

**T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**0-5 YAŞ ARASI ÇOCUK HASTALARDA
ROTAVİRÜS PREVELANSININ
BELİRLENMESİ**

Ercan ÜNLÜ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI**

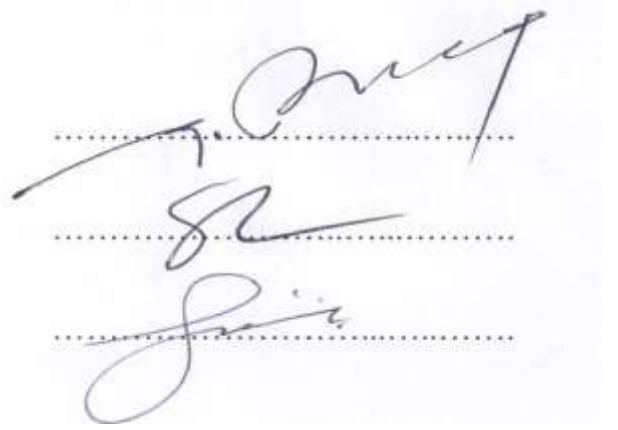
**OCAK 2018
ÇORUM**

Ercan ÜNLÜ tarafından hazırlanan “0-5 Yaş Arası Çocuk Hastalarda Rotavirus Prevelansının Belirlenmesi” adlı tez çalışması 06/02/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Aydın ÖZLÜK

Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI

Doç. Dr. Gülçin AKÇA



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 29.03.2018 tarih ve 2018/107..sayılı kararı ile Ercan ÜNLÜ’ nün Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



Ercan ÜNLÜ

0-5 YAŞ ARASI ÇOCUK HASTALARDA ROTAVİRUS PREVELANSININ BELİRLENMESİ

Ercan ÜNLÜ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2018

ÖZET

Rotavirus, çocukluk çağı ölümlerinden sorumlu akut gastroenteritlerin en önemli viral etkenlerinden biridir. Özellikle 6-24 aylık çocuklardaki viral gastroenteritlerin en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran beş yaşın altındaki çocuk hastalarda rotavirus prevelansının belirlenmesidir. Çalışmaya alınan örneklerde Rotavirus varlığının belirlenebilmesi için Rotavirus Grup A antijenine spesifik ELISA yönteminden yararlanılmıştır. Eylül 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında yapılan çalışmaya 0-5 yaş arası 135 erkek % 71,8 oranında, 53 kız % 28,2 oranında olmak üzere toplam 188 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, toplam Rotavirus grup A antijen pozitifliği belirlenen 38 olgu tespit edilmiştir. Elde edilen bu veri, çalışmaya dahil edilen hastaların % 20' sine karşılık gelmektedir. Pozitif olguların % 32' si kız, % 68' i ise erkek çocuk hastalara ait olduğu belirlendi. Rotavirus antijen pozitifliği en sık 12-23 ay yaş aralığında olmak üzere % 42 oranı ile en yüksek değerde gözlenmiştir. Pozitiflik aylara ve mevsimlere bağlı olarak değerlendirildiğinde ise, kış ve sonbahar aylarında olguların sayısında bir artış izlenmiş ve pozitif olgulara en sık aralık ayında gözlendiği belirlenmiştir. Sonuç olarak 0-5 yaş grubundaki çocuklarda akut gastroenterit etyolojisinde önemli bir etken olan rotavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojik olarak takibinin hem tanı ve tedaviye hem de ülkemizin epidemiyolojik verilerine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Akut gastroenterit, çocuk, rotavirus, görülme sıklığı

**THE PREVALENCE OF ROTAVIRUS IN CHILDREN
BETWEEN THE AGES OF 0-5**

Ercan ÜNLÜ

HITIT UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2018

ABSTRACT

Rotavirus is one of the most important viral causes of acute gastroenteritis responsible for childhood death. This invasive virus can be a serious threat for lives of children between 6-24 month of age. The aim of this study was to determine the prevalence of rotavirus in children under the age of five, who applied to Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital. The Rotavirus Group-A antigen-specific ELISA method was used to identify the presence of rotavirus in the studied samples. Between September 2012 and August 2013, a total of 188 children aged 0-5 years were included in this study. Total number of patients were including, 135 men(71.8%) and 53 girls(28.2%). According to the results of the study, 38 cases with antigenic positivity, were detected in the total Rotavirus group. This result is corresponding for 20% of all patients. Of the positive cases, 32% were female and 68% were male. Between ages of 12-23 month, rotavirus antigen positivity was at highest level (42%). When the positivity was evaluated according to the seasons and months of a year, an increase in number of cases was observed in winter and autumn, standing for the fact that positive cases attended more frequent to hospital in December. In conclusion, epidemiologic follow-up of rotavirus infections, which is an important factor in the etiology of acute gastroenteritis in children 0-5 years of age, is thought to tightly contribute to diagnosis and treatment, as well as epidemiological data of our country.

Key Words : Acute gastroenterit, child, rotavirus, prevalence

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren Hocam Yrd. Doç. Dr. Emre AVCI'ya, yine kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Hocam Yrd. Doç. Dr. Gülçin ALP AVCI'ya, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı Yrd. Doç. Dr. Şule PAKSU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasına, SYO03.13.001 numaralı proje kapsamında vermiş oldukları destekten dolayı, Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.



İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
HARİTALAR DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gastroenterit	3
2.2. Rotavirüs	8
2.2.1. Tarihçe	8
2.2.2. Virüsün genel özellikleri.....	9
2.2.3. Rotavirusun yapı ve proteinleri	9
2.2.4. Virusun replikasyonu	13
2.2.5. Rotavirus patogenezi	15
2.2.6. Klinik bulgular	17
2.2.7. Rotavirus bulaşı	20
2.2.8. İmmünoloji	20
2.2.9. Epidemiyoloji	22
2.2.10. Tanı	25

Sayfa

2.2.10.1. Mikroskopik tanı testleri	26
2.2.10.2. Serolojik tanı testleri	26
2.2.10.3. Moleküler tanı testleri	28
2.2.10.4. Hücre kültür yöntemi	29
2.2.11. Rotavirus enfeksiyonunda tedavi	29
2.2.12. Rotavirus enfeksiyonundan korunma	30
2.2.13. Rotavirus aşılıarı	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Materyal	33
3.2. Yöntem	33
3.3. İstatistiksel analiz	34
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların cinsiyet dağılımı	36
Çizelge 4.2. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların yaş dağılımı	37
Çizelge 5.1. Ülkemizde yapılmış RVGE ile ilgili çalışmalar	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen gastroenteritin önde gelen nedeni rotaviruslardır	23
Şekil 4.1. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların aylara göre dağılımı.....	37
Şekil 4.2. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların mevsimsel dağılımı	38
Şekil 5.1. Çocukluk dönemi diyare vakalarının yarısından fazlası Afrika ve Güney Asya oluşturmaktadır	40
Şekil 5.2. Rotavirus hastalığının iklime bağlı dağılımı.....	46

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Rotavirusün yapısı	10
Resim 2.2. Viral genom segmentleri ve kodlanan proteinler	11
Resim 2.3. Rotavirüse ait yapısal proteinler	12
Resim 2.4. Rotavirusün replikasyon döngüsü.....	14
Resim 2.5. Rotavirus patogenezi.....	18
Resim 2.6. Rotavirus enfeksiyonunda gelişen immün yanıt	22
Resim 3.1. Premier rotaclone EIA kiti	33
Resim 3.2. Çalışma sonrası ELISA plağının görünüşü.....	35

HARİTALAR DİZİNİ

Harita	Sayfa
Harita 5.1. DSÖ diyare nedeniyle çocuk ölümlerinin dörtte üçünün gerçekleştiği on beş ülke	39
Harita 5.2. DSÖ üye ülkelerin rotavirus pozitiflik dağılımı.....	41
Harita 5.3. Ülkemizdeki rotavirüs pozitifliğinin dağılımı.....	42



SİMGELER VE KISALTMALAR**Simgeler**

%	Yüzde
dl	Desilitre
g	Gram
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre

Kısaltmalar

ADRV	Yetişkin ishal Rotavirusu
ELISA	Enzyme-Linked İmmunsorbent Assay
EM	Elektron mikroskobi
ENS	Enterik sinir sistemi
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RCWG	Rotavirus Sınıflandırma Çalışma Grubu
RV	Rotavirus
RVV	Rhesus Maymun Rotavirusu
RVGE	Rotavirus gastroenterit

1. GİRİŞ

Dünya’da her yıl gastroenterite bağlı olarak gelişen hastalık sebebiyle 2 milyondan fazla çocuk hayatını kaybetmektedir (Gray ve ark., 2008). Özellikle akut viral gastroenterit, Birleşik Devletlerde hastalıkların ikinci önde gelen sebebidir. Kalisivirüsler, koronavirüsler ve parvovirüslerde dahil olmak üzere birkaç virüs ailesi dahil edilmiş olsa da son on yılda oldukça baskın hale gelmiştir (Parashar ve ark., 2006).

Reoviridae ailesi (solunum yolu enterik virüsleri), insan hastalıklarına neden olan dört virüs içermektedir. Bunlar ortoreovirüs, orbivirüs, koltivirüs ve rotavirüs. Reovirüsler genellikle insanları enfekte eder ancak seyrek olarak insan hastalıklarına neden olurlar. Üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, hepatit, ensefalit, gastroenterit ve safra atrezi, bu virüslerle ilişkili olduğu görülmüştür (Parashar ve ark., 2006; Şimşek ve ark., 2007). Rotavirüsler olarak da bilinen ajanlar bebekler ve çocuklarda en çok diyare hastalığına neden olmaktadır. Dünya çapında, rotavirüs enfeksiyonu, 5 yaşından küçük çocuklarda 500.000’den fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır. ABD’de rotavirüs enfeksiyonu, gastroenterit için hastaneye yatma nedeninin başında gelir. Her yıl 400 000 doktor ziyaretine, 60 000 yatışa sebep olmaktadır (Parashar ve ark., 2006).

Rotavirüsler ayrıca erişkinlerde, özellikle de hasta çocuklarla temas halinde olanlarda epidemiyeye neden olur. Erken çocukluk çağında, toplum ve hastane kaynaklı akut enfeksiyöz gastroenteriti yapan önemli bir etkidir. Özellikle 6-24 aylık çocuklarda ağır klinik mortaliteye varabilen viral gastroenterit tablosu oluşturur (Öztürk, 2002; Şimşek ve ark., 2007). Kuluçka süresi kısa, patlayıcı salgınlar yaygındır. Rotavirüs gastroenteritinin tanısı, özellikle kış aylarında semptomatik hale gelen 6 ile 24. aylarda, kusma, diyare, düşük dereceli ateş, orta derecede dehidrasyon ve normal bir beyaz kan hücresi sayısı bulunan çocuklarda düşünülmelidir. Virüsün kuluçka süresi 24 ile 72 saattir (Şimşek ve ark., 2007). Bunu takiben aniden başlayan kusma, sulu ishal ve düşük dereceli ateş eşlik eder. Kusma, rotavirüs enteritinin değişmeyen ve ilk belirtisidir. Ancak nadiren ilk 36 saatin ötesinde devam eder. Diyare genellikle 4 veya 7 gün sürer. Birçok çocuk hastaneye kaldırma ve intravenöz sıvı replasmanı gerektiren önemli ölçüde dehidrate olur. Ancak gelişmiş ülkelerde nadiren hayatı tehdit eden bir hastalıktır (Kurugöl ve ark., 2008; Craig, 2014). Rotavirüs hastalığında dışkıda çok sayıda virüs

bulunur ve antijen tespit yöntemleri oldukça hassas ve spesifiktir. Etkene ait viral antijenlerin tespiti için lateks aglütinasyonu ve enzim bağı immunosorbent assay (ELISA) kullanılır. PCR teknikleri ve elektron mikroskopisi ile de dışkı içindeki virüslerin varlığı tespit edilebilir (Bozdayı ve ark., 2008). Akut viral gastroenterit tedavisinin en önemli yönü kaybedilen sıvının yerine konmasıdır. Çoğu çocuk intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı için hastaneye kaldırmayı gerektirir. Belirli bir antiviral tedavi endike değildir. Çocuklarda ishal önleyici ilaç kullanımı önerilmez. Yetişkinlerde genelde ihtiyaç duyulmasa da semptomları hafifletebilir. Viral yayılım öncelikle fekal-oral yol aracılığı ile olduğundan, el yıkama ve diğer kişisel hijyen kurallarına uyulması en iyi koruyucu önlemlerdir. Rotavirüs’de korunma için en etkili yol aşılama uygulamalarıdır (Kuruçöl ve ark., 2008).

Bu çalışmanın amacı, Eylül 2012 ile Ağustos 2013 döneminde 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuru yapmış 0-5 yaş arası çocuk hastalardaki Rotavirus prevalansını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroenterit

Gastroenterit mide bulantısı, kusma ve diyare ile oluşan mide veya bağırsak iltihaplanması olarak tanımlanan günlük hayatımızda sıklıkla karşılaşılabileceğimiz önemli bir sağlık sorunudur. Çoğu hastada semptomların enfeksiyöz bir ajanı işaret ettiği düşünülse de, klinisyen enfeksiyöz olmayan kusma ve diyare nedenlerini göz önüne almalıdır (Svensson ve ark., 2016; Tanışman İşim, 2016). Bulaşıcı gastroenterit onlarca nedeni olan patojenle ilişkilidir. Bu patojenlerin birçoğu kendi kendini sınırlayan hastalıklara neden olmakla birlikte birkaç vakada hastalık oranının yüksek olması teşhis ve tedavide hızlı davranmayı gerektirir. Tanı için hedef, klinik hastalığı anlamlı olan veya rapor edilen hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalar olmalıdır. Acil serviste değerlendirme sırasında spesifik patojeni tanımlamak uygun ya da gerekli değildir. Bunun yerine klinisyen gastroenteritin akut, kronik, invaziv ya da noninvazif olarak sınıflandırılmasını sağlamalıdır. Yapılan bu sınıflandırma ayırıcı tanıyı önemli ölçüde belirler ve ileri test için değerli bir yoldur (Svensson ve ark., 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), klinik açıdan gastroenteriti üç sınıfta katagorize etmektedir. Bunlar dizanterik, kronik ve akut gastroenterittir (Tanışman İşim, 2016).

Dizanterik gastroenterit

Gastroenteritin kanla beraber seyrettiği yani dışkıda kan varlığı ile tespit edilen gastroenterit şeklidir. Dizanterik gastroenteritte en fazla görülen etkenler arasında *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli*, *C. Jejuni* ve *E. hystolitica* yer almaktadır (Tanışman İşim, 2016).

Kronik gastroenterit

Kronik gastroenterit, akut gastroenterite benzer fakat klinik olarak 14 günden uzun süren gastroenterit söz konudur (Yılmaz ve ark., 2015). Kronik gastroenterit inflamatuvar, ozmotik, sekretuar ve motilite bozukluğuna bağlı gastroenterit olarak

tanımlanır. Gaita özelliklerine göre sulu, yağlı (malabsorptif), inflamatuvar diyare olarak ayrılır (Schiller, 2009). Kronik gastroenterit nedenleri arasında birçok sebep sayılabilir. Çevresel, ailevi ve kişinin ruhsal durumu bunlar arasında yer almaktadır. Hastalarda gastroenterit dört haftadan fazla sürmesi nedeniyle kronik olarak değerlendirilmektedir. Kronik gastroenterit aylarca ve aralıklarla veya devamlı sürebilir (Blaser, 1986).

Bir grup olarak parazitik patojenler bakteriyel veya viral patojenler için olan özellikten daha uzun süreli hastalıkla ilişkilendirilir. Klinisyen diyare hastalarında, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde, gezginlerde ve gelişmekte olan ülkelerin sakinlerinde 2 haftadan uzun süren bir parazitik enfeksiyon olasılığını göz önüne almalıdır. *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Enteromonas hominis* parazitleri de gastroenterit etkenleri olarak sayılır. *Giardia* ABD ve dünya üzerinde paraziter ishal salgınlarının en sık etkenidir (Dennehy, 2005).

Akut gastroenterit

Akut gastroenterit, günde en az üç veya daha fazla sayıda ve yumuşak kıvamdaki dışkılamadır. Genellikle hastalık 7 ile 14 gün arasında iyileşmektedir. İki haftadan kısa süren gastroenterit ve buna eşlik eden ateş ve kusma akut gastroenterit olarak bildirilmektedir (Yılmaz ve ark., 2015). Akut gastroenteritler bakteri, parazit veya virüslerin neden olduğu gastroenteritlerdir. Viral ve bakteriyel etkenler ayırıcı tanıda birinci derecede düşünülmelidir. Akut gastroenteritin en sık nedeni virüsler (rotavirus, astroviruslar, enterik adenovirus ve kalisivirus)'dir. Rotavirus gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde çocukluk dönemi yaşanan akut gastroenteritlerin en çok sebebidir. Akut invaziv bakteriyel enteritte potansiyel patojenler *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Vibrio parahaemolyticus*, şiga toksini üreten *Escherichia coli*, *Plesiomonas spp.* ve *Bacillus anthracis* olarak sıralanır (Blaser, 1986). *Salmonella* ABD'de 100 000 nüfusta 15 olgu, bakteriyel enteritin en sık nedenidir. Bu organizmanın neden olduğu enterit tüm yaş gruplarında özellikle de 5 yaşından küçük çocuklarda vakaların % 20'sini oluşturur (Craig, 2014).

Virüsler ince bağırsağın mikrovillüsünün emici hücrelerini deforme ederek sıvı ve elektrolitlerin emiliminin azalmasına bağlı ishale neden olurlar. Virüs yapısında yapısal

olmayan proteinler aynı zamanda bağırsak lümeninde aktif klorür salınımını teşvik eden enterotoksinler gibi davranabilir. Viral hastalıkta ishal dışkıları normal dışkıdakinden daha fazla sodyum, klorür ve bikarbonat içerir. Ortaya çıkan klinik tablo bakteriyel toksin kaynaklı ishaldeki kadar değildir. Belirtiler uzamıyorsa potasyum kaybı genellikle anlamlı değildir (Svensson ve ark., 2016).

Norwalk virüsünü içeren Norovirüsler, başta yetişkinlerde ve yaşlı çocuklarda hastalıktan sorumludur (Svensson ve ark., 2016). Büyük Norovirüs salgınlarına eğlence amaçlı kullanılan yüzme havuzu, yolcu gemilerinde depolanan su, kafeterya sandviçleri, gıda tedarikçileri ve kabuklu deniz hayvanları kaynaklık eder. Çiğ istiridyelerin tüketilmesi de büyük salgınlara sebep olur. CDC, gıda kaynaklı gastroenterit salgınlarının % 50'sinin norovirüslere atfedileceğini tahmin etmektedir (Dennehy, 2005). Hastalığın nozokomiyal yayılımı da yaygındır. Viral gastroenterite yol açan Astrovirus ve Picornavirusler de özellikle insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda ishale neden olan ajanlardandır (Dennehy, 2005; Svensson ve ark., 2016).

Hemen hemen tüm Salmonella enfeksiyonları, kontamine yiyecek veya içeceklerin yenmesi ile oral olarak bulaşır. Doğrudan kişiden kişiye bulaşma olabilir ancak insan enfeksiyonlarının çoğu, hayvanlardaki geniş Salmonella rezervuarı ile ilgilidir. Kanatlı ürünleri ve sığır eti, Salmonella'nın en yaygın kaynağını oluşturmaktadır. Pastörize edilmemiş süt, yumurta, balık ve evcil hayvanlar bir diğer kaynaklardır. Evcil köpeklerin ve kedilerinin yaklaşık % 10' u Salmonella taşımaktadır (Svensson ve ark., 2016). Kirilenmiş gıdaları pişirmek enfeksiyon olasılığını azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Salmonella, sıcaklığın ölümcül aralığa ulaşamayacağı belirli gıdalardaki derin pişirmede hayatta kalabilir. Organizma kırılmamış yumurtada mevcut olmasına rağmen, kapsamlı pişirme genellikle inokülümü yok eder veya klinik olarak önemsiz seviyelere indirger (Craig, 2014). Yaklaşık 2 000 Salmonella serotipinin insan hastalıklarına sebep olduğu bilinmektedir. ABD 2010 yılı gözlem rakamlarına göre en yaygın izolatlar *S. enterica*, *S. typhimurium* ve *S. enteritidis*' dir (Craig, 2014). İnvaziv enfeksiyon oranı ve hastalık şiddeti, bebeklerde, yaşlılarda, orak hücre anemisi, habis tümörler veya edinilmiş immün yetmezlik sendromu gibi hemoglobinopatilerde özellikle tedavi sonrasında artmaktadır (Tanışman İşim, 2016).

Shigellosis dünya çapında dağılımı olup, etkin sağlık önlemleri olmayan ülkelerde yaygın olarak görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 14.000 laboratuvar tarafından onaylanmış vaka görülmekte ve her 100.000 nüfusta 44 vakanın tahmini bir oranda olduğu düşünülmektedir. CDC, her sene yaklaşık 450.000 vakanın bulunduğunu tahmin etmektedir. Klinik olarak hastalık oluşturan dört türü vardır. *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei* ve *S. boydii*, USA'da meydana gelen enfeksiyonların yaklaşık % 75'inden sorumludur (Craig, 2014). *S. flexneri* geri kalan vakaların çoğuna neden olurken, *S. boydii* ve *S. dysenteriae* vakaların % 4'ünden daha azından sorumludur. Şigella enfeksiyonları, zihinsel engelli merkezleri, hapishane, bakım evleri veya kreşlerde sıklıkla yayılım göstermektedir. Vakaların %30' undan fazlası 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Etken oral-fekal bulaş gösterir ve insanlar bu mikroorganizmalar için sadece doğal barınaklardır. Şigella, enfekte kişilerin kullandığı tuvalet tabanının etrafında çok sayıda bulunabilir ve organizma parmak dokusundan kolayca geçebilir (Svensson ve ark., 2016). Hastalık oluşumu için büyük inokülüm gerektiren Salmonella'nın aksine, en az 50 ile 100 Şigella basili enfeksiyona neden olabilir. İnsanlarda hastalık üretmede bu kadar başarılı Şigella patojeni diğer etkenlerden bu yönüyle ayrılır. Klinik semptomlar Şigella türleri arasında değişir. *S. sonnei* tipik olarak az miktarda sistemik bulgu ile yüksek hacimli sulu diyare oluşturur. *S. flexneri*, *S. dysenteriae* veya *S. boydii* ile enfeksiyon genellikle düşük volümlü kanlı diyareye ve daha ciddi sistemik semptomlara neden olurlar (Craig, 2014).

Rezervuarı hayvanlar olan *Campylobacter*'ler safralı ortamları seven mikroorganizmalardır. Bu nedenle özellikle jejunum, ileum ve kolonda invaziv enterokolit yaparlar (Bulut ve ark., 2017). Dışkı kanlı veya mukuslu olabilir ve belirtileri bir hafta kadar sürebilir. *Campylobacter* spp. küçük, spiral şekilli gram negatif bakterilerdir. İzole edilen en yaygın tür *Campylobacter jejuni* (% 94), *Campylobacter coli* (% 1) ve *Campylobacter fetus*'dur. *Campylobacter enteritis* gelişmiş ülkelerde bakteriyel gastroenteritin en sık etkeni olduğu ortaya konmuştur. İsveç'te 100.000 kişilik bir çalışmada, enterit vakalarının % 56'sında *Campylobacter* spp. izole edilmiştir ve dünya genelinde akut enfeksiyöz ishal vakalarının % 14'ünden *Campylobacter* spp.'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir (Sherman ve ark., 2010).

Yersinia türleri, özellikle iyi pişmemiş etler, pastörize edilmemiş süt veya çiğ domuzların tüketimi ile bulaşan sporadik ve büyük salgınlar oluşturan gastroenterit etkenlerinden biridir. Köpek, kedi ve domuz gibi hayvanlardan insanlara fekal-oral yolla veya kişiden kişiye bulaşma gösterebilir. *Yersinia enterocolitica* gram-negatif fakültatif anaerobik bir bakteridir ve *Enterobacteriaceae* ailesinin önemli bir üyesidir. *Y. enterocolitica*, Avrupa'da Campylobacteriosis ve Salmonellosis enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada bildirilen enfesiyöz zoonozlardandır (Guerrant ve ark., 2001).

Vibrio türleri aside oldukça duyarlı ancak musinaz salgısı ile mukozayı tahrip ederek eritrositlere tutunabilen ve şiddetli gastroenterite yol açan bir bakteridir. *Vibrio cholera* ve *V. parahaemolyticus* gastroenteritlerden izole edilen türlerdir (Tanışman İşim, 2016).

V. parahaemolyticus Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ılımlı bölge uluslarının kıyı denizleri gibi sıcak deniz ortamlarında doğal olarak bulunan halofilik (tuz seven) gram negatif bir basildir. Japonya'da, *V. parahaemolyticus*, bakteri enteritinin en sık nedenidir. Vakaların yaklaşık % 70'inden sorumludur. Kaynak çiğ balıktır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vakalar karides, istakoz, midye ve yengeç gibi genellikle çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz hayvanlarının özellikle istiridyelerin (% 49) tüketimiyle ilgilidir. *V. parahaemolyticus* enteriti yaz aylarında çok daha yaygındır. Olguların % 70'i deniz suyu sıcaklığının yüksek olduğu mayıs ekim ayları arasında görülür (Craig, 2014).

Escherichia coli oral fekal yolla bulaşan ve hastalık oluşturma şekline göre beş gruba ayrılan önemli bir gastroenterit etkenidir. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enteroadeziv *E. coli* (EAEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC). ETEC tüm ülkelerde bakteriyel gastroenteritin en yaygın sebebidir. EHEC şiga toksin benzeri toksin üretimine sahip olup, kanlı ishal ve üremi ile kendini gösterirken, EPEC yenidoğan ve küçük çocuklarda nazokomiyal enfeksiyonlardan sorumludur. EAEC yine küçük çocuklarda endemik salgınlara yol açar. EIEC kolon mukozası invazyonu görülen dizanterinin %10'luk kısmından sorumlu tutulmaktadır (Pitout ve Church, 2004; Tanışman İşim, 2016).

Viral ve bakteriyel etkenler ayırıcı tanıda birinci derecede düşünölmelidir. Akut gastroenteritin en sık nedeni virüsler (rotavirus, astroviruslar, enterik adenovirus ve kalisivirus)'dir. Rotavirus gelişmiş ve hali hazırda gelişmekte olan tüm ölkelerde çocukluk döneminde yaşanan akut gastroenteritlerin en sık sebebidir. *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp. ve *Vibrio cholerae* akut gastroenterite sebep etken bakteriler olarak sayılır (Blaser, 1986).

2.2. Rotavirüs

2.2.1. Tarihçe

Gastroenterit tüm ölkelerde özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda ciddi bir sağlık problemi oluşturmasına rağmen, diyareye sebep olan mikrobiyal etkenler ile ilgili 1970'li yıllarda gerçekleştirilen çalışmaların önemi tam anlaşılamamıştır. 1940 sonrasında etyolojisi belirlenemeyen olgularda gastroenteritin sebebi olarak virüslerden şüphelenilmiştir (Estes ve Kapikian, 2007). 1950 ve 1960'lı yıllarda hücre kültürü teknolojisinin gelişmesi ile birlikte enterik virüsler üzerine çalışmalar yapılmış ancak enfeksiyöz diyarenin sebebi bulunamamıştır. 1970'lerin başına kadar, çocuklarda ishal hastalığının bakteriyel, viral veya paraziter bir etyolojisinde vakaların % 30'dan azında tespit edilebilmiştir. Rotavirüsler, 1973'de Bishop ve arkadaşları tarafından Avustralya'da akut ishali olan çocukların duodenum biyopsilerinin elektron mikroskopla incelemesiyle daha önce tanımlanmamış bir viral etken keşfedilmiştir (Bishop, 2009). Uluslararası Virüsleri Adlandırma Komitesi tarafından 1978 yılında, bu virüs, enterik villusların epitel hücrelerinde sitoplamada yer alan ve dışkıda elektron mikroskobu ile gözlenebilen bu mikroorganizmalar, tekerleğe benzer bir şekilde görünmesi sebebiyle rotavirüs olarak adlandırılmıştır (Öztürk, 2002; Bishop, 2009). Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde Rotavirüsler bütün dünyada infantil diyarenin yaygın etkenleri olarak gösterilmiştir. Ayrıca bazı memeli ve kuşlarda gastroenterite sebep olan büyük bir virüs grubudur (Murray ve ark., 2015).

Rotavirüs tüm dünyada yaygın olarak belirlenen, süt çocuğu ve küçük çocukların, daha az olarak da erişkin insanlarda ciddi dehidratasyon oluşturulabilen gastroenteritin en sık sebebidir (Öztürk, 2002).

2.2.2. Virüsün genel özellikleri

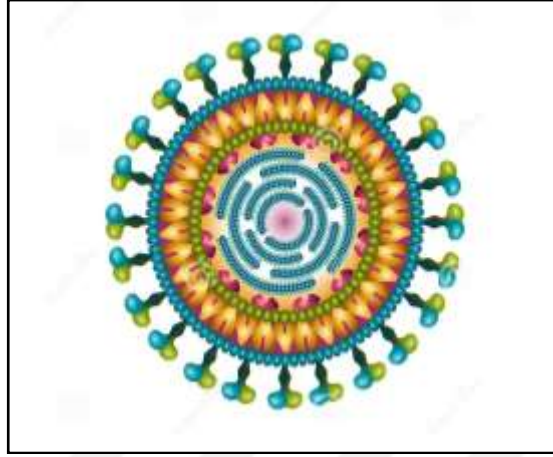
Rotavirus Reoviridae ailesinde yer alan bir üyedir. Virus çıplak ikozahedral yapıda protein kapsitlerine sahiptir. Genetik materyali çift sarmallı RNA, 65-75 nm yarı çapdadır. Rotavirus yapısal olarak, dıştan içe doğru dış kapsid, iç kapsid ve kor olmak üzere üç tabakaya sahiptir (Bishop, 2009). Kapsid proteininde yer alan antijenik determinanlara göre grup, subgrup ve serotiplere ayrılmaktadır. Major antijenik determinant olan viral yapı proteini (VP6) iç kapsidde yer almaktadır. Bu antijenik yapıya ve elektroforezdeki genom segmentlerinin hareketine göre 7 gruba (A-G) ayrılmaktadır. Hem insanda hem de hayvanlarda hastalık oluşturan gruplar A, B ve C grupları iken, sadece hayvanlarda hastalık meydana getirenler D-G gruplarıdır (Ustaçelebi, 1999; Parashar ve ark., 2003). Rotavirusa ait spesifik antijenler ise dış kapsidde yer alan VP4 ve VP7 proteinleridir ve virusun serotiplere ayrılmasında kullanılmaktadırlar. Her iki grup antijen de nötralizan antikör oluşumunu indüklemektedir. Bu antijenler aynı zamanda virusun konak hücreye adezyonu ve invazyonundan sorumludurlar. Virüsün glikoprotein (G) serotiplerinin VP7 proteinleri belirlerken, VP4 proteaz duyarlılığı nedeniyle proteaz sensitive (P) serotiplerinin belirlemektedir. Virüslerin tiplendirilmesinde hem G hem de P serotipleri kullanılmaktadır. Tüm ülkelerdeki insan enfeksiyonları ile ilişkilendirilen G tipleri; G1, G2, G3, G4 ve G9' dur. P serotiplendirme için serotiplendirmede farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple P tiplerinde ikili isimlendirme kullanılmaktadır (Ustaçelebi, 1999; Koopmans ve Brown, 1999; Santos ve Hoshino, 2005).

İnsanlarda yaygın görülen P serotipleri; 1A, 1B, 2A, 3, 4, 5A, 7, 8, 11 ve 12' dir (Hermann, 2004; Santos ve Hoshino, 2005; Dennehy ve ark., 2006). G1P[8] (%64), G2P[4] (%12), G3P[8] (%3), G4P8 (%9) ve son zamanlarda sıklıkla tespit edilen G9P[8] ve G9P[6] (%4) dünyada en sık görülen rotavirüs serotipleridir. Bu nedenle aşı çalışmalarında bu serotiplere önem verilmiştir (Öztürk, 2002; Parashar ve ark., 2003; Santos ve Hoshino, 2005).

2.2.3. Rotavirusun yapı ve proteinleri

Virüsün kapsid yapısı üç protein tabakadan meydana gelmektedir. Merkezde bulunan protein ve RNA' yı çevreleyen 2 kılıf katman yer alır. Merkezde RNA 11 segmentli

yapıdan meydana gelmektedir (Parashar ve ark., 2003). Resim 2.1’de Rotavirüsün yapısı görülmektedir.



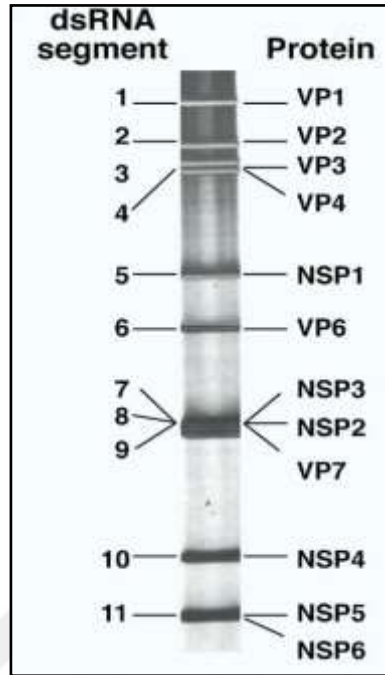
Resim 2.1. Rotavirüsün yapısı (<https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photo-rota-virus-particle-structure-file-eps-format-image36579335>)

Viral genom 11 segment içeren çift iplikli ribonükleik asittir (dsRNA). Virüsü ait bu 11 segment viral partikülü oluşturan yapısal ve yapısal olmayan proteinleri meydana getirmektedir (Ustaçelebi, 1999; Koopmans ve Brown, 1999).

Yapısal proteinler (VP)

Virusa genomu tarafından kodlanan yapısal proteinler, genomun 1., 2., 3., 4., 6. ve 9. segmentleri aracılığıyla kodlanmaktadır. Bu proteinler VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7 olarak adlandırılmakta olup, VP1, VP2 ve VP3 kord yapısında, VP6 iç kapsid yapısında, VP4 ve VP7 ise dış kapsid yapısında bulunmaktadır (Resim 2.3) (Greenberg ve Estes, 2009; Murray ve ark., 2015).

VP1 proteini, tüm viral polimerazların ortak dizisini paylaşan RNA’ya bağımlı RNA polimerazdır. Replikasyonda görevlidir ve tek iplikçikli RNA’ya bağlanır. VP2 ve VP3 ile etkileşimi vardır (McNeal ve Bernstein, 2009).



Resim 2.2 Viral genom segmentleri ve kodlanan proteinler (Öztürk, 2002)

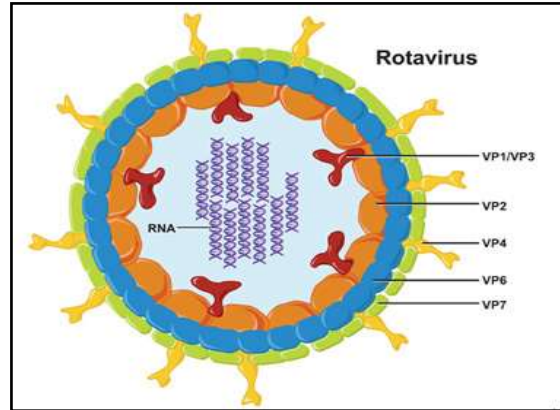
VP2 proteini, VP1 gibi RNA'ya bağımlı bir proteindir. Yalnız çift zincirli RNA'ya sahip virüslerde gözlenmektedir. VP1' den farklı olarak hem çift hem de tek zincirli RNA'ya bağlanabilme özelliği göstermektedir. Ayrıca VP1'in replikaz aktivitesi için önemlidir (Mansell ve Patton, 1990; McNeal ve Bernstein, 2009).

VP3 proteini, iç kapside RNA transkriptlerin üretilmesi için enzimatik fonksiyonları meydana getirmektedir (Jayaram ve ark., 2004).

VP4 proteini, konak hücreye adezyon ve penetrasyondan sorumludur. Bu protein ikiye ayrılarak VP5 ve VP8 protein alt birimlerini oluşturarak hemagglütinasyon ve nötralizasyon fonksiyonlarını yerine getirmektedir (Ustaçelebi, 1999).

VP6 proteini, non-nötralizan antikor yanıtı oluşturan proteindir. VP6 proteinin, iç tabakada VP2, dış tabakada VP4 ve VP7 ile etkileşerek hücreye invazyon ve endojenöz transkripsiyonu tamamlar (Jayaram ve ark, 2004).

VP7 proteini, konak hücreye adezyonda rol alan ve nötralizan antijen içeren bir proteindir (Ustaçelebi, 1999).



Resim 2.3. Rotavirusa ait yapısal proteinler (Prasad ve ark., 1996)

Yapısal olmayan proteinler (NSP)

Resim 2.2’de görüldüğü üzere yapısal olmayan proteinler NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 ve NSP6 virüsün 5, 7, 8, 10. ve 11. segmentlerinden kodlanmaktadır. Bu proteinlerin sentezi enfekte hücrelerde gerçekleşir ve konak proteinlerini de etkileyerek patogenez ve immün yanıtta görev almaktadır (Greenberg ve Estes, 2009).

NSP1 proteini, enfeksiyon esnasında interferon düzenleyici faktörler (IRF3, IRF5 ve IRF7) üzerinde anti-fagositik etkiye sahiptir. Interferon tip 1 yanıtı baskılar, IRF3, IRF5 ve IRF7’ nin degradasyonunu stimüle ederek virüs yayılımına engel oluşturacak immün yanıtı baskılar (Barro ve Patton, 2007).

NSP2 proteini, viroplazmada yer alan bir proteindir. Nükleozit trifosfataz (NTPaz) aktivitesi ile ilişkilidir. Bu proteinin VP1’e affinitesi vardır (Patton ve ark., 2006).

NSP3 proteini, konak translasyonunu bozar, transkripsiyonda konsensus 3’ dizisini tanıır ve kendi mRNA’ sının translasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca hücresel nükleazlar tarafından yıkımı engeller (Jayaram ve ark, 2004).

NSP4 proteini, olgunlaşmada görevlidir. Enfeksiyon esnasında gastroenterite yol açan viral enterotoksin olarak rol oynamaktadır. Kalsiyum iyonunun (Ca^{+2}) transportunu harekete geçiren kalsiyum-bağımlı sinyal transdüksiyon yolağını stimüle eder ve hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Artan kalsiyum konsantrasyonu, sitoskeleton disorganizasyonu ve hücre lizisi ile sonuçlanabilen membran de stabilizasyonuna neden olur. Enfekte hücrelerden NSP4’ün salınmasını takiben intestinal epitele bağlanma,

iyon transportunda bozulma ve gastroenterit gelişebilmektedir (McNeal ve Bernstein, 2009).

NSP5 proteini, RNA bağlayan bir protein olup, viroplazma oluşumunda NSP2 ile etkileşim içindedir. Ayrıca NSP2 ile beraber kor yapısının meydana gelmesi için iç kapsid proteinlerini bir araya getirir (Patton ve ark., 2006).

NSP6 proteini, NSP5 ile etkileşim halinde olup NSP5'in multimerizasyonunda ve fosforilasyonunda görev alır (Taraporewala ve Patton, 2004).

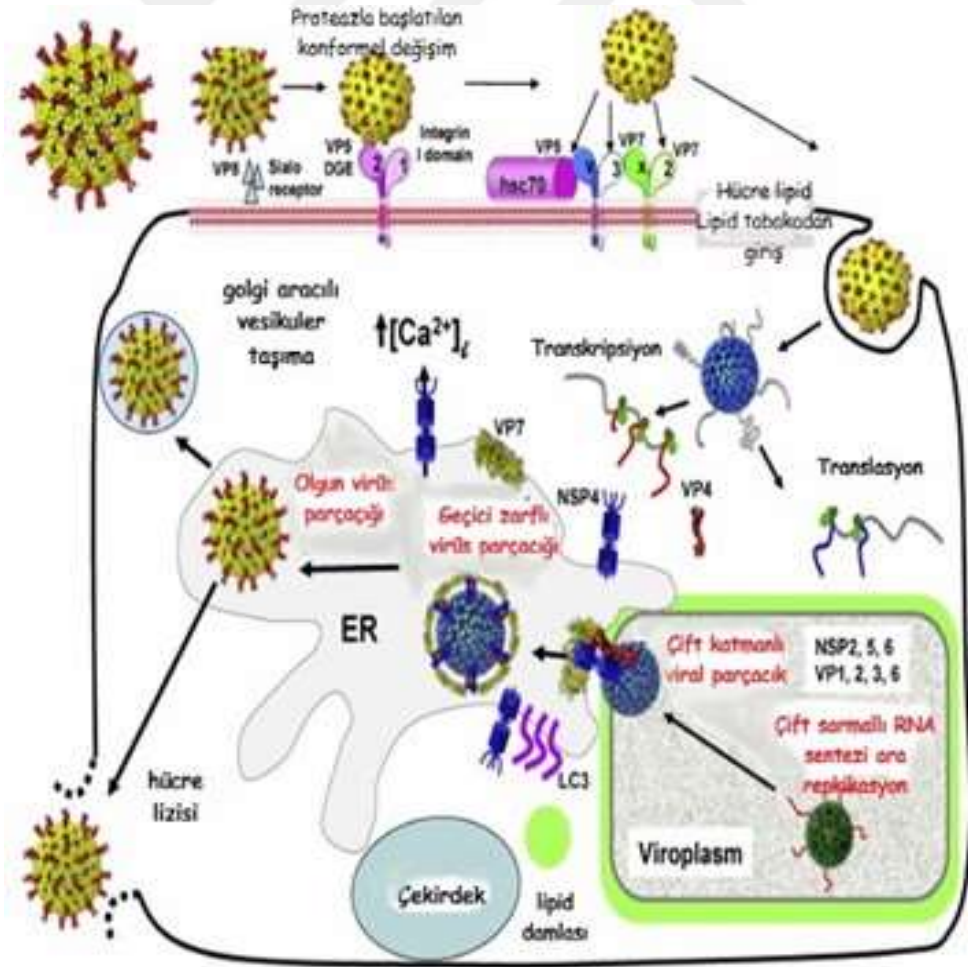
2.2.4. Virusun replikasyonu

Viral replikasyon viral etkenin konak hücrede kendisine uygun reseptörleri bulması ve bu reseptörler aracılığıyla konak hücreye tutunması ile başlar. Tutunmayı takiben penetrasyon işleminin gerçekleşmesi gerekmektedir. Rotavirüslerde VP4 proteini virusun konak hücreye tutunması ve penetrasyonundan sorumludur. VP4 tripsin aracılığıyla proteolize olabilen bir proteindir. Bu özelliği virüsün konak hücreye girişini kolaylaştırmaktadır. İnce bağırsak epitel hücreleri proteaz bakımından zengin olması nedeniyle rotavirus replikasyonu için ideal bir ortam oluşturmaktadır (Patton ve ark., 2006). Rotavirus replikasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar, bazı rotavirüslerin hücreye adezyonunda sialik asit içeren reseptörlerin ve bazı integrinlerin rol oynadığı çok adımlı bir yolak olduğunu göstermişlerdir. Adezyon esnasında VP8 proteinin sialik asit reseptörleri ile etkileşime geçerken VP5 proteinleri integrinler ile işbirliği yapmaktadır (Guerrero ve ark., 2000).

Virüsün konak hücreye penetrasyonu sırasında öncelikle transkripsiyon için aktif çift tabakalı partikülü Doubled-layered particles (DLP) meydana getirmek için dış tabakanın kaybedilmesi gerekir. Yapısal bütünlüğü sağlayan VP7 proteini sitoplazmanın düşük Ca^{+2} konsantrasyonu nedeniyle uyarılarak tabakanın soyulmasına yol açar. Dış kapsidin soyulması ile DLP meydana gelir ve bu yapı sitoplazma içerisine yayılır. Bu esnada DLP'ler viral RNA'larından mRNA (pozitif tek iplikçikli) meydana getirir ve VP6 tabakasındaki kanallardan mRNA'lar çıkar (Patton ve ark., 2006). Bu mRNA'lar rotavirüsün ait protein yapılarını kodlar ve dsRNA'yı meydana getirmek için

negatif iplikçiklerin sentezlenmesinde kalıp işlevi yaparlar. Daha sonra translasyon işlevi ile viral proteinler meydana getirilir ve viroplazma içinde paketlenerek kor yapısını teşkil ederler (Greenberg ve Estes, 2009).

VP1 proteini tarafından kor içerisinde negatif iplikçikli RNA'nın sentezi ve çift tabaka oluşumu sağlanır. Böylece viral replikasyon viroplazma içerisinde gerçekleşmiş olur. Replikasyonu tamamlanan dsRNA NSP4 aracılığı ve geçici bir zarf ile viroplazmadan hemen bitişikteki endoplazmik retikuluma tomurcuklanmaktadır. Daha sonra bu partiküller endoplazmik retikulum içinde zarfını ve NSP4'ü kaybeder. Protein VP4 ve VP7 dış kapsid tabakasını birleştirerek rotavirusun üç tabakalı partikülünü (Triple-layered particle; TLP) oluşturur ve rotavirus morfogenezi tamamlanır. Olgun virüs partikülleri hücreyi lizise uğratarak ayrılır (Resim 2.4) (Taraporewala ve Patton, 2004; Greenberg ve Estes, 2009).



Resim 2.4. Rotavirusun replikasyon döngüsü (Desselberger, 2014)

Özetle, virüs endositoz (proteazla aktive olursa direkt membran penetrasyonu) aracılığıyla hücreye girer ve replikasyonunu sitoplazmada gerçekleştirir, viral kapsidin dış tabakasının uzaklaştırılması ile birlikte virüse ait RNA polimeraz aktive olur ve farklı proteinler sentezlenmeye başlar. Sentezlenen viral parçacıklar biraraya gelir. Dış kapsit proteinlerini endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak elde eder ve hücrenin erimesiyle dışarı salınır (Desselberger, 1998).

2.2.5. Rotavirus patogenezi

Rotavirus gastroenteritin patogenezi karmaşıktır ve viral enterotoksin için potansiyel rolleri, mukoza hasarı ve depresyon ile ilgili malabsorpsiyon ve enterik sinir sistemi tarafından aracılık edilen sekresyon ile birlikte tam olarak anlaşılammıştır. Virülan bir insan Rotavirus suşu ile deneysel enfeksiyon sonrası diyare ile gnotobiyotik domuzların gastrointestinal sisteminin postmortem incelemesi, virüsün öncelikli olarak ince barsağın villöz epitelinde çoğaldığını göstermiştir (Ward ve Rosen, 1996). Rotavirus gastroenteriti olan çocuklarda diyare şiddeti, mukozal hasar derecesi ile korele olup, emici hücrelerin kaybına bağlı malabsorpsiyonun enfeksiyonda geç rotavirus ishaline katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemler net sıvı kaybına rağmen potansiyel olarak soğurucu villöz epitel hücrelerinin kaldığını ve diğer faktörlerin bağırsak epitelinin yok edilmesinden daha çok Rotavirus gastroenteritinin patogenezinde önemlidir (Ward ve Rosen, 1996; Murray ve ark., 2015).

Rotavirus, midede asidik ortamda yaşayabilir. Viral replikasyon ince bağırsak villuslarını kaplayan kolumnar epitel hücrelere adsorpsiyondan sonra olur. Enfeksiyondan yaklaşık 8 saat sonra yeni sentezlenen proteinler ve RNA'yı içeren sitoplazmik inklüzyonlar görülür. Hastalık sırasında dışkının her gramında 10^{10} kadar viral partikül salınabilir (Murray ve ark., 2015). Rotavirus enfeksiyonu kolera gibi suyun kullanımını önler, suyun net sekresyonu ve iyonların kaybına sebep olur ki ikisi birlikte sulu diyare ile sonuçlanır. Rotavirusün NSP4 proteini enterositlere kalsiyum iyon akışını nöronal aktivatörlerin salınımını ve su absorpsiyonunda nöronal değişimi toksin benzeri etki göstererek uyarır. Sıvı ve elektrolitlerin kaybı ciddi dehidratasyona yol açar ve hatta tedavi elektrolit replasmanını içermiyorsa ölüme yol açabilir. İlginç

olan Őu ki diyare aynı zamanda virüs yayılması ve bulaşmasını daha da kolaylaştırır (Ward ve Rosen, 1996; Murray ve ark., 2015).

Enfeksiyona karşı immünitelerde bağırsak lümeninde antikorların, öncelikle immünglobulin Ig A'nın varlığını gerektirir. VP7 ve VP4'e karşı antikorlar virüsü inaktive eder. Aktif veya pasif olarak kazanılmış antikor hastalığın Őiddetini azaltır, fakat reenfeksiyonu önlemez. Antikor yokluğunda, az miktarlardaki virüsün inokülasyonu bile enfeksiyon ve diyareye sebep olur. Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda enfeksiyon genellikle semptomatiktir oysa erişkinlerde genellikle asemptomatik olarak görülür (Murray ve ark., 2015). Virüs esas olarak fekal-oral yolla bulaşır ve bağırsak villuslarının ucundaki enterositleri enfekte eder.

Rotavirus dış kapsit proteini olan VP4, konak hücre yüzeyindeki glikolipitlere tutunumu sağlayan esas proteini olup virülans faktörüdür ve direkt plazma membran penetrasyonu ile sitoplazmaya girip orada çoğalır. Enfeksiyondan sekiz saat sonra sitoplazmik inklüzyonlar oluşur. Virüs enfekte ettiği hücrelerin lizisine neden olur. Rotavirus patojenitesini değişik viral faktörler tayin eder (VP4, VP3, NSP1, NSP4) NSP4 ishal oluşumunda önemli rol oynar (Desselberger, 1998; Dennehy ve ark., 2006).

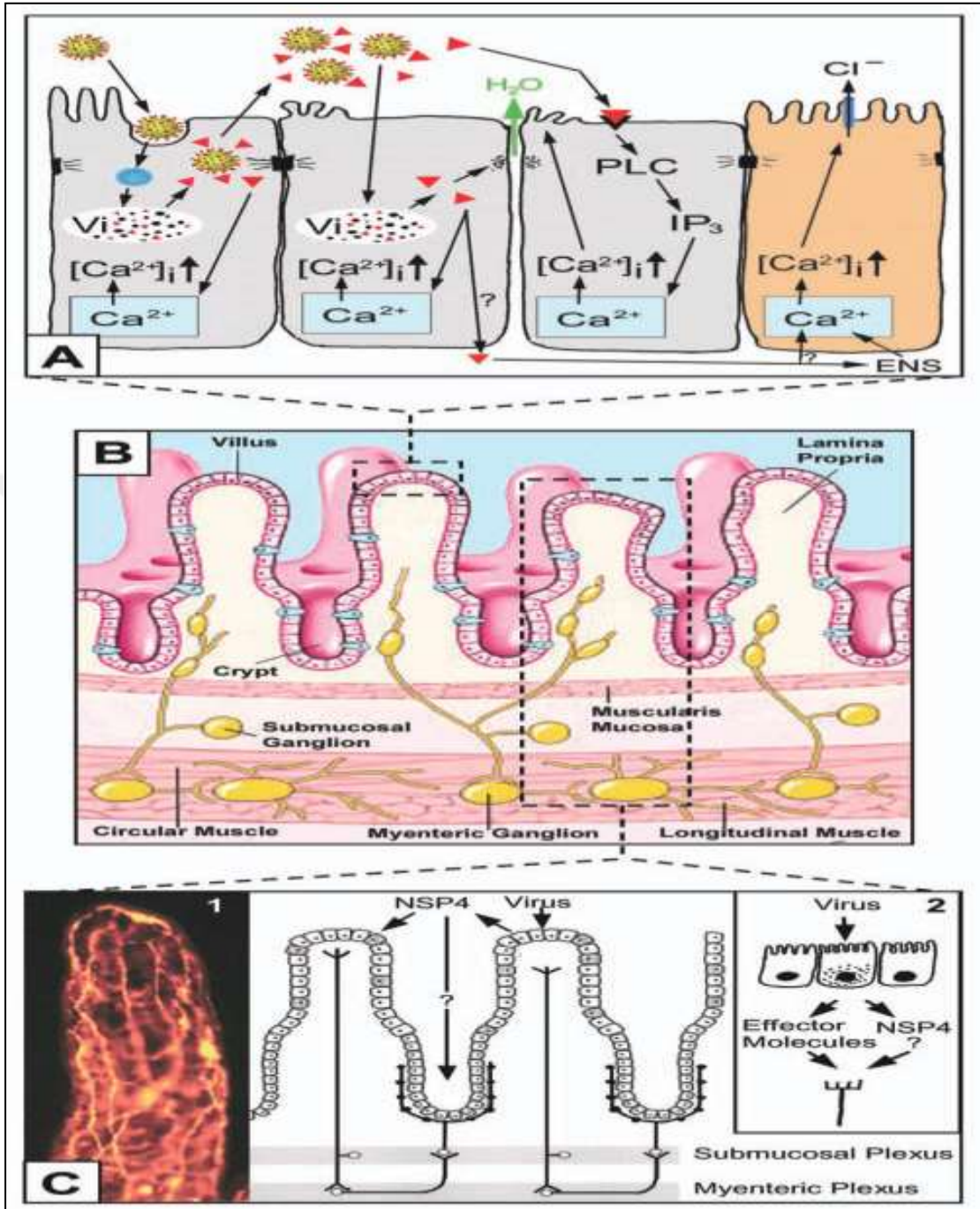
Rotavirus ishal patogenezi esasen tam anlaşılmamıştır. Patogeneizde bir viral enterotoksin, mukoza hasarı ve disakkaridaz eksikliği ilişkili malabsorpsiyon, enterik sinir sistemi (ENS) aracılıklı sekresyonun olası rolü vardır (Brandt ve ark., 1983; Dennehy ve ark., 2006). Enfeksiyon sonunda mikrovilluslar kısalıp küntleşir, lamina propria mononükleer hücre infiltrasyonu oluşur. Sonuçta emilim yapan villus epitel hücreleri harap olur. Hücre ölümü ve epitel dökülümü besinlerin sindirimini bozulmasına ve emilimin azalmasına (primer bozuk emilim ve villus körelmesi) yol açar. Bunu takiben artmış sekresyonun eşlik ettiği reaktif saklı uzanım hiperplazisi oluşur. Barsak epitelinin sitolitik enfeksiyonu sonunda su, elektrolit ve glikoz absorpsiyonu önlenir. Su ve elektrolit bağırsak boşluğuna atılır ve ishal oluşur. Sıvı ve elektrolit kaybı ile ciddi dehidratasyona neden olur (Dennehy ve ark., 2006). Rotavirus ishali 10-14 gün kadar süren laktaz eksikliğine sebep olur (Desselberger, 1998; Dennehy ve ark., 2006).

Rotavirus diyare modeli

Rotavirus bulaşını takiben ince bağırsaklara ulaşan virionlar, enterositlere bağlanır ve enfeksiyon etkileri başlar (Resim 2.5.A). Virüs hücre içine girer, dış kabuğu soyulur ve viral proteinler salınır. Hücrenin enfeksiyonuyla birlikte hücrede birden fazla mekanizma tetiklenmiş olur ve meydana getirilen NSP4 hücre içi internal depolardan başta endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} iyonlarının salınımını uyarır ve hücre içi Ca^{+2} iyonlarında artış meydana gelir. Artan hücre içi Ca^{+2} iyonları mikrovillus iskelet yapısını bozar, epitelyumda absorptif kapasiteyi azaltır ve diyarenin malabsorbsiyon bileşenini meydana getirir (Ramig, 2004; Rota ve Fidan, 2007). Rotavirus ile enfekte edilmiş hücrelerden NSP4 salınımı, diğer hücreler üzerinde parakrin etkiye yol açar. Spesifik reseptörler aracılığıyla NSP4 enfekte olmamış bu hücrelere bağlanır, fosfolipaz C-inositol 1,3,5-trifosfat (PLC-IP₃) kaskadını indükler. Bu uyarım endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} iyonlarının salınımına ve hücre içinde Ca^{+2} iyonlarının artışına sebep olmaktadır (Ruiz ve ark., 2000; Ramig, 2004). Enterositler üzerinde NSP4 etkili olabilirse hücreler arasındaki sıkı bağlantılar gevşer, bu da su ve elektrolit geçişine izin verir (geçirgenlik artar). Kript hücreler üzerinde NSP4 etki gösterirse, hücre içi Ca^{+2} artışı sebebiyle hücrelerde sekresyon başlar. Bu durum Cl^{-} taşıyıcısının aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Sonuçta diyarenin salgısal komponenti artar. Ayrıca salgılanan NSP4 ya da enfekte edilen hücrelerden salınan efektör moleküller enterik sinir sistemini uarması ile de yine kript hücrelerden sekresyonu sağlayabilir. Uyarılmış enterik sinir sistemi, hücre içi Ca^{+2} iyonlarının artışına ve buna bağlı olarak da Cl^{-} salınımını indüklemektedir (Resim 2.5. A, C). (Ramig, 2004; Rota ve Fidan, 2007).

2.2.6. Klinik bulgular

Rotavirus, viral gastroenteritin majör sebebidir. Rotavirus diyarel hastalığı için inkübasyon periyodunun 48 saat olduğu tahmin edilmektedir. Hastaneye yatan hastalarda majör klinik bulgular kusma, diyare, ateş ve dehidrasyondur. Diyarenin bu şekilde, dışkıda lökosit ve de kan bulunmaz Rotavirus gastroenteriti kendi kendini durduran bir hastalıktır. Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde beslenmesi zayıf ve özellikle yeni doğanlarda ölümcül olur (Murray ve ark., 2015).



Resim 2.5. Rotavirus patogenezi (Ramig, 2004) (Şekil A, enfekte olan epitelyumdaki değişiklikler görülmektedir. (Kırmızı üçgenler NSP4' ü temsil etmektedir. Yeşil ok, su ve elektrolit akışımı, kahverengi verilen hücre ise kript hücre olarak belirtilmiştir. Şekil B, normal ince barsak yapısı görülmektedir. Enterik sinir sistemi ve onun farklı submukozal bölgelerdeki gangliolarını göstermektedir. Şekil C, Enterik sinir sisteminde villus epitelyumundan sinyal alabilen ve kript epitelyumunu aktive edebilen bir refleks arkını ifade etmektedir. C1, antikor ile kaplanmış yetişkin fare ince barsak villuslarının tümünü göstermektedir (Sarı pigmentler). C2, enfekte olan villus enterositlerinin enterik sinir sisteminde NSP4' ün bazolateral salınımı ya da diğer efektör moleküller ile uyarabildiğini göstermektedir)

Rotavirus G2 suşu, aynı zamanda erişkinlerde de gastroenterite sebep olur (Murray ve ark., 2015). 1-7 günlük kuluçka dönemi vardır ve bu dönem genellikle 48 saatten kısadır. Klinik tablo değişkendir. Diğer viral gastroenterit etkenlerine göre kusma ve dehidratasyon rotavirus gastroenteritinde daha belirgindir. Kusma ve mevsimsel ilişki nedeniyle kış kusma hastalığı adıyla da anılmaktadır (Hermann, 2004; Dennehy ve ark., 2006).

Süt çocukları ve küçük çocuklarda, kuluçka döneminden sonra aniden başlayan bulantı, kusma, ishal, ateş yükselmesi, karın ağrısı ve hatta solunum semptomları nezle ve öksürük gelişir. Çocuk olgularda kusma ve ardından başlayan ishal görülür. Üç yaş altındakilerde hastalık ciddi seyirlidir. Dışkıda kan ve mukus saptanabilir. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda belirtiler haftalarca, hatta aylarca devam edebilir (Dennehy ve ark., 2006).

En ciddi hastalık belirtileri 6 ay ile 3 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Sağlıklı yenidoğanlar rotavirus enfeksiyonuna yakalanabilir, ama bunlarda hastalık asemptomatik veya hafif belirtilerle seyredir. Kusma ve ishale bağlı su ve elektrolit kaybı sonucu dehidratasyon gelişir. Olguların önemli bir kısmında dehidratasyon hastaneye yatırmayı gerektiren ciddiliktedir. Dehidratasyon özellikle süt çocukları ve küçük çocuklarda ölüme neden olabilir. Asidoz ve şoka kadar götüren ağır ishal tablosu olabilmektedir. Yetersiz beslenen çocuklarda yan etkiler fazladır ve ölüm normal çocuklardan daha siktir (Hermann, 2004). Rotavirusün sebep olduğu ishal olan bebekler ve küçük çocukların, şiddetli semptomlara ve diğer ortak enterik patojenlere bağlı ishale sahip hastalara göre iyileşmeleri daha olasıdır (Kovacs ve ark., 1987). İnsanlarda rotavirus gastroenteritin klinik bulguları yetişkinlerde deneysel enfeksiyonlarda incelenmiştir. Örneğin, bir çalışmada 18 yetişkin gönüllüden 4'ünde viral bir Rotavirus suşunun ağız yoluyla verilmesinden 1-3 gün sonra kusma geliştiği gözlenmiştir (Kapikian ve ark., 1983). Rotavirus gastroenteriti ile yatırılan çocuklarda laboratuvar bulguları izotonik dehidrasyonu yansıtır ve idrar spesifik gravitesi yüksek ve metabolik asidozu içerir. Rotavirus gastroenteriti genellikle lökositoz ile ilişkili değildir, ancak bazen aminotransferaz ve ürik asit seviyelerinde hafif yükselme eşlik eder (Kovacs ve ark., 1987). Tipik olarak virüs semptomların başlangıcından 4-10 gün boyunca antijenik testlerle çocukların dışkılarında tespit edilebilir. Duyarlı bir ters transkriptaz polimeraz

zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanıldığında, virüslü RNA'nın dökülmesi bağışık çocuklardan günlerce tesbit edilebilir. Ancak bu mutlaka bulaşıcı parçacıkların dökülmesini göstermez. Kardiyovasküler yetmezliğe yol açan dehidrasyon ve şiddetli elektrolit anormallikleri, Rotavirus gastroenteritinde en sık rastlanan ölüm nedenidir. Nöbetler ve kusmuğun devamı da ölümle sonuçlanabilir. Bebekler ve çocukların Rotavirus enfeksiyonundan sonraki hastalık sıklığı hafif gastroenterit ve asemptomatik enfeksiyonu da içerir (Hermann, 2004).

2.2.7. Rotavirus bulaşı

Gastroenterit yapan birçok etken gibi rotaviruslarda fekal–oral bulaş gösteren mikroorganizmalardır. Bunun yanı sıra rotaviruslar oda sıcaklığında uzun süre canlılıklarını koruyabildikleri için kontamine olmuş cansız yüzeylere temas ya da kontamine olmuş yiyeceklerle ve sularla bulaş gösterebilmektedir (Yarkın, 2004, Murray ve ark., 2015).

Enfekte bireyler özellikle de 5 yaş altındaki çocuklar hastalık belirtilerinin başlangıcından itibaren sonlanmasını takiben 7 güne kadar dışkılarında yüksek konsantrasyonda virüs barındırırlar. İmmun supresif hastalarda virüs atılımı 30 günden daha fazla olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı virüs yayılımı yüksek oranda görülmektedir (Offit ve Clark, 2000; Yarkın, 2004). Viral yayılım, salgınlar özellikle toplu yaşanan yerlerde sıklıkla görülmektedir. Kreşler, okullar, bakımevleri, hastahaneler özellikle hasta yatışının yoğun olduğu birimler, kışlalar en çok salgınların olduğu birimlerdir (Offit ve Clark, 2000; Yarkın, 2004; Yasa ve ark., 2009; Murray ve ark., 2015).

2.2.8. İmmünoloji

Rotaviruse karşı gelişen immün yanıt oldukça karmaşıktır. Doğal hücresel ve humoral mekanizmalar, enfeksiyonun temizlenmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle yenidoğanların enfeksiyonlardan korunmasında esas olarak humoral yanıtta oluşan Ig A antikorları ile sağlanmaktadır. Ancak bu antikorlar enfeksiyonu tam olarak önleyememektedir. Enfeksiyonu takiben ilk 7. günden itibaren serumda ve duodonal

sıvıda yer alan Ig M ve daha sonrasında (1-4 ay kadar) etkene özgül Ig G, korunmada Ig A' ya yardımcı olmaktadır (Resim 2.6.) (Yasa ve ark., 2009).

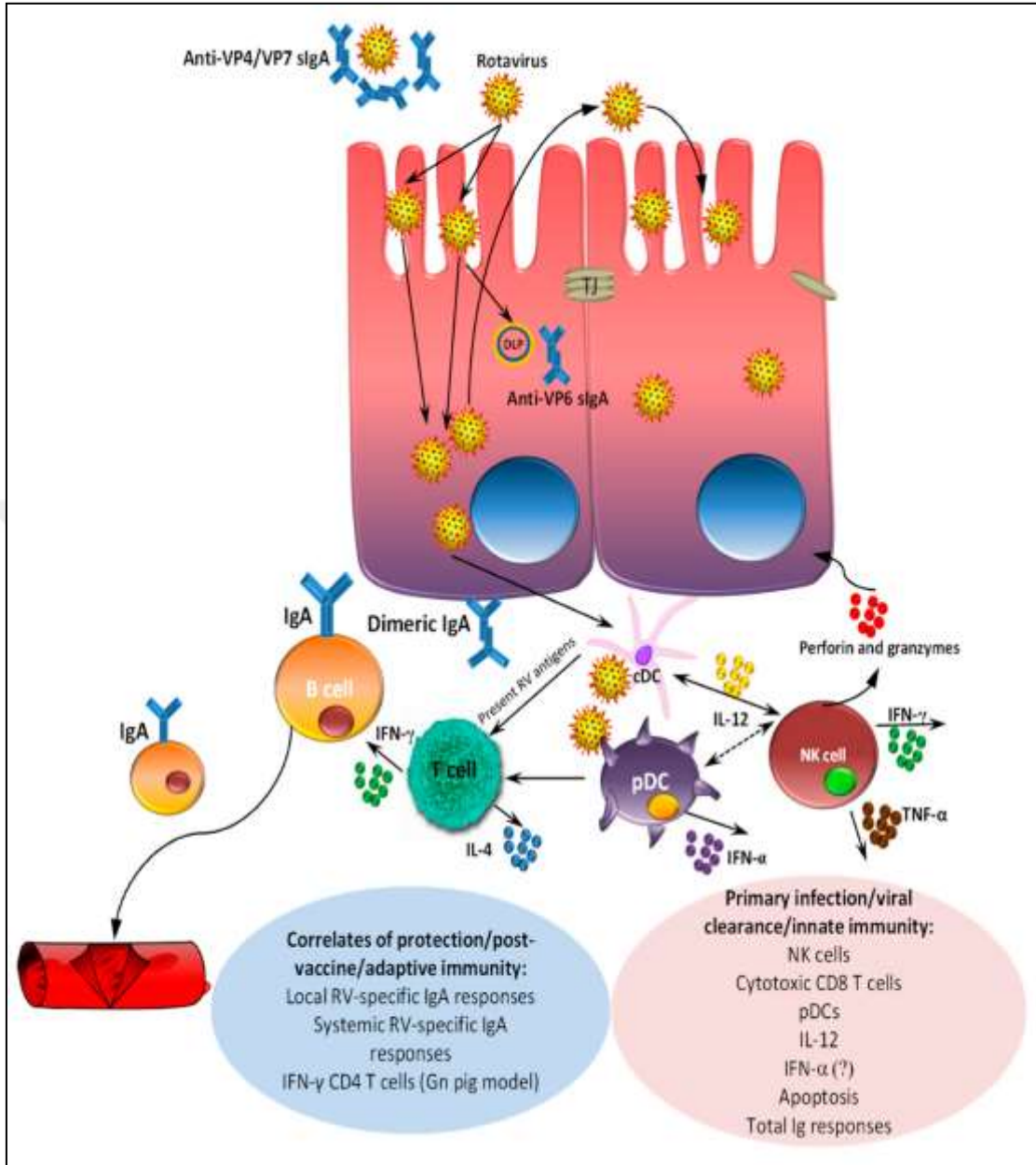
Enfeksiyon esnasında hafıza B hücreleri tarafından oluşturulan Ig G antikorları özgül olarak korumaya devam ederler ancak, Ig M ve Ig A seviyesinde giderek düşme ve sonuçta tükenme meydana gelir. Rotavirüslerle karşı oluşan Ig G her ne kadar vücutta bulunsun da bir sonraki enfeksiyonu engellememektedir. Sadece enfeksiyonun şiddetinde azalma gözlenir (Velazquez ve ark., 2000; Yasa ve ark., 2009).

Rotavirus enfeksiyonlarında humoral yanıtın yanı sıra hücresel yanıtta görev alır. Özellikle bu yanıtta CD4⁺ T hücrelerinin rolü önemlidir. Antijen sunan hücreler tarafından uyarılan CD4⁺ T hücreleri B hücrelerinin indüklenmesinde görev alır. T ve B hücreleri rotavirüse karşı geliştirilen immün yanıtta önemli rol oynamaktadır (Resim 6.) (Franco ve Greenberg, 1995; Velazquez ve ark., 2000; Yasa ve ark., 2009).

Semptomatik veya asemptomatik olsun doğal rotavirus enfeksiyonunun sonraki rotavirus gastroenterit ataklarında kısmen korunma sağlaması, mevcut nesil aşuların gelişimini sağlamıştır. Örneğin yenidoğanların rotavirus ile enfekte olması daha sonraki ağır rotavirus gastroenteritine karşı korur ancak tekrar asemptomatik enfeksiyona veya hafif ile orta şiddette hastalığa karşı koruma sağlamaz. Rotavirüse karşı bağışıklıkta süre sınırlıdır. Tekrarlanan semptomatik rotavirus enfeksiyonları, hem çocuklarda hem de erişkinlerde şiddeti azalmış ve de hafif seyrederek (Velazquez ve ark., 2000).

Doğal enfeksiyon sonrası tam koruma gelişmez. Yenidoğanların asemptomatik Rotavirus enfeksiyonları tam bağışıklık sağlamaz. Ciddi seyirli hastalık gelişimine karşı korur (Öztürk, 2002). Emzirmenin bebeklerin rotavirus ishalinden koruduğuna dair kanıt karışıktır.

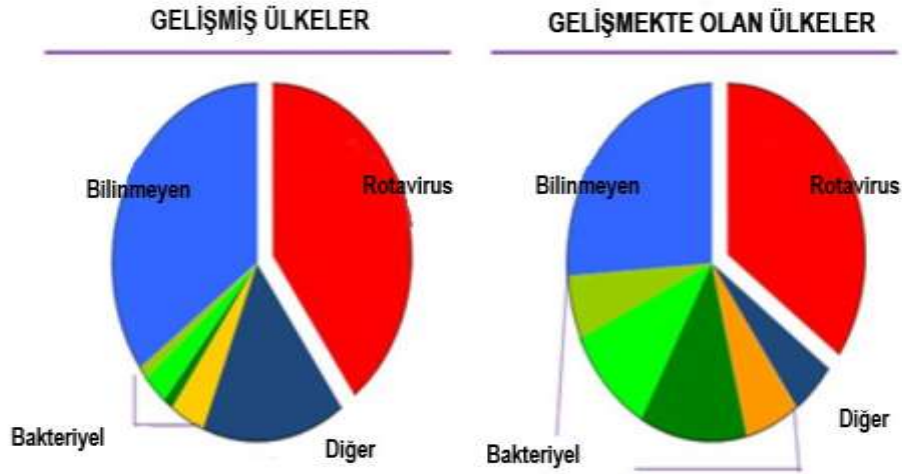
Bangladeş'te hastaneye yatırılan rotavirus ishali olan çocuklar, diğer nedenlerden kaynaklanan ishelli hastalardan daha fazla emzirilmektedir. Bu da emzirmenin rotavirus gastroenteritini daha az biçimde önlediğini göstermektedir (Dormitzer, 2015).



Resim 2.6. Rotavirus enfeksiyonunda gelişen immun yanıt (Vlasova ve ark., 2017)

2.2.9. Epidemiyoloji

Rotavirus dünyada her yerde bulunur ve dünyadaki infantil ishalin en yaygın nedenidir. Esas olarak 6 ile 24 aylık bebekleri etkilemekle birlikte özellikle 0-5 yaş arası çocukların % 95'inde rotavirus gastroenteriti görülmektedir (Haffeejee, 1995; Parashar ve ark., 2006). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde aynı sıklıkla karşılaşılmakta olup, gastroenterit nedeniyle hastane yatışların yaklaşık % 39'undan sorumlu tutulmaktadır (Parashar ve ark., 2006; Şimşek ve ark., 2007).



Şekil 2.1. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen gastroenterin önde gelen nedeni rotaviruslardır (Parashar ve ark., 2006)

Kuzey Amerika'da salgınlar sonbahar, kış ve ilkbaharda ortaya çıkar. Beslenmesi bozuk çocuklarda daha ciddi hastalık ortaya çıkar. Rotavirus diyaresi gelişmekte olan ülkelerde yeni doğanlarda bulaşıcı, hayatı tehdit eden bir hastalıktır ve bütün yıl boyunca görülür (Murray ve ark., 2015).

Hastalık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzerdir, ama ölüm oranı fakir ülkelerde daha fazladır. Mortalite özellikle oral rehidratasyon tedavisinin uygulanması ve daha iyi beslenme ile birlikte sonrasında % 50 azalmıştır. Enfeksiyon en çok 6-24 aylık çocuk grubunu etkiler. Hastaneye yatan iki yaş altı çocuklardaki oran ise % 12 ile % 71 arasında değişmektedir. İki aydan küçük çocuklar nispeten dirençlidir. Rotavirus enfeksiyonları 48 ay sonrası ve erişkin yaş çocukluk çağında da görülmekte fakat hafif etkiler ile atlatılabilmektedir (Desselberger, 1998; Dennehy ve ark., 2006). Yaşlıların yaşadığı huzur evlerinde kalanlar, askerler, sağlık çalışanları ve turistler Rotavirüs'lerden daha çok etkilenen gruplardır. Yetişkin gruptaki en büyük risk evde süt çocuğu bulunmasıdır. Yetişkinlerin % 50'si süt çocuğu enfeksiyonu sırasında enfekte olmaktadır ancak vakaların üçte biri kadarı hastalık belirtisi gösterir.

Kişisel hijyenin yetersiz olduğu durumlarda hastane kökenli Rotavirus enfeksiyonları da siktir ve özellikle enfeksiyon kontrol tedbirlerinin alınmadığı sağlık merkezlerinde Rotavirus enfeksiyonları vakaların % 50'sini oluşturur (Dennehy ve ark., 2006).

Ilıman bölgelerde Rotavirüs epidemileri özellikle soğuk kış aylarında görülür. Buna karşın endemik ve sporadik Rotavirüs salgınları her dönemde görülebilir. Ilıman ülkelerde kış aylarındaki pediatrik ishallerin yaklaşık % 50'si kadar nedeni rotavirüslerdir. Bulaşma riski kalabalık ve hijyen koşullarına dikkat edilmeyen alanlarda daha yüksektir. Kışın evlerde yapılan nemlendirme nedeniyle viryonun aerosolizasyonu kolaylaşır ve virüs daha rahat yayılır (Hermann, 2004).

Kışın evin kalabalıklaşması, yayılmayı kolaylaştırıcı bir faktördür. Rotavirus tropikal bölgelerde yılın her döneminde görülmekle beraber bazı ülkelerde özellikle kurak mevsimlerde daha fazla rastlanır (Desselberger, 1998; Hermann, 2004). Kış mevsimi dışında Rotavirus için kaynağın ne olduğu bilinmemektedir. Muhtemelen sağlıklı erişkinler ve kısmen bağışık çocuklar virüsü düşük bir titrede devamlı şekilde yaymaktadır. İçme suları, gıdalar olası diğer rotavirus kaynağı olabilir (Hermann, 2004). Grup G Rotavirus ishalleri hem erişkin, hem de çocuklarda görülür. Dünyanın her tarafında tek tük olgular veya küçük bir bölgeyi kapsayan salgınlar yapar (Desselberger, 1998; Hermann, 2004).

Aynı kişide reenfeksiyon genellikle birincil enfeksiyondankinden farklı bir serotiple oluşur. Enfeksiyondan sonra gelişen antikorlar altı ay kadar varlığını sürdürmektedir. Antikorlar reenfeksiyondan şahsı korur veya reenfeksiyonun ciddiyetini azaltır (Baysallar ve ark., 1995). Rotavirusün yol açtığı ciddi gastroenterit, düşük sosyoekonomik popülasyonlarda en sık 6 ay ile 2 yaş arasındaki bebekleri ve çocukları etkiler (Brandt ve ark., 1983). Hastalığın şiddetine karşı en fazla duyarlılık yaşı ilk 6 ay anneden aktarılan pasif bağışıklık nedeniyledir. Gastrointestinal sistemin olgunlaşması ve çocukluğun ilerleyen döneminde doğal enfeksiyona karşı aktif bağışıklığın kazanılmasıyla korunma sağlanır (Velazquez ve ark., 2000).

Rotavirus aşılı kullanıma girmeden önce, Rotavirus gelişmiş ülkelerde morbidite ve sağlık bakım maliyetlerinin önemli bir nedeniydi. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki aşı öncesi dönemde yaklaşık olarak 735 000 hekim ziyareti, 27 000 hastaneye yatma, 319 milyon dolar doğrudan sağlık hizmeti maliyeti ve 893 milyon dolar çocukluk çağı Rotavirus gastroenterit maliyeti ile karşılaşmaktadır. Her yıl toplam ekonomik maliyet değerlendirildiğinde, 2006 yılında Rotavirus aşılı tanıtılmasından

günümüze değin pediatrik Rotavirus gastroenteritin maliyetinde sürekli azalma olmuştur (Brandt ve ark., 1983). 2009 yılına kadar Rotavirus nedeniyle ABD'de pediatrik hastanelere yatırılan hastalar, her üç yılda bir düşüş göstererek yılda yaklaşık 120 milyon dolarlık hastane masrafına neden olmuştur (Desai ve ark., 2012).

Rotavirus gastroenteriti yıllık Rotavirus salgınlarının genellikle güneybatıdaki düşüşle başlayıp kuzey ve doğuya yayılması, doğu kıyısına kadar ulaşması, Kuzey Amerika gibi birçok ılıman bölgedeki mevsimselliğine dayanarak bir kış hastalığı olarak düşünülmüştür. Bir Rotavirus mevsimi boyunca birkaç P ve G tipini temsil eden çoklu suşlar genellikle dolaşım yapar. Tek bir bölgede baskın suşlar yıldan yıla farklıdır. Aynı yılda dominant suşlar bölgesel olarak farklılık göstermektedir (Desselberger ve ark., 2011).

Farelerin kafesleri arasındaki Rotavirus gastroenteritinin iletilmesi üzerine yapılan deneyler havada yayılma olasılığını desteklemektedir. Rotavirus gıda kaynaklı olsa da gıda kaynaklı hastalıkların önemli bir nedeni değildir. Kirli su ile bulaşma belgelenmiştir (Desselberger ve ark., 2011). Çocukluk çağı için günlük bakım merkezlerine devam etmek, Rotavirus gastroenteritine bağlı pediatrik hastaneye yatış için bir risk faktörüdür. Hastalık çocuklu ailelerde hızlı yayılabilir ve küçük çocuklar aracılığıyla yetişkin bakıcılarda da gastroenterite neden olabilir. Muhtemelen bu bakıcılar tarafından alınan büyük viral inokülüm kısmen bazı kazanılmış bağışıklık seviyesine rağmen hastalıktan sorumludur (Dennehy ve ark., 2006). Rotavirus büyük bir veteriner patojendir ve bebek sığır, koyun, domuz, develer, yetişkin tavuklar, hindiler, kediler ve köpekler gibi evcil hayvanlardada hastalıklara neden olur (Matthijssens ve ark., 2012).

2.2.10. Tanı

Rotavirus diyaresinde dışkı suludur, nadir olgular hariç lökosit ve eritrosit içermez. Lökositoz genellikle görülmez. Ağır diyarede elektrolit dengesinde düzensizliklere rastlanır. Klinik bulgulara göre Rotavirus ishalini diğer etkenlerden ayırt etmek mümkün değildir. Epidemiyolojik araştırmalar uzun süren ishal, komplike olgular,

bağışıklığı baskılanmış olgularda ishal ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak için etyolojik tanı gerekebilir (Hermann, 2004).

Rotavirus enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında özgül tanı teknikleri olarak elektron mikroskopla görüntüleme, kültürde üretim, immünolojik metotlarla saptama ve nükleik asit amplifikasyonu teknikleri kullanılır (Hermann, 2004). Dışkı örneği hastalığın akut dönemi olan semptomların başlamasını takiben 1 ile 5. gün dahilinde alınmalıdır. Rotavirus ishalinin erken döneminde dışkıda mililitrede 10^{10} kadar yüksek sayıda virüs olması tanıyı kolaylaştırır. Alınan klinik örnekler temiz bir plastik kap veya vida kapaklı cam tüpler içinde laboratuvara gönderilir. Örneğin alındığı kaplarda koruyucu madde, deterjan, metal iyon benzeri inhibitörler olmamalıdır. Bu tip maddeler ELISA ve lateks aglütinasyonda engelleme yapabilir. Ayrıca bu maddeler örnek miktarını seyrelterek virionun saptanacak düzeyin altına inmesine yol açabilir (Hermann, 2004). Çocuk bezinden rotavirus tespiti için örnek alınırken dışkının çocuk bezine absorbe olması önlenmelidir. Bu amaçla çocuk bezi içine temiz plastik örtü konabilir veya steril çocuk idrar toplama kabı anal bölgeye yapıştırılıp dışkının bu kap içerisinde toplanması sağlanabilir (Dennehy ve ark., 2006). Örnekler kısa sürede incelenecekse artı 4 °C' de muhafaza edilir. İnceleme uzun süre sonra yapılacaksa örnekler eksi 20 °C veya eksi 70 °C' de muhafaza edilmelidir. Dondurulan örnekler çözülürldükten sonra tekrar dondurulup kullanılmaz (Hermann, 2004; Dennehy ve ark., 2006).

2.2.10.1. Mikroskopik tanı testleri

Rotavirus elektron mikroskopi (EM) veya immün elektron mikroskopi ile duyarlı bir şekilde saptanır. Elektron mikroskopi ile 70 nm boyutunda, araba tekerleği şeklinde bir yapı olarak görülüp teşhis edilir. Örneklerde az sayıda viryonun bulunduğu hallerde tanıda önemli avantaj sağlar. Elektron mikroskopi A grubu dışındaki Rotavirüsleri ve diğer enterik virüsleri görüntüleme imkanı nedeniyle önemli bir tanı aracıdır ve altın standart olan testtir. Elektron mikroskopi metodu pahalı ekipman gerektirmesi ayrıca çok sayıda örnek ile yapılan testlerde sonuçların mevcut diğer metotlardan daha geç alınması sistemin olumsuz yanlarını oluşturmaktadır (Desselberger, 1998).

2.2.10.2. Serolojik tanı testleri

Bir diğerk yöntem olan seroloji tanıda kullanılan bir yöntem değildir. Yeni izolatları gruplandırmak ve tiplendirmek için ayrıca epidemiyolojik amaçlarla ve aşı etkinliği araştırmalarında serolojik metotlar kullanılır. İlgili tekniklerle serum, dışkı ve tükürkte özgül antikorlar aranabilmektedir (Desselberger, 1998).

Rotavirus antijeni aranmasında laboratuvarlarda kolay uygulanabilen lateks aglütinasyon veya Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemleri kullanılabilir. Her iki sistemin değışik firmalarca üretilen ticari kitleri mevcuttur. Antijen saptayan kitler VP2 ve VP6 proteinlerini saptamaktadır, VP7 ve VP4 proteinlerini tanıyan kitlerle serotipleme yapılabilmektedir (Hermann, 2004; Öztürk, 2002).

Latex aglütinasyon yöntemi

Latex aglütinasyon yöntemi rotavirus antijeni aranmasında kolay ve birkaç dakika içinde sonuçlanan bir yöntemdir. Sistemde özgül antikorlarla kaplı lateks parçaların yanında, bağışık olmayan serumla kaplı lateks parçaları nonspesifik reaksiyonları kontrol için vardır. Nonspesifik aglütinasyonu varsa, örnek daha fazla sulandırılır veya yeni bir örnekle tekrar çalışılır. Her iki halde de nonspesifik aglütinasyon varsa, antijen aranması için bu kez ELISA kullanılır. Dışkının 1 gramında 10^7 veya daha fazla viryon varsa testten pozitif sonuç alınır. Testin duyarlılığı % 61 ile % 95 arasında, özgülüğü ise % 100'e yakındır. Enfeksiyonun ilk günlerinde atılan viryon sayısı fazla olduğundan duyarlılıkları daha yüksek bulunur (Öztürk, 2002; Hermann, 2004).

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ELISA testi ile monoklonal özgül antikorları kullanarak Rotavirus antijeni saptanmaktadır. Genel olarak A grubunu saptayan kitler mevcuttur. Rekombinant protein temelli B grubunu saptayan kitler üretilmiş ancak henüz yaygın kullanıma girmemiştir. C grubunu saptayan kit henüz yoktur (Öztürk, 2002; Hermann, 2004).

ELISA ile dışkıda 1 ml'de 10^6 veya daha fazla viryon varsa olumlu sonuç alınmaktadır. ELISA, lateks aglütinasyona göre daha duvarlıdır. Elektron mikroskopi ile aynı

duyarlılığa sahiptir. Birçok klinik örneğin aynı anda çalışılması için uygun bir tekniktir. Monoklonal antikor kullanan kitler poliklonal antikor kullanan kitlerden daha güvenli sonuç vermekte ve duyarlılık % 100, özgüllük % 97 bulunmuştur. Ayırım değerinde bir sonuç alınması dışıyla az miktarda antijen atılması veya az örnek elde edilmiş olmasına bağlı olabilir. Bu durumda yeniden alınan örnekle test tekrarlanır (Hermann, 2004).

2.2.10.3. Moleküler tanı testleri

Nükleik asit temelli testler tanı ve tiplendirmede son yıllarda başarıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla tanıda RNA elektroforezi ve polimeraz zincir reaksiyonu kullanılmaktadır. Tiplendirmede microarray dahil yeni moleküler yöntemler denenmektedir (Dennehy ve ark., 2006).

RNA elektroforezi tanıda kullanılabilir. 11 fragmentli genom, poliakrilamid jel elektroforezinde özgül bant paterni oluşturur. Gümüşle veya uygun diğer bir yöntemle boyamadan sonra bu özgül bantlar görünür hale gelir. Yöntemin duyarlılığı % 90 özgüllüğü % 100 bulunmuştur. Duyarlılık fenol kloroform ekstraksiyonu yapılarak artırılabilir. Yalancı pozitifliğinin olmaması olumlu yönüdür. Ayrıca A grubu dışındaki Rotavirüslerin saptanmasına imkan verir. Değişik kökenler farklı bant paternleri oluşturacağından hastane enfeksiyonlarının izlenmesinde yararlı bir testtir (Desselberger, 1998; Dennehy ve ark., 2006).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Rotavirüsü yüksek bir duyarlılıkla saptamak ve A, B ve C grup Rotavirüsleri belirlemek mümkündür. Ayrıca spesifik primerler kullanılarak Rotavirus G ve P tipleri de belirlenebilir (Dennehy ve ark., 2006). PCR ile çalışırken dışkıdan RNA izole edilir ve inhibitor maddeler uzaklaştırılır. Ters transkripsiyon işlemiyle cDNA elde edilip, gruba özgül antijenleri kodlayan Rotavirus genom bölgesine karşı yönlendirilmiş primerler kullanılarak PCR işlemi yapılır. PCR ile 500 genomik kopya kadar düşük bir sayıda virüsü amplifiye edip görüntülemek mümkündür. Rotavirus ait RNA'nın belirlenebilmesi için Nested PCR, Multiplex RT-PCR ve Restriksiyon fragment analizi (RFLP) gibi teknikler de kullanılabilir (Kang ve ark., 2004).

Elektroforez yöntemleri

Elektroforez yöntemleri ile yatay ya da dikey jel boyunca negatif yüklü moleküller (DNA, RNA, protein) büyüklüklerine göre birbirinden ayrılmaktadır (Kang ve ark., 2004; Anonim, 2009)

Agaroz Jel elektroforezi yöntemi;

Agaroz jel elektroforezi, PCR yöntemi kullanılarak amplifiye edilen RNA'nın görülmesinde kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde özgül markırlar kullanılarak rotavirusun G ve P tiplerinin varlığı gösterilebilir.

Poliakrilamid Jel Elektroforezi (PAGE) yöntemi;

Rotavirusa ait viral tiplerin elektroferotiplendirilmesinde kullanılan Poliakrilamid Jel Elektroforezi (PAGE) yöntemi, dışkı örneklerinden izole edilen viral RNA'nın PAGE'deki karakteristik göç paterni tespit edilebilmektedir.

2.2.10.4. Hücre kültür yöntemi

Tanı amacıyla sık başvurulmayan bir diğer yöntem kültürdür. Virüs üretimi zor ve mevcut testlerle Rotavirus enfeksiyonları tanımlanabilmektedir. Üretim amacıyla örnek tripsinle muamele edilir ve hücre kültürlerine de düşük miktarda tripsin eklenir. Bu metotla virüs afrika yeşil maymun böbreği gibi değişik maymun türlerinden elde edilen primer böbrek hücreleri veya böbrek hücre serilerinde ürer. İnsandan elde edilen klinik örnekler primer hücrelerde daha iyi üreme gösterir (Desselberger, 1998).

2.2.11. Rotavirus enfeksiyonunda tedavi

Rotavirus enfeksiyonu için spesifik antiviral tedavi yoktur. Rotavirus gastroenteriti genellikle kendi kendine iyileşir. Dehidratasyon morbidite ve mortalitenin ana nedeni olduğundan rehidratasyon ve elektrolit dengesinin sağlanması tedavinin esasını

oluşturur ve bu amaçla ishale kaybedilen sıvı ve elektrolitler, oral veya gereğinde parenteral yolla sağlanır (Murray ve ark., 2015). Oral rehidratasyon için hazırlanmış glukoz ve elektrolit bileşimler, su, ayran gibi sıvılarda çözündürülüp bütün dehidrate hastalara oral yolla verilir. Oral rehidratasyon sıvısı barsak mukozasından sodyum ve glukozun birlikte transportunu sağlar (Dennehy ve ark., 2006; Desselberger ve ark., 2011).

Taze meyve suları, pirinç suyu, ayran ve su evde bakımda en önemli destek tedaviyi oluşturmaktadır. Özellikle 2 yaş altındaki çocuklara dışkılamadan sonra 1-1,5 çay bardağı kadar, büyük çocuklara 1-1,5 su bardağı kadar sıvı takviyesi dehidratasyonun önlenmesini sağlamaktadır (Kutlu, 2007).

Tedavide immünglobulin preparatları denenmiştir. Bunlar bağışıklık yetmezliği ve ciddi seyirli rotavirus ishali olanlarda yarar sağlamaktadır. Oral immünoglobulinin rotavirus ishal süresini kısalttığı saptanmıştır. İnek kolostrumunda etkili bulunmuştur. Bir enkefalinaz inhibitörü olan recacodril, barsak motilitesinden ziyade hipersekresyonu inhibe edip, dışkı atılımı ve ishal süresini azaltmaktadır (Hermann, 2004). Tedavide probiyotik mikroorganizmaları içeren gıdaların da önemli bir yeri vardır. Bunlar bağırsak florasının düzenlenmesinde önemli bir fonksiyona sahiptir. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus rhamnosus* (GG kökenli) türlerini içeren çeşitli probiyotik ürünlerin rotavirus gastroenteritinde yararlı olduğu belirtilmektedir (Desselberg, 1999; Casburn-Jones ve Farthing, 2004; Kutlu, 2007).

2.2.12. Rotavirus enfeksiyonundan korunma

Rotavirusler hayatın çok erken döneminde kazanılır. Her yerde bulunma özelliği virüsün ve enfeksiyonun yayılmasını sınırlamayı zorlaştırır. Hastalığı olan hospitalize hastalar enfeksiyonun diğer duyarlı hastalara yayılmasını kısıtlamak için izole edilmelidir (Murray ve ark., 2015).

Rotavirus, oda ısısında nispeten stabildir. Deterjanlara 3,5-10 arasındaki pH değerleri tekrarlı döndürme ve çözmeye dayanabilir. Normal mide pH değerlerinde inaktive olur. Yüzey dezenfektanları ve hijyenik el yıkama antiseptiklerine karşı nispeten dirençlidir,

% 40'dan daha yoğun alkol, serbest klor veya iyodoforlar ile inaktive olur. % 79 etanol ve % 0,1 fenilfenol içeren bir dezenfektanla atıklardan insana bulaşmanın engellenebildiği bildirilmiştir. Klor ve klor dioksit içeren bileşiklere karşı duyarlıdır. Yüzeylerde, içme ve yüzme amaçlı kullanılan sularda, insan elinde uzun süre yaşayabilirler (Desselberger, 1998; Hermann, 2004; Dennehy ve ark., 2006).

2.2.13. Rotavirus aşılı

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde muhtemel ölümcül hastalıktan korumak için aşı geliştirilmiştir. 1998'de ilk insan Rotavirus aşısı olan RotaShield 1999'da bağırsak düğümlemesine yol açmasından dolayı geri çekilmesine rağmen, iki yeni aşı geliştirmiştir. ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onay almıştır. RotaTaq beş farklı insan Rotavirüsünden gelen VP4 içeren beş reassortant sığır Rotavirüsünden oluşur. Rotarix aşısı tek canlı suş içeren insan Rotavirüsüdür (Murray ve ark., 2015). Rotavirüslerle ilgili olarak şimdiye kadar birçok aşı çalışmaları yapılmış ve özellikle çocukluk çağının ilk iki yılı içinde ciddi Rotavirus enfeksiyonlarının önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Değişik aşı çalışmaları yapılmış ve bir kısım aşuların denemeleri devam etmektedir. Şu ana kadar denenmiş Rotavirus aşılı oral yolla uygulanan canlı attenüe aşılardır. İnsanlarda denenmiş aşular sığır rotavirüsleri, rhesus maymun rotavirüsleri ve reassortant insan-rhesus maymun virüsleridir. İnsanda denenip başarılı bulunan ilk aşı kökenleri hayvan kaynaklıdır. İlk iki üye sığır diğer 3. üye maymun kökenlidir (Öztürk, 2002). Sığır kökeni Finli çocuklarda yapılan denemelerde % 50 ile % 88 oranı arasında koruma sağlamıştır. Bu aşıyla süt çocuğunda belirgin bir toksik etki gözlenmemiştir. Diğer sığır kaynaklı WC3 aşısı % 50-% 76 arasında değişen oranda koruma sağlamıştır. Toksisitesi azdır. Değişik oranda etkili koruma sağladığı bildirilen bu tip aşular bazı klinik çalışmalarda etkisiz olduğu bulunmuştur (Öztürk, 2002).

Maymunlardan elde edilen aşı kökeni sığır kökenlerine göre daha immünojenik olarak bulunmuştur. RRV ile klinik etkinlik % 0-% 67 arasında bulunmuştur. İnsan ve hayvan karışımı aşular da üretilmiştir. Sığır veya maymun kökenleriyle insan G tipi hatta G tip 1, 2 ve 4'ü eksprese eden reassortant aşular yapılmıştır. İnsan-maymun reassortant aşısı dördü bir aşıdır. En sık hastalık yapan serotipleri içerir ve G serotip özgüllüğü olan rhesus maymun Rotavirüsü ile G1. 2 ve 4 serotip özgüllüğü olan insan Rotavirus

reassortant aşısıdır. Tek veya dört değerli aşılarla yapılan çalışmalar sonucu klinik etkinlik % 63 ile % 77 arasında bulunmuştur. FDA onayı almış tetravalan aşı pratik Uygulamada invajinasyona yol açtığından 1999 yılında firma tarafından piyasadan kaldırılmıştır. Günümüzde iki canlı attenüe Rotavirus aşısı klinik kullanımdadır. Bu aşınların etkinliği % 85 ile % 74 arasında değişmektedir. Aşı bileşenlerine alerjisi olan ve immün süpresif kişilere uygulanmamalıdır (Öztürk, 2002).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmalar, Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 2012/87 sayılı kararı ile çalışmanın etik açıdan uygunluk raporu alınmıştır.

3.1. Materyal

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Polikliniklerine, 1 Eylül 2012 ve 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuru yapan, 0-5 yaş arası akut gastroenteritli 188 hastaya ait dışkı örnekleri ile yapıldı. Örnekler çalışılncaya kadar -80 C°'de saklandı.

3.2. Yöntem

Örneklerde Rotavirus antijenin tespiti için ELISA (Meridian Diagnostics'in Premier Rotaclone EIA kiti) yönteminden üretici firmanın prosedürü doğrultusunda çalışıldı.



Resim 3.1. Premier rotaclone EIA kiti

ELISA testi uygulanmadan önce dışkı örneklerinin çözülmesi için uygulama öncesi oda ısısında 30 dakika bekletildi. Yıkama tamponu için 25 mL 20X Yıkama tamponu 475 mL distile su ile kombine edilir. Kontroller ve kalibratör hazırlandı. Örnekler 900 µl fosfat tamponu ile dilüe edildi. İyice vortekslendikten sonra 13 000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi.

ELISA testinin uygulanışı:

Mikroplak kullanılarak çalışma yapılmıştır.

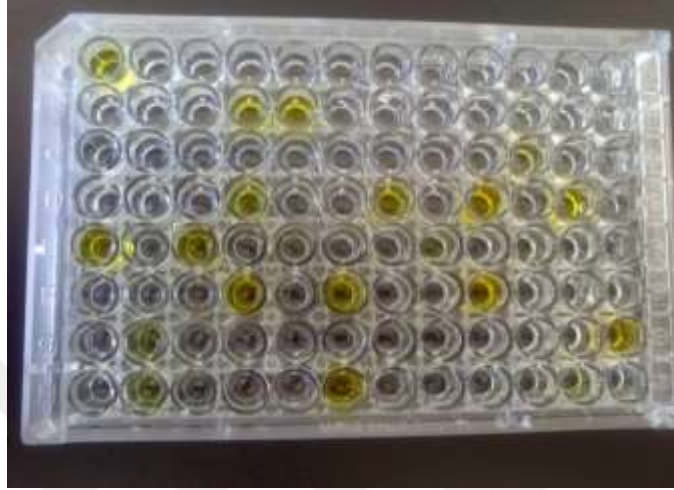
1. Mikroplağın A1 ve B1 kuyularına 100'er µl negatif ve pozitif kontrol eklendi. Diğer kuyulara ise yine 100'er µl dilüe dışkı örneklerinden eklendi. Plak oda ısısında yaklaşık 30 dk. kadar ışıktan korunarak inkübasyona bırakıldı.
2. İnkübasyonu takiben plak ELISA yıkama cihazında (Rayto, RT3100, China) 5 kez 1X yıkama tamponu ile yıkandı ve yıkama sonrası aspire edilerek kurutuldu. Hiç sıvı kalmaması için plak ters çevrilip tap yapıldı.
3. Her bir kuyucuğa önce Tamponlanmış Üre Peroksit solusyonu içeren Substrat A dan 100 µl ilave edildi. Sonra Tetramethylbenzidin (TMB) içeren Subtrat B'den 100 µl eklendi. Işıktan korunarak 10 dakika. oda ısısında muhafaza edildi.
4. İnkübasyon bitiminde tüm kuyucuklara 100'er µl stop solüsyonu eklendi.
5. Pozitif reaksiyon gösteren örneklerde renk maviden sarıya doğru bir değişim gösterdi (Resim 3.2).
6. Sonuçlar spektrofotometre (Biochrome Anthos,2020 UK) aracılığıyla 450 nm dalga boyunda ölçülerek değerlendirildi. Üretici önerisine göre optik yoğunluğu 1,150'den büyük olan veriler pozitif, küçük olanlar ise negatif olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak kabul edildi.

Öncelikle hastalara ait yaş ve cinsiyet verileri normalite testleri ile değerlendirildi

(Kolmogorov-Smirnov testi, K-S testi). Bu teste göre yaş ve cinsiyet verilerinin normal dağılıma sahip olmadığı belirlendi. Bu iki bağımsız test grubunun birbiri ile karşılaştırılabilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı



Resim 3.2. Çalışma sonrası ELISA plağının görünüşü

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Polikliniklerine, 1 Eylül 2012 ve 31 Ağustos 2013 tarihleri arasında başvuru yapan, ve dışkı örnekleri Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Biyoteknoloji ve Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma laboratuvarına yollanan 0-5 yaş arası akut gastroenteritli 188 hastaya ait örneklerle gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan 188 dışkı örneğinin 53 kız 135'i erkek hastaya aitti. Bu hastalardan 38 (%20,21)'inde Rotavirus Grup A antijen pozitifliği saptanmıştır.

Cinsiyet dağılımı düzeyinde Rotavirus Grup A antijen pozitifliği incelendiğinde; olguların 12'si kız, 26'sının erkek hastalara ait olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Olgu Sayısı	Rotavirus Pozitif Olgu Sayısı	Yüzde(%)
Kız	53	12	32
Erkek	135	26	68
Toplam	188	38	20*

*Toplam hasta sayısında rotavirus pozitiflik yüzdesi

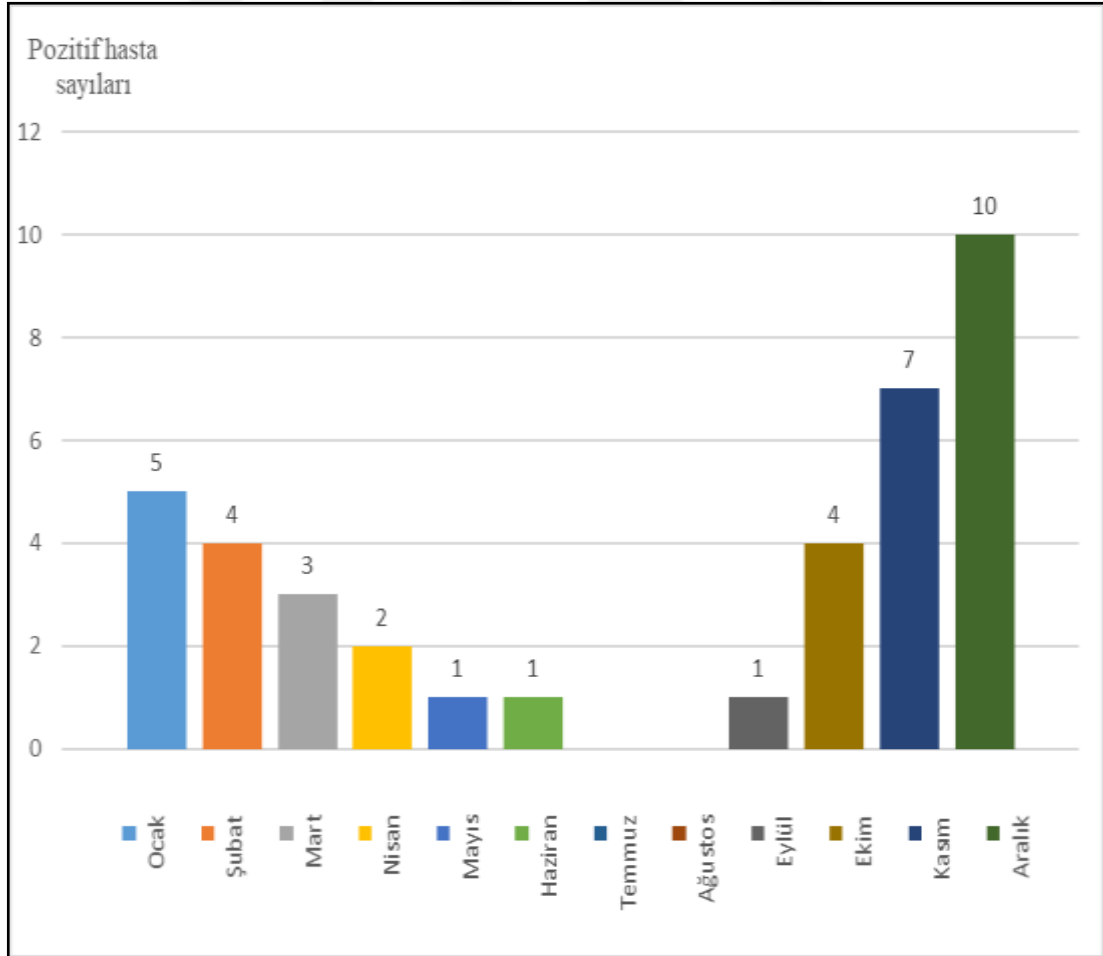
Toplam 188 hastadan 0-2 ay yaş arasındaki 12 hastanın 3'ü (% 8), 3-5 ay arasındaki 29 hastanın 7'si (% 18), 6-11 ay arasındaki 56 hastanın 11'i (% 29), 12-23 ay arasındaki 87 hastanın 16'sı (% 42) ve 24-35 ay arasındaki 4 hastanın 1'inde (% 3) Rotavirus grup A antijen pozitif olarak tespit edildi. 36-59 ay arasındaki hastalarda ise Rotavirus grup A antijen pozitifliğine rastlanılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen 0-5 yaş arası çocuklar içinde Rotavirus antijen pozitifliği en yüksek 12-23 aylık yaş grubunda ve % 42 oranında saptandı (Çizelge 4.2).

Bir yıl boyunca Rotavirus enfeksiyonlarının daha çok aralık, ocak, şubat, mart ve nisan aylarında daha fazla olduğu, yılın diğer aylarında ise Rotavirus antijen pozitifliğine rastlanılmadığı göze çarpmaktadır. En yüksek Rotavirus antijen pozitifliğine ise aralık ayında rastlanılmıştır (Şekil 4.1).

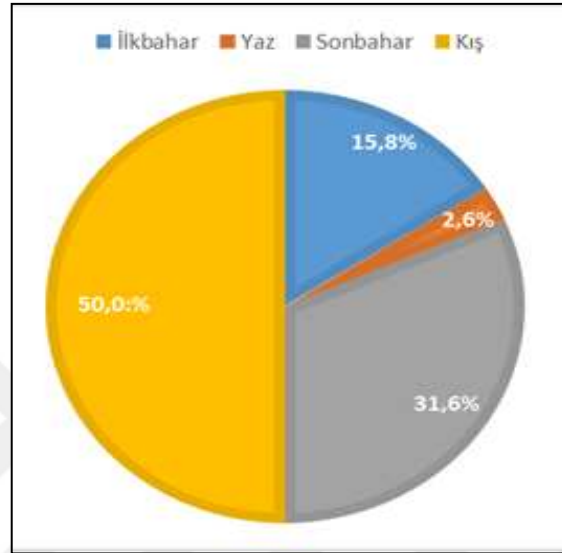
Çizelge 4.2. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların yaş dağılımı

Yaş (ay)	Olgu Sayısı	Rotavirus Pozitif Olgu Sayısı	Yüzde (%)
0-2	12	3	8
3-5	29	7	18
6-11	56	11	29
12-23	87	16	42
24-35	4	1	3
36-47	0	0	0
48-59	0	0	0
Toplam	188	38	20*

*Toplam hasta sayısında rotavirus pozitiflik yüzdesi

**Şekil 4.1.** Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların aylara göre dağılımı

Rotavirus enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı incelendiğinde olguların 19'u (% 50,0) kış, 12'si (% 31,6) sonbahar mevsiminde rastlandığı tespit edildi. Kış ve sonbahar aylarındaki pozitifliğin ilkbahar ve yaz aylarına göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Antijen pozitiflik oranı en çok aralık ayında 10 (% 26,3) olarak belirlendi. (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Rotavirus antijen pozitifliği saptanan olguların mevsimsel dağılımı

Rotavirus enfeksiyonunun en çok arttığı aylar aralık-mart ayları arasında belirlenmiştir. Çalışmaya alınan 188 hastanın 38'ünde (% 20) Rotavirus Grup A antijen pozitifliği bulunmuş ve aralık ayı da en yüksek Rotavirus antijen pozitifliğinin görüldüğü ay olmuştur. Kış mevsimi en sık Rotavirus antijen pozitifliğinin görüldüğü mevsim olmuştur. Kış ve sonbahar mevsimleride Rotavirus antijen pozitifliğinin en sık rastlandığı mevsimler olmuştur.

5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde sıklıkla karşılaşılan akut gastroenteritler ciddi hastalık tablosuna yol açan, önemli morbiditeye ve mortalite kaynağı hastalıklar arasında yer alır. Hastalık nedeni olarak, bakteri, virüs, parazit, amip gibi etkenler ön planda yer almaktadır. Dünyada ve ülkemizde ishal nedeniyle hastaneye yatışların önemli bir kısmına saydığımız bu ajanlar sebep olmaktadır (Oğuz ve ark., 2014).

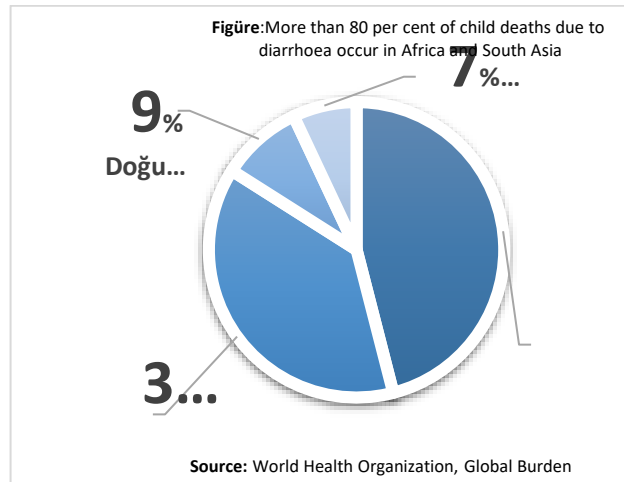
Dünya Sağlık Örgütü 2004 yılı verilerine göre dünyada her yıl diyare nedeniyle çocuk ölümlerinin dörtte üçü sadece 15 ülkede gerçekleşmektedir (Anonim, 2007).



Harita 5.1. DSÖ Diyare nedeniyle çocuk ölümlerinin dörtte üçünün gerçekleştiği 15 ülke (Anonim, 2007)

DSÖ'nün 2004 yılı verilerinde beş yaşın altındaki çocuklarda görülen diyare vakası ve ölümlerin yarısından fazlası Afrika ve Güney Asya'da gerçekleşir (Anonim, 2007).

Dünya genelinde 2008 yılında 0-5 yaş altı çocuklarda 1,336 milyon çocuğun diyare nedeni ile hayatını kaybettiği açıklanmıştır. Kontamine su ve gıdalar ile bulaşan sonucu meydana gelen diyare ölümcül olmaktadır. Bunda enfeksiyon sonrası yetersiz bakım, tedavide rehidrasyon yetersizliği mortaliteyi yükseltmektedir (Parashar ve ark., 2009).



Şekil 5.1. Çocukluk dönemi diyare vakalarının yarısından fazlasını Afrika ve Güney Asya oluşturmaktadır (Anonim, 2007)

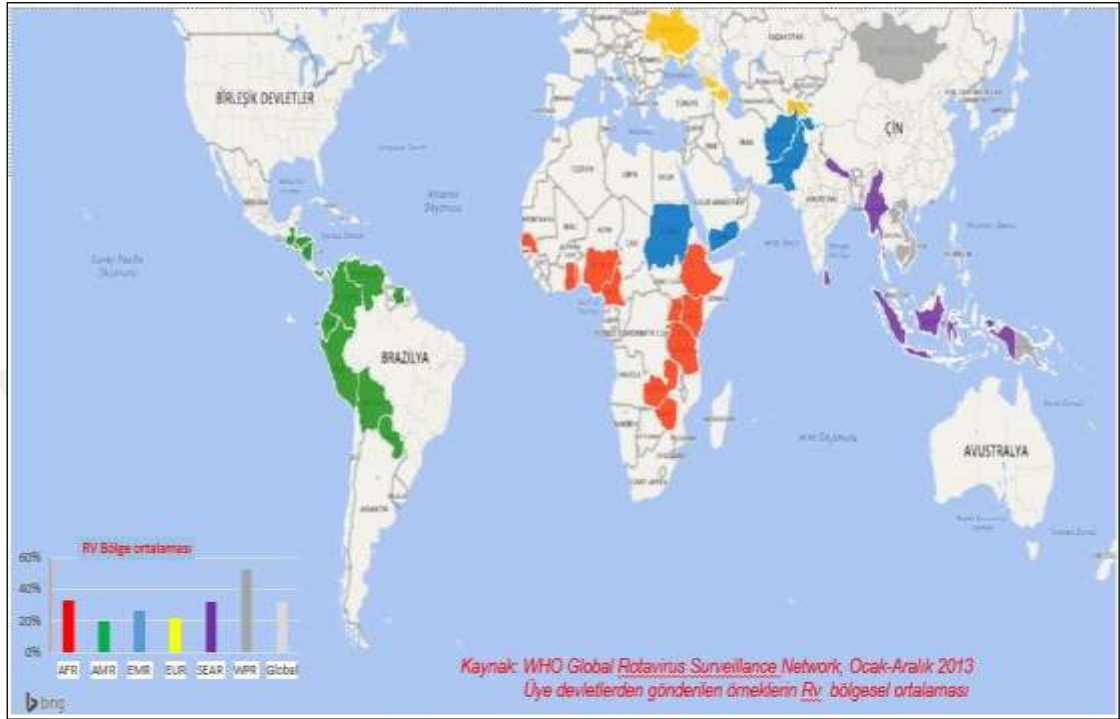
Dünya genelinde 2008 yılında 0-5 yaş altı çocuklarda 1,336 milyon çocuğun diyare nedeni ile hayatını kaybettiği açıklanmıştır. Kontamine su ve gıdalar ile bulaşan sonucu meydana gelen diyare ölümcül olmaktadır. Bunda enfeksiyon sonrası yetersiz bakım, tedavide rehidrasyon yetersizliği mortaliteyi yükseltmektedir (Parashar ve ark., 2009).

Çocukluk çağı akut gastroenteritlerinin tüm dünyada en sık nedeni Rotavirüslerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bilgilerine göre 2008 yılı içerisinde dünya genelinde yaklaşık olarak 453 000 çocuk Rotavirus enfeksiyonu sebebiyle hayatını kaybetmiştir. DSÖ tarafından 2013 yılında kriterlere uyan hastanelerden beş yaşın altındaki çocuklardan rotavirüs rapor edilen oranlar ve bölge ortalaması verilmiştir (Harita 5.2). Afrika ve Asya bölgesi en yüksek bölge ortalaması ile ilk iki sırayı paylaşmaktadır (Anonim, 2015).

Orta Asya'da Latipov ve arkadaşları Kazakistan Özbekistan ve Kırgızistan'ı kapsayan çalışmalarında, diyare ile hastaneye yatırılan 20,780 çocuğun % 26'sında rotavirüs hastalığını tespit etmişlerdir (Latipov ve ark., 2011).

Doğu akdeniz bölgesinde Malek ve arkadaşları, inceledikleri 29 literatürde, hastanede yatan hastaların % 40' ında ve ayaktan hastaların % 23' ünde Rotavirus pozitifliği tespit etmiştir (Malek ve ark., 2010). Podkolzin ve arkadaşları, Rusya'da 5 yaşın altındaki çocukta % 43,6 Rotavirus pozitif bildirmiştir (Podkolzin ve ark., 2009). Monavari ve

arkadaşları, İran'dan % 39,9 rotavirüs hastalık oranı bildirmiştir (Monavari ve ark., 2017).



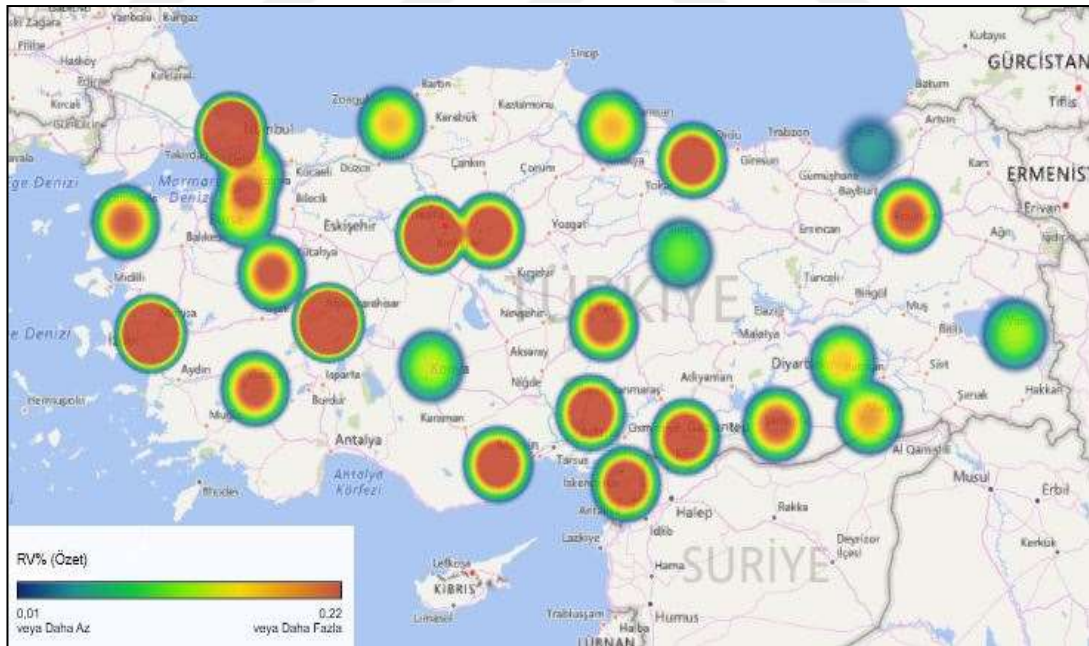
Harita 5.2. DSÖ üye devletlerden kriterleri karşılayan örneklerin rotavirus pozitiflik dağılımı (Anonim, 2015)

Afrika bölgesinde Mwenda ve arkadaşları, 5 yaş altı çocukta 11 Afrika ülkesi kapsayan çalışmada % 40 rotavirüs hastalığı bildirmişlerdir (Mwenda ve ark., 2010). Ogilvie ve arkadaşlarının bildirmiş olduğu çalışmada ise en düşük pozitiflik % 25 ile Yunanistan, en yüksek ise % 63 ile Norveç olmuştur. Avusturya'da % 30, Belçika'da % 44, Danimarka'da % 40, Fransa'da % 35, Almanya'da % 43, İtalya'da % 44, Portekiz'de % 45, İspanya'da % 36, İsveç'de % 52, Ukrayna'da % 35 oranlarında rotavirüs hastalığı bildirmişlerdir (Ogilvie ve ark., 2012). Bulgaristan'da % 25,5 (Tiholova ve ark., 2016) ve bir başka çalışmada yedi Avrupa ülkesinden % 40,6 oranında rotavirüs pozitifliği bildirilmiştir (Van Damme ve ark., 2007).

Dünya'dan bildirilmiş diğer çalışmalarda, Arabistan'da % 40 (Khalil ve ark., 2015), Bahreyn'de % 44,8 (Musawi ve ark., 2013), Hindistan'da % 11,9 (Maher ve ark., 2016) oranında rotavirus hastalığı bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan Rotavirus enfeksiyonuna ait prevelans çalışmalarında, farklı yaş ve bölgelerde farklı oranlar raporlanmıştır. Ülkemizde yapılmış olan çalışmalara bakıldığında rotavirus pozitiflik oranı 2014 yılında en düşük % 5,6 ile Rize ilinden bildirilmiştir (Dereci ve ark., 2015). En yüksek rotavirus pozitiflik oranı ise % 31,2 ile Hatay ilinden bildirilmiştir (Özer ve ark., 2014). Sivas’da % 11 (Yalçın ve ark., 2016), Afyon’da % 40 (Altındış ve ark., 2016), Ordu’da % 17 (Çalgın ve ark., 2015), Ankara’da % 22,5 (Koçak ve ark., 2014), Konya’da % 14,8 (Tüzüner ve ark., 2016), Urfa’da % 12 (Doğan ve ark., 2014), Kırıkkale’de % 16,65 (Süzük ve ark., 2014), İstanbul’da % 21,7 (İrvem ve ark., 2014) değerleri ülkemiz şehirlerinden bildirilen bazı çalışmalara ait rotavirus hastalığı oranlarını belirtmektedir (Harita 5.3).

Dört büyük ilimizde 2005-2006 yıllarını kapsayan bir çalışmada diyare nedeniyle hastaneye yatırılan beş yaş altı çocukların yüzde 50’sinden fazlasında rotavirüs pozitifliği bildirilmiştir (Ceyhan ve ark., 2009).



Harita 5.3. Ülkemizdeki rotavirüs pozitifliğinin dağılımı

Türkiye Sağlık Bakanlığı 2004 yılı verilerine göre Rotavirus ile ilgili yapılan araştırmalarda, ülkemizde diyare sıklığı kırsal yaşamda % 36, kentsel yaşamda ise %26 olarak tespit edilmiştir (İlkaç ve ark., 2012). Harita 5.3’de ülkemiz şehirlerinden bildirilen bazı çalışmalardaki rotavirus enfeksiyonunun dağılımı verilmiştir.

Tüm bu literatürlerdeki değerler çalışmamızda elde ettiğimiz rotavirus pozitiflik değerlerinden daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu farklılıklar, zaman ve mevsimsel değişimler, örneklerin toplanma zamanı, coğrafi dağılım ve virüsün saptanması için çeşitli laboratuvar tanı yöntemlerinden kaynaklı olabilir.

Rotavirus hastalığının cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek hastalarda kız hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Ankara’ da yapılan bir çalışmada Rotavirus hastalığı belirlenen hastaların cinsiyeti 51 erkek, % 48 kız olarak tespit edilmiştir (Koçak ve ark., 2014). Urfa’ dan bildirilen çalışmada erkek hastaların % 11,9’ u, kadınların %12,4’ de Rotavirus hastalığı belirlenmiştir (Doğan ve ark., 2014). İstanbul’ dan bildirilen çalışmada kızlarda % 39,8, erkeklerde % 60,2 oranında rotavirus hastalığı bildirilmiştir (İrvem ve ark., 2014). Her üç çalışmada istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyet farklılığı açısından Rotavirus pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p=0.604$)

Rotavirus enfeksiyonu ile her yaşta karşı karşıya kalılabilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar daha hafif ya da asemptomatik olarak atlatılabilmektedir. Bu sebeple semptomatik enfeksiyonların asemptomatik enfeksiyonlara göre yaşın artması ile beraber azalmaktadır. Yapılan araştırmalarda, semptomatik enfeksiyon oranları iki yaşın altındaki çocuklarda yüksek oranda saptanmaktadır (Ramsay ve Brown, 2000).

Rotavirus enfeksiyonunun ülkemizdeki bazı çalışmalardaki yaş dağılımına bakıldığında zaman, Kırıkkale’ de 0-2 yaş (Süzük ve ark., 2014), Ankara’ da 0-24 ay (Koçak ve ark., 2014), Hatay’ da 0-24 ay (Özer ve ark., 2014), Kütahya’ da 0-2 yaş (Karakuş ve ark., 2014), Urfa’ da 5-24 ay (Doğan ve ark., 2014), İstanbul’ da 0-12 ay (İrvem ve ark., 2014), Ordu’ da en sık 13-24 ay (Çalgın ve ark., 2015), Rize’ de 49-60 ay (Dereci ve ark., 2015), Çanakkale’ de 0-24 ay (Tekin ve ark., 2016), Sivas’ dan bildirilen çalışmada en sık 2-5 yaş (Yalçın ve ark., 2016), Konya’ da 24-48 ay (Tüzüner ve ark., 2016) yaş aralığında en yüksek oranda dağılım sahip olduğu bildirilmiştir.

Yurt dışı çalışmalarında ise, yedi Avrupa ülkesinde 13-23 ay (Van Damme ve ark., 2007), Bahreyn’ de 6-23 ay (Musawi ve ark., 2013), Arabistan’ da 0-11 ay (Khalil ve

ark., 2015), Bulgaristan'da 24-60 ay (Tiholova ve ark., 2016), Hindistan'da 0-12 ay (Maher ve ark., 2016) yaş aralığında en fazla gözleendiği belirlenmiştir.

Bütün dünyada çocukların tümüne yakını 5 yaşına varıncaya kadar Rotavirus ile bir şekilde karşılaşır hasta olmaktadır. İlk karşılaşmayla birlikte oluşan enfeksiyonun sıklıkla iki yaşından önce görülmesi, dehidratasyona sebep oluşu ve de devamında kötü beslenme ile seyrederek tablonun kötüleşmesi sonucu hastalığa bağlı ölüm oranı artmaktadır. Çalışmamızda Rotavirus enfeksiyonu en sık 12-23 ay arası yaş grubunda izlenmiştir.

Rotavirüs enfeksiyonunu mevsimsel dağılımı araştırıldığında, ılıman iklimlerde, rotavirus gastroenteritlerine genellikle kış mevsiminde, bu karşın tropik iklimlerde tüm yıl boyunca rastlanmaktadır. Rotavirus enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde, yıl boyunca soğuk zamanlarda zirve yapacak şekilde mevsimsel dağılım göstermektedir (Cook ve ark., 1990).

Rotavirüs hastalığının tropik bölgelerde yüksek zirve ve vadilerle yıl boyunca bulunurken, ılımlı bölgelerde insidans sıfıra indiği bulunmuştur. Bunu açıklayan görüş, tropik iklimlerde ve bölgelerde iklimsel faktörlerin daha az değişkenlik göstermesi, klimatolojik göstergelerdeki değişiklikler, gözlemlenen etkiye neden olacak kadar büyüklükte değildir. Yine de, rotavirüsün dünyanın tropik bölgelerinde yıl boyunca devam etmesi ve rotavirüsün hastalığının, dünyadaki birçok iklim bölgelerindeki iklim değişikliklerine tepki vermesi, rotavirus dağılımını destekleyen mutlak bir sıcaklık veya nem seviyesi olmadığını göstermektedir (Levy ve ark., 2008).

Rotavirüs enfeksiyonlarının küresel mevsimsel dağılımı, hastalığın mevsimsel insidansı ile iklim, sıcaklık, nispi nem, yağış ve barometrik basınç gibi birçok yönüyle ilişkisini bulma girişimleri çelişkili bulgular ortaya koymuştur. Rotavirüs hastalığı Dakka'da temmuz–ocak ayları arasında, Hong Kong'da kışın, Cidde'de soğuk aylarda, Meksico city'de sonbaharda kıştan daha sık, Hindistan Pune'de soğuk aylarda daha yaygın, Yangon'da serin kuru mevsimde, Coro'da soğuk aylarda tepe noktasına ulaştığı, San Jose'de kurak mevsiminde daha yüksek, Addis Ababa'da yıl boyunca, Nairobi'de uzun yağmurlar sırasında en düşük, Guayaquil'de kurak mevsim de ıslak mevsimden daha

yüksek seyrettiği, Lusaka'da kurak sezonda daha yüksek, Rio de Janeiro'da kış veya kuru sezonda en yüksek değerlerde zirve noktaları yaşanmıştır (Levy ve ark., 2008).

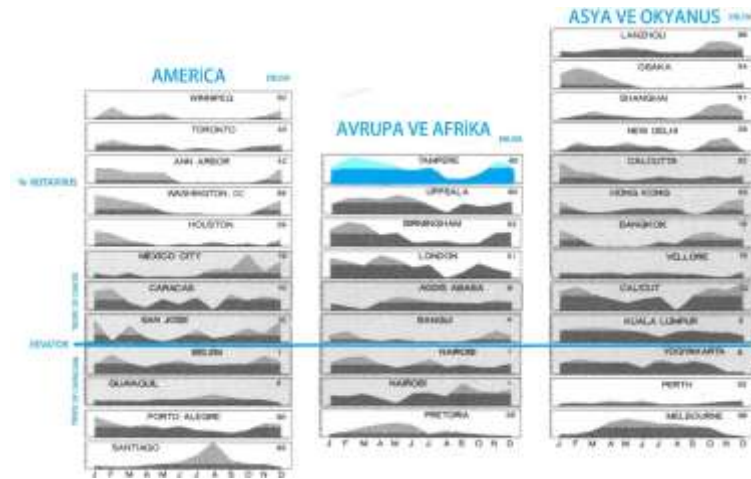
Mevsimsel dağılım Doğu Akdeniz Bölgesinde Malek ve arkadaşlarının bildirdiği 43 çalışma arasında 29'u (% 67,4) soğuk mevsimlerde seyrettiği bulunmuştur. Pakistan, Suudi Arabistan ve Tunus gibi bazı ülkelerde soğuk mevsimlerde hastalık prevalansı yüksektir. Ürdün'de sıcak mevsimlerde doruğa ulaştığı, Mısır ve İran'da enfeksiyonunun mevsimsel dalgalanması daha az dikkat çekici olduğu görülmüştür (Malek ve ark., 2010).

Mevsim ve lokaliteye bağlı rotavirüs enfeksiyon oluşumundaki değişimi destekleyen etkenlerin anlaşılmasını geliştirmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan 34 çalışma incelendiğinde, Cook ve arkadaşları rotavirus enfeksiyonu sıcak tropik bölgelerde yıl boyunca yaygın, ılıman bölgelerde yılın kış aylarında dağılım gösterdiğini bildirmiştir (Cook ve ark., 1990).

Rotavirus hastalığının bazı çalışmalarda mevsimsel paternine baktığımızda, İspanya'da kış (Aristegui ve ark., 2016), Arabistan'da yaz (Khalil ve ark., 2015), Bahreyn'de ilkbahar (Musawi ve ark., 2013), Bulgaristan'da yaz (Tiholova ve ark., 2016) mevsiminde en sık görüldüğü bulunmuştur.

Ülkemizde rotavirus gastroenteritleri, ılıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında zirve yapar.

Ülkemizden bildirilen bazı çalışmalarda, Kırıkkale'de kış (Süzük ve ark., 2014), Ankara'daki bir diğer çalışmada sonbahar (Koçak ve ark., 2014), İstanbul'da ilkbahar (Alaşehir ve ark., 2014), Hatay'da kış (Özer ve ark., 2014), İstanbul'da ilkbahar (Şafak, 2014), Kütahya'da kış (Karakuş ve ark., 2014), Urfa'da kış (Doğan ve ark., 2014), İstanbul'da yaz (İrvem ve ark., 2014), Ordu'da ilkbahar (Çalgın ve ark., 2015), Zonguldak'da ilkbahar (Sugeçti ve ark., 2015), Ankara'da kış (Oğuz ve ark., 2015), Konya'da kış (Tüzüner ve ark., 2016), Rize'de ilkbahar (Dereci ve ark., 2015), Çanakkale'de ilkbaharda (Tekin ve ark., 2016), Sivas'da ilkbahar (Yalçın ve ark., 2016), Afyon'da kış (Altındiş ve ark., 2016) mevsiminde en sık dağılım göstermiştir.



Şekil 5.2. Rotavirus hastalığının iklime bağlı dağılımı (Cook ve ark., 1990)

Rotavirus hastalığının mevsimsel dağılımına bakıldığı zaman ülkemiz değerleri çalışmamız ile benzerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda Rotavirüs enfeksiyonunun aylara ve mevsimlere dayanan dağılımları incelendiğinde, Kruskal Wallis testi ($p = 0.007$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ülkemizden 2014-2016 yılları arasında bildirilen çalışmalarda bazı farklılıklar gözlenirse bile özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüsüne bağlı gastroenteritin önemi tüm literatürlerde vurgulanmaktadır. Ülkemizdeki rotavirus hastalığı ile ilgili bildirilen bazı çalışmalarının çeşitli verilere göre özeti verilmiştir (Çizelge 5.1).

Çizelge 5.1. Ülkemizde yapılmış RVGE ile ilgili çalışmalar

Kaynak	Yıl	Rotavirus (%)	Yaş (ay)	Mevsim
Yalçın ve ark.	2016	11	24-60	İlkbahar
Altındış ve ark.	2016	40	-	Kış
Tüzüner ve ark.	2016	14,8	24-48	Kış
Yılmaz ve ark.	2015	18,2	12-60	Kış
Sugeçti ve ark.	2015	18,1	-	İlkbahar
Çalgın ve ark.	2015	17	13-24	İlkbahar
Dereci ve ark.	2014	5,6	49-60	Kış
Karakus ve ark.	2014	13	0-24	Kış
Doğan ve ark.	2014	12,1	5-24	Kış
İrvem ve ark.	2014	7,6	0-12	Yaz
Tekin ve ark.	2014	23,6	0-24	İlkbahar
Süzük ve ark.	2014	16,6	0-60	Kış
Koçak ve ark.	2014	22,5	0-24	Sonbahar
Alaşehir ve ark.	2014	18,1	0-24	İlkbahar
Özer ve ark.,	2014	31,2	0-24	Kış
Şafak	2014	12,4	25-36	İlkbaharda

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda dünya genelinde özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda ciddi mortalite ve morbidite oranına sahip olan viral gastroenterit etkeni rotavirus prevalansı belirlenmiştir.

Rotavirus enfeksiyonları, yaş grupları açısından incelendiğinde, özellikle 12-23 ay arasındaki yaş grubunda Rotavirus pozitifliği daha fazla bulunmuştur. Aylara göre enfeksiyon sıklığı gözlemlendiğinde, özellikle aralık, ocak, şubat, mart ve nisan aylarında sık gözlemlendiği tespit edilmiştir. En yüksek orandaki Rotavirus pozitifliği ise aralık ayında elde edilmiştir. Mevsimlere bakıldığında ise kış ve sonbahar mevsiminde Rotavirus pozitifliğinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Rotavirus enfeksiyonları, ülkemiz ve dünyadaki bebeklerde ve küçük çocuklarda akut gastroenterit olgularının ve morbidite oranının yüksek olduğu enfeksiyonlardır. Yapmış olduğumuz bu çalışma sonucunda, rotavirus gastroenteritinin gerçek toplam yükünün ortaya çıkarılması ve hastane ziyaretlerinin azaltılmasında hususunda yapılması gerekli çalışmalara destek olacağını varsayabiliriz. Rotavirus gastroenterit olgularında etken tespitinde izlenmesi gerekli tanı ve tedavi masraflarının azatılması açısından ampirik tedaviye ışık tutacağı muhtemeldir. Ayrıca Rotavirus enfeksiyonlarının ülkemizde epidemiyolojik olarak izlenmesi tanı ve tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır. Ampirik tedavinin akılcı ve etkin seçimi sayesinde, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi ile birlikte maliyet azaltımı ve hastane ziyaretlerinin azalması, buna bağlı olarakta bakteriyel direnç sorununa da katkı sunulacağı söylenebilir. Etkin ve akılcı tedavi planlamasının yapılması sayesinde, zaman ve iş gücü kaybının önüne geçilmesi açısından da önemli olduğunu söylemek mümkündür.

Bu veriler ışığında, 0-5 yaş arası akut gastroenteritli çocuklarda, olguların ayırıcı tanı ve tedavisinde yol gösterici olması bakımından, bakteri ve parazitlerin yanında virüs gibi ajanların da olması ihtimali düşünülerek tedavi planlarının düzenlenmesi, özellikle kış ve ilkbahar mevsimlerinde gastroenterit etkeni Rotavirusün rutin olarak özellikle de kış aylarında araştırılması sağlanmalıdır. Bu sayede rotavirus gastroenteritinin ciddi

düzeşde tıbbi, sosyal ve ekonomik maliyetlere yol açmasının önüne geçilmesi sağlanacaktır.

Tüm bu bilgilerin yanı sıra, insan ve hayvan rotavirus suşları arasında yeniden sınıflandırma, antijenik sürüklenme ve hayvan rotaviruslerinin insanlar arasında dolaşan virüs havuzuna zaman zaman girmesi, dolaşımdaki suşların genotip dağılımını değiştirmeye başlayabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, rotavirus aşılarının gelecekte suş değişikliklerine neden olup olmadığını belirlemek için genetik çeşitliliğin sürekli takibini gerektirmektedir. Bu çalışmalar hem dünya hem de ülkemiz epidemiyolojik çalışmalarına katkı sağlarken, bir taraftanda ülkemizde yaygın olan türler için daha spesifik aşuların oluşturulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Alaşehir, EA., Balıkcı, A., Topkaya, AE., 2014. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda Rotavirus antijen pozitifliği ve pozitifliğin demografik verilerle ilişkisi. *Ankem Dergisi*, 28(2), 41-43.
- Altındış, M., Küçükkurt, Ş., Kalaycı, R., Aslan, FG., Bükülmez, A., Yoldaş, Y., 2016. Akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus, enterik adenovirus ve nörovirüs sıklığı. *Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*,1(1), 1-12.
- Anonim, 2007. World Health Organization, Global Burden of Disease estimates, 2004 update, with additional analyses to calculate UNICEF regions. WHO, New York, 68s.
- Anonim, 2009. Manual of rotavirus detection and characterization. World Health Organization, Switzerland, s156.
- Anonim, 2015. WHO Global Rotavirus Surveillance October 2014. WHO, New York, 4s
- Aristegui, J., Ferrer, J., Salamanca, I., Garrote, E., Partidas, A., San-Martin, M., San-Jose, B., 2016. Multicenter prospective study on the burden of Rotavirus gastroenteritis in children less than 3 years of age in Spain. *Biomed Central Infectious Diseases*, 10, 16(1), 549.
- Barro, M., Patton, JT., 2007. Rotavirus NSP1 inhibits expression of type I interferon by antagonizing the function of interferon regulatory factors IRF3, IRF5, and IRF7. *Journal of virology*, 81(9), 4473-4481.
- Baysallar, M., Haznedaroğlu, T., Başustaoğlu, A., 1995. 0-14 yaş arası çocuk akut gastroenterit olgularında Rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. *Ulusal enfeksiyon hastalıkları kongresi*, 4-6 Eylül, İstanbul, 405-412.
- Bishop, R., 2009. Rotavirüs keşfi: Çocuk sağlığına etkileri. *Gastroenteroloji ve hepatoloji dergisi*, 24(3), 81-95.
- Blaser, MJ., 1986. Infectious diarrheas: acute, chronic, and iatrogenic. *Annals of internal medicine*, 105(5), 785-787.
- Bozdayı, G., Dogan, B., Dalgic, B., Bostanci, I., Sari, S., Battaloglu, NO., Ahmed, K., 2008. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *Journal of medical virology*, 80(4), 733-740.
- Brandt, CD., Kim, HW., Rodriguez, WJ., 1983. Pediatric viral gastroenteritis during eightyears of study. *Journal Clinical Microbiology*, 18(1), 71-78
- Bulut, Y., Yenişehirli, G., Durmaz, R., 2017. Molecular Epidemiology of Rotavirus Strains in Under Five Children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 1-5.

- Casburn-Jones, AC., Farthing, MJG., 2004. Management of infectious diarrhoea. *Gut*, 53(2), 296-305.
- Çalgın, MK., Çetinkol, Y., Yıldırım, AA., Erdil, A., Dağlı, A., 2015. Ordu ilindeki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. *Ankem Dergisi*, 29(2), 59-65.
- Ceyhan, M., Alhan, E., Salman, N., Kurugol, Z., Yildirim, I., Celik, U., Karabocuoglu, M., 2009. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005–2006: a hospital-based study. *The Journal of infectious diseases*, 200(1), 234-238.
- Cook, SM., Cam, RI., Le Baron, CW., Ho, MS., 1990. Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 68 (2), 171-177.
- Craig SA., 2014. Gastroenteritis. *Rosen's Emergency Medicine*, Editörler: JA. Marx, RS. Hockberger, RM. Walls. Elsevier, Philadelphia, 1854-1864.
- Dennehy, PH., 2005. Acute diarrheal disease in children: epidemiology, prevention, and treatment. *Infectious Disease Clinics*, 19(3), 585-602.
- Dennehy, PH., Cortese, MM., Begue, RE., 2006. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for Rotavirus gastroenteritis. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 25(12), 1123-1131.
- Dereci, S., Çiçek, AÇ., Acar, S., Bakkaloğlu, Z., Özkasap, S., Kanber, K., Durmaz, R., 2015. Prevalence and genotype distribution of Rotaviruses in children with gastroenteritis in Rize Province. *Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences*, 15(3), 35-39
- Desai, R., Curns, AT. Steiner, CA., 2012. All-cause gastroenteritis and Rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clinical Infectious Diseases*, 55(4), 28-34.
- Desselberger, U., 1998. Reoviruses. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, Editör: WWC. Topley-Wilson. Wiley Publishing, USA, 537-550.
- Desselberger, U., 1999. Rotavirus Infections. *Drugs*, 58(3), 447-452.
- Desselberger, U., Huppertz, H., 2011. Immune responses to Rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *Journal of Infectious Diseases*, 203(2), 188-195.
- Desselberger, U., 2014. Rotaviruslar. *Virus Research*, 190, 75-96.
- Doğan, Y., Ekşi, F., Karşılıgil, T., Bayram, A., 2014. Akut gastroenteritli hastalarda Rotavirus ve adenovirüs varlığının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(1), 18-22.

- Dormitzer, PR., 2015. Rotavirüs. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Editörler: J. Bennet, R. Dolin ve MJ. Blaser, Elsevier, Philadelphia, 1854-1864.
- Estes, MK., Kapikian, AZ., 2007. Virology. Viral Gastroenteritis, Editörler: DM. Knipe ve PM. Howley. Lippencott, Philadelphia, 1917-1957.
- Franco, MA., Greenberg, HB., 1995. Role of Cytotoxic T Lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *Journal of virology*, 69(12), 7800-7806.
- Guerrant, RL., Van GT., Steiner, TS., Thielman, NM., Slutsker, L., Tauxe, RV., Tarr, P., 2001. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical infectious diseases*, 32(3), 331-351.
- Gray, J., Vesikari, T., Van Damme, P., Giaquinto, C., Mrukowicz, J., Guarino, A., Usonis, V., 2008. Rotavirus. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 46, 24-31.
- Greenberg, HB., Estes, MK., 2009. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*, 136(6), 1939-1951.
- Guerrero, CA., Mendez, E., Zarate, S., Isa, P., Lopez, S., Arias, CF., 2000. Integrin $\alpha\beta3$ mediates rotavirus cell entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(26), 14644-14649.
- Haffejee, IE., 1995. The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 20(3), 275-286.
- Hermann, L., 2004. Reovirus type 2 isolated from cerebrospinal fluid. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 23(4), 373-375.
- İlktaç, M., Şahin, A., Nazik, H., Öngen, B., 2012). Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavirus sezonunun takibi: Beş Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi, *Ankem Dergisi*, 26(1), 25-29.
- İrvem, A., Yücel, FM., Yıldırım, M., Kadanalı, A., Dede, B., 2014. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda Rotavirus görülme sıklığı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(3),98-100.
- Jayaram, H., Estes, MK., Prasad, BV., 2004. Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. *Virus research*, 101(1), 67-81.
- Kang, G., Iturriza-Gomara, M., Wheeler, JG., Crystal, P., Monica, B., Ramani, S., Gray, J., 2004. Quantitation of group A rotavirus by real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction: Correlation with clinical severity in children in South India. *Journal of medical virology*, 73(1), 118-122.

- Kapikian, AZ., Wyatt, RG., Levine, MM., 1983. Oral administration of human Rotavirus to volunteers induction of illness and correlates of resistance. *Journal Infections Diseseases*, 147(1), 95-106.
- Karakuş, YT., Bircan, S., Saime, ED., 2014. Incidence of Rotavirus and adenovirus 40/41 in children and infants. *European Journal of Medical Sciences*, 1(1), 22-25.
- Khalil, M., Azhar, E., Kao, M., Al-Kaiedi, N., Alhani, H., Al Olayan, I., Pawinski, R., Gopala, K., Kandeil, W., Anis, S., Van Doorn, LJ., De Antonio, R., 2015. Gastroenteritis attributable to Rotavirus in hospitalized Saudi Arabian children in the period 2007-2008. *Clinical Epidemiology*, 7, 129-137.
- Koçak, M., Çalışkan, E., Köksal, AO., 2014. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Servisinde gastroenterit tanısıyla izlenen çocuklarda Rotavirus sıklığının araştırılması. *Ankem Dergisi*, 28(4), 134-137.
- Koopmans, M., Brown, D., 1999. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta paediatrica*, 88(426), 14-19.
- Kovacs, A., Chan, L., Hotrakitya, C., 1987. Rotavirus gastroenteritis. *American Journal Diseases Children*, 141(2), 161-166.
- Kurugöl, Z., Salman, N., 2008. Rotavirus enfeksiyonları ve aşıları. *Ankem Dergisi*, 22(3), 160-170.
- Kutlu, T., 2007. İshalli çocuğun beslenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu, 26-27 Nisan, İstanbul, 87-94.
- Latipov, R., Utegenova, E., Kuantbayeva, A., Kasymbekova, K., Abdykarimov, S., Juraev, R., Flem, E., 2011. Epidemiology and burden of rotavirus disease in Central Asia. *International Journal of Infectious Diseases*, 15 (7), 464-469.
- Levy, K., Hubbard, A. E., Eisenberg, JN. 2008. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 38(6), 1487-1496.
- Maher, G., Pradhan, G., Shetty, S., Ranshing, S., , Chitambar, S., 2016. Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Aurangabad, central Maharashtra. *Indian pediatrics*, 53(7), 631-633.
- Malek, MA., Teleb, N., Abu-Elyazeed, R., Riddle, MS., Sherif, ME., Steele, AD., Bresee, JS., 2010. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region. *Journal of infectious diseases*, 202, 12-22.
- Mansell, EA., Patton, JT., 1990. Rotavirus RNA replication: VP2, but not VP6, is necessary for viral replicase activity. *Journal of virology*, 64(10), 4988-4996.

- Matthijnssens, J., Nakagomi, O., Kirkwood, CD., 2012. Group A Rotavirus universal mass vaccination. *Expert Review of Vaccines*, 11(11),1347-1354
- McNeal, MM., Bernstein, DI., 2009. Rotavirus. Pathogenesis: Vaccines for biodefence and emerging and neglected disease, Editör: ADT. Barnett, LR. Stanberry. Academic pres, London, 645-69.
- Monavari, SHR., Hadifar, S., Mostafaei, S., Miri, A., Keshavarz, M., Babaei, F., Moghoofei, M., 2017. Epidemiology of rotavirus in the Iranian children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Infectious Diseases*, 9(2), 66-72.
- Murray, PR., Tenover, SR., Tenover, MA., 2015. Virology. *Medical Microbiology*, Editör: A. Başustaoğlu. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 503-510.
- Musawi, MA., Zainaldeen, H., Shafi, F., Anis, S., Deantonio, R., 2013. Rotavirus gastroenteritis in children under 5 years in the Kingdom of Bahrain. *Clinical Epidemiology*, 6(5), 269-275.
- Mwenda, JM., Ntoto, KM., Abebe, A., Enweronu-Laryea, C., Amina, I., Mchomvu, J., Seheri, LM 2010. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network. *Journal of Infectious Diseases*, 202, 5-11.
- Offit, PA., Hoffenberg, EJ., Santos, N., Gouvea, V., 1993. Rotavirus-specific humoral and cellular immune response after primary, symptomatic infection. *Journal of Infectious Diseases*, 167(6), 1436-1440.
- Offit PA, Clark HF., 2000. Rotavirus. Editör: GL. Mandel, JE. Bennett, R. Dolin. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1696-703.
- Ogilvie, I., Khoury, H., Goetghebeur, MM., El Khoury, AC., Giaquinto, C., 2012. Burden of community-acquired and nosocomial Rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe. *Bio Med Central Infectious Diseases*, 12(62), 1186-1471.
- Oğuz, S., Kurt, F., Tekin, D., Kocabaş, BA., İnce, E., Suskan, E., 2014. Burden of Rotavirus gastroenteritis in the pediatric emergency service. *Journal Pediatric Infections*, 8, 200-205.
- Özer, B., Jenedi, K., Pehlivanoğlu, C., Göçmen, M., 2014. Akut gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde Rotavirus ve adenovirüs sıklığı. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 5(20), 129-134.
- Öztürk, R., 2002. Rotavirus Ailesi ve Diğer Gastroenterit Virusları. İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi., Editörler: AW. Topçu, G. Söyletir, M. Doğanay. Nobel Tıp Kitabevi, . İstanbul, 1226-31.

- Parashar, UD., Hummelman, EG., Bresee, JS., Miller, MA., Glass, RI., 2003. Global illness and deaths caused by Rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Disease*, 9(5), 565-572.
- Parashar, UD., Gibson, CJ., Bresee, JS., Glass, RI., 2006. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging infectious diseases*, 12(2), 304-306.
- Parashar, UD, Burton, A., Lanata, C., Boschi-Pinto, C., Şibuya, K., Steele, D., Glass, RI., 2009. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *The Journal of infectious diseases*, 200, 9-15.
- Pitout, JD., Church, DL., 2004. Emerging gram-negative enteric infections. *Clinics in laboratory medicine*, 24(3), 605-626.
- Prasad, BV., Rothnagel, R., Zeng, CQ., 1996. Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in Rotavirus. *Nature*, 382, 471-473.
- Patton, JT., Silvestri, LS., Tortorici, MA., Vasquez-Del Carpio, R., Taraporewala, ZF., 2006. Rotavirus genome replication and morphogenesis: role of the viroplasm. *Reoviruses: Entry, Assembly and Morphogenesis*, 169-187.
- Podkolzin, AT., Fenske, EB., Abramycheva, NY., Shipulin, GA., Sagalova, OI., Mazepa, VN., Molochny, VP., 2009. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005–2007. *The Journal of infectious diseases*, 200, 228-233.
- Ramig, RF., 2004. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of virology*, 78(19), 10213-10220.
- Ramsay, M., Brown, D., 2000. Epidemiology of group a rotaviruses surveillance and Burden of Disease Studies. *Rotaviruses: methods and protocols*, 217-238.
- Rota, S ve Fidan I., 2007. Noninflamatuvar ishallerin patogenezi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 37(4), 234-241.
- Ruiz, MC., Cohen, J., Michelangeli, F., 2000. Role of Ca²⁺ in the replication and pathogenesis of rotavirus and other viral infections. *Cell calcium*, 28(3), 137-149.
- Santos, N., Hoshino, Y., 2005. Global distribution of Rotavirus serotypes-genotypes and its implication for the development and implementation of an effective Rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology*, 15(1), 29-56.
- Schiller, LR., 2009. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterology Clinics of North America*, 38(3), 481-502.
- Sherman, PM., Ossa, JC., Wine, E., 2010. Bacterial infections: new and emerging enteric pathogens. *Current opinion in gastroenterology*, 26(1), 1-4.
- Sugeçti, S., Çelen, U., Azaklı, PT., Yenice, S., Koçer, F., 2015. Akut gastroenteritli

- çocuklarda immünokromatografik olarak enterik adenovirus ve Rotavirus antijen varlığının mevsimsel prevalansı. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 9(4), 161-165.
- Süzük, S., Avcıküçük, H., Kavak, M., 2014. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesine başvuran akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus enfeksiyonunun sıklığı. *Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 72 (1), 11-16.
- Svensson, L., Desselberger, U., Estes, MK., Greenberg, HB., 2016. *Viral Gastroenteritis*. Academic Press, USA, 588.
- Şafak, B., 2014. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda Rotavirus ve adenovirus sıklığı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 121-124.
- Şimşek, Y., Bostancı, İ., Bozdayı, G., Öner, N., Kamruddin, A., Rota, S., Dallar, Y., 2007. 5 Yaş Çocuklarda Akut Gastroenteritte Rotavirüs Sıklığı ve Serotip Özellikleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 16(3), 165-170.
- Tanışman İşim, H., 2016 *Bakteriyel Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Taraporewala, ZF., Patton, JT. 2004. Nonstructural proteins involved in genome packaging and replication of rotaviruses and other members of the Reoviridae. *Virus research*, 101(1), 57-66.
- Tekin, M., Topaloğlu, N., Yıldırım, Ş., Binnetoğlu, K., Kaymaz, N., Aylanç, H., Başer, E., 2014. Akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus sıklığı. *International Journal of Clinical Research*, 2(1), 18-20.
- Tiholova, M., Gopala, K., Berberova, M., Stoilova, MS., Tafalla, M., 2016. Rotavirus gastroenteritis in children less than five years of age in primary care settings in Bulgaria. *Germs*, 6(3), 97-105.
- Tüzüner, U., Gülcen, BS., Özdemir, M., Feyzioğlu, B., 2016. Gastroenteritli çocukların dışkılarında adenovirus ve Rotavirus sıklığı ve mevsimsel dağılımı. *Klinik Dergisi*, 29(3), 121-124.
- Ustaçelebi, Ş., 1999. Rotaviruslar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Editör: Ş. Ustaçelebi. Güneş kitabevi, Ankara, 973-5.
- Van Damme, P., Giaquinto, C., Huet, F., Gothefors L., Maxwell M., Van der Wielen, M., 2007. Multicenter prospective study of the burden of Rotavirus acute gastroenteritis in Europe. *Journal Infections Diseases*, 195(1),4-16.
- Velazquez, FR., Matson, DO., Guerrero, ML., 2000. Serum antibody as a marker of protection against natural Rotavirus infection and disease. *Journal of Infections Diseases*, 182(6), 1602-1609.

- Vlasova, AN., Amimo, JO., Saif, LJ., 2017. Porcine Rotaviruses: Epidemiology, Immune Responses and Control Strategies. *Viruses*, 9(3), 48.
- Ward, LA., Rosen, BI., 1996. Pathogenesis of an attenuated and a virulent strain of group A human Rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs. *Journal of General Virology*, 77(7), 1431-1441.
- Yalçın, TY., Yıldırım, D., Alkan, S., 2016. Frequency of Rotavirus and adenovirus in children with diarrhea in Sivas Numune Hospital. *Cumhuriyet Medikal Journal*, 38(4), 258-262.
- Yarkın F., 2004. Gastroenterit Virusları. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Editörler: Ş. Ustaçelebi, H. Abacıoğlu, S. Badur. Güneş Kitabevi, Ankara, s245-9.
- Yasa, O., Ergüven, M., Karaca-Atakan, S., Çetiner, N., Mısırlı, T., Akkoç, A., 2009. Yatarak izlenen rotavirus vakalarımızın epidemiyolojik özellikleri ve nozokomiyal enfeksiyon. *Çocuk dergisi*, 9(3), 127-30.
- Yılmaz, İ., Salman, N., Sütçü, M., Acar, M., Uysal, M., Beka, M., Ağaçfidan, A., Somer, A., 2015. The incidence of norovirus, Rotavirus and adenovirus in children with acute gastroenteritis. *Çocuk Dergisi*, 15(2), 51-55.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ÜNLÜ, Ercan
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 20.01.1982-Çorum
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0(505)6709918
 E-mail : ercan.unlu@outlook.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Hitit Üniversitesi/Biyoloji Bölümü	2011
Lise	Çorum Şehit Erol Olçok Anadolu İHL	1999

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004-.....	OMÜ Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD.	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Yayımlar

Unlu, E., Avcı, G. A., Paksu, S., Avcı, E., & Yanık, K. (2015). Prevalence and seasonal dispersion of Rotavirus for children between 0 and 5 years old. Journal of Pediatric Infectious Diseases, 10(03), 082-084.