

**TC
BEZMİALEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D**

**ROTAVİRUS GASTROENTERİTİ OLAN
ÇOCUKLARDA İKİ FARKLI PROBİYOTİĞİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**İSTANBUL
2011**



**TC
BEZMİALEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D BAŞKANI
Prof. Dr. M. Ruşen DÜNDARÖZ**

**ROTAVİRUS GASTROENTERİTİ OLAN
ÇOCUKLARDA İKİ FARKLI PROBİYOTİĞİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özlem ERDOĞAN

(Uzmanlık Tezi)

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bilge TANYERİ**

**İSTANBUL
2011**



İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	III
Teşekkür.....	V
Kısaltmalar	VI
Şekiller dizini.....	VII
Tablolar dizini.....	VIII
Özet.....	IX
Abstract.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Patojenin tanımı.....	2
2.2. Virusun yapısı.....	2
2.3 Virusun yapısal proteinleri.....	3
2.4 Virusun yapısal olmayan proteinleri.....	4
2.5 Sınıflandırma.....	5
2.6 Patogenez.....	6
2.7 Immunoloji.....	7
2.8 Bulaşma.....	8
2.9 Klinik.....	9
2.10Epidemiyoloji.....	9
2.11Tanı.....	12
2.12Tedavi.....	13
2.13Probiyotikler.....	14
2.13.1.Probiyotik mikroorganizmada aranan özellikler.....	14
2.13.2.Probiyotiklerin işlevleri.....	15



2.13.3.Probiyotiklerin etki mekanizmaları.....	15
2.13.4.Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar.....	16
2.14.Korunma.....	17
2.14.1.Monovalan rotavirus aşısı.....	17
2.14.2.Pentavalan insan resassortant rotavirus aşısı.....	18
2.14.3.Kontrendikasyonlar ve önlemler.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ.....	33
7.KAYNAKLAR.....	34



TEŞEKKÜR

Öncelikle çalışma disiplini ve klinik bilgileri ile bize örnek olan genel direktörümüz Prof. Dr. Metin KARABÖCÜOĞLU'na, uzmanlık eğitimim ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan ve tezime olan katkılarından dolayı Çocuk Sağ. ve Hast. AD Başkanı Prof. Dr. M.Ruşen DÜNDARÖZ'e, sevgili tez danışmanım, biricik ablam Yrd. Doç. Dr. Bilge TANYERİ'ye, çok kısa süre çalışma fırsatı bulabildiğim ama çalışmaktan çok zevk aldığım Doç. Dr. Demet DEMİRKOL'a, asistanlık eğitimi sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Faruk ÖKTEM, Yrd. Doç. Dr. Emin ÖZKAYA, Uzm. Dr. Hakan GEDİK, Uzm. Dr. Süleyman BAYRAKTAR, Uzm. Dr. Emel TORUN, Uzm. Dr. Ufuk ERENBERK başta olmak üzere değerli hocalarıma çok teşekkür ederim.

Ayrıca kliniğimiz uzman doktorlarına, asistanlık eğitiminin zor sürecinde beraber çalıştığımız asistan, hemşire, personel ve sekreter bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Uzun eğitim sürecinde benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bugüne gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem ve babama, biricik kardeşime, Allah'ın bana en büyük hediyesi olan biricik Zeynoş'uma, İstanbul'a benim asistanlığım için gelip bu zor süreci beraber yaşadığımız değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



KISALTMALAR

EIA: Enzim immün miktar tayini

ELISA: Enzim baglı immünosorbent miktar tayini

LA: Lateks aglütinasyon

NSP: Non-structural protein, yapısal olmayan protein

ORS: Oral rehidratasyon sıvıları

PAGE: Poliakrilamit jel elektroforezi

RT-PCR: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

RV: Rotavirus

VP: Viral protein



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Elektron mikroskopisinde virusun tipik görünümü

Şekil 2: Rotavirusun yapısı

Şekil 3: Hastaların Yaş Ortalamaları

Şekil 4 :Hastaların Cinsiyet dağılımı

Şekil 5: Rotavirus Gastroenteritli Hastaların Hastaneye yatışlarının İncelenmesi

Şekil 6: Hastaların Rotavirus Aşı Durumlarının İncelenmesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların İshal Sürelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 2: Hastaların İshal Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 3: Rotavirus Gastroenteritli Hastalarda Kusmanın Değerlendirilmesi



ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı 6 ay-5yaş arası rotavirus gastroenteriti olan çocuklarda en sık kullanılan probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii* ve *Bifidobacterium lactis*'in klinik etkinliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.09.2009- 01.05.2010 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Acil ve Çocuk Polikliniğine başvuran son 48 saatte ishal yakınması başlayan ve taze dışkı örneklerinde rotavirus antijeni pozitif saptanan 6 ay-5 yaş arası çocuklar dahil edildi. Başvuru anında hastaların demografik özellikleri, tıbbi hikaye, ishal sayısı, kıvamı, kusmanın eşlik edip etmediği, rotavirus aşısı yapıp yapılmadığı ile ilgili çocuğa ait bilgiler ailelerden alındı. Hastaların fizik muayenelerinde nutrisyon durumu, dehidratasyon derecesi, ateş olup olmaması, oral tolerans ve gaita karakteristiği not edildi.

Rotavirus gastroenteriti tanısı konulan hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. gruptaki 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve *Saccharomyces boulardii*, 2. Grup 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve *Bifidobacterium lactis*, 3. grup 25 hastaya sadece yaşına uygun ishal diyeti verildi.

BULGULAR

Çalışmaya taze dışkı örneklerinde rotavirus antijeni pozitif saptanan 75 hasta dahil edildi. Rotavirus enfeksiyonlarının görülme yaşı ortalama 20.971 ± 2.88 ay saptandı. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta ve en sık kış mevsiminde görüldü (%62.7). Yaşına uygun ishal diyeti ve *Bifidobacterium lactis* alan grupta ishal süresinin diğer iki gruptan daha kısa olduğu ($p < 0.05$), yaşına uygun ishal diyeti ve *Saccharomyces boulardii* alan grubun hastaneye yatış oranlarının ve kusmanın diğer iki gruptan daha fazla olduğu saptandı. Hastalarımızın %93.3'ü rotavirus aşısı yaptırmamıştı.



SONUÇ

Çalışmamızda rotavirus gastroenteritlerinde yaygın olarak kullanılan probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii* ve *Bifidobacterium lactis* 'i karşılaştırdık ve *Bifidobacterium lactis* alan grupta ishal süresinin daha kısa olduğunu, *Saccharomyces boulardii* alan grubun hastaneye yatış oranlarının ve kusmanın daha fazla olduğunu saptadık.

Rotavirus gastroenteritlerinde yaygın olarak kullanılan probiyotiklerden bir kısmının tedavide olumlu etkisi saptanırken ,bir kısmının olumlu etkisi saptanmadı.Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

PURPOSE

The aim of the study is to compare the clinical efficiency of most frequently used probiotics *Saccharomyces boulardii* and *Bifidobacterium lactis* in children between 6 months and 5 years of age with a diagnosis of rotavirus gastroenteritis.

MATERIALS AND METHODS

The children, between 6 months-5 years of age, were admitted to pediatric emergency unit with a diagnosis of rotavirus gastroenteritis, were included in the study. The study was conducted between 01.09.2009- 01.05.2010. The patients' demographics, medical history, the symptoms associated with gastroenteritis (frequency of diarrhea, stool characteristics consistency and vomiting), nutritional status, degree of dehydration, oral tolerance were recorded.

Patients were divided into 3 groups: Group I, age-appropriate diarrhea diet and *Saccharomyces boulardii* were given (n:25); Group II, age-appropriate diarrhea diet and *Bifidobacterium lactis* were given (n:25); and Group III, age-appropriate diarrhea diet were given (n:25).

RESULTS

Seventy five patients, who had rotavirus gastroenteritis were included in the study. The median age of patients was 20.9 ± 2.9 months. The gender distribution was males 49.3% (n:37). The rotavirus gastroenteritis were frequently seen in winter months (62.7%, n:47). Ninety three percent (n:70) of the patients were not vaccinated with rotavirus vaccine. The duration of diarrhea was shorter in the group I ($p<0.05$). Hospitalization rates and vomiting were higher in the group II ($p<0.05$).



CONCLUSION

In this study the authors compared frequently used probiotics, *Saccharomyces boulardii* and *Bifidobacterium lactis*, which are widely used in rotavirus gastroenteritis. The authors found that the durations of diarrhea were shorter in the group treated with *Bifidobacterium lactis*, and the hospitalization rates and vomiting were higher in the group treated with *Saccharomyces boulardii*.

As a conclusion, although some type of probiotics frequently used in the treatment of rotavirus gastroenteritis may have a complementary role and some type of probiotics may not have a beneficial effect. Further studies should be done to detect which probiotics may be used as a complementary treatment in rotavirus gastroenteritis.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut enfeksiyöz ishal, çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olup günümüzde bile dünya genelinde ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Rotavirus, çocuklarda akut ishalin en yaygın nedenidir. Rotavirus gastroenteritine bağlı olarak her yıl yaklaşık olarak 25 milyon poliklinik başvurusu olmakta ve yaklaşık 2 milyon çocuk hastaneye yatırılmaktadır. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere her yıl 600.000 den fazla çocuk ölmektedir (5). Akut gastroenterit nedeniyle olan hastaneye yatışların %21 - %58'inden rotaviruslar sorumlu tutulmaktadır (2).

Rotavirus gastroenteriti nedeniyle dünya genelinde hergün 1600 çocuk, her dakika 1 çocuk kaybedilmektedir. Rotavirus, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokok enfeksiyonlarından sonra ikinci sırayı almaktadır (44).

Gelişmekte olan ülkelerde mortaliteye, gelişmiş ülkelerde morbiditeye, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara neden olan rotavirus gastroenteritlerinin önlenmesi ve tedavisi kuşkusuz çok önemlidir.

Probiyotikler, viral gastroenteritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda probiyotik kullanılan rotavirus gastroenteritlerinde ishal şiddetinin azaldığı, süresinin kısaldığı saptanmıştır (3).

Bu çalışmanın amacı, rotavirus gastroenteritlerinde ülkemizde kullanılan probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii* ve *Bifidobacterium lactis*'in tedavideki etkinliğini karşılaştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.PATOJENİN TANIMI

Rotavirus, 1973 yılında Avustralya’da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog ve arkadaşları tarafından bakteri dışı ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi ile görülmüştür (7).

1974 yılında Flewett ve arkadaşları, tekerlek gibi görünen bu virusa Latince tekerlek anlamına gelen “rotavirus” ismini vermiştir (şekil 1).



Şekil 1:Elektron mikroskopisinde virusun tipik görünümü

2.2.VİRUSUN YAPISI

Rotavirus reoviridae ailesinden 70 nm’lik zarfsız, çift sarmallı RNA virüsüdür. Bir dış, bir iç kapsid ve 11 segmentli çift iplikli RNA genomunu kaplayan çekirdekten oluşur.

Rotavirus RNA’sında 10 segment birer protein kodlarken, 11. segment iki protein kodlar. Altı tane yapısal protein (VP1-4, VP6,VP7) ve altı tane yapısal olmayan protein (NSP 1-6) içerir (9).



2.3.VİRUSUN YAPISAL PROTEİNLERİ

Rotavirus RNA'sı , viral protein VP1 ve VP3 ile çekirdekte bulunur, bunu çevreleyen iç tabaka VP2'den meydana gelir (Sekil 2).

VP1 yapısal proteini, 1. segment tarafından kodlanır, RNA polimeraz aktivitesi vardır. VP2 yapısal proteini, 2. segment tarafından kodlanır ve rotavirus çekirdek yapısının oluşumunda önemlidir. VP2 proteini immunojeniktir ve bu proteine karşı gelişen antikorlar geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (10). VP3 yapısal proteini, 3. segment tarafından kodlanır, 6 guaniltransferaz ve metiltransferaz aktivitesi vardır (11).

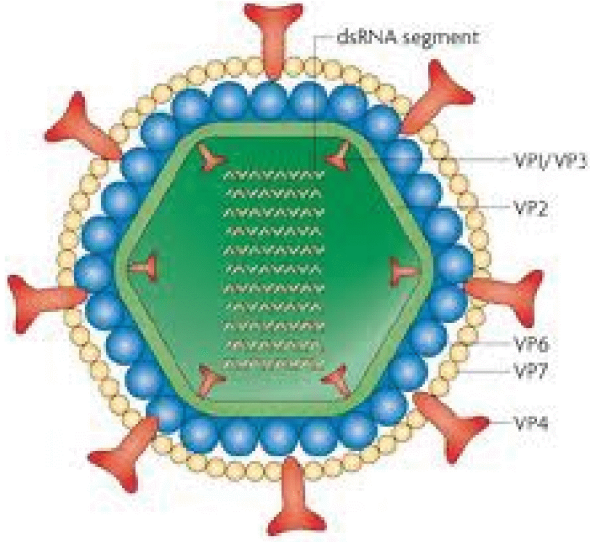
İç kapsid VP6 içerir. Rotavirus grup tanımı VP6'ya göre yapılır (9). VP6 yapısal proteini 6. segment tarafından kodlanır. VP6 genomun transkripsiyonu için gereklidir (12).

VP5 yapısal proteini virusun hücreye girmesinde anahtar rol oynar, virusun korunmuş, hidrofobik bir bölgesinde bulunur.

Dış kapsid iki dış yüzey proteini (VP4,VP7) içerir. Bunlar glikoprotein VP7 (G proteini), proteaz kesim proteini VP4 (P proteini) 'dür (9). VP4 yapısal proteini 4. segment tarafından kodlanır, proteaza duyarlıdır. VP4 rotavirusun yüzeyinde dikensi bir çıkıntı oluşturur (13). VP4, virusun hücreye tutunmasından, girişinden ve konakta nötralizan antikorların oluşmasından sorumludur (14). VP7 proteini glikoproteindir ve 9. segment tarafından kodlanır, virusun epitelyal hücrelere girişi sırasında önemlidir (15). VP4 (P proteini) ve VP7 (G proteini) proteinleri virus serotipini belirler ve konakta enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikorların hedefidir (16).

Rotavirusların A'dan G'ye kadar grupları tanımlanmıştır ancak insanlardan yalnızca A,B ve C grupları izole edilmiştir. A grubu rotaviruslar, çocuklardaki gastroenteritin en sık nedenidir (9).





Nature Reviews | Microbiology

Şekil 2: Rotavirusun yapısı

2.4. VİRUSUN YAPISAL OLMAYAN PROTEİNLERİ

Yapısal olmayan proteinlerden NSP1 proteini 5. segment tarafından kodlanır, rotavirusun çoğalmasında önemlidir. NSP2 proteini, 8. segment tarafından kodlanır, viral RNA'nın çoğalmasında görev alır (10). NSP2 ve NSP5 virusun konakta enfeksiyon oluşturması için gereklidir (17). NSP3 proteini 7. segment tarafından kodlanır, viruste protein sentezinde görevlidir. Ayrıca virusun konağın bağırsak ve diğer dokulara yayılmasını sağlar. NSP4 proteini 10. segment tarafından kodlanır, viral enteretoksindir (18). NSP4'un VP4 ve VP6 proteini ile ilişkilidir, rotavirusun virulansında ve patogeneğinde önemli rolü vardır (12). NSP5 proteini 11. segment tarafından kodlanır, RNA'yı bağlar. NSP5 ve NSP2 viroplazm oluşumunu sağlar (19). NSP6 proteinin görevi tam olarak tanımlanmamıştır, ancak viral replikasyonda görevli olduğu düşünülmektedir (19).



2.5.SINIFLANDIRMA

Rotavirusler kapsid proteinin antijenik özelliğine göre serolojik olarak grup,subgrup ve serotiplere sınıflandırılır. Grup tanımı VP6 proteinine göre yapılır ve A'dan G'ye kadar 7 gruba ayrılır (20). Ancak insanlardan sadece A, B, C grupları izole edilmiştir (9). A grubu rotaviruslar çocuklarda gastroenteritin en sık nedenidir (6).

Grup B, genellikle erişkinlerde hafif seyirli ishal yapar. Grup C, esas olarak hayvanlarda ishal etkenidir ancak ender olarak çocuklarda da hastalık etkeni olabilir. Rotavirus D,E,F,G yalnızca hayvanlarda ishal etkenidir.

A grubu rotaviruslar, VP6'da bulunan epitoplara göre 4 alt subgruba ayrılır. A grubu rotavirusların P ve G serotiplerinin belirlenmesi, dış kapsit proteinleri olan VP4 ve VP7'nin antijenik özelliklerine göre yapılır. VP7 G serotipini, VP4 P serotipini belirler. P serotipleri alttiplere de ayrılabilir.(P1A, P1B gibi).14 G proteini ve 20 P proteini tanımlanmıştır (9).

Rotavirus RNA'sının segmentleri bir hücrede 2 farklı rotavirus suşunun koenfeksiyonu ile RNA-RNA hibridizasyonu oluşturabilir. Böylece G ve P serotipleriyle çok sayıda kombinasyon oluşturulabilir ve genotipte çeşitlilik meydana gelir. Ancak yalnızca aynı grup içinde hibridizasyon olur. G ve P serotipleri ile pek çok kombinasyon ihtimali olmasına rağmen, dünyada G1P[8], G2P[4], G3P[8],G4P[8] olmak üzere dört suş yaygın olarak görülmektedir (21).Bu dört rotavirus serotipi tüm enfeksiyonların %96'sından sorumlu tutulmaktadır (9).

G1P[8] küresel olarak en sık rastlanandır ve Kuzey Amerika, Avrupa, Avusturalya'da enfeksiyonların %70'i, Güney Amerika ve Asya'da %30'u Afrika'da %23'ünden sorumludur.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık G1P[8] (%18.7) görülmüştür (9). Rotaviruslar insanlar dışında hayvanlardan da izole edilmiştir ancak hayvanlardan izole edilen türler insanlar da sınırlı üreme özelliğine sahiptir.



2.6.PATOGENEZ

Rotavirus fekal-oral yolla bulaşır ve çok az miktarda virus (<100 virus partikülü) bile enfeksiyona neden olabilir. Bu durum kişiden kişiye bulaşı hatta hava yoluyla bulaşı mümkün kılmaktadır. Virus alındıktan sonra mide asidi ile nötralize edilmemekte ve ince bağırsak mukozasına tutunmaktadır. 18-36 saatlik kuluçka dönemini takiben virus epitel hücrelerine girmektedir (9). Rotaviruslar villus tipi hücreleri seçici olarak enfekte edip parçalarlar. İnce bağırsak biyopsilerinde değişen derecelerde villus küntleşmesi ve lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Patolojik değişiklikler klinik belirtilerin ağırlığı ile korele olmayabilir. Sıklıkla gastroenterit denmesine karşın gastrik mukoza etkilenmez (22). Bağırsakta oluşan yangı, diğer gastroenterit yapan etkenlerle karşılaştırıldığında daha hafiftir (23).

Rotavirus gastroenteritinin oluşmasında hem virusa hem de konağa ait faktörler rol oynar. Rotavirus gastroenteritinin oluşmasında en önemli iki faktör: Bağırsak hücrelerinin rotavirusla infiltrasyonu sonucu su ve besinlerin emilememesi ve rotavirusa ait toksindir (23). Bağırsak hücrelerinin enfeksiyonu hem plazma zarında hem de endoplazmik retikulumda kalsiyum geçirgenliğini artırır bu durumdan hücre iskeletini oluşturan proteinler etkilenir ve yapıları bozulur. Rotavirusla enfekte bağırsak hücrelerinde disakkaridazların aktiviteleri azalır. Kısmen sindirilmiş ve sindirilmemiş besinlerin kolona geçmesi osmotik ishal ile sonuçlanır (23).

Rotavirus ile enfekte hücrelerin plazma zarının geçirgenliğinin artması hücre içi sodyum ve potasyum düzeylerinde değişikliklere neden olur bu durum sodyuma bağlı besin emilimini bozar ve sıvı kaybına yol açar (23).

Rotavirusun yapısal olmayan proteinlerinden NSP4'ün viral enterotoksin olduğu düşünülmektedir (19). NSP4, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır, artan hücre



içi kalsiyum, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde bozulmaya neden olur, protein yapısında olan disakkaridazların sentezleri etkilenir, sodyum ve sodyuma bağlı besinlerin emilimi azalır (24).

İnce bağırsakta myenterik ve submukozal olmak üzere iki farklı sinir ağı vardır. Rotavirustan salınan ve enterotoksin olduğu düşünülen NSP4 ve sitokinler sinir sistemini uyarır ve su ve elektrolit salınımı olur (25). Özetle rotavirusa bağlı ishal osmotik ve sekretuar mekanizmalarla oluşur.

Rotavirus gastroenteriti her yasta görülebilir ancak 3-24 aylık çocuklarda ağır seyreder (26). Yenidoğanların korunması transplasental geçen antikorlar ile olabilir. Ayrıca anne sütü ile beslenme rotavirus gastroenteritinden korumakta etkilidir (27). Malnütrisyon durumunda rotavirus gastroenteriti daha şiddetli seyretmektedir. Malnütrisyon ayrıca villuslarda iyileşmeyi de geciktirmektedir (25). Bu durum gelişmekte olan ülkelerde neden rotavirus gastroenteritlerinin daha ağır seyrettiğini açıklamaktadır.

2.7.İMMUNOLOJİ

Rotavirus enfeksiyonunun bağışıklık göstergeleri ve korunma ile ilgili bağışıklık süreçleri tam olarak bilinmemekle birlikte humoral ve hücrel immunitenin ortak etkileri olduğu düşünülmektedir (9).

Dış kapsit antijenleri VP7 ve VP4, iç kapsit antijeni VP6 ayrıca bir enterotoksin olan NSP4'e karşı gelişen Ig G ve Ig A antikorların koruyucu immünite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bağırsak mukozasındaki koruyucu bağışıklık için VP6'ya karşı gelişen Ig A'nın gerekli olduğu düşünülmektedir (58)

Rotavirus aşısının immünijenitesi, serum Ig A serokonversiyonu veya aşı suşuna karşı gelişen nötralizan antikor düzeyleri ile ölçülür (59).

Yenidoğanda transplasental geçen antikorlar ve anne sütü ile beslenme rotavirus



enfeksiyonuna karşı korunma sağlar. Transplental geçen antikorlar 3-6 ayda azalır. Semptomatik rotavirus ishali en sık hayatın ilk 2-3 yılında görülür. 4 yaşından sonra çocukların neredeyse tamamında nötralizan antikorlar oluşur.

Rotavirusa karşı immün korunma homotipik ve heterotipik olabilir (48). İlk enfeksiyondan sonra homotipik cevap (gastroenterite neden olan G serotipine karşı) oluşur. Bu cevabı takip eden maruziyetler ile immün yanıt daha da güçlenir. Tekrarlayan rotavirus enfeksiyonlarıyla heterotipik cevap (farklı G serotiplerine karşı) gelişir. Ancak ilk enfeksiyon sırasında kazanılan bağışıklık farklı serotip temasında şiddetli hastalığa karşı koruma sağlar.

Yapılan çalışmalar yenidoğan döneminden sonra ilk enfeksiyonun semptomatik olduğunu, çok az çocukta orta/ağır reenfeksiyon görüldüğünü ikinci ataktan sonra rotavirus enfeksiyonunun nadiren tekrarladığını göstermiştir (9).

2.8.BULAŞMA

Rotavirus insandan insana en sık fekal oral yolla bulaşır. Ayrıca bulaş rotavirus ile kontamine eşyalarla da olabilir. Virusun yayılmasında kusma da önemlidir. Rotavirus oldukça bulaşıcıdır. Rotavirus ile enfekte kişiler 10 gün boyunca rotavirus partiküllerini etrafa yayarlar.

Rotavirus çevrede uzun süre canlılığını koruyabilir bu sebeple virusla bulaşık nesnelere temas edilmesi veya virusla bulaşık yiyeceklerin yenilmesi ile rotavirus bulaşabilir. İnsan eli üzerinde rotavirus partikülleri saatlerce canlılığını korur.

Sadece su ile yıkama rotavirus partiküllerinden arınamada yeterli olmaz, bu sebeple eller sabunla yıkanmalıdır. Virusun bulaşmasını azaltmada el yıkama etkili bir yöntemdir. Virusla bulaşık yüzeylerin temizliğinde %1 sodyum hipoklorid, fenol, %2 formalin, %5 Aysol, %6 H2O2 ve %80-95 etanol etkilidir (26).



2.9.KLİNİK

Rotavirus enfeksiyonu klinik olarak en çok akut ishal şeklinde görülür ancak asemptomatik enfeksiyondan, ölümcül dehidratasyona kadar geniş bir klinik spektrumda gözlemlenebilir. Genel olarak her çocuk 5 yaşından önce semptomatik veya asemptomatik olarak rotavirus enfeksiyonu geçirmektedir (27). Ancak şiddetli hastalık en sık 3-24 ay arası çocuklarda görülür (26).

Rotavirus enfeksiyonu tipik olarak 48 saatten az süren bir inkübasyon döneminin ardından hafif - orta düzeyde ateş ve bunu takip eden sık ve sulu ishal ile başlar. Kusma ve ateş tipik olarak hastalığın ikinci gününde biter ancak ishal genellikle 5-7 gün sürer. Gaitada makroskopik kan veya beyaz hücreler yoktur. Özellikle bebeklerde dehidratasyon hızla gelişip ilerleyebilir (22). Uzun süreli ishale sekonder disakkaridaz eksikliği gelişebilmektedir (28).

İyi beslenmemiş ve kısa bağırsak sendromu gibi altta yatan hastalığı bulunan çocukların ağır rotavirus ishalini kazanma ihtimali artmıştır. Nadiren bağışıklığı baskılanmış çocuklarda ağır ve uzamış hastalık görülür (22).

Yenidoğanda anneden geçen antikorların etkisiyle rotavirus enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Ayrıca anne sütünün koruyucu etkisi de vardır. Prematürlerde anneden geçen antikorlar eksik olduğundan rotavirus gastroenteriti olma ihtimali yüksektir (26).

2.10.EPIDEMİYOLOJİ

Rotavirusa bağlı gastroenteritler tüm dünyada beş yaş altı enfeksiyöz gastroenteritlerin en sık nedenidir. Rotavirusların neden olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür (49). ABD’de 5 yaş altı çocuklarda tüm hastaneye yatışların %10-12’sinden rotavirus ishalleri sorumludur (50). Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatışların %39’undan rotavirus enfeksiyonu sorumludur.



Rotavirus gastroenteritine bağılı ölümlerin çoğı iki yaş altındadır ve ölümlerin %85'i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (9). Rotavirus gastroenteriti ile malnütrisyon arasında kısır döngü vardır. Malnütrisyon rotavirus gastroenteritinin morbiditesini artırırken, rotavirus gastroenteriti de malnütrisyon ile sonuçlanmaktadır (44).

Hemen hemen tüm çocuklar 2-3 yaşına kadar rotavirus gastroenteriti ile enfekte olmaktadır. En semptomatik yaş grubu üç ay ile iki yaş arasidir (9). Yenidoğanlarda transplasental geçen antikorlar ve anne sütü ile beslenme rotavirus gastroenteritinden kısmen koruma sağlamaktadır.

İlk rotavirus enfeksiyonu yaşı gelişmekte olan ülkelerde 6-8 ay, gelişmiş ülkeler de ise 14-18 aydır.

Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde, şiddetli rotavirus enfeksiyonu bebeklikte görülürken, gelişmiş ülkelerde çoğunlukla hayatın ilk yılından sonra görülür (9).

Rotaviruslar bebek ve çocuklarda hastaneye yatırılmayı gerektiren ishal ataklarının yarısından sorumludur ve çocuk bakım evlerindeki salgınların en sık görülen nedenidir. Rotavirus enfeksiyonu, çocuk bakım evlerinde ve hastanelerde bağışık olmayan çocuklara temas yolu, damlacık yolu ve kontamine oyuncaklar ile kolayca yayılabilmektedir (9).

Rotavirus gastroenteritlerinin mevsimsel özelliğı vardır. Ilıman iklimlerde kış aylarında görülür. Amerika ve Avrupa'da enfeksiyon en sık Aralık ve Mart aylarında görülür. Tropikal iklimlerde ise enfeksiyon yıl boyunca görülür (51).

Türkiye'de, ishalleri hastalıklarla mücadele programı uygulaması, güvenilir içme suyunun sağlanması ve ağızdan sıvı tedavisinin yaygınlaşması ile son 15 yılda ülkemizde ishale bağılı ölümler önemli derecede azalmıştır. Ancak hala ishalden ölen bebeklerimiz vardır. 2003 ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin %8.4'ünden ishal sorumludur (52). İshalle seyreden hastalık ölümleri ölüm nedenleri arasında perinatal nedenler, alt solunum yolu enfeksiyonları ve konjenital



anomalilerden sonra dördüncü sırayı almaktadır ve yılda yaklaşık 3000 rotavirus gastroenteritine bağlı ölüm bildirilmektedir (53).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda 5 yaş altı çocuklardaki ishallerin %30-50'sinden rotaviruslar sorumludur. Sonuç olarak rotavirus gastroenteriti ülkemiz için de sık rastlanan, hastane yatışlarına ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunudur (54). Ülkemizde rotavirus gastroenteritleri kış aylarında pik yapar. Çocukların hemen tümü 2-3 yaşına kadar rotavirus ile enfekte olur. Rotavirus ishalleri, rotavirus dışı ishallerine göre daha ağır seyreder, daha çok hastane yatışına neden olur (54). Uzamış ishale neden olarak malnütrisyona yol açabilir

Grup A, grup B ve grup C rotaviruslar insanda hastalık yapmakla beraber çocuklardaki enfeksiyonların çoğundan grup A rotaviruslar sorumludur.

İnsanlarda en sık görülen rotavirus VP7 serotipleri G1,G2,G3,G4 ile G9 ve VP4 P serotipleri 4,6 ve 8'dir (9).

G1P[8] küresel olarak en sık rastlanan tiptir. Diğer sık tespit edilen türler P[8] G3,P[4] G2,P[8] G4'tür. Bu dört rotavirus serotipi tüm enfeksiyonların %96'sından sorumludur (9). Rotavirus aşısı yapılırken ülkelerin rotavirus serotiplerinin coğrafi farklılıkları göz önüne alınmalıdır.

Ülkemizde Kurugöl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada izole edilen suşların %91'inin serotip G 1-4 olduğu ve en sık G1 serotipinin (%75.1) görüldüğü saptanmıştır (55).

Çataloluk ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise en sık G4P[8] serotipi saptanmış ve G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8] serotiplerinin rotavirus ishallerinin %73.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (56).

Aynı coğrafi bölgede çeşitli viral serotipler eş zamanlı olarak görülebilir ve bir kişide birden fazla serotip ile enfeksiyon gelişebilir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre nadir görülen serotiplerle enfeksiyon siktir ve çocukların %30'u birden fazla serotiple



enfekte olmaktadır (9).

2.11.TANI

Rotavirusla oluşan gastroenteritin kesin tanısının yalnızca klinik bulgularla konulması mümkün değildir. Tanının doğrulanması için laboratuvar yöntemlerine ihtiyaç vardır (29). Dışkıda rotavirusun tespiti için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Elektron mikroskopi ile virusun dışkıda direkt görüntülenmesi virus partiküllerinin hızlı tanınması için uygundur. Elektron mikroskopi, hızlı ve güvenilir bir yöntem olmasına rağmen özel araç-gereç ve deneyim gerektirmesi nedeni ile rutinde kullanılmamaktadır (30). Pratikte en sık kullanılan testler, dışkıda rotavirus antijen tayini yapan Lateks Aglütinasyon (LA) ve ELISA yöntemleridir. Bu testler hızlı, kolay, oldukça duyarlı (%70-98) ve özgül (%71-100) olan testlerdir. Ancak ELISA ve LA testleriyle sadece Grup A rotavirus tespit edilir. Grup B ve C rotavirusların tanısı için VP6 üzerindeki iki farklı epitop için spesifik monoklonal antikörlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir (31). Bu testler dışında Reverse transkripsiyon polimerase chain reaction (RT-PCR) ve Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) gibi yeni yöntemler de geliştirilmiştir (32). P ve G serotiplerinin tanımlanmasını sağlayan RT-PCR epidemiyolojik çalışmalarda rotavirus enfeksiyonunun tanısının konulmasında en sık kullanılan tekniktir. Bu yöntemle gastroenteritin başlangıcından 4-57 gün sonrasına kadar virusun atılımı belirlenebilir (32). Virus izolasyonu, virusun hücre kültüründe büyütülmesi zor olduğu için tanıda nadir olarak kullanılır (30). Altı aydan küçük bebeklerde, ELISA IgG, ELISA IgM ve ELISA IgA tanıda değerlidir. Immunglobulin A plasentayı geçmediğinden Rotavirus ELISA IgA yenidoğanlarda serolojik cevabın gösterilmesinde çok değerlidir (33).



2.12.TEDAVİ

Rotavirus gastroenteriti tedavisinde amaç kusma ve ishale kaybedilen sıvı ve elektrolit kaybının yerine konulmasıdır. Sıvı tedavisi hastanın yaşına, kilosuna ve dehidratasyonun derecesine göre yapılır. Devam eden kusması ve dehidratasyonu olmayan hastaya evde yaşına uygun oral beslenme verilir. Kusması olan ancak dehidratasyonu olmayan hastaların evde oral beslenmeye ilaveten oral rehidratasyon sıvısı (ORS) kullanması önerilir.

Oral rehidratasyon sıvısı kullanımı ile beş yaş altındaki çocuklarda gastroenterite bağlı mortalite ve morbidite azalmıştır (34). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği ORS formülü: sodyum (90 mmol/ L), potasyum (20 mmol/L), klor (80 mmol/L), sitrat (10 mmol/L), ve glukoz (111 mmol/L) olmak üzere osmolaritesi 310 mOsm/L'dir. ORS kullanımı ile ishal ve kusma ile vücuttan kaybedilen sıvı ve elektrolit kaybı yerine konulur.

Oral beslenmenin tolere edilemediği veya şiddetli dehidratasyon ve şok durumlarında hemen intravenöz sıvı tedavisine başlanmalıdır. Ayrıca ciddi elektrolit ve kan gazı bozukluğunda, abdominal distansiyonda, bağırsak tıkanmasında, paralitik ileusta, siyanotik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalık varlığında intravenöz yol kullanılmalıdır.

Şiddetli dehidratasyon ve şok durumlarında hasta hemodinamik olarak stabil oluncaya kadar 20 mL/kg serum fizyolojik tekrarlayan seferler verilir. Hasta hemodinamik olarak stabil olduktan sonra kilosuna, dehidratasyon derecesi ve tipine göre verilecek sıvı miktarı ve sıvı tipi belirlenir. Hasta tolere ettiği en kısa zamanda oral beslenmeye başlanmalıdır.

Çocuklara kompleks karbonhidrat içeren besinler, et, yoğurt, meyve verilmeli, şeker oranı yüksek gıdalar osmotik yükünden dolayı verilmemelidir (35).

Anne sütünde bulunan laktoferrin ve laktadherin ve IgA'nın antirotaviral özelliği olduğundan dolayı anne sütü alan bebeklerin, anne sütüyle beslenmesine devam edilmelidir (36).



Sedasyon ve distoni gibi yan etkileri olduğu için antiemetiklerin rotavirus gastroenteriti tedavisinde yeri yoktur. 5-HT3 reseptörlerini bloke ederek kusmayı önleyen ondansetron kusmanın tekrarını azaltmadığı için tedavide kullanılmamaktadır (37)

Rotavirus gastroenteritlerinin tedavisinde ishal şiddetini azaltan, süresini kısaltan probiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.13.PROBİYOTİKLER

Probiyotikler besinlerle alınan ve belirli miktarlarda alındığında bağırsak florasını dengeleyip konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Yunancada 'for life'(yaşam için) anlamına gelmektedir. Spesifik bir patolojik durumun önlenmesi ve tedavisi için kullanılabilir (4).

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olmakla beraber diğer türlerden mikroorganizmalar da probiyotik olarak kullanılmaktadır(4,3).

2.13.1.PROBİYOTİK MİKROORGANİZMALARDA ARANAN ÖZELLİKLER

- * Normal mikroflorayı bozmadan patojen bakterileri etkilememelidir.
- * Kullanılacağı konakçı kaynaklı olmalı, uygun koşullar sağlandığında canlı kalabilmeli, başka bir ortamda ürememelidir.
- * Konakçı için patojen olmamalıdır, noninvaziv ve nonkarsinojenik olmalıdır.
- * Asit pH ve safra tuzlarına dirençli olmalıdır.
- * Canlı olmalıdır.
- * Mukoza yüzeyine tutunabilmelidir.
- * Gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilmelidir.
- * Doğal floraya adapte olabilmelidir.



- * Antimikrobiyal maddeler üretebilmelidir.
- * Besinlere eklenme ve klinikte kullanım için güvenilir olmalıdır.
- * Klinik etkinliği ortaya konmuş olmalıdır.
- * Mikroorganizmanın sonradan eliminasyonu düşünüldüğünde elimine edilebilecek şekilde yan etkisi az olan antibiyotiklere duyarlı olmalıdır.
- * İyi teknik özelliklere sahip olmalıdır.
- * Mikroflora içinde kolay tanımlanabilir olmalıdır.
- * Konakçıda sistemik toksisite veya immunolojik duyarlılığa neden olmamalıdır.
- * Uzun süre etki edebilmesi için konakçı dokularında yerleşebilmelidir (3).

2.13.2.PROBİYOTİKLERİN İŞLEVLERİ

- * Nutrisyonel olarak vitamin üretimi, vitamin ve minerallerden biyoyararlanımı artırma, sindirim yönünden önemli enzimlerin (b-galaktozidaz) üretimini yapar.
- * Bozulmuş bariyer fonksiyonunu yeniden kazandırır.
- * Kolesterol düzeyini düşürür.
- * İmmun sistemi stimüle eder.
- * Bağırsak motilitesini düzenler, konstipasyonu hafifletir.
- * Bağırsak duvarına tutunarak patojen kolonizasyonu önler (3).

2.13.3.PROBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

- * Tutunma bölgeleri ve besinler için patojen mikroorganizmalar ile rekabet eder.
- * Mikrobiyal toksinlerin etkisini inhibe eder.
- * Ig A'yı stimüle eder.
- * Bağırsak mukozasında trofik etkisi vardır.
- * Epitelyum yüzeyinde asit pH'yı devam ettirir.



- * Patojen bakteri ve mantarlar için antagonist olan hidrojen peroksit üretir.
- * Epitelyum hücreler için enerji kaynağı olan maddeler üretir.
- * İmmün sistemi uyarıcı etkisi vardır.
- * Enfeksiyonlara karşı mukoza direncinin devamlılığını sağlar.
- * Karsinojen ve mutajen üretimini azaltır (9).

2.13.4.PROBİYOTİKLERİN KULLANILDIĞI DURUM VE HASTALIKLAR

- * Rotavirus gastroenteritlerinin tedavisine yardımcı olur.
- * Seyahat ishallerinin ve antibiyotik ilişkili ishallerin tedavisinde etkilidir.
- * Helikobakter pyloriye bağlı ülserin önlenmesini sağlar.
- * Clostridium difficile ilişkili kolitlerin kontrolünü sağlar.
- * Laktoz malabsorpsiyonu semptomlarını azaltır.
- * İmmun sistemi güçlendirir.
- * Aşılarla adjuvan etkisi vardır.
- * Serum kolesterol düzeyini düşürür.
- * Kanseri oluşturan başlatıcı fekal enzimleri azaltır.
- * Diş çürüklerine neden olan mikroorganizmalara karşı antagonistik etki yapar.
- * Vajinal kandidiyazisten koruma sağlar.
- * Üriner sistem enfeksiyonlarının kontrolüne yardımcı olur.
- * Büyüme ve koagülasyon faktörleri üretimini sağlar.
- * Yoğun bakım ünitelerinde sepsis sıklık ve şiddetini azaltır.
- * Büyük ameliyatlardan sonra sepsis sıklık ve şiddetini azaltır.
- * Diyabetin ortaya çıkmasını geciktirir.
- * Tümör büyüme hızı ve metastaz sayısını azaltır.
- * Pankreatitin septik belirtilerini önler ve hafifletir.



* Toksik karaciğer zehirlenmelerinde hücre hasarlanma derecesini ,mortaliteyi ve klinik belirtileri azaltır (3).

2.14.KORUNMA

Rotavirus gastroenteritinin; sık görülüyor olması, ağır hastalık yapması ve ekonomik yükünün fazla olması nedeni ile hastalıktan korunma büyük önem taşır. Kişisel ve toplumsal hijyen önemlidir ancak rotavirus infeksiyonlarının tam olarak önlenmesini sağlamaz. Bu nedenle aşılama rotavirus gastroenteritinin önlenmesinde önemli rol oynar (28).

Rotavirus aşuları zayıflatılmış insan veya reassortan (hayvan + insan genetik materyeli) virus aşularıdır (39). Aşılama ile de reenfeksiyonların önlenmesi mümkün olmaz. Ancak yaşamın ilk aylarında aşı yapıldığında doğal enfeksiyona benzer şekilde reenfeksiyonlar asemptomatik veya hafif seyreder (40).

İlk rutine giren aşı İnsan-Maymun Rotavirus Reassortant Aşısı (Rotashield, Wyeth-Lederle) dir. Aşı Amerika Birleşik Devletlerinde 1998 yılında onay almıştır, oral olarak 2., 4. ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz uygulanması önerilmiştir. ABD de toplam 1.2 milyon doz aşı uygulamasından sonra 15 olguda invajinasyon gelişmesi nedeniyle piyasaya verildikten bir yıl sonra, Ekim 1999 da, ruhsatı devam etmesine rağmen kullanımdan çekilmiştir. Rotashield için invajinasyon riski 1/10.000 olarak tahmin edilmektedir (39).

2.14.1.MONOVALAN ROTAVİRUS AŞISI: HRV (ROTARIX,GSK)

İnsan kaynaklı serotip G1 içeren 89-12 suşundan maymun böbrek hücre kültüründe 33 kez pasajlanarak attenué edilmiş olan canlı insan rotavirus aşısıdır (39). Serotip G1 içermesine rağmen diğer serotiplere karşı da koruyucudur. (G1'in neden olduğu rotavirus gastroenteritine karşı %96, G3'e karşı %94, G4' e karşı %95, G9'a karşı %95,G6'ya karşı %96 koruma sağlar (41). Monovalan rotavirus aşısının etkinliği ve güvenliği faz 3 çalışmalarında



Avrupa, Latin Amerika ve Asya'da yapılan plasebo-kontrollü geniş bir çalışma da değerlendirilmiştir. Bu çalışmada HRV özellikle ağır rotavirus gastroenteritine karşı yüksek koruma sağlamıştır (39).

Çalışma grubunda ilk yıl aşının herhangi bir rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %73, hastaneye yatışı gerektiren rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %85, ağır dehidratasyonla seyreden rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %100 saptanmıştır. İkinci yılda koruyuculuk rotavirus gastroenteritine karşı %72, ağır rotavirus gastroenteritine karşı %87 oranında devam etmiştir. Çalışma grubunda invajinasyon plasebo grubundan daha az görülmüştür (39).

Monovalan rotavirus aşısı 2- 4 ay şeması ile 2 doz uygulanır. Centers of Disease Control (CDC) önerilerine göre aşının ilk dozu 14 hafta 6 güne kadar yapılabilir, ikinci doz 34 hafta 6 güne kadar tamamlanabilir (38). Aşı 35. haftadan sonra uygulanmamalıdır. Aşı insan kökenli canlı bir aşı olduğundan dışkı ile aşı virusu atılabilir. En fazla atılım aşı alındıktan sonraki 7. gündedir. Viral antijene ait partiküller birinci dozdan sonra %50, ikinci dozdan sonra %4 oranında bulunur. Ancak canlı virus bu dışkıların ancak %17'sinde bulunmuştur. Aşı virusu seronegatif temaslılara bulaşabilirse de bunun klinik bir önemi olmadığı düşünülmektedir (39).

HRV aşısı 2-8 derecede depolanmalı ve saklanmalıdır. Raf ömrü 36 aydır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen kullanılması önerilir. Kullanıma hazır aşı oda ısısında 24 saat kullanılmadıysa imha edilmelidir.

2.14.2. PENTAVALAN İNSAN REASSORTANT ROTAVİRUS AŞISI: PRV

(ROTATEQ, MERCK)

İnsan G1-G4 rotavirus serotipleri ile sığır rotavirus WC-3 reassortant suşlarını içerir. Aşının içerdiği 5 reassortant virus son yıllarda gerek gelişmiş gereksade gelişmekte olan ülkelerden izole edilen suşların %85'inden fazlasını kapsamaktadır (42).



PRV aşısı oral yolla 3 doz uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. Aşı 2., 4. ve 6. aylarda 3 doz şeklinde uygulanır (43). Aşının ilk dozu 14 hafta 6 güne kadar yapılabilir, son doz 34 hafta 6 güne kadar tamamlanmalıdır (38).

Likit formdadır. 2-8 derecede saklanması ve depolanması önerilir. Raf ömrü 24 aydır (44).

PRV aşısının etkinliği ve güvenilirliği “Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)” çalışmasında araştırılmıştır. Aşı grubunda 34.035 bebek plasebo grubunda da 34.003 bebek vardır. İnvaginasyon 12 aşılı ve 15 plasebo olan bebekte ilk dozdan sonra bir yıl içinde görülmüştür. Herhangi bir aşidan sonraki 42 gün içinde 6 aşılı ve 5 plasebo alan da invaginasyon görülmüştür. Bu bulgular aşılı ve plasebo grubunda invajinasyon riskinin eşit olduğunu göstermiştir (39).

Aşılama sonrası ilk rotavirus mevsimi boyunca herhangi bir rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %74, şiddetli rotavirus gastroenteritine karşı etkinliğinin ise %98 olduğu saptanmıştır (44). Yine bu çalışma da aşı serisi tamamlanmasa bile aşının yüksek koruyuculuk oranı sağladığı gösterilmiştir (39).

2.14.3.KONTRENDİKASYONLAR VE ÖNLEMLER

Aşı ile ilgili tek kontrendikasyon, aşı veya aşı komponentlerine karşı ciddi allerjik reaksiyon olarak bildirilmektedir (43). Aşı veya aşı komponentlerine aşırı duyarlı olan veya önceki dozlarda bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulanamaz.

Diğer aşılar için olduğu gibi, ateşli veya ateşsiz hafif hastalık RV aşısı için de engel değildir. Orta ve şiddetli hastalığı olan bebekler, hastalığın akut fazı iyileşir iyileşmez aşılanabilir.

Hafif ishal aşı yapılması için engel oluşturmaz, orta ve şiddetli ishal olgularında aşılamanın ertelenmesi önerilir.



Rotavirus aşı şeması tamamlanmadan önce rotavirus gastroenteriti geçiren bebeklere rotavirus aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk enfeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar (44).

Anne sütü aşının etkinliğini azaltmaz.

Aşı yapıldıktan sonra bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda aşı yinelenmez.(43)

Rotavirus aşısı DBT, DaBT, Hib, hepatit B, IPV ve konjuge pnömokok aşısı ile beraber uygulanabilir (45).

Rotavirus aşısının immünyetmezlikli çocuğa uygulanmasına yarar ve zarar analizi yapılarak karar verilmelidir. Konjenital immün yetmezlik hastalarında ve kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlarda ciddi, uzamış, hatta fatal rotavirus gastroenteriti görülebilir. Bu grup hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Aynı uyarılar immünyetmezlik tedavi alanlar, lösemi, lenfoma ve HIV (+) olgular içinde geçerlidir. İmmün yetmezliği veya şüphesi olan bireylerle yaşayan bebeklere rotavirus aşısı yapılabilir(43). Bu bebekler aşılanırken Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısından sonra virus yayılımının daha az olması göz önüne alınabilir(39).

Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan, immünglobulin preparatı verilmiş bebeklere aşı 42 gün sonra yapılır. Eğer çocuk bu süre zarfında 13 haftalıktan büyük olursa bu süre kısa tutulabilir(46)

Altta kronik gastrointestinal hastalığı (konjenital malabsorpsiyon sendromları, Hirschprung hastalığı, kısa barsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar) olan bebeklerde aşının olası risk ve yararları göz önünde tutulur. Daha önce varolan gastrointestinal hastalık için immünyetmezlik tedavi gören olgular dışında bu çocukların aşıdan yarar görebileceği düşünülmektedir. Bu konuda çalışma yoktur (43).

Daha önce invajinasyon geçirmiş olan olgulara aşı yapılmaz (44).

Prematürlerde transplental antikor geçişi az olduğundan rotavirus gastroenteriti riski



artmıştır. Yaşamın ilk yılında viral gastroenterit nedeni ile hastaneye yatışlarının prematürler de göreceli olarak daha fazla olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekle çalışma yapılmasına karşın, sonuçlar prematürelerin aşuya yanıtının term bebekle aynı olduğunu göstermektedir. Pentavalan Human –Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV) ile 2070 prematüre bebekte (25-36 haftalık) yapılan bir çalışmada ,prematürlerde PRV aşısının etkinliği ve güvenilirliğinin term bebekle aynı olduğu gösterilmiştir (47). Rotavirus aşısı yapılması için prematür bebek en az 6 haftalık olmalı, klinik olarak stabil olmalı, ilk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilmelidir (44).

Gebe bir kadınla aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda rotavirusa karşı oluşmuş bir immunité vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür (44).

Hangi marka aşı ile aşılamaya başlanmışsa mümkünse aynı marka ile aşılamaya devam edilmelidir.

Eğer aynı marka (RV5 veya RV1) aşı o an için bulunamıyorsa eldeki aşı ile aşılamaya devam edilmelidir.

Eğer aşılama tek bir doz RV5 kullanılmış ya da hangi aşı ile aşı yapıldığı bilinmiyorsa 3 doz aşı uygulanmalıdır (39).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya hastanemiz Çocuk Acil ve Çocuk Polikliniğine 01.09.2009- 01.05.2010 tarihleri arasında son 48 saatte ishal yakınması nedeni ile başvuran 6 ay -5 yaş arası gastroenteritli hastalar alındı.

İshal klinik olarak 24 saat içinde normal şeklini kaybetmiş, 3 veya daha fazla sayıda dışkılama olarak tanımlandı.

Başvuru anında demografik özellikler, tıbbi hikaye, ishal sayısı, kıvamı, kusmanın eşlik edip etmediği, rotavirus aşısı yapıp yapılmadığı ailelerden öğrenildi. Hastaların fizik muayene bulguları kaydedildi. Dehidratasyon derecesi belirlendi. Dehidrate olan, oral alımı iyi olmayan hastalar hastaneye yatırılarak takip edildi.

İshal nedeni ile başvuran hastalardan başvuru anında alınan gaita örneklerinden hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında gaitada parazit, rotavirus ve kültür incelemeleri yapıldı. Rotavirus antijeni lateks aglutinasyon yöntemi ile test edildi.

Bu yöntemle rotavirus gastroenteriti tanısı konulan hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. gruptaki 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve günde 282.5 mg Saccharomyces boulardii, 2. gruptaki 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve günde 30 mg Bifidobacterium lactis , 3. gruptaki 25 hastaya sadece yaşına uygun ishal diyeti verildi. Probiyotikler hastaların ishali tamamen düzeline kadar verildi.

Dehidrate olan ve oral alımı iyi olmayan hastalar hastanede takip edildi. Oral alımı yeterli olan, dehidratasyonu olmayan hastalar tedavileri planlanarak eve gönderildi. Hastalar hergün telefonla aranarak ishal sayısı, kıvamı, kusma olup olmadığı sorgulandı. Günlük takipler hastanın ishali ve kusması düzeline kadar devam etti.

Ailelere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve onam alındı.

Hastanemiz etik kurulundan çalışma için onay alındı. (Tarih:23.09.2009 Karar no: 9/12)

İstatistikler SPSS 19 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin analizinde



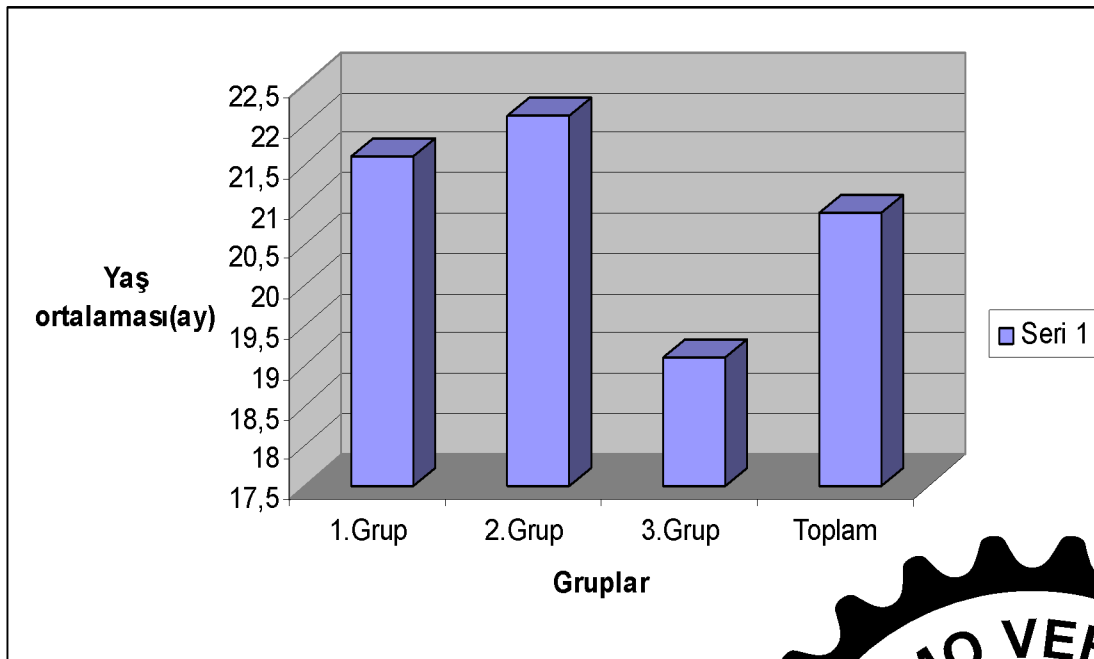
ki-kare testi, grupların normal dağılıma uyan yaş değişkeni parametrik tek yönlü anova, diğer ordinal değişkenler ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Hastanemiz Çocuk Acil Servisinde ve Çocuk Polikliniğinde Rotavirus gastroenteriti tanısı konulan 75 hastadan 1.grup 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii, 2.grup 25 hastaya yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis, 3. Grup 25 hastaya sadece yaşına uygun ishal diyeti verildi.

Hastaların yaş ortalaması 20.97 ± 12.88 aydı, yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan grubun yaş ortalaması 21.64 ± 11.50 ay, yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan grubun yaş ortalaması 22.16 ± 14.00 ay, sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grubun yaş ortalaması 19.12 ± 13.34 ay olarak saptandı. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p > 0.05$) (şekil 3)

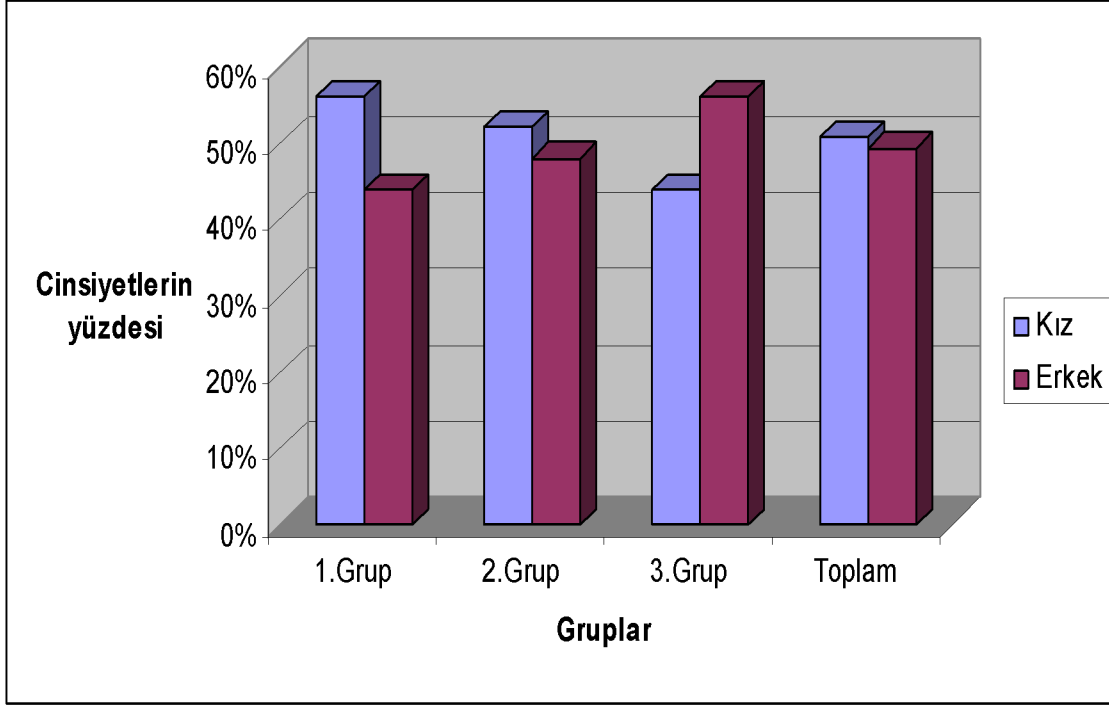


Şekil 3: Hastaların Yaş Ortalamaları

Çalışmaya alınan çocukların %50.7'si kız,%49.3'ü erkekti. Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan grupta %56 kız,%44 erkek, yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan grupta %52 kız,%48 erkek, sadece diyet alan grupta %44 kız,%56

erkek vardı. Grupların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı .

($p>0.05$) (şekil 4)



Şekil 4: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

İshal süresi ortalama 5.9 ± 2.0 gündü. Yaşına uygun ishal diyeti ve *Saccharomyces boulardii* alan grupta ishal süresi 6.6 ± 1.7 gün, yaşına uygun ishal diyeti ve *Bifidobacterium lactis* alan grupta 4.1 ± 1.3 gün, sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grupta 7.0 ± 1.6 gün saptandı. İshal süresinin yaşına uygun ishal diyeti ve *Bifidobacterium lactis* alan grupta diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğunu saptadık ($p<0.001$).



Grup I :Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan hastalar

Grup II :Yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan hastalar

Grup III: Sadece yaşına uygun ishal diyeti alan hastalar

Gruplar	Hasta sayısı	Ortalama İshal süresi(gün)	Standart sapma
I	25	6,60	1,756
II	25	4,12	1,394
III	25	7,00	1,607
Toplam	75	5,91	2,028

Tablo 1:Hastaların İshal Sürelerinin Değerlendirilmesi

Grup I :Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan hastalar

Grup II :Yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan hastalar

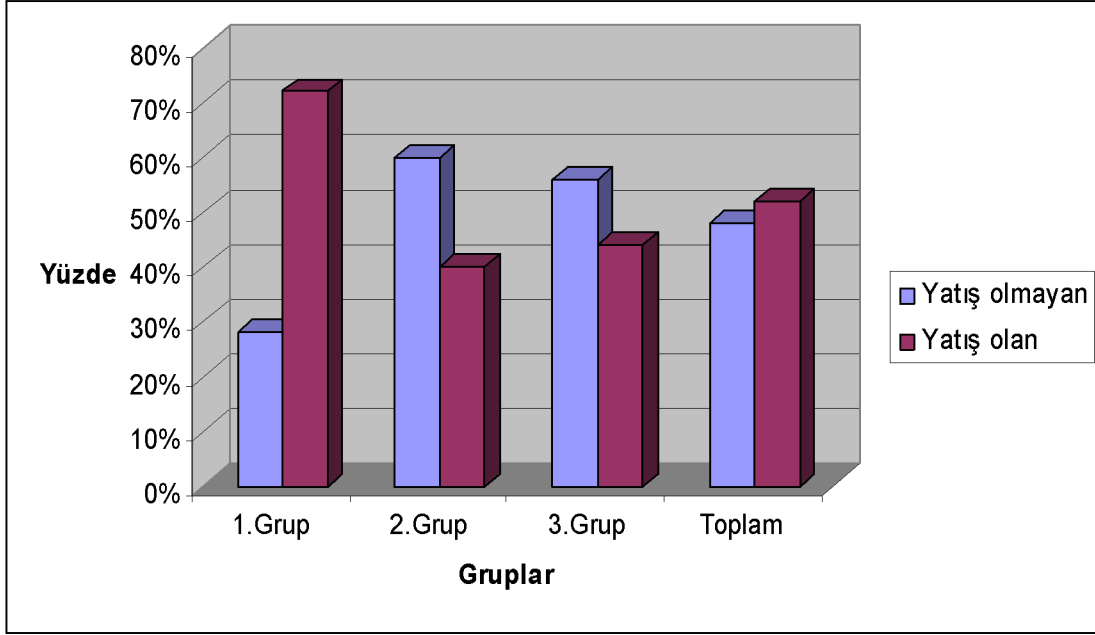
Grup III: Sadece yaşına uygun ishal diyeti alan hastalar

		p
Grup I	Grup II	<0,001
Grup I	Grup III	0,65
Grup II	Grup III	<0.001

Tablo 2:Hastaların İshal Sürelerinin Karşılaştırılması

Hastalar, hastalık süresince günlük olarak takip edildi. Tedavi süresince hastaların %48'i hastaneye yatmadı, %52'si hastaneye yattı. Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan grupta hastaların %28'i hastaneye yatmadı,%72'si hastaneye yattı. Yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan grupta hastaların %60'i hastaneye yatmadı,%40'ı hastaneye yattı. Sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grupta hastaların %56'sı hastaneye yatmadı,%44'ü hastaneye yattı. Sonuçların değerlendirilmesinde yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan grubun istatistiksel olarak anlamlı derecede hastaneye daha çok yattığı saptandı (p<0.05).

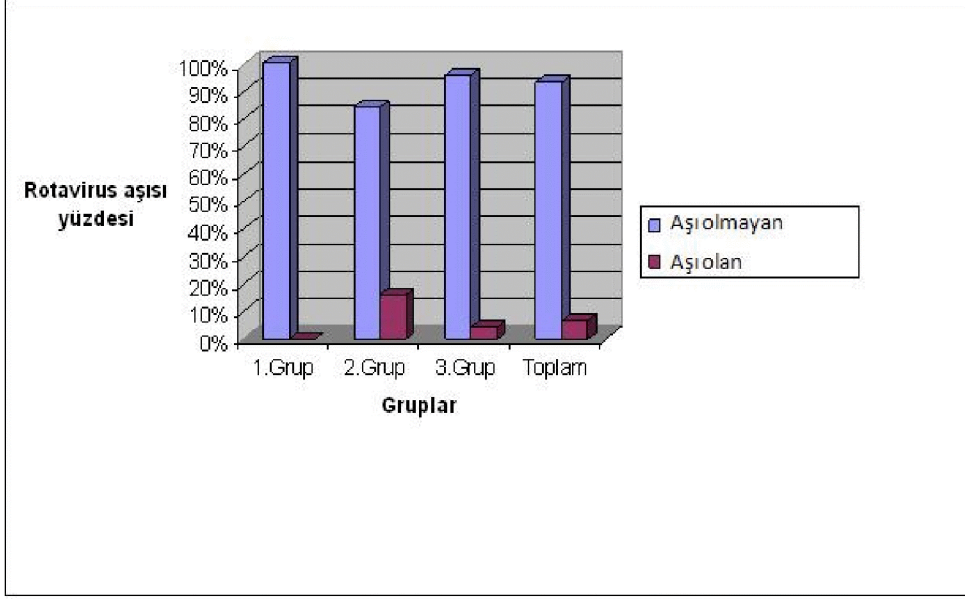




Şekil 5: Rotavirus Gastroenteritli Hastaların Hastaneye Yatışlarının İncelenmesi

Hastaların %93.3'ü rotavirus aşısı yaptırmamış, %6.7'si rotavirus aşısı yaptırmıştı. Yaşına uygun ishal diyeti ve *Saccharomyces boulardii* alan grubun %100'ü rotavirus aşısı yaptırmamıştı, Yaşına uygun ishal diyeti ve *Bifidobacterium lactis* alan grubun %84'ü rotavirus aşısı yaptırmamış, sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grubun %96'sı rotavirus aşısı yaptırmamıştı.





Şekil 6:Hastaların Rotavirus Aşı Durumlarının İncelenmesi

Hastaların %62.7'si kış mevsiminde, %30.7'si ilkbaharda , %6.7'si sonbaharda hastaneye başvurdu.

Tedavi süresince olan takiplerde hastaların %38.7'sinde kusma yoktu, %61.3'ünde kusma vardı. Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan grubun %12'sinde kusma yoktu, %88'inde kusma vardı. Yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan grubun %44'ünde kusma yoktu,%56'sında kusma vardı, sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grubun %60'ında kusma yoktu,%40'ında kusma vardı. Sadece yaşına uygun ishal diyeti alan grupta kusma istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az saptandı.(p:0.002)



Grup I :Yaşına uygun ishal diyeti ve Saccharomyces boulardii alan hastalar

Grup II :Yaşına uygun ishal diyeti ve Bifidobacterium lactis alan hastalar

Grup III: Sadece yaşına uygun ishal diyeti alan hastalar

		Kusma olmayan	Kusma olan	Toplam	
Gruplar	I	Sayı	3	22	25
		Yüzde	12,0%	88,0%	100,0%
	II	Sayı	11	14	25
		Yüzde	44,0%	56,0%	100,0%
	III	Sayı	15	10	25
		Yüzde	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam		Sayı	29	46	75
		Yüzde	38,7%	61,3%	100,0%

Tablo 3:Rotavirus gastroenteritli hastalarda kusmanın değerlendirilmesi



5.TARTIŞMA

Akut ishal, çocuklarda en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biri olup dünya genelinde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir (1). Rotaviruslar ise çocuklarda akut ishalin en yaygın nedenidir (5). Rotavirus gastroenteritlerinin tedavisinde amaç ishal ve kusma ile kaybedilen sıvı kaybının yerine konulmasıdır. Probiyotikler de rotavirus gastroenteritlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9).

Semptomatik rotavirus gastroenteritleri en sık yaşamın 6 ayı ile 2 yaş arasında görülmektedir (26). Velazquez ve arkadaşları (52) rotavirus enfeksiyonunun en sık 6- 14 aylık çocuklarda görüldüğünü ve 2 yaşından sonra giderek azaldığını göstermişlerdir.

Ülkemizde Kurugöl ve arkadaşları (60) olguların %80.6' sının, Karadağ ve arkadaşları (61) %43.7'sinin, Gül ve arkadaşları (62) %71'inin, Bozdayı ve arkadaşları (63) %70'inin, Ceyhan ve arkadaşları (64) %83.8'inin 2 yaş altında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak ortalama 20.9 ay idi.

Altı aydan küçüklerde rotavirus enfeksiyonu sıklığının az olması hem anneden geçen antikörlere hem de anne sütüne bağlanmaktadır. Yirmi dört aylıktan sonra enfeksiyon sıklığının az olması ise doğal geçirilmiş enfeksiyonların bir sonraki atak insidansının ve atağın şiddetini azaltmasına bağlıdır (27).

Rotavirus gastroenteritleri her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Yapılan çalışmalarda hastaların cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır (65,66,67,68). Bizim çalışmamızda da cinsiyetler arasında fark saptanmadı.

Rotavirus gastroenteritlerinin tedavisinde probiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Guarino ve arkadaşlarının Saccharomyces boulardii ve Lactobacillus rhamnosus ile yaptığı çalışmada probiyotik kullanımının rotavirus gastroenteritinin süresini kısalttığı saptanmıştır (69). Grandy ve arkadaşlarının Bolivya'da 64 hasta ile yaptığı çift kör çalışmada probiyotikler kombine olarak kullanılmış (L acidophilus, L rhamnosus, B longum, S



boulardii) ve probiyotik kullanımı ile ishal süresinin kısaldığı saptanmıştır (70). Pant ve arkadaşlarının Laktobasillus kullanarak yaptığı çalışmada ishal süresinin daha kısa sürdüğü saptanmıştır (71).

Canani ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında probiyotik kullanımının hastaneye yatış süresini kısalttığı saptanmıştır (72). Yine Grandy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada probiyotik kullanımının kusmayı ve ishal süresini kısaltarak hastaneye yatış süresini azalttığı saptanmıştır (70). Ancak bizim çalışmamızda literatürün aksine probiyotik kullanımının hastaneye yatış süresini kısalttığı saptanmadı.

Rotavirus gastroenteritlerinin sık görülmesi, ağır hastalık yapması ve ekonomik yükünün olması nedeniyle hastalıktan korunma büyük önem taşır. Kişisel ve toplumsal hijyen önemlidir ancak rotavirus enfeksiyonunun tam olarak önlenmesini sağlamaz. Bu nedenle aşılama rotavirus gastroenteritinin önlenmesinde önemli rol oynar. Avrupa, Latin Amerika ve Asya'da 63.225 bebek üzerinde yapılan çalışmada monovalan rotavirus aşısının ilk yıl herhangi bir rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %73, hastane yatışı gerektiren rotavirus gastroenteritine karşı %85, ağır dehidratasyonla seyreden rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %100 saptanmıştır. İkinci yıl koruyuculuk rotavirus gastroenteritine karşı %72, ağır rotavirus gastroenteritine karşı %87 oranında devam etmiştir (44). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %93.3'ü rotavirus aşısı yaptırmamıştı. Etkinliği ve güvenilirliği çalışmalarla kanıtlanmış olan rotavirus aşısının ülkemizde rutin aşılama programına alınması gerekliliği vardır.

Rotavirus gastroenteritleri ılıman iklimlerde kış aylarında pik yapar. Ülkemizde Ulukanlıgil ve arkadaşlarının Şanlıurfa'da (73), Tünger ve arkadaşlarının Manisa'da (74) kış aylarında, Kurugöl ve arkadaşlarının İzmir'de (75) Ocak ve Mart aylarında, Doğan ve arkadaşlarının Eskişehir'de (76) Ocak ve Şubat aylarında, rotavirus ishallerinin pik yaptığını bildirmiştir. İstanbul'da ılıman iklim hakimdir ve bizim çalışmamızda literatürü destekleyecek



şekilde rotavirus ishalleri sıklıkla kış mevsiminde görülmüştür.

Rotavirus gastroenteritlerine genel olarak kusma da eşlik eder. Kusma, dehidratasyona sebep olduğunda önemlidir. Probiyotiklerin kusmayı azaltması üzerine yapılan çalışmalardan Pant ve arkadaşlarının Laktobasillus ile yaptığı çalışmada probiyotiklerin kusmayı azaltma üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır (71) ancak Raza ve arkadaşlarının yine Laktobasillus ile yaptığı çalışmada probiyotiklerin kusma sayısını azalttığı saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda probiyotiklerin kusmayı azaltma üzerine olumlu etkisi saptanmadı. Çalışmamızda en sık kullanılan probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii* ve *Bifidobacterium lactis*'in ishal süresi üzerindeki etkisi karşılaştırıldı. Çalışmalarda probiyotik kullanımının rotavirus gastroenteriti süresini kısalttığı saptanmıştır ancak probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii* ve *Bifidobacterium lactis*'in etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma literatürde bulamadık.



6.SONUÇ

Özetle probiyotikler rotavirus gastroenteritlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmada Bifidobacterium lactis alan grupta ishal süresinin daha kısa olduğunu, Saccharomyces boulardii alan grubun hastaneye yatış oranlarının ve kusma yakınmasının daha fazla olduğunu saptadık.

Rotavirus gastroenteritlerinde yaygın olarak kullanılan probiyotiklerden Bifidobacterium lactis'in ishal süresini kısaltarak tedaviyi olumlu yönde etkilerken Saccharomyces boulardii'nin hastaneye yatış oranlarını ve kusmayı arttırarak tedaviyi olumsuz etkilediğini saptadık. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Larry K. Pickering and Thomas G.Cleary:Krugman's Infectious Diseases of Children;2006:220-223
2. Glass RI,Kilgore PE,Holman RC,et al.The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States :surveillance and of disease burden.J infect Dis 1996;174:5-11
- 3.Coşkun T,Pre-,Pro- ve Sinbiyotikler;Katkı dergisi ;Özel sayı 2004:157-168
- 4.Sakarya S.;Probiyotikler ve İnfeksiyonlardaki Yeri;Klinik 2007 13. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Dergisi:21-25
- 5.Glass RI ,Parashar5 UD,Breese JS ,et al .Rotavirus vaccines :current prospects and future challenges.Lancet.2006;368:323-32
6. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;1787-1833
7. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. Lancet1974; 1: 149-151.
- 8.Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. Lancet 1974; 2: 61-63.
- 9.Yalçın S, Rotavirus Aşılıarı; Katkı dergisi;2006:5-6;713-727
10. Patton JT. Structure and function of the rotavirus RNA-binding proteins. J Gen Virol 1995; 76(pt11): 2633-44
11. Subodh S, Bhan MK, Ray P. Genetic characterization of VP3 gene of group A rotaviruses. Virus Genes. 2006; 33(2): 143-5
12. Kapikian AZ (2007) Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM et al. (eds) FieldsVirology, 5th ed. Philedelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkin, 1917-74.
13. Prasad BV, Chiu W. Structure of rotavirus. Curr. Top Microbiol Immunol 1994; 185: 9-29
14. Crawford, S. E., S. K. Mukherjee, M. K. Estes, J. A. Lawton, A. L. Shaw, R. F. Ramig, and B. V. Prasad. Trypsin cleavage stabilizes the rotavirus VP4 spike. J. Virol 2001; 75: 6052-6061.
15. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110-2133
16. Ellen S, Dante A, Sharon, Humiston, Dante A, Sharon G. Rotavirus. Pediatr Rev 2007; 8.



17. Contin R, Arnoldi F, Campagna M, Burrone OR. Rotavirus NSP5 orchestrates recruitment of viroplasmic proteins. *J Gen Virol*. 2010; 91(pt7): 1782-93
18. Rodríguez-Díaz J, Rubilar-Abreu E, Spitzner M, Hedlund KO, Liprandi F, Svensson L. Design of a multiplex nested PCR for genotyping of the NSP4 from group A rotavirus. *J Virol Methods*. 2008; 149(2): 240-5
19. Rainsford EW, McCrae MA. Characterization of the NSP6 protein product of rotavirus gene 11. *Virus Res* 2007; 130(1-2): 193-201
20. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 30-41.
21. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996;174 (Suppl 1):S30-S36
22. Dorsey M. Bass; Rotaviruses, Caliciviruses and Astroviruses ;Chapter 257: Nelson Textbook of Pediatrics; 19 th Edition
23. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004; 78(19): 10213–20
24. Rota S, Fidan I. Noninflamatuvar ishallerin patogenezi. *Turk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37 : 234-241.
25. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol*. 2004;78:10213-10220
26. Conner ME and Ramig RF. Viral enteric diseases. In: Nathanson N ed. *Viral pathogenesis*. Lippicott-Raven, Philadelphia. 1997:713-743
27. Angel J, Franco MA. Rotaviruses. Mahy BWJ, van Regen Mortel MHV editors, *Encyclopedia of Virology*, 3rd Ed. Academic Pres, 2008; 507-13
28. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus. In: Plotkin SA, Orenstein WA Eds. *Vaccines*. 4th edition. Elsevier, Philadelphia. 2004: 1327-1345
29. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3 Suppl): 50–3
30. Al-Yousif Y, Anderson J, Bergstrom C, Bustamante A, Muenzenberger M, Austin K et al. Evaluation of a latex agglutination kit (Virogen Rotatest) for detection of bovine rotavirus in fecal samples. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(3): 496–98
31. 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
32. Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang Z. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28(2): 276-82



33. Rahman M, Matthijnssens J, Yang X, Delbeke T, Arijs I, Taniguchi K et al. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *J Virol* 2007; 81(5): 2382–90
34. D'Agostino J. Considerations in assessing the clinical course and severity of rotavirus gastroenteritis. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45(3): 203-12
35. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(33): 539-48
36. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomera M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull* 2009; 90: 37-51
37. Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Morro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002; 39(4): 397-403
38. CDC. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. *MMWR* 2008; 57.
39. Salman N. Rotavirus aşılıarı. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2 :35-36-37
40. Çelebi S. Rotavirus aşılıarı. *Çocuk Enf Derg* 2006;3:144-145
41. Ruiz Palacios G, Perez Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
42. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 914-20.
43. AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2007; 119: 171-82.
44. Kurugöl Z. Rotavirus aşılıarı. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3(1 Suppl): 1-7
45. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 221-7.
46. CDC. Postmarketing Monitoring of Intussusception after RotaTeq[®] Vaccination – United States, February 1, 2006 –August 15, 2007. *MMWR* 2008; 57: 218–22.
47. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine* 2006; 24: 3784-5.
48. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(4): 561-70
49. Lepage P. Rotavirus. Evidence for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2.



50. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States: surveillance and of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl 1): 5-11.
51. Cook S, Glass R, Lebaron C. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Org* 1990; 68(2): 171-7
52. Burden of disease, final report. 2004. 1st edition. Ankara, Turkey: Ministry of Health, Refik Saydam Hygiene Center. Presidency, School of Public Health.
53. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-6.
54. Bozdayı G, Doğan B, Dalgıç B, et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol* 2008; 80: 733-40.
55. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45: 290-4.
56. Çataloluk O, Itturiza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 140: 673-8.
57. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccine and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004;1: 49-54.
58. Hjelt K, Grauballe PC, Schiøtz PO, Andersen L, Krasilnikoff PA. Intestinal and serum immune response to a naturally acquired rotavirus gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:60-6.
59. Brown KA, Kriss JA, Moser CA, Wenner WJ, Offit PA. Circulating rotavirus-specific antibody-secreting cells (ASCs) predict the presence of rotavirus-specific ASCs in the human small intestinal lamina propria. *J Infect Dis* 2000;182 :1039-43.
60. Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Ozkinay F, Ozkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003; 4: 290-4.
61. Karadağ A, Acıkoğuz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269-75.
62. Gul M, Garipardıç M, Cıragil P, Aral M, Karabiber H, Guler I. Sıfır-5 yaşı arası gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 araştırılması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 64-7.
63. Bozdayı G, Dogan B, Dalgic B, Bostancı I, Sari S, Battaloglu NO, Rota S, Dallar Y, Nishizono A, Nakagomi O, Ahmed K. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol* 2008; 80:733-40.



64. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugol Z, Yildirim I, Celik U, Keser M, Koturoglu G, Tezer H, Bulbul EK, Karabocuoglu M, Halicioglu O, Anis S, Pawinski R. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200: 234-8.
65. Herruzo R, Omeñaca F, Garcia S, Diez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(3): 280-5
66. Moreira LL, Netto EM, Nascimento-Carvalho CM. Nosocomial gastroenteritis in children with and without rotavirus infection [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1): 72
67. Rodrigues A, Carvalho M, Monteiro S, Mikkelsen CS, Aaby P, Molbak K et al. Hospital surveillance of rotavirus infection and nosocomial transmission of rotavirus disease among children in Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3): 233-7
68. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schüler I et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(8): 784-91
69. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L: Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, 25(5):516-9.
70. Grandy G, Medina M, Soria R, Araya M: Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotics preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:253
71. Pant AR, Graham SM, Allen SJ, et al. Lactobacillus GG and acute diarrhoea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 1996; 42(3): 162-5
72. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al: Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007, 335(7615):340.
73. Ulukanlıgil M, Bakır M, Arslan G, Soran M, Seyrek A. Sanlıurfa'da 0-5 yaş arası çocuklarda ishal etkenlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bül.* 2001; 35: 307-312
74. Tünger Ö, Bakkaloglu B, Sürücüoglu S, Gündüz T. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığının araştırılması. *İnfeksiyon Derg.* 2001; 15: 43-46
75. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45: 290-294
76. Dogan N, Akgün Y. 0-6 yaş grubu gastroenterit olgularında rotavirus varlığı. *İnfeksiyon Derg.* 1998; 12: 493-495



77. Raza S, Graham SM, Allen SJ, et al: Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhoea in Pakistan. Ped Infect Dis J 1995, 14(2):107-111.

