

**ERZURUM VE ÇEVRESİNDE 0-5 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS PREVALANSI'NIN
ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem Eda BALKAN

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ

Yüksek Lisans Tezi - 2011

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programı

**ERZURUM VE ÇEVRESİNDE 0-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS
PREVALANSI'NIN ARAŞTIRILMASI**

Çiğdem Eda BALKAN

| | |
|---------------------|---------------------------|
| Tez Savunma Tarihi: | 11.08.2011 |
| Tez Danışmanı: | Prof.Dr.Selahattin Çelebi |
| Jüri Üyesi: | Prof.Dr.Osman Aktaş |
| Jüri Üyesi: | Prof.Dr.A.Esin Aktaş |
| Jüri Üyesi: | Doç.Dr.Ülkü Altoparlak |
| Jüri Üyesi: | Doç.Dr.Ahmet Özbek |

Prof. Dr. İsmail CEYLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TEŞEKKÜR | III |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ..... | IV |
| TABLO DİZİNİ | V |
| ŞEKİL DİZİNİ..... | VI |
| ÖZGEÇMİŞ | VII |
| ÖZET | VIII |
| ABSTRACT | IX |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Patojenin Yapısı | 4 |
| 2.1.1. Yapısal Proteinler..... | 5 |
| 2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinler | 6 |
| 2.1.3. Genom Çeşitliliği | 6 |
| 2.2. Virüsün Patolojisi..... | 7 |
| 2.3. Virüsün Tanısı | 8 |
| 2.4. Virüsün Patojenitesi | 9 |
| 2.5. İmmun Sistem Tepkisi..... | 12 |
| 2.6. İmmun Sistemle İlişkisi..... | 14 |
| 2.7. Tedavi | 14 |
| 2.7.1.Oral Rehidratasyon Terapisi | 15 |
| 2.7.1.1. Ev Yapımı ORT Solüsyonu | 16 |
| 2.7.2. İntravenöz Sıvılar | 17 |
| 2.8. Rotavirüs Aşılarına Yaklaşım | 17 |
| 2.8.1. Aşı Tipleri | 17 |
| 2.8.1.1. Canlı Atenüe Aşılar | 18 |
| 2.8.1.2. DNA Aşıları | 18 |
| 2.8.1.3. Subunit Aşılar..... | 18 |
| 2.8.1.4. Rotashield (Wyeth-Ayerst) | 19 |
| 2.8.1.5. Lisans Öncesi Deneyle ve Sonrası İnvajinasyon Vakaları..... | 19 |
| 2.8.1.6. Yeni Jenerasyon Aşılar Bakış | 21 |
| 2.8.1.7. ROTA Teq..... | 21 |
| 2.8.1.8. ROTARİX | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.8.1.8.1. Spesifik Rotavirüs Tiplerine Karşı Yararları | 22 |
| 2.8.1.9. Monovalan Koyun Aşısı | 23 |
| 2.8.1.10. Geliştirilen Diğer Aşılar | 24 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 25 |
| 3.1. Örneklerde Etken Aranması | 25 |
| 3.2. Testin Prensipleri | 25 |
| 3.3. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması | 25 |
| 3.4. Testin Performans Özellikleri | 27 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 5. TARTIŞMA | 34 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER. | 39 |
| 7. KAYNAKLAR | 40 |

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezin belirlenip hazırlanmasında ve her aşamasında bana bilgileriyle, anlayışıyla büyük destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Selahattin Çelebi'ye, bu süreçteki hoşgörülerinden ötürü Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız'a ve hocalarım Prof. Dr. Osman Aktaş, Prof. Dr. Halil Yazgı, Prof. Dr.A. Esin Aktaş, Doç. Dr. Ülkü Altoparlak, Doç. Dr. Ahmet Özbek, Doç.Dr.Hakan Uslu ve Doç.Dr. M.Hamidullah Uyanık 'a teşekkür ederim.

Tezin hazırlık aşamasındaki desteklerinden dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına ve asistanlarına,

Ve son olarak da tez süreci sırasındaki desteklerinden ötürü aileme

TEŞEKKÜR EDERİM.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| Kısaltma | Açılımı |
|-----------------|---|
| ACIP | Advisory Committee on Immunization Practices (Bağışıklık Uygulamaları Danışma Komitesi) |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention (Hastalıktan Korunma ve Kontrol Merkezi) |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CTL | Sitotoksik T lenfosit |
| DNA | Deoksiribonükleik Asit |
| ECDC | Europe Center of Disease Control |
| EMA | European Medicine Agency |
| EIA | ELISA (Enzim immunoassay) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| IF | İmmunfloresan |
| KF | Kompleman Fiksasyon |
| LA | Lateks Aglutinasyon |
| NSP | Non-Structural Protein |
| ORS | Oral Rehidratasyon Sıvısı |
| PAGE | Poliakrilamid Jel Elektroforezi |
| PCV1 | Porcine Circovirüs Tip1 |
| RNA | Ribonükleik Asit |
| RT-PCR | Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction |
| RV | Rotavirüs |
| VAERS | Vaccine Adverse Event Reporting System |
| VPLS | Virüs benzeri yapılar, virüsün parçaları |
| VP | Viral Protein |
| WHO | World Health Organization |
| β2m | Beta 2 Makroglobulin |
| ORS | Oral rehidratasyon Sıvısı |

TABLO DİZİNİ

| Konum | Tablo No | Sayfa |
|----------------|---|-------|
| GENEL BİLGİLER | Tablo 1. Yapısal proteinler | 5 |
| GENEL BİLGİLER | Tablo 2. Yapısal olmayan proteinler | 6 |
| GENEL BİLGİLER | Tablo 3. Rotavirüslerin diyareye sebep olma mekanizmaları | 11 |
| GENEL BİLGİLER | Tablo 4. WHO tarafından önerilen Oral rehidratasyon tuzları içeriği | 15 |
| GENEL BİLGİLER | Tablo 5. Rotashield aşısının uygulanmasıyla ilgili tarihler | 21 |
| BULGULAR | Tablo 6. Cinsiyete göre pozitif ve negatif hastaların yüzdeleri | 27 |
| BULGULAR | Tablo 7. Aylara göre pozitif ve negatif hastaların yüzdeleri | 29 |
| BULGULAR | Tablo 8. Aylara göre hastaların sıklığı ve yüzdesi | 30 |
| BULGULAR | Tablo 9. Pozitif ve negatif hastaların sıklığı ve yüzdesi | 30 |
| BULGULAR | Tablo 10. Cinsiyete göre hastaların sıklığı ve yüzdesi | 30 |
| BULGULAR | Tablo 11. Mevsimlere göre pozitif ve negatif hastaların dağılımı | 31 |
| BULGULAR | Tablo 12. Yaşa göre pozitif ve negatif hastaların dağılımı | 32 |

ŞEKİL DİZİNİ

| Konum | Şekil No | Sayfa |
|------------------------|---|-----------|
| GENEL BİLGİLER | Şekil 1. Rotavirüsün Prevalansı ve hastalığın sonuçları | 1 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 2. Rotavirüsün yapısı | 4 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 3. Dünya genelinde Rotavirüs serotiplerinin dağılımı | 7 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 4. Rotavirüsün elektron mikroskopundaki görüntüsü | 8 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 5. Rotavirüsle enfekte olmuş ince bağırsak villusunun şeması | 10 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 6. Enfekte olmamış villuslar ve enfekte olmuş villusların atrofisi | 11 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 7. Boyalı, enfekte fare ince barsağı | 12 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 8. Ev yapımı Oral rehidratasyon solüsyonu(ORS) | 16 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 9. Rotashield aşısı | 19 |
| GENEL BİLGİLER | Şekil 10. İleoçekal bölgede oluşan invajinasyon | 20 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | Şekil 11. Kaset test işleyiş mekanizması | 26 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | Şekil 12. Kaset test pozitiflik tayini şekil | 27 |
| TARTIŞMA | Şekil 13. 1987 ve 2006 arasında Türkiye'deki rotavirüs dağılımı | 35 |

ÖZGEÇMİŞ

13 Nisan 1985 tarihinde Erzurum'da doğdum. İlköğrenimimi Erzurum İnönü İlkokulunda, orta öğrenimimi Erzurum Anadolu Lisesi'nde, lise öğrenimimi Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi'nde, üniversite eğitimimi Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladım. İngilizce eğitimimi Erzurum Anadolu Lisesi Hazırlık ve Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Hazırlık Bölümü'nde aldım. 2009 yılından beri Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü bünyesindeki Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime devam ediyorum.

Çiğdem Eda BALKAN

**Erzurum ve Çevresinde 0-5 yaş Arası Çocuklarda Rotavirüs
Prevalansı'nın Araştırılması**

ÖZET

Çocukluk çağı gastroenteritlerinin en sık nedenlerinden biri olan rotavirüs, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Dışkı örneklerinde viral antijen analizi tanı açısından önemlidir.

Dünyanın pek çok yerinde rotavirüs enfeksiyonu tüm yıl boyunca görülür. Virüs fekal-oral yolla bulaşsa da diğer taraftan havadan ve damlacık yoluyla geçiş de bildirilmiştir.

Bu çalışma akut gastroenterit öntanılı çocuk hastalarda rotavirüs aranması için alınan dışkı örneklerinde rotavirüs pozitifliğini belirlemek amacı ile yapıldı. Çalışmada 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun sıklığını değerlendirmek amaçlandı.

Gaita örnekleri Kasım 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında 5 yaş altı 129 gastroenterit şüpheli çocuktan alındı. Akut gastroenterit ön tanılı 129 çocuğun dışkı örneklerinde rotavirüs antijeni kaset testi ile araştırıldı.

Örneklerin 36'sında (%27,9) rotavirüs antijeni saptandı. Rotavirüs enfeksiyonunun Ocak ve Şubat aylarında daha yüksek oranda olduğu görüldü. Tüm aylara bakıldığında ise aylar arasında anlamlı bir farkın olmadığı sonucuna varıldı.

Rotavirüs gastroenteriti görülme sıklığı yaş, mevsim ve coğrafi özelliklere bağlı olarak değişmektedir. Özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebilmesi için dışkı örneklerinde viral antijen analizinin tanı açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, 0-5 yaş, gastroenterit, Prevalans, kaset test

**Research the Prevalence of Rotavirus in Erzurum Area
Between 0-5 Years old Children**

ABSTRACT

Rotavirüs, one of the most common causes of childhood gastroenteritis, proceeds with high morbidity and mortality especially in developing and developed countries. Analysis of viral antigen in stool sample is important for diagnosis.

Throughout most of the world, rotavirus infection is present all the year round, which suggests that low-level transmission could break the chain of infection. The virus is spread by the faecal-oral route on the other hand airborne or droplet transmission has also been postulated.

This study was performed to determine the positivity of rotavirüs in stool specimens taken for the request of rotavirus detection in children with acute gastroenteritis. We aim to determine the incidence of rotavirüs infection among 0-5 years old children.

Stool samples were collected between November 2010 and May 2011 from 129 children less than five years of age suffering from gastroenteritis. Rotavirüs antigen were detected by the card-test in stool specimens of 129 children.

Rotavirüs was determined in 36 (%27.9) of patients specimens positive. Infection rate peaked in January and February. Looking at all the months, concluded that there isn't significant difference between the months.

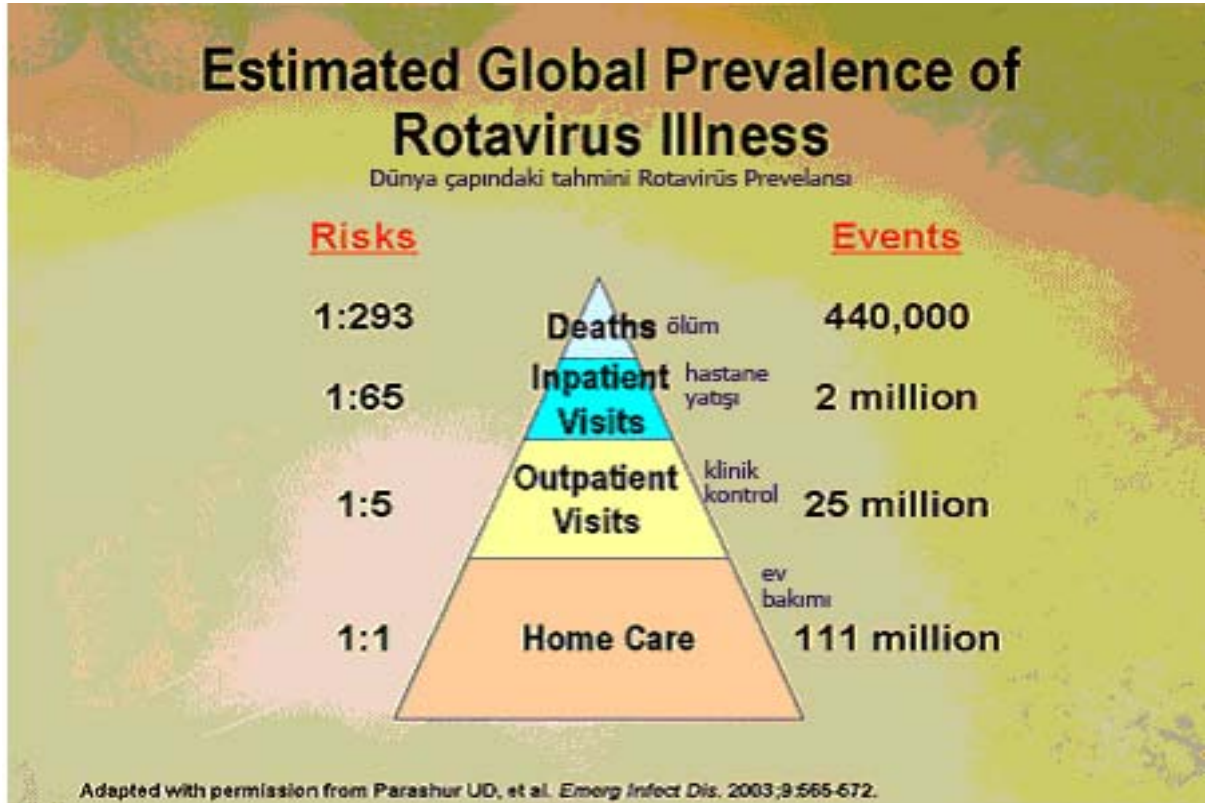
The frequency of rotavirüs gastroenteritis differ, according to age, season and geographical characteristics. Analysis of viral antigen in stool samples is especially important in 0-5 years old infants, in order to predict clinical outcome and prevent inappropriate antibiotic use.

Key words: Rotavirüs, 0-5 age, Prevalance, gastroenterit, card test

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Rotavirüsler, dünya genelinde şiddetli akut diyarelerin küçük çocuklardaki başlıca etkenidir^{1,2}. 1985 yılında De Zoysa ve R.G. Feachem'in yayınladıkları mihenk taşı niteliğindeki araştırmalar göstermiştir ki; her yıl gelişmekte olan ülkelerdeki 5 yaş altı çocuklardaki ishal vakalarının %6'sından ve ishal sebebiyle ölenlerin ise %20'sinden rotavirüsler sorumludur³.

Rotavirüslerin sebep olduğu diyareler hafif asemptomatik tipten, çok ağır ölümlerle sonuçlanabilecek dehidratasyona kadar çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Bu sebeple rotavirüs vakalarının klinik seyirlerinde bazı araştırmacılar skorlama sistemini kullanmışlardır⁴. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi Parashar UD ve arkadaşları araştırmalarını yaparken rotavirüs ishallerini üç başlık altında incelemişlerdir. Bunlar; hafif şiddetli evde bakılabilecek vakalar, orta şiddetli klinik kontrole ihtiyaç duyan vakalar ve şiddetli hastanede yatmayı gerektiren vakalardır. Bu bağlamda; 5 yaş altı çocuklarda rotavirüs enfeksiyonlarından ötürü dünyada her yıl 111 milyon vaka ev bakımına, 25 milyon klinik kontrole, 2 milyon hastanede yatmaya ihtiyaç duymakta ve bununla beraber 352,000-592,000 (ortalama 440,000) vaka ise ölümlerle sonuçlanmaktadır².



Şekil 1. Rotavirüsün Prevalansı ve hastalığın sonuçları²

Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda %82 oranında rotavirüs etkenli ölüm oranı bildirilmektedir. Buna karşın gelişmiş ülkelerde ise aşı gibi korunma yollarıyla rotavirüslerin neden olabileceği ölümlerin engellendiği düşünülmektedir². Rotavirüsler pnömokoklardan sonra aşı ile profilaksinin sağlandığı hastalıklarda ikinci sırada yer almaktadır. Rotavirüs Prevalansı gelişmiş ülkelerde her ne kadar fazla gibi gözüksede mortaliteyle sonuçlanan vaka sayısı daha azdır. Diyareye sebep olan diğer gastroenteritleri yüksek hijyen koşulları ve su kaynaklarının iyileştirilmesi ile azaltmak mümkün olmuşsa da bu oranın rotavirüslerin sebep olduğu mortalite veya morbiditede bir değişiklik yarattığı görülmemiştir. Bu bakış açısıyla diyare vakalarında anamnezinin doğru alınması, fiziksel muayenenin dikkatlice yapılması, gaitanın makroskopik ve mikroskopik incelemesi etkenin bakteriyel mi yoksa viral mi olduğunun saptanması bu açıdan tanı safhasında büyük önem taşımakta ve yapılan bu tanıyla çocuklardaki diyare vakalarında izlenecek yöntem belirlenmektedir. İdentifikasyon, ayrıca uygun tedavinin verilmesi için izlenecek yolun saptanmasında da büyük önem teşkil etmektedir. Örneğin *Giardia lamblia* ve diğer parazitik enfeksiyonlarda kullanılan metronidazol ya da benzeri ilaçlar rotavirüs enfeksiyonu için son derece gereksiz kullanılmış olacaktır⁵.

İki yaşına gelene kadar tüm çocukların yaklaşık %62'si en azından bir kere rotavirüs enfeksiyonu geçirmektedir. Bu süreç göstermektedir ki; ne anne sütü ne de kordon kanındaki antikolar rotavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu bir bariyer oluşturabilirler⁶.

Sonuç olarak çeşitli deneyler ve araştırmalar sonucu rotavirüs Prevalansının azaltılmasında aşılardan etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda rotavirüs profilaksisinde uygulanacak en etkin yöntem olarak aşılardan sunulmuştur⁷. Araştırmalar ve deneyler, adaylar arasından hangilerinin en etkin olduğunu bulmaya yönelmiştir^{8,9}. Rotavirüs aşısından beklenen; doğal rotavirüs enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi ve ağır enfeksiyona karşı koruması, hastaneye yatışları ve ölümleri önlemesi, morbidite ve ekonomik kayıpları azaltmasıdır¹⁰. Rotavirüs aşısının rutin uygulamaya girişinden önce her ülke için rotavirüs morbidite ve mortalite oranları, rotavirüs gastroenterit prevalansı, yaşa özgü insidans ve hospitalizasyon oranlarının analiz edilmesi gerekir^{11,12}.

Rotavirüslerin yıllık dağılımları incelendiğinde özellikle ılıman iklime sahip ülkelerde kış aylarında artış gösterdiği bununla beraber bazı çalışmalarda ise ilkbahar

ve sonbahar aylarında da oranın en yüksek olduğu bildirilmiştir. Amerika'da rotavirüslerin yıllık dağılımıyla ilgili yapılan çalışmalarda ülkenin güneydoğusunda rotavirüs sıklığının sonbaharda arttığı görülürken kuzeydoğusunda bu oranın ilkbahar aylarında daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Buna karşın ılıman iklime sahip bölgelerde hastalığın pik yaptığı sezon kış mevsimi olurken, ekvator da ise tüm yıl boyunca aynı oranda bulunmuştur. Çalışmalar ışığında rotavirüslerin genellikle sonbahardan ilkbahara kadar süren soğuk aylarda artış gösterdiği söylenebilir¹³.

Bu çalışmada ise sonbahardan ilkbahara kadar olan süreçte Erzurum Aziziye Araştırma hastanesine rotavirüs şüphesiyle gelen 5 yaş altı 129 çocuktan aldığımız örneklerde rotavirüs Prevalansı araştırılmıştır.

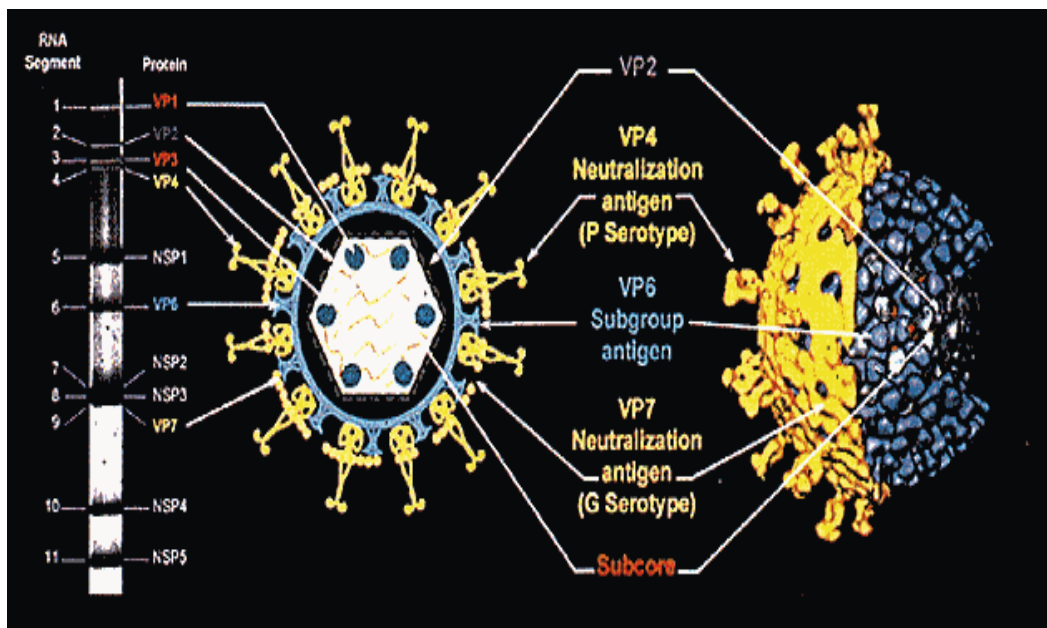
2. GENEL BİLGİLER:

Rotavirüsler, ilk kez 1973 yılında Avusturyalı bilim kadını Ruth Bishop tarafından elektron mikroskopunda non-bakteriyel ishali olan bir çocuğun gaitasında tespit edilerek 'duovirüs' adı verilmiştir. Duovirüs adının verilmesinin nedeni virüsün duodenumda görülmesi ve çift kapsidli yapıya sahip olmasıydı¹⁴. Daha sonraları İrlandalı bilim adamı Thomas Henry Flewett tarafından tekerleğe benzer görünümü Latince'de tekerlek manasındaki 'rota' ile değiştirilerek 'rotavirüs' adını almıştır¹⁵.

2.1. Patojenin Yapısı:

Reovirüsler (Respiratory enteric orphan viruses) solunumla ilgili enterik sebebi bilinmeyen virüslerdir. Reovirüsler, fiziksel ve kimyasal inaktivasyonlara yüksek direnç gösterirler. Rotavirüsler ise Reovirüs ailesinden 11 segmentli çift zincirli RNA 'ya sahip, zarfsız yapıda, ortalama 70 nm boyutunda, içyapısı dâhil 3 tabakaya sahip bir virüştür^{16,17}.

Genomu 6 yapı proteini (structural proteins) G (1, 2, 3, 4, 6, 7) ve 6 adette yapı dışı protein (non-structural proteins) NSP1-6 tarafından kodlanır¹⁸. Viral protein 5 ve viral protein 8 Viral protein 4'ün parçalanmasıyla oluşur. Virüs öncelikle ince bağırsağa ulaşarak orada değişime uğrar ve böylece villuslar için infektif hale gelir. Proteinler bu sırada virüs genomunun konak hücreye invazyonunu ve replikasyonunu sağlar¹⁶.



Şekil 2. Rotavirüsün yapısı¹⁹

2.1.1. Yapısal Proteinler:

Tablo 1. Yapısal Proteinler

| | |
|-----|--|
| VP1 | Virüsün iç çekirdeğinin yapısındadır. 3 katmandan oluşan ve virüsün en iç tabakasını oluşturan 3 proteinden biridir ²⁰ . Rotavirüs için RNA bağımlı RNA polimerazdır ¹⁷ . Çekirdek replikasyon aracısı olarak iş görür. VP2 ile ikozohedral tepelerinde bağlantılıdır ²⁰ . |
| VP2 | Virüsün iç tabakasının temel yapı komponentidir. 12 tepesi VP1 ve VP3 ile bağlantılıdır. Replikasyon tetikleyicisi olarak iş görür ²⁰ . |
| VP3 | Virüsün iç tabakasının üçüncü proteindir ¹⁷ . VP2 ile bağlantılıdır ve replikasyon tetikleyicisidir ²⁰ . |
| VP4 | VP7 ile beraber virüsün dış kapsidini oluştururlar ²¹ . Virüs yüzeyinde ki 60 çıkıntıyı oluşturan 88 kD'luk bir proteindir ^{21,22} . Tripsin pankreatik enzimi yardımıyla VP4, VP5 ve VP8'i oluşturmak üzere ayrıştırılır. VP4 ve ayrışma proteinleri temel olarak hücre tutunması ve invazyonla ilişkiliyken VP5 ve VP8 'e ayrışması infeksiyeli için gereklidir. VP4 antijenik bir determinanttır ve nötralize edici antikorları indükler. Bu proteinin özel yapısı Rotavirüslerin P serotipini belirlemek, konak spesifitesini saptamak, virüsün virulans ve immunitesini sağlamak üzerine kurulmuştur. Virüsün hücreye girişi süresince ışı şok proteini ile aynı kökenden olan hsc70 ile ilişki içerisinde ²¹⁻²³ . |
| VP5 | VP5 tripsin varlığında dış kapsid proteini VP4'ün ayrılmasıyla oluşur. VP4 'ün oluşturduğu antikorlara bağlanır, konak hücre membranına girişi kolaylaştırır. İntegrinlerle olan bağlantıda bu rolde VP5'e yardımcı olur ²² . |
| VP6 | VP6 orta kapsidi oluşturan yapısal komponenttir. Bu proteinin özelliği rotavirüsün A-G gruplarını ve I, II subgruplarını saptamakta kullanılır ²⁴ . Genellikle NSP4 enterotoksini ile bağlantılıdır ²⁵ . |
| VP7 | Bu 37 kD'luk protein dış kapsidin pürüzsüz yüzeyini oluşturur. Antikorların nötralize edilmesini indükler ve G serotipinin saptanmasında kullanılır ²³ . VP7 aynı zamanda hayvan suşlarıyla oluşabilecek muhtemel genetik değişiklikleri yapmaya muktedir yüksek değişkenlikte bir kısımdır ^{26,27} . Virüsün hücreye girişi sırasında VP7 ısı şok proteini ile benzer yapıdaki (hsc70) ve integrinlerle ilişkilidir ^{24,28} . |
| VP8 | VP4'ün parçalanmasıyla oluşan ikinci proteindir. VP5 gibi antikorların nötralize edilmesinde iş görür. Siasilik aside bağlanarak virüsün hemaglutinasyonunda rol oynar ²² . |

2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinler:

Tablo 2. Yapısal Olmayan Proteinler

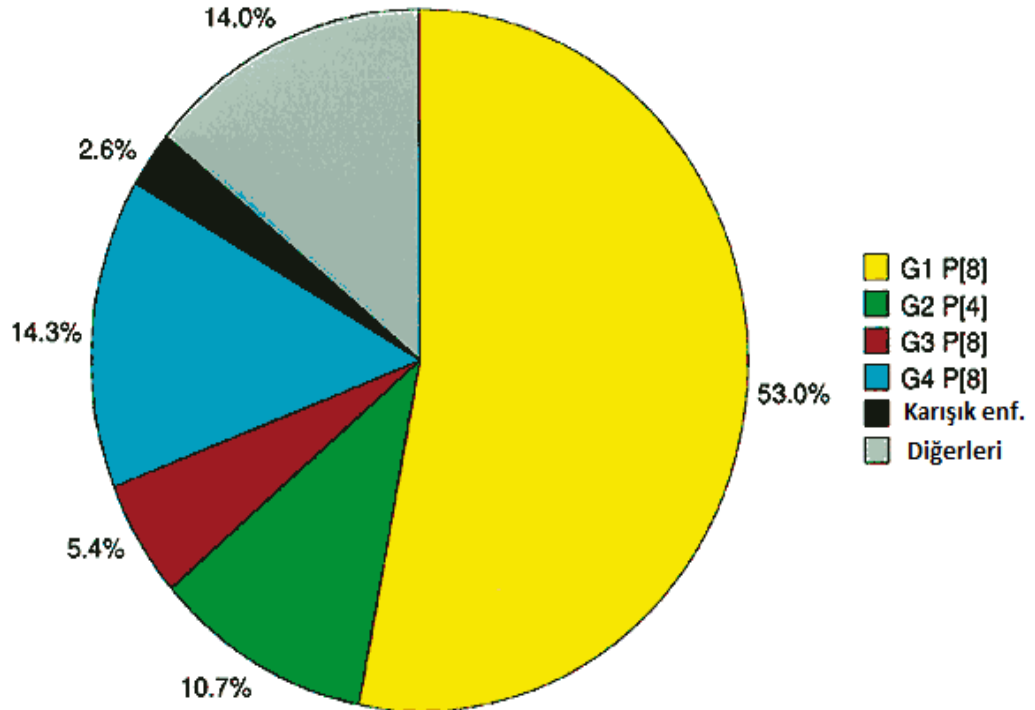
| | |
|------|--|
| NSP1 | NSP1 İnterferon Regülasyon Faktör 3'e bağlanır rotavirüs enfeksiyonu boyunca interferon cevabın oluşumunu önler ¹⁸ . |
| NSP2 | NSP5'e bağlanan NSP2 viral RNA'nın sentezlenmesini ve paketlenmesini virüsün oluşumunu sağlar.NSP2 bir replikasyon aracıdır ²⁰ . |
| NSP3 | NSP3 36 kD'luk viral mRNA'nın 3' ucuna bağlanarak viral protein sentezin ilerlemesini durdurur. Konak hücre protein sentezini baskılar ²⁹ ve bu protein olası yeni sınıf antivirallerin hedefidir ¹⁷ . |
| NSP4 | NSP4 bir enterotoksin gibi davranarak enfeksiyon boyunca ishalin oluşmasına sebep olur ²¹ . VP6 virüs subgrubu ve NSP4 genotipi arasında bir ilişki söz konusudur ²⁴ . |
| NSP5 | NSP2 ile beraber çalışarak viral RNA'nın sentezlenmesi, paketlenmesi ve yeni virüs oluşumunda rol oynar. Replikasyon aracıdır ²⁰ . |
| NSP6 | NSP6 hakkında çok bilgi sahibi olmamıza rağmen NSP5 ile bağlantılı ve ona benzer görevleri vardır. ²⁰ |

2.1.3. Genom Çeşitliliği:

Rotavirüsler insanları enfekte eden virüsler arasında en yüksek çeşitliliğe sahip olan virüslerdir. Rotavirüsler A-G' ye kadar 7 gruba, subgrup olarak ise VP6 ya dayandırılarak I, II olmak üzere iki sub gruba ayrılır²⁷.

Buna ilaveten rotavirüsler A ve G serotiplerine ayrılır. G serotipi dış kapsidindeki glikoprotein VP7 ile belirlenmiş, viral genler 7, 8, 9 tarafından kodlanmıştır. P serotipi

ise dış kapsidindeki VP4 ile belirlenmiştir. Bu daha sonra ikiye bölünen protein ise viral gen 4 tarafından kodlanmıştır²³. En çok görülen G serotipleri G1, G2, G3, G4 ve G9 olmakla beraber dünya genelinde en fazla saptanan G1 ve en hızlı ortaya çıkan G1'dur^{23,26,30,31}. Yaygın P serotipleri ise P1a, P1b ve P8'dir^{21,27,32}.



Şekil 3. Dünya genelindeki rotavirüs serotiplerinin dağılımı³³

2.2. Virüsün Patolojisi:

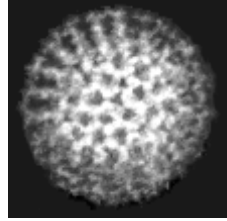
Tüm yaş gruplarında klasik klinik tanısı ateş, 2-3 gün süren kusma ve bunu takiben oluşan kansız diyare şeklindedir. Diyare çok miktardadır ve günde 10-20 kez bu bağırsak hareketlenmesinin oluşması şeklindedir. Enfeksiyon özellikle kusmayla birleştiği zaman hayati tehlike oluşturacak düzeyde dehidratasyona yol açabilir. Genellikle patojenle oluşan ikincil enfeksiyonların daha hafif atlatıldığı görülmektedir³⁴.

Rotavirüsler, insandan insana fekal-oral yol ile geçmektedir. Ancak hayvanlarla yapılan bazı deneylerde, rotavirüslerin aerosol yoluyla geçtiği de bildirilmiştir³⁵. Bu yolla virüsün bazı yüzeylerin üzerine bulaştığı ve yine oral yolla alındığı düşünülmektedir. Virüs yutularak mideye ulaşır ve infantların mide pH'ları yüksek olduğundan (yetişkinlere göre daha bazik) mide asidinde nötralize edilemez ve virüs partikülleri daha sonra ince barsağa ulaşır. Burada olgun enterositlerin villus uçlarının baş ve orta kısımlarına tutunarak çoğalırlar. Rotavirüslerin hedef hücrelere iki yolla girdiği

düşünülmektedir. Bunlardan biri direk enterositlere füsyon yoluyla giriş, diğeri ise Ca^{+2} bağımlı endositozla giriştir³⁶.

2.3. Virüsün Tanısı:

Gastroenterit tablolarının birbiriyle benzerlik göstermesi sebebiyle tanı aşamasında sorunun paraziter, bakteriyel ya da virüs kaynaklı olup olmadığının saptanması gerekli tedavinin uygulanması açısından çok önemlidir. Rotavirüs tanısı, hastanın gaita örneğinden virüsün saptanmasıyla koyulabilir. Burada yapılan araştırmalar ile diyarenin virüs kaynaklı olduğu sonucuna varılırsa, uygulanabilecek yöntemlerden biri elektron mikroskopisiyle virüsün türünü saptamaktır. Rotavirüsler diğerk akut gastroenterit etkeni enterik adenoviruslar, norovirus, sapovirus ve astroviruslardan farklı olarak tekerlek şekilli bir dış morfolojiye sahip olması dolayısıyla elektron mikroskopisiyle bakıda büyük avantaja sahiptir³⁷. Elektron mikroskopisiyle direk bakı yalnızca birkaç örnek incelenecekse uygulanabilecek en uygun yöntemdir³⁸.



Şekil 4. Rotavirüsün elektron mikroskopundaki görüntüsü

Virüsün saptanmasında bundan başka çeşitli yöntemler bulunmaktadır; ELISA, EIA rotavirüs A grubu için ticari kitler, poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu rt-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) tanıda kullanılan yöntemlerdendir. Viral atılım, diyarenin olduğu süre zarfında meydana gelmektedir³⁹. Bu nedenle birçok yöntemde örnek alımının bu süre zarfında yapılması gerekmektedir. Rotavirüs grup A'nın tespit edildiği tanı testleri arasında rt-PCR en önemlisidir ve antijen tespit metodlarına göre çok daha duyarlıdır. Bu yöntemle diyarenin başlangıcından 4-57 gün sonrasına kadar virusun atılımı belirlenebilir⁴⁰.

Rotavirüs enfeksiyonunun tespitinde serolojik cevaptan yola çıkılarak kompleman fiksasyon (KF) testi, immunfloresan (IF) testi, immun bağımlı hemaglutinasyon testi, ELISA, nötralizasyon, hemaglutinasyon, inhibisyon ve immunositokimyasal boyama testleri de kullanılabilir. KF testi 6-24 aylık hasta çocuklar arasında antikor cevabını belirlemede diğerk testler kadar etkin kullanılabilirken, 6 aydan küçük bebeklerde IgA'nın

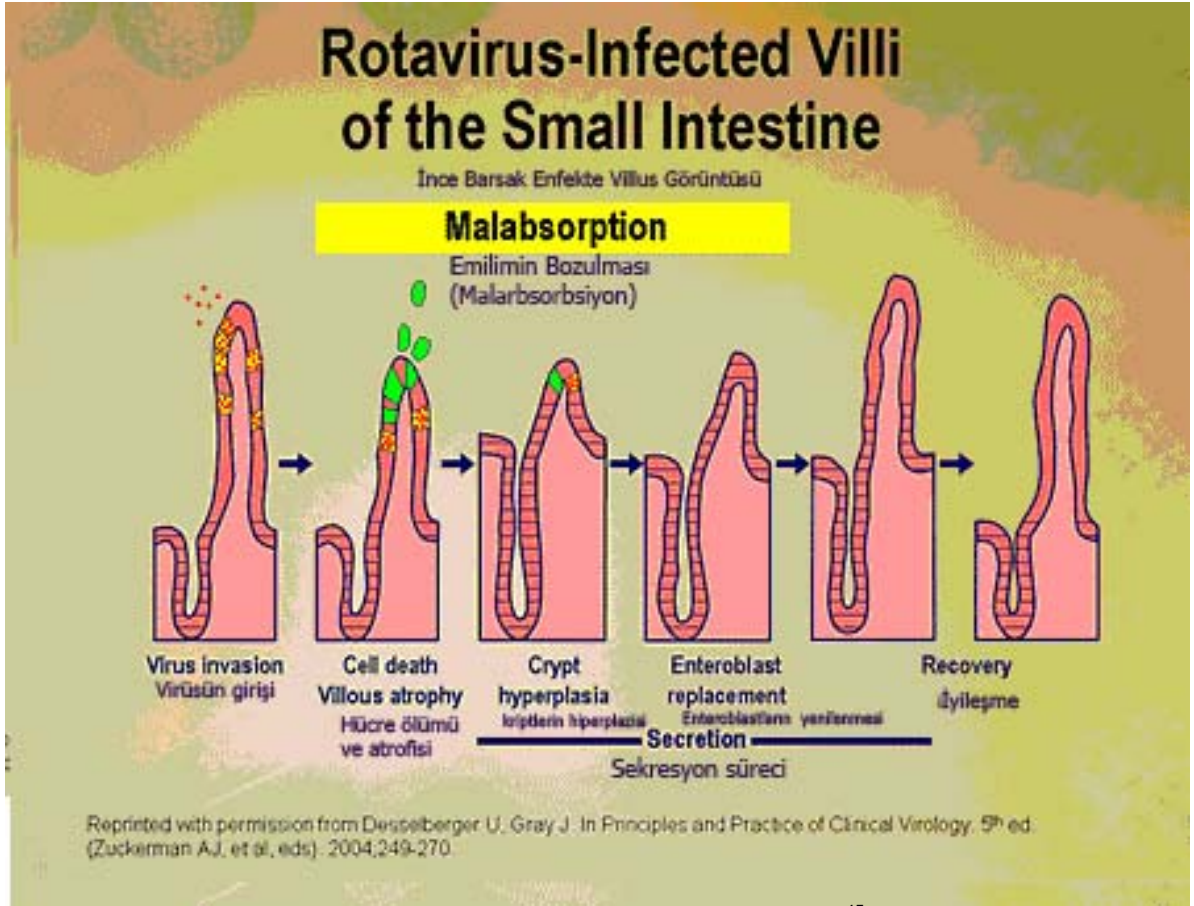
presentadan geçememesi nedeniyle etkili bir test değildir. Bu yaş grubunda IF, ELISA IgG, ELISA IgM ve ELISA IgA daha etkilidir. Rotavirüs ELISA IgA, özellikle pasif olarak elde edilmiş anneye ait IgG antikorlarına sahip olan yenidoğanlarda serolojik cevabın gösterilmesinde oldukça etkilidir. Fekal rotavirüs IgA antikor seviyesi duodenal IgA antikor seviyesi ile ilişkilidir ve bunun yanında ELISA ile tespit edilen fekal rotavirüs IgA antikor seviyesindeki yükselme bağırsaktaki nötralizan antikor cevabını yansıtır⁴¹.

Günümüzde tanı ticari ELISA kitleriyle VP6' nın gaitada saptanmasıyla konulmaktadır. Rotavirüsün fazla miktarlarda dışarı atılması ELISA'yı rotavirüs tanısında etkin ve doğru sonuç veren bir test yapmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda insan rotavirüs suşları MA104 (Afrika yeşil maymun böbreği) ve hücre kültüründe tripsin kullanan Caco-2 hücreleri kültür süresince virüsün hücre gelişimini arttırmada kullanılmaktadır. Tripsin VP4'e bağlanarak hücre kültürünün infektivitesini artırır. Rotavirüslerin genotipsel karakterizasyonu başlıca rt-PCR ile yapılmaktadır. Buna karşın elektron mikroskopisiyle saptama genellikle araştırma laboratuvarlarında diğer patojenlerle birlikte rotavirüs de düşünüldüğünde yapılmaktadır.⁴²

Bizim laboratuvarımızda dâhil olmak üzere laboratuvarların birçoğunda ELISA ve lateks aglutinasyon testlerinin (LA) oldukça yüksek sensitiviteye sahip olması, özel ekipmanlara gereksinim duyulmadan kolay uygulanabilir olması, hızlı sonuç vermesi ve spesifik olmayan reaksiyonlar için bir kontrol grubuna sahip olması sebebiyle rotavirüs tanısında yaygın olarak kullanılan testlerdir. Rotavirüs LA testinin ELISA testine göre sensitivitesi daha düşük olup ELISA testinin sensitivitesi %98-100, spesifitesi %100'ü bulurken, LA testinin sensitivitesi %85-90, spesifitesi %100 dür. ELISA ve LA testleriyle gastroenteritlerin en yaygın sebebi olan sadece rotavirüs Grup A tespit edilir⁴³.

2.4. Virüsün Patojenitesi:

Rotavirüs, insanlar arasında fekal-oral geçişle bulaşır. Rotavirüsün ağızdan alınmasından sonra, ince bağırsaklara kadar gelerek orada olgun enterositleri infekte eder. Olgun villusların epitel hücrelerinde villus yüzeyinden ortasına kadar tutulum gerçekleştirerek yapısını bozar ve böylece diyareye yol açar. İnce bağırsakta rotavirüs hücrelere iki yolla girer. Füsyon yoluyla direk giriş ve Ca^{+2} 'ye bağımlı endositozla giriş yapar. Proksimalden distale doğru bir tutulum izler. Şekil 5'de virüsün enterositlere invaze oluşu, hücre ölümü ve villusların atrofisi, kriptaların hireplazisi, enteroblast yer değişimi ve yenilenme sırasıyla izlenmektedir. İshalin başlangıcı hücre ölümüyle başlayıp yenilenmeye kadar sürmektedir⁴⁴.



Şekil 5. Rotavirüsle enfekte olmuş ince bağırsak villuslarının görüntüsü⁴⁵.

Rotavirüs enfeksiyonu intestinal epitelyumda bazı değişikliklere yol açar. Enfeksiyonun başlamasından itibaren geçen 24 saat içinde villus epitelyumunun şekli kolumnar epitelden küboidal epitele dönüşür. Rotavirüs ince barsağın üst kısmında da bazı değişikliklere yol açar ki bu bölgede inflamasyon yok ya da çok azdır. Bağırsak yapısındaki bu değişiklikler hastalığın sonuçlarındaki değişikliklerle direk olarak ilişkilidir³⁶. John Stephen ve arkadaşlarının 1980'lerin sonralında yaptıkları çalışmalarda, rotavirüsün villus tepe hücrelerine invazyonuyla 'nöroaktif hormonal maddelerin sekresyonunu' arttırdığı ve bunun villus iskemisine ve kışalmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır. Buradaki epitelyum hasarıyla sekretuar kript hücrelerinin bölünmesi artacak, proliferatif bölge büyüyerek, sıvı sekresyonu için gereken ozmotik kuvvet yaratılarak sıvı ve elektrolitler bağırsak lümenine salınacaktır^{36,46-48}.



Şekil 6. Enfekte olmamış villuslar ve enfekte olmuş villusların atrofisi⁴⁴.

Rotavirüsler çeşitli mekanizmalarla diyareye sebep olabilirler. Weber ve Anderson, diyareye yol açabilecek sebepleri aşağıdaki şemada göstermişlerdir¹⁶.

Tablo 3. Rotavirüslerin diyareye sebep olma mekanizmaları

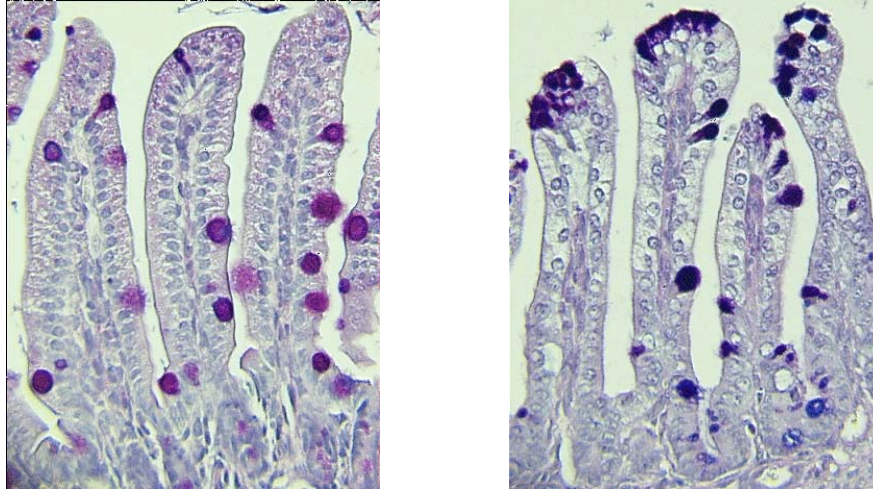
| Rotavirüslerin potensiyel diyareye sebep olma nedenleri; |
|---|
| <p>Azalmış emilim alanı, Mikrovillilerin aşınması, kısalması, yassılaştırılması, villusların atrofisi, rotavirüslerin villusları istilasına iskemik ve kısalıp küntleşmeye sebep olur.</p> |
| <p>Fonksiyonel olarak azalmış absorpsiyon, Azalmış disakkaridaz konsantrasyonu, bozulmuş glukoz ve sodyum , geri emilimi azalmış sodyum potasyum, ATPaz aktivitesi bozulmuş elektrokimyasal gradiyente yol açar.</p> |
| <p>Hücre hasar bozulmuş absorpsiyon, Mitokondriyal şişikler, endoplazmik retikulumun şişerek gerilmesi, mononükleer hücre infiltrasyonuna sebep olur.</p> |
| <p>Rotavirüs proteini NSP4'ün enterotokijenik etkileri, Sıçanlarda, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesini sağlamıştır. Toksin gibi davranarak diyareye sebep olur.</p> |

Enterik sinirsistemi stimülasyonu

İntestinal sistemin salgılarını uyarır, sıvı ve elektrolit dengesini sağlar. İntestinal sistemin uyarılması, bağırsak hareketlerini hızlandırarak dışkılama süresi arasındaki zamanın kışalmasına yol açar.

Değişmiş epitelyal geçirgenlik,

Hücreler arasındaki sıkı bağları (tight junctions) zayıflatarak, düşük paraselüler geçirgenlik oluşumunu sağlar.



Şekil 7. Pas alkale mavi boyasıyla boyanmış, fare ince barsağı. Soldaki resimde üst kısım çok fazla enfekte olmamış alt kısım enfekte olmuş, sağdaki resimde ise üst kısım yoğunlukla rotavirüsle enfekte olmuş görünüyor⁴⁴.

2.5. İmmun Sistem Tepkisi:

Rotavirüs enfeksiyonu birincil olarak antikorlar tarafından kontrol edilir. Farelerde enfeksiyon sonrası 7 gün içinde görülen antiviral IgA primer rotavirüs enfeksiyonunun vücuttan temizlenmesinde rol oynar⁴⁹. IgA'dan yoksun farelerde patojene karşı immün tepkinin IgG'ler tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir⁵⁰.

CD4 yardımcı hücreler, rotavirüs enfeksiyonunun vücuttan temizlenmesinde hayati bir rol üstlenir. JI Vancott'un araştırmalarına göre CD4 T hücreleri, B hücrelerinin rotavirüse tepkilerinde önemli bir role sahiptir. CD4 T hücreleri olmayan normal fareler, rotavirüsle enfekte olduklarında virüsü gaita ile birlikte kronik olarak atarlar ve %5

oranında viral spesifik IgA üretirler. Buna karşı CD8 T hücreleri olmayan fareler enfeksiyona normal tepki verirler⁵¹.

Stanford Üniversitesinden Franco ve Greenberg tarafından yapılan bir çalışmada, CD8 sitotoksik T lenfositlerin tepkisinin rotavirüs enfeksiyonunun vücuttan temizlenmesinde gerekli olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan bu deneyde CTL'lere bağlı rotavirüsün vücuttan temizlenmesini araştırmak için $\beta 2$ makroglobulini ($\beta 2m$) baskılanmış fareler kullanılmaktadır. Sonuçlara göre $\beta 2m$ 'si baskılanmış fareler kontrol grubuna göre virüsü 2 gün daha fazla süreyle gaitayla dışarı atmış ve bu farelerde primer enfeksiyonun bu süre zarfında devam ettiği saptanmıştır⁵².

$\beta 2m$ geni baskılandığı zaman farelerin CD8 antikorlarını kullanarak CTL popülasyonlarını azalttıkları virüsü normalden bir gün fazla süreyle gaita ile birlikte dışarı attıkları görülmüştür. Bu $\beta 2m$ geni baskılanmış, tedavi edilmiş ve edilmemiş farelerin tümü, bir reenfeksiyona karşı korunmaktadır. Sonuçlar CTL'lerin rotavirüs enfeksiyonun temizlenmesinde rol aldığını ama bunun pek de gerekli olmadığını bizlere göstermiştir ve görünen odur ki CTL'ler koruyucu immunitenin oluşmasında gerekli değildir. CTL'ler gerekli olmamalarına karşı koruyucu immunitenin oluşmasında hala çok önemli bir rol oynarlar. Kombine immun yetmezliği olan B ve T hücreleri baskılanmış farelerde virüsün inokülasyonu kronik rotavirüs enfeksiyonu oluşumu gözlenir. Aşılanmış farelerden transfer edilen CD8 T hücreler hasta fareye aktarıldığı zaman iyileştiği görülmüştür⁵². Bu iyileşme rotavirüs spesifik immunglobulin yokluğunda oluşur. Buna ek olarak B hücreleri baskılanmış farelerin hala rotavirüs enfeksiyonunu temizleyemediği görülmüştür. Bu farelerde CD8 T antikorlarının sayısı azaltıldıkça kronik enfeksiyonun olduğu görülür. Rotavirüsle tekrar bağışıklanmadan önce bu fareler enfeksiyonu oluşturur, fakat virüsü diğer farelere göre daha az miktarlarda ve daha kısa süreyle atarlar. Bu durum CD8 T hücrelerinin rotavirüs spesifik hafıza tepkisini gösterir⁵².

Özet olarak B ve T hücrelerinin her ikisinde rotavirüsün immun tepkisinde önemli rol oynadığı görülür. CTL'ler rotavirüsün temizlenmesinde rol oynadığında B hücresiyle ilişkili Th hücre bağımlı IgA ve IgG sentezinin olduğu görülür. Bu durumda göstermektedir ki, immun sistemin askerlerinden herhangi birinin olmaması durumunda bile immun yanıt verilebilir ve virüs temizlenebilir. B hücresi bağımlı immunglobulinlerin rotavirüse spesifik hafıza tepkisinde önemli olduğu görülür. Enfeksiyonun daha hafif seyrettiği safhalarda CTL'leri az olan farelerin rotavirüs enfeksiyonuna karşı dirençli oldukları görülürken, B lenfositleri olmayan hücreler enfeksiyona karşı hassastırlar⁵³.

2.6. İmmun Sistemle İlişkisi:

Rotavirüsün doğal immün formu bulunmamaktadır. Virüsün oluşturduğu primer enfeksiyonda rotavirüse spesifik hafıza B ve T hücreleri oluşur, ancak bunlar normalde reenfeksiyonu korumaya yeterli değildir. İkincil enfeksiyonu azaltmaya yardımcı olurlar. Serum IgA antikör titrelerinin reenfeksiyona karşı koruyuculukla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁴. Hastalığın ilk haftasında serumda rotavirüse özgü IgM'ler oluşur. Enfeksiyondan 1 ila 4 ay sonra rotavirüse özgü IgG ve IgA ortaya çıkar. Bir yıldan sonra ise sadece rotavirüs IgG saptanabilir⁵⁵. Bununla birlikte insanlarda yüksek titredeki IgG'nin IgA kadar ılımlı ve ağır enfeksiyonlara karşı koruyucu olmadığı görülmüştür. Bu yüzden serum IgA'sının rotavirüse karşı koruyucu immunitede primer indikatör olduğu görülür⁵⁴. Bu antikörlerin, tüm koruyucu tepkiyi verememelerinin sebebi serotiplere spesifik oluşlarıdır. Rotavirüs serotiplerinin çeşitliliği göz önüne alındığında ise tam korumayı sağlayan antikörler, başka bir serotip tarafından oluşturulan enfeksiyonu önler. Tekrar eden enfeksiyonların daha az şiddetli seyretmesinin nedeni ise eklenen her bir enfeksiyonda B hücrelerinin sayısının artmasıyla birlikte birden fazla serotipi tanıyabilen çapraz reaktif antikörlerin oluşmasıdır. Etkin bir koruma oluşturmak için aşı araştırmalarında bu çapraz reaktif antikörleri oluşturmak gerekir. Yüksek miktarlardaki çapraz reaktif sekretuar IgA ve serotipe özgü IgA ve IgG'nin korumayı sağladığı görülmüştür¹⁶. Yukarıda bahsettiğimiz gibi CTL'lerde rotavirüsün klerensinde bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Yukarıda tartışılan B hücre eksikliği olan farelerde primer enfeksiyonun temizlenmesinden sonra 18 gün tamamen korunduğu kısmi immunitenin ise 8 ay sonrasına kadar sürdürüldüğü gösterilmiştir. Böylece rotavirüse karşı oluşan immunitenin Th hücre tepkisini, antirotaviral IgA yanıtını ve bunun yanı sıra rotavirüse spesifik CTL yanıtını içerdiği söylenebilir⁵⁶.

2.7. Tedavi:

Rotavirüsün bilinen herhangi bir tedavisi yoktur. Neyse ki birçok hasta virüsü vücuttan temizleyecek immün tepkiyi geliştirir, fakat bu immün tepki gerçekleşirken bir yandan da virüs vücuda zarar vermektedir. Hastaların büyük çoğunluğu göz önüne alındığında büyük çoğunluğun infantlar tarafından oluşturulduğu ve bu sürenin tehlikeli bir süreç olduğu görülür. Hastalarda en sık görülen ortak durum olan diyare tek başına ağır dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğine sebep olur. Dünya Sağlık Örgütü'nün

(WHO) verilerine göre; normal vücut fonksiyonlarının işleyişini sürdürmesi için hücre dışı sodyum konsantrasyonunun normal 135-150 mmol/litre arasında olması gerekirken diyareli bir hastada bu miktarın ciddi oranda düştüğü görülmektedir. Bu yüzden destekleyici rotavirüs tedavilerinin amacı dehidratasyonun ciddi etkilerine karşı rehidratasyonla vücudun bu dengesini korumaktır. Bu süre zarfında anti-diyare ilaçlarının kullanımı önerilmemekte enfeksiyonun süresini uzatabileceği düşünülmektedir³⁴.

2.7.1.Oral Rehidratasyon Terapisi:

Gelişmekte olan ülkelerde rotavirüsün birincil tedavisi oral rehidratasyon terapisi. Diyare durumunda bir elektrolit olan sodyum emilimi bozulur. Bağırsak lümeninde sodyum seviyesinin artmasıyla su sekresyonu ve kaybı artar. 1960'larda bilim adamları diyare ile azalan sodyum miktarını dengelemek için farklı bir yöntem buldular. Buna göre; glukozun diyare sırasında herhangi bir kayıba uğramadığını glukozla birlikte verilen sodyumunda böylece bağırsak duvarına kotransportla alınabildiğini göstermişlerdir. Kan içerisinde sodyum konsantrasyonu azaldığı zaman osmosla su reabsorpsiyonu başlar. Bu kotransport mekanizmasının bulunuşu Lancet'te son yüzyılın en büyük gelişmelerinden biri olarak kabul edilir. Bu buluş üzerine WHO 1978'de diyarenin sebep olduğu ölümleri önlemek için benimsenmiş olan ORT 'yi geliştirilmiştir³⁴.

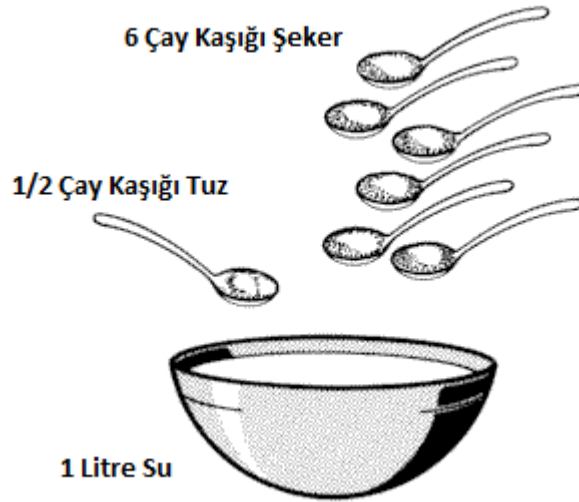
Tablo 4. WHO tarafından önerilen oral rehidratasyon terapisi içeriği

| Azalmış ozmolarite ORS | gram/litre | Azalmış ozmolarite ORS | mmol/litre |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Sodyum klorit | 2.6 | Sodyum | 75 |
| Glukoz | 13.5 | Klorit | 65 |
| Potasyum klorit | 1.5 | Glukoz | 75 |
| Trisodyum sitrat, dihidrat | 2.9 | Potasyum | 20 |
| | | Sitrat | 10 |
| | | Toplam Osmolarite | 245 |

ORS her ne kadar ucuz maliyetli olsada gelişmekte olan ülkelerde hala ORS kullanımına erişemeyen milyonlarca çocuk bulunmaktadır³⁴.

2.7.1.1. Ev Yapımı Oral Rehidratasyon Solüsyonu:

Hazır satılan ORS'den hariç karışım evde de hazırlanabilir. Evde hazırlanan ORS bir litre suya 1/2 çay kaşığı tuz ve 6 çay kaşığı şeker/nişasta katılıp karıştırılarak hazırlanır. Hazırlama sırasında miktar önemlidir çünkü şeker miktarı %3'den fazla olursa şekerin ozmotik etkisinden dolayı diyareyi daha fazla ilerletebilir. Aynı sebeplerden dolayı çocuklara dehidratasyonla savaş için sporcu içecekleri de verilmemelidir. Sporcu içecekleri, yüksek şeker içeriği ile diyareyi şiddetlendirebilir. Bu içecekler çocukların diyare esnasında kaybettikleri elektrolitleri değil, yetişkinlerin spor esnasında kaybettikleri elektrolitleri içermektedir. Eğer evde şeker bulunmuyorsa bunun yerine nişastada kullanılabilir³⁴.



Şekil 8. Ev Yapımı ORS Solüsyonu⁵⁷

Ev yapımı ORS'ler hazır ORS'lere ulaşamadığında ya da diyareden korunmada kullanılır. Fakat potasyum ve benzeri elektrolitleri bunun yanı sıra bikarbonat gibi asidozisi önleyicileri içermediği için tedavide kullanmaya elverişli değildir. Neyse ki muz gibi bulabileceğimiz yiyeceklerden gerekli potasyumu alabiliriz. Gelişen dünyada yeterince ebeveynin bilmediği ev yapımı ORS konusunda da yeterli gelişme sağlanamamış kullanımı yaygınlaşmamıştır. Bu konuda daha büyük adımlar atılarak hastalıkla savaşmaya destek sağlamamız umulmaktadır. Piyasa ticari olarak üretilen hazır ORS karışımları da bulunmaktadır³⁴.

2.7.2. İntravenöz Sıvılar:

Hastane öncesi bakımda çok ağır dehidrate olmamış çocuklarda oral rehidratasyonla kaybettiği mineral ve su miktarı doğru ölçülerde verilmeli, çocuğa güvenli nefes alacağı ortam sağlanmalı, dolaşımının normal devam ettiği gözlem altında tutulmalıdır³⁴.

Eğer diyare oral rehidrasyonla yerine koyulamayacak kadar şiddetliyse, dehidratasyon ciddi boyutlarda ve hasta şoka girmek üzereyse ve abdominal distansiyon, bağırsak tıkanması, aşırı kusma ve letarji görülüyorsa oral rehidratasyon solüsyonları alınamayabilir. Bu durumda hastaya derhal intravenöz sıvılar verilmeye başlanmalıdır. Ciddi şekilde dehidrate olmuş çocuklara 20ml/kg izotonik sodyum klorür solüsyonu veya Ringerli laktat solüsyonu verilmelidir. Ringerli laktat solüsyonu stabil ajirojen bir çözeltilidir ve bu özelliğinden dolayı vücutla herhangi bir reaksiyona girmez. Organizmanın sıvı elektrolit kayıplarının karşılanmasında, akut metabolik asidozda, Na-K (sodyum-potasyum) azalmasının karşılanmasında, akut ekstra selüler sıvı kayıplarında tedavi amacıyla kullanılır. İçeriği: sodyum laktat (%0.31), sodyum klorür(%0.9), potasyum klorür (%0.03), kalsiyum klorür dihidrat (0.02) şeklindedir. Organizmanın kaybettiği tuz ve elektrolit dengesi böylece sağlanır³⁴.

2.8. Rotavirüs Aşılarna Yaklaşım:

Aşıların gelişmesinde büyük yol katedilmesine rağmen rotavirüse karşı oluşan immünite arasındaki ilişki tamamen anlaşılmamıştır. İdeal bir aşı patojene karşı immün tepki oluşturarak onu hedef alır, fakat rotavirüs için bunu başarmanın zor olduğu, enfeksiyondaki mortalite ve morbiditeyi azaltmadığı görülmüştür³⁴.

Rotavirüsle oluşan ilk enfeksiyonun immüniteyle sterilize edilmesi, ikincil enfeksiyonların şiddetinin azalması açısından gelecek vadede bir kapı olmuştur. Halen geliştirilmekte olan aşının hedefi viral replikasyona yol açmadan ilk enfeksiyonun etkisini taklit etmektir³⁴.

2.8.1. Aşı Tipleri:

Aşılar genellikle oral kullanımlıdır. Bu yöntemle asıl bulaş yolu fekal-oral yol olan virüsün gastrointestinal sisteme daha çabuk ve kolay ulaşımı sağlanarak enfeksiyona karşı immün sistemin normal enfeksiyonda olduğu gibi tepki vermesi amaçlanmaktadır⁵⁸.

Aşıların bebek 2-6 aylıkken vurulması tavsiye edilir çünkü bu zaman aralığında bebek aşılarla oluşacak enfeksiyona karşı koymak ve aşıyla oluşacak herhangi bir reaksiyon için halen maternal antikörlere sahiptir⁵⁸.

2.8.1.1. Canlı Atenüe Aşılar:

Rotavirüs aşı çalışmalarının çoğu insan rotavirüs ya da hayvan rotavirüs tiplerinde canlı atenüe aşı odaklıdır. Rotavirüs aşılarına yapılan itirazların sebebi zayıflatılmış aşıların, öldürücü virüse dönüşebilme olasılığıdır. Her ne kadar korkutucu gibi gözükse de bu durum elbette ki HIV'nin canlı atenüe halinin insana verilmesi kadar ciddi bir hastalığa yol açmayacaktır zaten rotavirüs enfeksiyonlarının çoğu herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmaksızın kendiliğinden atlatılmaktadır³⁴.

Canlı atenüe aşı verilmesinin en büyük avantajlarından biri vücudun gerçek etkene karşı verdiği tepkilerin aynının sağlanması reenfeksiyonların yol açabileceği tablonun immun sistem tepkisinin oluşturulmasıdır. Rotavirüs aşılarından ilki tetravalan maymun-insan reassortant Rotashield aşısıdır, ancak şu an kullanımda değildir. Diğer ikisi ise hala kullanımda olan Rotateq ve Rotarix faz 3 deneme aşamasında canlı atenüe rotavirüs aşılarıdır³⁴.

2.8.1.2. DNA Aşıları:

DNA aşıları rotavirüslere karşı geçerliliği olan başka olası tip aşıdır. DNA aşıları suşun reaktif olma olasılığı olmaksızın bir yandan da canlı atenüe aşılarla benzer şekilde immun sistemi tetikler. Farelerdeki rotavirüsler hedef alınarak bazı etkin deneyler yapılmıştır⁵⁹. VP4, VP7 ve VP6 ile kodlanmış olan DNA'lar oral yoldan ya da gen silahı (gene gun, bioballistic) ile iletilir. Fakat canlı atenüe edilmiş aşıların başarısı ve DNA aşılarının pahalı ve imalatının zor oluşundan dolayı bu aşılarla olan ilgiyi azaltmıştır. Bu etkenlerden dolayı DNA aşıları daha çok ihtiyaç duyulan gelişmekte olan ülkelerde daha az kullanımdadır^{60,61}.

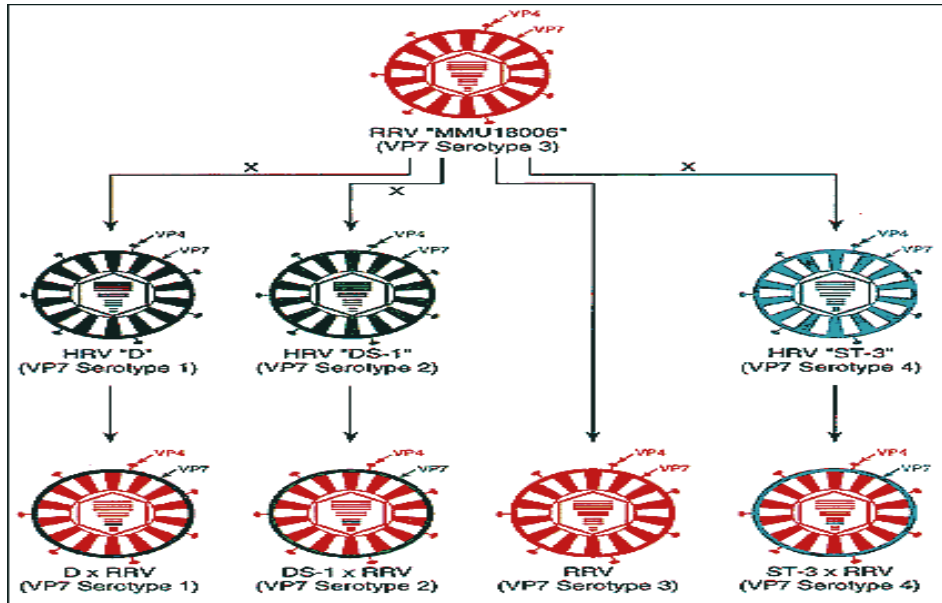
2.8.1.3. Subunit Aşılar:

Virüse benzeyen parçacıklar (virus like particles VLPs) yeni bir aşı geliştirmeye olanak sağlamıştır. Mürinlerle yapılan deneyler G1-VP7 proteinlerini içeren rotavirüse benzer parçalarının hem homotropik hemde heterotropik serumları nötralize edici bir immun tepki verdiklerini göstermiştir. Bu konuda ki deneylerin ve çalışmaların devamı gereklidir. Aşıların etkinliğini test etmek için hastaların aşidan sonra ki gaita örnekleri alınarak EIA (ELISA)'da rotavirüs antijenine bakılır. Aynı zamanda aşidan önce ve

sonra kan örnekleri alınarak rotavirüs serotip spesifik antijenlerinin oluşup oluşmadığı incelenir⁶².

2.8.1.4. Rotashield (Wyeth-Ayerst):

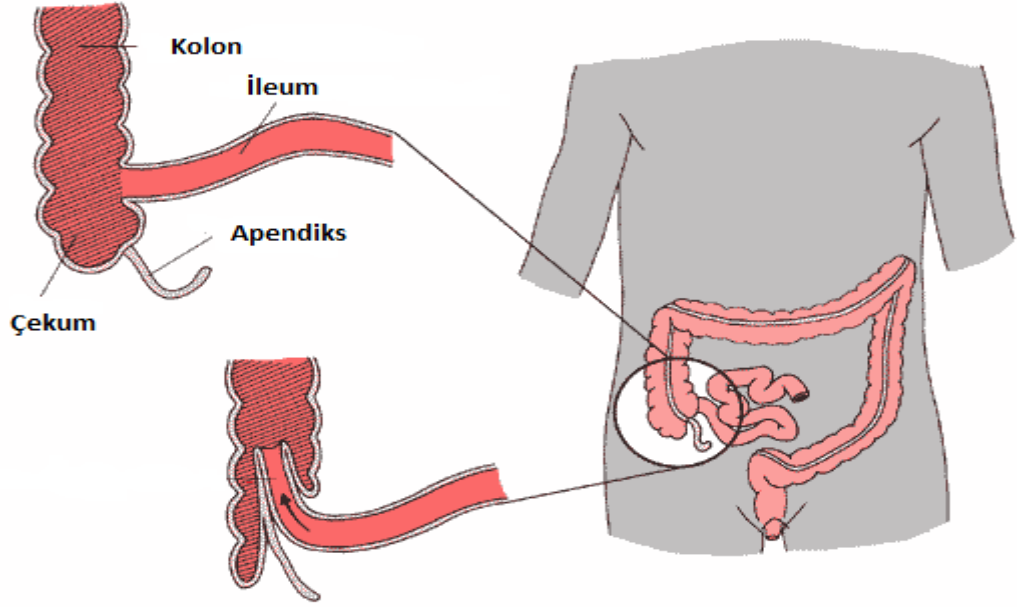
Rotashield 1998 yılında FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış canlı atenüe rotavirüs aşısıdır bir yıl kadar bir süre raflarda kalarak daha sonra kullanımdan kaldırılmıştır. Aşı 3 reassortant içermekteydi ve bunların her biri özel VP4 ve VP7 serotipleri ile kodlanmış farklı insan genlerini içermektedir. İnsan serotipleri olan G1,G2 ve G4 aşıda bulunmaktadır. Resus maymunlarındaki rotavirüsün G3 suşu insanın ki ile genetik olarak çok benzeştiğinden bu G3 suşu kullanılır. Hayvan genlerindeki virülasın atenüe edilirken insan immün sistemi virüs spesifik antikorlarının salgılanması uyarılır³⁴.



Şekil 9. Rotashield aşısı. İnsan rotavirüs aşısı VP7 serotipi 1,2,3,4 spesifikliği. Soldaki VP7 serotip 3 (maymun serotipi) aşıda orjinal olarak kalmış değiştirilmemiştir.³⁴

2.8.1.5. Lisans Öncesi Deneyler ve Sonrası İnvajinasyon Vakaları:

Sürdürülen 4 büyük deney sonunda Rotashield'in diyarenin süresini kısaltarak bütün serotiplerle oluşan enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğu FDA tarafından onaylanmıştır. (31 Ağustos 1998) Ancak, aradan kısa bir süre geçtikten sonra aşılanan çocuklarda 2-3 hafta içerisinde invajinasyon vakalarında ciddi bir artış görülmüştür. İnvajinasyon bir bağırsak bölgesinin diğeri içerisine teleskobik şekilde girerek obstrüksiyona sebep olmasdır³⁴.



Şekil 10. İleocekal bağlanma ve bölgenin kanlanamaması sonucu oluşan invajinasyon³⁴

Bu durum VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)'e bildirilmiştir. Bu kurum aşılardan yan etkilerinin takip edildiği aşı ile ilgili bilgilerin toplandığı bir yerdir. Yaklaşık 1,5 milyon çocukta aşılanma ile zamansal ilişki gösterilen 21 invajinasyon vakası bildirilmesinin ardından aşı uygulaması 15 Temmuz 1999'da durdurulmuştur. Yapılan çalışmalar aşılanmanın ardından invajinasyon riskini %25 rölatif risk olarak açıklamışlardır. Sıklıkla bu durum bebeklerde görülmektedir. Önceleri 2500 vakada bir denilirken daha sonra 9474 vakada bir ilk dozda olduğu söylenmiştir³⁴.

Bu bulgulardan sonra Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) tarafından aşının bir hafta önce piyasadan çekilmesi istenir. Tabii bundan sonraki fikirlerde doğal olarak neden Rotashield'in bağırsakta invajinasyona yol açtığı üzerine ortaya atılan hipotezler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlardan ilki 'Benzersiz Suş' hipotezidir. Bu hipoteze göre bir insan-maymun (rhesus) ortak ürünü olmayan G3 maymun suşuyla ince bağırsakların istila olması sonucu invajinasyonun ortaya çıkmış olabileceğidir³⁴.

'Heterolog konak suşu' hipotezine göre ise çapraz türlerin enfeksiyonları nadir olmakla beraber Rotashield ile aşılanma ve doğal enfeksiyon arasında fark olabileceğinden heterolog suşların biyolojik özelliklerinden dolayı invajinasyona yol açabileceğidir³⁴.

'Büyük doz' hipotezinde ise Rotashield enfeksiyonu ve doğal enfeksiyon arasındaki kritik farkın virüsün dozu dolayısıyla ortaya çıkmış olabileceği görüşüdür. Doğal enfeksiyonda daha az sayıda virüs ince barsağın proksimaline kolonize olurken

immunizasyonda bu sayı daha fazladır ve barsağın çeşitli yerlerine kolonize olabilmektedir³⁴.

Son olarak 'Viral replikasyon' hipotezinde ise invajinasyonun pik yaptığı zamanlarla replikasyonun pik yaptığı zaman karşılaştırılarak, replikasyonun doğal enfeksiyondaki replikasyondan daha farklı bir tarzda olduğu yönünde tahminlerde bulunmaktadır³⁴.

Tablo 5. Rotashield aşısının uygulanmasıyla ilgili tarihler

| | |
|--------------------------------|---|
| Ağustos 1998 | FDA tarafından Rotashield® uygulama onayı |
| Ekim 1998 | ACIP'in tavsiyesiyle Rotashield'in tüm dünyada uygulanması |
| 1 Eylül 1998, 7 Temmuz 1999 | 15 vakada Rotashield® aşısı sonucu invajinasyonun görülmesinin VAERS tarafından rapor edilmesi |
| Temmuz 1999 | CDC 'nin Rotashield® invajinasyonla ilgili raporu |
| 16 Temmuz 1999 | Wyeth Ayerst 'in Rotashield® 'in invajinasyona yol açma olasılığına karşı yeni çalışmaların yapılmasına kadar aşı dağıtımını durdurması |
| 15 Ekim 1999 | Wyeth-Ayerst'in 8'i marketlerden, eczanelerden kaldırması |
| 22 Ekim 1999 | Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 'in Rotashield® 'in infantlardaki kullanımına son vermesi |

2.8.1.6. Yeni Jenerasyon Aşılar Bakış:

Rotashield'in piyasadan kaldırılmasıyla oluşan hayal kırıklığı uzun sürmemiş, monovalan human rotavirüs aşısı Rotarix, GlaxoSmithKline ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirüs aşısı RotaTeq, Merck adında ki iki yeni aşı 2006 yılında piyasaya sürülmüştür ve 100'den fazla ülkede ruhsat almıştır⁶³.

2.8.1.7. ROTA Teq (Pentavalan human-bovine "reassortant" rotavirus aşısı PRV-Rotateq):

Paul Offit'in Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde W3 sığır suşuyla geliştirdiği aşı Rota Teq'dir. Merck'in oluşturduğu kuadrivalent insan-sığır (human-bovine) reassortant bir aşıdır. Sığır suşunun seçilmesinin sebebi maymun tetraavalan reassortant suşundan daha düşük verimle replike olmasıdır. Beş reassortant da sığır virüsünün genetik

omurgasına yerleştirilmiş (insert edilmiş), insan rotavirüs yüzey proteinlerinin genetik kodlarınca oluşturulmuştur. Seçilen genlerin geniş bir yelpazede ki suşları kapsamaları için çok çeşitli suşlardan seçilmiştir. Aşı dört VP7 ve bir VP4'ü içeren reassortant bir aşıdır. İnsan serotipleri G1,G2,G3,G4 VP7 tarafından, V1a ise VP4 tarafından ifade edilir⁶⁴. Aşının geliştirilmesi safhasında insan-sığır reassortant aşısıyla rotavirüsten korunma çalışmalarının umut verici olduğu görülmüştür⁶⁵. Merc'in tavsiye ettiği aşının kullanım dozu 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç dozdur. Yapılan çalışmalar aşının %74.6 herhangi bir rotavirüs enfeksiyonunu %100 ise ağır rotavirüs enfeksiyonunu önlediğini göstermiştir. Plasebo kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyarede, emeziste (bulantı), febrilde (ateş) ya da irritasyonda herhangi bir artış ve yükselme yapmadığı görülmüştür. Aşılanan insanlardan izole edilen rotavirüse ait IgA miktarlarının ve toplam IgA'larının artmış olduğu görülür⁶⁵.

2.8.1.8. ROTARİX (Monovalan human rotavirus aşısı (HRV, RIX4414 suşu Rotarix)):

Rotashield'in invajinasyonla ilişkilendirilmesinin ardından Richard Ward ve David Bernstein tarafından Rotarix aşısı Glaxo Smithklein firmasınınca maymun suşunda oluşan olası invajinasyon komplikasyonları üzerine insan suşu üzerindeki çalışmalarla üretilmiştir. Doğal rotavirüs enfeksiyonlarıyla invajinasyon arasında bir bağlantı olmadığından araştırmacılar atenüe edilmiş virüsün beklenmedik yan etkileri provake etmeyeceğini düşünmüşlerdir⁶⁶.

Monovalan aşılardaki yaklaşım bir serotipte oluşturulan aşının birçok serotipteki enfeksiyona karşı koruma yeteneğinde olmasıdır. Glaxo Smith Kleine'in aşı prospektüsünde anlatıldığı gibi G1 suşunda köken alan aşı G1 ve G1 dışı suşlardan (G2, G3, G4, G9) suşlarına karşı koruyucu immunitiyi sağlamakta, 2 doz olarak 6. ve 24. aylar arasında uygulanmaktadır³⁴.

2.8.1.8.1. Spesifik Rotavirüs Tiplerine Karşı Yararları:

Tipe spesifik olmayan herhangi bir rotavirüs enfeksiyonuna karşı geliştirilen G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] ve G1 serotipi olmayan kombine G2, G3, G4, G9 tarafından oluşturulan gastroenteritlerin immun sistemdeki etkisi ve yararı bir yıl sürerken, tipe spesifik G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] ve G1 harici kombine G2, G3, G4, G9 serotiplerinin varlığı iki yıl sürmektedir³⁴.

Aşı kalsiyum karbonat tamponu içerisinde oral yolla verilmektedir. Buradaki amaç aşının mide asitlerince inaktivasyonunun önlenmesidir. Yapılan çalışmalar aşının %76 oranında herhangi bir rotavirüs enfeksiyonuna, %83 ağır rotavirüs enfeksiyonuna ve %100 ise tıbbi müdahale gerektiren rotavirüs enfeksiyonlarına karşı savunmada etkili olduğu görülmüştür. Araştırmalar 2 rotavirüs enfeksiyonu sonrasındaki bu iki enfeksiyonda aynı suşla oluşmuş olsa bile, bu durumun oluşabilecek sonraki şiddetli bir enfeksiyona karşı bağışıklık oluşturacağını göstermektedir. Rotateq'le karşılaştırılacak olursa Rotarix'in az sayıda da olsa ateşe neden olduğu vakalar gözlenmiştir⁶⁵. Fakat kusma ve ishal gibi bildirilen bir yan etkisi yoktur. Aşılar için önemli olan bir diğer durum ise aşı takvimi içerisinde uygun olmasıdır. Rotarix oral Polio aşısıyla birlikte uygulandığında rotavirüs aşısının immunojenitesini azalttığı görülsede, ikinci dozun uygulanmasından itibaren aynı korumaya ulaşıldığı görülmüştür⁶⁷.

CDC, FDA ve WHO'nun sayfalarında ki açıklamalara göre saptanan bir diğer önemli bulgu ise Rotarix'in içinde bulunan Porcine Circovirus Tip1 (PCV1) in varlığıdır. Üretici firma olan Glaxo Smithklein tarafından 15 Mart 2010'da FDA'ya PCV1'in bildirilmesiyle, Amerika'daki uygulaması askıya alınarak ilk doz Rotarix'le başlanmış olan aşılanmanın iki dozunun Rotateck (Merck) ile devam etmesi FDA tarafından tavsiye edilmiştir. (Bu açıklama 22 Mart 2010'dan itibaren FDA ve CDC'nin kendi web sitelerinde yer almıştır.) Rotarix ilk doz (normal uygulaması infantlarda 2 doz) uygulanması yapılan infantların ilave tedavisi 2 doz Rotateck (normal uygulaması infantlarda 3 doz) ile devam etmesi uygun görülmüştür. CDC'nin Avrupa'daki karşılığı Europe Centre of Disease Control (ECDC) ve European Medicine Agency (EMA) FDA 'nın Avrupa'daki karşılığı olan Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) kuruluşunda konu değerlendirilmiş olup 26 Mart 2010'da yaptığı açıklamada Rotarix(GSK) aşı uygulamasında bir kısıtlamaya gerek olmadığını rutin aşı takviminin devam edebileceği belirtilmiştir. Bilinen PCV1 'in insanda ve hayvanda herhangi bir hastalığa neden olmadığı ve dolayısıyla tespitini gerektiren bir yöntemde hâlihazırda kullanılmadığıdır. FDA'nın aşıyı askıya alma nedeni ise sadece PCV1 varlığının aşının kalitesini etkileyip etkilemediği konusundadır. WHO'nun bu konudaki son görüşü ise aşının uygulanmasında herhangi bir değişikliğe gerek olmadığı konusundadır³⁴.

2.8.1.9. Monovalan Koyun Aşısı:

Zhi sheng Bai tarafından Çin'de Lanzhou Enstitüsünde üretilmiştir. Bu aşı koyun rotavirüsünün atenüe edilmiş halidir. Koyun aşısı P (10), G (12)serotipinde 2. ve 24. aylar arasında uygulanacak tek doz şeklindedir. Aşıların %61'in de nötralizan antikor

cevabı gelişmekle beraber aşının güvenli ve immunojenik olduğuda çalışmalarla gsterilmiřtir⁶⁸. Aşı 2000 yılında ruhsat alarak kullanılmaya başlanmış, in'de 5 milyon ocuk aşılanmış ve etkinliğinin %73,3 olduğu bildirilmiřtir⁶⁹.

2.8.1.10. Geliştirilen Diğer Aşılar:

Hindistan'da iki ve Avustralya'da bir aday neonatal RV aşısı [Monovalent, human neonatal strain-derived live-attenuated vaccine, G3P(6)] ile çalışmaların sonuçları umut vericidir^{70,71}.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Onayı alınarak buna ek olarakta Çıkar ilişkisi formu, Gönüllülerin bilgilendirilmesi ve rızalarının alınması protokolüne uymak suretiyle Helsinki deklarasyonundaki şartlar uygulanarak Kasım 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında örnekler alınmıştır. İshalli çocuklardan alınan örneklerde yapılan incelemede morfolojik özellikleri osmotik ishali gösteren, 5 yaş altı örnekler çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.1. Örneklerde Etken Aranması:

Örnekler alındıktan sonra vakit kaybedilmeden test uygulanmış ya da -20 derecede dondurulmuş olarak saklanmıştır. Test kiti ve örnekler deney yapılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir. Verilen örneklerin arasından özellikle gaitanın sulu olmasına dikkat edilmiş ve bu özelliği göstermeyen örnekler deney dışı bırakılmıştır. CerTest Rota Card (Biotec) testi kullanılmıştır. Test kiti kullanım talimatında belirlenen koşullarda 2-30 °de ağzı kapalı halde buzdolabında saklanmıştır⁷².

3.2. Testin Prensibi:

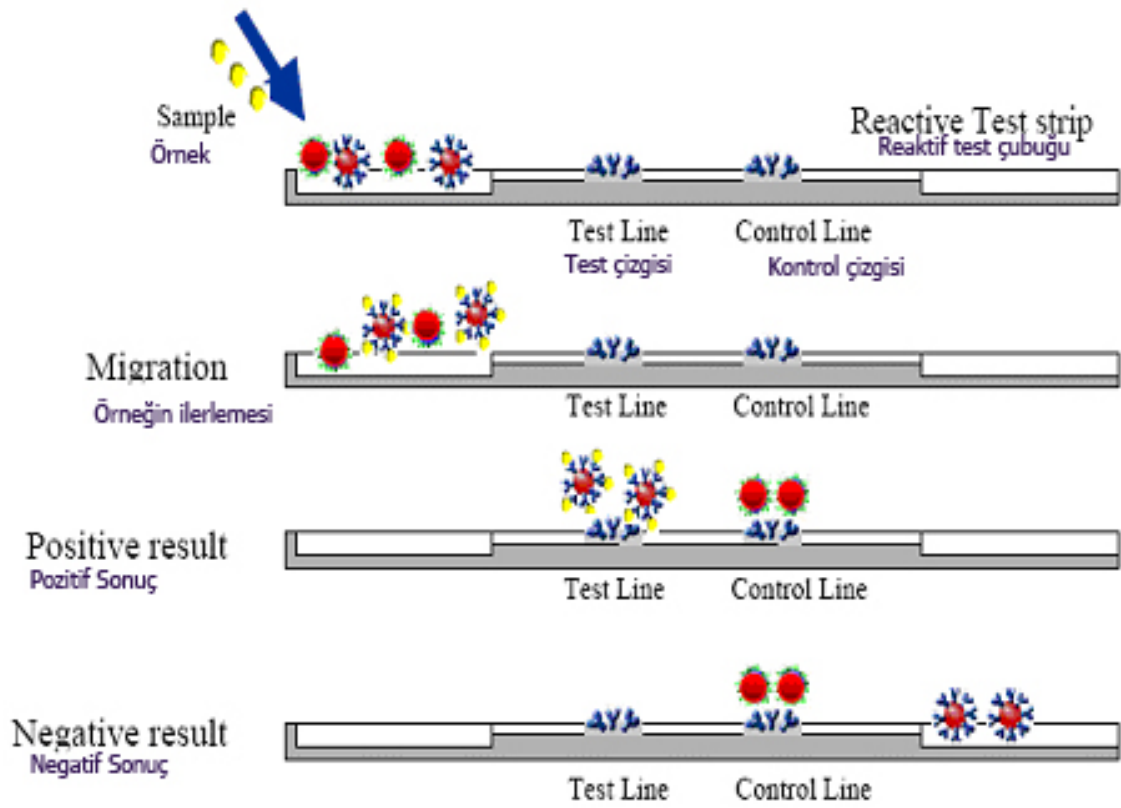
Kullandığımız CerTest Rota Card (Biotec) gaitada rotavirüs tespitini yapan kalitatif immünokromatografik ölçümdür. Test bandı bölgesindeki membran, viral antijenlere karşı fare monoklonal antikolarıyla kaplanmıştır. Test işlemi sırasında, test stribi üzerinde önceden kurutulmuş, renklendirilmiş konjugat ile numunenin tepkimeye girmesi sağlanır. Karışım daha sonra kapiller hareket ile membranın üzerinde ileriye doğru ilerler. Numune, test membranı üzerinde hareket ettikçe renkli partiküller yer değiştirirler⁷³.

3.3. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması:

Gaita ile virüsün atılımı özellikle ishalin başladığı bir iki gün içerisinde yüksek miktarda olduğundan örneklerin bu günlerde alınmış olduğuna dikkat edilmiştir. Ağzı kapalı kapaklı kaplarda getirilen sıvı gaita örnekleri mikro pipetle 100µl kadar alınarak solusyonla karıştırılır ve vortekslenir. Kaset test uygulamadan hemen önce açılarak örnekten 150 µl kuyucuğa tatbik edilir ardından sonuçların okunması için 10 dakika beklenir. Ardından renklendirilmiş bantların vereceği sonuç görüntülenir⁷⁴.

Daha önce belirttiğimiz gibi test bandı bölgesindeki membran *rotavirüs* antijenine karşı monoklonal antikolarla kaplanmıştır. Test işlemi sırasında, test kasedi üzerinde önceden kurutulmuş olan renklendirilmiş konjugat ile (anti-*Rotavirüs*

monoklonal antikorlu - kırmızı mikro kürecikler) numunenin tepkimeye girmesi sağlanır. Karışım daha sonra kapiller hareket ile membranın üzerinde ileriye doğru ilerler. Numune, test membranı üzerinde hareket ettikçe renkli partiküller yer değiştirirler. Pozitif sonuç durumunda membranın üzerinde bulunan spesifik antikorlar renklendirilmiş konjugatları yakalarlar. Karışım, kontrol bandı bölgesinde yerleştirilmiş hareketsiz antikora doğru membranın üzerinde ilerlemeye devam eder, yeşil renklendirilmiş bant belirir .



Şekil 11. : Testin işleyiş mekanizması⁷⁵

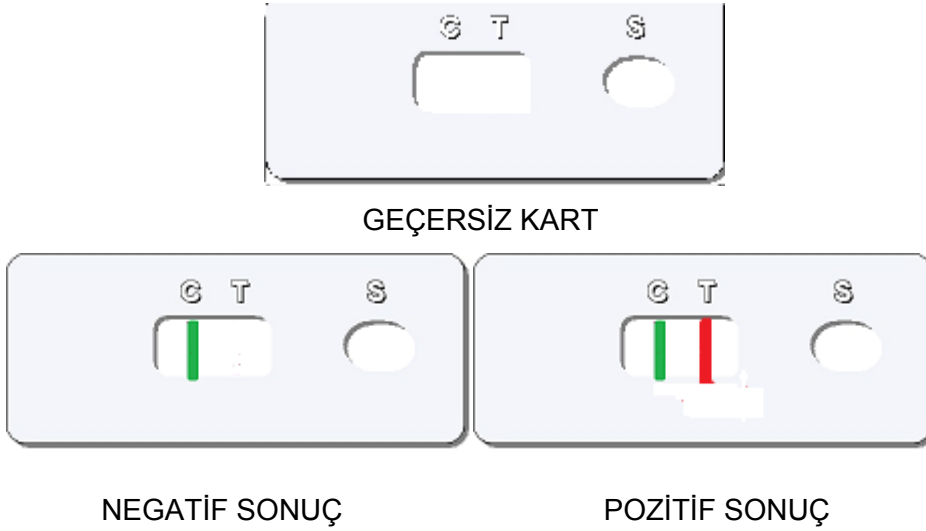
Yeşil kontrol bandının oluşması ;

- 1) Yeterli miktarın eklendiğini doğrulayan,
- 2) Uygun akışın elde edildiğini ve
- 3) Reaktifler için dahili kontrol olarak çalıştığını gösteren işarettir.⁷³

Sonuçların doğru okunması için 10 dakika beklendikten sonra ;

-Yeşil bant belirttiğimiz gibi kontrol çizgisi olarak belirir.

-Kırmızı Bant ise testin pozitif sonuç verdiğini, örnekte rotavirüs antijenlerinin olduğunu göstermektedir.



Şekil 12. Kaset-test pozitiflik tayini
Negatif: Yeşil Çizgi **Pozitif:** Yeşil ve Kırmızı Çizgi
Geçersiz: Hiç çizginin olmadığı ve yeşil çizginin oluşmadığı

Kırmızı pozitiflik durumunda rengin koyuluğunun antijen yoğunluğunu belirteceği de ayrıca testin prospektüsünde yer almaktadır. Kontrol bandı olan yeşil bandın ise yeterli örneğin alınıp alınmadığı konusunda yol gösterici olacağı yine prospektüste belirtilmiştir⁷⁶.

3.4. Testin Performans Özellikleri:

Testin sensitivitesinin >%99, spesifitesi >%98 olduğu testin prospektüsünde belirtilmektedir. CerTest Rota Card'ta fare monoklonal antikorlarının kullanılmasının da ayrıca virüsün tespitinde yüksek derecede spesifite sağladığı düşünülmektedir.

4. BULGULAR:

Çalışmamız boyunca Erzurum Aziziye Araştırma Hastane'sinden Kasım 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında toplanan örneklere Certest Biotec Rota Card renklendirilmiş kromatografik immunoassay uygulandı. Çalışma yapılan gruba herhangi bir rotavirüs aşısı uygulanmamıştı. 150 örnekten 21'i gaita morfolojik özelliklerinin uymaması, yaşlarının 5'ten büyük olması ya da örneklerin iletimi sırasında uzun süre dışarıda beklemesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı. Araştırma kalan 129 örnek üzerinden gerçekleştirildi.

Bu 129 hastanın 77'si (%59,7) erkek, 52'si (%40,3) kız hasta idi. Erkeklerden 52'si (%67,5) negatif, 25'i (%32,5) pozitif bulundu. Kızlardan 41'i (%78,8) negatif, 11'i (%21,2) pozitif olarak bulunmuştur. Toplamda hastaların 93'ü bunlardan 52 'si erkek 41 'i kız olmak üzere (%72,1) negatif, 36'sı bunlardan 25 'i erkek 11 'i kız olmak üzere (%27,9) pozitif olarak bulunmuştur. Örnekler Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete göre pozitif ve negatif hastaların yüzdeleri

| | | | grup | | Toplam |
|----------|-------|------------|---------|---------|--------|
| | | | pozitif | negatif | |
| cinsiyet | erkek | Sayı | 25 | 52 | 77 |
| | | % cinsiyet | 32,5% | 67,5% | 100,0% |
| | | % grup | 69,4% | 55,9% | 59,7% |
| | kız | Sayı | 11 | 41 | 52 |
| | | % cinsiyet | 21,2% | 78,8% | 100,0% |
| | | % grup | 30,6% | 44,1% | 40,3% |
| Toplam | | Sayı | 36 | 93 | 129 |
| | | % cinsiyet | 27,9% | 72,1% | 100,0% |
| | | % grup | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Ki kare testini incelediğimizde sonuç $p=0.160$ bulunmuştur. Cinsiyete göre pozitiflik açısından anlamlı bir fark yoktur.

Olguların aylara göre dağılımına bakılırsa toplamda; Kasım ayında 10 hastadan (%7.8), Aralık'ta 22 hastadan (%17.1), Ocak'ta 22 hastadan (%17.1), Şubat'ta 35 hastadan (%27.1), Mart'ta 18 hastadan (%14.0), Nisan'da 18 hastadan (%14.0), Mayıs'ta 4 hastadan (%3.1) örnek alınmıştır. Kasım ayında 4 hastanın (%11.1), Aralık ayında 9 hastanın (%25), Ocak ayında 6 hastanın (%16.7), Şubat ayında 10 hastanın (%27.8), Mart'ta 3 hastanın (%8.3), Nisan'da 4 hastanın (%11.1), Mayıs'ta 0 hastanın (%0) sonucu pozitif olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Aylara göre pozitif ve negatif hastaların yüzdeleri

| | | grup | | Toplam | |
|----|--------|---------|---------|--------|--------|
| | | pozitif | negatif | | |
| ay | kasım | Sayı | 4 | 6 | 10 |
| | | % ay | 40,0% | 60,0% | 100,0% |
| | | % grup | 11,1% | 6,5% | 7,8% |
| | aralık | Sayı | 9 | 13 | 22 |
| | | % ay | 40,9% | 59,1% | 100,0% |
| | | % grup | 25,0% | 14,0% | 17,1% |
| | ocak | Sayı | 6 | 16 | 22 |
| | | % ay | 27,3% | 72,7% | 100,0% |
| | | % grup | 16,7% | 17,2% | 17,1% |
| | şubat | Sayı | 10 | 25 | 35 |
| | | % ay | 28,6% | 71,4% | 100,0% |
| | | % grup | 27,8% | 26,9% | 27,1% |
| | mart | Sayı | 3 | 15 | 18 |
| | | % ay | 16,7% | 83,3% | 100,0% |
| | | % grup | 8,3% | 16,1% | 14,0% |
| | nisan | Sayı | 4 | 14 | 18 |
| | | % ay | 22,2% | 77,8% | 100,0% |
| | | % grup | 11,1% | 15,1% | 14,0% |
| | mayıs | Sayı | 0 | 4 | 4 |
| | | % ay | ,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | % grup | ,0% | 4,3% | 3,1% |
| | Toplam | Sayı | 36 | 93 | 129 |
| | | % ay | 27,9% | 72,1% | 100,0% |
| | | % grup | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Bulgulara göre Aralık-Ocak ve Şubat ayları pozitif olguların en yüksek olduğu aylarken Kasım, Mart, Nisan ve Mayıs ayları toplamda yüzde pozitifliğin en düşük olduğu aylardır.

Aylara göre ki kare testi incelendiğinde $p=0.475$ olarak bulunur. Aylara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Aylara göre sıklıklar yüzde, gerçek yüzde ve toplamı yüzde olarak Tablo 8'te ki gibi verilmiştir. En sık örneğin alındığı ay Şubat, en

az örnek alınan ay Mayıs ayıdır. Ocak ayında 22, Şubat'ta 35, Mart'ta 18, Nisan'da 18, Mayıs'ta 4, Kasım'da 10 ve son olarak Aralık ayında 22 hastadan örnek alınmıştır.

Tablo 8. Aylara göre hastaların sıklığı ve yüzdesi

| | | Sıklığı | Yüzde |
|-------|--------|---------|-------|
| Aylar | Kasım | 10 | 7,8 |
| | Aralık | 22 | 17,1 |
| | Ocak | 22 | 17,1 |
| | Şubat | 35 | 27,1 |
| | Mart | 18 | 14,0 |
| | Nisan | 18 | 14,0 |
| | mayıs | 4 | 3,1 |
| | Toplam | 129 | 100,0 |

Tablo 9'te pozitif ve negatif hastaların sıklıkları verilmiştir. Pozitif hasta sıklığı 36 ve yüzdesi %27,9 olarak bulunmuştur. Negatif hasta sıklığı 93 ve yüzdesi %72.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Pozitif ve negatif hastaların sıklığı ve yüzdesi

| | | Sıklığı | Yüzde |
|---------|---------|---------|-------|
| Pozitif | pozitif | 36 | 27,9 |
| ve | negatif | 93 | 72,1 |
| Negatif | Toplam | 129 | 100,0 |

Tablo 10'da ki cinsiyete göre dağılımlara bakılırsa erkek hastaların sıklığı 77 ve yüzdesi %59.7'dir. Kız hastaların sıklığı 52 ve yüzdesi %40.3 olarak bulunmuştur.

Tablo10.Cinsiyete göre hastaların sıklığı ve yüzdesi

| | | Sıklığı | Yüzde |
|----------|--------|---------|-------|
| Cinsiyet | erkek | 77 | 59,7 |
| | kız | 52 | 40,3 |
| | Toplam | 129 | 100,0 |

Tablo 11’de kış aylarında ki hastaların 25’i (ocak-şubat-mart) ve bahar aylarında ki hastaların 11’i (Mart-Nisan-Mayıs-Kasım) dağılımlara bakıldığında olguların % 69.4’ü kış ayında pozitif bulunurken , % 30.6’sı ise bahar aylarında pozitif olarak bulunmuştur.

Negatif hastaların kış aylarında ki sayısı 54 ve yüzdesi %58.1 bahar aylarında ise 39 negatif hasta olguların %41.9’unu oluşturmuştur.

Toplam aylara baktığımızda hastalardan alınan örneklerden 79’ u(%61.2) Ocak, Şubat, Aralık aylarında alınmıştır. Bahar ayları olan Mart, Nisan, Mayıs ve Kasım ‘ da ise 70 örnek yani toplam örneklerin %38.8’i alınmıştır.

Tablo 11. Mevsimlere göre pozitif ve negatif hastaların dağılımı ve ki kare testi

| | | grup | | Toplam | |
|--------|------------------------|---------------|---------|--------|--------|
| | | pozitif | negatif | | |
| Mevsim | ocak+subat+aralık | Sayı | 25 | 54 | 79 |
| | | % mevsim | 31,6% | 68,4% | 100,0% |
| | | % toplam grup | 69,4% | 58,1% | 61,2% |
| Mevsim | mart+nisan+mayıs+kasım | Sayı | 11 | 39 | 50 |
| | | % mevsim | 22,0% | 78,0% | 100,0% |
| | | % toplam grup | 30,6% | 41,9% | 38,8% |
| Toplam | | Sayı | 36 | 93 | 129 |
| | | % mevsim | 27,9% | 72,1% | 100,0% |
| | | % toplam grup | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Ki kare testine göre p değeri=0.234 ise mevsimler arası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 12. Yaşa göre pozitif ve negatif hastaların dağılımı

| YAŞ | | | | Toplam |
|--------|--------|---------|---------|--------|
| | | negatif | pozitif | |
| 0 yaş | Sayı | 14 | 9 | 22 |
| | % | 63,6% | 36,4% | 100,0% |
| | % grup | 15,1% | 22,9% | 17,2% |
| 1 yaş | Sayı | 22 | 16 | 38 |
| | % | 57,9% | 42,1% | 100,0% |
| | % grup | 23,7% | 45,7% | 29,7% |
| 2 yaş | Sayı | 19 | 5 | 24 |
| | % | 79,2% | 20,8% | 100,0% |
| | % grup | 20,4% | 14,3% | 18,8% |
| 3 yaş | Sayı | 13 | 3 | 16 |
| | % | 81,3% | 18,8% | 100,0% |
| | % grup | 14,0% | 8,6% | 12,5% |
| 4 yaş | Sayı | 10 | 1 | 11 |
| | % | 90,9% | 9,1% | 100,0% |
| | % grup | 10,8% | 2,9% | 8,6% |
| 5 yaş | Sayı | 15 | 2 | 17 |
| | % | 88,2% | 11,8% | 100,0% |
| | % grup | 16,1% | 5,7% | 13,3% |
| Toplam | Sayı | 93 | 36 | 129 |
| | % | 72,1% | 27,9% | 100,0% |
| | % grup | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Yaşa göre p değeri 0.073 ile yaşlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat pozitif hastaların %22,9'u 0 yaşında (bir yaşından daha küçük bebekler için yaş sıfır alınmıştır), %45,7'si 1 yaşında, %14,3'ü 2 yaşında, %8,6'sı 3 yaşında, %2,9'u 4 yaşında, %5,7 'si 5 yaşında olarak bulunmuştur. Toplamda hastaların %29,7'u ile en fazla hasta sayısı olan grup 38 hasta ile 1yaş grubundaki hastalardır.

Tüm yaşlar birbiriyle kıyaslandığında 0 yaşındaki hastalardan (0-1 yaş arası bebekler) toplam olarak 22 örnek alınmıştır. Bu örnek sayısı tüm örneklerin %17,2'sini oluşturmaktadır. 0 yaşındaki bebeklerde 9 pozitif hasta bu yaşta ki (0 yaşında) hastalar arasında %36,4'lük kısmı tüm hastalar içerisinde (0-5 yaş arası tüm hastalar) ise

%22.9'luk kısmı, 14 negatif hasta ise bu yaş grubunda %63.6 'lık tüm hastalar içerisinde ise %15.1'lik kısmı oluşturmaktadır.

Bir yaşında toplam 38 hasta vardır. Bu sayı toplam örneklerin %29.7' sini oluşturur. 1 yaşındaki bebeklerden 16 tanesi pozitif olarak bulunmuştur. Bu sayı 1 yaşındaki hastalar içerisinde %42.1'lik kısmı oluşturmakta toplam grup içerisindeki hastalar arasında ise % 45.7 'lik kısımla en yüksek sayıyı vermektedir. Negatif hastaların sayısı 22'dir. Bu sayı 1 yaşındaki hastalar arasında %57.9'lik bir yüzdeyi tüm hastalar arasında ise %23.7 'lik bir yüzdeyi oluşturmaktadır.

İki yaşında toplam olarak 24 hastamız vardır. Bu hastaların yüzdesi toplamda %18.8'lik kısmı oluşturmaktadır. 19 negatif hastanın 2 yaşındakiler içerisinde temsil ettiği yüzde %79.2'dir. Toplam hastalara göre ise bu sayı %20.4'lük bir değer almaktadır. Pozitif hastaların sayısı ise 5'tir. Bu sayı 2 yaş içerisinde %20.8 tüm yaşlar içerisinde ise %14.3 'e karşılık gelmektedir.

Üç yaşındaki hastaların toplam sayısı 16 'dır. Hastaların %12.5'i 3 yaşındadır. Bu hastaların 13'ü negatif olarak bulunmuştur. Aynı yaştaki hastalar arasında yüzdesi %81.3 toplam hastalara göre yüzdesi ise % 14.0 'dır. Pozitif hastaların sayısı 3 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %18.8 'i kendi yaş grubu içerisindeki %8.6 ise diğer yaşlara göre olan yüzdesini vermektedir.

Dört yaşındaki hastaların sayısı 11 'dir. Hastaların %8.6 'sı 4 yaşındadır. Bu yaştaki hastalardan 1 'i pozitifdir. Bu oran olarak aynı yaş içerisindeki çocuklarda %9.1 tüm yaş grupları içerisinde ise %2.9'dur. Hastaların 10 tanesi ise negatif sonuç vermiştir. Bu yaş içerisindeki oranını %90.9 tüm yaşlar arasındaki oranını ise %10.8 yapmaktadır.

Beş yaşında hasta sayısı 17'dir. Bu sayı toplam hastaların %13.3 'ünü oluşturmaktadır. 15 hasta negatif olarak bulunmuştur. Bu sayı yaş içerisinde %88.2 'ye tüm yaşlarda ise %16.1 'e tekabül etmektedir. Pozitif hasta sayısı 2 'dir. Bu sayı 5 yaş içerisindeki hastalar arasında %11.8' e tüm çocuklar arasında ise %5.7 'ye eşdeğerdir.

5. TARTIŞMA:

Rotavirüsler tüm dünyada görülen çocukluk çağı ishallerinde ilk sırayı almaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki rotavirüs gastroenteriti 0-5 yaş arası çocuklarda ve özellikle soğuk aylarda daha sık görülmektedir. Dünyanın geri kalmış bölgelerinde her yıl rotavirüse bağlı olarak yaklaşık beş yüz milyon ile bir milyar arası ishal vakasının görüldüğü ve bunların 5 milyonunun öldüğü tahmin edilmektedir⁷⁷. Bununla beraber hastaneye yatan akut gastroenterit bulguları gösteren infantların da yaklaşık olarak %50-60'ından rotavirüslerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmalara bakıldığında rotavirüslerin ekonomik şartları iyi olmayan ülkelerde ve refah düzeyi yüksek ülkelerde benzer dağılımlara sahip olduğu gözlenir. 23 ülkede yapılan 34 çalışmanın değerlendirilmesi yapılacak olunursa gastroenterit olgularının %11-71'inden rotavirüslerin sorumlu olduğu görülür⁷⁸.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda rotavirüslerin akut gastroenteritleri ve komplikasyonlarının sebep olduğu çocuk ölümlerinde en sık karşılaşılan neden olduğunu göstermektedir^{79,80}.

Dünyanın pek çok ülkesinde yapılan çalışmalarda akut gastroenteritlerde rotavirüs insidansı saptanmıştır⁸⁰. Cunliffe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yaş altındaki çocuklarda grup A grubu rotavirüs pozitiflik yüzdesi %9.2 olarak bulunmuştur. Bu durum Afrika'da daha önce yapılan çalışmalara göre daha düşüktür⁸¹. Coğrafi bölgelere ve sıcaklıklarına göre insidans farklılıkları görülebilmektedir².

Yıldırım ve ark.⁸² 1989-1990 Şıklar ve ark.⁸³ 1998-1999, Karadağ ve ark.⁸⁴ 1999-2002, Bozdayı ve ark.'nın⁸⁵ 2004-2005 yılları arasında Ankara bölgesinde yaptıkları çalışmalarında rotavirüs sıklığını sırası ile %29, %22.7, %36.8 ve %39.7 olarak bulmuşlardır (Bozdayı ve arkadaşlarının çalışması 2008 yılında yayınlandığından tabloda bulunmamaktadır). Kurugöl ve ark.⁸⁶ rotavirüs sıklığını İzmir'de %39.8 olarak bulurken Bulut ve ark.⁸⁷ Malatya'da %21, Gül ve ark.⁸⁸ Kahramanmaraş'ta %25.7, Türkoğlu ve ark.⁸⁹ İstanbul'da %25.4, Çataloluk ve ark.⁹⁰ Gaziantep'te %23.4, Ceyhan ve ark.⁹¹ 4 farklı ilde (Ankara, Adana, İstanbul, İzmir) %53 Sıklığıta rotavirüs pozitifliği saptamışlardır (Ceyhan ve arkadaşlarının çalışması 2009 yılında yayınlandığından tabloda bulunmamaktadır).

| İsim | Yapıldığı yer | Süre | Yaş grupları | Hasta sayısı | Olgu sayısı | Sıklık (%) | Yöntem | Yıl |
|-------------|---------------|-------------------|--------------|--------------|-------------|------------|------------------|------|
| Ceyhan | Ankara | | 0-2 | 403 | 61 | 16,3 | RNA elektroforez | 1987 |
| Yıldırım | Ankara | 12 ay | 0-2 | 106 | 31 | 29,0 | ELISA | 1992 |
| Kanra | Ankara | 12 ay | 0-5 | 187 | 40 | 21,5 | ELISA | 1992 |
| Yıldırım | Ankara | 12 ay | 0-2 | 106 | 31 | 29,0 | ELISA | 1992 |
| Çelebi | Erzurum | | 0-2 | 200 | 48 | 24,0 | ELISA | 1992 |
| Bora | İstanbul | | 0-14 | 56 | 28 | 50,0 | LA | 1992 |
| Çoşkun | İzmir | | 0-5 | 39 | 7 | 20,5 | ELISA | 1993 |
| Gültekin | Sivas | | 0-6 | 111 | 14 | 13,0 | LA | 1993 |
| Gökay | İstanbul | | 0-2 | 125 | 58 | 46,4 | ELISA | 1995 |
| Kükner | Ankara | 12 ay | 0-14 | 110 | 28 | 25,0 | ELISA | 1993 |
| Türkoğlu | İstanbul | 6 yıl | 0-14 | 826 | 210 | 25,4 | ELISA / LA | 1993 |
| Ergüven | | | 0-14 | 519 | 110 | 21,2 | ELISA | 1994 |
| Akbulut | İstanbul | | 0-3 | 120 | 38 | 31,6 | ELISA | 1994 |
| Hilmioğlu | İzmir | 6 ay yaz-sanbahar | 0-5 | 57 | 13 | 23,0 | ELISA | 1994 |
| Başustaoğlu | Ankara | yaz-kış | 0-14 | 368 | 62 | 16,8 | ELISA | 1995 |
| Baysallar | Ankara | | 0-14 | 80 | 17 | 21,2 | ELISA | 1995 |
| Göçmen | İstanbul | | 0-14 | 160 | 21 | 13,1 | ELISA | 1995 |
| Öztürk | | | 0-5 | 187 | 39 | 21,2 | ELISA /LA | 1995 |
| Aşçı | Elazığ | | 0-6 | 200 | 59 | 30,0 | ELISA | 1996 |
| Özsan | Ankara | kış-ilkbahar | 0-14 | 86 | 18 | 22,0 | Jel Elektroforez | 1997 |
| Karslıgil | Gaziantep | 18 ay (2 kış) | 0-6 | 46 | 9 | 19,6 | Stat-Pak | 1999 |
| Akdoğan | Kayseri | 12 ay | 0-6 | 217 | 71 | 32,0 | ELISA / LA | 1999 |
| Şıklar | Ankara | 10 ay | 0-2 | 88 | 20 | 22,4 | ELISA | 2000 |
| Tüngör | Manisa | 12 ay | 0-2 | 138 | 24 | 17,4 | ELISA | 2001 |
| Ulukanlıgil | Ş.Urfa | 12 ay | 0-5 | 218 | 17 | 7,8 | LA | 2001 |
| Kurugöl | İzmir | 12 ay | 0-5 | 920 | 366 | 39,8 | ELISA | 2003 |
| Çataloluk | Gaziantep | 18 ay | 0-5 | 508 | 119 | 23,4 | ELISA | 2004 |
| Çiçek | İzmir | 18 ay | 0-5 | 219 | 107 | 48,9 | Hücre kültürü | 2006 |
| Ceyhan | Türkiye | 1 yıl | 0-5 | 333 | 196 | 57 | ELISA | 2006 |

Şekil 13. 1987 ve 2006 arasında Türkiye'deki rotavirüs dağılımı⁹²

Şekilde 1992 yılında Erzurum'da Çelebi ve arkadaşlarının 200 çocukta ELISA yöntemiyle yaptığı çalışmada rotavirüs sıklığı %24.0 olarak bulunmuştur⁹¹. Şehrimizde 19 yıl sonra yapılan bu çalışmada ise 129 çocukta rotavirüs sıklığı %27.9 olarak bulunmuştur. Her ne kadar şehrimizin ikliminde son yıllarda ısı artışları gözlemlense de genelde karasal iklimin hakim olduğu Erzurum'da sonuçlar birbirine benzer oranlarda çıkmıştır⁹².

Dünyanın bazı ülkelerine bakıldığında ise rotavirüs pozitiflik oranı ABD'de %17-69, Almanya'da %16, Hindistan'da %20-28, Pakistan'da %20'dir. Bu verilerin ışığında hastalığın görülme sıklığının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde benzer olduğu görülmektedir buradan hareketle koşullarının rotavirüsün insidansına etkisinin direkt değil de dolaylı olduğu söylenebilir⁹³.

Rotavirüse bağlı gastroenteritlerin mevsimsel özelliği olduğu bilinmektedir. Rotavirüs enfeksiyonu ılıman iklimlerde genellikle endemik olup özellikle kış ayları boyunca görülür. Amerika'da ve Avrupa'da benzer özellikler sergileyerek Aralık-Mart döneminde pik yapmaktadır. Hindistan ve Suudi Arabistan'da aynı şekilde kışın pik

yapmasına karşılık İnan'da yapılan bir çalışma'da kış mevsiminde %7 gibi düşük oranda gözleendiği pik zamanının ise ilkbahar olduğu bildirilmiştir. Afrika'da ise sıklığının kurak mevsimlerde pik yaptığı izlenmiştir¹. Oysa tropikal bölgelerde rotavirüs ishali bütün yıl boyunca görülür. Nadiren salgınlardan sorumlu olabilir. Çalışmamızda da bu 7 aylık periyod boyunca 129 örneğimizin toplamda %27.9 'u pozitif % 72.1 'i negatif bulunmuştur. En büyük yüzdeye sahip ay %27.8 hasta yüzdesi ile Şubat ayıdır. Bunun takip eden aylar sırasıyla Ocak %16.7 hasta da, Nisan-Kasım %11.1 hasta da, Mart %8.3 hasta da, Mayıs ayında ise örnek sayımızın az olması da bir sebep olarak kabul edilerek %0.0 hastada rotavirüs antijeni pozitif olarak bulunmuştur. Merkezimizin en soğuk aylarında en yüksek yüzdeler saptanmış havanın ısınmaya başladığı mayıs ayında ise bu şikâyetle başvuran ve altında bakteriyel ya da paraziter bir hastalık bulunamayan ishelli örnek sayımız net bir şekilde azalmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda rotavirüs ishalleri yıl boyunca görülmektedir. Karadağ ve ark.⁸⁴ Ankara'da yaptıkları çalışmada hastalığın pik döneminin Kasım-Nisan döneminde, Kurugöl ve ark.⁸⁶ İzmir'de yaptıkları çalışmada Ocak-Mart arasında, Bozdayı ve ark. Ankara'da yaptıkları çalışmada kış ve sonbahar aylarında olduğunu saptamışlardır⁸⁵.

Rotavirüs ishallerinin ve dolaşan suşların popülasyonda yıl boyunca görülmesi gen değişimine olanak sağlayarak suşların çeşitlilik olasılığını artırabilir. Bu durum Hindistan gibi tropikal ve subtropikal iklime sahip ülkelerde görülebilmektedir⁸⁵.

Tüm dünyada hemen hemen çocukların hepsi 5 yaşına kadar rotavirüs ile enfekte olur. Buna ek olarak enfeksiyon 3 ay altındaki çocuklarda daha sık olarak gözlemlenmektedir^{94,95}. Cunliffe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yaş altındaki çocuklarda grup A rotavirüs pozitiflik yüzdesi %9.2 olarak bulunmuştur. Bu durum Afrika'da daha önce yapılan çalışmalara göre daha düşüktür. Yapılan bu çalışma bize, rotavirüs enfeksiyonunun %91 oranında yaşamlarının ilk iki yılında geçirildiğini göstermektedir⁸¹.

Rotavirüse bağlı gastroenterit sıklığı yaşla birlikte azalmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde primer rotavirüs enfeksiyonu daha erken yaşlarda görülürken gelişmiş ülkelerde primer hastalık yaşı daha geç yaşlara kayar. Örneğin Irak'ta rotavirüs ishallerinin %75'i, İnan'da da %90'ı 1 yaş altında görülmektedir⁸⁵. Kurugöl ve ark.⁸⁵ olguların %80,6'sının, Karadağ ve ark.⁸³ %43,7'sinin, Gül ve ark.⁸⁶ %71'inin, Bozdayı ve ark.⁸⁵ %70'inin, Ceyhan ve ark.⁹¹ %83,8'inin 2 yaş altında olduğunu bildirmişlerdir. Rotavirüse bağlı ilk enfeksiyonun sıklıkla 2 yaşından önce görülmesi, dehidratasyon ve malnutrisyonla seyretmesi hastalığın mortalitesini artırmaktadır⁹⁶.

Hastalarımızın yaşlarına baktığımızda çalışmamızda hastalarımızın 22'si 0 yaşında (doğumdan itibaren 1 yaşına kadar olan bebekler) ve %22.9'u pozitif, 38'i 1 yaşında ve % 45.7'si pozitif, 24'ü 2 yaşında ve %14.3'ü pozitif, 16 'sı 3 yaşında ve %8.6'sı pozitif, 11'i 4 yaşında ve %2.9'u pozitif, 17'si 5 yaşında ve %5.7'si pozitif olarak bulunmuştur. Bu durum bize sık rotavirüs pozitifliği veren grubun benzer çalışmalardaki gibi 0-2 yaş arası infantlar olduğunu göstermektedir. Yaş değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış olsa da en yüksek rotavirüs pozitifliği 1 yaşındaki bebeklerde %45,7 hasta da ve 0 yaşındakilerde %22,9 oranıyla görülürken en düşük oran ise 4 yaşındaki çocuklarda %2.9 ve 5 yaşındaki çocuklarda %5.7 olarak görülmüştür.

Gürbuz ve arkadaşları'nın çalışmalarına göre de hastaların 212'si (%41.7) kız, 297'si (%58.3) erkek olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından istatistiksel olarak (p değeri 0.05'in üzerinde olduğundan) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine bu çalışmada yaş gruplarına göre olguların dağılımı incelenmiş 0–6 ay arasında 65 hasta (%12.8), 7–12 ay arasında 136 hasta (%26.7), 13–24 ay arasında 135 hasta (%26.5), 25–60 ay arasında 92 hasta (%18.1) ve 60 ay üzeri 81 hasta (%15.9) bulunmuştur. p değeri yine 0.05 'ten büyük ve anlamlı bir farklılık bulunmamıştır⁹⁷. Çalışmamızda da 129 hastanın 36'sı pozitif olarak bulunmuştur (%27.9). Bu 36 pozitif hastanın 11'i kızlardan (%30.6) , 25'i erkeklerden (%69.4) oluşmakta ve bu durum cinsiyet açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktadır (p:0.160).

RV ishali insidansı iki yaş altı çocuklarda daha büyük çocuklardan daha yüksektir⁹⁸. Velazquez ve ark. RV enfeksiyonlarının en sık 6-14 aylık çocuklarda görüldüğünü ve iki yaşından sonra giderek azaldığını göstermişlerdir⁵⁴. Akdoğan ve ark. RV pozitif hastaların %95'inin 6-12 ay yaş grubunda olduğunu saptarken⁹⁹, Doğan N ve ark. ise RV pozitifliği oranını en fazla %26.2 ile 12-24 ay yaş grubunda gözlemiştir¹⁰⁰. Karadağ ve arkadaşlarının çalışmalarında RV pozitiflik oranı iki yaşından küçük çocuklarda %43.7 oranıyla, %25 oranındaki iki yaşından büyük çocuklardan anlamlı yüksek bulunmuştur⁸³. Bozdayı G ve arkadaşlarının çalışmalarında RV pozitif hastaların büyük çoğunluğu 6-23 ay grubunda saptanmış, hastaneye yatırılanlar dikkate alındığında ise %81.8 oranında hastanın 18 ayından küçük olduğu belirlenmiştir⁸⁴. Altı aydan küçüklerde RV enfeksiyonu sıklığının az olması hem anneden geçen antikorlara hem de anne sütüne bağlanmaktadır⁴⁴. Zarakolu ve ark. çeşitli klinik ve polikliniklerden gönderilen örneklerle yaptıkları çalışmalarında Türkiye'deki diğer yayınların aksine RV pozitif olan hastaların %60'ını 0-6 ay, %40'ını ise 7-12 ay grubunda saptamıştır¹⁰¹. Yirmi dört aylıktan sonra enfeksiyon sıklığının az

olması ise doğal geçirilmiş enfeksiyonların bir sonraki atak insidansını ve atağın şiddetini azaltmasına bağlıdır. RV enfeksiyonu her yaşta görülebilmekle birlikte ağır semptomlar hemen hemen her zaman 6-24 aylık çocuklarda gelişmektedir^{102,103}. Literatürde de ilk 6 aylık dönemde enfeksiyonların daha hafif geçirilmesi enfeksiyon sıklığındaki azlıkta olduğu gibi transplasental yolla geçen anneye ait antikolar ve anne sütü alımına bağlanmaktadır⁴⁴.

Rotavirüs enfeksiyonu daha çok soğuk aylarda yüksek oranda saptanmaktadır^{21,104-107}. Ancak yaz aylarında da görülebileceği bilinmelidir. Sebebi tam olarak bilinmemek beraber RV ishallerinin mevsimsel karakteri çok iyi belirlenmiştir^{97,106}. Ilıman iklimlerde RV kış aylarında pik yapar^{108,109}. Türkiye'ye ait veriler dikkate alındığında Ulukanlıgil ve ark.¹¹⁰ Şanlıurfa'da, Tünger ve ark.¹¹¹ Manisa'da kış aylarında, Kurugöl Z ve ark.⁹² İzmir'de Ocak ve Mart aylarında, Doğan N ve ark.¹⁰⁰ Eskişehir'de Ocak ve Şubat aylarında, RV ishallerinin pik yaptığını bildirmiştir. Ankara'da ise Karadağ ve ark.⁸⁴ RV enfeksiyon sıklığını Aralık ve Nisan aylarında en yüksek düzeyde saptarken, Bozdayı G ve ark. RV pozitif hastaların kış ve sonbaharda yoğunlaştığına dikkati çekmiştir⁸⁵.

Çalışmamızda bu çalışmaları destekler niteliktedir. Örnek toplanmasını sürdürmüş olduğumuz 7 ay Erzurum ilinin en soğuk geçen aylarıdır. Kasım, Aralık, Ocak, Şubat, Mart, Nisan ve Mayıs ayları arasında anlamlı bir fark bulamamış olmamızın sebebini şehrimizin 2000 m'den yüksek rakımına ve hem kış hem de bahar aylarının normalden düşük ısılarında geçirilmesinden ötürü olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Bu çalışmada bölgemizde çocuk yaş grubunda görülen akut gastroenteritlerde rotavirüs antijenlerinin kaset-test yöntemiyle araştırılması amacıyla akut gastroenteritli çocuklara ait 129 dışkı örneği değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda;

- Rotavirüsler dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi Erzurum'da da çocuk gastroenteritlerinde, hastane yatışlarına sebep olan önemli bir etkidir.
- Topladığımız 150 örnekten 21'i gaita morfolojik özelliklerinin uygun olmaması, yaşlarının 5'ten büyük olması ya da uzun süre dışarıda beklemesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.
- 129 vakanın 36'sı (%27.9 'u)pozitif bulundu.
- Vakaların %45.7 'sinin 1 yaşındaki çocuklardan oluştuğu görüldü.
- Viral pozitifliğin aylara göre bakıldığında deneyin sürdürüldüğü ayların ilimizin en soğuk ayları olduğu ve bu süreçte pozitiflik açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.
- Kullanılan rotavirüs kaset-testi, hızlı, basit, noninvazif, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir test oluşundan rutin kullanımda büyük kolaylık sağladığı görüldü.

Rotavirüs enfeksiyonlarının saptanmasıyla hedeflenen hastaların ağır dehidratasyona uğramadan destek tedavileri alması ve hastalara gereksiz antibiyotik tedavisi uygulanmadan enfeksiyonun daha ciddi boyutlara ulaşmasını engellemektir.

7. KAYNAKLAR:

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-6.
2. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
3. De Zoysa, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal disease among young children: Rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985; 63: 569-83.
4. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: Use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 259-67.
5. Lentze MJ. Useful and superfluous measures in the treatment of infant diarrhea. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1982; 71(46): 1816-20.
6. Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A Prospective Study of Rotavirus Infection in Infants and Young Children. *Inf Dis* 1981; 144: 218-24.
7. 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: 1-16.
8. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 562-70.
9. Bresee J, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch J. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation, and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17: 2207-22.
10. De Vos B, Vesikari T, Linhares AJ. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 179-82.
11. Hyser JM, Estes MK. Rotavirus vaccines and pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 36-43.
12. Perez N. Rotavirus gastroenteritis: Why to back up the development of new vaccines? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31: 253-69.
13. Cook S, Glass R, Lebaron C. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull world health org* 1990; 68: 171-7.
14. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974; 1: 149-151.

15. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 1974; 2: 61-63.
16. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(2): 91-9.
17. Varani G, Allain FH. How a rotavirus hijacks the human protein synthesis machinery. *Nat Struct Biol* 2002; 9(3): 158-60.
18. Graff JW, et al. Interferon regulatory factor 3 is a cellular partner of rotavirus NSP1. *J Virol* 2002; 76(18): 9545-50.
19. Estes MK. Rotaviruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields virology*. New York: Raven Press, 3rd ed. 1996: 1625-55.
20. Vende P, Taraporewala ZF, Patton JT. RNA-binding activity of the rotavirus phosphoprotein NSP5 includes affinity for double-stranded RNA. *J Virol* 2002; 76(10): 5291-9.
21. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, 2000: 1696-1703.
22. Golantsova NE, Gorbunova EE, Mackow ER. Discrete domains the rotavirus VP5* direct peripheral membrane association and membrane permeability. *J Virol* 2004; 78(4): 2037-44.
23. Laird AR, Gentsch JR, Nakagomi T, et al. Characterization of serotype G9 rotavirus strains isolated in the United States and India from 1993 to 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7): 3100-11.
24. Guerrero CA, Bouyssouade D, Zarate S, et al. Heat shock cognate protein 70 is involved in rotavirus cell entry. *J Virol* 2002; 76(8): 4096-102.
25. Iturriza-Gomara M, Anderton E, Kong G, et al. Evidence for genetic linkage between the gene segments encoding NSP4 and VP6 proteins in common and reassortant human rotavirus strains. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3566-73.
26. Laird AR, Ibarra V, Ruiz-Palacios G, et al. Unexpected detection of animal VP7 genes among common rotavirus strains isolated from children in Mexico. *J Clin Microbiol* 2003; 41(9): 4400-3.
27. Maunula L, Von Bonsdorff CH. Frequent reassortments may explain the genetic heterogeneity of rotaviruses: Analysis of Finnish rotavirus strains. *J Virol* 2002; 76(23): 11793-800.

28. Graham KL, Halasz P, Tan Y, et al. Integrin-using rotaviruses bind $\alpha 2\beta 1$ integrin $\alpha 2$ I domain via VP4 DGE sequence and recognize $\alpha X\beta 2$ and $\alpha V\beta 3$ by using VP7 during cell entry. *J Virol* 2003; 77(18): 9969-78.
29. Padilla-Noriega L, Paniagua O, Guzman-Leon S. Rotavirus protein NSP3 shuts off host cell protein synthesis. *Virology* 2002; 298(1): 1-7.
30. Zhou Y, Li L, Okitsu S, et al. Distribution of human rotaviruses, especially G9 strains, in Japan from 1996 to 2000. *Microbiol Immunol* 2003; 47(8): 591-9.
31. Kirkwood C, Bogdanovic N, Palombo E, et al. Genetic and antigenic characterization of rotavirus serotype G9 strains isolated in Australia between 1997 and 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3649-54.
32. Inoue Y, Kitahori Y, Adachi O, et al. P genotypic identification of human group A rotaviruses. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56(4): 179-80.
33. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implication for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174: 30-6.
34. Brown University. "Rotavirus", Temmuz 20, 2011, (Çevrimiçi)
<http://www.brown.edu/Courses/Bio160/Projects2004/rotavirus>
35. Prince DS, Astry C, Vonderfecht S, Jakab G, Shen FM, Yolken RH. Aerosol transmission of experimental rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5(2): 218-22.
36. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001; 3(13): 1145-56.
37. Buser J, Risch L, Rutz T. Comparison of rota virus latex agglutination test with two rapid immunochromatographic test devices for detection of rotavirus in human feces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 295-296.
38. Gouvea V, Glass RI, Woods P. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 276-82.
39. Kapikian AZ, Hoshino Y, Flores J. Alternative approaches to the development of a rotavirus vaccine. 11.th Nobel Conf. Stockholm, 1985; 192-214.
40. Estes MK, Kapikian AZ. *Virology*. Hong Kong, 2007; 1917-1957.
41. Rahman M, Matthijnssens J, Yang X, et al. Evolutionary history and global spread of the emerging g12 human rotaviruses. *J Virol*, 2007; 81: 2382-2390.
42. Brian MJ, March HV. *Van Regenmortel Encyclopedia of virology* third edition Elsevier, 2008; 511.

43. Clark HF, Borian FE, Bell LM. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158: 570–87.
44. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus. In Plotkin SA, Orenstein WA Eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia, Elsevier, 2004; 1327-1345.
45. Desselberger U. Viral gastroenteritis, *Current Opinion in Infect Dis* 1999; 11: 565-575.
46. Molla A, Sarker SA, Khatun. Whole-gut transit time and its relationship to absorption of macronutrients during diarrhoea and after recovery. *Scand J Gastroenterol* 1983; 537–543.
47. Velazquez FR. Protective Effects of Natural Rotavirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 54-56.
48. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21: 26–31.
49. Burns JW, Ajit A. Krishnaney, Phuoc T. Vo et al. Analyses of homologous rotavirus infection in the mouse model. *Virology* 1995; 207(1): 143-53.
50. O'Neal CM, Harriman GR, Conner ME. Protection of the villus epithelial cells of the small intestine from rotavirus infection does not require immunoglobulin A. *J Virol* 2000; 74(9): 4102-9.
51. VanCott JL, McNeal M, Flint J, et al. Role for T cell-independent B cell activity in the resolution of primary rotavirus infection in mice. *Eur J Immunol* 2001; 31(11): 3380-7.
52. Franco MA, Greenberg HB. Role of B cells and cytotoxic T lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *J Virol* 1995; 69(12): 7800-6.
53. Dharakul T, Rott L, Greenberg HB. Recovery from chronic rotavirus infection in mice with severe combined immunodeficiency: virus clearance mediated by adoptive transfer of immune CD8+ T lymphocytes. *J Virol* 1990; 64(9): 4375-82.
54. Velazquez FR, Matson D, Guerrero M, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182(6): 1602-9.
55. Davidson G, Hogg R, Kirubakaran C. Serum and Intestinal Immune Response to Rotavirus Enteritis in Children. *Infect Immun* 1983; 40: 447-452.

56. Franco MA, Tin C, Greenberg HB. CD8+ T cells can mediate almost complete short-term and partial long-term immunity to rotavirus in mice. *J Virol* 1997; 71(5): 4165-70.
57. Dünya Sağlık Örgütü, Temmuz 20, 2011. (Çevrimiçi)
www.who.int/immunization/topics/rotavirusler
58. Vesikari T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997; 350(9090): 1538-41.
59. Chen SC, Jones DH, Farrar GH, et al. Protective immunity induced by rotavirus DNA vaccines. *Vaccine* 1997; 15(8): 899-902.
60. Herrmann JE, Chen S.C., Jones D.H., et al. Immune responses and protection obtained by oral immunization with rotavirus VP4 and VP7 DNA vaccines encapsulated in microparticles. *Virology* 1999; 259(1): 148-53.
61. Yang K, Wang S, Chang K, et al. Immune responses and protection obtained with rotavirus VP6 DNA vaccines given by intramuscular injection. *Vaccine* 2001; 19(23-24): 3285-91.
62. Crawford SE, Estes MK, Ciarlet M, et al. Heterotypic protection and induction of a broad heterotypic neutralization response by rotavirus-like particles. *J Virol* 1999; 73(6): 4813-22.
63. Lepage P. Rotavirus. Evidence of Vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2
64. Orellana C. Rotavirus vaccine shows promise. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(7): 396.
65. Clark HF, Fred DVM, Carl J, 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(10): 914-20.
66. Vesikari T, Karvonen A, Karhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine*. In Press, Uncorrected Proof.
67. Clemens R. GSK Biologicals Vaccine Pipeline - Relevance for Latin America & Caribbean, Lecture to Pan American Health Organization, 2004.
68. Kirkwood CD, Buttery J. Rotavirus vaccines - an update. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(1): 97-105.
69. Fu C, Wang M, Liang J, He T, Wang D, Xu J. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study, *Vaccine* 2007; 25(52): 8756-61.
70. Steele D. Alternative upstream rotavirus vaccines, 7th International Rotavirus Symposium, Lisbon, 12-13 June (2006).

71. World Health Organization: State of the Art of New Vaccines Research and Development, WHO, Geneva, April (2003).
72. Cukor G, Blacklow NR. 'Human Viral Gastroenteritis' microbiological Reviews, 1984; 48: 157-179.
73. Estes MK, Cohen J. Rotavirus gene structure and function Microbiol Rev 1989; 53: 410-449.
74. Pai CH, Shahrabadi MH, Ince B. Rapid diagnosis of rotavirus gastroenteritis by a commercial latex agglutination test. J Clin Microbiol 1985; 22: 846-850.
75. Karameşe M. Üst Gastrointestinal Yakınlı Hastalardan Alınan Dışkı Örneklerinde *Helicobacter pylori* Antijeni Araştırılması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum 2010.
76. Cukor G, Perron DM, Hudson R, Blacklow NR. Detection of rotavirus in human stools by using monoclonal antibody. Clin Microbiol 1984; 19: 888-92.
77. Serter D. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. İzmir: Nobel Tıp Kitapevi; 1997; 244-257.
78. Aşçı Z, Seyrek A, Kizirgil A, Özen A, Yılmaz M. 0-6 Yaş Grubu Çocuk İshallerinde Rotavirüs Sıklığının Elisa Ve Latex Aglütinasyon yöntemleriyle araştırılması. İnfeksiyon dergisi 1996; 10: 263-265.
79. Beycan İ. Okul Öncesi Çocuk İshallerinde Rotavirüsün yeri. VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitapçığı 1997; 806.
80. Sebunya TK. Prevalance of rotavirüs, adenovirus and astrovirus infection in young children with gastroenteritis in Gaborone, Botswana. University of Botswana, Department of Biological Sciences 2003; 1: 652-653.
81. Cunliffe MA, Kilgore PE, Bresee JS, et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunisation. Bull Wld Hlth Org 1998; 76: 525-537.
82. Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y, Serdaroğlu A. Süt çocuklarının rotavirus ve diğer etyolojik ajanlara bağlı gastroenteritlerde klinik ve epidemiyolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1992; 1: 1-6.
83. Şıklar Z, Unalacak M, Dallar Y, Tanyer G. Sıfır-2 yaş arası ishallerde çocuklarda rotavirus sıklığı ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2000; 9: 219-24.
84. Karadağ A, Acıkgoz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. Scand J Infect Dis 2005; 37: 269-75.

85. Bozdayı G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci 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.
86. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003; 4: 290-4.
87. Bulut Y, İseri L, Ağel E, Durmaz B. Akut gastroenterit on tanılı cocuklarda rotavirus pozitifliği. *İnönü Univ Tıp Fak Derg* 2003; 10: 143-5.
88. Gul M, Garipardıc M, Cıragil P, Aral M, Karabiber H, Guler I. 0-5 yas arası gastroenteritli cocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 araştırılması. *ANKEM Derg* 2005; 19: 64-7.
89. Türkoğlu S, Petit-Camurdan A, Akis N, Badur S. Epidemiology of rotavirus infantile diarrhoea in Istanbul using virus genome RNA electrophoresis. *Mikrobiyol Bul* 1993; 27: 93-9.
90. Cataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 673-8.
91. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200: 234-8.
92. Kurugöl Z. Rotavirüs aşıları. *Türk Ped Arfl* 2007; 42: 36-42.
93. Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel E. İvegen ishalleri 0-2 yaş grubu cocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranı. *İnfeksi Derg* 1992; 6: 31-34.
94. Gomwalk NE, Gosham LT, Umoh UJ. Rotavirusgastroenteritis in paediatric diarrhoea in Jos, Nigeria. *J Trop Pediat* 1990; 36: 52-55.
95. Mahmood DA, Feacham RG. Clinical and epidemiological characteristics of rotavirus and EPEC associated infantile diarrhoea in Brasrah, Iraq. *J Trop Pediat* 1987; 33: 319-325.
96. Ellen S, Dante A, Sharon, et al. Rotavirus. *Pediatr Rev* 2007; 8.
97. Gurbuz F, Tezer H, Saylı RT. Etiologic factors and clinical findings of patients hospitalized children for acute gastroenteritis: epidemiologic study. *Turkish J Pediatr* 2010; 4: 211-218.
98. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia: Saunders, 2004: 2110-2133.
99. Akdoğan D, Çınar S, Şahin, Per H, Kılıç H. 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirus araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15: 291-294.

100. Doğan N, Akgün Y. 0-6 yas grubu gastroenterit olgularında rotavirus varlığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 493-495.
101. Zarakolu P, Levent B, Gözalan A. İshalli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *Flora* 1999; 4: 64-67.
102. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2007; 295-306.
103. Conner ME, Ramig RF. Viral enteric diseases. In: Nathanson N, ed. *Viral pathogenesis*. Philadelphia: Lippicott-Raven, 1997; 1: 713-743
104. Desselberger U. Viral Gastroenteritis Opinion in *Infect Dis*. 1999; 11: 565-575.
105. Wolfgang K, Jicklick D, Hilda P, Amos B. Viruses in Gastrointestinal Tract Inf in *Zinser Microbi* 1986; 1: 1033-10039.
106. Shaoxiong J, Paul E, Kılıgıre MPH, et al. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979-1992 yılları arasında ishal nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda eğilimler: Rotavirüsle ilişkili morbidite değerlendirmesi. Çevirisi: *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 397-404.
107. Colomina J, Raga J, Gil MT, Buesa J. Virus specific serum and fecal antibodies response in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Microbiology Clin* 1998; 16: 55-60.
108. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 198-208.
109. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, et al. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: Surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998; 177: 13-17.
110. Ulukanlıgil M, Bakır M, Arslan G, Soran M, Seyrek A. Şanlıurfa'da 0-5 yaş arası çocuklarda ishal etkenlerinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bült* 2001; 35: 307-312.
111. Tünger Ö, Bakkkaloglu B, Sürücüoglu S, Gündüz T. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15: 43-46.