



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ERZİNCAN MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNE 2012-2016 YILLARI ARASINDA İŞHAL ŞİKAYETİ
İLE BAŞVURAN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS VE
ADENOVİRÜS SIKLIĞININ COĞRAFİ ÖZELLİKLER VE
ENFEKSİYON ZAMANI DA GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURULARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRA TAT

ERZİNCAN

2018

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ERZİNCAN MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNE 2012-2016 YILLARI ARASINDA İSHAL ŞİKAYETİ
İLE BAŞVURAN 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS VE
ADENOVİRÜS SIKLIĞININ COĞRAFİ ÖZELLİKLER VE
ENFEKSİYON ZAMANI DA GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURULARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esra TAT

Dr. Öğr. Üyesi Barış GÜLHAN

ERZİNCAN

2018

TEZ KABUL SAYFASI

TEZ KABUL TUTANAĞI

Dr.Öğr.Üyesi Barış GÜLHAN danışmanlığında, 14780201004 nolu Yüksek Lisans öğrencisi Esra TAT tarafından hazırlanan bu çalışma 21.06.2018 tarihinde saat 10⁰⁰ da jürimiz tarafından oy birliği ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 21.06.2018

Unvan Adı Soyadı

Jüri Başkanı: Prof.Dr.Selahattin ATMACA

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Aytekin ÇIKMAN

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Barış GÜLHAN

İmza



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Esra TAT

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitiminin ilk gününden, tez konumun seçilip tezimin hazırlanmasına kadar her aşamada bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösterip destek olan danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Barış GÖLHAN'a

Yüksek lisans eğitimimiz boyunca akademik açıdan daha donanımlı olarak yetişmemiz için emek harcayan hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aytakin ÇIKMAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve AYDIN'a,

Hayatım boyunca olduğu gibi tez çalışmamda da desteklerini esirgemeyen, bana güç veren, mutluluk ve neşe kaynağım CANIM AİLEME en kalbi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ KABUL SAYFASI.....	I
TEZ BEYANI.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
ÖZET.....	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rotavirüs.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Rotavirüsün Yapısı ve Sınıflandırılması.....	5
2.1.2.1. Rotavirüsün Yapısı.....	5
2.1.2.2. Rotavirüsün Sınıflandırılması.....	9
2.1.3. Rotavirüsün Replikasyonu.....	10
2.1.4. Rotavirüsün Patogenezi.....	13
2.1.5. Rotavirüsün İmmunolojisi.....	17
2.1.6. Rotavirüsün Epidemiyolojisi.....	20
2.1.7. Rotavirüsün Bulaşma Yolları.....	23
2.1.8. Rotavirüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	24
2.1.9. Rotavirüsün Tanı Yöntemleri.....	26
2.1.10. Rotavirüs Enfeksiyonunun Tedavisi.....	28
2.1.11. Korunma ve Aşı.....	30
2.1.11.1. Korunma.....	30

2.1.11.2. Aşı.....	31
2.1.11.2.1. Aşıların Uygulanması.....	35
2.2. Adenovirüs.....	36
2.2.1. Tarihçe.....	36
2.2.2. Adenovirüsün Yapısı ve Sınıflandırılması.....	37
2.2.2.1. Adenovirüsün Yapısı.....	37
2.2.2.2. Adenovirüsün Sınıflandırılması.....	38
2.2.3. Adenovirüsün Replikasyonu.....	39
2.2.4. Adenovirüsün Patogenezi ve İmmunolojisi.....	41
2.2.5. Adenovirüsün Epidemiyolojisi.....	42
2.2.6. Adenovirüsün Bulaşma Yolları ve Adenovirüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	44
2.2.7. Adenovirüsün Tanı Yöntemleri.....	46
2.2.8. Adenovirüs Enfeksiyonunun Tedavisi ve Korunma.....	48
3. MATERYAL VE METOT.....	50
3.1. Araştırmanın Evreni.....	50
3.2. Etik Kurul İzni.....	50
3.3. Verilerin Elde Edilmesi.....	50
3.4. Araştırmada İK Yöntem ile Antijen Taramasının Yapılması.....	51
3.5. Verilerin Gruplandırılması.....	51
3.6. İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	74
6. KAYNAKLAR.....	86
EKLER.....	99
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	101

SİMGELER

Å	: Angström
€	: Avro
\$: Dolar
%	: Yüzde
®	: Telif Hakkı Alınmış (Registered)
°C	: Santigrat (Celsius) Derece
>	: Büyüktür
±	: Eksiği veya Fazlası
<	: Küçüktür

KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
Ads	: Adenovirüsler
Adv	: Adenovirüs
AGE	: Akut Gastroenterit
ark	: Arkadaşlar
bp	: Baz Çifti (Base Pair)
Ca	: Kalsiyum
CAR	: Cocksackie/Adenovirus Receptor
CD8⁺	: Cluster of Differentiation 8
Cl	: Klor
DBT	: Difteri-Boğmaca-Tetanoz Aşısı
DLP	: Çift Katmanlı Partikül (Double Layered Particle)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift Zincirli RNA (Double Stranded RNA)
DaBT	: Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz Aşısı
EIA	: Enzim Immuno Assay

ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENS	: Enterik Sinir Sistemi
ER	: Endoplazmik Retikulum
FDA	: Food and Drug Administration
Hib	: Haemophilus Influenzae Tip b Aşısı
HRV	: Monovalan Human Rotavirus Aşısı
IgA	: Immunglobulin A
IgG	: Immunglobulin G
IPV	: İnaktif Poliovirus Aşısı
İK	: İmmunokromotografik
kbp	: Kilobaz Çifti
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
LA	: Lateks Aglütinasyon
LLR	: Lanzhou Kuzu Rotavirüs Aşısı (Lanzhou Lamb Rotavirus Vaccine)
mL	: Mililitre
mRNA	: Messenger RNA
Na	: Sodyum

nm	: Nanometre
NSP	: Yapısal Olmayan Protein (Non-Structural Protein)
NT	: Nötralizan
ORS	: Oral Rehidrasyon Solüsyonu
ORT	: Oral Rehidrasyon Tedavisi
PAGE	: Poliakrilamid Jel Elektroforezi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
pH	: Power of Hydrogen
PRV	: Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı
RNA	: Ribonükleik asit
RRV	: Rhesus Suş Aşısı (Rhesus Strain Vaccine)
RT-PCR	: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction)
RV	: Rotavirüs
RVA	: A Grubu Rotavirüs
SG	: Subgrup
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TLP	: Üç Katmanlı Partikül (Triple Layered Particle)
VP	: Yapısal Protein

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Rotavirüs taraması yapılan olguların demografik ve klinik özellikleri..	53
Tablo 2. Rotavirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları.....	54
Tablo 3. Yıllara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	55
Tablo 4. Aylara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	57
Tablo 5. Mevsimlere göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	58
Tablo 6. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	60
Tablo 7. Tanılara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	62
Tablo 8. Adenovirüs taraması yapılan olguların demografik ve klinik özellikleri.....	63
Tablo 9. Adenovirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları.....	64
Tablo 10. Yıllara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	65
Tablo 11. Aylara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	67
Tablo 12. Mevsimlere göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	68
Tablo 13. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	70
Tablo 14. Tanılara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı.....	71
Tablo 15. Rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının birlikte görülme durumu.	72
Tablo 16. Rotavirüs pozitif hastaların dağılımı.....	72
Tablo 17. Adenovirüs pozitif hastaların dağılımı.....	73
Tablo 18. Yapılan çeşitli çalışmalarda rotavirüs pozitiflik oranları.....	75
Tablo 19. Bazı çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	76
Tablo 20. Bazı çalışmalarda RV enfeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımı.....	77
Tablo 21. Çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının en sık görüldüğü aylar	79
Tablo 22. Çeşitli çalışmalarda bulunan adenovirus pozitiflik oranları.....	80

Tablo 23. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı	81
Tablo 24. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı	82
Tablo 25. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin en fazla görüldüğü aylar	83



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Rotavirüsün şematik gösterimi.....	7
Şekil 2. Rotavirüsün enfekte ettiği bağırsak epitel hücrelerinde gerçekleşen olaylar	16
Şekil 3. Adenovirüsün şematik gösterimi.....	38
Şekil 4. Yıllara göre rotavirüs görülme sıklığı.....	56
Şekil 5. Aylara göre rotavirüs dağılımı.....	57
Şekil 6. Mevsimlere göre rotavirüs sıklığı.....	59
Şekil 7. Yaş gruplarına göre rotavirüs dağılımı.....	61
Şekil 8. Yıllara göre adenovirüs görülme sıklığı.....	66
Şekil 9. Aylara göre adenovirüs dağılımı.....	67
Şekil 10. Mevsimlere göre adenovirüs sıklığı.....	69

ÖZET

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesine 2012-2016 Yılları Arasında İshal Şikayeti İle Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirüs Ve Adenovirüs Sıklığının Coğrafi Özellikler Ve Enfeksiyon Zamanı Da Göz Önünde Bulundurularak Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç

Gastroenteritler dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda özellikle yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Rotavirüsler, küçük çocuklarda görülen akut gastroenteritin en önemli sebebidir. Rotavirus enfeksiyonu nedeniyle dünyada her yıl yaklaşık 611 000 ölüm görülmektedir. Kuzey yarıkürede yer alan Orta Avrupa ve ülkemizde rotavirüs enfeksiyonunun daha sık olarak Aralık, Ocak, Şubat ve Mart gibi aylarda olduğu saptanmıştır. Güney yarıkürede ise yağışlı ve soğuk mevsimler olan Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında Rotavirus enfeksiyonunun sık olduğu tespit edilmiştir. Adenovirüslerin, infantil gastroenteritte ikinci en yaygın etken oldukları bildirilmiştir. Adenovirüslerin okul öncesi çocuklarda ve yenidoğanda görülen gastroenterit olgularının %5-15'inden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Adenovirüsün görülme sıklığı ile mevsimler arasında ilişki bulunmamakta ve diyare yılın her döneminde görülebilmektedir. Bu çalışmada Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2012-2016 yılları arasında ishal (diyare) şikayeti ile başvuran 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının, coğrafi özellikler ve enfeksiyon zamanı da göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi yapılarak ortaya çıkacak verilerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmada Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında akut diyare şikayetiyle başvuran 0-5 yaş arası çocuk hastaların dışkı örneklerinde rotavirus ve adenovirus antijenlerinin pozitifliği retrospektif olarak incelendi. Mükerrer örnekler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dışkı örneklerinde rotavirus ve adenovirus antijenleri immünokromatografik yöntem ile (RDS Rotavirus test kiti (Türkiye), Ecotest Adenovirus Rapid Test Device (AssureTech, Zhejiang, China) üretici firmaların önerileri doğrultusunda araştırıldı. Rotavirus ve adenovirus gastroenteritinin görüldüğü yıllar, aylar, mevsimler, yaş grupları, cinsiyet ve coğrafi özelliklere göre dağılımı değerlendirildi. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı.

Bulgular

Rotavirüs taraması yapılan 3700 gözlemin 537'sinde (%14.5) rotavirüs, adenovirüs taraması yapılan 3372 gözlemin 208'inde (%6.2) adenovirüs tespit edilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak rotavirus ve adenovirus gastroenteritlerinin, görüldüğü yıllar, aylar, mevsimler, yaş grupları, cinsiyet ve coğrafi özelliklere göre dağılımının değerlendirildiği çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adenovirüs, Çocuk, Diyare, Rotavirüs

ABSTRACT

Evaluation of Rotavirus and Adenovirus Frequency in 0 - 5 Years Old Children Applying to Diarrhea Complaints to Erzincan Mengücek Gazi Education and Research Hospital Between 2012-2016 Years, Considering Geographical Features Characteristics and Time of Infection

Introduction and Aim

Gastroenteritis is one of the most important causes of mortality and morbidity in 0-5 years old children, especially in newborns, worldwide. Rotaviruses are the most important cause of acute gastroenteritis seen in young children. Depending on Rotavirus infection, approximately 611 000 deaths occur worldwide each year. Rotavirus infection has been found more frequently in December, January, February and March in Central Europe and in our country, which is located in the northern hemisphere. It was determined that Rotavirus infection is frequent in rainy and cold seasons May, June and July. Adenoviruses have been reported to be the second most common cause of infantile gastroenteritis. Adenoviruses have been shown to be responsible for 5-15% of gastroenteritis cases seen in preschool children and in the newborn. There is no relationship between the frequency of adenovirus and seasons, and diarrhea can be seen at any time of year. In this study, it was aimed to gain the literature on the data of rotavirus and adenovirus infection in 0-5 year old children between 2012-2016 who were admitted to Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital with diarrhea according to their geographical characteristics and time of infection.

Material and Method

In the study, the positivity of rotavirus and adenovirus antigens in stool specimens of 0-5 year old children who were admitted to Erzincan University Mengücek Gazi Training and Research Hospital between January 2012 and December 2016 with acute diarrhea was retrospectively examined. Repeated samples were excluded from the study. Rotavirus and adenovirus antigens in stool samples of patients were investigated in accordance with the manufacturer's recommendations with immunochromatographic method (RDS Rotavirus test kit (Turkey), Ecotest Adenovirus Rapid Test Device (AssureTech, Zhejiang, China). The distribution of rotavirus and adenovirus gastroenteritis according to years, months, seasons, age groups, gender and geographical characteristics were evaluated. Analysis of the data was done by the package program IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Of the 3700 observations performed on rotavirus, 537 (14.5%) were rotaviruses, and 3372 observations of adenoviruses, detected 208 (6.2%) adenoviruses.

Conclusion

In conclusion, we have evaluated the distribution of rotavirus and adenovirus gastroenteritis according to the years, months, seasons, age groups, gender and geographical characteristics in accordance with the literature.

Keywords: Adenovirus, Child, Diarrhea, Rotavirus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroenterit; bulantı, kusma, iştahsızlık ve diyare gibi gastrointestinal sistem semptomlarını ortaya çıkaran, gastrointestinal mukozada inflamasyona neden olan bir hastalıktır. Gastroenterite, bakteri, mantar, parazit ve virüs gibi birçok enfeksiyöz ajan neden olabilmektedir. Gastroenteritler dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda özellikle yeni doğanlarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Etiyolojik ajanlar göz önüne alındığında viral patojenlerin gastroenterit nedenleri arasında ilk sırayı aldıkları görülmektedir. Viral etkenler arasında da rotavirüsler ve enterik adenovirüsler en sık rastlanan patojenlerdir.

Reoviridae ailesinin üyesi olan rotavirüsler 70 nm çapında, ikozahedral simetrik zarfsız ve çift zincirli RNA virüsleridir. Kapsid proteinlerinin antijenik özelliklerine göre çeşitli şekilde sınıflandırılmaktadırlar. İç kapsid proteinindeki farklılıklara göre yedi gruba (A-G) ve iki subgruba ayrılmaktadırlar. İnsanlardaki enfeksiyonların çoğundan A grubu rotavirüsler sorumludur.

Fekal-oral yol ile bulaşabilmelerinin yanı sıra aerosol yol ile de bulaştıkları yapılan hayvan deneyleri ile ortaya çıkarılmıştır. Bu nedenle soğuk aylarda enfeksiyon artmaktadır. Rotavirüs enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi dehidratasyon ile seyreden diyare ve ölümle dahi sonuçlanabilmektedir.

Akut dönemde alınan taze dışkı örnekleri tanıda kullanılabilir. İmmünokromotografik yöntem, ELISA ve lateks aglütinasyon tanı da yaygın olarak kullanılan metotlardır. Rotavirüse bağlı diyare ılıman iklim bölgelerinde en fazla kış aylarında görülmektedir.

Gelişmiş ülkelerde de görülen rotavirüse bağlı diyare, gelişmekte olan ülkelerde daha erken dönemde ortaya çıkmakta, klinik açıdan daha ağır seyretmekte ve ölüm oranları çok daha fazla görülmektedir. Toplu yaşanan ortamlarda rotavirüsler salgınlar yapabilmektedir.

Adenovirüsler orta büyüklükte, zarfsız ve ikozahedral simetrik virüslerdir. Adenovirüs genomu lineer çift zincirli DNA'dır. Altı subgrup (A-F) içinde sınıflandırılan adenovirüsler solunum yolu hastalıkları, hemorajik sistit ve konjonktivit gibi çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır. F subgrupuna ait olan tip 40 ve 41'in akut gastroenterit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonun yılın tüm aylarında görülebileceği ortaya çıkarılmıştır.

Bu çalışmada Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2012-2016 yılları arasında ishal (diyare) şikayeti ile başvuran 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının, coğrafi özellikler ve enfeksiyon zamanı da göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi yapılarak ortaya çıkacak verilerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rotavirüs

2.1.1. Tarihçe

Tarih boyunca diyare küçük çocuklarda hastalığa sebep olan ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen yaygın bir neden olmuştur. 1900'li yılların başında Avustralya'nın Victoria Eyaletinde doğan her 1000 bebekten 100-200'ü 12 ayından önce diyareden hayatını kaybetmiştir. Yine 1900 yılında New York'ta 6-18 aylık 100 000 çocuğun 5603'ünün ölüm nedeni diyare olmuştur. Birleşik Krallık'ta 1946-1947 yılları arasında enterite bağlı olarak başvuran, 15 aylıktan küçük çocukların 70'inden 40'ı sıvı ve sodyum tedavisi uygulanmasına rağmen hayatını kaybetmiştir. Bütün bu örneklerde küçük çocukların ölümünün nedeni özellikle sıcak aylarda görülen diyare olmuştur (1).

Ancak 1940'lı yıllara kadar zaman içerisinde gastroenterite bağlı olarak görülen ölüm oranında birçok faktörün etkisiyle azalma meydana gelmiştir. Bu faktörler arasında annelerin eğitimi, evlerde hijyenin artması, lağım suyu imhalarının uygun bir şekilde yapılması, tedavi yöntem ve olanaklarının gelişmesi sayılmıştır. Yapılan birçok çalışmada gastroenterite neden olan etkenler olarak bakteriler üzerinde durulmuş, bakteriyel olmayan ajanların tespitine yönelik tekniklerin gelişmemesinden dolayı bu ajanlar tanımlanamamıştır. 1929 yılında Zahorsky çoğunluğu yapay mama

ile beslenen bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen kış kusma hastalığından (hyperemesis hiemsis) bahsetmiş ve buna neden olan durumun viral bir enfeksiyon olabileceğini söylemiştir. 1965 yılında Dr. Alan Ferris, Melbourne’de bir hastaneye birincil gastroenterit tanısıyla gelen hastalar üzerine yaptığı retrospektif çalışma sonucunda yaz aylarında görülen gastroenteritin *Salmonella* sp. ve *Shigella* sp. enfeksiyonuna bağlı olduğunu, ancak kış aylarında vaka oranında artış olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda özellikle kış aylarında 5 yaş altı çocuklarda bu hastalığın görüldüğü ve etkenin tespit edilemediği belirtilmiştir. Bu çalışmanın dışında farklı bölgelerde yapılan araştırmaların sonucunda kış aylarında görülen bu hastalığa bilinen bakteri ve virüs dışında başka bir etyolojik ajanın varlığından şüphelenilmiştir. 1972 yılında Kapikian ve arkadaşları akut bakteriyel olmayan gastroenteritli gönüllü yetişkinlerin dışkılarında yaptıkları inceleme sonucunda 27 nm’lik küçük parçacıklar tespit etmişler ve bunu Calicivirüs (Norwalk virüs) olarak tanımlamışlardır (1).

1973 yılının mayıs ayında Bishop ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut gastroenteritli çocukların duodenum mukozasından ince kesitler alınarak elektron mikroskopunda incelenmiştir. Bunun sonucunda villusun üst yüzeyini astarlayan epitelyal hücrelerde bol miktarda viral parçacıklar saptanmıştır. Saptanan bu virüslerin reovirüs/orbivirüs ile benzerliklerinin tanımlanmasının yanısıra yenidoğan fare ve buzağılarda diyareye neden olan virüslerle de yakın bir benzerliği olduğu görülmüştür. Virüs diyare şeklindeki dışkılarda elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda 70 nm’lik partikül olarak tanımlanmıştır (1, 2).

Çocuklardan tespit edilen 70 nm çapındaki virüs başlangıçta reovirüs benzeri, orbivirüs benzeri, duovirüs, infantil gastroenterit virüsü ve yeni virüs gibi birçok isimle anılmış ancak elektron mikroskopunda tekerlek benzeri bir görüntü oluşturduğundan Rotavirüs (Rota Latince’de tekerlek anlamına gelmektedir.) adını almıştır (1).

2.1.2. Rotavirüsün Yapısı ve Sınıflandırılması

2.1.2.1. Rotavirüsün Yapısı

Rotavirüsler, küçük çocuklarda görülen akut gastroenteritin en önemli sebebidir (3). Reoviridae ailesinin bir üyesi olan rotavirüs geniş çaplı (1000 Å), zarfsız ve ikozahedral bir virüstür (4-6). Rotavirüslerin genomu çift zincirli 11 segmentten oluşan RNA (dsRNA)’dır (3). On bir segmentten oluşan rotavirüs genomunun her bir segmenti bir protein (VP1-VP7 ve NSP1-NSP4) kodlarken 11. segment iki protein (NSP5-NSP6) kodlamaktadır (7). Rotavirüs genomu tarafından kodlanan proteinlerin altısı yapısal proteinlerden oluşurken, geri kalanı ise yapısal olmayan proteinlerdir (8). Toplam genom uzunluğu 18 522 bp olmakla birlikte, segmentlerin uzunluğu 667 bp (11. segment)’den 3302 bp (1. segment)’e kadar değişiklik göstermiştir (6).

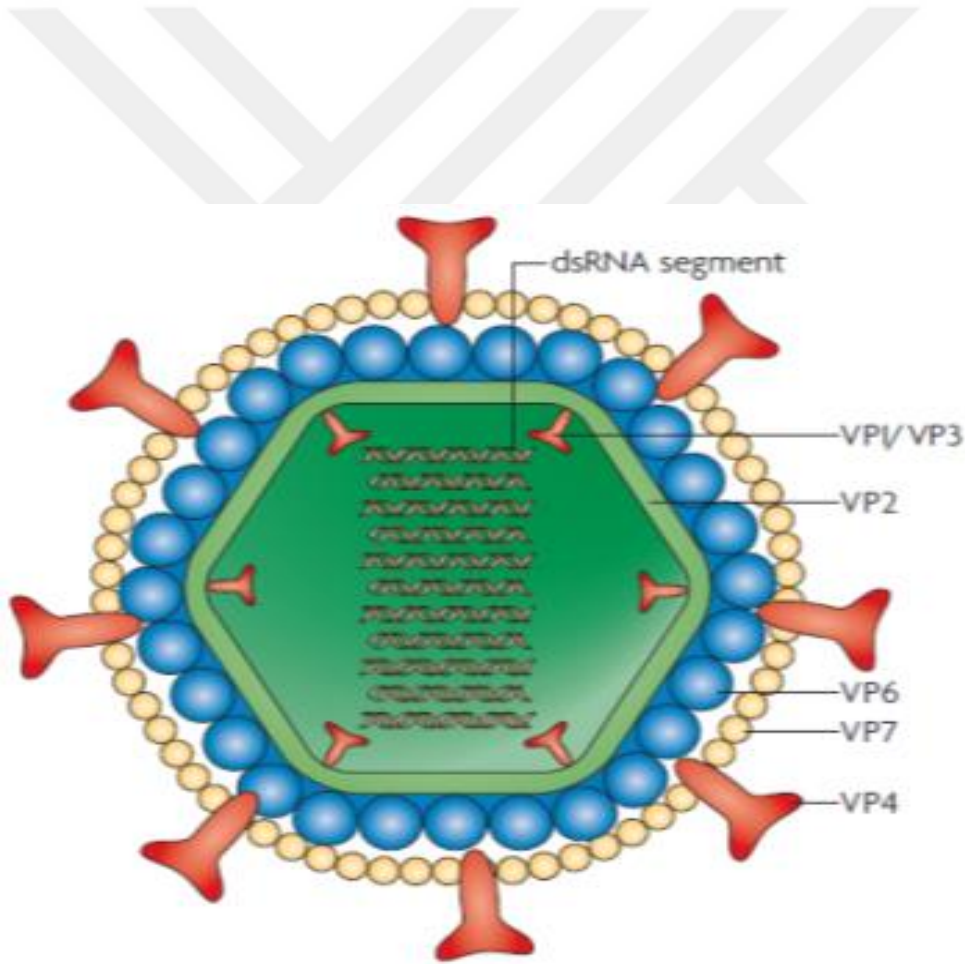
Rotavirüsler üç konsantrik tabakadan oluşmuştur (9). Genomu saran iç katman VP2’den oluşmuştur. Bu yapılar çekirdeği oluşturmaktadır. VP6’dan oluşan orta tabaka çekirdeği çevreler bu yapıda ‘DLP’ olarak adlandırılan çift katmanlı parçacığı meydana getirmektedir. En dışta bulunan, VP7 (37 kDa) ve VP4 (88 kDa)’den oluşan

katman ise DLP'yi çevrelemektedir. Böylece 'TLP' olarak isimlendirilen üç katmanlı parçacık olan enfeksiyöz virion oluşmaktadır (4, 10). Rotavirüslerin tabakalı kapsid yapısı oldukça kararlıdır. Bu da virüsün fekal-oral iletimini, ince bağırsakta iletimini kolaylaştırır (11). Rotavirüsün kapsidsiz formunun enfeksiyöz olmadığı anlaşılmıştır (6).

Rotavirüslerin yapısal proteinlerinden VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 6. gen tarafından kodlanırken VP7 suşa bağlı olarak 7, 8 veya 9. gen tarafından kodlanmaktadır (12). VP7 virüsün üç katlı yapısında 260 trimer olarak gruplandırılmış 780 molekül halinde bulunmaktadır. VP4 60 tane sivri uç olarak çıkmakta ve bu sivri uçlar VP7 yüzeyinden yaklaşık 100Å kadar uzamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda VP4'ün, VP7 tabakasının altında bulunan VP6 ile etkileşim içerisinde olan bir kısmının varolduğu ortaya çıkarılmıştır (13). VP4 esas viral hücre bağlanma proteini iken VP7'nin rolü daha azdır. VP4'ün proteolitiklerle bölünmesi sonucunda VP5 (248-776 aa) ve VP8 (1-247 aa) olmak üzere iki alt birim ortaya çıkmaktadır (14). VP4 reseptör bağlanmasına ve hücre penetrasyonuna katılmasından dolayı erken hücre etkileşimi için gereklidir. Aslında rotavirüs enfektivitesi VP4'ün tripsin ile VP5 ve VP8'e ayrışmasına bağlıdır (10). VP7 (glikoprotein) sınıflandırmada G serotipini belirtirken, proteazlara karşı duyarlı olan VP4 ise P serotipini belirlemektedir (11, 15). VP7 ve VP4 (VP8 ve VP5 dahil) nötrleştirici antikorların üretimini uyarıcı çoklu antijenik epitoplara içermektedir (16). VP6 majör virion proteini (17). VP6, VP2 ile beraber son derece önemli iki immunojenik proteindir. Enfeksiyondan sonra VP6'ya karşı oluşan antikorlar kolaylıkla tespit edildiğinden en hassas immünolojik tanı yöntemleri bu proteinin

saptanmasına bağlıdır (4). Rotavirüsün sınıflandırılmasında dış kapsid proteini olan VP7 ve VP4' ün yanısıra iç kapsidin yapısında bulunan VP6' dan da yararlanılmaktadır (15). VP2, VP1 ve VP3'ün etrafını çevrelemektedir (3).

VP1, RNA polimeraz aktivitesinin yanısıra VP3 ile birlikte transkripsiyon kompleksini oluşturmaktadır. VP3 ise guaniltransferaz ve metiltransferaz aktivitesine sahiptir (17).



Şekil 1. Rotavirüsün şematik gösterimi (17).

Yapısal olmayan protein enfekte olmuş hücrelerde sentezlenmekle birlikte viral replikasyonun bazı aşamalarında, patogeneze ve enfeksiyona karşı oluşan yanıtı etkilemede rol oynamaktadır (11).

Yapılan çalışmalar sonucunda NSP1'in, rotavirüs türleri arasında anlamlı dizilim varyasyonu gösterdiği ve bu NSP1'lerin kültürlenmiş hücrelerde rotavirüs replikasyonu için gerekli olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Bunlara ek olarak NSP1'in doğuştan gelen konak antiviral yanıtla mücadelede, viral büyümeyi desteklemek için enfeksiyonun ilk aşamalarında apoptozun indüklenmesini bastırmada rol aldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8).

NSP4 rotavirüslerin patogenezinde ve morfogenezinde oldukça önemli bir yere sahiptir. NSP4, endoplazmik retikulumdan subviral çift katmanlı partiküllerin tomurcuklanması için, geçici zar zarfının edinilmesine aracılık eden bir hücre içi reseptör olarak da görev yapmaktadır. NSP4 membran destabilizasyonuna sebep olmakta ve hücreler arası bağlantıyı ve haberleşmeyi sağlayan sıkı bağlanma bölgeleri 'tight junctions' olarak adlandırılan yapıları bozmakta böylece hücre içi kalsiyum düzeyini artırmaktadır. NSP4'ün viral enterotoksin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnsanlarda yalnızca üç NSP4 genotipi (A-C) elde edilmiştir. Bunlardan en fazla bulunanı genotip B'dir (18).

Diğer yapısal olmayan proteinlerin aksine NSP6 tüm rotavirüs türleri tarafından kodlanmamaktadır (8). NSP6'nın rolü tam olarak bilinmemekle beraber rotavirüs

replikasyonunda anahtar rol oynadığı ve rotavirüs enfeksiyonun da düzenleyici olarak görev yaptığı düşünülmüştür (6).

2.1.2.2. Rotavirüsün Sınıflandırılması

Yapısal proteinlerden VP6 tarihsel olarak sınıflandırmada kullanılan ilk proteindir (4). VP6'ya göre rotavirüsler A-G olarak isimlendiren 7 gruba ayrılmaktadırlar (19). A, B ve C grubu rotavirüsler insanlarda ve hayvanlarda görülürken, D, E, F ve G grupları yalnızca hayvanlarda görülmektedir (3). Grup A rotavirüslerin segmentli tüm genomu üzerine yapılan sekans analizlerine göre en az 27 G (VP7), 37 P (VP4), 17 I (VP6), 9 R (VP1), 9 C (VP2), 8 M (VP3), 16 A (NSP1), 10 N (NSP2), 12 T (NSP3), 15 E (NSP4), ve 11 H (NSP5/6) olarak belirtilen genotipler tanımlanmıştır (20). Grup A rotavirüsler VP6'nı taşıdığı farklı epitoplara bulundurmakta ve bu epitoplara aracılığıyla subgrupların (SG) özgünlükleri anlaşılmaktadır. Monoklonal antikorların (MAbs) reaktivitesine göre SG I, SG II, SG I+II veya SG non-I, SG non-II ayrımı yapılmaktadır. İnsan grup A rotavirüsleri için yakın zamanda yapılan moleküler karakterizasyona bağlı çalışmalar sonucunda yalnızca iki grup ayırt edilmiştir (4).

Grup B rotavirüs ilk olarak 1983 yılında Çin'de saptanmış ve bu virüsün çoğunlukla erişkinlerde diyareden sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Grup B rotavirüslerin kolera benzeri diyareye neden olduğu ve bir salgında bir milyondan fazla kişiye bulaşabileceği belirtilmiştir (21).

Grup C rotavirüs ise 1980 yılında ABD’de diyare olan yavru domuzlarda ilk kez görülmüş daha sonra 1982 yılında insanlarda da diyareye neden olabileceği ortaya çıkarılmıştır. Bundan sonra yapılan çalışmalar sonucunda tüm dünyada diyare salgınları ve grup C rotavirüs arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (22).

Rotavirüslerde çok sayıda grubun olması aynı zamanda türler arası geçiş yapan serotiplerin varlığından dolayı sınıflandırmada ikili sınıflandırmayı mümkün kılması açısından nötralizan antikorları ortaya çıkaran VP7 ve VP4 1985 yılından beri baz alınmaktadır. VP4 ve VP7 serotiplerinin belirlenmesinde çarpaz nötralizasyon sonuçlarına bakılmaktadır (4). Yapılan çalışmaların sonucunda insan rotavirüslerinin üç genogrubu (Wa benzeri, DS-1 benzeri ve AU-1 benzeri) ortaya çıkarılmıştır (23).

Bunun yanısıra rotavirüslerin yabani tipli (wt) suşlarının dolaşımında da bir çeşitlilik söz konusudur. Nokta mutasyonları sonucunda antijenik yapının değişmesi sonucunda serotip ve genotipe bozukluk meydana gelebilmektedir (19).

2.1.3. Rotavirüsün Replikasyonu

Rotavirüsler klinik açıdan önemli patojenler olmalarının yanısıra yapısal karmaşıklıkları ve replikasyon mekanizmasındaki farklılıklarından dolayı dikkat çekmişlerdir (11). Rotavirüsler, virüs replikasyonu için uygun ortamı sağladığından ince bağırsak villusunun olgun enterositlerini enfekte etmektedir (10, 11). Rotavirüsün

hücre içerisine girmesi birkaç hücrel molekülün karıştığı, aşamalı ve oldukça karmaşık bir süreçtir (24).

VP4 tripsin aracılığıyla VP8 (26kDa) ve VP5'e (60kDa) ayrılmaktadır (13). Tripsin ile meydana gelen proteolitik bölünme reseptöre uygun bağlanma gerçekleşmesi için konformasyonel değişikliğe sebep olmaktadır (11). Hücre kültürü ortamında, tripsin ile ayrılmamış rotavirüsün hücreye girişinin yavaş olduğu ve enfeksiyöz olmadığı görülmüştür. Tripsin ile aktive olan virüslerin ise, hücreye direkt membrandan geçerek hızla girdiği ve üretken enfeksiyonun ortaya çıktığı görülmüştür (25).

Virüs giriş esnasında dış protein tabakasını kaybederek çift tabakalı partikül haline gelmektedir. Çift tabakalı partiküllerin dış katmanı VP6 içeren tabakadır (26). TLP'den dış kapsidin ayrılması düşük kalsiyum konsantrasyonu ortamında gerçekleşir ve transkripsiyonel açıdan aktif DLP'ler oluşur (25). Hücre içerisine giren partikülün korunda yer alan proteinler dsRNA'dan viral transkriptler üretmek için gerekli olan bütün enzimatik aktiviteye sahiptirler. Viral replikasyon hücre sitoplazması ile sınırlıdır (11). Viral RNA polimerazın etkisiyle bu partiküller içinde viral RNA, mRNA'ya (+ RNA) transkribe olmaktadır. Bu oluşan mRNA'lar DLP'nin hem VP2 hem de VP6 protein tabakaları boyunca uzanan kanallarından geçerek sitoplazmaya çıkmaktadır. Viral mRNA'lar, hem proteinlerin hem de negatif polariteli (-) RNA yapımı için kalıp görevi görmektedir (25).

Viral replikasyon, viroplazma denilen endoplazmik retikulumun yakınında hücre çekirdeğine bitişik özelleşmiş elektron yoğun yapılar içerisinde meydana gelmektedir. Viral proteinlerden oluşan viroplazmaların replikasyon döngüsü esnasında şekil ve boyutları değişmektedir (11). Yapısal olmayan proteinlerden NSP2 ve NSP5 viroplazm oluşumunu yönlendirmektedir. Viroplazmaların etrafında VP6 açısından zengin bir bölge bulunmaktadır. Daha sonra ise bu alanlarda DLP oluşturulur. Bu yeni oluşan DLP'ler ek pozitif RNA'ların yapımını yönlendirerek viral replikasyon döngüsünü artırabilirler (26). Yeni oluşan dsRNA'yı ihtiva eden DLP'ler geçici olarak zarflı hale geldikten sonra viroplazmadan ER'ye tomurcuklanmaktadır. Oluşan DLP'lerin bir hücre içi viral reseptöre bağlanmasıyla partiküllerin viroplazmadan ER'ye tomurcuklanması başlar. DLP'lerin bağlandığı reseptör bir transmembran ER glikoproteini olan rotavirüs NSP4 proteindir. Partiküllerin geçici zarfı kaybetmesinden sonra dış kapsid yapıya eklenir (11).

Henüz tanımlanmamış bir mekanizma tarafından zarfın yapısında yer alan VP7 üç katmanlı virionu oluşturmak için birleştirilmektedir. VP4'ün de virion yapısına nasıl eklendiği tam olarak bilinmemekle beraber bir dereceye kadar hücre türüne bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanısıra VP4'ün eklenmesinde ER zarfında yer alan VP7-NSP4 kompleksi ile ilişkili olduğuna dayanan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre VP4 içeren bu kompleks vasıtasıyla dış kapsid yapısına VP7 ve VP4 eş zamanlı olarak eklenmektedir (26). Olgun virüs partikülleri hücreden, hücre lizisi yolu ile çıkmaktadır (11).

Hücre içi kalsiyum ($[Ca^{2+}]$) düzeyi rotavirüs replikasyonunu düzenlemede rol oynamaktadır. Rotavirüs enfeksiyonlarında kalsiyumun en az 3 kat arttığı görülmektedir. Kalsiyum virüsün dış kapsid tabakasının bütünlüğünü sağlamaktadır. Dış kapsid tabakasının yapısında yer alan VP7, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Yapısal olmayan proteinlerden NSP5 de, VP7 gibi kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Rotavirüslerin morfogenezi hücrelerde yeterli düzeyde kalsiyum olmasına bağlıdır. Kalsiyum olmadığında virüsün morfogenezi çift tabakalı parçacık olarak kalmaktadır. Rotavirüs proteinlerinden sadece NSP4 kalsiyumu hücrelerde harekete geçirmekte böylece ER'den kalsiyum salınması sağlanmakta ve plazma membran geçirgenliği artırılarak hücreye ekstrasellüler Ca^{2+} girişi ayarlanmaktadır (11).

2.1.4. Rotavirüsün Patogenezi

Rotavirüs enfeksiyonlarının yapmış olduğu patolojik değişikliklerin neredeyse sadece ince bağırsak ile sınırlı olduğu gözlenmiştir. Rotavirüsler olgun enterositlerin uç kısımlarına yakın bir bölgede çoğalmaktadırlar. İnce bağırsağı astarlayan entorisitler genellikle enterosit ve kript hücreleri olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. Villus entorositleri villusları kaplayan, sindirim ve emilim yapmak üzere farklılaşmış, olgun ve çoğalmayan hücrelerdir. Kript epitelyumu ise kripleri sıralar ve villus enterosit hücrelerinin öncülleridir. Kript hücreleri enterosit hücrelerinin fonksiyonlarını yapmaz ve bağırsak lümenine aktif bir şekilde Cl^- iyonu salgırlar. Rotavirüs enfeksiyonunda diyarenin, ince bağırsak epitelinin işlevinin değişmesi sonucunda meydana geldiği bilinmektedir. İnflamasyon diğer bağırsak

patojenleri ile kıyaslandığında genellikle hafiftir. Enterosit yıkımına ek olarak Na^+ , su ve mukozal disakkaridazların emiliminde azalma meydana gelirken, mukozal siklik AMP (cyclic AMP) nin değişime uğramadığı anlaşılmıştır (27).

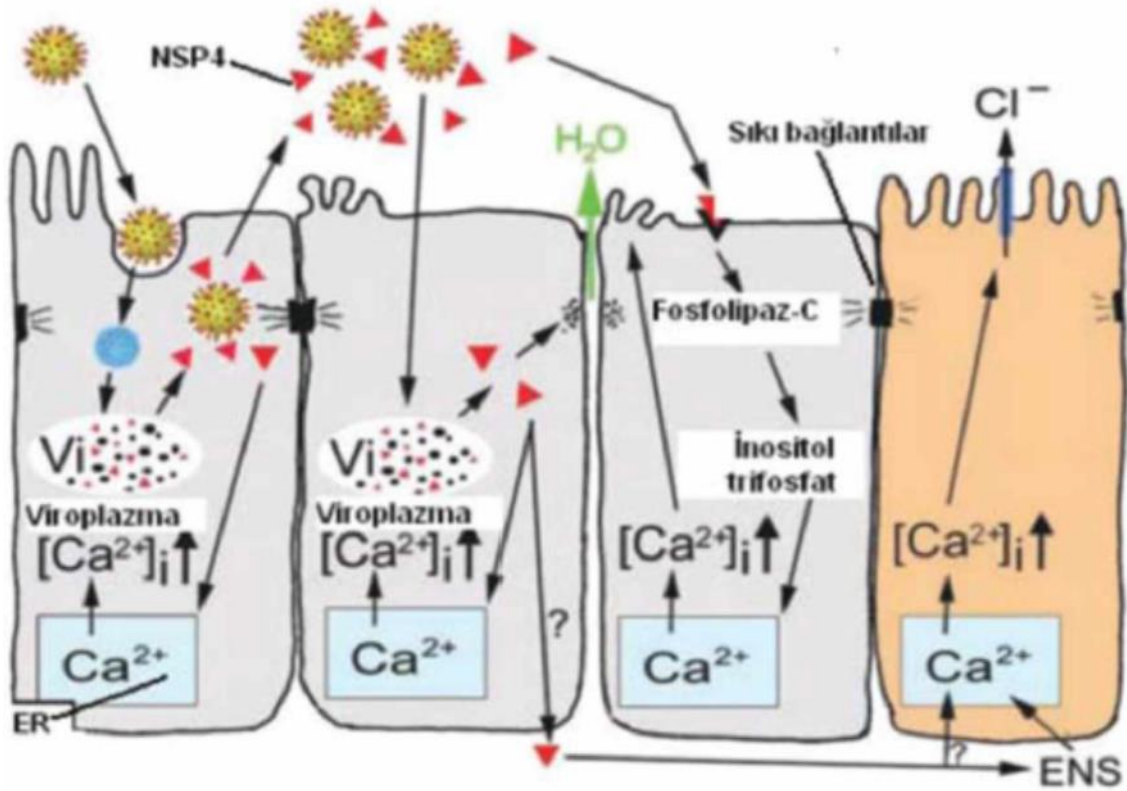
Rotavirüs patogenezinin en dikkat çekici yanlarından biri de yapısal olmayan proteinlerden NSP4'ün viral enterotoksin olmasıdır. Virulent ve avirulent rotavirüs suşları üzerine yapılan çalışmalarda NSP4'ün virülans faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. NSP4 yenidoğan farelere uygulandığında diyareye neden olmuş bu durum enterotoksin olduğunu kanıtlamıştır. NSP4 ilk olarak N-terminusunda 2 glikolizasyon bölgesi ile 175 aminoasit uzunluğunda endoplazmik retikulum transmembran protein olarak sentezlenmekte ve sonrasında hücre içi ve hücre dışı fonksiyonları farklı olan formlara dönüştürülmektedir. Hücre içi NSP4'ün (iNSP4) işlevselliğinin hücre dışı NSP4'ten (eNSP4) mekanik olarak farklı olduğu sonraki çalışmalarla ortaya konulmuştur (28).

Rotavirüsün hücre içerisine girmesini takiben gerçekleşen NSP4'ün de ortaya çıkmasına neden olan bir dizi hücre içi olaydan sonra NSP4 ER'den Ca^{2+} salınmasına neden olur. Hücre içi Ca^{2+} , ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak da mikroviller sitoskelet ağının bozulması, apikal yüzeydeki disakkaridazlar ve diğer enzimlerin indirgenmesi, Na^+ (solute cotransport systems) inhibisyonu ve nekrozis gerçekleşir. Tüm bu olayların sonucunda epitelyumun emilim kapasitesinde azalma ve epitel yüzeyinde sindirim enzimi ekspresyonunun azaltılması yoluyla malabsorbsiyon ortaya çıkmaktadır. Malabsorbsiyon sonucunda,

sindirilmemiş mono ve disakkaritler, karbonhidratlar, yağlar ve proteinler kolona transit geçmektedir (27).

Ayrıca NSP4'ün enfekte hücrelerden salınmasıyla enfekte olmayan hücreler üzerinde parakrin bir etki ortaya çıkarır. NSP4 reseptörler aracılığıyla daha sonra bu hücrelere bağlanır ve fosfolipaz C-inositol 1,3,5-trifosfat (PLC-IP3) kaskadı tetiklenir. Böylece ER'den Ca^{2+} salınımıyla $[Ca^{2+}]_i$ artışı meydana gelir. NSP4 enterositlere etki ederse tight junctions olarak isimlendiren sıkı bağlantı bölgeleri bozulur ve parasellüler geçirgenlik artar. Eğer kript hücrelerine etki ederse ortaya çıkan $[Ca^{2+}]_i$ konsantrasyonundaki artış Cl^- taşıyıcısının aktivasyonunun aracılık ettiği kriptte sekresyona sebep olarak diyarenin salgı bileşenlerinin artmasına yol açar (27).

NSP4'ün etki ettiği bir diğer hedef enterik sinir sistemidir (ENS). Enterik sinir sistemi, villus epitelinin hemen altında bolca bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında RV'den etkilenmiş epitelden uyarı alan ENS aktive olur ve villus uçlarında az sayıda hücrenin enfekte olmasına karşın kript hücreleri su ve elektrolit salgılamak üzere aktif hale geçirilir. NSP4 enterokromafin hücrelerine bağlanarak ENS'yi uyaran bir madde olan 5-hidroksi triptamin (HT) salgılanmasını tetiklemektedir. Ayrıca enfekte hücrelerden prostoglandin ve kemokin salgılanmasının da ENS'yi uyardığı düşünülmektedir. Sonuç olarak ENS ve NSP4 rotavirus enfeksiyonuna karşı ortaya çıkan sekretuar yanıtta oldukça önemli bir yere sahiptir (29).



Şekil 2. Rotavirüsün enfekte ettiği bağırsak epitel hücrelerinde gerçekleşen olaylar-şekil de kahverengi hücre kript hücreyi temsil etmektedir (6, 27).

Bazı rotavirüs enfeksiyonları asemptomatik olmaktadır. Bu durumda hem konakçı hem de virüse ait faktörlerin hastalığın boyutunu etkileyebileceği anlaşılmaktadır (27). Virüse ait olan faktörler şu şekilde sıralanabilir;

- 1) VP4'ün bazı allelleri asemptomatik hastalık ile ilişkilidir.
- 2) Virüs suşları hücre kültürüne pasajlanarak zayıflatılabilir. Böylece konakta çoğalma ve hastalık oluşturma durumu azaltılmış olur.
- 3) Virüs suşları sadece bazı konaklarda adapte olabilir.

Konağa ait olan faktörler ise;

- 1) Kötü beslenme: Bu duruma bağlı olarak hastalığın iyileşmesinde gecikme ve şiddetinde artış olabilmektedir.
- 2) Yaş: Rotavirüs semptomatik enfeksiyonları yaşa bağlıdır. Bu durumun bağışıklık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nötralizan antikorlar yaş artışına ve virüs maruziyetine bağlı olarak artış göstermektedir.
- 3) Yaşa bağımlı proteaz aktivitesi: Yenidoğanların bağırsaklarında proteaz seviyesi düşüktür-VP4 proteaz aracılığıyla bölüdüğü için.
- 4) Bağırsak müsin ekspresyonu, sıvı emilimi ve epitel hücre replasmanı yaşa bağlıdır ve bu durumda rotavirüs enfeksiyonunu etkilemektedir (27).

Sonuç olarak rotavirüsün sebep olduğu diyarenin çok faktörlü olduğu anlaşılmaktadır (27).

2.1.5. Rotavirüsün İmmunolojisi

RV enfeksiyonu, doğuştan ve kazanılmış hücresel veya humoral immün yanıtlar ortaya çıkarmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda primer RV enfeksiyonu akut gastroenterit (AGE) ile sonuçlanmış ancak daha sonraki RV enfeksiyonlarına karşı koruma geliştirdiği ve hastalık riskinin giderek azaldığı gözlemlenmiştir (30). İlk

enfeksiyon orta ve şiddetli hastalığa karşı %87 koruma sağlarken, ikinci enfeksiyonun orta ve şiddetli hastalığa karşı %100 koruma sağladığı bulunmuştur (31).

Gözlenen çocuklarda asemptomatik RV enfeksiyonu sıklığının, semptomatik enfeksiyonlara göre 3-4 kat daha yüksek olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yenidoğan RV enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklığın, yeniden oluşacak enfeksiyona karşı koruma sağlamadığı ancak bazı durumlarda oluşacak şiddetli klinik hastalığa karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir (30).

Chiba ve arkadaşlarının çalışmalarıyla RV AGE'ye karşı korunmanın serotipe özgü olabileceği ortaya çıkarılmıştır (30). Yapılan birçok araştırma RV ile ilk enfeksiyon sonucunda virüse karşı ağırlıklı olarak homotipik ve serum nötralize edici antikor yanıtı oluştuğu, daha sonra oluşan enfeksiyonlarda ise geniş ölçüde heterotipik yanıtın oluştuğu gözlenmiştir (31).

Nötralizan antikor seviyesi 1/128'e eşit veya daha fazla olduğunda RV hastalığına karşı koruma sağlanmaktadır. Bütün bu yapılan araştırmalar sonucunda humoral bağışıklığın RV hastalığına karşı sağladığı koruma açığa çıkarılmış olmaktadır. Primer RV enfeksiyonundan sonra, homotipik ve heterotipik nötralizan antikor tepkileri, çapraz reaktif NT (nötralizan) epitoplarının varlığını düşündüren çocuklarda görülmüştür. Heterotipik yanıtları olan çocuklar yaşça daha büyük olup önceden var olan rotavirus özgül antikorları taşıma eğilimindedirler. Dışkı numunelerinde rotavirusa özgü IgA antikorlarının araştırılması sonucunda yüksek

seviyede IgA'nın koruma ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Rotavirüse özgü serum IgA antikorlarının, heterotipik koruma sağladığı bilinen epitoplarla reaksiyona giren, NT aktivitesi olduğu ortaya çıkarılmıştır (30).

Rotavirus salgınına karışan çocukların serum antikor yanıtı üzerine değerlendirmede bulunan bir araştırmaya göre semptomatik ve asemptomatik enfeksiyon bulunan her iki hastada serum antirotavirüs IgA ve IgG antikor titreleri artmıştır. Antikor titresi ikinci bir enfeksiyon ile daha da artarak, daha koruyucu bir etki göstermektedir. Bu koruyucu titre enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olup olmadığına bakılmaksızın ardışık iki RV enfeksiyonundan sonra görülebilmektedir (31).

Rotavirüs enfeksiyonunun virüse özgü CD8⁺ hücrelerinden sitokin salgılanmasına neden olan zayıf bir uyarıcı olduğu ortaya çıkarılmıştır. İyileşme evresindeki bebeklerden gelen kan numuneleri üzerine yapılan incelemeler sonucunda RV'ye özgü T-helper hücreler tespit edilmiştir (30).

Doğal RV enfeksiyonu tarafından sağlanan korunmaya yönelik birçok değerlendirme söz konusudur ve bu kadar çok değişken sonuçlar bütün enfeksiyonların saptanamaması veya mevcut nötralizasyon serotiplerinde görülen değişiklikler ile açıklanabilmektedir (32). Ancak doğal RV enfeksiyonlarının sonraki enfeksiyonlara karşı oluşturduğu immünoloji ve koruyucu etkinin anlaşılması etkili bir aşının geliştirilebilmesi için de oldukça önemli görülmektedir (31).

2.1.6. Rotavirüsün Epidemiyolojisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan 5 yaş altı çocukların neredeyse tamamı en az bir kez rotavirüs tarafından enfekte olmaktadır. Velazquez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Meksika'lı çocukların %13'ünün 2 yaşına kadar beş rotavirüs enfeksiyonu geçirdiği gösterilmiştir. İkinci enfeksiyona neden olan rotavirüsler, tipik olarak birinci enfeksiyona neden olan rotavirüslerden farklı G/P genotiplerine sahip olmaktadır. Yine Velazquez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada birincil enfeksiyonun en sık nedeni G1 ve G3 virüsleri iken, ikincil enfeksiyonun en sık nedeni G2 virüsleri olduğu gözlemlenmiştir (16).

Birçok G ve P genotipi bugüne kadar insanlardan tespit edilmiş olmasına karşın suanda dünya çapında epidemiyolojik öneme G1, G4 ve G9 sahiptir. Son yıllarda G12 RVA (A grubu rotavirüs) suşlarının sık tespit edilmesi küresel olarak bu genotipin ortaya çıkacağını akıllara getirmiştir (20).

Dünyadaki çocuklarda son 35 yılda en sık olarak 5 serotipin G1 P(8), G2 P(4), G3 P(8), G4 P(8), ve G9 P(9) şiddetli hastalığa sebep olduğu görülmüştür (1). Küresel olarak bakıldığında ılıman iklim koşullarında yer alan ülkelerde (Avrupa dahil) istisnaların dışında, 4 RV serotipi (G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8]) hastaneye başvuran tüm hastaların %90-95'de rastlanmıştır. Tropik bölgelerde dolaşımdaki RV tiplerindeki değişkenlik çok daha yüksektir. Çok farklı RV türleri dünyanın farklı bölgelerinde ortaya çıkmıştır. G9 suşları insan popülasyonuna sadece tropik

bölgelerde değil ılıman bölgelerde de girmiştir. G5, G6, G8 suşları tropik bölgelerde insanlardan izole edilmiştir (19). Rotavirüs enfeksiyonları küresel olarak her yıl tahmini 23 milyon poliklinik ziyareti ve 2.3 milyon hastane yatışı ile sonuçlanmıştır (16).

RV hastalığının insidansı, sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzerlik gösterse dahi, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda hastalık daha olasıdır. RV hastalığına bağlı olarak her yıl yaklaşık 611 000 ölüm dünya genelinde görülmekte ve bunların büyük bir kısmını (%80) Güney Asya ve Sahra altı Afrika gibi düşük gelirli ülkeler oluşturmaktadır (31). Hindistan'da her yıl yaklaşık olarak sadece rotavirüs enfeksiyonundan 100 000 ölüm gerçekleşmektedir. (16).

Rotavirüsler A-G olmak üzere yedi farklı gruba ayrılırlar da bunlardan sadece A, B ve C insanlarda tanımlanmıştır. Grup A rotavirüsler bebeklerde ve küçük çocuklarda şiddetli diyarenin etkeni iken, Grup B rotavirüsler yetişkinlerde diyareye bağlı epidemilerle ilişkilendirilmiştir. Grup C rotavirüsler yine hem çocuklarda hem de yetişkinlerde gastroenterite sebep olmuştur (33). İran'da yapılan seroepidemiolojik çalışmalar sonucunda beş yaşından küçük çocuklarda görülen akut diyarenin %15.3-%67.6'sından rotavirüs sorumlu olmuştur (7). Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan araştırmalar sonucunda diyareli çocuklarda rotavirüs pozitifliği %9.8 ile %41 arasında olduğu gözlenmiştir (34).

Yapılan çalışmaların sonucunda ülkemizde de dünyanın her yerinde olduğu gibi rotavirüse bağlı diyare sık rastlanan, hastane yatışlarına ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunu olduğu gösterilmiştir (35).

Bazı tedavi yöntemlerinin uygulanması ve çevresel koşulların iyileştirilmesi son 20 yılda diyareden kaynaklı tahmini ölüm oranını düşürse dahi, rotavirüsten kaynaklı ölüm oranları o kadar da azalmamıştır. Bu duruma ek olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde RV ile bağlantılı diyareden hastaneye yatış oranı 1986-1999'a kadar %21 iken, 2000-2004 arasında bu oran %39'a yükselmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi (patogenezde) RV hastalığının şiddeti çocuğun yaşına bağlıdır. Daha küçük yaştaki çocuklar primer enfeksiyon riski taşımakla birlikte birçok vakada 3-35 aylık çocuklarda ciddi dehidratasyonlu diyare görülmektedir. Birleşik Devletler'de RV kaynaklı hastaneye yatışlar ilk 6 ay %17 olurken, 1 yaşında %40'a ve 2 yaşında %75'e yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en yüksek insidans yaşamın ilk yıllarında görülmektedir. Hindistan ve Myanmar'daki hastaneye yatışların %80'i hayatın ilk evrelerindeki çocuklar oluştururken, Kore, Hong Kong ve Tayvan gibi gelişmiş ülkelerdeki bu çocuklar için oran %30'dur (31). Rotavirüs hastalığına bağlı olarak, doğrudan tıbbi ve dolaylı yıllık maliyetlerin Avrupa'da 400 milyon € olduğu bilinmekte, ABD'de ise 1 milyar Amerikan dolarını aşacağı düşünülmektedir (30).

Kuzey yarıkürede yer alan Orta Avrupa ve ülkemizde rotavirüs enfeksiyonunun daha sık olarak Aralık, Ocak, Şubat ve Mart gibi kış aylarında olduğu saptanmıştır.

Güney yarıkürede ise yağışlı ve soğuk mevsimler olan Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında RV enfeksiyonunun sık olduğu tespit edilmiştir (36).

2.1.7. Rotavirüsün Bulaşma Yolları

Rotavirüsün fekal-oral yol ile yayıldığı bilinmektedir (37). İnsanlarda enfeksiyonun ortaya çıkması, enfekte insanlarla doğrudan ya da dolaylı olarak temas yoluyla olmaktadır (38). Enfekte kişilerin dışkılarına 10^{10} - 10^{12} /mL gibi yüksek düzeyde bulaşıcı partikül dökülmektedir (39). Oral yol ile alınan virüs mide asidi tarafından inaktive edilmektedir. Ancak mide asidinden kurtulmayı başaran 1-10 virüsün bağırsak enfeksiyonu oluşturabildiği düşünülmektedir (40).

Soğuk aylarda enfeksiyonda görülen artış aerosol ile yayıldığını düşündürmüş ve yapılan hayvan deneylerinde rotavirüslerin aerosoller aracılığıyla bulaştığı gösterilmiştir (39, 40). Virüsün dökülme kaynağı ne olursa olsun fomitlerin bulaş da oldukça önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür (39). Rotavirüslerin metal ve plastik yüzeylerde uzun süre bulaşıcı olarak kalabildikleri tespit edilmiş ve oldukça kararlı oldukları anlaşılmıştır (37, 39). Bu epidemiyolojik özellik bulaşı kolaylaştırmaktadır (37). Plastik ve metal yüzeylerde farklı ısı (4-20°C) ve nemde (%50-90) 60 güne kadar canlılığını devam ettirdiği görülmüştür (40). Özellikle lavabolar ve tuvalet kulpları rotavirüs iletiminde önemli derecede hizmet eden yüzeyler arasında yer almıştır (39). Bunun yanı sıra çocuk bakım merkezlerinde oyuncak yüzeylerinde bulunabilmektedir (38).

Rotavirüs salgınları ailede ya da kurumlarda ortaya çıkabilmektedir. 1977 yılında Rodriguez ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir araştırmaya göre rotavirüs gastroenteritli çocukların ebeveynlerinin %35'inde serolojik testlerinde ve dışkılarında rotavirüs enfeksiyonu bulgusuna rastlanmıştır (41).

Rotavirüs yenidoğan ünitelerinde, pediatrik servisler ve immün sistemi baskılanmış hastaların bulunduğu tesislerde viral hastane enfeksiyonlarının ve salgınlarının en önemli nedeni olmuştur. İlk nozokomiyal salgın Londra'daki bir yenidoğan ünitesinde 1975 yılında tanımlanmıştır. 1975 yılından bu yana yapılan araştırmalar pediatri servisinde nozokomiyal diyare vakalarının %30-87'sinin nozokomiyal rotavirüslerden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır (42). Ayrıca toplu ortamlarda rotavirüs bulaşının kontrolünün zor olduğu anlaşılmıştır. Bu gibi ortamlarda RV salgınlarında artan el yıkama ya da gelişen bebek bezi değiştirme uygulamaları gibi kontrol uygulamaları ortaya çıksa da, toplulukta rotavirüsü kontrol altına almak için geliştirilen aşuların hastane kökenli salgınların yayılmasının durdurulması üzerine etkisi oldukça önemli olmuştur (37). Nadiren kontamine su ve gıda kaynaklı salgınlarda bildirilmiştir (38).

2.1.8. Rotavirüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri

Rotavirüs hastalığının klinik spektrumu oldukça çeşitlidir. Hastalık asemptomatik veya akut seyredebileceği gibi bazen şiddetli dehidrate diyare görülüp ölümlerle dahi sonuçlanabilmektedir (43). Rotavirüsün inkübasyon süresi 1-3 gün olup

semptomlar başlangıçta ateş ve kusma olurken, bunu daha sonra sulu diyare takip etmiştir. Kusma, vakaların neredeyse yarısında diyare öncesinde görülmüştür. Rotavirüs hastalarında ateş yaygın bir şekilde (%45-84 vakada) görülmektedir (44). Yüksek ateş sık olmakla birlikte, her hastada görülmemektedir (41). Ateş genellikle 38.5 ve 39.5 °C olup daha da yükselebilmektedir (25). Semptomların süresi 2-22 gün arasında değişiklik göstermekle birlikte genellikle 4-8 gündür (44).

Rotavirüs enfeksiyonu sistemik semptomlar, solunum yolu hastalıkları, nörolojik semptomlarda dahil olmak üzere non-gastroenterik klinik hastalıklarla tekrar tekrar ilişkilendirilmesine rağmen, rotavirüs replikasyonunun gastrointestinal yolla sınırlı olduğu düşüncesi hakimdir. Rotavirüs ile enfekte çocukların kanında olduğu kadar kalp, akciğer, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi bağırsak dışı dokularında da RV'ye ait RNA ve proteinlere rastlanmıştır. Sınırlı sayıdaki bazı çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonunun ekstraintestinal bulguları tespit edilmiştir. Dalgıç ve arkadaşlarının Şişli Etfal Hastanesi'nde yapmış oldukları retrospektif bir çalışma sonucunda 2 yıl boyunca hastaneye kabul edilen ve rotavirüse bağlı diyare görülen çocukların %9.6'sında (34/353) ekstraintestinal komplikasyonlar görülmüştür (43). Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Akçaboy ve arkadaşlarının bildirmiş oldukları üç pediatrik rotavirüs gastroenterit olgusunun ikisinde hepatik transaminaz aktivitesinde şiddetli bir yükselme, olguların birinde ise ensefalopati teşhisi konulmuştur (45). Yine yapılan bazı çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonu ile birliktelik gösteren nöbet, yaygın damar içi pıhtılaşma, nötropeni ve ensefalit gibi sistemik hastalıklar olduğu gösterilmiştir (46).

Şiddetli rotavirüs hastalığı en sık olarak 6-24 ay arasında ortaya çıkarken az gelişmiş ülkelerde yaş da düşebilmektedir (44). Yenidoğan rotavirüs enfeksiyonunun klinik bulgusu hafif ya da asemptomatiktir. Genellikle daha ileri aylarda (3ay-3 yıl) enfeksiyon daha ciddi bulgularla ortaya çıkmaktadır (42).

2.1.9. Rotavirüsün Tanı Yöntemleri

Rotavirüse bağlı gastroenterit ile diğer akut gastroenterit formları arasında farklılıklar olmasına rağmen, rotavirüs ile indüklenen hastalığı yalnızca klinik bulgulara dayanarak ayırmasını yapmak mümkün olmamıştır. Rotavirüs enfeksiyonunu doğrulamanın tek yolu laboratuvar tetkiklerinin yapılmasıdır (47). Çok sayıda virüs parçacığının (10^{11} partikül/mL dışkı) hastalığın akut döneminde atıldığı için, rotavirüs enfeksiyonu teşhisi nispeten kolaydır (48). Rotavirüslerin tespiti için, dışkı örneklerinin, hastalığın ilk 2-5 gününde alınması uygundur. Eğer numuneler hemen çalışılmayacaksa 4°C 'de tutulması gerekmektedir (25).

Rotavirüs saptama teknikleri elektron mikroskobu, antijen tespiti, enzim immunoassay (EIA), lateks aglütinasyon ve lateral akış immunoassayları (immuno kromotografi-bağıışıklık kromotografisi), nükleik asit tespiti ve nükleik asit amplifikasyonunu kapsamaktadır. Bu yöntemlerin çoğu gastroenteritli çocukların dışkılarında bulunan bozulmamış rotavirüslerin tespitinde etkili olmuştur (49).

Elektron mikroskobu rotavirüs tespitinde oldukça spesifik olmakla beraber, çok sayıda rotavirüs tespitinin rutinde yapılmasında fazla emek gerektirmesi ve farklı rotavirüs gruplarını ayırt edememesi gibi dezavantajları vardır. Ayrıca elektron mikroskobu pahalı bir cihaz olup özel eğitilmiş personel gerektirmektedir (49).

Antijen saptama rotavirüs tanısında kullanılan en yaygın yöntemdir. Büyük ölçekli sörveyans araştırmalarında antijen tespitinde EIA kullanılmaktadır. Lateks aglütinasyonunda, lateks parçacıkları kullanılmış ve EIA'ya alternatif bir yöntem olmuştur (49). Sanekata ve arkadaşları ilk kez 1981 yılında lateks aglütinasyon yöntemini dışkıda rotavirüs tespiti için tarif etmişlerdir (50). Bu testlerin yapımının kolay olduğu, diğer testlere göre çok daha duyarlı ve hızlı sonuç verdikleri gözlenmiştir (39, 47). Bu testler, üç katmanlı kapsidin orta tabakasında bol miktarda bulunan yapısal proteinlerden VP6'yı tespit etmektedir (39). Ayrıca testlerin son derece hassas (%70-98) ve spesifik (%71-100) olduğu anlaşılmıştır (47). Lateks aglütinasyon ve ELISA testleri arasında spesifiklik açısından çok büyük bir fark olmamakla beraber, ELISA'nın lateks aglütinasyon testine göre çok daha duyarlı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Günlük örnek sayısının fazla olduğu laboratuvarlar için ELISA yöntemi çok daha uygundur. Lateks aglütinasyon yöntemi ise semptomatik hastalarda tarama testi olarak önerilmiştir (51).

Nükleik asit tespitinde, gastroenteritli çocukların dışkı örneklerinde bulunan büyük miktarda rotavirüsler, virüs parçacıklarından çıkarılan viral nükleik asit segmentleri elektroforez ile akrilamid jel üzerinde etidyum bromid veya gümüş nitrat

ile boyanarak görselleştirilebilmektedir. Bazı araştırmalarda Grup A rotavirüs enfeksiyonunu teşhis etmek için PAGE yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem zaman alıcı olmakla birlikte fazla emek gerektirmektedir. RT-PCR, ekstra bağırsak dokularında rotavirüsün tespit edilmesinde, dışkıda viral dökülme süresinin araştırılmasında, hastalık şiddeti ile virüs yükü arasında korelasyonda ve RNA ekstraktlarının bozulmamış rotavirüs RNA'sı içerdiğini doğrulamak için son derece yararlı olmuştur (49). Rotavirüslerin tanısında RT-PCR, antijen tespit yöntemlerine göre çok daha yüksek duyarlılığa sahiptir (25). Yine bu yöntem de pahalı olması ve yoğun emek istemesi nedeniyle rutin rotavirüs tespiti için uygun değildir (49).

2.1.10. Rotavirüs Enfeksiyonunun Tedavisi

Rotavirüs hastalığının tedavisinde oral, subkutan veya intravenöz rehidrasyon ve ağrı kesici yöntemler uygulanmıştır (48). Ancak sulu diyare görülen çocukların tedavisinin temel kaynağını oral rehidrasyon çözeltisi oluşturmuştur (52). Oral yol ile rehidrasyon tedavisi (ORT) ve azaltılmış ozmolarite 'hafif ORT' formülleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (48).

Tedavinin amaçları katabolik durumu düzenlemek ve enterosit yenilenmesinin sağlanmasıdır. Hafif vakalarda artmış sıvı uygulaması ve normal ya da azaltılmış beslenme uygulaması birleştirildiğinde dehidrasyonu önlemek çoğu kez yeterli olmaktadır. Kalıcı diyare ve kusma durumunda devam eden kayıplar söz konusu ise yemekler arasında ORS uygulaması yapılabilir (her sulu dışkı için 10mL/kg). Sodyum

eğer glukoz ve galaktoz ile birlikte mevcutsa, bağırsak lümeninden SGLT1 taşıyıcısı tarafından daha etkili bir şekilde alınır. Daha sonra su sodyum akışını pasif olarak takip eder. Oral rehidrasyon solüsyonu hipo-osmolar olup, sodyum ve suyun maksimum düzeyde alınması için optimal olarak sodyum ve glukoz içermektedir. Bu nedenle suda uygun görülen seyreltme ile verilmeli ve başka içeceklerle karıştırılmamalıdır. Hafif ya da orta derecede dehidrate olan çocukların sıvı kaybı hesaplandıktan sonra ORS 3 ila 4 saatte bir, birden fazla bölümler halinde uygulanmaktadır. Hafif dehidrasyonda (%3-5) vücut ağırlığının kilogramı başına 30-50 mL verilirken, orta dehidrasyonda (>%5-8) bu miktar kilogram başına 60-80 mL şeklinde olmaktadır. Yetişkinler ve okul çağındaki çocuklar için kilogram başına verilecek miktar daha düşük olmaktadır. Hafif ve orta dehidrasyonlu çocuklar, rehidrasyon başladıktan en geç 4-6 saat arasında normal yiyeceklerini almaları lazımdır. Enfeksiyon nedeni ile hasar gören enterositlerin yenilenmesi için besin alınması oldukça önemli olup emzirilen bebeklerde beslenme arasında ORS verilebilir (53).

Uzamış enfeksiyonu bulunan immün sistemi baskılanmış hastalarda ağız yoluyla uygulanan bir tedavi yöntemi olan Human Immune Globulin'in viral dökülmeyi azalttığı ve diyare süresini kısalttığı gözlemlenmiştir (38). Oral immüno globulinlerin diyare süresi ve virüs üzerine etkisi anlaşılmasına rağmen rutin olarak kullanılmamıştır (48).

Randomize kontrollü çalışmalar (Randomized controlled trials-RCTs), ORS uygulamasının yanısıra ek olarak verilen bazı ilaçlar ve gıda katkılarının olumlu

terapötik etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (53). Racecadotril (asetorfan) enkefalinaz inhibitörüdür ve bağırsaklardaki hiper sekresyonu azaltmaktadır. Ağızdan alınmakla birlikte çocuklarda ve yetişkinlerde etkili sonuçlar ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir. Gastrointestinal sistemde endojen enkefalinlerin parçalanmasını önleyerek antidiyareik etki göstermiştir (52).

2.1.11. Korunma ve Aşı

2.1.11.1. Korunma

Virüs bulaşını azaltmada dikkatli el yıkamanın önemli olduğu, ayrıca kontamine yüzeylerin hemen dezenfekte edilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Anne sütü ile beslenen çocuklarda hastalığın şiddeti ve süresinin azaldığı görülmüş ve temiz su kullanımının hastalığın kontrolünde gerekli olduğu ortaya çıkarılmıştır (25).

Rotavirüs dezenfektanlara karşı oldukça dirençli olup, fenol, %2 formalin, %5 lizol, %6 H₂O₂ ve %80-95 etanol etkili dezenfektanlardır. %1 sodyum hipoklorid de etkili olmakla birlikte, fekal materyal bunun aktivitesini azaltabilir. Bu sebeple dezenfeksiyondan önce yüzeylerin deterjanla temizlenmesi önerilmiştir. Ayrıca virüs, klorheksidin, kloroform, eter ve pH 4-9'a direnç göstermektedir (25).

2.1.11.2. Aşı

Rotavirüsün hastalık yükünün oldukça fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aşı geliştirilmesi halk sağlığı açısından küresel bir önceliğe sahip olmakla birlikte dünyanın her yerinde araştırmacılar tarafından etkili ve güvenli aşı çalışmaları yapılmıştır (32, 54).

Bebeklerde rotavirüs enfeksiyonuna karşı bağışıklık ilk olarak rotavirüs ile enfekte olan yenidoğanların tekrar enfeksiyon geçirdiklerinde şiddetli diyareye karşı korunduklarını gözlemleyen Bishop ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır. Rotavirüs aşısının geliştirilmesinde esas olarak canlı zayıflatılmış rotavirüs suşlarının oral yolla verilmesine odaklanılmıştır (55).

RIT4237 (P6[1], G6) sığır suşu ilk rotavirüs aşı denemelerindedir ve rotavirüs diyaresine karşı %55-62, daha ağır hastalığa karşı ise %80-88 bir etkinlik göstermiştir. Bu iyi sonuca rağmen RIT4237 ve bir başka sığır suşu olan WC3 (P7[5], G6) daha sonra tutarsız sonuçlar vermiştir. Gambiya, Ruanda, Peru ve Orta Afrika Cumhuriyeti gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan denemelerde zayıf etkinlik göstermiştir (55).

Rhesus suş aşısı (RRV) (P5B[3], G3) Venezuela'da test edildiğinde en şiddetli hastalığa karşı %85-90 etkili olduğu görülmüştür. Lanzhou kuzu rotavirüs aşısı (LLR) dışındaki monovalent hayvan suşu aşıları çoğunlukla terk edilmiştir. Lanzhou kuzu

rotavirüs aşısı, Lanzhou Enstitüsü tarafından üretilen ve 2000 yılında Çin’de ruhsatı verilen monovalent bir aşıdır. Çalışmalar 6-24 aylık çocuklara tek bir doz uygulandığında iyi bir bağışık yanıt ortaya çıkardığını ve ters bir etki oluşmadığını göstermiştir. Bu aşı Çin’in bazı bölgelerinde olmasına rağmen Çin ya da başka bir bölgenin ulusal aşılama programında yer almamıştır (55).

1998 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan RotaShield, rhesus maymununa ve insana ait toplam dört farklı rotavirüs suşunun karışımını içermektedir (54). RotaShield rotavirüs diyaresine karşı %50-60, şiddetli hastalığa karşı ise %70-100 bir koruma sağlamıştır (55). Ancak aşı kullanımından sadece 6 ay sonra intussusepsiyon vakalarının bildirilmesiyle askıya alınmıştır. 2001 yılında yayınlanan intussusepsiyon riskinin vaka-kontrol analizinde ilk doz RotaShield’tan 3-14 gün sonra intussusepsiyon riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Doğal rotavirüs enfeksiyonu ile artan intussusepsiyon riski arasında bir ilişki olmadığından, araştırmacılar rhesus rotavirüs genlerinin artmış riske neden olduğunu düşünmektedirler. Bu nedenle aşı geliştiriciler diğer rotavirüs suşlarını değerlendirmeye başlamışlardır (54).

Şubat 2006’da, insan ve sığır genlerine sahip beş yeni viral suş içeren yeni bir canlı rotavirüs aşısı olan RotaTeq FDA tarafından onaylanmıştır. Büyükbaş bileşen patojenite olasılığını hafifletmek amacıyla tasarlanmıştır. Aşı, 6-12 haftalık bir dönemden başlanmak üzere 4-10 hafta aralıklarla 3 doz olacak şekilde oral yoldan verilmiştir (54). RotaTeq şiddetli hastalığa karşı %74-98 etkinlik sağlamakla birlikte

yaygın dolaşan serotiplere karşı da etkin olduğu görülmüştür. Yetmiş binden fazla bebeğin bulunduğu bir güvenlik araştırmasında aşı yapılanlar ve plasebo alanlar kıyaslandığında intussusepsiyon riskinin arttığına dair bulgu bulunamamıştır. Birleşik Devletler’de bebeklerin rutin şekilde bağışıklanmasında bu aşının kullanılması, ACIP tarafından önerilmiştir (55). Beklenen maliyetin doz başına yaklaşık 60\$ olacağı tahmin edilmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde yeni aşının yeterli güvenlik profiline sahip olmasının yanısıra, ilk deneme aşuların rotavirüs enfeksiyonuna karşı iyi bir bağışıklık sağladığı anlaşılmıştır. Yapılan ön onaylı deneme yeni aşının etkinliği ve güvenliği açısından lehine sonuçlar verse de FDA ürün hakkında daha fazla bilgi toplanması açısından imalatçının yaklaşık 44 000 aşılınmış hastada yan etkilere ilişkin geniş çapta bir araştırma yapmasını istemiştir. Ayrıca üreticinin yeni aşının diğer çocukluk dönemi aşularıyla birleştirildiğinde, aşının etkinliği hakkında daha fazla veri elde etmesi gerektiği düşünülmüştür (54).

Bir diğer rotavirüs aşısı olan Rotarix, FDA tarafından henüz onaylanmamış olmakla birlikte 2004’ten beri bazı ülkelerde kullanılmaktadır (54). GlaxoSmithKline tarafından geliştirilen Rotarix®, ABD ve Finlandiya’daki denemelerde yüksek etkinlik sağlayan bir insan G1 suşundan türeyen tek değerli P1A[8], G1 rotavirüsüdür. Aşının G1 olmayan serotiplere karşı etkinliği ise %75’tir. Bu araştırmalarda intussusepsiyon riski gözlemlenmemiştir. Aşı 2004 yılında Meksika ve Dominik Cumhuriyeti’nde ilk kez lisans almıştır (55).

Canlı zayıflatılmış insan rotavirüslerinden oluşan tek bir suş içeren bu aşı 2 ve 4. ayda oral yol ile verilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda Rotarix'in şiddetli rotavirüs gastroenteritini %84.7 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Yine aşı kullanımı herhangi bir nedenle gastroenterit için hastaneye kaldırılma riskini %42 olarak azalttığı görülmüştür (54).

Rotavirüse karşı geliştirilen iki yeni aşı klinik araştırmalarda oldukça iyi bir etkinlik ve güvenlik profili göstermiştir. Geliştirilen bu aşular Avrupa'da ruhsatlandırılmıştır. Rotavirüs hastalığında aşı kullanımı için gösterilen gerekçe her ne kadar gastrointestinal ve metabolik komplikasyonlar olsa dahi bir diğer önemli gerekçede ekstraintestinal komplikasyonların da ortaya çıkmasıdır (43). Kullanılan ruhsatlı aşuların, nasıl koruduğuna dair moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır (30).

Oral olarak uygulanan canlı virüs aşuları, rotavirüs aşısının geliştirilmesinde birincil yaklaşım olarak görülse de, başka yaklaşımlarda hayvan modelleri üzerinde test edilmiş ve virüs benzeri parçacıklar, soğuk-uyarlanmış suşlar, inaktive suşlar ve DNA aşuları üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu yaklaşımlar eğer oral aşulara karşı oluşan bağışıklık tepkisini artırır, parenteral olarak uygulanan diğer aşularla kombine edilebilir veya intussusepsiyonu önleyebilirlerse gelecekte bazı avantajlara sahip olabileceği düşünülmüştür (55). Ülkemizde Rotarix ve RotaTeq aşuları lisans almış ve piyasada satışa sunulmuştur. Ülkemizde, rotavirüs serotiplemesinin yapıldığı ve

yayınlandığı yalnızca iki araştırma olmasına rağmen, bu iki araştırmanın sonuçları her iki aşının da ülkemizde etkili olacağını göstermiştir (56).

2.1.11.2.1. Aşıların Uygulanması

Rotavirüs aşılarının ilk dozu 6-12 haftalık iken uygulanmaktadır. Sonraki dozlar, 4-10 hafta ara ile verilerek, PRV (RotaTeq) için 2-4-6. ay şemasıyla 3 doz, HRV (Rotarix) 2-4 ay şemasıyla 2 doz olacak şekilde önerilmelidir. Aşılama PRV için 32. haftaya, HRV için 24. haftaya kadar tamamlanması gerekli iken, aşının 32. haftadan sonra uygulanmaması gerekmektedir. İlk aşı dozunun PRV için 12 haftadan, HRV için 14 haftadan önce uygulanması önerilmektedir. Herhangi bir nedenle, ilk PRV dozu 13. hafta veya sonrasında yapıldığında, aşılama şemasının önerildiği şekilde tamamlanması gerekmektedir. Çünkü ilk PRV aşı dozunun yapılma zamanının, ikinci ve üçüncü dozun güvenilirliği ve etkinliğini değiştirmedeği gözlemlenmiştir. Rotavirüs gastroenteriti geçiren bebeklere de aşı başlanmalı ya da başlanmışsa aşılama şeması tamamlanması önerilmiştir. Anne sütü emen ve emmeyen bebeklerde aşı etkinliği benzer bulunduğundan, anne sütü emmenin aşı etkinliğini azaltmadığı düşünülmüştür. Aşı uygulanmasından hemen sonra bebeğin tükürmesi ya da kusması durumunda tekrar aşı yapılmasına gerek olmadığı, sonraki dozlarında aşı şemasında belirtilen şekilde uygulanması önerilmiştir. Hafif diyare durumunda özellikle bebek 12. haftayı geçecekse aşının uygulanabileceği, orta ya da şiddetli diyare durumunda aşılamının ertelenmesi ve iyileştiğinde uygulanması gerektiği gösterilmiştir (35).

Rotavirüs aşılarının, konjuge pnömokok, hepatit B, DBT, DaBT, Hib ve IPV aşıları ile birlikte uygulanabileceği bilinmektedir (35).

2.2. Adenovirüs

2.2.1. Tarihçe

Adenovirüsler, 1953 yılında ilk kez adenoidal hücrelerden izole edilmiştir (57). Adenovirüslerin (Ads), çok sayıda tür ve dokuları enfekte etme özelliklerinin olduğu görülmüştür (58). Diyare ile olan ilişkileri ise yıllarca tartışılmıştır. Diğer adenovirüslerin sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonundan sonra dışkı ile virüslerin uzun süre çıkarılması ve yapılan araştırmalar da dışkıdan üretilen adenovirüslerin klinik olarak gastrointestinal bir hastalıkla ilişkisinin gösterilememesi nedeniyle gastroenterit etkeni olduklarını kanıtlamakta güçlük çekilmiştir. İlk kez Flewett ve arkadaşları tarafından dışkıda elektron mikroskobu ile adenovirüs partikülleri tespit edilmiş ancak izolasyonu başılamayan bir salgın tarif edilmiştir (59). Daha sonra Graham-293, Chang konjunktival ve en son PLC/prf/5 hücrelerinin tarif edilmesi (özel hücre dizileri) ve bu hücrelerde adenovirüslerin üretilebilmesi ile diyareden sorumlu Adv'leri üretmek mümkün olmuştur (25,59).

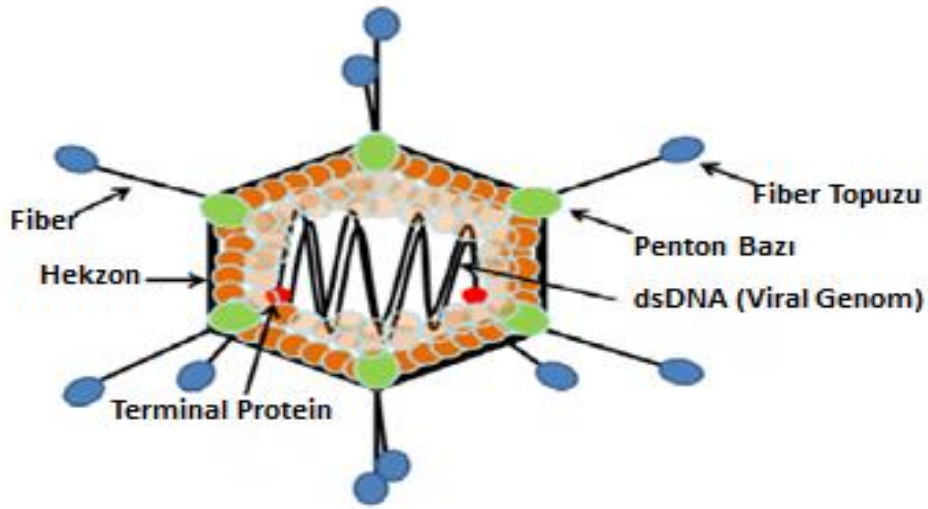
Adenovirüslerin gen terapisinde vektör olabileceği anlaşılmıştır (60). Gen terapisinde başlıca adaylar arasında gösterilmesi virüsün genomunu çekirdeğe iletmesi ve yüksek verimde çoğalmasından dolayıdır (61).

2.2.2. Adenovirüsün Yapısı ve Sınıflandırılması

2.2.2.1. Adenovirüsün Yapısı

Adenovirüsler, 70-90 nm çapında, zarfsız ve 252 kapsomerden oluşan ikozahedral simetrik bir kapside sahiptir (62). İkozahedral kapsidin temel bileşenlerinden olan homotrimerik hekson 240 tanedir. Hekson molekülünün boyutu serotipe göre değişiklik göstermiştir. Adv2'nin en büyük olduğu ve 967 aa içerdiği gösterilmiştir. Farklı ortamlardan dolayı dört çeşit hekson (H1, H2, H3, H4) belirlenmiştir. Kapsidin diğer bileşeni olan penton iki proteinin kovalent bir kompleksidir (58). Penton hücrelerin büyüdükleri yüzeyden ayrılmasına ve sitopatik etkilerin hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına sebep olan toksin benzeri bir aktivite göstermiştir. 12 pentondan çıkan, fiber adı verilen çıkıntılar adenovirüsü diğer ikozahedral virüslerden farklı kılmaktadır. Fiberlerin hemaglutinasyon aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hekson ve fiber üzerinde gruba ve türe spesifik epitoplara bulunmaktadır. Hekson, penton ve fiber önemli majör adenovirüs antijenlerini oluşturduğundan viral sınıflandırma ve hastalık teşhisinde rol oynamıştır (62).

Genom, (26-45 kbp) lineer ve çift zincirli DNA'dır. Birçok adenovirüsün tüm DNA dizi analizi yapılmıştır (62). Genom erken transkripsiyon (E1A, E1B, E2, E3 ve E4), orta transkripsiyon (IX, Iva2, L4 ara ve E2 geç) ve geç transkripsiyon (L1, L2, L3, L4 ve L5) ünitelerinden oluşmuştur (60). Lineer genomun her 5' ucu kovalent olarak bağlanan virüs kodlu bir protein (terminal protein-TP) içermektedir (61, 62).



Şekil 3. Adenovirüsün şematik gösterimi (60).

Deoksiribonükleik asit enfeksiyöz olarak izole edilebilir ve terminal proteinin proteoliz ile çıkarılması sonucunda bu DNA'nın nispi enfektivitesi en az 100 kat azalmaktadır. Deoksiribonükleik asit virüsün korunda yoğunlaşmıştır (62).

2.2.2.2. Adenovirüsün Sınıflandırılması

Adenovirüsler, Adenoviridae ailesi içerisinde yer alan Mastadenovirüs cinsine ait olarak tanımlanmıştır (63). Şu ana kadar bilinen 57 insan adenovirüs serotipi olduğu gösterilmiştir (57). İnsan adenovirüsleri genetik, biyolojik, kimyasal ve fiziksel özelliklere göre 6 sınıfa (A-F) ayrılmıştır. Belirli bir grubun adenovirüslerinin, fiberlerinin uzunlukları, DNA homolojileri, DNA'larının guanin+sitozin içeriği,

epidemiyolojik yayılma ve hastalık ilişkilerinin benzerlik gösterdiği görülmüştür (62). Türler ile klinik ve doku tropizmi arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (58).

B türleri B1 ve B2 olarak ikiye ayrılmıştır (58). B1, C ve E'nin solunum hastalığına, B2'nin böbrekler ve idrar yollarını enfekte ettiği, A ve F'nin gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına ve D'nin ise ağırlıklı olarak epidemik kerato konjonktivite neden olduğu görülmüştür (57,58).

Adenovirüs tip 40 ve 41 daha az olarak da tip 2 ve 31'in akut gastroenterit etkeni olduğu görülmüştür (64). Serotip 40 ve 41 F subgrupuna aittir (65).

2.2.3. Adenovirüsün Replikasyonu

Adenovirüsün enfeksiyon döngüsü erken ve geç faz olarak adlandırılmış iki kısımdan oluşmaktadır (61). Erken faz, virüsün hücre içerisine girmesi ve erken genlerin transkripsiyon ve translasyona uğramasını kapsarken, geç faz, geç genlerin meydana gelmesi ve adenovirüs partikülünün paketlenmesini kapsamaktadır (61, 66). Geç faz 4-6 saat kadar sürede tamamlanırken, erken fazın 6-8 saat gibi daha uzun sürede tamamlanmaktadır (61).

Virüsün ilk olarak hücre ile etkileşiminin, fiber topuzun CAR'a (coxsackie/adenovirus receptor) bağlanması ile gerçekleşmektedir (60, 61). Virüs hücre reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Ayrıca virüs penton tabanı, divalent katyon varlığında integrinlere doğrudan bağlanmaktadır. Reseptör ile etkileşimden sonra virüs girişi klatrin aracılı endositoz ile devam etmektedir. F subgrubuna ait serotip 41 iki farklı fiber uzunluğuna sahiptir ve bunlardan yalnızca biri CAR'a bağlanmaktadır. Serotip 41 gastrointestinal sistem hücrelerini enfekte ettiğinden, diğer fiberin enterositler üzerindeki başka bir reseptöre bağlandığı düşünülmektedir. Virüs kapsid yapısı virüs kodlu proteazlar aracılığıyla bozulur ve kısmen bozulan virüs, nükleer membran ve oradan da nükleusa geçmektedir (61).

Viral DNA nükleusa geçtikten sonra erken (E) ve geç (L) mRNA'lar oluşturulur. Replikasyon öncesi genom üzerinde 5 farklı bölgeden erken mRNA sentezlenir. E1 bölgesi adenovirüs replikasyonunun düzenlenmesi ve başlaması açısından oldukça önemlidir. E1A RNA sentezini düzenler ve aktive etmektedir. E1B virüs ile enfekte olan hücrelerin apoptozise gitmesini engellemektedir. E2 DNA polimeraz enzimini kodlamakta, E3 ve E4 ise viral replikasyonun farklı dönemlerinde rol almaktadır (67). Genomun replikasyonu DNA polimeraz aracılığıyla gerçekleşmektedir. Polimeraz terminal proteini primer gibi kullanmaktadır. Replikasyondan sonra geç genler transkripsiyona uğramaktadır (66).

Viral mRNA'lar tarafından sitoplazmada yapısal proteinler sentezlenmektedir. Sentezlenen proteinler nükleusa taşınmakta ve tam virüs partikülünü oluşturmaktadır. Enfekte hücrede sentezlenen yeni virüs partikülleri, otoliz ile serbest hale geçmektedir (67).

Ancak adenovirüs replikasyonu rölatif olarak verimsizdir ve oluşturulan virüslerden yalnızca %10-15'i tam virüs partikülü halinde olgunlaşmaktadır (67). Replikasyon enfeksiyondan 5 saat sonra başlamakta ve 48 saat içerisinde hücre başına 10^4 virion üretilmektedir (68).

2.2.4. Adenovirüsün Patogenezi ve İmmunolojisi

Adenovirüsler gastrointestinal sistem, solunum yolu, göz ve idrar yollarının epitel hücrelerinde enfekte olur ve çoğalır. Genel itibariyle bölgesel lenf düğümlerinin ötesine yayılmazlar. İnsan adenovirüslerinin çoğu sindirimden sonra bağırsak epitelyumunda replike olmaktadır (62).

Adenovirüs ile enfekte olmuş hücrelerin, bazofilik inklüzyonları olan genişlemiş nükleuslarının olduğu ve bunların ince kenarlı bir sitoplazma ile çevrelendiği görülmüş ve bu hücreler 'leke' hücreler olarak isimlendirilmiştir (69).

İmmün sistemi sağlıklı olan bireylerin adenovirüs enfeksiyonlarını genellikle hafif olarak geçirdikleri gözlemlenmiştir. Primer adenovirüs enfeksiyonları nötralizan antikor üretimi ile sonuçlanmakta ve bu antikorlar belirli serotipe karşı ömür boyu bağışıklık kazandırmaktadır (57).

Akut enfeksiyondan sonra T hücre aracılı immünite iyileşmede önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle immün sisitemi baskılanmış ve etkin hücresel bağışıklığı olmayan hastalar adenovirüs enfeksiyonu için daha yüksek riske sahiptirler. Humoral yanıtın ise adenovirüs enfeksiyonunu kontrol etmede rol aldığı anlaşılmıştır. Ölümcül adenovirüs hastalığı olan çocukların serumlarında yapılan araştırmada interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekrozis faktör alfa bulunduğu ve bu sitokinlerin orta dereceli hastalıklarda bulunmadığı ortaya çıkarılmıştır (69).

Adenovirüsler genomlarının önemli bir bölümünü, yalnızca görevi konak immün sisteminden gelen yanıtları hafifletmek olan gen ürünlerine ayırmaktadır. Bu mekanizma sayesinde virüs kendini muhafaza etmektedir. Özellikle tonsiller ve adenoidlerdeki T lenfositlerde adenovirüs DNA'sının barındığı gösterilmiştir (69).

2.2.5. Adenovirüsün Epidemiyolojisi

Adenovirüslerin, infantil gastroenteritte ikinci en yaygın etken oldukları bildirilmiştir (65). Klinik olarak en sık görülen serotiplerin solunum (1, 2, 3, 5 ve 7)

ve gastroenterit (40 ve 41) serotipleri olduğu, ayrıca bazı adenovirüslerin (Ads 1, 3, 4, 5, 8, 16, 26 ve 27) göz içerisine girdiğinde konjonktivite neden olduğu görülmüştür (58, 62). Yapılan araştırmaların sonucunda tip 40 ve 41'in %2-22 arasında değişen bir sıklıkta, hastane içi ve dışı olgularda yakın oranlarda çocuk gastroenteritlerinde etken olduğu anlaşılmıştır (59). Adenovirüsler, toplum kaynaklı akut gastroenteritlerin %1-4'ünde tespit edilmiştir (70).

Adenovirüs enterik enfeksiyonları dört yaş altında özellikle de iki yaşından küçük çocuklarda görülmekle birlikte erişkinlerde enfeksiyona daha az neden olmaktadır (70). Adenovirüslerin okul öncesi çocuklarda ve yenidoğanda görülen gastroenterit olgularının %5-15'inden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (64).

Adenovirüsün görülme sıklığı ile mevsimler arasında ilişki bulunmadığı ve diyarenin yılın her döneminde görülebileceği tespit edilmiştir (71). Ilıman iklimlerde, adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının tepe insidansının kış aylarında olduğu görülmüştür (57).

Çocukluk çağında görülen adenovirüs insidansının Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan araştırmalar sonucunda %3.1-13.5 arasında değiştiği görülmüştür (72).

Enterik adenovirüslerin sıklığı üzerine farklı bölgelerde, farklı yaş gruplarına yapılan çalışmalarda oldukça değişken sonuçlar elde edilmiştir (73). Nazik ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada adenovirüs pozitifliği %1.67, Doğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada %4.3, Kandemir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada %7, Taşer ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise enterik adenovirüs sıklık oranı %14.9 olarak hesaplanmıştır (72-75).

Yapılan araştırmaların sonucunda, ülkemiz dışında enterik adenovirüs sıklığının %2-22.2 arasında olduğu, ülkemizde ise bu aralığın %1-16.2 olduğu gösterilmiştir. Bu durumun yanı sıra yine yapılan araştırmaların neticesinde akut gastroenteritli olgularda rotavirüs ve adenovirüs beraberliğinin yurt dışında %1.3-6.0 arasında olduğu, ülkemizde ise %0.4-4.5 olduğu ortaya çıkarılmıştır (76).

Adenovirüsler pediatrik popülasyonda endemik olup, ancak daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahip salgınlara da sebep olabilmektedir (69).

2.2.6. Adenovirüsün Bulaşma Yolları ve Adenovirüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri

Adenovirüslerin doğrudan temas, solunum yolu damlacıkları, kontamine fomitler ve fekal-oral yol ile bulaştığı ve bulaşım, akut hastalığın özellikle ilk birkaç gününde çok daha yüksek olduğu görülmüştür (62, 70).

Fiziksel ve kimyasal ajanlara karşı adenovirüslerin, oldukça dirençli oldukları anlaşılmıştır. Gastrik ve safra salgılarına karşı da dirençli oldukları, bunun sonucunda virüsün çoğalması ve bağırsakta yüksek viral yük oluştuğu gözlenmiştir (69). Adenovirüsler 2 hafta boyunca oda sıcaklığında, 4°C’de dondurulduktan sonra ve 5-9 gibi değişen bir pH'ta enfektivitesini korumuştur (68).

Çeşitli serotipler ve farklı doku tropizimleri sebebiyle adenovirüsler çok çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (69). Birden fazla tipin aynı klinik hastalığa sebep olabilmesinin yanı sıra tek bir serotipin farklı klinik hastalıklara sebep olabileceği de anlaşılmıştır (62). Adenovirüslerin en sık olarak 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış diyare nedeni olduğu bilinmektedir (74). Ortaya çıkan gastroenteritin inkübasyon süresi 8-10 gün olmakla birlikte hastalığın en önemli semptomunun diyare olduğu ve genellikle 5-12 gün sürdüğü, nadiren iki haftayı geçtiği tespit edilmiştir. Dışkı çok sulu ve kansız olup, hastalığın ilk günlerinde kusma ve ateş görülebilir. Ağır su kaybı olmamakla birlikte ölüm vakaları da bildirilmiştir (59). Enterik adenovirüslerden serotip 40'a bağlı diyarenin süresi ortalama 8.6 gün, serotip 41'e bağlı sürenin ortalama 12.2 gün olduğu gözlenmiştir (74). Ayrıca adenovirüse bağlı diyare süresinin, rotavirüse bağlı diyareden daha uzun olduğu anlaşılmıştır (71).

Birçok adenovirüs enfeksiyonunun subklinik olduğu ve virüsün konakta aylarca kalabildiği görülmüş ancak immün sistemi baskılanmış olan hastalarda ciddi klinik bulguların ortaya çıkabileceği de gösterilmiştir (62, 69).

Diğer enterik patojenlerden farklı olarak asemptomatik enfeksiyonlu çocukların dışkı örneklerinde sıklıkla saptanmaktadır (73). Adenovirüsler ayrıca hemorajik sistite, solunum yolları, göz ve mide de hastalığa neden olmaktadır (58, 62, 63).

2.2.7. Adenovirüsün Tanı Yöntemleri

Tanı metodu, elde edilen örneğe ve hastalığın türüne göre değişmektedir (69). Adenovirüsler, beyin-omurilik sıvısı, dışkı, solunum yolu ve çeşitli biyopsi örneklerinde tespit edilmiştir (68). Adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı ilk olarak direkt metodlar kullanılarak yapılmaktadır (69). Tanı metodları arasında hücre kültüründe virüs izolasyonu, elektron mikroskobu, antijen tespiti ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler metotlar bulunmaktadır (68, 69).

Adenovirüslerin kültürü yapılsa da enterik serotiplerin üretimi zordur. Bunun için çeşitli özel hücre dizilerinin gerekli olduğu gösterilmiştir (25). Adenovirüsler karakteristik bir morfolojiye sahip olduğundan daha fazla tanımlama gerektirmeden elektron mikroskopuyla saptanabilirler. Özellikle akut gastroenterit teşhisinde, dışkıyla çok sayıda partikül (10^6 - 10^8 partikül/mL) atıldığından kullanılabilir. Ancak klinik laboratuvarlarda elektron mikroskobu, tanı da rutin olarak kullanılmamıştır (69).

Solunum ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tanısında yaygın olarak direkt antijen tespit metotları kullanılmıştır. EIA metodunun daha çok fekal örneklerde kullanımının yararlı olduğu, immüno Floresan metodunun ise biyopsi, swab ve solunumsal örnekler için yararlı olduğu düşünülmüştür (69). Lateks aglütinasyon ve ELISA testleri elektron mikroskopuna göre %98 daha fazla duyarlılık ve spesifiklik göstermiştir (25). Enterik adenovirüs antijenlerinin tanısında EIA ve LA gibi yüksek duyarlılığa sahip tekniklerin yanı sıra, hızlı tanı sağlayan immunokromotografik (İK) metotlar da kullanılmıştır (71). İmmunokromotografik metotlar içerisinde yer alan ve yüksek duyarlılığa sahip, üretimi kolay, düşük maliyetli, özel eğitim gerektirmeyen immunokromotografik kart testler oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu testler tek olarak kullanılması, raf ömrünün uzun olması ve sonucun gözle görülebilir olmasından dolayı da tercih edilmektedir (77).

In situ hibridizasyon, immunohistokimya ya da PCR gibi metotların sabit dokuda bulunan adenovirüsü daha iyi saptadığı düşünülmüştür. 1997 yılına kadar klinik tanıda oküler swablar ve dışkı için sadece birkaç PCR metodu bulunurken, daha sonra farklı jenerik ve türe spesifik geleneksel PCR analizleri geliştirilmiş ve farklı klinik örneklerle denenmiştir (69). Son zamanlarda geliştirilen PCR-ELISA metodu referans alındığında, adenovirüs antijen tespiti için ELISA'nın %85, viral izolasyonun %73 ve hibridizasyona dayalı PCR'in ise %54 duyarlılığı olduğu ortaya çıkarılmıştır (25).

Bazı hızlı tanı kitleri sayesinde enterik adenovirüs ve rotavirüs tespiti birleştirilmiştir. Bebeklerde ya da immün sistemi baskılanmış olan hastalarda antikor üretimi zayıf olabileceğinden yalancı negatif seroloji sonuçlarının ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (68).

2.2.8. Adenovirüs Enfeksiyonunun Tedavisi ve Korunma

Adenovirüs gastroenteritinin spesifik bir tedavisi bulunmamakla beraber gastroenterit görülen hastalarda yeterli su ve elektrolit sağlanmasına dikkat edilmelidir (25, 78). Dikkatli el yıkama enfeksiyonların önlenmesinde en kolay yol olarak görülmüştür. Çevresel yüzeylerin sodyum hipoklorit ile dezenfekte edilebileceği, su yolu ile bulaşan konjonktivit salgınlarının, yüzme havuzları ve atık suların klorlanması ile en aza indirilebileceği gösterilmiştir (62).

Birleşik Devletler’de belli bir süre, askeri personelde adenovirüse bağlı solunum yolu hastalığını önlemek amacıyla aşı kullanılmış ancak 1996 yılından beri üretilmemiştir. Sağlık bakım ortamlarında, tüm vücut sıvılarının potansiyel bulaşıcı olarak varsayılması ve standart önlemlerin uygulanmasının adenovirüs bulaşını önleyebileceği düşünülmüştür. Diyare ya da konjonktivit görülen çocuklar semptomlar düzelineye kadar çocuk bakım ortamlarına gönderilmemelidir (68).

Otuz dakika boyunca 54°C'de ısıtıldığında ortadan kaldırılabileceği, ultraviyole ışığa maruziyetle ya da formalinle hızla aktivitesini kaybettiği tespit edilmiştir (25, 68).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırmanın Evreni

Çalışmaya Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında akut diyare Şikayeti ile başvuran, dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijen araştırılması yapılan 0-5 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışmaya Erzincan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni (11.04.2017 tarihli, 4/5, 17845 numaralı) alınarak başlandı.

3.3. Verilerin Elde Edilmesi

Veriler Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvar Bilgi Sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Verilerin sistem üzerinden elde edilmesi 17.04.2017-17.07.2017 tarihleri arasında yapıldı.

3.4. Araştırmada İK Yöntem ile Antijen Taramasının Yapılması

Çocuk hastaların dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijenleri immunokromotografik yöntem ile (RDS Rotavirus test kiti (Türkiye), Ecotest Adenovirus Rapid Test Device (Assure Tech, Zhejiang, China)) üretici firmaların önerileri doğrultusunda mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları tarafından araştırıldı.

3.5. Verilerin Gruplandırılması

Laboratuvar bilgi sistemi üzerinden çocuk hastalara ait yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru zamanı, klinik özellikler, adres bilgisi ve sonuçlara ait veriler detaylı olarak incelendi. Elde edilen veriler;

- 1) Yaş (0, 1, 2, 3, 4, 5)
- 2) Cinsiyet (Kız-Erkek)
- 3) Hastaneye Başvuru Zamanı (Yıl-Ay-Mevsim)
- 4) Klinik Özellikler (Ateş-Bulantı-Kusma-Diyare-Karın ağrısı-Solunum yolu enfeksiyonu)
- 5) Erzincan Merkez-İlçeler

şeklinde çeşitli gruplara ayrıldı. Mükerrer tetkiklere sahip olan olgular ve Erzincan dışından başvuran vakalar çalışma dışı bırakıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az birinde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanıldı. Aksi durumlarda ise Pearson'un Ki-Kare testiyle inceleme yapıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarındaki kategorik verilerin analizleri ise Pearson'un Ki-Kare testiyle incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mükerrer tetkiklere sahip olan olgular ve Erzincan dışından başvuran vakalar çalışma dışı bırakıldığında Tablo 1' de rotavirüs taraması yapılan 3700 gözlemin demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. 3700 gözlemin 537'sinde (%14.5) rotavirüsü tespit edilmiştir.

Tablo 1. Rotavirüs taraması yapılan olguların demografik ve klinik özellikleri

	n=3700
Yaş (yıl)	1.91±1.57
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	0.01-6.00
Yaş grubu	
<i>0 yaş</i>	1377 (%37.2)
<i>1 yaş</i>	991 (%26.8)
<i>2 yaş</i>	473 (%12.8)
<i>3 yaş</i>	339 (%9.2)
<i>4 yaş</i>	274 (%7.4)
<i>5 yaş</i>	246 (%6.6)
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	2082 (%56.3)
<i>Kız</i>	1618 (%43.7)
Tanı	
<i>Ateş</i>	55 (%1.5)
<i>Bulantı kusma</i>	194 (%5.2)
<i>Diyare</i>	47 (%1.3)
<i>Karın ağrısı</i>	274 (%7.4)
<i>Solunum yolu enfeksiyonu</i>	394 (%10,6)
ROTA sonucu	
<i>Negatif</i>	3163 (%85.5)
<i>Pozitif</i>	537 (%14.5)

Tablo 2' de ise rotavirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 2. Rotavirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları

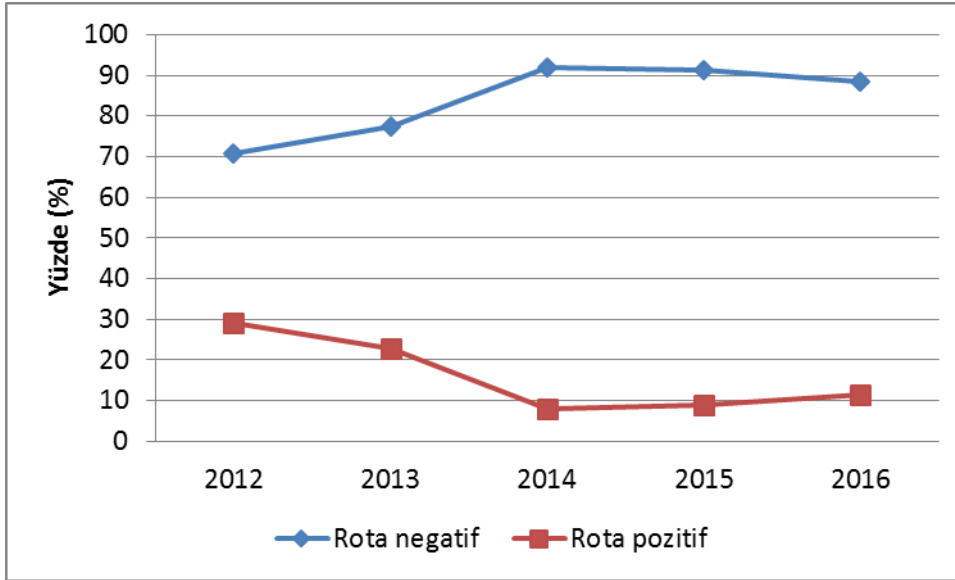
	Olgu sayısı	Yüzde
Yıllar		
<i>2012</i>	662	17.9
<i>2013</i>	423	11.4
<i>2014</i>	717	19.4
<i>2015</i>	988	26.7
<i>2016</i>	910	24.6
Aylar		
<i>Ocak</i>	207	5.6
<i>Şubat</i>	249	6.7
<i>Mart</i>	293	7.9
<i>Nisan</i>	176	4.8
<i>Mayıs</i>	235	6.4
<i>Haziran</i>	307	8.3
<i>Temmuz</i>	378	10.2
<i>Ağustos</i>	505	13.6
<i>Eylül</i>	418	11.3
<i>Ekim</i>	341	9.2
<i>Kasım</i>	292	7.9
<i>Aralık</i>	299	8.1
Mevsimler		
<i>İlkbahar</i>	704	19.0
<i>Yaz</i>	1190	32.2
<i>Sonbahar</i>	1051	28.4
<i>Kış</i>	755	20.4
Toplam	3700	100.0

Tablo 3' te yıllara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve yıllara göre rotavirüs görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 3. Yıllara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Yıllar			<0.001†
2012	469 (%70.8) ^{a,b,c,d}	193 (%29.2) ^{a,b,c,d}	
2013	327 (%77.3) ^{a,e,f,g}	96 (%22.7) ^{a,e,f,g}	
2014	660 (%92.1) ^{b,e,h}	57 (%7.9) ^{b,e,h}	
2015	901 (%91.2) ^{c,f}	87 (%8.8) ^{c,f}	
2016	806 (%88.6) ^{d,g,h}	104 (%11.4) ^{d,g,h}	

† Pearson'un Ki-Kare testi, a: 2012 yılı ile 2013 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.019$), b: 2012 yılı ile 2014 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), c: 2012 yılı ile 2015 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), d: 2012 yılı ile 2016 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), e: 2013 yılı ile 2014 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), f: 2013 yılı ile 2015 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), g: 2013 yılı ile 2016 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), h: 2014 yılı ile 2016 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.020$).



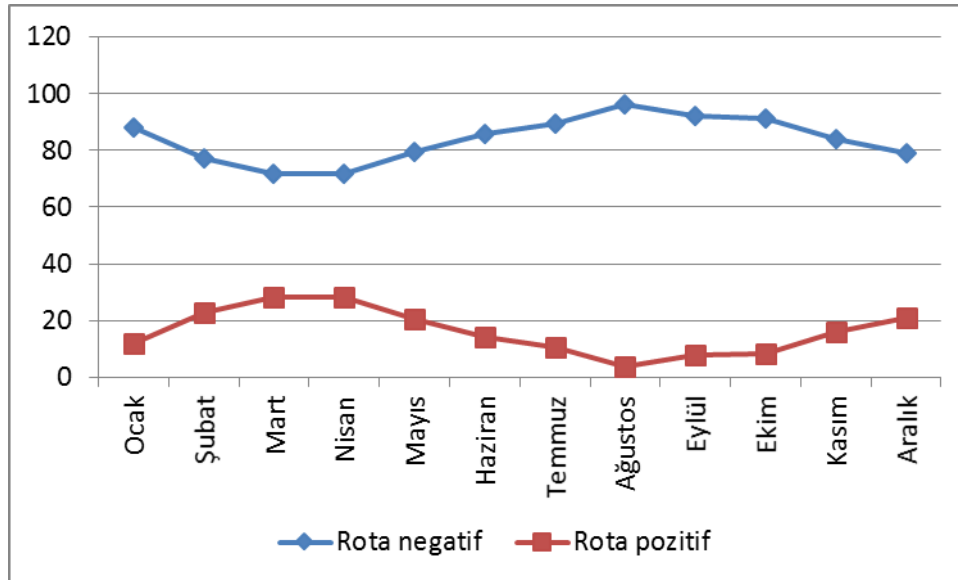
Şekil 4. Yıllara göre rotavirüs görülme sıklığı

Yıllara göre rotavirüsünün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). Söz konusu farka neden olan durumlar incelendiğinde 2012 yılına göre sırasıyla; 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.019$; $p < 0.001$; $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Ayrıca, 2013 yılına göre sırasıyla; 2014, 2015 ve 2016 yıllarında da rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). 2014 yılına göre 2016 yılında ise rotavirüsü görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.020$). Diğer yılların birbirleri arasında rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 4).

Tablo 4'te ise aylara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir (Şekil 5).

Tablo 4. Aylara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı

Aylar	Negatif	Pozitif
Ocak	182 (%87.9)	25 (%12.1)
Şubat	192 (%77.1)	57 (%22.9)
Mart	210 (%71.7)	83 (%28.3)
Nisan	126 (%71.6)	50 (%28.4)
Mayıs	187 (%79.6)	48 (%20.4)
Haziran	263 (%85.7)	44 (%14.3)
Temmuz	338 (%89.4)	40 (%10.6)
Ağustos	486 (%96.2)	19 (%3.8)
Eylül	386 (%92.3)	32 (%7.7)
Ekim	312 (%91.5)	29 (%8.5)
Kasım	245 (%83.9)	47 (%16.1)
Aralık	236 (%78.9)	63 (%21.1)

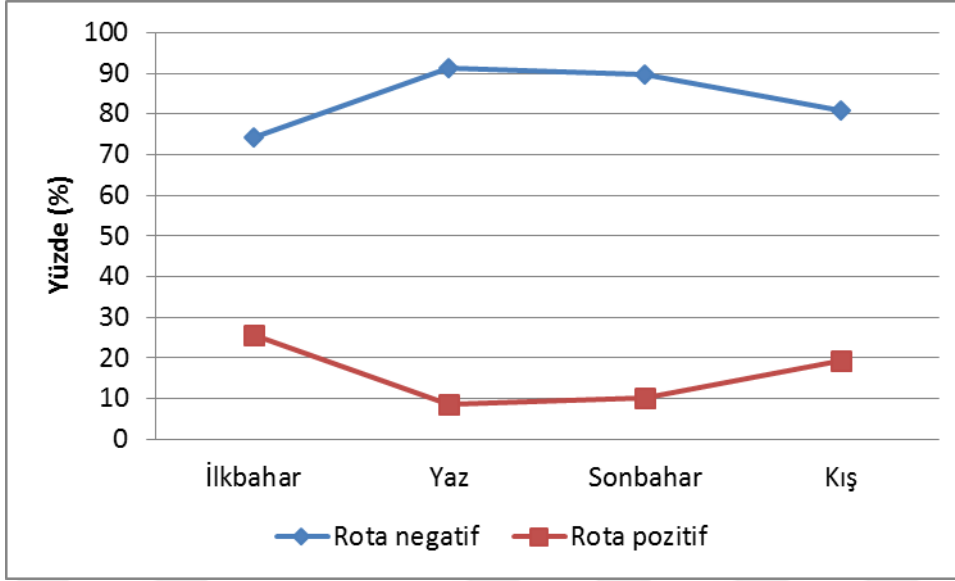
**Şekil 5.** Aylara göre rotavirüs dağılımı

Tablo 5' te mevsimlere göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve yıllara göre rotavirüs görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 5. Mevsimlere göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Mevsimler			<0.001[†]
<i>İlkbahar</i>	523 (%74.3) ^{a,b,c}	181 (%25.7) ^{a,b,c}	
<i>Yaz</i>	1087 (%91.3) ^{a,d}	103 (%8.7) ^{a,d}	
<i>Sonbahar</i>	943 (%89.7) ^{b,e}	108 (%10.3) ^{b,e}	
<i>Kış</i>	610 (%80.8) ^{c,d,e}	145 (%19.2) ^{c,d,e}	

[†] Pearson'un Ki-Kare testi, a: İlkbahar ile yaz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$), b: İlkbahar ile sonbahar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$), c: İlkbahar ile kış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.003$), d: Yaz ile kış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$), e: Sonbahar ile kış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$).



Şekil 6. Mevsimlere göre rotavirüs sıklığı

Mevsimlere göre rotavirüsünün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). Söz konusu farka neden olan durumlar incelendiğinde ilkbahar mevsiminde başvuran olgularda rotavirüsü görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak sırasıyla; yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde başvuranlara göre daha yüksekti ($p < 0.001$; $p < 0.001$ ve $p = 0.003$). Ayrıca, yaz ve sonbahar mevsimlerinde başvuran gözlemlere göre kışın başvuruda bulunan gözlemlerde rotavirüsü görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Yaz ve sonbahar mevsimlerinde başvuran gözlemler arasında ise rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel olarak benzerdi ($p = 0.190$) (Şekil 6).

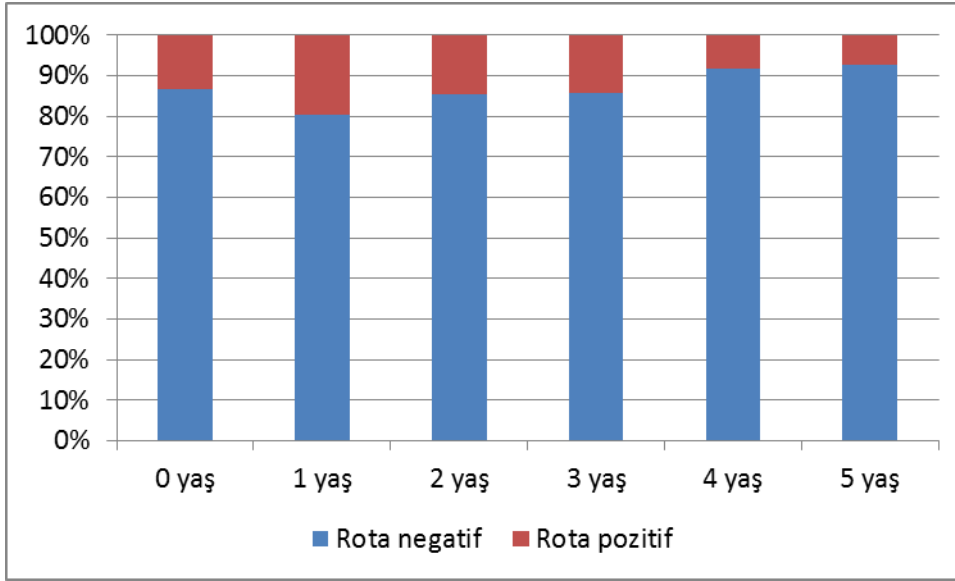
Tablo 6'da yaş gruplarına ve cinsiyete göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve sırasıyla; yaş ve cinsiyetin rotavirüs görülme sıklığı üzerinde anlamlı etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Cinsiyete göre rotavirüs görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0.182$).

Tablo 6. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri †
Yaş grubu			<0.001
0 yaş	1193 (%86.6) ^{a,b,c}	184 (%13.4) ^{a,b,c}	
1 yaş	796 (%80.3) ^{a,d,e,f,g}	195 (%19.7) ^{a,d,e,f,g}	
2 yaş	404 (%85.4) ^{d,h,i}	69 (%14.6) ^{d,h,i}	
3 yaş	291 (%85.8) ^{e,j,k}	48 (%14.2) ^{e,j,k}	
4 yaş	251 (%91.6) ^{b,f,h,j}	23 (%8.4) ^{b,f,h,j}	
5 yaş	228 (%92.7) ^{c,g,i,k}	18 (%7.3) ^{c,g,i,k}	
Cinsiyet			0.182
Erkek	1794 (%86.2)	288 (%13.8)	
Kız	1369 (%84.6)	249 (%15.4)	

† Pearson'un Ki-Kare testi, a: 0 yaş grubu ile 1 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), b: 0 yaş grubu ile 4 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.023$), c: 0 yaş grubu ile 5 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.008$), d: 1 yaş grubu ile 2 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.018$), e: 1 yaş grubu ile 3 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.023$), f: 1 yaş grubu ile 4 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), g: 1 yaş grubu ile 5 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), h: 2 yaş grubu ile 4 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.013$), i: 2 yaş grubu ile 5 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.005$), j: 3 yaş grubu ile 4 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.027$), k: 3 yaş grubu ile 5 yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.010$).



Şekil 7. Yaş gruplarına göre rotavirüs dağılımı

Yaş gruplarına göre rotavirüsünün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). Söz konusu farka neden olan durumlar incelendiğinde diğer yaş gruplarına göre 1 yaş grubundaki olgularda rotavirüsü görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). 0, 2 ve 3 yaş gruplarına göre sırasıyla; 4 ve 5 yaş grubundaki gözlemlerde rotavirüsü görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Diğer yaş gruplarının birbirleri arasında rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 7).

Rotavirüs pozitifliği üzerinde sırasıyla; ateş, bulantı kusma, karın ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonu tanılarının istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi

($p>0.05$). Buna karşın diyare nedeniyle başvurmayan gözlemlere göre diyare nedeniyle başvuruda bulunan gözlemlerde rotavirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tanılara göre rotavirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Ateş			$>0.999^\dagger$
<i>Yok</i>	3116(%85.5)	529(%14.5)	
<i>Var</i>	47 (%85.5)	8 (%14.5)	
Bulantı kusma			0.509‡
<i>Yok</i>	2994(%85.4)	512(%14.6)	
<i>Var</i>	169 (%87.1)	25 (%12.9)	
Diyare			$<0.001^\dagger$
<i>Yok</i>	3140(%86.0)	513(%14.0)	
<i>Var</i>	23 (%48.9)	24 (%51.1)	
Karın ağrısı			0.142‡
<i>Yok</i>	2937(%85.7)	489(%14.3)	
<i>Var</i>	226 (%82.5)	48 (%17.5)	
Solunum yolu enfeksiyonu			0.277‡
<i>Yok</i>	2819(%85.3)	487(%14.7)	
<i>Var</i>	344 (%87.3)	50 (%12.7)	

† Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

Mükerrer tetkiklere sahip olan olgular ve Erzincan dışından başvuran vakalar çalışma dışı bırakıldığında Tablo 8'de adenovirüs taraması yapılan 3372 gözlemin demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. 3372 gözlemin 208'inde (%6.2) adenovirüs tespit edilmiştir.

Tablo 8. Adenovirüs taraması yapılan olguların demografik ve klinik özellikleri

n=3372	
Yaş (yıl)	1.90±1.56
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	0.01-6.00
Yaş grubu	
<i>0 yaş</i>	1270 (%37.7)
<i>1 yaş</i>	888 (%26.3)
<i>2 yaş</i>	448 (%13.3)
<i>3 yaş</i>	304 (%9.0)
<i>4 yaş</i>	235 (%7.0)
<i>5 yaş</i>	227 (%6.7)
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	1906 (%56.5)
<i>Kız</i>	1466 (%43.5)
Tanı	
<i>Ateş</i>	57 (%1.7)
<i>Bulantı kusma</i>	188 (%5.6)
<i>İshal</i>	34 (%1.0)
<i>Karın ağrısı</i>	231 (%6.9)
<i>Solunum yolu enfeksiyonu</i>	383 (%11.4)
ADENO sonucu	
<i>Negatif</i>	3164 (%93.8)
<i>Pozitif</i>	208 (%6.2)

Tablo 9' da ise adenovirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 9. Adenovirüs taraması yapılan olguların yıllara, aylara ve mevsimlere göre frekans dağılımları

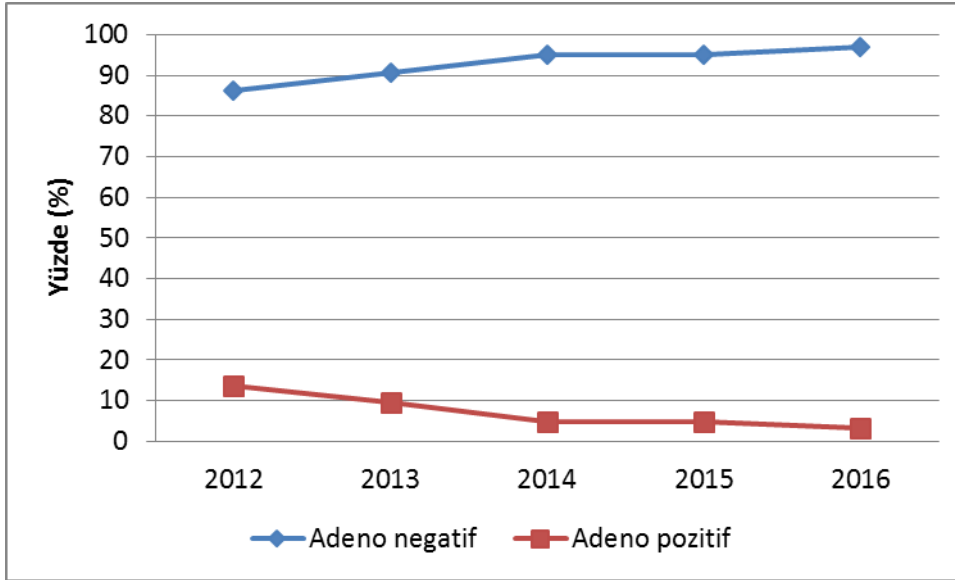
	Olgu sayısı	Yüzde
Yıllar		
<i>2012</i>	433	12.8
<i>2013</i>	469	13.9
<i>2014</i>	609	18.1
<i>2015</i>	924	27.4
<i>2016</i>	937	27.8
Aylar		
<i>Ocak</i>	149	4.4
<i>Şubat</i>	209	6.2
<i>Mart</i>	276	8.2
<i>Nisan</i>	237	7.0
<i>Mayıs</i>	294	8.7
<i>Haziran</i>	309	9.2
<i>Temmuz</i>	321	9.5
<i>Ağustos</i>	439	13.0
<i>Eylül</i>	340	10.1
<i>Ekim</i>	278	8.2
<i>Kasım</i>	263	7.8
<i>Aralık</i>	257	7.6
Mevsimler		
<i>İlkbahar</i>	807	23.9
<i>Yaz</i>	1069	31.7
<i>Sonbahar</i>	881	26.1
<i>Kış</i>	615	18.2
Toplam	3372	100.0

Tablo 10' da yıllara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve yıllara göre adenovirüs görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 10. Yıllara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Yıllar			<0.001†
2012	374 (%86.4) ^{a,b,c,d}	59 (%13.6) ^{a,b,c,d}	
2013	425 (%90.6) ^{a,e,f,g}	44 (%9.4) ^{a,e,f,g}	
2014	579 (%95.1) ^{b,e}	30 (%4.9) ^{b,e}	
2015	879 (%95.1) ^{c,f}	45 (%4.9) ^{c,f}	
2016	907 (%96.8) ^{d,g}	30 (%3.2) ^{d,g}	

† Pearson'un Ki-Kare testi, a: 2012 yılı ile 2013 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.045$), b: 2012 yılı ile 2014 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), c: 2012 yılı ile 2015 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), d: 2012 yılı ile 2016 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), e: 2013 yılı ile 2014 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$), f: 2013 yılı ile 2015 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), g: 2013 yılı ile 2016 yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).



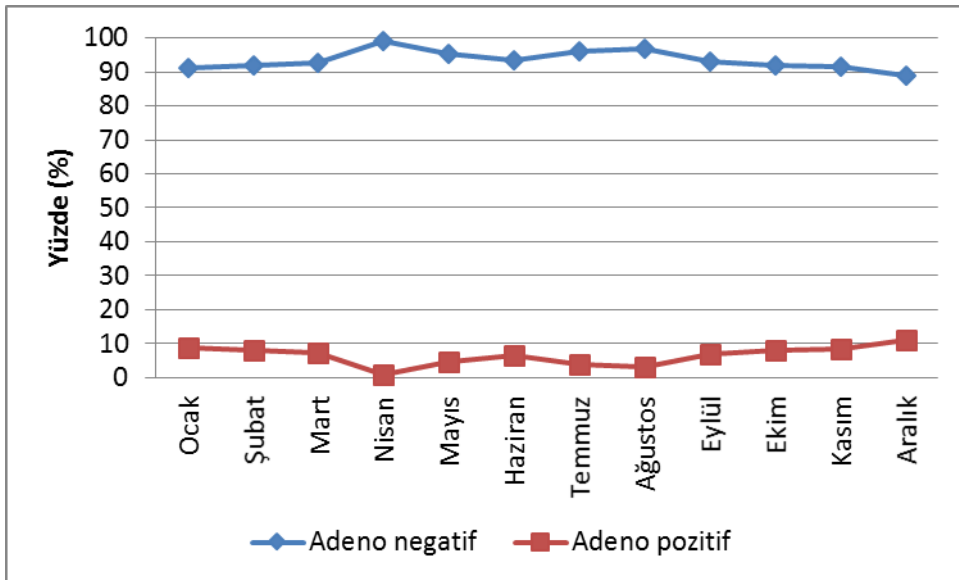
Şekil 8. Yıllara göre adenovirüs görülme sıklığı

Yıllara göre adenovirüsünün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). Söz konusu farka neden olan durumlar incelendiğinde 2012 yılına göre sırasıyla; 2013, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında adenovirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.045$; $p < 0.001$; $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Ayrıca, 2013 yılına göre sırasıyla; 2014, 2015 ve 2016 yıllarında da adenovirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.004$; $p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Diğer yılların birbirleri arasında adenovirüsü görülme sıklığı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 8).

Tablo 11 ise aylara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımına ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir (Şekil 9).

Tablo 11. Aylara göre Adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı

Aylar	Negatif	Pozitif
Ocak	136 (%91.3)	13 (%8.7)
Şubat	192 (%91.9)	17 (%8.1)
Mart	256 (%92.8)	20 (%7.2)
Nisan	235 (%99.2)	2 (%0.8)
Mayıs	280 (%95.2)	14 (%4.8)
Haziran	289 (%93.5)	20 (%6.5)
Temmuz	308 (%96.0)	13 (%4.0)
Ağustos	425 (%96.8)	14 (%3.2)
Eylül	317 (%93.2)	23 (%6.8)
Ekim	256 (%92.1)	22 (%7.9)
Kasım	241 (%91.6)	22 (%8.4)
Aralık	229 (%89.1)	28 (%10.9)

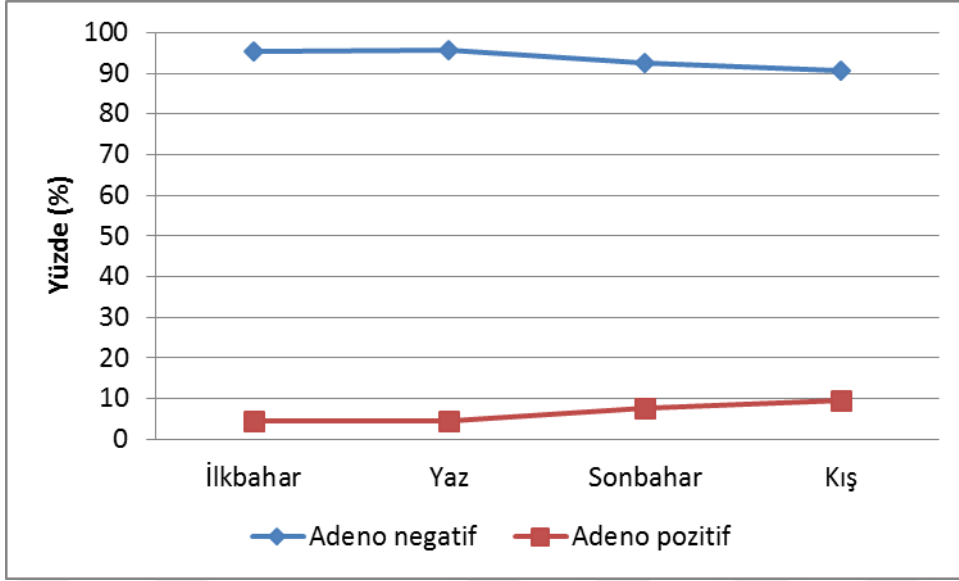
**Şekil 9.** Aylara göre adenovirüs dağılımı

Tablo 12' de mevsimlere göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve yıllara göre adenovirüs görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 12. Mevsimlere göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Mevsimler			<0.001†
<i>İlkbahar</i>	771 (%95.5) ^{a,b}	36 (%4.5) ^{a,b}	
<i>Yaz</i>	1022 (%95.6) ^{c,d}	47 (%4.4) ^{c,d}	
<i>Sonbahar</i>	814 (%92.4) ^{a,c}	67 (%7.6) ^{a,c}	
<i>Kış</i>	557 (%90.6) ^{b,d}	58 (%9.4) ^{b,d}	

† Pearson'un Ki-Kare testi, a: İlkbahar ile sonbahar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$), b: İlkbahar ile kış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), c: Yaz ile sonbahar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.003$), d: Yaz ile kış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).



Şekil 10. Mevsimlere göre adenovirüs sıklığı

Mevsimlere göre adenovirüsünün görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$). Söz konusu farka neden olan durumlar incelendiğinde ilkbahar ve yaz mevsiminde başvuran olgulara göre sırasıyla; sonbahar ve kış mevsiminde başvuran olgularda adenovirüs görülme oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.01$). Diğer mevsimlerin birbirleri arasında adenovirüsü görülme sıklığı istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$) (Şekil 10).

Tablo 13'te yaş gruplarına ve cinsiyete göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı verilmiş ve sırasıyla; yaş ve cinsiyetin adenovirüs görülme sıklığı üzerinde anlamlı etkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Yaş gruplarına ve cinsiyete göre adenovirüs görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p=0.567$ ve $p=0.224$).

Tablo 13. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri †
Yaş grubu			0.567
0 yaş	1184 (%93.2)	86 (%6.8)	
1 yaş	831 (%93.6)	57 (%6.4)	
2 yaş	425 (%94.9)	23 (%5.1)	
3 yaş	284 (%93.4)	20 (%6.6)	
4 yaş	222 (%94.5)	13 (%5.5)	
5 yaş	218 (%96.0)	9 (%4.0)	
Cinsiyet			0.224
Erkek	1780 (%93.4)	126 (%6.6)	
Kız	1384 (%94.4)	82 (%5.6)	

† Pearson'un Ki-Kare testi.

Adenovirüs pozitifliği üzerinde sırasıyla; ateş, bulantı kusma, karın ağrısı ve solunum yolu enfeksiyonu tanılarının istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p>0.05$). Buna karşın diyare nedeniyle başvurmayan gözlemlere göre diyare nedeniyle başvuruda bulunan gözlemlerde adenovirüsü görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.016$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tanılara göre adenovirüs tarama sonuçlarının dağılımı

	Negatif	Pozitif	p-değeri
Ateş			0.778†
<i>Yok</i>	3111(%93.8)	204(%6.2)	
<i>Var</i>	53 (%93.0)	4 (%7.0)	
Bulantı kusma			0.732‡
<i>Yok</i>	2986(%93.8)	198(%6.2)	
<i>Var</i>	178 (%94.7)	10 (%5.3)	
Diyare			0.016†
<i>Yok</i>	3136(%93.9)	202(%6.1)	
<i>Var</i>	28 (%82.4)	6 (%17.6)	
Karın ağrısı			0.228‡
<i>Yok</i>	2952(%94.0)	189(%6.0)	
<i>Var</i>	212 (%91.8)	19 (%8.2)	
Solunum yolu enfeksiyonu			0.481‡
<i>Yok</i>	2801(%93.7)	188(%6.3)	
<i>Var</i>	363 (%94.8)	20 (%5.2)	

† Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi.

Rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının birlikte görülme durumu üzerine yapılan analizlerde, sadece rotavirüs tespit edilenler 472 (%11.70), sadece adenovirüs tespit edilenler 143 (%3.55), her ikisi birlikte tespit edilenler ise 65 (% 1.61) olarak bulundu. (Tablo 15).

Tablo 15. Rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının birlikte görülme durumu

	2012	2013	2014	2015	2016	TOPLAM
<i>Her ikisi pozitif</i>	28(%4.11)	27(%4.69)	1(%0.13)	9(%0.91)	0(%0.0)	65(%1.61)
<i>Sadece rota pozitif</i>	165(%24.23)	69(%11.98)	56(%7.01)	78(%7.85)	104(%10.57)	472(%11.70)
<i>Sadece adeno pozitif</i>	31(%4.55)	17(%2.95)	29(%3.63)	36(%3.63)	30(%3.05)	143(%3.55)

Hastaların adres bilgisine dayanılarak yapılan analizlerde elde edilen sonuçlara göre ilçelerden gelen ve rotavirüs pozitif olgu sayısı 51 (%1.37), ilçelerden gelen ve adenovirüs pozitif olgu sayısı 17 (%0.506) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Erzincan merkezden ve ilçelerden gelen rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların yıllara göre dağılımı Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Rotavirüs pozitif hastaların yerleşim yerlerine göre dağılımı

	NÜFUS	2012	2013	2014	2015	2016
MERKEZ	154 068	159	85	49	77	84
ÇAYIRLI	8849	3	0	0	2	4
İLİÇ	7625	4	0	0	0	1
KEMAH	7125	2	1	0	1	0
REFAHİYE	10765	1	0	0	1	2
TERCAN	17367	4	1	1	0	1
ÜZÜMLÜ	12913	8	7	4	0	3
ADRESİ OLMAYANLAR	-	10	2	3	6	11

Tablo 17. Adenovirüs pozitif hastaların yerleşim yerlerine göre dağılımı

	NÜFUS	2012	2013	2014	2015	2016
MERKEZ	154 068	46	41	29	42	27
ÜZÜMLÜ	12913	6	1	1	0	1
REFAHİYE	10765	1	0	0	1	0
KEMAH	7125	0	1	0	0	0
TERCAN	17367	3	0	0	0	1
ÇAYIRLI	8849	0	0	0	1	0
ADRESİ OLMAYANLAR	-	3	1	0	1	1

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de rotavirüsler, 0-5 yaş arası çocuklarda görülen gastroenteritin en önemli nedenidir (79). Viral gastroenteritin en önemli nedeni olan rotavirüslerden sonra ikinci sırada adenovirüsler gelmektedir (80).

Yapılan araştırmaların sonucuna göre rotavirüsün görülme oranı Afrika'da %10-65, Asya'da %30-50, Avrupa'da %20-40 ve Amerika'da ise %5-25 olarak bildirilmiştir (81).

Tekin ve arkadaşlarının Çanakkale'de yapmış oldukları araştırmada rotavirüs pozitifliği %23.6, Borsa ve arkadaşlarının Mardin'de yapmış oldukları araştırmada %19.9, Iraz ve Ceylan'ın İstanbul'da yapmış oldukları araştırmada %12.2, Yazıcı ve arkadaşlarının Kocaeli Derince'de yapmış oldukları araştırmada %22.8, yine İstanbul'da Bayraktar ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada %23.7, Gültepe ve arkadaşlarının Van'da yapmış oldukları araştırmada %13, Çalgın ve arkadaşlarının Ordu'da yapmış oldukları araştırma sonucuna göre ise rotavirüs pozitifliği %17.3 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalara göre diyare görülen çocuklarda rotavirüs pozitifliği %12.2 ile %23.7 arasında gösterilmiştir (34,

82-87). Tablo 18’de yapılan çalışmalarda bulunan rotavirüs pozitiflik oranları gösterilmiştir.

İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana’da yapılan çok merkezli bir çalışmada 2005-2006 yıllarında diyare sebebiyle hastaneye yatırılan beş yaş altı çocukların yarısından fazlasında (%57) rotavirüs tespit edilmiştir (35).

Bu çalışmaya göre ise; rotavirüs taraması yapılan 3700 gözlemin 537’sinde (%14.5) rotavirüs enfeksiyonu tespit edilmiştir. Elde edilen %14.5 rotavirüs gastroenteriti oranı, ülkemizin diğer bölgelerinde yapılan araştırma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Tablo 18. Yapılan çeşitli çalışmalarda rotavirüs pozitiflik oranları

Çalışma	Şehir	Yaş Aralığı	Rotavirüs Pozitifliği	Yıl
Tekin ve ark(82)	Çanakkale	<2->2 yaş	%23.6	2011-2013
Borsa ve ark(83)	Mardin	0-5 yaş	%19.9	2010-2011
Iraz ve Ceylan(84)	İstanbul	0-5 yaş	%12.2	2011-2012
Yazıcı ve ark(85)	Kocaeli Derince	0-98 yaş	%22.8	2009-2011
Bayraktar ve ark(86)	İstanbul	<2->5 yaş	%23.7	2008-2009
Gültepe ve ark(87)	Van	0-18 yaş	%13	2010-2011
Çalgın ve ark(34)	Ordu	0-16 yaş	%17.3	2013-2015
Bu çalışma	Erzincan	0-5 yaş	%14.5	2012-2016

Rotavirüs enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; İrvem ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en yüksek oranı 0-1 yaş grubu oluşturmuş (%47.8); bunu %39.4 oranıyla 1-2 yaş grubu, sırasıyla 5.63, 4.22, 2.81 oranları ile 3-4, 2-3 ve 4-5 yaş grupları takip etmiştir (81). Altındiş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en yüksek olarak sırasıyla 1-2 yaş grubu (%42.9), 0-1 yaş grubu (%21.4), 2-3 yaş grubunda (%14.3) görülmüştür. 3-4 ve 4-5 yaş grubunda ise %7.1 oranında görülmüştür (88). Yüksel ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 0-2 yaş ve 3-5 yaş gruplarında pozitiflik %22 olarak hesaplanmıştır (89). Tablo 19'da çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmektedir.

Bu çalışmaya göre ise rotavirüsün yaş dağılımı sırasıyla; 1 yaş (%19.7), 2 yaş (%14.6), 3 yaş (%14.2), 0 yaş (%13.4), 4 yaş (%8.4) ve 5 yaş (%7.3) şeklindedir. Elde edilen bu sonuçların ülkemizde yapılan diğer araştırma sonuçları ile benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır.

Tablo 19. Bazı çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı

<i>Çalışma</i>	<i>0-1 yaş</i>	<i>1-2 yaş</i>	<i>2-3 yaş</i>	<i>3-4 yaş</i>	<i>4-5 yaş</i>
<i>İrvem ve ark(81)</i>	%47.8	%39.4	%4.22	%5.63	%2.81
<i>Altındiş ve ark(88)</i>	%21.4	%42.9	%14.3	%7.1	%7.1
<i>Yüksel ve ark(89)</i>	%22		%22		
<i>Bu çalışma</i>	%13.4	%19.7	%14.6	%14.2	%8.4

Rotavirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; Kızılırmak ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre rotavirüs pozitifliği en yüksek olarak kış (%28.2) ve ilkbahar (%22.4) mevsimlerinde daha sonra sırasıyla yaz (%9.2) ve sonbahar (%6) mevsimlerinde görülmüştür (80). İnci ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmaya göre ise; rotavirüs pozitifliği en yüksek olarak kış (%37.5) ve ilkbahar (%28.0) mevsimlerinde daha sonra ise yaz (21.6) ve sonbahar (12.9) mevsimlerinde tespit edilmiştir (90). Çaycı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre mevsimsel dağılım, sırasıyla ilkbahar (%18.6), kış (%17), yaz (%2.7), sonbahar (%1.4) şeklinde olmuştur (91). Sugeçti ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada mevsim sıralaması ilkbahar (%37.15), yaz (%27.43), kış (%15.52) ve sonbahar (%12.38) şeklinde belirtilmiş, Doğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise sıralama kış (%17.1), ilkbahar (%13.3), sonbahar (10.8) ve yaz (%10.5) şeklinde olmuştur (75, 92). Tablo 20'de çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 20. Bazı çalışmalarda RV enfeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımı

<i>Çalışma</i>	<i>İlkbahar(%)</i>	<i>Yaz(%)</i>	<i>Sonbahar(%)</i>	<i>Kış(%)</i>
<i>Kızılırmak ve ark(80)</i>	22.4	9.2	6	28.2
<i>İnci ve ark(90)</i>	28.0	21.6	12.9	37.5
<i>Çaycı ve ark(91)</i>	18.6	2.7	1.4	17
<i>Sugeçti ve ark(92)</i>	37.15	27.43	12.38	15.52
<i>Doğan ve ark(75)</i>	13.3	10.5	10.8	17.1
<i>Bu çalışma</i>	25.7	8.7	10.3	19.2

Yapılan bu çalışmaya göre rotavirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımına bakıldığında en yüksek ilkbahar (%25.7) ve kış (%19.2) mevsimlerinde, daha sonra sırasıyla sonbahar (%10.3) ve yaz (%8.7) mevsimlerinde olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarda, yapılan diğer araştırma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir ve literatürle uyumludur.

Özdemir ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırma sonucuna göre rotavirüsün en fazla pozitiflik oranı Kasım ve Şubat aylarında olmuştur (93). Altındiş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre rotavirüs pozitiflik oranı en fazla Ocak (%28.4) ve Şubat (%28.4) daha sonra ise Nisan (%14.3) ve Aralık (%14.3) aylarında görülmüştür. (88). Sugeçti ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada rotavirüs en fazla Nisan (%18.81), Ağustos (%17.24) ve Mart (%13.95) aylarında, Tüzüner ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise Kasım, Mayıs, Nisan ve Ocak aylarında en fazla pozitiflik görülmüştür (92, 94). Tablo 21'de çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının en sık görüldüğü aylar verilmiştir.

Bu yapılan çalışmaya göre ise; rotavirüsün en fazla pozitiflik oranı gösterdiği aylar Mart (%28.3), Şubat (%22.9) ve Aralık (%21.1) ayları olmuştur. Rotavirüsün en az pozitiflik gösterdiği ayların ise Ağustos (%3.8), Eylül (%7.7) ve Ekim (%8.5) ayları olduğu görülmüştür. Rotavirüs pozitifliğinin en fazla ilkbahar ve kış aylarında görülmesi nedeniyle elde veriler, diğer araştırma verileri ile benzerlik göstermektedir.

Tablo 21. Çeşitli çalışmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının en sık görüldüğü aylar

ÇALIŞMA	AYLAR (Görülme yüzdesi)			
Özdemir ve ark(93)	Kasım	Şubat		
Altındiş ve ark(88)	Ocak(%28.4)	Şubat(%28.4)	Nisan(%14.3)	Aralık(%14.3)
Sugeçti ve ark(92)	Nisan(%18.81)	Ağustos(%17.24)	Mart(%13.95)	
Tüzüner ve ark(94)	Kasım	Mayıs	Nisan	Ocak
Bu çalışma	Mart(%28.3)	Şubat(%22.9)	Aralık(%21.1)	

Cinsiyet açısından rotavirüs pozitifliğinde genel olarak ülkemizde yapılan birçok araştırmada fark olmadığı gösterilmiştir (75, 91, 95-97). Ancak Çelik ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma sonucuna göre rotavirüs görülme sıklığı kızlarda %55.5, erkeklerde ise %30.0 olarak hesaplanmış ve kızlarda erkeklere göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (98). Bu araştırmanın sonucuna göre de rotavirüs tarama sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı kızlarda %15.4, erkeklerde %13.8 olarak bulunmuş ve ülkemizde yapılan birçok araştırma sonucunda olduğu gibi kızlar ve erkekler arasında sonuçların benzerlik gösterdiği, anlamlı bir farklılığın ortaya çıkmadığı görülmüştür.

Rotavirüse benzer bir şekilde diyare oluşturan enterik adenovirüsler'de yenidoğan ve küçük çocuklarda ortaya çıkan akut gastroenteritin nedenlerindedir. Rotavirüse kıyasla daha az olarak görülmektedir (99).

Kızılırmak ve arkadaşlarının Düzce’de yapmış oldukları çalışmaya göre adenovirüs pozitifliği %6, Borsa ve arkadaşlarının Mardin’de yapmış oldukları araştırma sonucuna göre adenovirüs pozitifliği %1.16, Şafak’ın Balıkesir’de yapmış olduğu çalışmada adenovirüs pozitifliği %1.9, Balkan ve arkadaşlarının Erzurum’da yapmış oldukları çalışmada adenovirüs pozitifliği %8.2, Doğan ve arkadaşlarının Gaziantep’te yapmış oldukları çalışmada adenovirüs pozitifliği %4.3, Çaycı ve arkadaşlarının Samsun’da yapmış oldukları çalışmada adenovirüs pozitifliği %3.3, Altındış ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise pozitiflik %4.5 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde yapılan araştırma sonuçlarına göre enterik adenovirüs sıklığının %1.16-8.2 aralığında olduğu gösterilmiştir. (75, 80, 83, 88, 91, 100, 101). Tablo 22’de yapılan çalışmalarda bulunan adenovirus pozitiflik oranları gösterilmiştir.

Yapılan bu çalışmaya göre adenovirüs taraması yapılan 3372 gözlemin 208’inde (%6.2) adenovirüs tespit edilmiş ve elde edilen bu sonucun (%6.2), ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan araştırma sonuçları ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 22. Çeşitli çalışmalarda bulunan adenovirus pozitiflik oranları

Çalışma	Şehir	Yaş Aralığı	Adv Pozitifliği	Yıl
Kızılırmak ve ark(80)	Düzce	0-72 ay	%6	2014-2015
Borsa ve ark(83)	Mardin	0-5 yaş	%1.16	2010-2011
Şafak(100)	Balıkesir	0-6 yaş	%1.9	2011-2013
Balkan ve ark(101)	Erzurum	0-5 yaş	%8.2	2010-2011
Doğan ve ark(75)	Gaziantep	≤4ay->16yaş	%4.3	2012-2013
Çaycı ve ark(91)	Samsun	0-84 yaş	%3.3	2014-2015
Altındış ve ark(88)	-	0-6 yaş	%4.5	1999-2000
Bu çalışma	Erzincan	0-5 yaş	%6.2	2012-2016

Çeşitli çalışmalardaki adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; Altındiş ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada adenovirüs pozitifliği; 1-2 yaş grubunda %40.0, 0-1, 2-3 ve 3-4 yaş grubunda %20, Kandemir ve arkadaşlarının araştırmalarında 0-2 yaş grubunda %7.1, 3-5 yaş grubunda %5.7, İnan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5 yaş dahil olmak üzere beş yaş altı çocuklarda bu oran %7.1 olarak hesaplanmıştır (73, 88, 102). Tablo 23'te yapılan çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmektedir.

Bu çalışmaya göre adenovirüs tarama sonuçlarının yaşa göre dağılımı çoktan aza doğru sırasıyla; 0 yaş (%6.8), 3 yaş (%6.6), 1 yaş (%6.4), 4 yaş (%5.5), 2 yaş (%5.1) ve 5 yaş (%4.0) olarak bulunmuştur.

Tablo 23. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışma	0-1 yaş	1-2 yaş	2-3 yaş	3-4 yaş	4-5 yaş
Altındiş ve ark(88)	%20	%40	%20	%20	-
Kandemir ve ark(73)	%7.1		%5.7		
İnan ve ark(102)	%7.1				
Bu çalışma	%6.8	%6.4	%5.1	%6.6	%5.5

Adenovirüs antijen pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; İnan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre adenovirüs pozitifliği en

yüksek olarak sırasıyla ilkbahar (%9.1), kış (%8.8), sonbahar (%5.8) ve yaz (%5.4) mevsimlerinde görülmüştür (102). Kızılırmak ve arkadaşlarının çalışmasında mevsim sıralaması kış (%7.9), ilkbahar (%7.8), sonbahar (%6.4) ve yaz (%2.8) olarak bulunmuştur (80). Çaycı ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada sıralama kış (%4.6), ilkbahar (%3.4), yaz (%2.3) ve sonbahar (%1.5) olarak görülürken, Doğan ve arkadaşlarının araştırmalarında sıralama ilkbahar (%5.5), sonbahar (%4.6) ve kış-yaz (%3.6) olarak görülmüştür (75, 91). Tablo 24'de yapılan çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı gösterilmiştir.

Yapılan bu araştırmada ise adenovirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı sırasıyla en yüksek kış (%9.4) ve sonbahar (%7.6) daha sonra ise ilkbahar (%4.5) ve yaz (%4.4) mevsimleri olarak tespit edilmiştir.

Tablo 24. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin mevsimlere göre dağılımı

<i>Çalışma</i>	<i>İlkbahar(%)</i>	<i>Yaz(%)</i>	<i>Sonbahar(%)</i>	<i>Kış(%)</i>
<i>İnan ve ark(102)</i>	9.1	5.4	5.8	8.8
<i>Kızılırmak ve ark(80)</i>	7.8	2.8	6.4	7.9
<i>Çaycı ve ark(91)</i>	3.4	2.3	1.5	4.6
<i>Doğan ve ark(75)</i>	5.5	3.6	4.6	3.6
<i>Bu çalışma</i>	4.5	4.4	7.6	9.4

Aylara göre adenovirüs antijeninin pozitifliğine bakıldığında; Özdemir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre Kasım ve Ocak ayları en yüksek oranların görüldüğü aylar olmuştur (93). Sugeçti ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Ağustos (%2.665), Eylül ve Aralık (%0.94), Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında Mart (%8.8), Nisan (%7.4), Eylül (%7.1) ve Aralık (%5.7), Altındış ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise Aralık (%40.0), Kasım, Şubat ve Nisan (%20.0) ayları adenovirüs pozitifliğinin en yüksek olduğu aylar olmuştur (75, 88, 92). Tablo 25'te yapılan çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin en fazla görüldüğü aylar belirtilmiştir.

Yapılan bu çalışmada ise adenovirüs pozitifliği en yüksek olarak Aralık (%10.9), Ocak (%8.7) ve Kasım (%8.4) aylarında, en az olarak da Nisan (%0.8), Ağustos (%3.2) ve Temmuz (%4.0) aylarında görülmüştür.

Tablo 25. Çeşitli çalışmalarda adenovirüs pozitifliğinin en fazla görüldüğü aylar

ÇALIŞMA	AYLAR (Görülme yüzdesi)			
Özdemir ve ark(93)	Kasım	Ocak		
Sugeçti ve ark(92)	Ağustos(%2.665)	Eylül(%0.94)	Aralık(%0.94)	
Doğan ve ark(75)	Mart(%8.8)	Nisan(%7.4)	Eylül(%7.1)	Aralık(%5.7)
Altındış ve ark(88)	Aralık(%40.0)	Kasım(%20.0)	Şubat(%20.0)	Nisan(%20.0)
Bu çalışma	Aralık(%10.9)	Ocak(%8.7)	Kasım(%8.4)	

Cinsiyet açısından genel olarak adenovirüs pozitifliğinde ülkemizde yapılan birçok araştırma sonucuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (75, 91, 100, 101, 103). Yapılan bu araştırma sonucu da ülkemizde yapılan diğer araştırmalar ile uyumlu olup, cinsiyete göre adenovirüs görülme sıklığında anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Dağı ve Fındık'ın yapmış oldukları araştırmada rotavirüs ve adenovirüsün yıllara göre dağılımında; 2010 ve 2013 yıllarında, 2011 ve 2012 yıllarına oranla pozitiflik daha yüksek olarak bulunmuştur (96).

Yapılan bu çalışmada rotavirüs pozitiflik oranı en yüksek 2012 ve 2013 yıllarında görülürken, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında benzer oranlarda görülmüştür. Adenovirüs pozitiflik oranı da rotavirüs gibi en yüksek 2012 ve 2013 yıllarında görülürken, 2014, 2015 ve 2016 yıllarında benzer oranlarda görülmüştür.

Sonuç olarak rotavirus ve adenovirus gastroenteritlerinin, görüldüğü yıllar, aylar, mevsimler, yaş grupları, cinsiyet ve coğrafi özelliklere göre dağılımının değerlendirildiği çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çocukluk çağında önem kazanan bu enfeksiyonlardan korunmak için gerekli koruyucu önlemlerin alınması, hijyen kurallarına uyum son derece önemlidir. Rotavirus aşısının en kısa zamanda rutin aşı programına girmesi korunmada etkili bir yöntemdir. Hem rotavirus enfeksiyonlarından hem de adenovirus enfeksiyonlarından korunmada kreş ve okul gibi çocukların toplu olarak bulunduğu yerlerde hijyen kurallarına uyum

özellikle önemli olup, buralarda çalışanların ve çocukların eğitimi korunmada etkili olacaktır. Birçok konuda düzenlenen kamu spotlarının bu enfeksiyonlardan korunma ile ilgili de düzenlenmesi gerekecektir. Ayrıca enfeksiyonun sık görüldüğü aylarda gastroenteritli çocuklar bu enfeksiyonlar yönünden mutlaka taranmalıdır. Ayrıca her bölgede enfeksiyon ile ilgili demografik veriler değişebileceğinden her bölgede bununla ilgili çalışmalar yapılmalı ve sonuçlara göre önlemler alınmalı veya arttırılmalıdır.



6. KAYNAKLAR

1. Bishop, R. (2009). Discovery of rotavirus: Implications for Child health. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(3), 81-85.
2. Wilhelmi, I., Roman, E. ve Sánchez-Fauquier, A. (2003). Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*, 9(4), 247-262.
3. Trojnar, E., Otto, P., Roth, B., Reetz, J. ve Johne, R. (2010). The Genome Segments of a Group D Rotavirus Possess Group A-Like Conserved Termini but Encode Group-Specific Proteins. *Journal of Virology*, 84(19), 10254-10265.
4. Matthijnssens, J., Ciarlet, M., Rahman, M., Attoui, H., Banyai, K., Estes, M. K. ve diğeri. (2008). Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol*, 153(8), 1621-1629.
5. Prasad, B. V., Rothnagel, R., Zeng, C. Q., Jakana, J., Lawton, J. A., Chiu, W. ve Estes, M. K. (1996). Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in rotavirus. *Nature*, 382, (471-473).
6. Öztaş, S. (2014). *Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı ve Rotavirüsün Moleküler Epidemiyolojisi*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
7. Shoja, Z., Tagliamonte, M., Jalilvand, S., Ziaee, A. A., Mokhtari-Azad, T., Hamkar, R. ve diğeri. (2012). Molecular characterization analysis of the

- outer protein layer (VP7) from human rotavirus A genotype G1 isolate identified in Iran: implications for vaccine development. *The New Microbiologica*, 35, (415-427).
8. Hu, L., Crawford, S. E., Hyser, J. M., Estes, M. K. ve Prasad, V. (2012). Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current Opinion in Virology*, 2(4), 380–388.
9. Patton, J. T. ve Chen, D. (1999). RNA-binding and capping activities of proteins in rotavirus open cores. *Journal of Virology*, 73(2), 1382–1391.
10. Nava, P., López, S., Arias, C. F., Islas, S. ve González-Mariscal L. (2004). The rotavirus surface protein VP8 modulates the gate and fence function of tight junctions in epithelial cells. *Journal of Cell Science*, 117(23), 5509-5519.
11. Greenberg, H. B., Estes, M. K. (2009). Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*, 136(6), 1939-1951.
12. Bishop, R. F. (1996). Natural history of human rotavirus infections. *Arch Virol Suppl*, 12, (119-128).
13. Crawford, S. E., Mukherjee, S. K., Estes, M. K., Lawton, J. A., Shaw, A. L., Ramig, R. F. and Prasad, B. V. (2001). Trypsin cleavage stabilizes the rotavirus VP4 spike. *Journal of Virology*, 75(13), 6052-6061.
14. Graham, K. L., Takada, Y. ve Coulson, B. S. (2006). Coulson Rotavirus spike protein VP5 binds $\alpha 2\beta 1$ integrin on the cell surface and competes with virus for cell binding and infectivity. *Journal of General Virology*, 87, (1275-1283).
15. Laird, A. R., Gentsch, J. R., Nakagomi, T., Nakagomi, O. ve Glass, R. I. (2003). Characterization of serotype G9 rotavirus strains isolated in the United States

- and India from 1993 to 2001. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7), 3100-3111.
- 16.** Patton, J. T. (2012). Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discovery Medicine*, 13(68), 85-97.
- 17.** Angel, J., Franco, M. A. and Greenberg, H. B. (2007). Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Reviews Microbiology*, 5(7), 529-539.
- 18.** Rodriguez-Diaz, J., Rubilar-Abreu, E., Spitzner, M., Hedlund, K. O., Liprandi, F. ve Svensson, L. (2008). Design of a multiplex nested PCR for genotyping of the NSP4 from group A rotavirus. *Journal of Virological Methods*, 149, (240-245).
- 19.** Desselberger, U., Wolleswinkel-van den Bosch, J., Mrukowicz, J., Rodrigo, C., Ciaquinto, C. ve Vesikari, T. (2006). Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 25, (30-41).
- 20.** Afrad, M. H., Matthijssens, J., Moni, S., Kabir, F., Ashrafi, A., Rahman, M. Z. ve diğeri. (2013). Genetic characterization of a rare bovine-like human VP4 mono-reassortant G6P[8] rotavirus strain detected from an infant in Bangladesh. *Infection, Genetics and Evolution*, 19, (120-126).
- 21.** Sanekata, T., Ahmed, M. U., Kader, A., Taniguchi, K. ve Kobayashi, N. (2003). Human group B rotavirus infections cause severe diarrhea in children and adults Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(5), 2187-2190.
- 22.** Tiku, V. R., Jiang, B., Kumar, P., Aneja, S., Bagga, A., Bhan, M. K. and Ray, P. (2017). First study conducted in Northern India that identifies group C

rotavirus as the etiological agent of severe diarrhea in children in Delhi.

Virology Journal, 14(1), 1-11.

- 23.** Rahman, M., Matthijnssens, J., Yang, X., Delbeke, T., Arijs, I., Taniguchi, K. ve diğeri. (2007). Evolutionary history and global spread of the emerging g12 human rotaviruses. *Journal of Virology*, 81(5), 2382–2390.
- 24.** Zarate, S., Romero, P., Espinosa, R., Arias, C. F. ve Lopez, S. (2004). VP7 mediates the interaction of rotaviruses with integrin $\alpha\beta3$ through a novel integrin binding site. *Journal of Virology*, 78(20), 10839-10847.
- 25.** Yarkin, F. Viral Gastroenteritler. İçinde: Us, A. D., Ergünay, K., editörler. (2012). *Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 217-250.
- 26.** Patton, J. T., Silvestri, L. S., Tortorici, M. A., Vasquez-Del Carpio, R. ve Taraporewala, Z. F. (2006). Rotavirus genome replication and morphogenesis: Role of the viroplasm. *Curr Top Microbiol Immunol*, 309, (169-187).
- 27.** Ramig, R. F. (2004). Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of Virology*, 78(19), 10213-10220.
- 28.** Hyser, J. M., Estes, M. K. (2009). Rotavirus vaccines and pathogenesis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol*, 25(1), 36-43.
- 29.** Rota, S., Fidan, I. (2007). Noninflamatuvar ishallerin patogenezi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 37(4), 234-241.
- 30.** Desselberger, U., Huppertz, H. (2011). Immune Responses to Rotavirus Infection and Vaccination and Associated Correlates of Protection. *J Infect Dis*, 203(2), 188-195.

31. Velazquez, F. R. (2009). Protective Effects of Natural Rotavirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*, 28(3), 54-56.
32. Velazquez, F. R., Matson, D. O., Calva, J. J., Guerrero, M. L., Morrow, A. L., Carter-Campbell, S. ve diğeri. (1996). Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*, 335, (1022-1028).
33. Cunliffe, N. A., Dove, W., Jiang, B., Thinwda Cert, B. D., Broadhead, R. L., Molyneux, M. E., ve Hart, C. A. (2001). Detection of group C rotavirus in children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. *Pediatr Infect Dis J*, 20(11), 1088-1090.
34. Çalgın, M. K., Çetinkol, Y., Yıldırım, A. A., Erdil, A. ve Dağlı A. (2015). Ordu İlindeki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. *Ankem Dergisi*, 29(2), 59-65.
35. Kurugöl, Z., Salman, N. (2008). Rotavirüs İnfeksiyonları ve Aşılı. *Ankem Dergisi*, 22(3), 160-170.
36. Biçer, S., Bezen, D., Sezer, S., Yavuzcan, D., Tekgündüz, S. A., Ulucaklı, Ö. ve diğeri. (2006). Acil Çocuk Servisindeki Akut Gastroenterit Olgularında Rotavirüs ve Adenovirüs İnfeksiyonları. *Ankem Dergisi*, 20(4), 206-209.
37. Fischer, T. K., Bresee, J. S. ve Glass, R. I. (2004). Rotavirus vaccine and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine*, 1, (49-54).
38. Pickering, L. K., Baker, C. J., Long, S. S. ve McMillan, J. A. (2006). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 572-574.
39. Bass, E. S., Pappano, D. A. ve Humiston, S. G. (2007). Rotavirus. *Pediatrics in*

Review, 28(5), 183-191.

40. Berk, E., Kayman, T. (2011). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Sıklığı. *Ankem Dergisi*, 25(2), 103-106.
41. Walker-Smith, J. (1978). Rotavirus gastroenteritis. *Archives of Disease in Childhood*, 53, (355-362).
42. Koukou, D., Chatzichristou, P., Trimis, G., Siahaidou, T., Skiathitou, A. V., Koutouzis, E. I. ve diğerleri. (2015). Rotavirus Gastroenteritis in a Neonatal Unit of a Greek Tertiary Hospital: Clinical Characteristics and Genotypes. *Plos One*, 10(7), 1-13.
43. Dalgıç, N., Haşim, Ö., Pullu, M., Sancar, M., Kafadar, İ. ve Yılmaz, A. (2010). Is Rotavirus Diarrhea a Systemic Viral Infection? [Rotavirus Gastroenteriti Sistemik Viral Bir Enfeksiyon mu?]. *Çocuk Enf Derg*, 4, (48-55).
44. McNeal, M. M., Bernstein, D. I. Rotavirus. In: Barrett, A. D. T., Stanberry, L. R., editors. (2009). *Vaccines for biodefence and emerging and neglected disease. 1st. ed.* London: Academic pres. 645-669.
45. Akcaboy, M., Oğuz, M. M., Acoğlu, E. A., Acar, M., Zorlu, P., Hosnut, F. O. ve Senel, S. (2016). Systemic Manifestation of Rotavirus Infection in Children: A Report of Three Cases. *Iran Red Crescent Med J*, 18(8), 1-4.
46. Yalaki, Z., Arıkan, F. İ., Büyükyılmaz, G., Altan, B., Demir, H. ve Bilge, Y. D. (2012). Reye Sendromu ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma ile Seyreden Rotavirüs Enfeksiyonu. *J PEDIATR INF*, 6, (115-117).
47. Bernstein, D. I. (2009). Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*, 28(3), 50-53.

48. Desselberger, U., Manktelow, E., Li, W., Cheung, W., Iturriza-Gomara, M., and Gray, J. (2009). Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull*, 90, (37-51).
49. Expanded Programme on Immunization of the Department of Immunization, Vaccination and Biologicals. (2009). Manual of rotavirus detection and characterization methods. Geneva: World Health Organization.
50. Brandt, C. D., Arndt, C. W., Evans, G. L., Kim, H. W., Stallings, E. P., Rodriguez, W. J. and Parrot, R. H. (1987). Evaluation of a Latex Test for Rotavirus Detection. *Journal Of Clinical Microbiology*, 25(9), 1800-1802.
51. Zarakolu, P., Levent, B., Gözalan, A. (1999). İshalli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. *Flora Dergisi*, 4(1), 64-67.
52. Salazar-Lindo, E., Santisteban-Ponce, J., Chea-Woo, E. and Gutierrez, M. (2000) Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*, 343(7), 463-467.
53. Koletzko, S., Osterrieder, S. (2009). Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int*, 106(33), 539-548.
54. Neher, J. O. (2006). The FDA has approved a new rotavirus vaccine: How safe is it?. *Evidence-Based Practice*, 9(11), 1-3.
55. Kang, G. (2006). Rotavirus Vaccines. *Indian J Med Microbiol*, 24(4), 252-257.
56. Kurugöl, Z. (2007). Rotavirus Aşıları. *Türk Ped Arş*, 42, (36-42).
57. Tebruegge, M., & Curtis, N. (2012). Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *Pediatric Infection Disease J*, 31(6), 626–627.
58. Russell, W. C. (2009). Adenoviruses: update on structure and function. *Journal Gene Virology*, 90, (1-20).

59. Tuncer, S., Ceyhan, M., Yurdakok, K., Kanra, G. ve Ustaçelebi, Ş. (1997). İnsan Adenovirüslerinin Restriksiyon Endonükleaz Analizi İle Tiplendirilmesi ve Çocuk Gastroenteritlerinde Enterik Adenovirüs Sıklığının Belirlenmesi. *Flora Dergisi*, 3, (195-207).
60. Nava, M. (2015). *Adenovirus small e1a regulates host cell transcription*. Doctoral dissertation, University of California, Los Angeles.
61. Russell, W. C. (2000). Update on adenovirus and its vectors. *Journal Gene Virology*, 81, (2573-2604).
62. Butel, J. Adenoviruses. In: Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A. ve Mietzner, T. A., editors. (2013). *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 457-466.
63. Çolak, M., Bozdayı, G., Altay, A., Yalaki, Z., Ahmed, K. ve Özkan, S. (2017). Detection and molecular characterisation of adenovirus in children under 5 years old with diarrhoea. *Turk J Med Sci*, 47, (1463-1471).
64. Özdemir, S., Delialioğlu, N. ve Emekdaş, G. (2010). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirus ve Astrovirus Sıklığının Araştırılması ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 44, (571-578).
65. Ece, G., Samlioğlu, P., Ülker, T., Köse, S. ve Ersan, G. (2012). Rotavirus and adenovirus prevalence at education and research hospital (Turkey). *Le Infezioni in Medicina*, 2, (100-104)
66. Çolak, M. (2015). *0-5 Yaş Arası Çocuklarda Çeşitli Yöntemlerle Adenovirüs Varlığının Gösterilmesi Ve Adenovirüs 40/41 Dışındaki Gastroenterit Etkeni*

Serotiplerin DNA Dizi Analizi İle Belirlenmesi, Genotip Tayini Ve Filogenetik Analizi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.

- 67.** Ustaçelebi, Ş. Adenovirüsler. İçinde: Topçu, A. W., Söyletir, G. ve Doğanay, M., editörler. (2008). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı 2. Cilt.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1696-1700.
- 68.** Langley, J. M. (2005). Adenoviruses. *Pediatr Review*, 26(7), 244-249.
- 69.** Echavarria, M. (2008). Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clinic Microbiology Review*, 21(4), 704-715.
- 70.** Gülen, A., Hacimustafaoğlu, M. (2013). Çocuklarda akut enfeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşım. *Ankem Dergisi*, 27(3), 147-157.
- 71.** Otağ, F., Direkel, Ş., Özgür, D., Delialioğlu, N., Aslan, G., ve Emekdaş, G. (2012). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Antijenlerinin Hızlı İmmunokromatografik Yöntemle Araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 18-23.
- 72.** Nazik, S., Sezer, A. ve Duran, İ. (2016). Erken Çocukluk Çağında Görülen İshalde Rotavirüs ve Adenovirüs İnsidansı. *Flora Dergisi*, 21(1), 10-14.
- 73.** Kandemir, İ., Atalay, M. A., Delice, S., Taş, S. K. ve Gökahmetoğlu, S. (2014). Gastroenteritli Çocuklarda Enterik Adenovirüs Antijenleri. *Turk J Immunol*, 2(1), 1-4.
- 74.** Taşer, B., Özer, S., Oltan, N., Arditi-Benzonova, N. ve Özgüner, A. (1997). Üç Yaşın Altındaki Akut İshalli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüslerin Sıklığı, Risk Faktörleri ile Tanıda Seçilecek Yöntemler. *Flora Dergisi*, 4, (267-272).

- 75.** Doğan, Y., Ekşi, F., Karlıgil, T. ve Bayram, A. (2014). Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Varlığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44(1), 18-22.
- 76.** Karagün, B. ř., Gürsu, H. A., Korkmaz, Ö., Bozdağ, İ. ve Hasbek, M. (2014). Beş Yaşın Altında Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44(2), 70-74.
- 77.** Kaya, E., Akata, I., Bakırcı, S., Dereli, D., Küçükğüven, E. ve Yılmaz, İ. (2014). İmmünokromatografik Kart Testlerin Çalışma Prensibi Ve Üretim Teknikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(3), 45-53.
- 78.** Miksits, K., Hanh, H. (2013). *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyoloji Temel Bilgiler* (Ö. Anđ, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2003). 55-58.
- 79.** Meral, M., Bozdayı, G., Özkan, S., Dalgıç, B., Alp, G. ve Ahmed, K. (2011). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus Prevalansı, Serotip ve Elektroferotip Dağılımı. *Mikrobiyol Bul*, 45(1), 104-112.
- 80.** Kızılırmak, A., Çalışkan, E. ve Temizkan, R. C. (2017). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Konuralp Tıp Dergisi*, 9(2), 112-116.
- 81.** İrvem, A., Yücel, F. M., Yıldırım, M., Kadanalı, A. ve Dede, B. (2014). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Görülme Sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44(3), 98-100.

- 82.** Tekin, M., Topaloğlu, N., Yıldırım, Ő., Binnetoğlu, K., Kaymaz, N., Aylanç, H. ve diğerleri. (2014). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Sıklığı. *International Journal of Clinical Research*, 2(1),18-20.
- 83.** Borsa, B. A., Tokman, H. B. ve Çağatay, P. (2013). Mardin Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 Yaş Arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Ve Adenovirüs Sıklığının Belirlenmesi. *Ankem Dergisi*, 27(2), 75-79.
- 84.** Iraz, M., Ceylan, A. (2013). Akut Gastroenteritli 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirus Sıklığı. *Ankem Dergisi*, 27(1), 2-6.
- 85.** Yazıcı, V., Manzur, Y. ve Akbulut, A. (2013). Akut Gastroenteritli Olgularda Rotavirus ve Enterik Adenovirus İnfeksiyonlarının Sıklığının Araştırılması. *Klimik Dergisi*, 26(1),13-16.
- 86.** Bayraktar, B., Toksoy, B. ve Bulut, E. (2010). Akut Gastroenteritli Cocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Saptanması. *Klimik Dergisi*, 23(1), 15-17.
- 87.** Gültepe, B., Güdücüoğlu, H., Çıkman, A., Parlak, M. ve Berктаş, M. (2013). Van Yöresinde Gözlenen Gastroenteritlerde Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Sakarya Medical Journal*, 3(3),131-134.
- 88.** Altındış, M., Beştepe, G., Çeri, A., Yavru, S. ve Kalaycı, R. (2008). Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(2), 17-20.
- 89.** Yüksel, P., Çelik, D. G., Güngördü, Z., Ziver, T., İzmirli, S., Yakar, H. ve diğerleri. (2011). Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerinde Rotavirus Antijen Pozitifliğinin Değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*, 24(1), 48-51.

90. İnci, A., Kurtoğlu, M. G. ve Baysal, B. (2009). Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Rotavirus Gastro-Enteriti Prevalansının Araştırılması. *Turkish Journal of Infection*, 23(2), 79-82.
91. aycı, Y. T., Yılmaz, G. ve Birinci, A. (2017). Akut gastroenterit vakalarında rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 10(1), 61-65.
92. Sugeçti, S., elen, U., Azaklı, P. T., Yenice, S. ve Koçer, F. (2015). Akut Gastroenteritli ocuklarda İmmünokromatografik Olarak Enterik Adenovirus ve Rotavirus Antijen Varlığının Mevsimsel Prevelansı. *J Pediatr Inf*, 9, (161-165).
93. Özdemir, M., Demircili, M. E., Feyzioğlu, B., Yavru, S. ve Baysal, B. (2013). İshalli Hastalarda Akut Viral Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması. *Selçuk Tıp Derg*, 29(3), 127-130.
94. Tüzüner, U., Gülcen, B. S., Özdemir, M. ve Feyzioğlu, B. (2016). Gastroenteritli Cocukların Dışkılarında Adenovirus ve Rotavirus Sıklığı ve Mevsimsel Dağılımı. *Klimik Dergisi*, 29(3), 121-124.
95. Kaya, S., Ergün, A., Aynali, A., Öztürk, T., Önal, S. ve Arıdoğan, B. C. (2013). Dışkı örneklerinde rotavirus pozitifliği ve mevsimsel sıklığının incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 54-56.
96. Dağı, H. T., Fındık, D. (2014). Akut gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 5(2), 256-260.

- 97.** Oğuz, S., Kurt, F., Tekin, D., Kocabaş, B. A., İnce, E. ve Suskan, E. (2014). Çocuk Acil Servisinde Rotavirus Gastroenteritlerinin Yükü. *J Pediatr Inf*, 8, (99-104).
- 98.** Çelik, A. Y., Emiroğlu, M., Kurtoğlu, M. G., İnci, A. ve Odabaş, D. (2016). Akut Gastroenteritli 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Viral Etkenlerin Sıklığının Araştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2, (101-106).
- 99.** Altındiş, M., Küçükkurt, Ş., Kalaycı, R., Aslan, F. G., Bükülmez, A. ve Yoldaş, Y. (2016). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Enterik Adenovirus ve Norovirus Sıklığı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 1-12.
- 100.** Şafak, B. (2014). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 121-124.
- 101.** Balkan, Ç. E., Çelebi, D., Çelebi, Ö. ve Altoparlak, Ü. (2012). Erzurum'da 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 42(2), 51-54.
- 102.** İnan, N., Ünsür, E. K., Demirel, A., Mamçu, D., Sönmez, E. ve Arısoy, A. (2014). Akut Viral Gastroenterit Öntanılı Vakalarda Rotavirus, Adenovirus Ve Norovirus Sıklığının Araştırılması. *Ankem Dergisi*, 28(1), 14-19.
- 103.** Kayıran, S. M., Gürsoy, T., Palaoğlu, E. ve Gürakan, B. (2017). İstanbul Amerikan Hastanesi'ne başvuran gastroenteritli çocuklarda adenovirus, norovirus ve rotavirus sıklığı. *Ankem Dergisi*, 31(3), 106-110.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 33216249-604.01.02-E.17845
Konu : Etik Kurul Kararı

13/04/2017

Sayın Esra TAT
Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 11/04/2017 tarih ve 4 sayılı oturumunda alınan 4/05 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ
Klinik Etik Kurul Başkanı

KARAR:04/05

Erzincan Üniversitesi – Sağlık Bakanlığı Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Esra TAT'a ait “Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2012-2016 Yılları Arasında İshal Şikayeti İle Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının, Coğrafi Özellikleri ve Enfeksiyon Zamanı da Göz Önünde Bulundurularak Değerlendirilmesi” konulu çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Uzman Doktor'un değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ tarafından 13.04.2017 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Adresimiz: <http://www.erdogan.gov.tr> Etilik Mah. Cankaya/Beşiktaş/İstanbul/34100/Erzincan
Telefon : 0 (446) 224 18 18-31037 Belge Geçer: 0 (446) 224 18 19 Ayrıntılı Bilgi İçin: S.GUL Dahili:31037

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılının Temmuz ayında Adıyaman'da doğmuştur. İlköğretimden, yükseköğrenime kadar bu şehirde eğitim hayatını sürdürmüştür. 2009 yılında Kahta Anadolu Lisesinden, 2014 yılında Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun olmuştur. 2015 yılında Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır.

Esra TAT