 olarak belirtilirken, şimdilerde ELISA tekniğinde monoklonal antikorların kullanımıyla bu oran %2 ile %13 arasında bildirilmektedir⁷.

Tedavi

Hastalık genellikle kendini sınırlamakla beraber, gerekli hallerde sıvı-elektrolit dengesini sağlayıp destekleyici tedavi uygulamak gerekir. Genellikle oral rehidratasyon tedavisi yeterlidir^{37,92}.

Korunma

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^{37,92}.

Aynı serotiplerle tekrarlayan enfeksiyonlara karşı, kısa süreli koruma sağlandığı, geçirilen astrovirus enfeksiyonunun uzun süreli antikor cevabı oluşturmadığı düşünülmektedir^{92,93}.

Epidemiyoloji

Kışın görülen gastroenterit salgınlarının bir diğer sorumlusu astrovirus'lardır³⁹. Astrovirusların tüm serotipleri bütün dünyaya yayılmıştır⁹².

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, astrovirusların da önemli bir akut gastroenterit sebebi olduğunu göstermiştir⁹¹. Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada görülme sıklığı %2 ile %8-9 arasında olduğu belirtilmiştir^{90,92-94}. Bazı çalışmalarda görülme sıklığının %16'lara çıktığı bildirilmiştir³⁹. Astrovirus ishali çocukların büyük bir kısmının 2 yaş altında olduğu tespit edilmiştir⁹².

İnsan Kalisivirusları

Tarihçe

Kalisiviruslar içinde, insan kalisivirusları yanında birçok hayvan kalisivirusları da tanımlanmıştır⁴¹. İnsan kalisivirusları *Caliciviridae* ailesinin bir üyesidir^{83,97}. *Caliciviridae* ailesi içinde insanlarda gastroenterit nedeni olabilen 2 cins vardır. Norwalk virus-like viruslar (NLV) ve Sapporo-like viruslar (SLV). Norwalk virus, NLV'nin prototipidir. Sapporo virus ise SLV'nin prototipidir^{37,83}. Son yıllarda NLV grubu Norovirus, SLV grubu ise Sapovirus olarak isim almıştır^{91,98}.

Norwalk virus, 1972'de Ohio'nun Norwalk şehrinde, bir ishal salgını sırasında Kapikian ve arkadaşları tarafından saptanmıştır. Gastroenterit sebebi olarak tanımlanan ilk virus Norwalk virusdur. Sapporo virus 1977'de Japonya'da izole edilmiştir^{7,37}.

Yapı

Virionlar ikozahedral simetrik yapıdadır. 30 nanometre çapında, kapsit proteini 180 molekülden oluşur. Çıkıntıları olan devamlı bir kapsit oluştururlar. Fincan şeklinde çöküntüleri vardır. İkozahedral ekseninde oluşan bu yapı latince "calyx" olarak adlandırılır ve virusun ismi burdan gelmektedir^{7,29,91}.

NLV'nin genomu pozitif polariteli, tek iplikli RNA ve organize olmuş 3 ORF'den oluşur. ORF 1 yapısal olmayan proteinleri RNA bağımlı RNA polimerazı ve helikazı kodlar. ORF2 kapsit gibi yapısal proteinleri, ORF3 ise fonksiyonu belli olmayan küçük proteinleri kodlar. SLV'lerin genomları NLV

genomlarından farklı olarak ORF1 yapısal olmayan proteinlerin yanında yapısal proteinler ve kapsiti de kodlar. ORF2 fonksiyonu bilinmeyen küçük proteini kodlarken ORF3 ün görevi bilinmemektedir^{7,29,98}.

NLV; Norwalk virusu, Desert storm virusu, Southampton virusu, Snow mountain virusu, Hawai virusu, Toronto virusu, Bristol ve jena virusunu içerirken, SLV; Sapporo virus, Parkville virus ve London virusu içerir⁷.

Patogenez ve İmmün Cevap

Yetişkenlerde yapılan çalışmalar enfeksiyonun proksimal ince barsakta, ince barsak villuslarında olduğunu göstermektedir. Epitel hücreleri etkilenmekte ve mikrovillusler kısalmaktadır. İshalin oluşum mekanizması bilinmemekle beraber Norwalk virusünün gastrik boşalmadaki gecikmede rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hastalık sonrası Norwalk virusuna karşı IgA, IgM ve IgG antikorları oluşur. Enfekte olduktan 2 hafta sonra jejunal IgA sentezi artar. Birçok insan, reenfeksiyonlara karşı 4-6 ay kadar korunur. Fakat daha uzun süre koruma sağlamaz^{7,37}.

Klinik Belirtiler

Kalisivirus ishalleri ani olarak başlar, bulantı kusma, ishal ve karın ağrısı ile seyreder. Bazen tek başına kusma olabileceğinden, hastalığa “kış kusma hastalığı” adı da verilir. Erişkinlerde en belirgin semptom ishalken çocuklarda kusma daha sık görülür^{37,98}. Bunun yanında asemptomatik kalisivirus enfeksiyonları vardır ve oranı %50 olarak bildirilmiştir⁷.

Tanı

İnsan kalisiviruslar non-bakteriyel ishallerdeki elektron mikroskopik çalışmalarla tespit edilmiştir. Bugün gelişen ELISA ve moleküler yöntemler, bu virusla ilgili yeni bilgiler kazanılmasını sağlamıştır. Özellikle Norwalk benzeri viruslar, non-bakteriyel ishallerin büyük bölümünü oluşturmakta ve gıdalarla bulaşı olan ishallerde başı çekmektedir. Son yıllarda çocuk ishalleriyle ilgili yapılan çalışmalar, norwalk virus sıklığının rotavirustan sonra ikinci sırada geldiğini göstermiştir. Bugün için, İnsan kalisivirus tanısında sık kullanılan en duyarlı yöntem, nükleik asit saptama yöntemlerinden RT-PCR'dır⁷.

İshallerin klinik tanısında, hastalığa neden olabilecek başka bir patojen izole edilememişse, akla mutlaka noroviruslar getirilmelidir. Buna rağmen yalnızca klinik görünüm ve semptomlar hastalığın tanısını koymak için yeterli değildir. Rutinde uygulanan laboratuvar testleri norovirus için yeterli değildir,

spesifik ayırteıcı testlere ihtiyaç vardır. Spesifik tanının laboratuvarında doğrulanması gerekir. Virusun dışkı örneklerinden izolasyonu için çeşitli metodlar geliştirilmiştir²⁹.

Dışkı örneklerinden hazırlanmış süspansiyonlardan, virionlar konsantre edilir. İmmün serumla bir araya getirelerek kümeleşmesi sağlanır ve İmmün elektron mikroskopta gözlenir. Bu yöntem, virusların identifikasyonunda orjinal bir metod olmasıyla beraber yeni virüs tiplerinin saptanmasında da avantajlıdır. Fakat rutin tarama testlerinde kullanılmaz²⁹. Yalnız virusun elektron mikroskopta görülebilmesi için en az 10^6 partikül gerekir. Fakat ELISA, partikül sayısı daha az olsa da antijenik yapıyı saptayabilmektedir⁹⁷.

Noroviruslara ait antijenik yapının saptanması için, ELISA testine özel monoklonal antikorlu norovirus kitleri kullanılır. Bu testler homolog virusların saptanması için son derece duyarlıdır. Ancak antijenik varyantların saptanması için yetersizdir²⁹.

Norovirus ishalleri tüm yaş gruplarında görülmektedir. Hastanelerde salgınlar yapabilmekte ve kış aylarında sık görülmektedir. Sıklıkla fekal oral olarak, kişiden kişiye bulaşır. Salgınlarda en sık bulaş şekli kontamine gıdalar ve kirli sulardır. Enfekte kişi bir kaynağı kontamine eder ve oradan birçok insana bulaşır⁹⁷.

Enfeksiyonların serolojik tanısında, virus antikorları immunolojik tekniklerle saptanır. Serolojik teknikler sıklıkla tanı amaçlı kullanılır. Hastalığın başlangıcından sonraki 10–14 gün içinde, serumda yüksek titrede antikorlar saptanır²⁹.

Yapılan deneysel çalışmalar, kalisivirusların hücre kültürlerinde üretilmesinin zor olduğunu göstermiştir^{91,98}.

Sapovirusların birçok izolatu gastroenterit salgınları yapabilir. Ancak noroviruslardan çok daha az görülürler⁹¹. Bugün ELISA tekniğı, geliştirilmiş monoklonal antikorlar sayesinde astroviruslar için de kullanılabilir. Kalisiviruslar için monoklonal ve poliklonal antikorlu testler mevcuttur. Bu yöntemler sınırlı sayıdaki laboratuvarlarda bulunmaktadır. PCR teknikleri bir çok virus için geliştirilmiş olup genelde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu teknikler immünolojik metotlara göre daha duyarlıdır. Diğer yöntemleri doğrulamada, serebrospinal sıvı, serum ya da çevresel örneklerde kullanmak için uygundur⁷.

Tedavi

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Antiviral tedavi uygulanmaz. Dehidratasyona karşı oral tedavi yeterli olmakla birlikte, ağır vakalarda intravenöz sıvı tedavisi uygulanır. Tüm viral gastroenteritlerde tedavi şekli aynıdır. Enfeksiyonun şiddetine göre, oral veya intravenöz sıvı tedavisi uygulanır. Önemli olan kusma ve diyareyle kaybedilen sıvının en kısa sürede yerine konmasıdır^{21,29,37}.

Korunma

Bireysel hijyen koşullarına uyulmalı, çocukların sık temas ettiği yüzeyler uygun dezenfektanlarla temizlenmeli, su ve gıda kaynaklarının kontamine olmamasına dikkat edilmelidir. Norovirus aşısı henüz yoktur, araştırma aşamasındadır. Aşılama için en ciddi sorun; virusların antijenik ve genetik değişkenliği ve çalışmada kullanılacak hayvan modelinin olmamasıdır^{21,37}.

Norwalk virus, suda bulunan klora 10 ppm'e kadar dirençlidir. Suların kontamine olması durumunda yüksek klor konsantrasyonları 30 dakika boyunca veya daha uzun süre uygulanmalıdır³⁷. Su dağıtma şebekesinin hijyenik hale getirilip geliştirilmesi, enfekte olacak çocukların sayısını azaltarak kalisivirus ishallerinin oluşturduğu maddi ve manevi yükü azaltacaktır¹.

Epidemiyoloji

Genellikle su ve gıda kaynaklı gastroenteritlere neden olmaktadır²¹. Kalisivirusların özellikle norwalk virusun epidemik gastroenteritin etkeni olduğu düşünülmektedir^{58, 73, 98}.

Eskiden norovirusların büyük çocuklar ve erişkinlerde, sapovirusların ise küçük çocuklarda ishale neden olduğu bilinirken, son yıllarda yapılan çalışmalar norovirusların çocukları da etkilediğini göstermiştir³⁷.

Kalisiviruslar çevre koşullarına dayanıklı ve çok bulaşıcıdır. Bulaş, fekal-oral, yakın temas, su ve gıdalarla olmaktadır. Birden fazla, hatta çok sayıda insan aynı kaynaktan bulaşla hastalanabilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş gruplarında hastalık görülmektedir^{1,21,81}.

Kalisiviruslarla ilgili ishallerin mevsimlik dağılımına bakıldığında kışın pik yaptığı gösterilmiştir. Hastaneye yatış endikasyonu olan çocuklar için, İshal şiddeti açısından rotavirus ve norovirus hastalıkları arasında önemli bir fark, gözlenmemiştir. Noroviruslar yiyecek ve su kaynaklı salgınların en önemli nedenidir^{1,53}.

Diğer Gastroenterit Yapan Viruslar

Henüz bu virusların insanlarda enterit sebebi olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır²⁹. Ancak bazı çalışmalar, hayvanlarda ishal oluşturan koronavirus, pikobirnavirus, pestivirus ve torovirusun aynı zamanda insanlarda da viral gastroenteritlerin nedeni olarak ortaya çıktığını göstermiştir⁷.

Koronaviruslar

Coronaviridae ailesinin bir üyesidir. 60-220 nm boyutlarında helikoidal simetrisi olan, zarflı taç görünümüne sahip bir virustur. Genomu tek iplikli RNA dan oluşmuştur. İlk kez 1975 yılında tanımlanmıştır ama etyolojisi için yeterli çalışmalar yapılmamıştır⁷. Genellikle soğukalgınlığına neden olmakla beraber, nadiren ishal de yapabilmektedir².

Toroviruslar

Coronaviridae ailesinin bir cinsidir. İlk kez 1984 yılında gastroenteritli hastaların dışkılarında tespit edilmiştir. 100-140 nm zarflı, helikal simetrik bir kapsite ve pozitif polariteli tek iplikli RNA genomuna sahiptir. Çocukta persistan ve akut ishallerden sorumludur. Nozokomiyal ishallerde de önemli bir etkidir⁷.

Pikobirnaviruslar

Küçük, zarflı, 30 - 40 nm boyutlarında ikozahedral simetrik kapsidi olan 2 veya 3 segmentli, çift iplikli RNA genomuna sahip bir virustur. Sınıflandırmada ki yeri net olarak anlaşılamamıştır. İki segmentli, çift iplikli RNA genomuna sahip olanlar *Birnaviridae*'lere benzer fakat pikobirnaviruslar biraz daha küçüktür⁹². İlk olarak 1988 yılında bulunmuştur. Birçok hayvan türünde, immün sistemi baskılanmış çocuk ve erişkinlerde ishal etkeni olarak görülmüştür. HIV'le enfekte çocuk ishallerinde tespit edilememişken, enfekte yetişkinlerin dışkısında saptanmıştır^{7,92}.

Aichivirus

Aichivirüs yaklaşık olarak 30 nm çapında, pikarnoviruslardan ayırtedilemeyen viruslardır. Son zamanlarda, *Picornaviridae* ailesinde Kobuvirus cinsi içinde sınıflandırıldı. Hastalıklarının, istiridye tüketimiyle ortaya çıktığı ve arttığı belirtilmiştir^{1,21}.

Küçük Yuvarlak Yapıda Viruslar (Small Round Structured Viruses)

Akut bakteriyel olmayan gastroenteritle ilişkili etkenlerin son grubu henüz sınıflandırılmamış olan Small Round Structured Viruses (SRSV)'lerdir. Son yıllarda yapılan genom analizleri, *Caliciviridae* ailesi içinde ayrı bir subgrup

olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir. SRSV'ler ve klasik kalisivirüsler arasında belirgin morfolojik farklılıklar vardır. SRSV'ler küçük (20-30 nm), yuvarlak, belirgin yüzeysel yapılardan yoksun, özelliği olmayan bir morfolojiye sahiptir. Kalisivirüsler ise picornavirüslara benzemekle beraber, biraz daha büyüktür ve yüzeyinde kadeh şeklinde çentikler vardır. SRSV'ler klasik biyokimyasal yöntemlerle tespit edilememiştir ve çocuklardaki sporadik akut olgulardaki epidemiyolojik önemi bilinmemektedir. Dışkıdan elde edilen, tanımlanmamış "küçük yuvarlak yapıda virüsler"ın önemli bir kısmını da, parvovirüslerin oluşturduğu düşünölmektedir^{23,41,99}.

İngilterede'de bir dönem SRSV salgınları bildirilmiştir. Orta şiddetteki ishallerden sorumludurlar⁹⁹.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma yapılmadan önce, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır.

Örneklerin Toplanması

Çocukluk çağı ishallerine neden olabilecek viral etkenlerin sıklığının araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmaya, 1 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne akut ishal şikayeti ile başvuran 0-6 yaş aralığındaki 363 çocuğun dışkı örneği dahil edildi. Yılın, her ayında örnek toplanılmasına özen gösterildi.

Dışkı örnekleri toplanarak tek kullanımlık ependorf tüplerine konuldu ve hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılıp, -70°C'de saklandı.

Bu arada dışkı örnekleri alınan çocukların, tümünün yaşı, cinsiyeti ve örneklerin alındığı ayların kayıtları yapıldı.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülmüştür.

Araştırmanın Yöntemi

Çalışmamızda, hastalardan alınan 363 dışkı örneğinde ELISA yöntemi ile rotavirus, adenovirus ve astrovirus antijeni araştırıldı.

Testin Prensibi

İn-vitro diagnostik kullanım için hazırlanmış RIDASCREEN® Rotavirus testi bir ELISA testi olup dışkıda rotavirusların kalitatif tespiti için kullanılmaktadır.

RIDASCREEN Rotavirus testi, sandviç enzim immünoassay, solid fazdaki emdirilmiş rotavirus antikörlerine karşı, olabilecek rotavirus antijenlerinin varlığını belirleme esasına dayanır. Diğer iki testin (adenovirus ve astrovirus için) prensibi de aynıdır.

RIDASCREEN® Rotavirus testi, monoklonal antikörlerin kullanıldığı sandviç enzim immünoassay metodudur. Mikropleyitin kuyucukları rotavirusların, VP6 geninin kapsit proteinleri ile kaplanır ve monoklonal antikörler bunlara bağlanır. Buna spesifik grup antijeni, tüm rotaviruslarda olur ve insanlar için patojendir, bunların saptanması esastır.

RIDASCREEN® Adenovirus testi, yine monoklonal antikör kullanan sandviç enzim immünoassay metoduna göre çalışılan bir testdir. Adenovirusun

hekzon antijenlerine karşı olan monoklonal antikorlar kuyucukların yüzeyine bağlanır. Bu antikorlara karşı varolabilecek adenoviruslar araştırılır.

RIDASCREEN® Astrovirus testi de sandviç enzim immünoassay metodu ile çalışılan bir test olup astrovirusun tüm bilinen serotiplerinin spesifik antikorlarına karşı astrovirus antijeni araştırmak için kullanılır.

Kullanılan Cihazlar ve Gereçler

- 1) RIDASCREEN Rotavirus (C0901)(r-biopharm, Almanya),
- 2) RIDASCREEN Adenovirus (C1001) (r-biopharm, Almanya),
- 3) RIDASCREEN Astrovirus (C1301) (r-biopharm, Almanya) .
- 4) Distile ya da deiyonize su
- 5) Test tüpleri
- 6) Tek kullanımlık pipetler
- 7) Vorteks
- 8) Mikropipet 50 -100 µl ve 1 ml hacim çekebilen
- 9) Mezür (1000 ml)
- 10) Saat
- 11) Mikropleyt yıkayıcı (300 µl)
- 12) Mikropleyt okuyucu (450 nm)
- 13) Filtre kağıdı (laboratuvar kurutma kağıdı)
- 14) %0.5 hipoklorit solüsyonu içeren atık kabı.

Kitlerin İçeriği

- 1) 96 testlik mikropleyt; rotavirüsler, adenovirüsler ve astrovirüsler için karşı monoklonal antikorla kaplanmış.
- 2) Diluent 1; 100 ml numune-dilüsyon buffer, protein-buffer NaCl solüsyonu;% 0.1 Kathon içerir (kullanıma hazır).
- 3) 100 ml yıkama bufferı; fosfat buffer NaCl solüsyonu (10-kat konsantre) ve %0.1 Thimerosal içerir.
- 4) Pozitif kontrol 1.8 ml inaktive edilmiş maymun rotavirüsü (SA-11), inaktive edilmiş maymun astrovirüsü veya maymun adenovirüsü içerir (kullanıma hazır).
- 5) Negatif kontrol.
- 6) Konjugat 10 ml Peroksidaz -konjugat monoklonal antikor (fare) rotavirüsler için karşı stabilize edilmiş protein solüsyonunun içinde; %0.1 Kathon içerir (kullanıma hazır).
- 7) Substrat 10 ml Üre peroksidaz/TMB (kullanıma hazır).

8) 6 ml stop reaktifi; 1 N sülfürik asit (kullanıma hazır).

Testin Uygulanması

1) Kitlerin çalışma protokolu firmanın önerdiği prosedüre göre cihaza (Tektime mikro-ELISA cihazı, Biomerieux, USA) yüklendi. Çalışmaya başlamadan 1-2 saat önce kitler oda ısısında (20 –25 °C) bırakıldı.

2) 1'er ml RIDASCREEN® numune dilüsyon buffer (Diluent 1) etiketlediğimiz ependorf test tüplerine konuldu. Tek kullanımlık pipet ile her hasta için yaklaşık olarak 100'er µl dışkı alınıp, etiketlenmiş buffer konmuş tüplerin üzerine kondu. İyi bir karışım için vortekslendi. Numuneler homojen bir süspansiyon haline getirildi. Kısa bir süre partiküllerin çökmesi için beklendi, temiz süpernatant kısım kullanıma hazır hale getirildi.

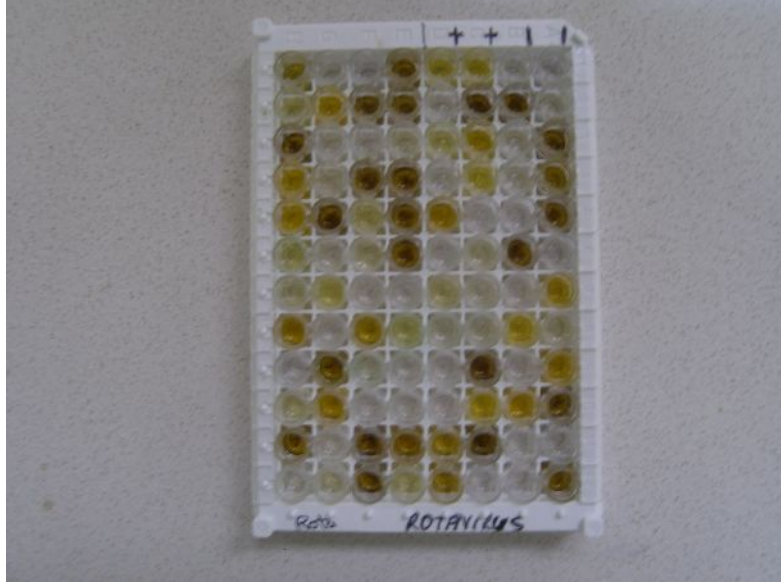
3) Spesifik olarak antikor emdirilmiş kuyucuklardan ilk ikisine negatif kontrollerden, 3. ve 4. kuyucuklara pozitif kontrollerden, sonraki kuyucuklara ise hasta örnek süspansiyonlarından, her hasta için ayrı bir kuyu kullanılarak 100'er mikrolitre konulmuştur. Dışkı örneklerinde ilgili virusun antijenleri mevcut ise, bu antijenler o kuyucukların dip yüzeyinin kaplanmış olduğu antikorlarla bağlanacaktır.

4) Bütün kuyucuklara 100'er mikrolitre peroksidazlı horseradish (yaban turbu) konjugatı (enzim-konjugat antikor) eklendi ve mikropleyitin kuyucuklarında 60 dakika oda sıcaklığında (20–25°C) inkübasyona bırakıldı. Rotavirusun varlığında, bağlanmış antikorlar, rotavirüs antijenleri ve konjuge edilmiş antikorlar bulunan sandviç kompleks oluştu. Dışkı örneklerinde virus antijeni varsa antijen- antikor kompleksi oluşur ve konjugat bu komplekse bağlanır.

5) İnkübasyon sonrası, kuyucuklarda inkübe edilen madde, hipoklorit içeren atık kabına atıldı. Yıkama bufferi hazırlandı (1 hacim yıkama konsantre buffer ile 9 hacim distile suyu). Pleytin kuyucukları her seferinde 300'er mikrolitre yıkama solusyonu ile 5 kez yıkanarak kuyucuklardaki dışkı artıklarının ve bağlanamamış enzimle işaretlenmemiş antikorların atılması sağlandı. Her yıkamadan sonra emici kagıda vurarak kalan damlalar emdirildi. Bağlanmayan enzimle işaretlenmiş antikorlar yıkanarak atıldı.

Daha önce renksiz olan substrat, kuyucuklar pipetlendikten sonra pozitif olan numuneler, mavi renge döndü. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra da renk sarıya dönüştü. Oluşan rengin şiddeti numunede bulunan rotavirus

antijenlerinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Resim 1). Adenovirus ve astrovirus için de aynı şekilde renk değişiklikleri gözlemlendi (Resim 2).



Resim 1. Rotavirus pozitif hastalarda oluşan kolorimetrik renk değişiklikleri.

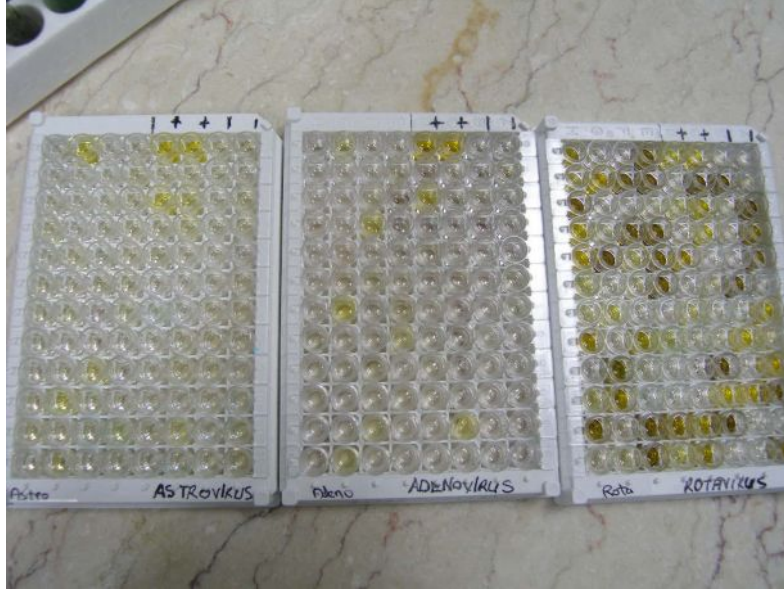
6) Yıkama işlemlerinden sonra tüm kuyucuklara 2'şer damla veya 100'er mikrolitre substrat (enzim ile reaksiyona girecek uygun substrat) eklendi.

7) Daha sonra karanlıkta oda sıcaklığında (20 -25°C) 15 dakika inkübe edildi.

8) Mikro-ELISA cihazı yardımıyla bütün kuyucuklara 1'er damla veya 50'şer mikrolitre durdurma solusyonu eklenerek reaksiyonlar durduruldu.

9) Yavaşça pleytlerin kenarına çarparak dikkatlice pleytler karıştırıldı. Daha sonra pleytler cihaza yerleştirilerek oluşan renk değişiklikleri 450 nanometre dalga boyunda spektrofotometrede (Tek-time mikro-ELISA) kolorimetrik olarak okundu (Resim 2).

Test uygulanırken tüm reaktiflerin kullanılmadan önce çalkalanmasına ve çapraz reaksiyonları önlemek için, numunelerin, kit komponentleri ile temas etmemesine özen gösterildi.



Resim 2. Rotavirus, adenovirus ve astrovirus pozitif hastalarda oluşan kolorimetrik renk değişiklikleri.

Testin Değerlendirmesi

Cut-off hesaplama kitin çalışma prensibindeki gibi yapıldı. Cut-off değeri negatif kontrollerin ortalamasına 0.15 eklenerek bulundu.

Cut-off = negatif kontrol O:D: + 0.15

Cut off degerinin % 10 üstünde çıkanlar pozitif olarak, %10 altında çıkan değerler ise negatif olarak değerlendirilirdi. Eğer sonuç, Cut off degerinin % \pm 10 arasında ise şüpheli olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Mersin il merkezinde, çocukluk çağında ishallerine neden olabilecek viral etkenlerin sıklığının araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada, 0-6 yaş aralığındaki 363 çocuktan dışkı örneği alınıp, ELISA yöntemi ile çalışıldı. Araştırmaya alınan çocukların demografik özelliklerinden, cinsiyet, yaş ve mevsimsel değişkenlerine ilişkin veriler toplanarak kayıtları yapıldı ve her bir dışkı örneğinde; rotavirus, adenovirus, astrovirus antijeni olup olmadığı ELISA yöntemi ile test edildi.

Çalışmaya alınan toplam 363 kişinin; 182'sinin (%50.1) kız, 181'inin (%49.9) ise erkek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Alınan örneklerin cinsiyet dağılımı.

Hasta	Sayı	%
Kız	182	50,1
Erkek	181	49,9
TOPLAM	363	100

Araştırmamızda dışkı örneği toplanan 363 hastanın; 97'si (%26,7) 0-1 yaş arasında, 69'u (%19) 1-2 yaş arasında, 62'si (%17,1) 2-3 yaş arasında, 48'i (%13,2) 3-4 yaş arasında, 33'ü (%9,1) 4-5 yaş arasında ve 54'ü (%14,9) 5-6 yaş arasındadır(Tablo-2). Araştırmaya katılan çocukların yaklaşık %45'i 2 yaşın altındadır.

Araştırmaya alınan hastaların aylara göre mevsimsel dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Alınan örneklerin yaş grubu dağılımı.

	Sayı	%
0-1 YAŞ	97	26,7
1-2 YAŞ	69	19,0
2-3 YAŞ	62	17,1
3-4 YAŞ	48	13,2
4-5 YAŞ	33	9,1
5-6 YAŞ	54	14,9
TOPLAM	363	100,0

Tablo 3. Alınan örneklerin aylara göre dağılımı.

	Sayı	%
Ocak	47	12,9
Şubat	51	14,0
Mart	38	10,5
Nisan	34	9,4
Mayıs	19	5,2
Haziran	13	3,6
Temmuz	14	3,9
Ağustos	13	3,6
Eylül	37	10,2
Ekim	27	7,4
Kasım	36	9,9
Aralık	34	9,4
Toplam	363	100,0

İstatistiksel Analiz

Araştırmada Excel programında toplanan veriler SPSS (Statistical Packet for The Social Sciences) 15.0 paket programına aktarılmıştır. SPSS programında verilere ilişkin frekans dağılımı analizi, çapraz tablo (cross table) analizi ve çapraz tablodaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını belirleyen pearson ki-kare analizi yapılmıştır.

Rotavirus, Adenovirus ve Astrovirus görülme sıklıklarının demografik özelliklere göre farklılık gösterip göstermediği Ki-kare analiz sonuçları ile incelenmiştir. Verilerin kategorik olarak nitel özellikli toplanmasından dolayı, Ki-kare analizinde Pearson ki-kare analiz sonuçları kullanılmıştır. Varsayımların hepsi %95 güven aralığında test edilmiştir ve %95 güven aralığında önem düzeyi (hata payı) $\alpha=0,05$ 'dir. Ki-kare katsayısına denk gelen P işaret değeri $\alpha=0,05$ ile karşılaştırılmıştır. $P < \alpha=0,05$ durumunda varsayım doğru kabul edilmiş, $P \geq \alpha=0,05$ ise varsayım reddedilmiş fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

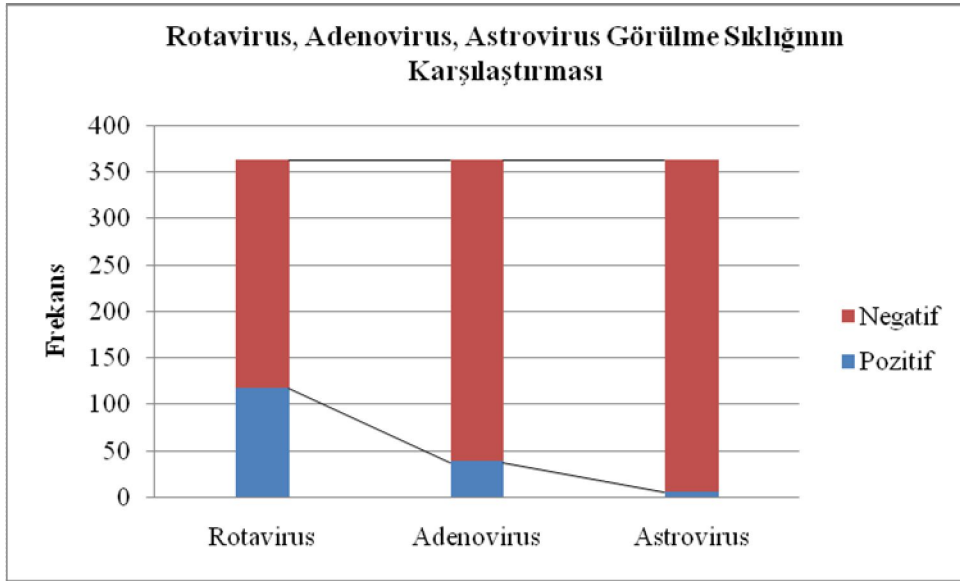
Test Sonuçları

Araştırmamıza alınan 363 dışkı örneğinin, 117'sinde (%32,2) rotavirus, 38'inde (%10,5) adenovirus, 6'sında (%1,7) ise astrovirus pozitifliği tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Rotavirus, adenovirus ve astrovirus görülme sıklıkları.

	Rotavirus	Adenovirus	Astrovirus
	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)
Negatif	246 (67,8)	325 (89,5)	357 (98,3)
Pozitif	117 (32,2)	38 (10,5)	6 (1,7)
Toplam	363(100,0)	363(100.0)	363(100.0)

Rotavirus, adenovirus ve astrovirus, görülme sıklıkları açısından değerlendirildiğinde, en çok rotavirusa, daha sonra adenovirusa ve en az astrovirusa rastlanılmaktadır (Şekil 4).

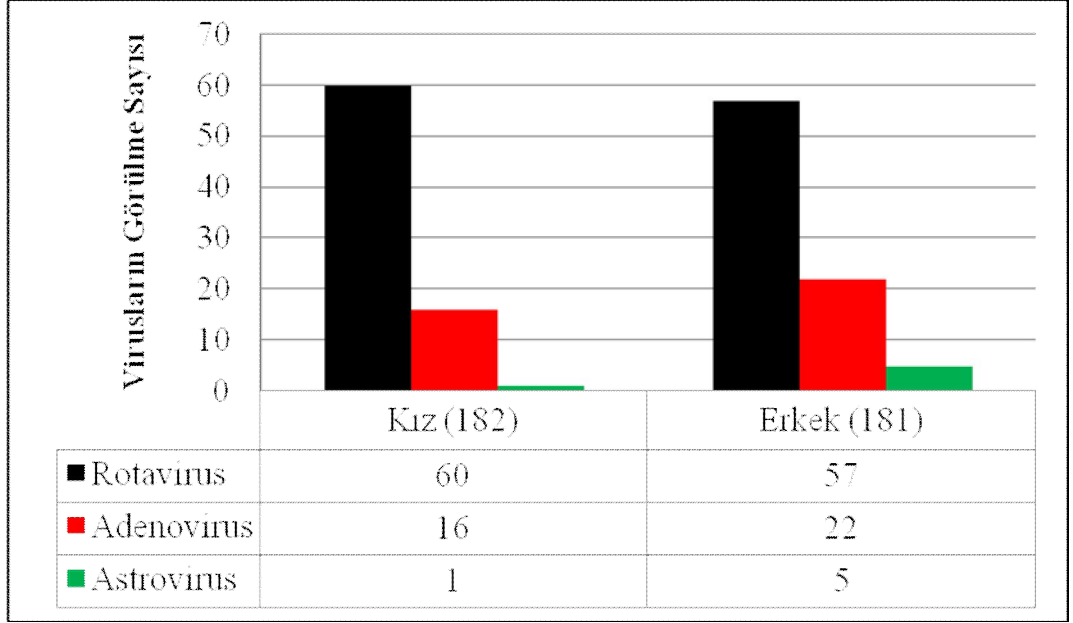


Şekil 4: Rotavirus, adenovirus ve astrovirus görülme sıklıklarının karşılaştırılması.

Virusların pozitiflik ve negatiflikleri, cinsiyete, yaşa ve aylara göre dağılımları sırasıyla tablo 5, 6, 7'de, karşılaştırmalı görsel grafikleri ise şekil 5, 6, 7'de gösterilmiştir.

Tablo.5: Virusların görülme sıklıklarının cinsiyete göre dağılımı.

	Rotavirus		Adenovirus		Astrovirus	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Kız (182)	122(67,0)	60(33,0)	166(91,2)	16(8,8)	181(99,5)	1(0,5)
Erkek(181)	124(68,5)	57(31,5)	159(87,8)	22(12,2)	176(97,2)	5(2,8)
Toplam(363)	246(67,8)	117(32,2)	325(89,5)	38(10,5)	357(98,3)	6(1,7)



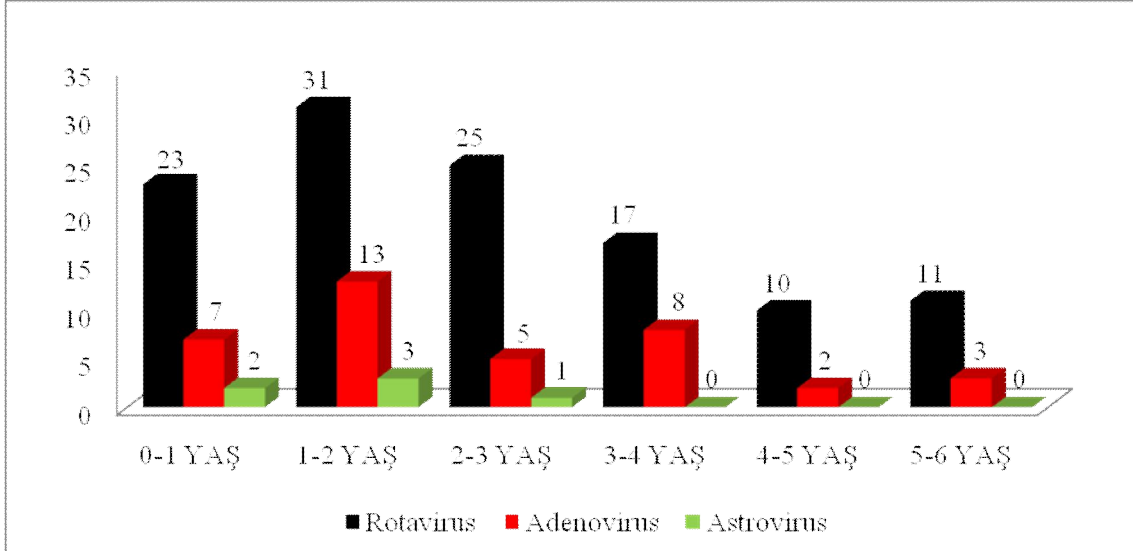
Şekil 5: Virüslerin görülme sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması.

Rotavirus görülme sıklığı, kızlarda %33,0 erkeklerde %31,5 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlarla, cinsiyet farklılığı gözlenmemiş ve istatistiksel olarak, ($p=0,764>0,05$) anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde adenovirus için oranlar, kızlarda %8,8 erkeklerde %12,2 ve p değeri 0,295 olarak bulunmuş olup, $p=0,295 >0,05$ olması nedeniyle adenovirus görülme sıklığının da cinsiyet ayırımı gözetmediği gösterilmiştir. Astrovirus için kızlar %0,5, erkekler %2,8, hesaplanan p değeri $0,098>0,05$ olarak belirlendiğinden, astrovirus görülme sıklığının da cinsiyete bağlı anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Rotavirus görülme sıklığının, çocuk yaş gruplarına göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Ki-kare analizi sonucu $p=0,0016<0,05$ olduğundan, rotavirus görülme sıklığının, çocuk yaş grubuna göre farklılık gösterdiği kabul edilmiştir. Zaten tüm hastalar ele alındığında %32,2 olan rotavirus görülme oranının, 0-1 yaş grubunda %23,7, 1-2 yaş grubunda %44,9, 2-3 yaş grubunda %40,3 ve 3-4 yaş aralığında ise %35,4 düzeyinde olduğu görülmektedir. 4-5 yaş grubunda ve 5-6 yaş grubunda sırasıyla %30,3 ve %20,4 olarak bulunmuştur. Rotavirüslere 1 ile 4 yaş arasındaki tüm çocuklarda rastlanılmakta, fakat en sık 1-2 yaş grubunda görülmektedir.

Tablo.6: Virusların görülme sıklıklarının yaş grubuna göre dağılımı

	Rotavirus		Adenovirus		Astrovirus	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
0-1 YAŞ (97)	74 (76,3)	23(23,7)	90(92,8)	7(7,2)	95(97,9)	2(2,1)
1-2 YAŞ (69)	38(55,1)	31(44,9)	56(81,2)	13(18,8)	66(95,7)	3(4,3)
2-3 YAŞ (62)	37(59,7)	25(40,3)	57(91,9)	5(8,1)	61(98,4)	1(1,6)
3-4 YAŞ (48)	31(64,6)	17(35,4)	40(83,3)	8(16,7)	48(100)	0(0)
4-5 YAŞ (33)	23(69,7)	10(30,3)	31(93,9)	2(6,1)	33(100)	0(0)
5-6 YAŞ (54)	43(79,6)	11(20,4)	51(94,4)	3(5,6)	54(100)	0(0)
TOPLAM(363)	246(67,8)	117(32,2)	325(89,5)	38(10,5)	357(98,3)	6(1,7)



Şekil 6: Virusların görülme sıklıklarının yaş grubuna göre karşılaştırılması.

Adenovirus görülme sıklığının da, çocuk yaş gruplarına göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir, $p=0,058>0,05$ bulunmuş ve buna göre adenovirus görülme sıklığının çocuk yaş gruplarına göre farklılık göstermediği belirlenmiştir. Yaşa göre farklılık analizi astrovirus için yapıldığında, p değeri

0,363 olarak bulunmuş ve $p=0,363>0,05$ olduğundan, çocuklarda astrovirus görülme sıklığının yaşa bağlı farklılık göstermediği kabul edilmiştir.

Rotavirus, adenovirus ve astrovirus görülme sıklıklarının, aylara göre farklılık gösterip göstermediği incelendi. Rotavirus görülme sıklığının aylara göre farklılık analizinde $p=0,004$ olarak belirlenmiştir. $p<0,05$ olduğu için, rotavirus görülme sıklığının aylara göre farklılık gösterdiği kabul edilmiştir. Tablo 7'ye göre tüm çocuklarda rotavirus görülme sıklığı %32,2 olarak bulunmuştur. Ocak ve Şubat, aylarında rotavirus görülme sıklığı %32,2'nin üstüne çıkmış ve sırasıyla, %46,8 ve %41,2 olarak hesaplanmıştır. Mart ayında alınan örneğin ise %31,6'sında rotavirusa rastlanılmıştır. Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında çok düşük oranlara rastlanılmaktadır. Eylül ayından itibaren tekrar rotavirus görülme sıklığı artmış ve %24,3 oranına ulaşmıştır. Ekim ayında ele alınan çocukların %25,9'unda rotavirus görülmüştür. Kasım ayında rotavirus bulgusuna %38,9 oranında rastlanılmıştır. Aralık ayında rotavirus görülme sıklığı %50 olarak bulunmuştur.

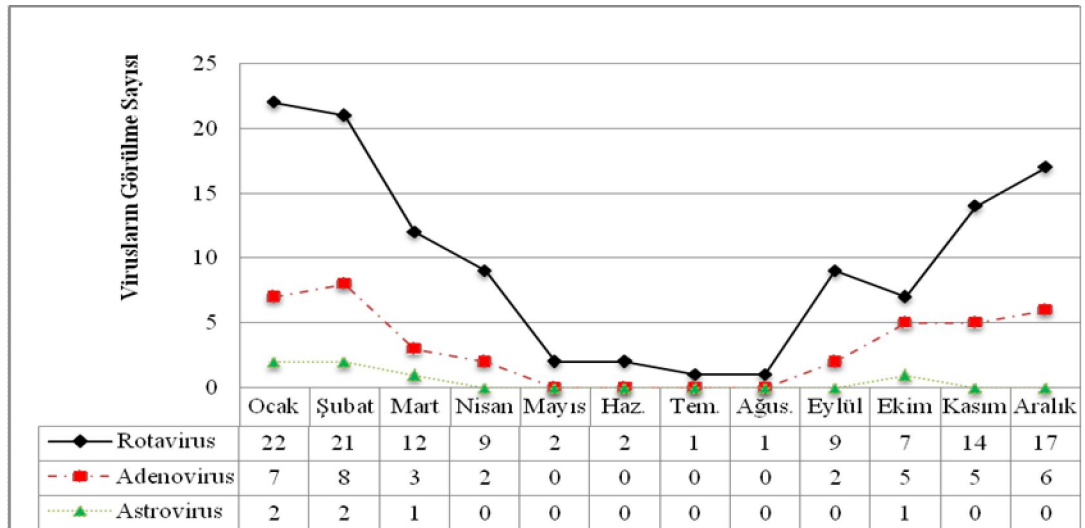
Adenovirus için $p=0,157(>0,05)$, adenovirus görülme sıklığının aylara göre farklılık göstermediğine karar verilmiştir. Anlamlı fark olmamasına rağmen rakamlara bakılacak olursa, adenovirusa en sık Ocak, Şubat, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında yani sonbahar ve kış aylarında rastlanılmakta olduğu görülüyor.

Astrovirus görülme sıklığının aylara göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,726>0,05$). Toplam 6 çocukta astrovirus pozitifliğine rastlanılmıştır. Astrovirus pozitifin 2'sine Ocak, 2'sine Şubat, 1'ine Mart ve 1'ine de Ekim ayında rastlanmıştır.

Araştırmaya alınan 363 çocuğun 26'sında (%7,2) hem rotavirus hem de adenovirus saptanmıştır. Araştırmaya alınan 12 vakada (%3,3) rotavirus görülmez iken adenovirus görülmüştür. Rotavirusun görüldüğü ancak adenovirus'un görülmediği 91 (%25,1) vaka tespit edilmiştir.

Tablo 7 . Virusların görülme sıklıklarının aylara göre dağılımı.

Aylar (Örnek Sayısı)	Rotavirus		Adenovirus		Astrovirus	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Ocak (47)	25 (53,2)	22(46,8)	40(85,1)	7(14,9)	45(95,7)	2(4,3)
Şubat(51)	30(58,8)	21(41,2)	43(84,3)	8(15,7)	49(96,1)	2(3,9)
Mart(38)	26(68,4)	12(31,6)	35(92,1)	3(7,9)	37(97,4)	1(2,6)
Nisan(34)	25(73,5)	9(26,5)	32(94,1)	2(5,9)	34(100,0)	0(0,0)
Mayıs(19)	17(89,5)	2(10,5)	19(100,0)	0(0,0)	19(100,0)	0(0,0)
Haziran(13)	11(84,6)	2(15,4)	13(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Temmuz(14)	13(92,9)	1(7,1)	14(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)
Ağustos(13)	12(92,3)	1(7,7)	13(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Eylül(37)	28(75,7)	9(24,3)	35(94,6)	2(5,4)	37(100,0)	0(0,0)
Ekim(27)	20(74,1)	7(25,9)	22(81,5)	5(18,5)	26(96,3)	1(3,7)
Kasım(36)	22(61,1)	14(38,9)	31(86,1)	5(13,9)	36(100,0)	0(0,0)
Aralık(34)	17(50,0)	17(50,0)	28(82,4)	6(17,6)	34(100,0)	0(0,0)
Toplam(363)	246(67,8)	117(32,2)	325(89,5)	38(10,5)	357(98,3)	6(1,7)



Şekil 7. Virusların görülme sıklıklarının aylara göre karşılaştırılması.

Araştırmaya alınan 363 çocuğun 5'inde (%1,4) hem rotavirus hem de astrovirus enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Araştırmaya alınan 1 vakada (%0,4) rotavirus görülmez iken astrovirus görülmüştür. Rotavirus görülen ancak astrovirus görülmeyen 112 (%30,9) vakayla karşılaşılmıştır.

Araştırmaya alınan 363 çocuğun 4'nde (%1,1) hem adenovirus hem de astrovirus enfeksiyonuna rastlanılmıştır. Araştırmaya alınan 2 vakada (%0,6) adenovirus görülmez iken astrovirus görülmüştür. Adenovirus enfeksiyonu görülen ancak astrovirus enfeksiyonu görülmeyen 34 (%9,4) vaka vardır.

Her 3 viral etkenin de pozitif olduğu hasta sayısı 2 olup, %0.55 oranındadır.

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 gelmektedir⁸¹. Özellikle viral gastroenteritlerin, dünyadaki çocuk ölümlerinin büyük bir kısmından sorumlu tutulduğu gözönüne alınacak olursa, durumun ciddiyetini kavramak zor olmayacaktır^{16, 21}. Yurtiçi ve yurtdışında yapılan birçok çalışma, rotavirusların ve diğer 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 engelleyecektir¹⁰⁰.

Çalışmamızda akut ishalle hastaneye başvuran çocuk hastalarda, gastroenterit etkeni virusların toplam oranı %44.4 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, Kahramanmaraş'da Gül ve arkadaşları, 0-5 yaş arası çocuklarda Ocak 2003-Haziran 2004 tarihleri arasında yapmış olduğu rotavirus ve adenovirus insidans çalışmasında LA ile %30.4¹⁰¹, Manisa'da Tünger ve arkadaşları¹⁸, Ocak-Aralık 2000 tarihleri arasında 2 yaş altında, rotavirus ve adenovirus toplamını ELISA ile %24.6 olarak bildirmişlerdir. Tanzania'da 2007 yılında yapılan çalışmada 0-5 yaş arası çocuklarda viral etkenlerin (rotavirus, norovirus, adenovirus ve astrovirus) oranı ELISA ile %32.2 olarak bildirilmiştir⁵³.

Çalışmamızda 0-6 yaş grubu çocuklarda rotavirus pozitiflik oranı %32,2 tespit edilirken, ülkemizde çeşitli yerlerde yapılan çalışmalarda, %14.1 ile %41.1 arasında değişik oranlarda sonuçlar bildirilmiştir. Tablo 8'de, ülkemizde yapılmış çalışmaların sonuçları gösterilmiştir^{5,101,102}.

Tablo 8. Ülkemizde yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları^{5,101,102}.

Araştırmacı	Ülke	Yıl	Yöntem	Yaş(yıl)	Rotavirus (+)
Doğan ve ark. ⁵	Kayseri	1998	ELISA	0-5	%34.2
Kurugöl ve ark. ⁵	İzmir	-	ELISA	0-4	%35.6
Albay ve ark. ⁵	Ankara	1996	ELISA	0-14	%21.25
Bulut ve ark. ¹⁰²	Malatya	1998-2001	LA	-	%21
Ekşi ve ark. ⁵	Gaziantep	2000 Haziran-Tem.	ELISA	0-5	%27.5
Zeyrek ve ark. ⁵	Diyarbakır	1998 Aralık-99 Ocak	ELISA	3-24 ay	%14.1
Tünger ve ark. ⁵	Manisa	2000	ELISA	0-2	%17,4
Başustaoğlu ve ark. ⁵	Ankara	1995	ELISA	0-14	%16.85
Çetin ve ark. ⁵	İstanbul	2000	LA	0-5	%22.3
Türkoğlu ve ark. ⁵	İstanbul	1993	ELISA	0-5	%25.4
Doğan ve Akgün ⁵	Eskişehir	1998 Ocak - Şubat	ELISA	0-5	%17.5
Ulukanlıgil ve ark. ⁵	Şanlıurfa	2001	LA	0-5	%41.1
Gül ve ark. ¹⁰¹	Maraş	2005	LA	-	%25.7

Yurtdışında yapılmış çalışmalarda, tablo 9'da görüldüğü gibi rotavirus pozitifliği %14 ile %45 arasındadır^{5, 8, 14, 32, 38, 43,103-107}.

Tablo 9: Yurtdışında yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları

Araştırmacı	Ülke	Yıl	Yöntem	Yaş(yıl)	Rotavirus (+)
Steele ve ark. ⁵	Güney Afrika	1994	ELISA-LA	0-3	%32.0
İbrahim ve ark. ⁵	İngiltere	1990	ELISA-LA	0-3	%30
Tietzova ve Petrovicova ⁵	Slovakya	2000	ELISA	0-5	%29
Singh ve ark. ¹⁰³	Hindistan	1981-1982	ELISA	0-5	%28.6
Shan-Ming ve ark. ⁸	Taiwan	2003-2004	ELISA	0-15	%35,4
Colomba ve ark. ³²	İtalya	2003	ELISA		%25.1
Gomwalk ark. ¹⁰⁴	Nijerya		ELISA	–	%27
Magalheas ve ark. ³⁸	Brezilya	2000-2002	ELISA	0-5	%23.6
Pazdiorave ark. ⁵	Çek Cumhuriyeti	1999	ELISA	–	%23.4
Callejas ve ark. ⁵	Venezuela	1994	ELISA	–	%14
Tchambaz ve ark. ¹⁰⁵	Fransa	–	ELISA	0-3	%18.5
Steinmann ¹⁰⁶	Almanya	–	ELISA	–	%23.3
Hung ve ark. ⁴³	Malezya	2001-2003	ELISA	–	%38.1
Grimwood ve ark. ¹⁴	Yeni Zellanda	1998-2000	ELISA	0-3	%42.6
Widdowson ve ark. ⁵	Hollanda	1999	LA	–	%40
Brady ve ark. ¹⁰⁷	Amerika	–	ELISA	–	%45
Saravanan ve ark. ⁵	Güney Hindistan	–	ELISA	–	%18.9

Çalışmamızda, virus pozitif tesbit edilenlerin cinsiyet dağılımları incelendiğinde fark olmadığı tesbit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir^{100,105,108,109}.

Rotavirus enfeksiyon insidansının en yüksek olduğu yaş grupları genellikle 6-24 aylık çocuklar olarak bildirilmiştir^{24,26}. 2001-2003 yıllarında Malezya'da Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, en yüksek oran yine 6-24 ay arasında belirtilmiştir⁴³. Çalışmamızda, benzer sonuçlara rastlanmakla beraber, en fazla %44.9 oranıyla 1-2 yaş grubunda pik yaptığını, ancak 0-4 yaş arasındaki tüm çocuklarda görüldüğünü, yaş arttıkça görülme sıklığının azaldığını söyleyebiliriz. Kahramanmaraş'da Gül ve arkadaşları¹⁰¹, LA yöntemiyle yaptıkları çalışmada, sonuçlarımıza benzer olarak en sık %44.7 oranıyla 1-2 yaş grubunda, Manisa'da Tünger ve arkadaşları¹⁸, 7-24 ay arasında, Kayseri'de Doğan ve arkadaşları¹⁰⁰, %50.5 ile 6-24 ay arasında Malatya'da Bulut ve arkadaşları¹⁰²; %33 ile 4-12 aylık çocuklarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Rotavirusların fekal oral bulaşı, virusun fiziksel şartlara dirençli olması, bulaşa olanak sağlayacak şekilde oyuncaklarda, ellerde ve mobilyalarda uzun süre yaşayabilmesi, bu yaş grubundaki yüksek insidansı anlamlı kılmaktadır^{16,21}. Çalışmamızda, diğer viral etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımları da aynı şekilde bulunmuştur.

Rotavirus ishalleri, sosyoekonomik durum ve çevresel faktörlere bakılmaksızın tüm dünyada görülmekle beraber, sonuçlar irdelendiğinde, farklı coğrafi bölgelerde, farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Farklı coğrafi bölge ve özellikle farklı iklim koşulları, görülme sıklığını etkilemektedir⁸. Enfeksiyöz ishal etkenlerinin endemi ve epidemiler oluşturmasının, enfeksiyonun görüldüğü coğrafi bölgeye ve mevsimsel dağılıma bağlı olduğu bilinmektedir⁶¹.

Viral ishaller, tüm yıl boyunca saptanabilmekle beraber en sık, soğuk aylarda ve kışın artmaktadır^{26,27}. Yalnız bu durum, ılıman iklimli bölgelerde söz konusudur, tropikal bölgelerde aynı durum gözlenmemektedir²¹. Viral ishaller ılıman iklime sahip bölgelerde, daha çok kış aylarında görülürken, tropikal bölgelerde ise bütün yıl boyunca görülmektedir¹⁸.

Çalışmamızda, rotavirus görülme sıklığının mevsimsel dağılımına bakacak olursak; Ocak ve Şubat aylarındaki oranların %32,2'nin, yani genel ortalamanın üstüne çıktığı ve sırasıyla, %46,8 ve % 41,2 olduğu görüldü. Mart ve Nisan aylarındaki oranlar %31.6 ve %26.5 olarak tespit edildi. Mayıs,

Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında ise çok daha düşük oranlar bulundu. Eylül ayından itibaren, tekrar artarak %24,3 oranına ulaştı. Ekim ayında %25,9, Kasım ayında %38,9 olarak bulundu. Aralık ayında rotavirus görülme sıklığı pik yaparak %50 oranına ulaştı. Ülkemizde Afyon bölgesinde yapılan bir çalışmada, rotavirus görülme sıklığı %11,8 olarak bulunmuş olup olguların daha çok Şubat, Ocak, Kasım, Aralık ve Mart aylarında görüldüğü belirtilmiştir⁵. Kahramanmaraş'da Gül ve arkadaşları¹⁰¹. Ocak ve Şubat aylarında en yüksek oran olan %47,8'i, sonrasında ise %21,7 ile Mart ve Nisan aylarını bildirmişler Ankara'da yapılan bir çalışma da, kış aylarında sık görüldüğü belirtilmiş⁷⁹, İstanbul'da Nazik ve arkadaşları Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında, yüksek rotavirus insidansı bildirmişler¹¹⁰, Yine 2000 yılında Manisa'da, Tünger ve arkadaşlarının yaptığı rotavirus ve enterik adenovirus çalışmasında, her iki etkenin görülme sıklığının, kış aylarında yüksek olduğu bildirilmiş, bizim çalışmamızda da mevsimsel dağılım sonuçları aynı şekilde, bu çalışma ve diğer çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir. Çalışmamızda kış aylarında, adenovirus görülme sıklığı da, genel adenovirus ortalamasının bir hayli üstünde tespit edilmiştir. Yine birçok çalışmada, viral ishallerde, sıklığın kışın arttığı bildirilmiş ve bizim sonuçlarımızda buna uygun bulunmuştur⁶². Yurtdışında yapılan çalışmalarda da kışın rotavirus ishallerinin arttığı belirtilmiştir^{109,111,112, 113,114}. Sonuç olarak bizim bölgemiz ılıman iklime sahiptir ve çalışmamızda her üç virusun görülme sıklığının kış aylarında daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da tüm dünyada yapılan mevsimsel çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Enterik Adenoviruslarla ilgili olarak değişik çalışmalarda farklı oranlar bildirilmekle beraber, tüm dünyada görülme oranı %4 ile %17 arasındadır¹⁹. Yurtdışında yapılan çalışmalarda, 2003'de İtalya'da Colomba ve arkadaşları³² %6, Brezilya'da Magalheas ve arkadaşları³⁸ %6,4 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda enterik adenovirusların görülme sıklığı, %10,5 tespit edilirken, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda; 2000 yılında Manisa'da Tünger ve arkadaşları¹⁸; ELISA ile % 7,2, 2005'de Kahramanmaraş'da Gül ve arkadaşları¹⁰¹; 0-5 yaş grubunda LA ile %4,7 olarak bildirilmişlerdir. İlimizde adenovirus görülme sıklığının yüksek olduğu görülmektedir.

Adenovirus sıklığının yaşa göre dağılımına bakıldığında, ülkemizde, Tünger ve arkadaşları¹⁸; 0-2 yaş grubunda %7,2 ve Kahramanmaraş'da Gül ve arkadaşları¹⁰¹, 1-2 yaş grubunda %57,1, 0-1 yaş grubunda ise %28,6 olarak

bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 0-1 yaş ve 1-2 yaş grubunda görülme sıklığı sırasıyla %7.2, %18.8 olarak tespit edilmiştir. Yine burda da en fazla 1-2 yaş grubunda sıklık artmıştır. Verma ve arkadaşlarının⁸⁵ 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, adenovirus görülme sıklığının 0-1 yaş grubunda en yüksek olduğu, yaş arttıkça görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir.

Astrovirus sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmaya rastlanamamıştır. Yurt dışında yapılan çalışmalarda astrovirus sıklığı %2 ile %10 arasında bildirilmektedir. İtalya'da Colomba ve arkadaşlarının³² yaptığı bir çalışma da %7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise %1,7 olarak bulunmuştur. Rotavirus ve adenovirusa göre daha az sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir.

Gastroenteritlerde birkaç etken bir arada bulunabilmekle beraber en sık görülen durum, virus-virus birlikteliğidir²⁸. Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlarda da aynı hastada iki virusun birlikteliği bulunmuştur. İki örnekte üç viral etken aynı anda pozitif bulunurken, 26'sında (%7,2) hem rotavirus hem de adenovirus pozitif saptanmıştır. Beş örnekte (%1,4) hem rotavirus hem de astrovirus pozitifliğine rastlanmıştır. Dört örnekte ise (%1,1) hem adenovirus hem de astrovirus enfeksiyonuna rastlanılmaktadır. Toplamda 363 örneğin, 27 tanesinde (%7.4) en az iki viral etkenin aynı anda enfeksiyon oluşturduğu görülmektedir. Bu durum virus-virus enfeksiyonlarının az olmadığını göstermektedir. Guix ve arkadaşlarının⁹⁰ İspanya'da yaptığı bir çalışmada, bütün ishal etkenleri içinde, rotavirusların başka bir etkenle yaptığı ikili ko-enfeksiyonlarda, en yüksek oranın % 7 ile rotavirus-astrovirus ikilisine ait olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bölgemizde 2008 yılında toplam bir yıllık bir süre içinde yapılan bu çalışmada, akut gastroenterit şikayeti ile sağlık kuruluşlarına başvuran çocuklarda, viral etkenlerin sıklığının %44.4 olarak bulunması, viral etkenlerin sıklığının ciddiyetini ortaya koymaktadır. Rotavirus ve adenovirus görülme sıklığının %42.7 olması bu iki etkenin, çocukluk çağı gastroenteritlerinde oldukça sık rastlanan etkenler olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda sadece rotavirus, adenovirus ve astrovirus oranlarına bakılıp, diğer viral etkenlere, özellikle son yıllarda ikinci sıklıkla görüldüğü belirtilen norovirusların çalışılmaması, bu oranların daha da yükselebileceği anlamına gelmektedir.

Özellikle kış aylarında, başta rotaviruslar olmak üzere tüm viral gastroenteritlerin yüksek oranlarda seyretmesi, klinisyenlere tedavi protokolünde kısmen de olsa fayda sağlayacaktır. Viral ishallerde antibiyotik ve antiviral tedavinin yeri olmadığı bilinmektedir, böyle bir tedavinin öngörüsüz başlanması, hastaya ve ekonomiye gereksiz bir yük getirecektir.

Ülkemizde birçok yerde, enfeksiyöz ishallerin tedavisinde, semptomatik tedavinin yanında, ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Viral ishallerin bu yüksek oranları klinisyenler tarafından dikkate alındığında, tedavi yaklaşımları daha doğru olacaktır.

Viral gastroenteritlerden korunmada; ishalleri hastalığın sonuna kadar toplu yaşanan yerlerden uzak tutulmalı, kişisel hijyen kurallarına uyulmalı, temiz içme suyu sağlanmalı, tuvaletlerin temizliğine özen gösterilmeli, kirlenen yüzeyler su, sabun ve hatta yüzey dezenfektanlarıyla temizlenmelidir. Hastalığın 6-24 aylık dönemde daha sık görülmesi, bu dönemde ağza sık alınan emzik, biberon gibi eşyaların temizliğine özen gösterilmesini gerektirir.

Anneden geçen antikolar, hastalığa karşı ilk altı ay koruyucu olduğu için emzirme önerilmeli ve uygulaması sağlanmalıdır.

Yine korunma için, yüksek rotavirus oranları dikkate alındığında, aşılamanın önemi büyüktür. Rotavirus aşısı ile %69 ile %91 oranında bir koruyuculuk saptanmıştır. Yalnız aşılama yapılabilmesi için o bölgede görülen rotavirus vakaları ile ilgili yeterli kadar serotip ve insidans çalışması yapılmış olması ve bu sonuçlar ışığında aşı uygulanmasına karar verilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; çocukluk dönemi akut gastroenteritlerinde bakteri ve paraziter etkenler gibi viral etkenlerinde araştırılması gereksiz antibiyotik kullanılmasını önleyeceği gibi, akut gastroenteritlerin etiolojisinde açıklanmasını sağlayacaktır. Viral gastroenterit etkeni viruslar dışkıda bakılan antijen testleriyle kolayca tespit edilebilir. Lateks aglütinasyon ve ELISA testleri ile kolayca tanısı konabilir. Viral gastroenteritlerin büyük kısmında sorumlu olan ve küçük bebeklerde önemli mortalite ve morbidite sebebi olan rotavirus için aşılama önem verilmelidir. Bunun yanında kişisel hijyen kurallarına uyulması da korunmada önemlidir. Ayrıca ülkemizde rotavirus dışındaki viral gastroenterit etkenleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların, rotavirus serotipleriyle ilgili çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. 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):1349-1355.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenbeger PC, Washington C, J Winn. *Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company 1992:965-1016.
3. 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):5745-5750.
4. 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.
5. Altındış M. Rotavirus infeksiyonları ve Epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Haber Dergisi* 2006;3:8-9.
6. Van der Wielen M, Van Damme P. Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases* 2008;27:495–501
7. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection* 2003;9(4):247-262.
8. Chen SM, Ni YH, Chen HL, Chang MH. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006;105(12):964-970.
9. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut Gastroenterit ve Tedavisi. *Klinik Pediatri* 2004;3(1):12-18.
10. Baykan Z, Maral I. Ankara ili Gölbaşı ilçesinde 0-60 Aylık Çocuğu Olan Annelerin ishal Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları ile Çocukların Son iki Hafta içindeki ishal Prevalansı. *Türk Klinik Pediatri* 2001;10:125-132.
11. Guerrant RL, Steiner TS. Principles and Syndromes of Enteric Infection . In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone:Elsevier Inc. 2004;1215-1231.

12. Youssef M, Shurman A, Bougnoux ME et al. Bacterial, viral and parasitic enteric pathogens associated with acute diarrhea in hospitalized children from northern Jordan FEMS Immunology and Medical Microbiology 2000;28:257-263.
13. Özçelebi H. Çocukluk Çağı Akut Gastroenteritlerinde Elisa Yöntemi ile Rotavirus Araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1991.
14. Grimwood K, Huang QS, Cohet C et al. Rotavirus hospitalisation in New Zealand children under 3 years of age. Journal of Paediatrics and Child Health 2006;42:196-203.
- 15 Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Current opinion in infectious diseases 2004;17(5):461-469.
16. Beyazova U. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları. 1.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 1996:602-605.
17. Cruz JR, Cáceres P, Cano F et al. Adenovirus types 40 and 41 and rotaviruses associated with diarrhea in children from Guatemala. Journal of Clinical Microbiology 1990;28(8):1780–1784.
18. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, ve ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Tip 40/41 Sıklığının Araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2001;15(1):43-46.
19. Uhnou I, Svensson L, Wadell G. Enteric adenoviruses. Baillieres Clinical Gastroenterology 1990;4(3):627-642.
20. Johansen K, Bennet R, Bondesson K et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. Acta Paediatr Supplement 1999;426:20-23.
21. 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. 2009:1453-1500.
22. 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.
23. <http://web.inonu.edu.tr/~bdurmaz/Reovirusrota.htm>. Erişim tarihi:01.03.2009

- 24.** 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.
- 25.** Özen Y. 0-3 Yaş Grubu Çocukların İshalle Seyreden Hastalıklarında Rotavirus İnsidansı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1993.
- 26.** Inouye S, Yamashita K, Yamadera S et al. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidens. The Journal of Infectious Diseases 2000;181(Suppl 2):270-274.
- 27.** Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. Pediatrics International 2000;42:406-410.
- 28.** Demirtürk N. Akut İshalli Olguların Değerlendirilmesi: 2 Yıllık İzlem. Ankem Dergisi 2004;18(1):24-27.
- 29.** 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;2194-2201.
- 30.** 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.
- 31.** <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/enfeksiyon/kitaplar/age/AGE-Part3.htm> erişim tarihi 01/06/2009
- 32.** 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.
- 33.** Wierzba TF, Abdel-messih IA, Abu-elyazeed R et al. Clinic-based surveillance for bacterial and rotavirus-associated diarrhea in egyptian children. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2006; 74(1):148–153.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson Teextbook of Pediatric's. 18 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2007:1605-1614.

- 37.** 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.
- 38.** Magalhães GF, Nogueira PA, Grava AF et al. Rotavirus and adenovirus in Rondônia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2007;102(5):555-557.
- 39.** Bhattacharya R, Sahoo GC, Nayak MK et al. Molecular epidemiology of human astrovirus infections in Kolkata, India. Infection, Genetics and Evolution 2006;6(6):425-435.
- 40.** Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML et al. Nosocomial gastroenteritis and asymptomatic rotavirus and astrovirus infection in hospitalized children. Anales de Pediatría 2004;60(4):337-343.
- 41.** Alaçam R. Gastroenterit etkeni diğer virüsler. In: Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd Şti. 1999:977-980.
- 42.** Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. Journal of Virology 2004;78(19):10213-10220.
- 43.** 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.
- 44.** Zvizdić S, Hamzić S, Tandir S. Role of rotavirus non-structural protein 4 in causing of acute gastroenteritis. Medicinski Arhival 2007;61(1):22-25.
- 45.** Luz CRNE.da, Mascarenhas, JD'AP, Gabbay YB et al. Rotavirus serotypes and electropherotypes identified among hospitalised children in São Luís, Maranhão, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 2005;47(5):287-293.
- 46.** Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, et al. Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2001;8(1):161-165.
- 47.** Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1902-1913.
- 48.** 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):4460-4465.

- 49.** Mascarenhas JDP, Linhares AC, Gabbay YB et al. Detection and Characterization of Rotavirus G and P Types from Children Participating in a Rotavirus Vaccine Trial in Belém, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2002;97(1):113-117.
- 50.** 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):2468-2474.
- 51.** Khalili B, Cuevas LE, Reisi N et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Iranian children. *Journal of medical virology* 2004;73:309-312.
- 52.** Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Advances in Therapy* 2005;22(5):476-487.
- 53.** 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.
- 54.** Rahman M, Sultana R, Ahmed G et al. Prevalence of G2P[4] and G12P[6] Rotavirus, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(1):18-24.
- 55.** Carvalho-Costa FA, Assis RM, Fialho AM et al. Detection and molecular characterization of group A rotavirus from hospitalized children in Rio de Janeiro, Brazil, 2004. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2006;101(3):291-294.
- 56.** Kasule M, Sebunya TK, Gashe BA et al. Detection and characterization of human rotavirus among children with diarrhoea in Botswana. *Tropical Medicine and International Health* 2003;8(12):1137-1142.
- 57.** Karşılıgil T, Kılıç İH, Balcı İ. 0-6 Yaş Çocuklarda Rotavirus Gastroenteritleri ve Bunun Laktoz İntoleransı Üzerine Etkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2003;33(2):137-142.
- 58.** Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2009;6;58(RR-2):1-25.
- 59.** Fischer TK, Ashley D, Kerin T et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;192:913–919.

- 60.** Carneiro NB, Diniz-Santos DR, Fagundes SQ et al. Clinical and epidemiological aspects of children hospitalized with severe rotavirus-associated gastroenteritis in Salvador, BA, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005;9(6):525-528.
- 61.** Chen SY, Tsai CN, Chao HC et al. Acute gastroenteritis caused by multiple enteric pathogens in children. *Epidemiologic Infection*. 2008;2:1-4.
- 62.** Tanır G, Tuygun N, Aydemir C, ve ark. Rotavirus ishali sırasında görülen ensefalopati ve Todd paralizisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:125-127.
- 63.** Kliegman R, Behrman MD, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Teextbook of Pediatric's*. 18 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2007:1399-1405.
- 64.** Baron EJ, Peterson LR. *Diagnostic Microbiology*, 9th ed. U.S.A. Mosby-Year Book, Inc. 1994:234-248.
- 65.** Rabenau H, Knoll B, Allwinn R et al. Improvement of the Specificity of Enzyme Immunoassays for the Detection of Rotavirus and Adenovirus in Fecal Specimens. *Intervirolgy* 1998;41:55-62.
- 66.** Eing BR, May G,1 Horst G et al. Evaluation of Two Enzyme Immunoassays for Detection of Human Rotaviruses in Fecal Specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39(12):4532-4534.
- 67.** Logan C, O'Leary JJ, O'Sullivan N. Real-Time Reverse Transcription-PCR for Detection of Rotavirus and Adenovirus as Causative Agents of Acute Viral Gastroenteritis in Children. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(9):3189-3195.
- 68.** Olive DM, Sethi SK.. Detection of human rotavirus by using an alkaline phosphatase-conjugated synthetic DNA probe in comparison with enzyme-linked immunoassay and polyacrylamide gel analysis. *Journal of clinical microbiology* 1989;27(1):53-57.
- 69.** da Rosa e Silva ML, Naveca FG, Pires de Carvalho I. Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2001;5(4):215-222.
- 70.** Altindis M, Yavru S, Simsek A et al. Rotavirus Infection in Children with Acute Diarrhea as Detected by Latex Agglutination, ELISA and Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Indian Pediatrics* 2004;41:590-594.

- 71.** 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.
- 72.** Unicom LE, Coulson BS, Bishop RF. Experience with an enzyme immunoassay for serotyping human group A rotaviruses. *Journal of Clinical Microbiology* 1989;27(3): 586–588.
- 73.** Marie-Cardine A, Goullain K, Mouterde O et al. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clinical Infectious Disease* 2002;34(9):1170-1178.
- 74.** Kurugöl Z. Rotavirus Aşılıarı. *Türkiye Klinikleri Journal Pediatri* 2006,15:163-168.
- 75.** Tsai CH, Chiu HH, Abe T. Epidemiologic features of rotavirus infection in Taiwan: a review. *Pediatrics International* 2000;42(4):411-414.
- 76.** Chun-Yi L, Tsai-Ling L, Yin-Hua F et al. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan *BMC Infectious Disease* 2006;6:176.
- 77.** Kim JS, Kang JO, Cho SC et al. Epidemiological Profile of Rotavirus Infection in the Republic of Korea: Results from Prospective Surveillance in the Jeongeub District, 1 July 2002 through 30 June 2004. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;192:49-56.
- 78.** Schultz R. Rotavirus gastroenteritis in the Northern Territory, 1995–2004. *Medical Journal of Australia* 2006;185(7):354-356
- 79.** Ceyhan M. Rotavirus aşılıarı. *ANKEM Dergisi* 2006; 20(2):52-55.
- 80.** Di Stefano DJ, Kraiouchkine N, Mallette L Novel rotavirus VP7 typing assay using a one-step reverse transcriptase PCR protocol and product sequencing and utility of the assay for epidemiological studies and strain characterization, including serotype subgroup analysis. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43(12):5876-5880.
- 81.** Kocazeybek B. Özel Bir Hastanede Akut Gastrointestinal İnfeksiyon Etkeni Mikroorganizmaların Prevalansının Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001;31:69–72.
- 82.** Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J et al. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42(4):1609-1613.

- 83.** Bon F, Fascia P, Dauvergne M et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37(9):3055-3058.
- 84.** Zeyrek CD, Zeyrek FY. Diyarbakır' da Çocuk İshallerinde Rotavirus Pozitifliği. *Dicle Tıp Dergisi* 2000;27:3-4.
- 85.** 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.
- 86.** 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):279-284.
- 87.** 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/s10096-009-0722-8. Brief report.
- 88.** 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(1):60-64.
- 89.** Stephen GB. Adenovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1835-1841.
- 90.** Guix S, Caballero S, Villena C et al. Molecular Epidemiology of Astrovirus Infection in Barcelona, Spain. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40(1):133-139.
- 91.** Strauss JH, Strauss EG. *Viruses and Human Disease* 2th ed. Sandiego 2008;82-92.
- 92.** Treanor JT, Dolin R. Astroviruses and Picobirnaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;2201-2203.
- 93.** Guix S, Bosch A, Pintó RM. Human astrovirus diagnosis and typing: current and future prospects. *Letters in Applied Microbiology* 2005; 41:103-105.
- 94.** Gaggero A, O'ryan M, Noel JS et al. Prevalence of Astrovirus Infection among Chilean Children with Acute Gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;36(12):3691-3693.

- 95.** Walter JE, Mitchell DK. Astrovirus infection in children. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003;16(3):247-253.
- 96.** 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):93-96.
- 97.** Bruin E, Duizer E, Vennema H et al. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *Journal of Virological Methods* 2006;137(2):259-264.
- 98.** Xavier MP, Oliveira SA, Ferreira MS et al. Detection of caliciviruses associated with acute infantile gastroenteritis in Salvador, an urban center in Northeast Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009;42: 438-444.
- 99.** Vipond IB, Pelosi E, Williams J et al. A diagnostic EIA for detection of the prevalent SRSV strain in United Kingdom outbreaks of gastroenteritis. *Journal of Medical Virology* 2000;61(1):132-137.
- 100.** Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, ve ark. 0-5 Yaş Çocuk İshallerinde Rotavirus Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15(3):291-294.
- 101.** Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, ve ark. 0-5 Yaş Arası Gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tip 40/41 Araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2005;19(2):64-67.
- 102.** Bulut Y, İşeri L, Ağel E, ve ark. Akut Gastroenterit Ön Tanılı Çocuklarda *Rotavirüs* Pozitifliği. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;10 (3):143-145.
- 103.** Singh P, Srinivasan MA, Pauri KM. Viruses in acute gastroenteritis in children in Pune, India. *Epidemiology and Infection* 1989;102(2):345-353.
- 104.** Gomwalk NE, Umoh UJ, Gosham LT.et al. Influence of Climatic Factors on Rotavirus Infection among Children with Acute Gastroenteritis in Zaria, Northern Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics* 1993;39(5):593-597.
- 105.** Tchambaz M, Messaoudi Z, Meziane O et al. Detection of rotavirus in the stools of infants aged 0-3 year. *Anch Instiute Pasteur Alger* 1989; 57:83-103.
- 106.** Steinmann J. Rotavirus in acute gastroenteritis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1981;129(7):400-403.

- 107.** Brady Mt, Pacini DL, Budde CT et al. Diagnostic studies of nosocomial diarrhea in children: assessing their use and value. *American Journal of Infection Control* 1989;17(2):77-82.
- 108.** Koopmans M, Asperen IV. Epidemiology of rotavirus infections in the Netherlands. *Acta Paediatrica* 1999;426:31-37.
- 109.** Berner R, Schumacher RF, Hameister S and Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections-a hospital-based study over 10 years. *Acta Paediatrica* 1999;426:48-52.
- 110.** Nazik H, İlktaç M, Öngen B. Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerinde Rotavirus Sıklığının Araştırılması. *ANKEM Dergisi* 2006;20(4):233-235.
- 111.** Caprioli A, Pezzella C, Morelli R et al. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. *The Pediatrics Infectious Disease Journal* 1996;15:876-883.
- 112.** Noel JS, Beards GM, Cubitt WD. Epidemiological survey of human rotavirus serotypes and electropherotypes in young children admitted to two children`s hospitals in Northeast London from 1984 to 1990. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29(10):2213-2219.
- 113.** Vesikari T, Rautanen T, Bonsdorff V. Rotavirus gastroenteritis in Finland: Burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatrica* 1999;426:24-30.
- 114.** Armah GE, Mingle JA, Dodoo AT, et al. Seasonality of rotavirus infection on Ghana. *Annals of Tropical Paediatrics* 1994;14(3):223-229.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
DNA	Deoksi Ribo Nükleik Asit
EBV	<i>Epstein- Barr virus</i>
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
LA	Lateks Aglütinasyon
mRNA	Messenger RNA
NaCl	Sodyum klorür
NLV	Norwalk virus-like viruslar
ORF	Open Reading Frames
PAGE	Poli-Akrilamid Gel Elektroforez
REO	Respiratory Enteric Orphon
RNA	Ribo Nükleik Asit
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
SLV	Sapporo-like viruslar
SRSV	Small Round Structured Viruses
SPSS	Statistical Packet for The Social Sciences

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil 1 (İshal etkenlerinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere göre dağılımı)

Şekil 2 (İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü)

Şekil 3 (Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü)

Şekil 4 (Rotavirus, adenovirus ve astrovirus görülme sıklıklarının karşılaştırılması)

Şekil 5 (Virusların görülme sıklıklarının cinsiyete göre karşılaştırılması)

Şekil 6 (Virusların görülme sıklıklarının yaş grubuna göre karşılaştırılması)

Şekil 7 (Virusların görülme sıklıklarının aylara göre karşılaştırılması)

Resim 1 (Rotavirus pozitif hastalarda oluşan kolorimetrik renk değişiklikleri)

Resim 2 (Rotavirus, adenovirus ve astrovirus pozitif hastalarda oluşan kolorimetrik renk değişiklikleri)

TABLolar

Tablo 1 (Alınan örneklerin cinsiyet dağılımı)	43
Tablo 2 (Alınan örneklerin yaş grubu dağılımı)	44
Tablo 3 (Alınan örneklerin aylara göre dağılımı)	44
Tablo 4 (Rotavirus, adenovirus ve astrovirus görülme sıklıkları)	45
Tablo 5 (Virusların görülme sıklıklarının cinsiyete göre dağılımı)	46
Tablo 6 (Virusların görülme sıklıklarının yaş grubuna göre dağılımı)	48
Tablo 7 (Virusların görülme sıklıklarının aylara göre dağılımı)	50
Tablo 8 (Ülkemizde yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları)	53
Tablo 9 (Yurtdışında yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları)	54