

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLARDA VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN
MULTİPLEKS PZR YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

FATİH YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi 'Fatih YILMAZ' ın "Çocuklarda Viral Gastroenterit Etkenlerinin Multipleks PZR Yöntemi ile Araştırılması" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya,Türkiye / 05.07.2019

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

İmzası

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Mahmut BAYKAN

N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

İmzası

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Hatice TÜRK DAĞI

S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 01/08/2019 tarih ve 16/...11 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Investigation of Viral Gastroenteritis Agents in Children by Multiplex PCR**” by “**Fatih YILMAZ**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Medical Microbiology**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey / 05.07.2019

Principal Advisor

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Department of Medical Microbiology

Examination Committee Member

Prof. Dr. Mahmut BAYKAN

N.E.Ü Meram Medicine Faculty

Department of Medical Microbiology

Examination Committee Member

Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI

S.Ü Selçuklu Medicine Faculty

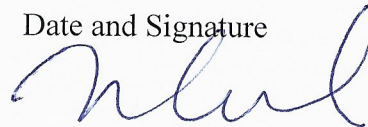
Department of Medical Microbiology

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

Date and Signature



BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

26.07.2019

Fatih YILMAZ



Turnitin Orjinallik Raporu

GÖRÜNTÜLENİYOR: ANASAYFA > FATİH > ÇOCUKLARDA VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN MULTİPLEKS PZR YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

ÇOCUKLARDA VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN MULTİP...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR: YENİ ÖDEVLER ▾

Dosyayı Gönder

Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

| YAZAR | BASLIK | BENZERLIK | PUNLA | CEVAP | TUTUK | ÖDEV NUMARASI | TARİH |
|--------------|---|-----------|-------|-------|-------|---------------|-------------|
| Fatih Yılmaz | ÇOCUKLARDA VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİ... | %21 | --- | --- | | 1142647434 | 11-Haz-2019 |

Prof. Dr. Mehmet ÖZÜL
N.E.Ü. Meram Tıp Fak.
Mikrobiyoloji ve Klinik Üroloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Dip. No: 68523 - 68523

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e, birçok konuda desteklerini aldığım NEÜ Meram Tıp Fak. Mikrobiyoloji AB Başkanı Prof. Dr. Mahmut BAYKAN'a ve Anabilim Dalı Öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU'na, Doç. Dr. Metin DOĞAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma ESENKAYA TAŞBENT'e, hasta numune takibinde destek veren Çocuk Enfeksiyon Ünitesi Dr. Öğr. Üyesi Özge Metin AKCAN'a ayrıca tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Semih TOKAK'a ve numunelerin taşınması ve toplanmasında Çocuk Acil Servisi personeli Mehmet ELMACI'ya tezimi 181318013 no'lu proje ile destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü yöneticilerine, tüm mikrobiyoloji laboratuvarı asistanlarına ve teknisyenlerine son olarak hayatımın her anında yanımda olarak beni destekleyen, hayatımın en önemlileri ve en değerlileri aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| Tez Onay Sayfası | ii |
| Approval | iii |
| Beyanat | iv |
| Turnitin Orjinallik Raporu | v |
| Teşekkür..... | vi |
| İçindekiler | vii |
| Tablolar Listesi | ix |
| Şekiller Listesi | x |
| Özet..... | xi |
| Abstract..... | xii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Gastroenterit ve Akut Gastroenterit | 3 |
| 2.1.1. Gastroenterit..... | 3 |
| 2.1.2. Akut Gastroenterit..... | 5 |
| 2.1.2.1. Epidemiyoloji..... | 6 |
| 2.1.2.2. Etkenler | 8 |
| 2.2. Viral Gastroenteritler | 9 |
| 2.2.1. Rotavirus | 10 |
| 2.2.1.1. Patojen | 11 |
| 2.2.1.2. Epidemiyoloji..... | 13 |
| 2.2.1.3. Patogenez | 15 |
| 2.2.1.4. Klinik | 16 |
| 2.2.1.5. Tanı | 17 |
| 2.2.1.6. Tedavi | 18 |
| 2.2.2. Adenovirus..... | 19 |
| 2.2.2.1. Patojen | 19 |
| 2.2.2.2. Epidemiyoloji..... | 20 |
| 2.2.2.3. Patogenez | 20 |
| 2.2.2.4. Klinik | 21 |
| 2.2.2.5. Tanı | 21 |
| 2.2.2.6. Tedavi | 21 |
| 2.2.3. Astrovirus..... | 22 |
| 2.2.3.1. Patojen | 22 |
| 2.2.3.2. Epidemiyoloji..... | 22 |
| 2.2.3.3. Patogenez | 22 |
| 2.2.3.4. Klinik | 23 |
| 2.2.3.5. Tanı | 23 |
| 2.2.3.6. Tedavi | 24 |
| 2.2.4. Norovirus | 24 |
| 2.2.4.1. Patojen | 24 |
| 2.2.4.2. Patogenez ve İmmünite..... | 24 |
| 2.2.4.3. Klinik | 25 |
| 2.2.4.4. Tedavi | 25 |
| 2.2.5. Sapovirus | 25 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 26 |
| 3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi..... | 26 |
| 3.2. Yöntem..... | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.1. Etkenlerin PCR ile tespiti | 26 |
| 3.3. Verilerin Analizi | 28 |
| 4. BULGULAR | 29 |
| 5. TARTIŞMA | 35 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 39 |
| 7. KAYNAKLAR | 40 |
| 8. EKLER | 46 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ | 47 |



TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2. 1. Barsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması..... | 5 |
| Tablo 2. 2. Akut enfeksiyöz ishal etkenleri..... | 9 |
| Tablo 3. 1. PCR stok, primer ve TE tamponu | 27 |
| Tablo 3. 2. Multipleks PCR ısı döngüleri | 28 |
| Tablo 4. 1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı | 29 |
| Tablo 4. 2. Hastaların yaş ortalaması | 29 |
| Tablo 4. 3. Etkenlerin saptanma durumuna göre dağılımı | 30 |
| Tablo 4. 4. Viral etkenlerin hastaların cinsiyetine göre karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo 4. 5. Viral etkenlerin hastaların yaşına göre karşılaştırılması..... | 32 |
| Tablo 4. 6. Viral etkenlerin aylara göre karşılaştırılması..... | 34 |



ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2. 1. İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü..... | 11 |
| Şekil 2. 2. Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü | 12 |
| Şekil 2. 3. Dünyada rotavirus hastalık yükü | 14 |
| Şekil 2. 4. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı..... | 14 |
| Şekil 3.1. Dışkı örneklerinden total nükleik asit (RNA&DNA) izolasyonu | 27 |
| Şekil 3.2. PZR öncesi hazırlık aşaması | 27 |
| Şekil 3.3. Sonuçların değerlendirilmesi | 28 |
| Şekil 3.4. PZR de pozitif hasta sonucu..... | 28 |
| Şekil 3.5. PZR de negatif hasta sonucu..... | 28 |
| Şekil 4. 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı | 29 |
| Şekil 4. 2. Etkenlerin saptanma durumuna göre dağılımı..... | 30 |
| Şekil 4. 3. Viral etkenlerin cinsiyete göre dağılımı | 31 |
| Şekil 4. 4. Viral etkenlerin yaşına göre dağılımı | 32 |
| Şekil 4. 5. Viral etkenlerin aylara göre dağılımı..... | 34 |

ÖZET

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLARDA VİRAL GASTROENTERİT ETKENLERİNİN MULTİPLEKS PZR YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Fatih YILMAZ

Akut gastroenteritli çocuklarda viral etkenlerin moleküler yöntemlerden PZR ile tespit edilmesi amacıyla gerçekleştirilen bu araştırmaya 0-18 yaş aralığında 94 hasta dahil edilmiştir. Besin alerjisi ve intoleransı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan alınan gaita örnekleri multipleks PZR yöntemiyle üretici firma önerilerine göre çalışılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 Paket Programı ile analiz edilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizler neticesinde viral gastroenterit pozitifliği %55.3 olarak saptanmıştır. Hastaların %20.4'ünde Norovirus'un G-2 serotipi, %12.8'inde Adenovirus, %12.8'inde Astrovirus, %11.7'sinde Rotavirus, %1.1'inde Sapovirus, %1.1'inde de Norovirus'un G-1 serotipi tespit edilmiştir.

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucunda viral etkenlerin erkeklerde daha sık olduğu, ancak cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bulunan etkenlerin en sık 0-12 ay arası çocuklarda olduğu tespit edilmiş olup yaşa göre etkenlerin dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Etkenlerin en sık Mayıs ayında tespit edildiği görülmüş olup aylara göre viral etkenlerin dağılımı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında Multipleks PZR yönteminin viral gastroenteritlerin saptanmasında yararlı bir yöntem olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gastroenteritler, Multipleks PZR, Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Sapovirus, Astrovirus

ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY
NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCE INSTITUTE

INVESTIGATION OF VIRAL GASTROENTERITIS AGENTS IN CHILDREN BY MULTIPLEX PCR

Fatih YILMAZ

DEPARTMENT OF MEDICAL MICROBIOLOGY
M.Sc THESIS / KONYA-2019

This study was performed to detect viral agents in children with acute gastroenteritis by PCR. Patients with food allergy and intolerance were not included in the study. Fecal samples obtained from patients were studied by multiplex PCR method according to manufacturer's recommendations. The data obtained from the study were analyzed with SPSS 21.0 Package Program.

As a result of statistical analysis, viral gastroenteritis positivity was determined as 55.3%. G-2 serotype of Norovirus was found in 20.4%, Adenovirus in 12.8%, Astrovirus in 12.8%, Rotavirus in 11.7%, Sapovirus in 1.1%, and G-1 serotype of Norovirus in 1.1%.

As a result of the analysis of the data obtained from the study, it was observed that viral agents were more common in males but there was no significant difference between the groups according to gender. It was found that the most frequent factors were in children between 0-12 months and there was a significant difference in the distribution of factors according to age. It was seen that the most frequent factors were detected in May and the difference between the groups was significant in terms of the distribution of viral agents by months.

When the results of the study were taken into consideration, Multiplex PCR was found to be a useful method for the detection of viral gastroenteritis.

Keywords: Gastroenteritis, Multiplex PCR, Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Sapovirus, Astrovirus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gastroenteritler gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta 5 yaş altındaki çocuklar olmak üzere bütün yaş gruplarını etkileyen, yüksek mortalite oranlarının yanı sıra önemli sosyoekonomik kayıplara da sebebiyet veren önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır (Işıldak Pamuk, 2010). Gastroenteritler akut, dizanterik veya kronik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Ciddi salgınlara yol açan akut gastroenteriler dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Viral parazitler ya da bakteriyel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen akut gastroenteritlerin en yaygın etkeni viral ajanlardır. Viral gastroenterit diyaresine bağlı olarak tüm dünyada her yıl milyonlarca diyare atağı ve hastane başvurusu söz konusudur. Bu başvurular arasından 2 milyondan fazla çocuk ise hastaneye yatırılmaktadır (Anderson, 2010).

Gastroenterite neden olan viral etkenler rotavirus, adenovirus, norovirus, sapovirus, bocavirus ve astrovirus şeklinde gruplandırılabilir. Dünya genelinde en yüksek prevalansa sahip olan viral gastroenterit rotavirustür (Erdoğan, 2011).

Fekal-oral yolla bulaşan virus partikülleri gastrointestinal sistemi aşım barsak epiteline tutunmakta ve buradaki epitel hücrelerde enflamasyona yol açmaktadır. Villus atrofisi ve mukozal hasara sebebiyet veren enflamasyona bağlı olarak besin ve sıvı emiliminde bozulma gerçekleşmekte ve biriken maddeler de şiddetli ishale dışarı atılmaktadır. İshale beraber ateş, kusma, bulantı ve karın ağrısıyla seyreden akut gastroenterit yaklaşık 1-2 hafta devam etmekte ve ciddi sıvı kaybına yol açmaktadır (Dashti ve ark., 2016).

Akut gastroenterit erken teşhis ve uygun tedavi sonucu iyileşebilen bir hastalık olmasına rağmen, gerekli tedbirlerin alınmaması, uygulanan teşhis ve tedavi yöntemlerindeki yetersizlikler sonucu, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile tüm dünyada bulaşıcı hastalıklar alanında önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık etkenlerinin tespiti hastalığın tedavi ve prognozunun düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Hızlı test yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte virusların da dikkate alınması Akut Gastroenterit (AGE) olgularında değerlendirilecek etkenler açısından kolaylık sağlamış böylece bakteriler kadar viral etkenlerin de varlığı yüksek oranda belirlenmeye

başlanmıştır. Çocuklarda Rotavirüsler en sık saptanan viral etken olup bunu, kalisiviruslar (Nörovirus ve Sapovirüsler), enterik Adenovirüsler 40/41 ve Astrovirüsler izlemektedir (Hacımustafaoğlu ve Gülen 2013).

Dünyada AGE'ler ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kreş ve buna benzer kurumlarda yapılan çalışmalarda bakteriyel (*Shigella*, *E.coli*) ve paraziter (*Giardia*) etkenlerin yanısıra viral etkenler ve bunlar içerisinde de özellikle *Rotavirus*, enterik *Adenovirus*, *Nörovirus*, *Astrovirus* belirlenmiş ve bu etkenlerin salgınlara da sebep olduğu bildirilmiştir (Pickering ve Shane, 2012).

Ülkemizdeki araştırmalar incelendiğinde Rotavirüsler kadar Adenovirüslerin de AGE yapma sıklıklarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle bakteriyel etkenlerin yanı sıra viral etkenlerin özellikle Rotavirüs ve Adenovirüs'lerin araştırılması önem taşımaktadır. Çünkü hastalık etkeni olarak sadece bakterilerin değerlendirilmesi hem yanlış tanıya hem de gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikroorganizmaların ilaç direnci geliştirmelerine ve maliyetin artmasına sebep olmaktadır. Bu bakımdan hastalık etkeninin doğru teşhisi, uygulanacak tedavi yönteminin ve kullanılacak ilaçların seçimine, aynı zamanda gelişebilecek antibiyotik direncinin engellenmesine, hastane yatış sürelerinin kısaltılmasına, nozokomiyal salgınlara ve buna bağlı olarak da mali harcamaların ve iş yükü kayıplarının artmasına, böylece morbidite/mortalite oranlarının azaltılmasına yardımcı olacaktır.

Bu araştırmada hastanemizin Çocuk klinik ve polikliniklerine başvuran ve akut gastroentrit tanısı alan çocuk hastalarda viral etkenlerin moleküler yöntemlerden multipleks PZR ile tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroenterit ve Akut Gastroenterit

2.1.1. Gastroenterit

Gastroenterit dünya çapında yaygın olarak görülen yüksek mortalite oranına sahip önemli bir sağlık problemidir. Özellikle 0-5 yaş arası çocuklar ve immün suprese bireylerde şiddetli olmak üzere her yaş grubunda gözlemlenebilir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre anne sütü ile beslenen bebeklerde diyare gün içerisinde üç veya daha fazla sayıda, sulu dışkılama olarak; diğer vakalarda da gün içinde normalden fazla sayıda ve şekli değişmiş dışkılama olarak ifade edilmektedir (Tanışman İşim, 2016).

Bu hastalık 0-5 yaş arası çocuklarda dünya çapında yılda 2,5 milyar vakada görülmektedir. Bu yaş aralığındaki çocuklarda dünya çapında toplam 9 milyon ölüm görülmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık 1,5 milyonunun sebebinin gastroenterit olduğu görülmüştür. Bu nedenle diyare 5 yaş altı çocuklarda HIV/AIDS, malarya ve kızamıktan daha çok ölüme sebep olmaktadır (Anderson, 2010).

Klinikte diyare ve gastroenterit sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak diyarenin yiyecekler, ilaçlar, inflamasyon koşulları, hormonal dengesizlikler ve diğer sistemik hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan etkenlerle de bağlı oluşabileceği unutulmamalıdır (Anderson, 2010).

En yaygın gastroenterit etkeni olan viral gastroenteritler gösterdikleri yüksek morbidite oranı ile özellikle yaşlılar, çocuklar ve immün yetersiz kişiler gibi savunmasız bireyler için tehdit oluşturmaktadır ve gelişmiş ülkelerde %21-40 oranında diyareye sebep olmaktadır (Shokrollahi ve ark., 2014). Viral gastroenteritler sadece bir sağlık riski oluşturmanın ötesinde aynı zamanda çeşitli harcamalar ile ekonomik ve finansal yüke de sebep olmaktadır. Orta doğuda ve Kuzey Afrika ülkelerinde hastanede kalma harcamaları her yıl 1,8 milyon \$ civarında iken ABD’de her yıl yapılan masraflar yaklaşık 1 milyar \$’a ulaşmıştır (Curns ve ark., 2010; Ito ve ark., 2011; Shokrollahi ve ark., 2014).

Çocuklar gastroenterite sıklıkla oral ya da fekal bulaşma ile yakalanırlar. Bu durum çocuklar arasındaki yakın temas ve düşük hijyen ile artmaktadır (Shokrollahi ve ark., 2014). Her yıl yaklaşık 1,5 milyon gastroenteritli çocuğun diyare sebebi ile ölmesi

bu enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde, beş yaş altı çocuklar için zatürreden sonra 2. yaygın ölüm sebebi yapmaktadır (Weinstein, 2006; Shokrollahi ve ark., 2014). Fekal ve oral bulaşma dışında çevresel yayılma yolları da bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak çalışma yüzeyleri, tuşlar, kapı kolları, TV ve oyun konsolları, ışık düğmeleri, zeminler, medikal ekipmanlar örnek verilebilir (Gallimore ve ark., 2006).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) klinikte ishali üçe ayırmaktadır (Tanışman İşim, 2016).

- Akut gastroenterit; Günde üç veya daha fazla sayıda ve yumuşak kıvamda dışkılamadır. Genelde ishal 7 günde iyileşmekte ve 14 günü aşmamaktadır. Kusma ve ateş gözlemlenen ve 2 haftadan kısa sürede görülen ishaller genellikle akut gastroenterit olarak tanımlanır. Akut gastroenterite sebep olan ajanlar; *E.coli*, *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Vibro cholerae*, *Cryptosporidium*, Rotavirüs, Adenovirüs, Nörovirüs, Bocavirüs ve Astrovirüs gibi bakteriyel, paraziter ve viral mikroorganizmalar olabilir (Tanışman İşim, 2016). Akut ishaller gaitanın önce şekilli ve yumuşak, daha sonra bol sulu çıktığı sulu ishaller; kırmızı renkli bozulmamış kanlı ve mukuslu dizanterik ishaller; sümüksü sarı-yeşil renkte mukoid ishaller ve sulu bazen hemorajik olabilen antibiyotiğe bağlı ishaller olarak dört grupta sınıflandırılabilirler.
- Dizanterik gastroenterit; Kanlı dışkılamadır. Barsakta bakteriyel invazyon ve mukoza harabiyeti görülür. *Shigella* spp., *C.jejuni*, *E.coli*, *Salmonella* spp. ve *Entamoeba histolytica* dizanteriye sebep olabilir (Tanışman İşim, 2016).
- Kronik gastroenterit; Akut gastroenterite benzer başlayan ve persistan ishal de denen kronik gastroenterit 14 günden uzun sürer. Kronik ishale etken olan ajanlar; *E.coli*, *Cryptosporidium* spp., *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Giardia* türleri ve *Salmonella* spp.'dir (Tanışman İşim, 2016).

Kronik ishal sebepleri olarak; malabsorbsiyon sendromları, giardiasis, primer immün defektler, ailesel villus atrofisi, akrodermatitis enteropati, abetalipoproteinemi, AIDS enteropatisi, sekonder tümör, kısa barsak sendromu, otoimmun enteropati şeklinde sıralanabilir (Tanışman İşim, 2016). Kronik ishal sulu, yağlı (malabsorbsiyon) ve bulaşıcı olarak üçe ayrılabilir. Sulu ishallerde genelde hastalarda şişkinlik ve gaz semptomlarına da sahiptir, laktoz intoleransı durumunda barsakta su salınımı artar.

Yağlı ishalin yaygın sebepleri pankreatit ve çölyak hastalığıdır. Pankreatitte pankreastan gelen enzim salınımı bozulur, bu da malabsorbsiyona sebebiyet verir. Enfeksiyöz ishalde ise patojenlere bağlı barsak epitel yüzeyinin hasar görmesiyle su ve elektrolit emilimi bozulur, ishal oluşur (Nemeth ve ark.. 2019). Oluşum mekanizmalarına göre ishallerin ayrımı Tablo 2.1’de sunulmuştur (Tanışman İşim, 2016).

Tablo 2. 1. Barsak enfeksiyonlarının üç tipinin karşılaştırılması

| | Mekanizma | Yerleşim | Hastalık | Gaita Analizi | Etkenler |
|--------|--|-----------------------|----------------|--|---|
| 1. Tip | Noninflamavuar (enterotoksinler ile ya da adherens/yüzeyel invazyon) | Proksimal ince barsak | Sulu diyare | Fekal lökosit yok, laktoferrin yok ya da çok az yüksek | <i>V.cholerae</i> , <i>E.coli</i> (ETEC, EPEC, EAEC), <i>C.perfringes</i> , <i>B.cereus</i> , <i>S.aureus</i> , <i>G.lamvliia</i> , Rotavirus, Norovirus, Bocavirus, Astrovirus |
| 2. Tip | İnflamatuvar (İnvazyon, sitoksinlerle) | Kolon | Dizanteri form | Fekal polimorfonükleer lökositler, laktoferrin yüksek | <i>Shigella</i> spp., <i>E.coli</i> (EIEC, EHEC), <i>S. enteritidis</i> , <i>V.parahaemolyticus</i> <i>C.difficile</i> , <i>C.jejuni</i> , <i>E.hystolytica</i> |
| 3. Tip | İnvaziv | Distal ince barsak | Tifoid (Kanlı) | Fekal mononükleer lökositler, laktoferrin yok | <i>S.typhi</i> , <i>Y.entecoliticca</i> , <i>C.fetüs</i> |

2.1.2. Akut Gastroenterit

Akut gastroenterit, insanlarda en sık görülen hastalıklardan biridir. ABD’de, akut hastalıklarda viral akut solunum hastalıkları ikinci sıradadır (Dolin ve ark., 1987). Dünya çapında, sadece 5 yaşın altındaki çocuklarda yılda 700 milyondan fazla akut diyare vakası olduğu tahmin edilmektedir (Tanışman İşim, 2016). Gastroenterit, klinik olarak hafif ishal olarak kendini gösterir, ancak üst gastrointestinal semptomlardan (bulantı ve kusma), dehidratasyona ve hatta ölüme neden olan ciddi hastalıklar meydana getirebilir. Gastroenterit ile ilişkili yıllık mortalitenin 3,5 ile 5 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır.

Akut gastroenterit; bakteriler, virüsler ve parazitler dahil olmak üzere bir dizi farklı ajanlardan kaynaklanabilir. Yakın zamana kadar, birçok vaka, bir bakteriyel veya parazitik patojenin tanımlanamaması nedeniyle virüslere bağlanmıştır. 50 yıldan uzun

süre önce virüslerin, bakterilerden arındırılmış dışkı filtratları insanlarda hastalığa neden olduğunu tespit edilmiştir. Ancak 1972'de, bir virüsün (Norwalk virüsünün) kesin olarak akut gastroenterit nedeni olarak tanımlanmıştır. O zamandan beri, akut gastroenterit ile ilişkili viral ajanların sayısı artmıştır (Guerrant ve ark., 1990).

2.1.2.1. Epidemiyoloji

İshallerin büyük bir çoğunluğu çocukluk döneminde ortaya çıkar. Çocukluk çağındaki ishaller incelendiğinde genellikle enfeksiyöz kaynaklı olduğu görülmektedir. Enfeksiyöz etkenler ve hastalığın şiddeti yaşa, yaşanan bölgenin iklim özelliklerine ve gelişmişlik düzeylerine göre farklılıklar gösterebilmektedir (Adal ve ark. 2011). Gelişmiş ülkelerdeki çocukluklarda başta rotavirus, enterik adenovirüsler olmak üzere norovirus ve kalisivirüsler viral AGE etkenleri olarak görülmektedir. Rotavirüslerin özellikle yenidoğan dönemi ve 2 yaş altındaki çocuklarda, enterik adenovirüslerin ise daha çok 4 yaş altındaki çocuklarda ishal etkeni olması, yukarıda bahsedildiği gibi hastanın yaşının etkin olduğunun bir göstergesidir (Atalay ve ark. 2013).

Çocuklarda özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları birincil sıklıkta görülen ve ölüme neden olan hastalıklardır. Onu çocukluk çağı gastroenteritleri takip etmektedir (İpek ve ark. 2009). Enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak şekillenen gastroenteritler, özellikle akut gastroenteritler (akut ishal) dünyanın her yerinde rastlanan çocukluk çağı hastalıklarının en önemlilerinden biridir (Wilks ve ark. 2003).

Dünyada her yıl ishale yakalanan beş yaş altı yaklaşık 1,5 milyar çocuğun 1,5 milyonu ishal nedeniyle ölmektedir. Bu ölümlerin %80'i gelişmekte olan ülkelerdeki iki yaş altındaki çocuklarda görülmektedir (Kosek ve ark. 2003). Yapılan çalışmalar beş yaş altı çocukların yılda ortalama üç kez ishale yakalandığını göstermektedir. İlk enfeksiyon genellikle 6 ay-2 yaş arasında geçirilmekte ve ağır seyretmektedir. Bunun sebebi incelendiğinde anne sütü kullanımının bu çocuklarda yetersiz olduğu ve bağışıklık sisteminin yeterince güçlenmediği sonucuna ulaşılmaktadır. Biberon ve emzik kullanan çocukların anne sütü almayan bebeklerde olduğu gibi daha sık ishale yakalandığı bildirilmektedir (Koçak 2008). Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların ışığında, oral rehidratasyon sıvısı (ORS) ile tedavinin kullanıma girmesi, anne sütü kullanımına teşvik edilmesi ve aşılama programları sayesinde ishale

bağlı çocuk ölümlerinde son 20-25 yılda önemli bir düşüş sağlandığı görülmektedir (Tümgör 2010).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda AGE'ye bağlı morbidite ve mortalitelerde benzer sonuçlar elde edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde tüm yıl boyunca özellikle beş yaş altı çocuklarda görülen AGE'ler (Abu-Elamreen 2008) ölümlerin %80'inden sorumludur (Kosek ve ark. 2003).

Gelişmiş ülkelerde ishal kaynaklı ölümler düşük seviyededir. Birçok Avrupa ülkesinde çocuklarda ortaya çıkan AGE semptomları genellikle hafif seyreder ve ölüm nadir görülür fakat hastaneye yatış oranları yüksektir (Guarino ve ark. 2008). Gelişmiş ülkelerde ishal nedeniyle hastaneye yatışlar %10'luk bir dilime sahipken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %30'lara çıkmaktadır. ABD'de her yıl beş yaş altı 2,1-3,7 milyon çocuk ishale yakalanmakta, bunların 220 bini hastaneye yatış yapmakta ve yaklaşık 300 ölüm meydana gelmektedir (King ve ark. 2003).

Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması raporlarına göre beş yaş altı her 10 çocuktan üçü akut ishal atağı geçirmektedir (<http://saglik.gov.tr>). Ülkemizde çocuk ölümlerine neden olan hastalıklar içerisinde beşinci sırada yer alan ishal vakaları (Etiler ve ark. 2004), %0.384 mortalite ile sonuçlanmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ishal kaynaklı ölümler 0-1 yaş grubu çocuklarda %24, 1-5 yaş arası çocuklarda ise %14 oranında gerçekleşmektedir (Alp 2007).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus* ve *Salmonella* kaynaklı ishallerin çoğunlukla bir yaş altı çocuklarda; *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus*, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* kaynaklı ishallerin 1-4 yaş arası çocuklarda; *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Rotavirus* kaynaklı ishal vakalarının ise beş yaş üzeri çocuklarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Tümgör 2010). *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp., *E.hystolytica*, *Dientamoeba fragilis* kaynaklı AGE'de diğer ishal vakalarında olduğu gibi dışkıyla kontamine suların rolüne dikkat çekilmektedir (www.mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr).

Dolar ve ark. (2005), İstanbul'da yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada beş yaş altı çocuk ölümlerini araştırmışlar ve elde ettikleri verileri 12 yıl öncesi yani 1988

yılında yapılan benzer bir araştırma ile karşılaştırmışlardır. Ölüm kayıtlarına ulaşmak için İstanbul Büyükşehir Belediyesi 2000 yılı mezarlık kayıtları kullanılmış ve sonuç olarak beş yaş altı ölümlerin genel ölümlere göre azaldığı, DSÖ'nün belirlediği defin ruhsatlarında yer alan tanılarda AGE'lerin ölüme neden olan temel hastalıklar içinde 5. sırada yer aldığı görülmüştür. İstanbul'da 2000 yılında yapılan bu çalışma, 12 yıl önce yapılan çalışmayla karşılaştırıldığında, beş yaş altı ölüm nedenleri arasında enfeksiyonların payının azaldığı ve bu azalmanın en belirgin olduğu grubun ishale bağlı ölümler olduğu tespit edilmiştir.

2.1.2.2. Etkenler

Akut ishallerin büyük bir kısmından enfeksiyöz etkenler sorumlu olmakla birlikte bunun dışında besin alerjileri ve antibiyotiğe bağlı olarak da oluşabilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde etken olarak bakteriler ve parazitler ön plandadır ve tipik olarak yaz aylarında artış kaydedilir. Gelişmiş ülkelerde ise önde gelen etkenler virüslerdir ve sonbahar ile ilkbahar arasındaki dönemde daha fazla görülür. Çocuklarda görülen bakteriyel etkenler en sık Enteropatojenik *Escherichia coli* (EPEC) olmak üzere *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, Enterohemorajik *Escherichia coli* (EHEC), *Vibrio cholerae*, *Vibrio spp*, *Yersinia spp* şeklinde sıralanabilir. *Campylobacter* türleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda dışkıdan en sık izole edilen etkenler arasındadır. Başlıca akut viral gastroenterit etkenleri ise; özellikle 2 yaş altı çocuklarda Rotavirus ve Adenovirüs'lerdir, her yaştaki bireyde sporadik veya salgınlar şeklinde Norovirus ve Sapovirüsler ve özellikle 6 yaş altı çocuklar arasında Astrovirüs'lerdir. Nörovirüsler bütün dünyada kitlesel salgınlardan sorumludur. Akut paraziter gastroenteritlerin en yaygın etkenleri de *G. intestinalis*, *Cryptosporidium spp*, *E.histolytica*, *Dientamoeba fragilis* şeklinde sıralanabilir. Persistan ishallerde ise en sık bakteriyel neden gelişmekte olan ülkelerde EPEC ve Enteroagretif *Escherichia coli* (EAEC) olmakla birlikte *Campylobacter* ve *Salmonella* daha nadirdir. Gelişmiş ülkelerde ise Norovirus ve Rotavirüsler persistan ishal etkenleridir (Navaneethan ve Giannella, 2010).

Tablo 2. 2. Akut enfeksiyöz ishal etkenleri

| 1. Viruslar | 2. Bakteriler | 3. Parazitler |
|--|--|---|
| Rotaviruslar Noroviruslar Adenoviruslar (40, 41) Astroviruslar Coronavirüsler Sapoviruslar Pestiviruslar Toroviruslar | EPEC <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella spp</i> <i>C.jejuni</i> <i>C.coli</i> EHEC O157:H7 EHEC (diğer) <i>Y.enterocolitica</i> <i>Y.pseudotuberculosis</i> <i>V.cholerae O1</i> <i>V.cholerae O139</i> <i>V.paraahaemolyticus</i> <i>C.difficile</i> | <i>G.intestinalis</i> <i>E.histolytica</i> <i>Cryptosporidium spp</i> <i>Microsporidia spp</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Dientamoeba fragilis</i> |

Kaynak: Eroğlu, 2008

2.2. Viral Gastroenteritler

Etkenler dikkate alındığında enfeksiyöz ishallerde viral etkenlerin %30-70'lere varan oranlar ile ilk sırada yer aldıkları bilinmektedir (Assis, 2005). Viral gastroenteritler üstsolunum yolu enfeksiyonlarının ardından en yaygın ikinci viral hastalıktır. Bütün yaş gruplarını etkilemekle beraber bilhassa çocukluk döneminin en önemli viral hastalıkları olarak kabul edilirler (Roman ve ark., 2003). Viral gastroenteritler oldukça bulaşıcı olup başlıca fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Sporadik ya da endemik olarak görülebilmekte olup etyolojik ajanların tespit edilemediği ishallerin önemli bir bölümünde etkendirler. Virüslerin sebep olduğu gastroenteritler gelişmemiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere neden olurken gelişmiş ülkelerde de önemli morbidite ve hastaneye yatış nedenidir. Hastalıkların büyük kısmı kendi kendini sınırlamakta olup immün yetmezliği olmayan konaklarda tam iyileşme söz konusudur. Ağır dehidradasyona neden olmaları durumunda önemli mortalite ve morbidite nedenidirler. ABD'de yıllık ortalama 3.5 milyon viral gastroenterit vakası bildirilmekte olup bunların %35'inin tedavisi hastaneye yatırılarak gerçekleştirilir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde yıllık 125 milyon olup bunların 18 milyonu şiddetli dehidratasyonla seyreder (Mondell ve ark., 1995).

İnsanlarda gastroenterite neden olan başlıca virüsler; rotavirus, norovirus, Sapovirus, enterik adenovirüsler ve astrovirüslerdir. Diğer virüsler arasında

nozokomiyal salgınlara neden olabilen ve çocuklarda dirençli ishale yol açan toroviruslar ve genellikle hayvanlarda ishale yol açan fakat iki yaşından küçük çocuklarda da tespit edilmiş olan pestiviruslar gibi daha ender gastroenterit etkenleri yer alır.

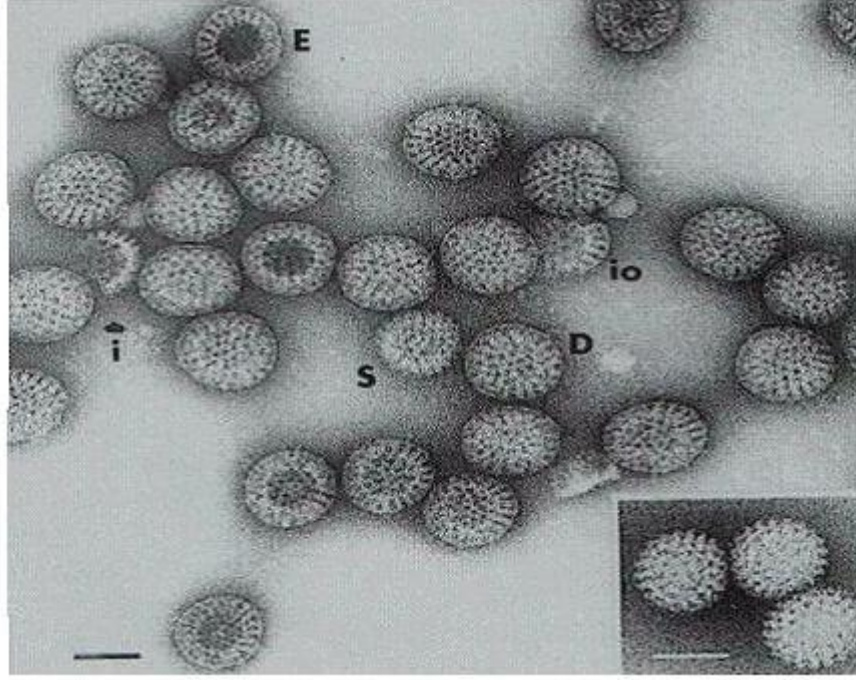
2.2.1. Rotavirus

Rotavirus tüm dünyada çocukluk çağında görülen ağır akut ishalin en sık sebebidir (Parashar ve ark., 2003; Wilhelmi ve ark., 2003). Rotavirus ishallerinin ishal sebebiyle hastaneye yatış oranlarının fazlalığı önemli bir özelliğidir. Dünya genelinde küçük çocuklarda ağır ishal sebebiyle hastaneye yatışların %40'ı rotavirus ishalleridir (Parashar ve ark., 2003). Temizlik ve sağlık koşulları iyileştikçe bakteri ve parazit kaynaklı ishal oranı azalmış, rotavirus enfeksiyonu sayısı ise etkilenmemiştir. Bu yüzden aşılama, ağır rotavirus ishallerinden korunmada ve sekellerin önlenmesinde en önemli seçenektir (Cortese ve Parashar, 2009).

Avrupada prospektif kohort çalışmalarında ishal şiddeti ve klinik özellikler ile yaş arasında korelasyon görülmemiştir ancak küçük çocuk ve bebeklerde ishalin artan şiddetinin yüksek doz rotavirüs maruziyeti ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Albano ve ark., 2007).

Rotavirüsler, ilk kez Avustralya'da 1973 yılında Bishop ve arkadaşları tarafından, bebeklerin duodenal mukoza örneklerinin, elektron mikroskopik incelenmesiyle keşfedilmiştir. Virüsün tekerleğe benzer görünümü sebebiyle (Şekil 2.1) 1978 yılında Latince tekerlek anlamına gelen "rota" adı verilmiştir (Colomba ve ark., 2006).

Şekil 2. 1. İnsan rotaviruslarının negatif boyalı bir preparatının elektron mikroskopisindeki görüntüsü



Rotavirus, fakir ve zengin tüm ülkeleri etkilemekte ve asemptomatik durumdan ağır ishale kadar geniş bir enfeksiyon yelpazesine sebep olmaktadır. Rotavirus, tüm dünyada ishale ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Çocukların çoğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virusa karşı antikor oluşturur (Velazquez ve ark., 1996). Rotavirus enfeksiyonlarının şiddeti hastanın yaşına göre değişir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirken özellikle süt çocuğu ve küçük çocuklarda daha sıktır, özellikle 6 ay-2 yaş arası çocukları etkiler (Bernstein ve Ward, 2004). Yenidoğanlarda daha az şiddette görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılamamakla beraber anneden geçen antikorlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Bernstein ve Ward, 2004, Dennehy, 2008). Doğal geçirilmiş enfeksiyon bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltır.

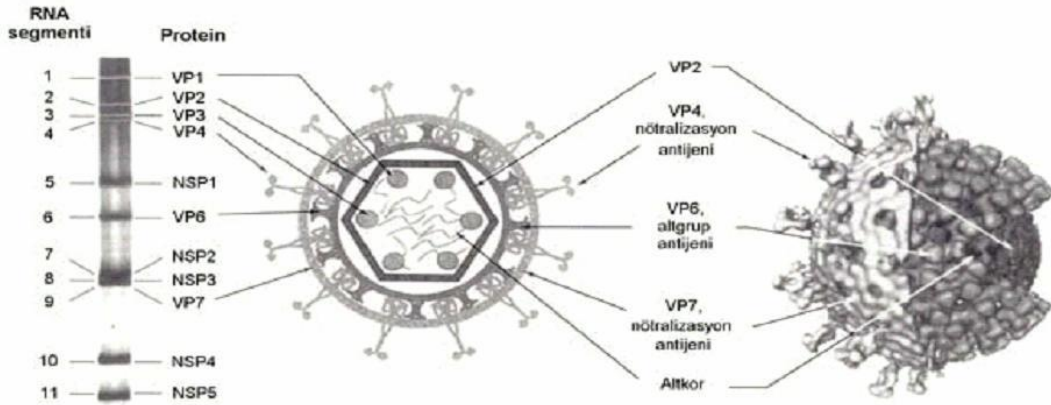
2.2.1.1. Patojen

Rotavirüsler, Respiratory Enteric Orphon (REO) kelimelerinin baş harflerinden oluşturularak isimlendirilen reoviridae ailesi içinde yer alırlar. Reovirüsler solunum ve sindirim kanalını enfekte eden bir grup RNA virüsleridir (Raming, 2004).

Genom; cinse bağılı olarak 16-27 kilobaz çiftinden oluşan, çift zincirli RNA içermektedir. Rotavirüsler 11 parçalı genom içerir. Buna karşın ortoreovirüsler ve orbivirüslerin her biri 10 parçalı, coltivorüsler 12 parçalı genoma sahiptirler. Bireysel RNA parçalarının büyüklüğü, 680 baz çiftinden (rotavirus) 3900 baz çiftine (ortoreovirus) değişmektedir. Virionun kor bölgesi, transkripsiyon ve viral RNA'ları paketlemek için gerekli enzimleri içerir (Bulut ve ark., 2003).

Rotavirus partikülü 70-80 nanometre çapında, zarfsız ve ikozahedral yapıdadır. Çift-iplikli viral RNA 11 segmentten oluşur. Kapsit yapısı dış ve iç olmak üzere iki tabakalı protein yapıdadır. Dış kapsid, yapısal proteinlerden VP7 ve VP4 tarafından oluşturulur, iç kapsid ise VP6'dan oluşmuştur. Çekirdek, bölgesinde baskın olarak VP2 bulunur (Hung ve ark., 2006). Toplam genom 16.500-21.000 nükleotid uzunluğundadır. Genomik parçalarının her biri, (VP1, (VP5 VP8) VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) yapısal VP proteinlerini ve yapısal olmayan NSP proteinlerini (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 ve NSP5) kodlar. Şekil 2.2'te görüldüğü gibi altı adet yapısal (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) ve beş adet yapısal olmayan proteini vardır (Strauss ve Strauss, 2008).

Şekil 2. 2. Rotavirus proteinlerinin antijenik özgüllüğü için tayin edilmiş gen kod bölgeleri ve rotavirus partikülünün şematik görüntüsü



Rotavirüsler, kapsit proteinlerinin antijenik yapısına göre grup, subgrup ve serotiplere ayrılmıştır. İç kapsit proteini olan VP6, virusun esas antijenik determinantı olup grup ve subgrupları belirler. Bu proteindeki farklılığa göre rotavirüsler A'dan G'ye kadar yedi gruba ve iki subgruba (I ve II) ayrılırlar. İnsanlarda hastalık oluşturan gruplar A, B ve C olup (Colomba ve ark., 2006) insanda ve hayvanda hastalık oluşturanlar D, E ve F, yalnızca hayvanlarda hastalık oluşturanlar ise G grubudur (Rahman ve ark., 2005).

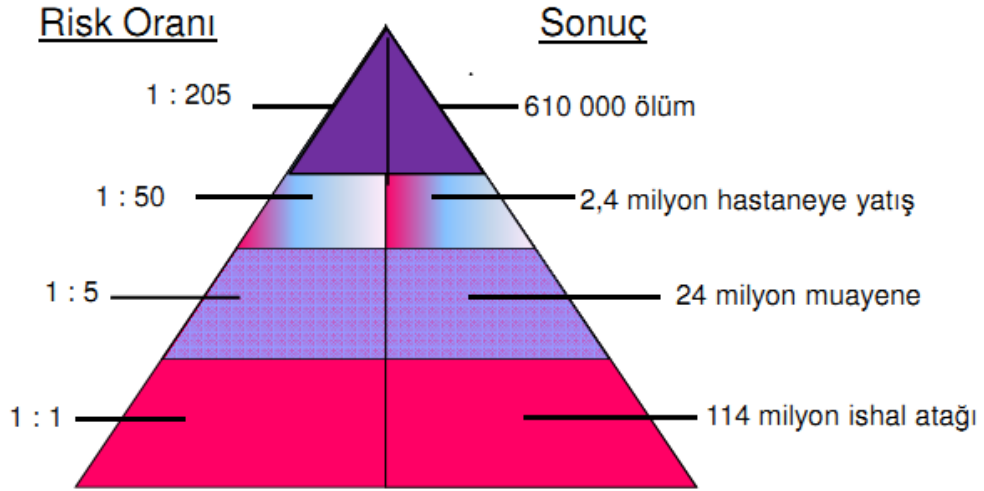
Serotipik sınıflandırma, dış kapsitteki VP4 ve VP7 proteinlerinde olan antijenik değişiklik temel alınarak yapıldığı için, VP4 ve VP7'nin yapısı önemlidir (Luz ve ark., 2005). VP7 yüzey glikoproteinidir ve G tipi spesifikliğı saptar. VP4 ise P tipi spesifikliğı saptayan proteaza duyarlılığı olan antijenik yapıdır, P serotipi olarak isim alır. Şu anda insanlarda hastalık oluşturan 15 G serotipi ve çeşitli hayvanlarda hastalık yapabilen 26 P serotipi tanımlanmıştır (Banerjee ve ark., 2006). Tüm dünyada baskın olan serotipler G1, G2, G3 ve G4 serotipleridir (Clark ve McKendrick, 2004). Bu serotipler içinde en baskın olan G1'dir. Ancak, olağandışı G serotipleri (G12, G9, G5, G8 ve G10 gibi) tarafından oluşturulan hastalıklar da bildirilmiştir (Moyo ve ark., 2007).

Rotavirüslerde Poli-Akrilamid Gel Elektroforez (PAGE) yöntemiyle genomik analiz yapılır. Elektroforeze göre yapılan bu sınıflandırma rotavirüslerde epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir (Hung ve ark., 2006). Günümüzde genetik sınıflandırma için Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yaygın olarak kullanılmaktadır (Dormitzer, 2004).

2.2.1.2. Epidemiyoloji

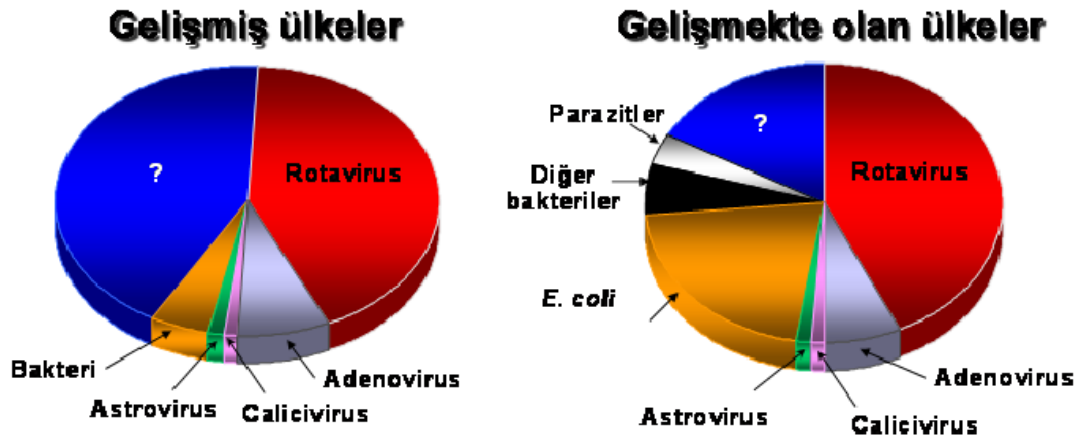
Rotavirus hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen ağır akut ishallerin en sık sebebidir (Parashar ve ark., 2003; Glass ve ark., 2006). Rotavirus, yılda yaklaşık 114 milyon ishal vakasına, 24 milyon muayeneye, 2,4 milyon hastane yatışına ve 610 bin çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (Şekil 2.3) (Glass ve ark., 2006).

Şekil 2. 3. Dünyada rotavirus hastalık yükü



Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerin süt çocukları ve daha büyük çocuklarda, ishale bağlı ağır dehidratasyon nedeniyle hastaneye yatışın en sık sebebi rotavirüsdür (Şekil 2.4) (APA, 2007).

Şekil 2. 4. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere hastaneye yatış gerektiren ağır ishallerden sorumlu patojenlerin dağılımı



ABD’de, rotavirus akut ishalin en sık sebebidir ve ağır dehidratasyona sebep olan enfeksiyonlar 3-35 aylık çocuklar arasında daha fazla görülmektedir. İlk 5 yaşta her 5 çocuktan 4’ü rotavirus enfeksiyonu geçirmektedir. İshal sebebiyle hastane yatışlarının %30-50’sini rotavirus oluşturmakta, pik mevsimde bu oran %70’lere ulaşmaktadır. İshale bağlı poliklinik muayenelerinin ise %20-25’ini rotavirus oluşturmaktadır. Ilıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında pik yapar (Cortese ve Parashar, 2009).

Rotavirüs'ün geçişi fekal-oral yolla birincil olarak kişiden kişiye doğrudan temas ve kontamine çevre aracılığı ile olur. Virüs ayrıca dışkı ile kontamine olmuş gıda ve sularla ve/veya damlacık yoluyla bulaşabilir (Glass ve ark., 2006).

2.2.1.3. Patogenez

İshalin, ince barsak epitel hücrelerinin (enterosit) harabiyetine bağlı emilim bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın fizyopatolojisini etkileyen birçok faktör vardır. Rotavirüslerin dört çeşit mekanizmayla ishale neden olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar, enterosit harabiyetine bağlı malabsorbsiyon, virüsün oluşturduğu toksine bağlı ishal, enterik sinir sistem uyarımıyla olan ishal ve villüs iskemisidir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla ishal fizyopatolojisinin hücresel düzeyde anlaşılır olması yeni mekanizmaların keşfedilmesine olanak vermiştir (Raming, 2004).

Rotavirüsler mide ve kolon mukozasını etkilemeden ince barsak villüslerindeki enterositleri enfekte eder. İnce barsaklardaki enterositlerin sitoplâzmasında çoğalır ve onların transport mekanizmasına zarar verir. Villöz epitel atrofisine yol açar, mikrovillüsler azalır ve boyları kısalır. Esas hücresel hasar, villüs iskemisine bağlıdır. Hasar gören hücreler barsak boşluğuna dökülür ve büyük miktarda virüs atılımı olur (10^{10} virüs partikülü/gram dışkı). Virüs atılımı sağlıklı hastalarda genellikle 2-12 gün sürebilir fakat beslenme durumu iyi olmayanlarda bu süre uzayabilir. Rotavirus ishalinin nedeni; villüslardaki hasarlı hücrelerin yerine absorpsiyon yeteneği olmayan, olgunlaşmamış kript hücrelerinin geçmesi sonucu sodyum ve glukoz emiliminin bozulmasıdır. Oluşan kript hücrelerinin sekretuar kapasitesine karşın, villöz epitel reabsorbsiyonu göreceli olarak azalır. Normal fonksiyonun yerine gelmesi 3-8 hafta alabilir. Ayrıca barsakta, normalde sağlam ince barsak epitel hücrelerinden sentezlenen laktaz enziminin sentezi bozulur. Virüsün yol açtığı laktaz eksikliği 10-14 gün sürebilir. barsak sinir sistemi virüs tarafından uyarılır, bu durum su ve elektrolit salınımına, özellikle kalsiyum atılımının indüklenmesine yol açar. Neticede rotavirus enfeksiyonu ince barsak epitelinin fonksiyonunu bozduğundan ishal ile sonuçlanır. Yine de Rotavirus enfeksiyonlarında ishal oluşumu ve sorumlu immünolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Beyazova ve Şahin, 2002; Karşligil ve ark., 2003; Raming, 2004).

Rotavirüslere bağılı oluşan barsak inflamasyonu, viral olmayan diğer patojenlerin yaptığı inflamasyonla kıyaslandığında, daha hafiftir (Raming, 2004). Bu durumda rotavirus ishallerinin noninflamatuvar olduğu ve genellikle kendini sınırladığı söylenebilir.

2.2.1.4. Klinik

Rotavirus, tüm dünyada ishal ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir ve çocukların büyük bir çoğunluğu hayatlarının ilk 2-3 yılında bu virüse karşı antikor oluşturur (Velázquez ve ark., 1996).

İnsan rotavirus enfeksiyonlarının klinik bulguları barsak üzerindeki virus etkisine bağılıdır. Bununla birlikte vakaların yaşına, altta yatan hastalığa ve toplum şartlarına göre değişiklikler gözlenebilir. Ateř, ishal ve kusma en sık semptomlardır, tek başlarına veya kombinasyonlar şeklinde olabilir (Stat ve ark., 2002). Semptomların şiddeti değişkendir; hafif, sulu ishal şeklinde olabileceği gibi kusma ve ateşin eşlik ettiği ağır ishal şeklinde de olabilir (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Rotavirus enfeksiyonlarının şiddeti yařa göre değişir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilmekle özellikle süt çocuğu ve küçük çocuklarda daha sıktır, özellikle 6 ay-2 yař arası çocukları etkiler (Dennehy, 2008). Sıklıkla altı aylıktan sonra gelişen enfeksiyon en ağır olanıdır (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Yenidođanlarda daha az şiddette görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılamamakla beraber anneden gečen antikorlarla ilişkili olduğu düşünölmektedir (Bernstein ve Ward, 2004; Dennehy, 2008). Genellikle rotavirus ishali diğer ishal etkenlerinden daha şiddetli seyrederek ve daha sıklıkla dehidratasyon, hastaneye yatış ve tedavi edilmediğinde řok, elektrolit dengesizliği ve ölümlle sonuçlanır. Gastrointestinal semptomlar tipik olarak 3-7 günde sonlanır (Centers for Disease Control and Prevention, 2006).

Aile içi yayılım da sıktır. Enfekte süt çocuğu ile temas eden erişkinlerin %30-50'si enfekte olabilir, ancak bu erişkinlerin çoğu asemptomatiktir (Galil ve ark., 1986).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ölkelerde rotavirus ishalleri farklı klinik görönlömlere sahiptir. Benzer oranda görülmesine rağmen fakir ölkelerde mortalite daha yüksektir. Gelişmiş ölkelerde vakaların %65'i 9-15 ay arası iken, gelişmekte olan

lkelerde vakaların %80'i 6-9 aylık çocuklardır. Serotip açısından değerlendirildiğinde ise, gelişmekte olan lkelerde daha patojen serotiplerin hâkim olduğu göze çarpmaktadır. Gelişmekte olan lkelerde koenfeksiyon ve komorbidite daha sıktır. Bunun sebebi malnütrisyon, tedavi açısından hastaların daha az değerlendirilmesi, diğer barsak patojenleri veya barsak mikrobiyota ile olan sinerji ve oral rehidratasyon tedavisinin yeterince uygulanamamasıdır (Raming, 2004).

nkbasyon periyodu ortalama iki (1-3) gündür. Virüsün bulaşmasında yüzeyler de önemlidir; özellikle plastik ve metal gibi yüzeylerde farklı ısı (4-20°C) ve nemde (%50-90) 60 güne kadar canlılığını sürdürebilir. Oral yolla alınan virüs mide asidi tarafından inaktive edilir. Mide asidinden kurtulan sadece 1-10 virüsün barsak enfeksiyonu oluşturabileceği tahmin edilmektedir (Ustaçelebi, 2004).

lk altı ayda anne sütü ile beslenme ishallerin insidansını azaltmaktadır. Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT) verilerine göre Avrupa'da toplum kökenli rotavirus ishaline bağlı yatış yıllık 72.000-77.000 olarak tahmin edilmiştir. Yıllık hastaneye yatış insidans hızı 0,3-11,9/1000 (median 3/1000) ocuk olarak hesaplanmıştır. Rotavirus ishallerinin %70'i ilk bir yaşta gözlenmiştir (PROTECT, 2006).

2.2.1.5. Tanı

Rotavirus sadece klinik özelliklerle tanımlanamaz, ancak kusma ve sulu ishalin eşlik ettiği hafif ateşli hastalık rotavirus enfeksiyonunu düşündürür (Bernstein ve Ward, 2004). Dışkı mikroskopisi genellikle normal bulunmakta, bazı vakalarda her alanda 1-2 lökosit, bazen de az sayıda eritrosit hücresi tespit edilmektedir. Ateş, dışkıda şekeri indirgeyen madde pozitifliği ve serum bikarbonat seviyesinde düşüklük rotavirus enfeksiyonlarında daha sık görülürken; kanlı dışkı diğer patojenleri düşündürür (PROTECT, 2006).

Rotavirus birçok teknik ile tespit edilebilmektedir; ticari antijenik ölçümler, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), elektron mikroskopi, immün elektron mikroskopi, viral genomik RNA için poliakrilamid jel elektroferezi (PAGE) ve viral kültür (Centers for Disease Control and Prevention, 2006; 2007). Pratikte de tanı

doğrulaması için en sık kullanılan testler dışkı veya rektal sürüntü örneklerinden viral antijen tayini yapan enzim immünassay (EIA) ve lateks aglütinasyon (LA) testleridir (Centers for Disease Control and Prevention, 2007; Bass ve ark., 2007). Bu testler uygulaması kolay, çabuk sonuçlanan, oldukça duyarlı (%70-98) ve özgül (%71-100) olan testlerdir (Centers for Disease Control and Prevention, 2006; Bass ve ark., 2007). Bu testlerle A grubu rotavirüslerin VP2 ve VP6 proteinlerinin tayini yapılmaktadır. P ve G serotiplerinin ayrıntılı belirlendiği RT-PCR tekniği epidemiyolojik çalışmalarda ana tanı tetkikidir (Pang ve ark., 1999).

2.2.1.6. Tedavi

Rotavirüs'ün tedavisi destekleyicidir, sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konulmasını içerir (Bernstein ve Ward, 2004). Oral rehidratasyon sıvıları (ORS) hafif ve orta derecede dehidrate çocukların tedavisinde genellikle yeterlidir. Damar içi sıvılar ağır ishali, durdurulamayan kusmaları, şuur değişiklikleri olan veya oral alamayan çocuklarda tercih edilmelidir. Gıda desteği de önemlidir, morbidite ve mortalite üzerine etkilidir. ORS düşük kalori içerdiği için beslenmenin erken zamanda başlaması önemlidir. Rotavirus enfeksiyonları için önerilen herhangi bir antiviral ajan yoktur (Pang ve ark., 1999). Son yıllarda probiyotikler ilgili çalışmalar hız kazanmıştır ve probiyotikler gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi amacı ile insan normal ekolojisinin tekrar oluşturulması için her geçen gün daha fazla kabul görmektedir. Probiyotikler intestinal florayı dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerini içeren preparatlar olarak tanımlanabilir. Akut Rotavirus enteritlerinde *Lactobacillus rhamnous GG* ishal süresini azaltmada daha etkilidir (Yılmaz, 2004).

Rotavirus Aşılı

Rotavirus aşılı çalışmalarının amacı doğal enfeksiyonla oluşturulan koruyuculuğun artırılmasıdır. Günümüzde iki aşılı Türkiye'de ve birçok ülkede lisans almıştır: RotaTeq ve Rotarix. RotaTeq 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış, beş insan/hayvan reassortant virus içeren canlı aşılıdır, virüslerin barsakta çoğalması zayıftır. İki, dört ve altıncı aylarda uygulanır. Rotarix ise tek tip insan suşu içerir, barsakta iyi çoğalır, ikinci ve dördüncü aylarda olmak üzere iki doz uygulanır (Glass ve ark., 2006; Dennehy, 2008). Üç doz uygulanan RotaTeq ile herhangi şiddetteki bir rotavirus

ishallerinde %74 azalma sağlarken, ağır ishallerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur. Ayrıca acil başvuruda %94, muayenelerde %86 ve hastaneye yatış oranlarında %96 azalma sağlamıştır (Dennehy, 2008). Benzer şekilde Rotarix, mevsiminde herhangi şiddetteki bir rotavirus ishallerinde %79 azalma sağlarken, ağır ishalleri %96 oranında önlenmiştir, etkinlik iki rotavirus mevsimi devam etmiştir. Rotarix rotavirus ishali sebebiyle hastaneye yatışları %100 azaltmış, muayene başvurularını ilk rotavirus mevsiminde %92 oranında, hastaneye yatışları iki rotavirus mevsimi boyunca %96 oranında azaltmıştır (Ruiz-Palacios ve ark., 2006).

2.2.2. Adenovirus

Adenovirüsler, 90 nanometre boyutunda, karmaşık, tek zincirli, zarfsız Deoksiribonükleik asit (DNA) genomu içeren viruslardır. En az 51 farklı serotipi vardır. Akut gastroenterite neden olan subgrup F (serotip 40 ve 41, daha az sıklıkla da enterovirüs 31) tipi adenovirüslerdir (Gülen ve Hacımustafaoğlu, 2013).

2.2.2.1. Patojen

Adenovirüsler ilk defa 1953 yılında adenoid dokudan izole edildiği için, ismini, Yunanca “bez” anlamına gelen “aden” kelimesinden almıştır (Öktem, 2009). İshal nedeni olabilen enterik adenovirüsler ise, 1975 yılında akut ishalleri çocukların dışkılarında saptanmıştır (Wilhelmi ve ark., 2003).

İnsan adenovirüsleri, *Adenoviridae* ailesine aittir. Bu ailede *Mastadenovirus* ve *Aviadenovirus* olmak üzere iki cins mevcuttur. Zarfsız DNA virüsleridir, 70 nm çapında ve ikozahedral simetridir (Öktem, 2009).

Adenovirüslerin 51 serotipi vardır. Enterik serotip, subgenus F'ye ait olan adenovirus serotip 40 ve 41'in sebep olduğu ishallerle çok yakın ilişkilidir (Wilhelmi ve ark., 2003; Öktem, 2009; Verma ve ark., 2009). Nadir olarak serotip 12, 18, 31 ve subgenus A'nın ve serotip 1, 2, 5 ve 6 subgenus C'nin akut ishal etyolojisinde rol aldığı belirtilmiştir (Wilhelmi ve ark., 2003). Özellikle adenovirus serotip 31'in akut gastroenteritlerde önemli bir yerinin olduğu moleküler çalışmalarla gösterilmiştir (Verma ve ark., 2009).

2.2.2.2. Epidemiyoloji

Adenovirüsler, insandan insana genellikle solunum yoluyla veya fekal-oral yolla bulaşır. Herhangi bir hayvan rezervuarı tanımlanmamıştır. Günümüze kadar yiyecek ve su bulaşmada aracı olarak bildirilmemiştir. Sınıflar, kreşler veya kışlalardaki gibi insanların yakın ilişkide olduğu yerlerde yayılım kolaylaşır. Adenovirüsler farinksten ve özellikle de gaitadan aralıklı olarak ve uzun süre yayılmaya devam edebilirler. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve bu durum virüsün toplum da yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Altındış, 2016; Murray ve ark., 2010).

Enterik adenovirüsler (subgenus F; serotip 40-41) hastaneye yatış gerektiren gastroenteritlerin %5-15'ini oluştururlar (Wilhelmi ve ark., 2003). Ayrıca asemptomatik kontrollerde %1-2 oranında saptanırlar (Murray ve ark., 2010). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kayıt altına alınmış adenovirus enfeksiyonlarının %61'i 5 yaşından küçük çocukları kapsamaktadır (Cooper ve ark., 2000). Hastanelerde salgınlar bildirilmiştir (Altındış, 2016). En çok 0-2 yaş grubu çocuklarda akut ve özellikle uzamış ishal nedeni olarak rotavirüsten sonra ikinci sırada yer alır. Fakat daha büyük çocuklar ve erişkinler de enfekte olabilmektedirler (Altındış, 2016). Bazı kaynaklarda nörovirüslerin, adenovirüslerin önüne geçtiği bildirilmektedir. Adenovirus enfeksiyonu yılın tüm aylarında görülebilmekte ve mevsimsel patern izlememektedir (Tekin, 2010).

2.2.2.3. Patogenez

Rotavirüse benzer yolla ishal oluşturur. Adenovirüs serotip 40 ve 41 tarafından entrositlerde oluşturulan lezyonlar villüslerin atrofisine ve kriptlerde kompanse hiperplaziye yol açar. Sonrasında malapsorbsiyon ve sıvı kaybı olur (Wilhelmi ve ark., 2003; Ustaçelebi, 2004; Öktem, 2009). Hastalığın inkübasyon süresi 8-10 gündür. Hastalarda sekretuar tipte ishal gözlenir. Hastalarda bulantı (%78), ateş (%44), karın ağrısı (%25) görülebilir. Dışkıda mukus %19 oranında bulunabilir. Hastalık genellikle hafif seyirlidir (Topçu ve ark., 2008).

2.2.2.4. Klinik

Adenovirüsler, göz, solunum, üriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olurlar. Göz enfeksiyonu olarak genellikle konjonktivit yaparlar (Öktem, 2009; Bányai ve ark., 2009). Adenovirüslerin oluşturduğu ishallerde de, diğer viral ishaller gibi klinik tablo oluşmakta, ateş çok yükselmezken hafif bir dehidratasyon görülmektedir. İshalin şiddeti hafiftir ve hastalık kendini sınırlayıcı özelliktedir. Normalde semptomlar 12 ile 14 gün kadar sürmekle beraber immünsüpre hastalarda bu süre daha da uzayabilmektedir. Laktoz intoleransı, dehidratasyon ve metabolik asidoz adenovirüslerin komplikasyonlarıdır (Altındış ve ark., 2008).

2.2.2.5. Tanı

Adenovirus serotiplerinin tanınması ve saptanması için, elektron mikroskopi, ELISA, nötralizasyon testleri veya virus izolasyonu için hücre kültürleri kullanılmıştır. Bu metotlar nispeten uygulaması güç, emek isteyen, zahmetli, zaman alıcı ve duyarlılığı düşüktür. Bu dezavantajlar bu yöntemlerin kullanımını sınırlar. Adenovirüsün tipi ve moleküler karakterizasyonu için Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) kullanılabilir. RT-PCR ile viral genomun amplifikasyonu, moleküler tanı için güçlü bir alternatiftir. Sekans analizi ile adenovirus serotipleri saptanabilir. Virüsün üretilip izolasyonu, hücre kültürü teknikleri gerektirir. Adenovirus serotiplerinin tanı ve izolasyonunda kullanılan tüm yöntemlerde, örnekteki virus titresi yeterli miktarda olmalıdır, aksi takdirde tanı ve izolasyon için başarısız olunacaktır (Shimizu ve ark., 2007; Verma ve ark., 2009).

2.2.2.6. Tedavi

Adenovirüslere bağlı ishaller genellikle kendini sınırladığından tedavi gerekmez. Dehidratasyon genellikle görülmez varsa bile oral rehidratasyonla tedavi edilir. Antiviral tedavi uygulanmaz (Shimizu ve ark., 2007; Öktem, 2009). Hastalığın spesifik tedavisi yoktur. Tedavide amaç, sıvı kayıplarını yerine koymaktır. Kemik iliği transplantasyonu geçirmiş hastalarda ribavirinle iyi sonuçlar alınmıştır (Topçu ve ark., 2008).

2.2.3. Astrovirus

2.2.3.1. Patojen

İlk defa İskoçya'da, 1975 yılında, bir ishal salgını sırasında, kusma ve ishali olan yenidoğanların dışkısında, elektron mikroskop ile gösterilip tanımlanmıştır (Wilhelmi ve ark., 2003; Dormitzer, 2004). Astrovirüsler elektron mikroskopunda 28-30 nm boyutunda beş ya da altı köşeli yıldız şeklinde görülen viruslardır. İsmi latince astron (yıldız) kelimesinden gelmektedir. Genellikle düzgün 20 kenarlı, ikozahedral yapıdadır. Çeşitli morfolojilerde, 41 nm boyutlarına ulaşabilir. Eğer virus yüksek pH'ya maruz bırakılırsa tipik morfolojik görünümü olan yıldız şeklini alır (Treanor ve Dolin, 2004). Virüsün beş farklı serotipi vardır. İnsanlarda en sık serotip 1 ile hastalık oluştururlar.

2.2.3.2. Epidemiyoloji

Etken daha çok yaşlılarda ve dört yaş altı çocuklarda enfeksiyon meydana getirir (Tıraş 2009). Dünyada yaygın olarak bulunan bir virus grubudur. Özellikle ilkbahar-kış aylarında enfeksiyonun görülme sıklığı artmaktadır (Özkan 2005). Hastada şekillenen sulu ishal, hafif ateş, kusma, halsizlik ve karın ağrısı gibi semptomlarla seyredebilir. Genellikle 2-3 gün içerisinde semptomlar düzeler. Ancak yenidoğanlarda Astrovirus kaynaklı enfeksiyonlar ağır seyir izleyebilir (Tümgör 2010). Teşhiste elektron mikroskopik görüntü ile birlikte serolojik yöntemler uygulanır. Hastanın tedavisi ORS ile gerçekleştirilir (Tıraş 2009).

2.2.3.3. Patogenez

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, viral replikasyonun barsak dokusunda olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, barsak villüslerinde atrofi ve lamina propria inflamasyonun ozmotik ishali başlattığı belirtilmiştir. Rotavirus patogenezine benzer mekanizmayla ishal oluşturduğu düşünülmektedir (Wilhelmi ve ark., 2003; Dormitzer, 2004).

2.2.3.4. Klinik

Sporadik ve epidemik viral gastroenteritler kusma ve ateş ile seyretmektedir (Blacklow, 2004). Gastroenteritleri diğer viral ishallerine göre daha hafif seyretmektedir. Hastalığın inkübasyon süresi 3-4 gündür. Astrovirus ishallerinde de semptomlar spesifik olmayıp, baş ağrısı, bulantı, kusma, hafif ateş ve hafif sulu ishaldir. Astrovirus ishallerinde görülen dehidratasyon, rotavirus ishallerindeki kadar şiddetli değildir (Uzun ve Önal, 2001; Treanor ve Dolin, 2004). Hastaneye yatırılması gereken astrovirus vakalarının oranı %16,66 olarak bildirilmiştir (Giordano ve ark., 2004).

Astrovirus ishalleri daha çok kışın ve ilkbahar aylarında gözlenir. Bulaş en sık fekal oral yolla olmak üzere, havlu, yemek kapları, gıda ve sulardan da olabilir. Kliniğinde üç beş günlük inkübasyon döneminin ardından ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı ve kusma meydana gelir. Bu dönemde dışkıda virus bulunabilir. Hastalarda bu semptomlardan sonra sulu ishal başlar ve yaklaşık iki üç gün sürer (Uzun ve Önal, 2001). Hastalığın seyri hafiftir, genellikle dehidratasyon gözlenmez (Topçu ve ark., 2008).

Astrovirüsler 60°C'de 10 dakikada inaktive olur. Kontamine yüzeylerin dezenfeksiyonu önemlidir. Tüm viral ishal etkenlerinde olduğu gibi, astroviruslarda da fekal-oral bulaş söz konusu olduğundan korunmada en etkili önlem, ellerin sık yıkanmasıdır. Astrovirüslerin bulaşı kontamine su ve yiyeceklerle de olmaktadır. Bu virüse karşı aşı çalışmaları sürdürülmektedir (Ustaçelebi, 2004).

2.2.3.5. Tanı

Astrovirüslerin tanısı için; hücre kültürleri, immün elektron mikroskop, immünfloresan yöntemler ve ELISA teknikleri kullanılmaktadır. Grup antijen saptanması epidemiyolojik çalışmalar için kullanılmaktadır. Nükleik asit hibridizasyon ve PZR çalışmaları yapılabilmektedir, bunlar antijen saptama tekniklerinden daha duyarlıdır (Treanor ve Dolin, 2004; Colomba ve ark., 2006).

2.2.3.6. Tedavi

Hastalık genellikle kendini sınırlamakla beraber, gerekli hallerde sıvı elektrolit dengesini sağlayıp destekleyici tedavi uygulamak gerekir. Genellikle oral rehidratasyon tedavisi yeterlidir (Treanor ve Dolin, 2004; Ustaçelebi, 2004).

2.2.4. Norovirus

2.2.4.1. Patojen

Norovirus (NoV) 1972’de Kapikian ve arkadaşları tarafından tanımlanan Caliciviridae familyasından olan (Norovirus, Sapovirus, Lagovirus, Vesivirus ve Nebovirus) bir RNA virustur. Beş genetik grubu (Genogrup I, II, III, IV ve V) ve 29 alt genetik grubu bulunur. Belirleyici özellikleri 2-3 gün içinde oluşan karın ağrısı, kusma, kas ağrısı ve kan içermeyen ishaldir. Ateş %37-45 hastada bildirilmiştir ve 1-2 gün sürmektedir. İyileşme genelde 2-6 gün içinde olur. Virus dışkıda 3 hafta süreyle saptanabilmektedir. Virüs 10 ppm klor, dondurma ve 60°C ısıya kadar dayanıklılık göstermektedir. Kontamine sulardan eliminasyonu zordur. Virus buzda ve buharda pişirilmiş ürünlerde canlı kalabilir (Patel ve ark., 2008).

Enfeksiyonların gelişiminde primer olarak kontamine su ve gıda; sekonder olarak da insandan-insana doğrudan temas, kontamine yüzeyler, kusmuk aerosolü içeren havanın solunması, cansız nesnelere (mobilya, masa, sandalye, halı ve kapı gibi yüzeyler ile her türlü cansız objeler) ve gıda ile uğraşan kişilerin elleri rol oynamaktadır (Kireççi ve Özer, 2011).

2.2.4.2. Patogenez ve İmmünite

Nörovirüsler insan vücuduna ağız yolu ile girerler. Mide pH’sından etkilenmeden ince barsaklara geçerler. Virüsün replikasyonu ince barsak mukoza epitelinde olmaktadır. Viral üreme sonucunda ince barsak enterositlerinde hasar gelişerek villüslerde düzleşmeler görülmekte ve 24 saat süren inkübasyon sonrasında klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır (Patel ve ark., 2009).

İnsanda enfeksiyon sonrası koruyuculuğu kısa süren (2–6 ay) bir bağışıklık geliştirmekte ancak, kısmi bir bağışıklık devam etmektedir. Norovirus enfeksiyonlarında uzun süreli ve tam bir bağışıklık oluşmadığından, hastalığı geçiren bireyler 2–3 yıl içerisinde etkenle karşılaştıklarında yeniden enfekte olabilmektedirler (Donaldson ve ark., 2008).

2.2.4.3. Klinik

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

Yukarıdaki klinik bulgulara ilaveten baş ağrısı ve titreme, hastaların %25-50'sinde kas ağrısı ve %45'inde ise 24 saat süren ateş (38–39°C) görülebilmektedir (Rockx ve ark., 2002).

2.2.4.4. Tedavi

Norovirus enfeksiyonu için özel bir antiviral tedavi yöntemi veya koruyucu bulunmamakta olup tedavide temel ilke izotonik sıvıların replasmanı ile dehidratasyonun engellenmesidir. Aynı zamanda kas ağrısı, baş ağrısı ve kusma gibi semptomlara yönelik analjezik ve antiemetikler ile semptomatik ilaç tedavisi uygulanır. Hastalık semptomları çoğunlukla 24-72 saat sürmekte olup tam iyileşme söz konusudur (Wilhelmi ve ark., 2003).

2.2.5. Sapovirus

Sapovirus Caliciviridae ailesine ait bir RNA virüsüdür. Sapovirus ilk kez Ekim 1977'de Japonya'nın Sapporo kentinde, akut gastroenterit salgını sonrasında keşfedilmiştir. Sapovirus suşları beş genogruba ayrılabilir. Küçük çocuklar sporadik gastroenterit ile ilişkilidir (Dey ve ark., 2007).

Sapovirüsler özellikle Japonya'da süpermarketlerde ve balık piyasalarında satılan istiridyelerden izole edilmiş ve bu besinlerin tüketilmesi ile bulaş ve ishal görülmüştür (Hansman ve ark., 2007). Ayrıca küçük bebeklerde rota benzeri hastalık tablosu oluşturur (Kliegman ve ark., 2007). Sapovirus enfeksiyonları kendini sınırlar ve spesifik tedavi gerekmez.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamıza Çocuk klinikleri, Çocuk Acil Servisi ve Çocuk Polikliniklerinden gastroenterit şüphesi ile Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na rutin olarak gönderilmiş 0-18 yaş aralığında 94 hastaya ait gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Besin allerjisi ve intoleransı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Yöntem

Toplanan gaita örnekleri çalışmanın yapıldığı döneme kadar Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda mevcut olan -20°C saklama dolabında saklanmıştır. Gaita örneklerinden DNA izolasyonu ve PZR işlemi hazır bir ticari kit kullanılarak üretici firma önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Gaita örnekleri Multipleks PZR yöntemiyle firma önerilerine göre çalışıldı. Nörovirüsler (G1ve G2), Rotavirüsler, Sapovirüs, Adenovirüsler ve Astrovirüslerin varlığı araştırıldı.

3.2.1. Etkenlerin PZR ile tespiti

Dışkı örneklerinden Astrovirus, Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Sapovirus etkenlerinin tespiti için Khamrin ve arkadaşlarının kullandığı Multiplex PZR yöntemi , laboratuvar şartlarına veya kullanılan malzemeye göre değişen modifikasyonlarla kullanılmıştır.

Dışkı Örneklerinin Nükleik Asit İzolasyonu İçin Hazırlanması

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

Şekil 3.1. Dışkı örneklerinden total nükleik asit (RNA & DNA) izolasyonu



Dışkı Örneklerinden Total Nükleik Asit (RNA & DNA) İzolasyonu

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

PZR ile Etkenlerin Tespiti

Etkenlerin spesifik gen bölgelerini çoğaltabilmek için kullanılacak primer karışımı, her bir primerin final konsantrasyonu 0,2 μ M olacak şekilde tek tüp içerisinde hazırlanmıştır.

Tablo 3. 1. PZR stok, primer ve TE tamponu

| Primer Stok | 50 μ M (50 pmol/ μ l) | 100 μ M (50 pmol/ μ l) |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Her bir primerden 10 μ l | 200 μ l | 100 μ l |
| TE tamponu | 300 μ l | 400 μ l |
| Toplam hacim | 500 μ l | 500 μ l |

Şekil 3.2. PZR öncesi hazırlık aşaması



Multipleks PZR Aşaması

Komplementer DNA sentezinden sonra multipleks reaksiyonu için hazır Multiplex PZR kiti kullanıldı (Qiagen, Hilden, Germany). Reaksiyon karışımları kitin önerdiği şekilde hazırlanarak her bir reaksiyona 2,5 µl hedef DNA eklendi. Isı döngüleri Tablo 3.2'deki gibi uygulandı.

Tablo 3. 2. Multipleks PZR ısı döngüleri

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

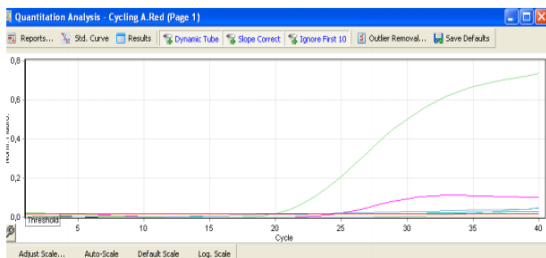
3.3. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 Paket Programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma (\pm) ve yüzde dağılımlar verilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Cross-Tabs (Çapraz Tablo) analizi kullanılmış olup elde edilen veriler %95 güven aralığında ve ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

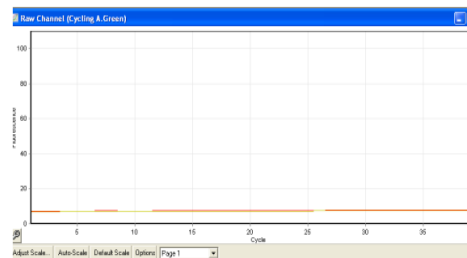
Şekil.3.3. Sonuçların değerlendirilmesi

| Sample and control programming for FastFinder™ | | | Detector programming | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Prefix (sample type nametag) | Suffix (mix definition nametag) | Final programming | Master mix | Pathogen | Dye | Detection wave length (nm)* |
| PC NC Sample name | -GA1 | PC-GA1 NC-GA1 ...-GA1 | Noro | NoV GII IC (BMV) NoV GI | green yellow red | 520 550 670 |
| PC NC Sample name | -GA2 | PC-GA2 NC-GA2 ...-GA2 | ARA | HAdV RoV HAdV | green yellow red | 520 550 670 |
| PC NC Sample name | -GA3 | PC-GA3 NC-GA3 ...-GA3 | Sapo | SaV | green | 520 |

Şekil.3.4 PZR de pozitif hasta sonucu



Şekil.3.5. Pzr de negatif hasta sonucu



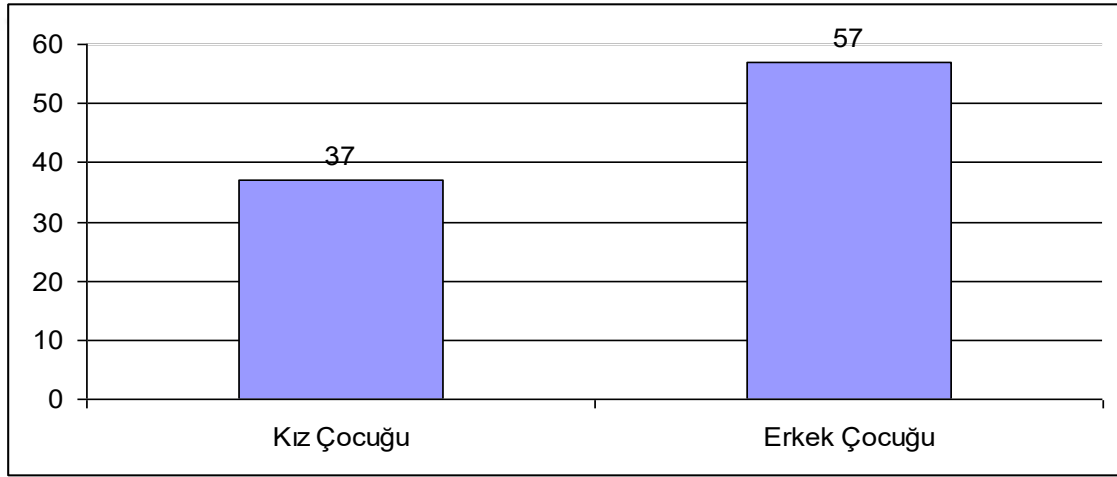
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 94 hastadan 57'si (%60.6) erkek çocuk iken 37'si (%39.4) ise kız çocuğu idi. (Tablo 4.1; Şekil 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

| | | n | Yüzde (%) |
|----------|--------------|----|-----------|
| Cinsiyet | Kız çocuğu | 37 | 39,4 |
| | Erkek çocuğu | 57 | 60,6 |
| | Toplam | 94 | 100,0 |

Şekil 4. 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı 0-192 ay arasında değişmekte olup yaş ortalaması 43.78 ± 41.59 ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hastaların yaş ortalaması

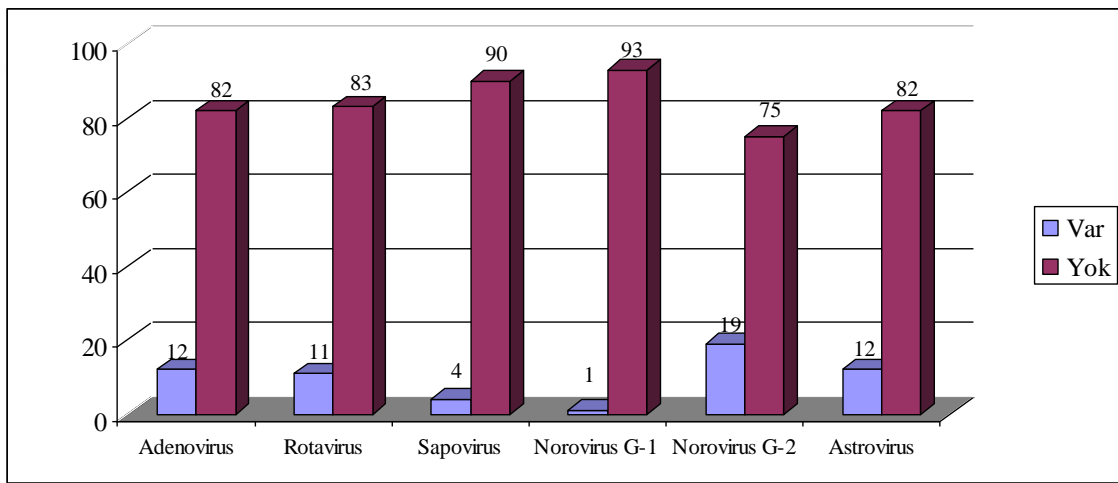
| | N | Minimum | Maksimum | Ort.±ss |
|----------|----|---------|----------|-------------|
| Yaş (ay) | 94 | .00 | 192.00 | 43.78±41.59 |

Çalışmaya dahil edilen çocukların 12'sinde (%12.8) Adenovirus, 11'inde (%11.7) Rotavirus, 4'ünde (%4.3) Sapovirus, 1'inde (%1.1) Norovirus G-1, 19'unda (%20.4) Norovirus G-2 ve 12'sinde de (%12.8) Astrovirus saptanmıştır (Tablo 4.3; Şekil 4.2)

Tablo 4. 3. Etkenlerin saptanma durumuna göre dağılımı

| Etkenler | Var | | Yok | |
|---------------|-----|-----------|-----|-----------|
| | n | Yüzde (%) | n | Yüzde (%) |
| Adenovirus | 12 | 12.8 | 82 | 87.2 |
| Rotavirus | 11 | 11.7 | 83 | 88.3 |
| Sapovirus | 4 | 4.3 | 90 | 95.7 |
| Norovirus G-1 | 1 | 1.1 | 93 | 98.9 |
| Norovirus G-2 | 19 | 20.4 | 75 | 79.6 |
| Astrovirus | 12 | 12.8 | 82 | 87.2 |

Şekil 4. 2. Etkenlerin saptanma durumuna göre dağılımı

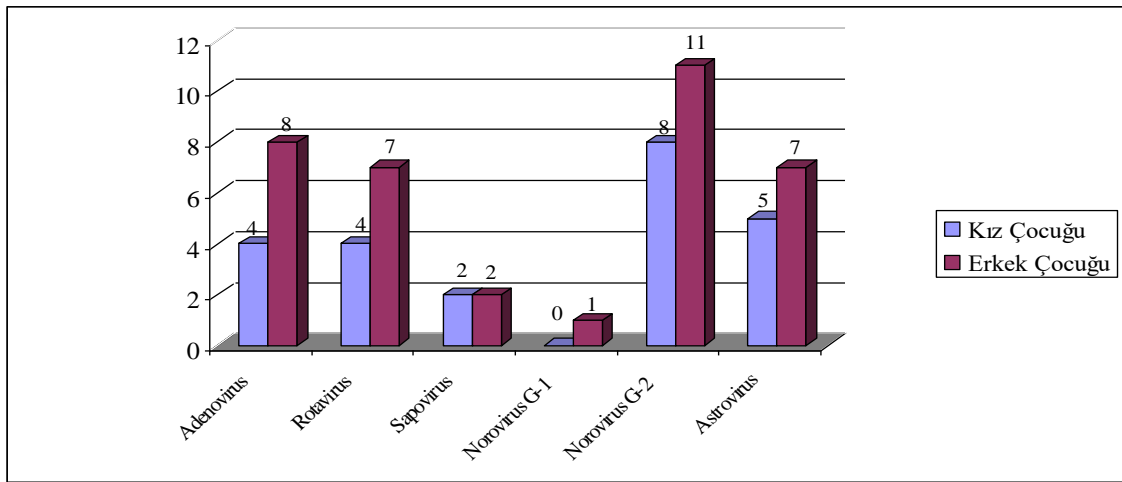


Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetine göre etkenlerin durumu incelendiğinde kız çocuklarının %10.8'inde, erkek çocuklarının %14'ünde Adenovirus, kız çocukların %10.8'inde, erkek çocukların %12.3'ünde Rotavirus, kız çocukların %5.4'ünde, erkek çocukların %3.5'inde Sapovirus, kız çocukların hiçbirinde (%0.0), erkek çocukların 1'inde (%1.8) Norovirus G-1, kız çocukların 8'inde (%21.6), erkek çocukların 11'inde (%19.6) Norovirus G-2 serotipi ve kız çocukların 5'inde (%13.5), erkek çocukların 7'sinde (%12.3) Astrovirus saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde cinsiyete göre etkenlerin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.4; Şekil 4.3).

Tablo 4. 4. Viral etkenlerin hastaların cinsiyetine göre karşılaştırılması

| Etkenler | Kız çocukları | | Erkek çocukları | | χ^2 | p |
|---------------|---------------|------|-----------------|------|----------|------|
| | n | % | n | % | | |
| Adenovirus | 4 | 10.8 | 8 | 14.0 | .209 | .647 |
| Rotavirus | 4 | 10.8 | 7 | 12.3 | .047 | .829 |
| Sapovirus | 2 | 5.4 | 2 | 3.5 | .198 | .656 |
| Norovirus G-1 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | .656 | .418 |
| Norovirus G-2 | 8 | 21.6 | 11 | 19.6 | .054 | .817 |
| Astrovirus | 5 | 13.5 | 7 | 12.3 | .031 | .861 |

Şekil 4. 3. Viral etkenlerin cinsiyete göre dağılımı

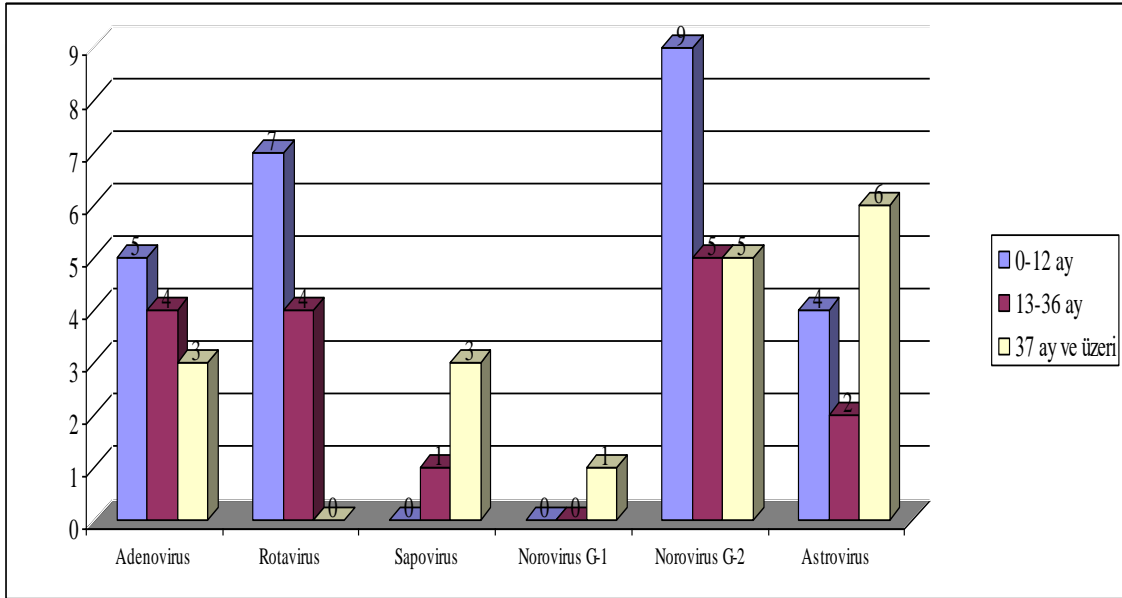


Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların yaşına göre viral etkenlerin incelendiğinde 0-12 aylık çocukların 5'inde (%15.2), 13-36 aylık çocukların 4'ünde (%17.4), 37 ay ve üzerindeki çocukların 3'ünde (%7.9) Adenovirus, 0-12 aylık çocukların 7'sinde (%21.2), 13-36 aylık çocukların 4'ünde (%17.4) Rotavirus, 13-36 aylık çocukların 1'inde (%4.3), 37 ay ve üzerindeki çocukların 3'ünde (%7.9) Sapovirus, 37 ay ve üzerindeki çocukların 1'inde (%2.6) Norovirus G-1, 0-12 aylık çocukların 9'unda (%28.1), 13-36 aylık çocukların 5'inde (%21.7), 37 ay ve üzerindeki çocukların 5'inde (%13.2) Norovirus G-2, 0-12 aylık çocukların 4'ünde (%12.1), 13-36 aylık çocukların 2'sinde (%8.7), 37 ay ve üzerindeki çocukların 6'sında (%15.8) Astrovirus tespit edilmiş olup Rotavirus açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.5; Şekil 4.4).

Tablo 4. 5. Viral etkenlerin hastaların yaşına göre karşılaştırılması

| Etkenler | 0-12 ay | | 13-36 ay | | 37 ay ve üzeri | | χ^2 | p |
|---------------|---------|------|----------|------|----------------|------|----------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Adenovirus | 5 | 15.2 | 4 | 17.4 | 3 | 7.9 | 1.420 | .492 |
| Rotavirus | 7 | 21.2 | 4 | 17.4 | 0 | 0.0 | 8.465 | .013* |
| Sapovirus | 0 | 0.0 | 1 | 4.3 | 3 | 7.9 | 2.703 | .259 |
| Norovirus G-1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 2.6 | 1.490 | .475 |
| Norovirus G-2 | 9 | 28.1 | 5 | 21.7 | 5 | 13.2 | 2.426 | .297 |
| Astrovirus | 4 | 12.1 | 2 | 8.7 | 6 | 15.8 | .666 | .717 |

Şekil 4. 4. Viral etkenlerin yaşına göre dağılımı



Viral etkenlerin aya göre dağılımı incelendiğinde Şubat ayında 3 hastada etken saptanmış olup bunlardan 1'i (%33.3) Rotavirus, 1'i (%33.3) Sapovirus, 1'i de Norovirus G-2 serotipi; Mart ayında 5 hastada etken saptanmış olup bunlardan 2'si (%40) Rotavirus, 2'si (%40) Astrovirus, 1'i de (%20) Adenovirus; Nisan ayında 12 hastada etken saptanmış olup bunlardan 6'sı (%50) Norovirus G-2'i 4'ü (%33.3) Rotavirus, 2'si de (%16.6) Adenovirus, Mayıs ayında 21 hastada etken saptanmış olup bunlardan 7'si (%33.3) Adenovirus, 7'si (%33.3) Norovirus G-2, 4'ü (%19.2) Astrovirus, 2'si (%9.6) Rotavirus, 1'i de (%4.8) Norovirus G-1; Haziran ayında 12 hastada etken saptanmış olup bunlardan 6'sı (%6) Astrovirus, 2'si (%16.6) Sapovirus, 2'si (%16.6) Norovirus G-2, 1'i (%8.3) Adenovirus, 1'i de (%8.3) Rotavirus; Temmuz ayında 2 hastada etken saptanmış olup bunlardan 1'i (%50) Sapovirus, 1'i de (%50) Norovirus G-2; Ekim ayında yalnızca bir hastada etken saptanmış olup bu etken de

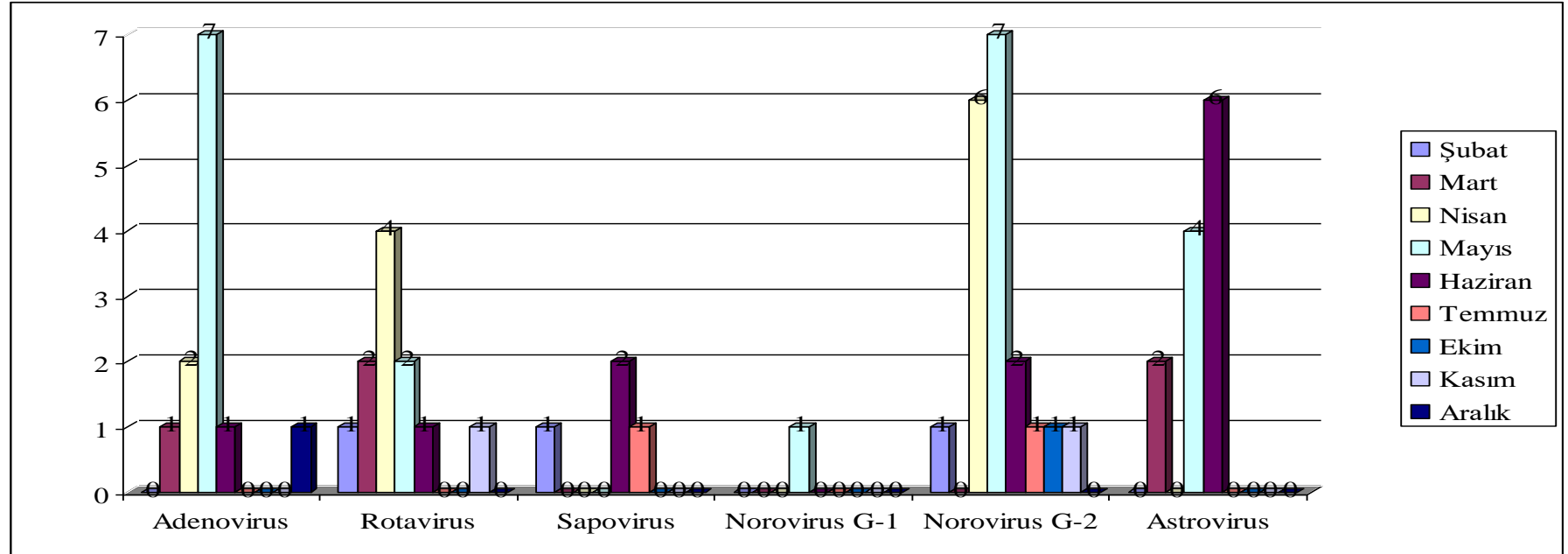
Norovirus G-1; Kasım ayında iki hastada etken saptanmış olup bunlardan 1'i (%50) Rotavirus, 1'i (%50) Norovirus G-2; Aralık ayında yalnızca bir hastada etken saptanmış olup bu etkenin de Adenovirus olduğu görülmüştür. Aylara göre etkenlerin dağılımının karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz neticesinde Norovirus G-2 serotipi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.6; Şekil 4.5).



Tablo 4. 6. Viral etkenlerin aylara göre karşılaştırılması

| Etkenler | Şubat | | Mart | | Nisan | | Mayıs | | Haziran | | Temmuz | | Ekim | | Kasım | | Aralık | | χ^2 | p |
|---------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|--------|-------|------|-------|-------|-------|--------|-------|----------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Adenovirus | 0 | 0.0 | 1 | 20.0 | 2 | 16.6 | 7 | 33.3 | 1 | 8.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 | 11.456 | .246 |
| Rotavirus | 1 | 33.3 | 2 | 40.0 | 4 | 33.3 | 2 | 9.6 | 1 | 8.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 50.0 | 0 | 0.0 | 16.615 | .055 |
| Sapovirus | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 16.6 | 1 | 50.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 15.915 | .069 |
| Norovirus G-1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 4.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.365 | .998 |
| Norovirus G-2 | 1 | 33.3 | 0 | 0.0 | 6 | 50.0 | 7 | 33.3 | 2 | 16.6 | 1 | 50.0 | 1 | 100.0 | 1 | 50.0 | 0 | 0.0 | 8.993 | .438 |
| Astrovirus | 0 | 0.0 | 2 | 40.0 | 0 | 0.0 | 4 | 19.2 | 6 | 50.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 20.814 | .013 |
| Toplam | 3 | 100.0 | 5 | 100.0 | 12 | 100.0 | 21 | 100.0 | 12 | 100.0 | 2 | 100.0 | 1 | 100.0 | 2 | 100.0 | 1 | 100.0 | | |

Şekil 4. 5. Viral etkenlerin aylara göre dağılımı



5. TARTIŞMA

Akut gastroenteritler tüm dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Bilhassa viral gastroenteritlerin dünya genelinde çocuk ölümlerinin önemli bir bölümünden sorumlu olduğu dikkate alındığında durumun ciddiyeti açık bir şekilde görülmektedir (Beyazova, 1996; Öktem, 2009).

Konuyla ilgili olarak ulusal ve uluslararası gerçekleştirilen pek çok araştırmada viral etkenlerin neden olduğu ishallerin çocukluk dönemi akut enfeksiyöz ishaller arasında önemli olduğu bildirilmiştir. Son dönemlerde mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle ishal etkenlerinin büyük bölümünün saptanabilmesi, endikasyon dışı ilaç kullanımını engelleyecektir (Gül ve ark., 2005).

Çocuklarda viral gastroenterit etkenlerinin multipleks PZR yöntemiyle araştırılması amacıyla gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışma sonucunda önemli bulgular elde edilmiş olup bunlar aşağıda tartışılmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen 94 hastadan 57'si (%60.6) erkek çocuğu, 37'si (%39.4) kız çocuğu olup literatür ile uyumlu olarak olguların cinsiyete göre dağılımı homojendi (Özdemir ve ark., 2010).

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarda viral gastroenterit saptanma oranının %55.3 olduğu görülmüştür. Ulukanlıgil ve ark. (2001) tarafından Şanlıurfa'da 0-5 yaş arası akut gastroentritli 218 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastaların %43.1'inde viral etken tespit edilmiştir. Kurugöl ve ark. (2003) tarafından İzmir ilinde ishal nedeniyle hastaneye başvuran 5 yaş altındaki çocukları gaitlarının ELISA yöntemiyle incelendiği araştırmada hastaların %39.8'inde viral etken saptandığı bildirilmiştir. Özdemir ve ark. (2010) tarafından Mersin ilinde 0-6 yaş arasındaki 363 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastaların %44.4'ünde viral etken saptanmıştır. Akihara ve ark. (2005) tarafından 1 ay-2 yaş arasındaki çocuklar üzerinde Tokyo'da gerçekleştirilen çalışmada hastaların %45'inde viral etken tespit edilmiştir. Moyo ve ark. (2007) tarafından Tanzanya' da 0-5 yaş arası çocuklar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastaların %32.2'sinde etken saptandığı bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen çocukların %20.4'ünde Nörovirüs'ün G-1 serotipi, %12.8'inde Adenovirus, %12.8'inde Astrovirus, %11.7'sinde Rotavirus, %4.3'ünde Sapovirus, %1.1'inde de Nörovirüs'ün G-1 serotipi saptanmıştır. Özdemir ve ark. (2010) tarafından 363 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada 161 viral gastroenteritli olguda en fazla tespit edilen etkenin %72.6'lık oran ile Rotavirus olduğu, bunu sırasıyla Adenovirus (%23.6) ve Astrovirüs'ün (%3.7) takip ettiği bildirilmiştir. Tekin (2010) tarafından Mardin ilinde gerçekleştirilen çalışmada en fazla tespit edilen viral etkenlerin Rotavirus (%16.7) ve Adenovirus (%1) olduğu bildirilmiştir. Akihara ve ark. (2005) tarafından Tokyo' da gerçekleştirilen çalışmada en sık görülen viral etkenin Adenovirus (%41.7) olduğu, bunu sırasıyla Astrovirus (%23), Norovirus (%20) ve Sapovirüs'ün (%9.6) takip ettiği bildirilmiştir. Nakahishi ve ark. (2009) tarafından Japonya'da 877 akut gastroenteritli çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Astrovirus, Sapovirus ve Bocavirus etkenleri araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda en yaygın olarak saptanan etkenin Rotavirus (%16.3) olduğu, bunu sırasıyla Norovirus (%13.2), Adenovirus (%4.8), Astrovirus (%4.6), Sapovirus (%1.7) ve Bocavirüs'ün (%0.5) takip ettiği bildirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetine göre etkenlerin durumu incelendiğinde kız çocuklarının %10.8'inde, erkek çocukların %14'ünde Adenovirus, kız çocuklarının %10.8'inde, erkek çocukların %12.3'ünde Rotavirus, kız çocuklarının %5.4'ünde, erkek çocukların %3.5'inde Sapovirus, kız çocukların hiçbirinde (%0.0), erkek çocukların 1'inde (%1.8) Norovirus G-1, kız çocuklarının 8'inde (%21.6), erkek çocukların 11'inde (%19.6) Norovirus G-2 serotipi ve kız çocuklarının 5'inde (%13.5), erkek çocukların 7'sinde (%12.3) Astrovirus saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde cinsiyete göre etkenlerin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların yaşına göre viral etkenlerin incelendiğinde 0-12 aylık çocukların 5'inde (%15.2), 13-36 aylık çocukların 4'ünde (%17.4), 37 ay ve üzerindeki çocukların 3'ünde (%7.9) Adenovirus, 0-12 aylık çocukların 7'sinde (%21.2), 13-36 aylık çocukların 4'ünde (%17.4) Rotavirus, 13-36 aylık çocukların 1'inde (%4.3), 37 ay ve üzerindeki çocukların 3'ünde (%7.9) Sapovirus, 37 ay ve üzerindeki çocukların 1'inde (%2.6) Norovirus G-1, 0-12 aylık çocukların 9'unda (%28.1), 13-36 aylık çocukların 5'inde (%21.7), 37 ay ve üzerindeki çocukların 5'inde (%13.2) Norovirus G-2, 0-12 aylık çocukların 4'ünde (%12.1), 13-36 aylık çocukların 2'sinde (%8.7), 37 ay ve üzerindeki çocukların 6'sında (%15.8)

Astrovirus tespit edilmiş olup Rotavirus açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Bölgemizde Özdemir ve ark., (2013) tarafından gastroenterit şüphesi olan 300 hastada gaita örnekleri öncelikle mikroskopik inceleme yapılarak parazit varlığının olmadığını tespit edilen numuneleri ilk kez Adenovirus ve Rotavirus yanında Nörovirüs varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya dahil olan 300 örneğin 52'si (%17,3) Rotavirus, 8'i (%2,6) Adenovirus, 35'i Norovirus (%11,7) pozitif olduğunu belirtmiştir.

Aylara göre etkenlerin dağılımının karşılaştırılması için yapılan istatistiksel analiz neticesinde Norovirus G-2 serotipi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Oldak ve ark. (2009) tarafından 0-5 yaş arasındaki 242 gastroenteritli çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada en fazla etkilenen yaş grubunun 12-24 aylık çocuklar olduğu bildirilmiştir. Altay ve ark. (2013) tarafından 1000 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada da Nörovirüs'ün en sık gözlemlendiği yaş grubunun 12-24 ay olduğu bildirilmiştir. Dünya genelinde erken çocukluk dönemi ishallerinde en yaygın olarak rastlanan etkenlerden birisi de Rotavirüs'tür. Viral gastroenteritler içerisinde %30-50 oranda tespit edilmektedir (Aydoğdu ve ark., 1996; Koopmans ve Brown, 1999). Karadağ ve ark. (2005) tarafından 1099 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastaların %36.8'inde Rotavirus pozitifliği tespit edilmiştir. Kurugöl ve ark. (84) tarafından beş yaş altındaki çocuklar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada hastaların %39.8'inde Rotavirus pozitifliği bildirilmiştir. Velazquez ve ark. (2000) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Rotavirus enfeksiyonlarının en yaygın olarak 6-14 aylık çocuklarda görüldüğü, iki yaşından sonra ise giderek azaldığı bildirilmiştir. Akdoğan ve ark. (2001) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Rotavirus pozitif hastaların %95'inin 6-12 ay arasındaki çocuklar olduğu bildirilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte Rotavirus ishallerinin mevsimsel karakteri çok iyi belirlenmiştir (Bernstein ve Ward, 2004; Dennehy, 2008). Rotavirus ılıman iklimlerde kış mevsiminde pik yapmaktadır. Ülkemizde Ulukanlıgil ve ark. (2001) tarafından gerçekleştirilen çalışmada kış aylarında, Kurugöl ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmada Ocak ve Mart aylarında, Doğan ve Akgün (1998) tarafından yapılan çalışmada da Ocak ve Şubat aylarında Rotavirus ishallerinin pik yaptığı bildirilmiştir. Rotavirüslerden sonra en sık görülen viral gastroenteritler Adenovirüs'lerdir.

Adenovirüsler ile ilgili farklı oranlar bulunmakla beraber dünya genelinde görülme oranının %4-17 arasında olduğu bildirilmektedir (Uhnnoo ve ark., 1990).

Astrovirus sıklığıyla ilgili ülkemizdeki veriler oldukça yetersizdir. Yurtdışında gerçekleştirilen çalışmalarda ise Astrovirus sıklığının %2-10 arasında olduğu bildirilmektedir. Colomba ve ark. (2006) tarafından İtalya'da gerçekleştirilen çalışmada Astrovirus sıklığının %7 olduğu bildirilmiş iken Chuan Lin (2008) tarafından Tayvan'da gerçekleştirilen çalışmada %2.9 olarak bildirilmiştir. Özdemir ve ark. (2010) tarafından Mersin ilinde gerçekleştirilen çalışmada Astrovirus sıklığı %1.7 olarak bildirilmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuçlar

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1.Hastaların %55.3'ünde viral gastroenterit tespit edilmiştir.
- 2.Hastalarda en sık tespit edilen viral gastroenterit Nörovirüs'ün G-2 serotipi (%20.4) olup bunu sırasıyla Adenovirus (%12.8), Astrovirus (%12.8), Rotavirus (%11.7), Sapovirus (%4.3) ve Norovirus'un G-1 (1,1) serotipi takip etmektedir.
- 3.Bu çalışmada erkek çocuklarda Adenovirus, Rotavirus, Nörovirüs'ün G-2 serotipi ve Astrovirüs'ün kız çocuklara göre daha sık olduğu görülmüştür.
4. Etkenler en sık 0-12 ay arası çocuklarda saptanmıştır.
- 5.Etkenlerin en sık Mayıs ayında tespit edildiği görülmüştür.

Öneriler

Çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında aşağıdaki önerilerde bulunulmuştur:

- 1.Bölgemizde en sık tespit edilen viral etkenin Norovirus olduğu dikkate alındığında kiniklere gastroenterit şikayetiyle gelen çocuklarda rutin olarak bakılmayan Nörovirüs'ün araştırılmasının faydalı olacaktır.
- 2.Bilhassa kış ve bahar aylarında ishal ve kusma şikayeti ile gelen çocuklarda Adenovirus, Rotavirus ve Norovirus rutin olarak çalışılması uygun olacaktır.
- 3.Böylelikle enfeksiyon etkeni virüslerin tanısı konması nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilecek, hem milli ekonomiye katkıda bulunulacak hem de antibiyotik direnci sorununun da bir nebze de olsa önüne geçilmiş olacaktır. Şüpheli vakalarda viral etkenlere yönelik örnek toplama ve testler yapılmıyorsa bu durumda referans laboratuvarlara gönderilip incelenmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Adal E, Bezen D, Önal Z, Önal H. Süt çocukluğu dönemindeki akut gastroenteritlerde etiyolojik ve epidemiyolojik faktörler. *JOPP Derg.* 2011;3(1): 35-40
- Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, Per H, Kılıç H. 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirus araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi.* 2001;15:291-4.
- Akihara S, Phan TG, Nguyen TA, Hansman G, Okitsu S, and Ushijima H. Existence of multiple outbreaks of viral gastroenteritis among infants in a day care center in Japan. *Archives of Virology.* 2005;150(10), 2061-75.
- Alp H. Gastroenteritler. *Clinic Pediatri Derg.* 2007;2: 1306-13.
- Altındış M, Beştepe G, Çeri A, Yavru S, ve Kalaycı R. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2008;15(2).
- Altındış M, Küçük Kurt Ş, Kalaycı R, Aslan FG, Bükülmez A, ve Yoldaş Y. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Enterik Adenovirus ve Norovirus sıklığı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;1(1), 1-12.
- Anderson EJ. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics. *Expert Reviews,* 2010;8(2), 205-217
- APA Committee on Infectious Diseases Prevention of Rotavirus disease: Guidelines of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics.* 2007;119:171-82.
- Atalay A, Bozdayı G, Meral M, Dalgıç B, Özkan S, Ahmed K. Akut Gastroenterit Nedeniyle Ankara'da İki Farklı Hastaneye Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Norovirus Enfeksiyonu Sıklığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2013; 47(1): 98-108.
- Aydoğdu S, Küçükçüler N, Yağcı RV, Çağlayan S. Rotavirüs enfeksiyonu ve klinik özellikleri. *Ege Pediatri Bül.* 1996;3:2336.
- Banerjee I, Ramani S, Primrose B, Moses P, Iturriza-Gomara M, Gray JJ, and Estes MK. Comparative study of the epidemiology of rotavirus in children from a community-based birth cohort and a hospital in South India. *Journal of clinical microbiology.* 2006;44(7), 2468-2474.
- Bányai K, Kisfali P, Bogdan A, Martella V, Melegh B, Erdman D, and Szűcs G. Adenovirus gastroenteritis in Hungary, 2003–2006. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases.* 2009;28(8), 997-999.
- Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev.* 2007;28:183–91.
- Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110–33.
- Beyazova U. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları.* 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996:602- 5.
- Beyazova U, Şahin F. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002 (Cilt 1):771-4.
- Bıçer S, Şahin GT, Koncay B, Gemici H, Siraneci R, Oztürk NY, and Şevketoğlu E. 2011, Incidence assessment of rotavirus and adenovirus associated acute gastroenteritis cases in early childhood. *Infez Med,* 19(2), 113-9.
- Blacklow NR. Viral Gastroenteritis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR.(eds). *Infectious Diseases.* 6th ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:677-81.

- Bulut Y, İşeri L, Ağıel E, ve Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanıli çocuklarda rotavirüs pozitifliği. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003; 10(3) 143-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2006;55(RR-12):1-16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation. 2007:295-306.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Washington DC Public Health Foundation. 2015;2, 20-2.
- Chuan Lin H, Chuan-Liang K, Luan-Yin, Yu-Chia H, Shao P, Astrovirus Gastroenteritis in Children in Taipei. J Formos Med Assoc. 2008;107(4), 295-303.
- Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Current Opinion In Infectious Diseases. 2004;17(5):461-9.
- Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM, Saporito L, Scarlata F, Titone L, and Arista S. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2006;25(9), 570-5.
- Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, and Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. Epidemiology & Infection. 2000;125(2), 333-45.
- Cortese MM, and Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2009;58(2), 1-25.
- Curns, A.T., Steiner, C.A., Barrett, M., Hunter, K., Wilson, E., Parashar, U.D. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. Journal of Infectious Diseases. 2010;201(11), 1617-24.
- Dashti A, Ghahremani P, Hashemipoor T, Karimi A. Molecular Epidemiology of Enteric Adenovirus Gastroenteritis in under-Five-Year-Old Children in Iran. Gastroenterology Research and Practice. 2016;2045697.
- Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overrotavirusiew. Clin Microbiol Rev. 2008;21:198-208.
- Dey SK, Phan TG, Nguyen TA, Nishio O, Salim AFM, Yagyu F, and Ushijima H. Prevalence of sapovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh during 2004-2005. Journal of Medical Virology. 2007;79(5), 633-8.
- Doğan N, Akgün Y. 0-6 yaş grubu gastro-enterit olgularında rotavirus varlığı. İnfeksiyon Derg. 1998;12:493-5.
- Dolar O, Gökçay G, Bulut A, Neyzi O. İstanbul'da Beş Yaş Altı Çocuk Ölümlerinin Epidemiyolojisi:12 Yılda Neler Değiştii. Nüfusbilim Dergisi\Turkish Journal of Population Studies. 22005;48.
- Dolin R, Treanor JJ, and Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. The Journal of Infectious Diseases. 1987;155(3): 365-76.
- Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. Immunol Rev. 2008; 225:190-211.
- Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1902-13.

- Erdoğan Ö. Rotavirus gastroenteriti olan çocuklarda iki farklı probiyotiğin etkinliklerinin karşılaştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2011.
- Eroğlu C. Akut İshalli Hastaya Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2008;171-8.
- Galil A, Antverg R, Katzir G, Zentner B, Margalith M, Friedman MG, and Sarov I. Involvement of infants, children, and adults in a rotavirus gastroenteritis outbreak in a kibbutz in southern Israel. *Journal of medical virology*. 1986;18(4), 317-26.
- Gallimore CI, Taylor C, Gennery AR, Cant AJ, Galloway A, Iturriza-Gomara M, Gray JJ. Environmental Monitoring for Gastroenteric Viruses in a Pediatric Primary Immunodeficiency Unit. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(2), 395–9.
- Giordano MO, Martinez LC, Isa MB, Paez Rearte M, and Nates SV. Childhood astrovirus-associated diarrhea in the ambulatory setting in a Public Hospital in Cordoba city, Argentina. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2004;46(2), 93-6.
- Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, and Gentsch J. R. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *The Lancet*. 2006;368(9532), 323-32.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence- Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary. *JPGN*, 46: 619-621, 2008.
- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, and Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Reviews of infectious diseases*. 1990;12(Supplement_1), S41-S50.
- Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, ve Güler İ. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması. *Ankem Derg*. 2005;19(2), 64-7.
- Gülen A, Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut infeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşım. *ANKEM*. 2013;27(3):147-57
- Hansman GS, Oka T, Okamoto R, Nishida T, Toda S, Noda M, and Nishio O. Human sapovirus in clams, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(4), 620.
- Hung LC, Wong SL, Chan LG, Rosli R, NG, ANA, and Bresee J.S. Epidemiology and strain characterization of rotavirus diarrhea in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2006;10(6), 470-4.
- İşıldak Pamuk G. Rotavirus Gastroenteritine Bağlı Akut İshal Nedeniyle Hastanede Yatan Çocuklarda Klinik Özellikler. Tıpta Uzmanlık Tezi, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2010.
- Ito H, Otabe O, Katsumi Y, Matsui F, Kidowaki S, Mibayashi A, Nakagomi T, Nakagomi O. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine*. 2011;29(44),7807–10.
- İpek İÖ, Paketçi C, Bozaykurt A, ve Seren L. Bir yaş altı çocuklarda rotavirüs gastroenteriti. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2009;40(1), 33-6.
- Karadağ A, Cibali Acikgoz Z, Avci Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, and Uras N. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37(4), 269-75.
- Karşılığil T, Kılıç İH, Balcı İ. 0-6 Yaş Çocuklarda Rotavirus Gastroenteritleri ve Bunun Laktöz İntoleransı Üzerine Etkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2003;33(2):137-42.

- King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52 (RR-16): 1-16.
- Kireççi E, Özer A. Norovirüsler, Salgınları ve Mücadele. *Van Tıp Dergisi*. 2011; 18 (1):49-56.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, and Stanton BM. *Nelson textbook of pediatrics e-book*. Elsevier Health Sciences. 2007.
- Koçak BT. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğine Gastroenterit Tanısıyla Yatırılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2008*.
- Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr*. 1999;426 :14-9.
- Kosek M, Bern C and Guerrant LR. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81:197-204.
- Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F and Ozkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2003;45(4), 290-4.
- Moyo SJ, Gro N, Kirsti V, Matee MI, Kitundu J, Maselle SY and Myrmel H. Prevalence of enteropathogenic viruses and molecular characterization of group A rotavirus among children with diarrhea in Dar es Salaam Tanzania. *BMC Public Health*. 2007;7(1), 359.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller, MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Çeviri Editörü: Başustaoğlu A. Atlas Kitapçılık. Ankara, 2010;509-515, 601
- Nakanishi K, Tsugawa T, Honma S, Nakata S, Tatsumi M, Yoto Y and Tsutsumi H. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo, Japan. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46(1), 94-7.
- Navaneethan U, and Giannella RA. Definition, epidemiology, pathophysiology, clinical classification, and differential diagnosis of diarrhea. In *Diarrhea* (pp. 1-31). Humana Press, Totowa, NJ, 2010.
- Nemeth V, Pflughar N. Diarrhea. (Updated 2018 Dec 18) In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Jan.
- Oldak E, Sulik A, Rozkiewicz D, Liwoch-Nienartowicz N, Zawadzka E. Norovirus and Rotavirus- two major causative agents of sporadic viral gastroenteritis in hospitalized Polish children. *Adv Med Sci*. 2009; 54(2):183-6.
- Öktem MA. Rotavirüsler, Kalisivirüsler, Astrovirüsler, Enterik Adenovirüsler ve Diğer İshal Yapan Virüsler. İn: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT. Tanyüksel M (eds). *Klinik Mikrobiyoloji*. 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti.2009:1453-500.
- Özdemir S. Delialioğlu N. Emektaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 571-8.
- Özdemir M. Demirci M.E. Feyzioğlu B. Yavru S. Baysal B. İshalli Hastalarda Akut Viral Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması *Selçuk Tıp Derg* 2013;29(3):127-130.
- Özkan A. Çocukluk Çağı Akut Gastroenterit Olgularında Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2005*.

- Pang XL, Joensuu J, Hoshino, Y, Kapikian, A. Z. and Vesikari T. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis. *Journal of Clinical Virology*. 1999;13(1-2): 9-16.
- Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:565-72.
- Patel MM, Halla AJ, Jan V, Parashar UD. Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol*. 2009; 44: 1-8
- Patel M, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Jan Vinjé and Umesh D. Parashar Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8): 1224-8.
- Pickering LK, and Shane AL. Approach to the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Tract Infections. In *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2012; 372-377.
- Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology*. 2004;78(19):10213-20
- Rockx B, de Wit M, Vennema H, Vinjé J, de Bruin E, van Duynhoven Y, and Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(3), 246-53.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, and Cervantes Y. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(1), 11-22.
- Shimizu H, Phan TG, Nishimura S, Okitsu S, Maneekarn N, and Ushijima H. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infection, Genetics and Evolution*, 2007;7(2), 279-84.
- Shokrollahi MR, Noorbakhsh S, Monavari HR, Darestani SG, Motlagh AV, Nia SJ. Acute Nonbacterial Gastroenteritis in Hospitalized Children: A Cross Sectional Study. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2014;7(12).
- Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, and Matson DO. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(3), 221-7.
- Tanışman İşim H. Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 2016.
- Tekin A. Mardin'deki Gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs sıklığı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*. 2010;1: 41-5
- The Pediatric Rotavirus European CommitTEE (PROTECT) The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006; 134:908-16.
- Tıraş C. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine Başvuran Hastaların Başvuru Semptomlarının ve Direkt Gaita Mikroskopilerinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, 2009.
- Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. İç: Öztürk R, editör. *Enterik Adeno Virüsler*. 3 th ed. İstanbul: Nobel; 2008.s.1837-8.
- Treanor JT, Dolin R. Noroviruses and Other Caliciviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;2194-201.

- Tümgör A. Çocuk Yaş Gruplarında Görülen Gastroenteritlerde Viral ve Bakteriye Etkenlerin Klasik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, 2010.
- Uhnöo I, Svensson L, Wadell G. Enteric adenoviruses. *Baillieres Clinical Gastroenterology*. 1990;4(3):627-642.
- Ulukanlıgil M, Bakır M, Arslan G, Soran M, Seyrek A. Şanlıurfa'da 0-5 yaş arası çocuklarda ishal etkenlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bül.* 2001;35:307-12.
- Ustaçelebi Ş. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2004;246-7.
- Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları. İç: Ceylan M. editör. Bulantı kusma ve viral gastroenteritler. Ankara: Bilimsel Tıp. 2001.s.455-74.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, and Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(14), 1022-8.
- Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL, and Ruiz-Palacios GM. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(6), 1602-1609.
- Verma H, Chitambar SD, Varanasi G. Identification and characterization of enteric adenoviruses in infants and children hospitalized for acute gastroenteritis. *Journal of Medical Virology*, 2009;81:60–64.
- Weinstein M. Seizures and encephalopathy as the presenting sign of viral gastroenteritis. *Pediatric Emergency Care*. 2006;22(8),579–81.
- Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003;9(4):247-62.
- Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. *The Infectious Diseases Manual*. 2th Ed. Berlin: Blackwell Science Ltd, 2003.
- Yılmaz M. Prebiyotik ve Probiyotikler. *Güncel Pediatri*. 2004;2:142-5.

8. EKLER

Ek: Etik kurul kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:66

Toplantı Tarihi: 06.04.2018

Karar Sayısı:2018/1297:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR' in "Çocuklarda Viral Gastroenterit Etkenlerinin Multipleks PZR Yöntemi ile Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 04.04.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Fatih YILMAZ' ın yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR' in sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.
Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Yardımcı araştırmacı: Fatih YILMAZ

ASLI GİBİDİR
06.04.2018

Prof. Dr. Ayşe S. SAHİN
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkan Yardımcısı

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar
Etik Kurul Başkan Yardımcısı

Ek: Etik Kurul Kararı

9. ÖZGEÇMİŞ
KİŞİSEL BİLGİLER

| | |
|-------------------------|---|
| Adı Soyadı | FATİH YILMAZ |
| Doğum Yeriniz ve Tarihi | KONYA / 19.03.1986 |
| T.C. Kimlik No | 65251306356 |
| İkametgah Adresi | Uzunharmanlar Mah. Arifkent 2 Sit. No:2/9 Meram/KONYA |
| Telefon Numarası | 0 543 4031042 |
| E-posta adresi | fatihyilmaz420@gmail.com |
| Medeni Durumu | Evli |

EĞİTİM DURUMU

| Okul Adı | Yeri | Bölümü | Başlangıç Tarihi | Bitiş Tarihi |
|-----------------------------------|-------|--|------------------|--------------|
| <i>SELÇUK ÜNİVERSİTESİ</i> | KONYA | BİYOLOJİ | 2005 | 2010 |
| <i>NECMETTİN ERBAKAN ÜNİ.</i> | KONYA | TIBBİ MİKROBİYOLOJİ (SAĞLIK BİL.) | 2015 | 2019 |