

T.C
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2008-2009 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN
ROTAVİRÜS İSHALLİ OLGULARIMIZIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. F. Başak Namdar Çelikkan
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Alp Özkan

İSTANBUL - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her konuda bana destek olan tez danışmanım, anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. M. Alp Özkan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Gülden Kafalı ve Prof.Dr. Atilla Büyükgebiz'e,

Berber çalışma fırsatı bulmaktan onur duyduğum, tezimin oluşmasında ve yürütülmesinde desteğini ve yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Dildar Bahar Genç'e,

Güleryüzü, enerjisi ve sabrı ile her zaman yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Birol Öztürk'e,

Berber başladığımız bu yolda, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan çok değerli dönem arkadaşlarım Dr. Yusuf İskender Coşkun'a ve Dr. Müşerref Banu Yazıcı'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalışmaktan zevk aldığım servis hemşire ve sağlık personeline,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Filiz Namdar başta olmak üzere babam ve kardeşlerime,

Her zaman yanımda, bana hep destek olan hayatı paylaştığım eşim Sinan Çelikkan ve canımdan çok sevdiğim, hayatımın anlamı oğlum Mert Çelikkan'a

Teşekkür ederim.

Dr. F. Başak Namdar Çelikkan

İSTANBUL, 2011

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
1. TABLOLAR LİSTESİ	iv
2. GRAFİKLER LİSTESİ	v
3. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
4. SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	vii
5. ÖZET.....	viii
6. SUMMARY.....	ix
7. GİRİŞ VE AMAÇ	1
8. GENEL BİLGİLER	3
9. GEREÇ VE YÖNTEM	16
10. BULGULAR	17
11. TARTIŞMA	25
12. SONUÇ	29
13. KAYNAKLAR	30

1. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Rotavirüs Aşıları için öneriler	12
Tablo 2. Tüm olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	17
Tablo 3. Tüm olguların rotavirüs ve cinsiyete göre dağılımı.....	19
Tablo 4. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	19
Tablo 5. Tüm olguların adenovirüs dağılımı	20
Tablo 6. Rotavirüse göre adenovirüs dağılımı	21
Tablo 7. Tüm olguların aylara göre dağılımı	21
Tablo 8. Rotavirüs varlığına göre gayta mikroskopi değerlendirilmesi	23
Tablo 9. Rotavirüse göre CRP değerlendirilmesi	23
Tablo 10. Tüm olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı	24
Tablo 11. Rotavirüs varlığına göre laboratuvar değerlerinin dağılımı.....	24

2. GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Yaşa göre rotavirüs pozitif ve negatif olguların dağılımı.....	18
Grafik 2. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	20
Grafik 3. Rotavirüsün, tüm olgulara başvuru ayına göre dağılımı.....	22
Grafik 4. Tüm olguların aylara göre dağılımı.....	22

3. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Elektron mikroskopisinde rotavirüs görünümü	3
Şekil 2. Rotavirüs tabakaları ve 11 RNA segmentinin kodlanması.....	4
Şekil 3. Rotavirüs yapısı	5
Şekil 4. Adenovirüs elektron mikroskopi görüntüsü	13

4. SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ELISA:	Enzyme-Linked İmmunsorbent Assay
LA:	Lateks aglütinasyon
NSP:	Non-structural protein, yapısal olmayan protein
VP:	Viral protein
EM :	Elektron mikroskopi
PAGE:	Poliakrilamit jel elektroferesi
RT-PCR:	Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
RNA:	Ribo Nükleik Asit
DNA:	Deoksi Ribo Nükleik Asit
IL 6:	İnterlökin 6
CRP:	C- Reaktif Protein
Ds RNA:	Double –stranded RNA (çift iplikçikli RNA)

5. ÖZET

2008-2009 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN ROTAVİRÜS İSHALLİ OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

AMAÇ: Günümüzde, akut gastroenterit etkenleri arasında virüsler ilk sırada yer almaktadır. Rotavirüs, akut viral gastroenteritlerin en sık etkenidir. Çalışmamızda çocukluk çağı akut gastroenteritinde önemli yer tutan Rotavirüs enfeksiyonunun klinik analizinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER : Ocak 2008- Ocak 2009 yılları arasında hastanemize akut ishalle başvuran 0-18 yaş arası çocuklar dahil edildi. Çalışma retrospektif ve tek merkezli olup, hastaların isim-soyad, doğum tarihi, başvuru tarihi, lökosit, hemoglobin, C- reaktif protein değerleri, gayta mikroskopi, rotavirüs ve adenovirüs antijen sonuçları için dosyalar tarandı ve hasta için dosya oluşturuldu. İstatistikler SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 288 hasta alındı. Çocukların 88'inde rotavirüs pozitif bulundu. Ilıman iklime sahip olan İstanbul'da başvuru en fazla Ocak, Şubat ve Mart aylarında görüldü. Rotavirüs pozitif hastaların ortalama yaşı 37 ay idi. Rotavirüs pozitif bulunan hastaların % 46.5'i iki yaşından küçüktü.

SONUÇ: Rotavirüs ishalleri iki yaşından küçük çocuklarda, özellikle kış ve ilkbahar mevsimlerinde önemli ishal sebebidir

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk, ishal, rotavirüs.

6. SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS ADMITTED BETWEEN 2008-2009 ROTAVIRUS DIARRHEA

PURPOSE: Nowadays, factors of acute gastroenteritis are among the viruses in the first place. Rotavirus, the most common cause of acute viral gastroenteritis. Rotavirus infection is an important place in our study of childhood acute gastroenteritis was to evaluate the clinical analysis

METHODS: January 2008 - January 2009 for children aged 0-18 years admitted to the hospital with acute diarrhea were included. The study was retrospective and single center, the patients name-surname, date of birth, date of application, hemoglobin, C-reactive protein, stool microscopy, and patients were screened for rotavirus and adenovirus antigen results for the file was created. Statistics were performed using the SPSS 16.0 package program.

RESULTS: 288 patients were included in the study. Rotavirus was positive in 88 children. Temperate climate with reference to the maximum of Istanbul in January, February and March were seen. Rotavirus-positive patients' mean age was 37 months. Rotavirus-positive patients with 46.5% of the younger of two years.

CONCLUSIONS: Rotavirus diarrhea in children under two years of age, cause of diarrhea, especially in winter and spring seasons.

KEY WORDS: Child, gastroenteritis, rotavirus

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin en sık sebebi, solunum yolu enfeksiyonları ve akut infeksiyöz ishallerdir (1,2). Ayrıca çocukluk çağı ishalleri, dünya genelinde 5 yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 3.sırada yer almaktadır. İnfeksiyöz ishaller, tüm dünyada halen güncelliğini koruyan en önemli sağlık sorunlarından birisidir (3,4,5,6,7,8). Etiyolojiden sorumlu mikroorganizmalar hastaların yaş gruplarına, yaşadıkları bölgenin iklim özelliklerine göre farklılıklar göstermekle beraber tüm bakteri, parazit ve viral patojenler infeksiyöz ishale neden olmaktadır (9). İshale yol açan mikroorganizmaların çeşitliliği, gelişmiş ülkelerde akut gastroenteritlerin tanı ve takibini zorlaştırmaktadır (10). Sağlığın korunması ve hastalıkların engellenmesi için alınan önlemlerin artması ve gelişmesi; bakteri ve parazitlerin neden olduğu ishal vakalarında ciddi düşüşe neden olmuşken, viral ishallerde aynı azalma gözlenmemiştir (9).

Hayatın ilk 5 yıllık döneminde karşılaşılan akut gastroenterit vakaların %70'inde etken olarak virüsler saptanmaktadır (11). İshale neden olan virüsler sırasıyla rotavirüs, calicivirüsler (norovirüs ve sapovirüs), astrovirüsler ve enterik adenovirüslerdir. Yapılan çalışmalarda, 2 yaş altındaki çocuklarda viral gastroenteritlerin en sık 1. nedenin rotavirüsler, ikinci sebebin ise enterik adenovirüsler olduğunu göstermiştir (12,13,14,15,16).

Fakat son yıllarda yapılan araştırmalar norovirüslerin görülme sıklığının, enterik adenovirüslerin önüne geçtiği bildirilmektedir (17,18). Özellikle norovirüs, genogrup II dünyada en fazla görülen infeksiyöz etkindir (19, 20, 21, 22, 23).

Rotavirüs, 5 yaş altında en sık viral ishal sebebidir ve ishale bağlı ölümlerin % 39'undan sorumludur (24). Gelişmiş ülkelerde yılda 440.000 ölüme yol açmaktadır (4). Rotavirüs ayrıca başka sebeple hastanede yatan çocuklarda sık nasokomiyal enfeksiyon nedenidir (25). Avrupa'da çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalar, çocuklarda hastane kökenli ishallerin %31-80'inden rotavirüsün sorumlu olduğunu göstermektedir (25,26).

Rotavirüs gastroenteriti, en sık 6-24 ay yaş grubunda görülmektedir (27, 28,29). Çocuklar en sık 2-3 yaş arası enfekte olmakta (4,30) ve birden fazla enfeksiyon geçirmektedir (7). Kazanılan lokal intestinal bağışıklık sonraki rotavirüs enfeksiyonuna karşı koruma ve enfeksiyonun daha az şiddetli veya asemptomatik olarak tekrarlamasını sağlamaktadır (30,31).

Adenovirüsler 5 yaş altı solunum ve barsak enfeksiyonlarının major etiyolojik etkenidir (32). İmmun yetersizliği olan çocuklarda ve yenidoğanlarda solunum ve barsak enfeksiyonlarına ek olarak renal, santral sinir sistemi, kardiyak, hepatik veya disemine enfeksiyona yol açabilirler (33,34). Çocukluk çağında tüm dünyada ishallerin en sık etkeni viruslerdir. Birçok çalışmada en sık viral etken rotavirüs ve adenovirüs olarak gösterilmiştir (35,36). Çoğu zaman ishalle başvuran hastalarda gereksiz yere laboratuvar tetkikleri yapılmakta ve antibiyotik tedavisi verilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda viral ishallerde laboratuvar tetkiklerinde anlamlı bir bulgu elde edilmediği gösterilmiştir.

Bu çalışmada hastanede ishal nedeniyle başvuran 0-18 yaş arası hasta grubunda retrospektif olarak;

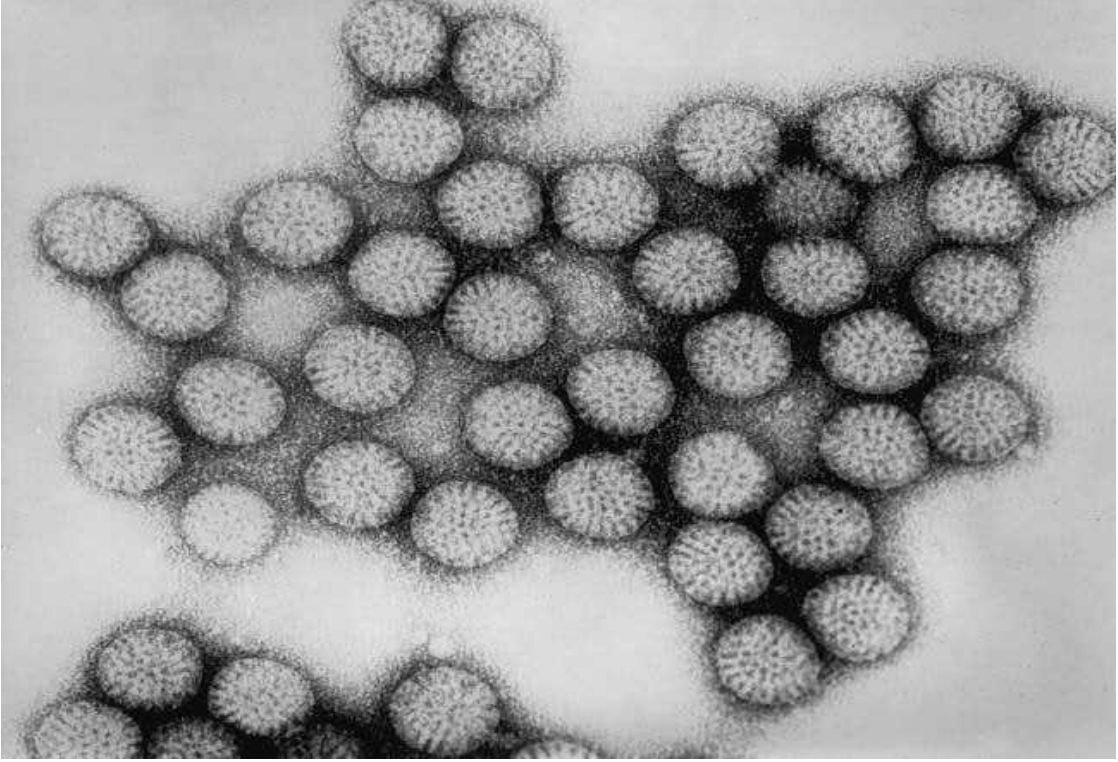
- rotavirüs ve adenovirüs sıklığı,
- yaş ve cinsiyet gibi demografik etkenler,
- laboratuvar bulguları,
- mevsimsel dağılımı araştırılması planlanmıştır.

Elde edilen bu bilgiler ışığında gereksiz tetkik ve tedaviden uzak kalmayı amaçladık.

8. GENEL BİLGİLER

ROTAVİRÜS

Rotavirüs, ilk olarak 1973 yılında, Avustralya’da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog ve arkadaşları tarafından bakteri dışı ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi (EM) yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir (37). Virüs tekerleğe benzediği için 1978 yılında Latince tekerlek anlamına gelen rota ismi konulmuş (18, 38, 39, 40).

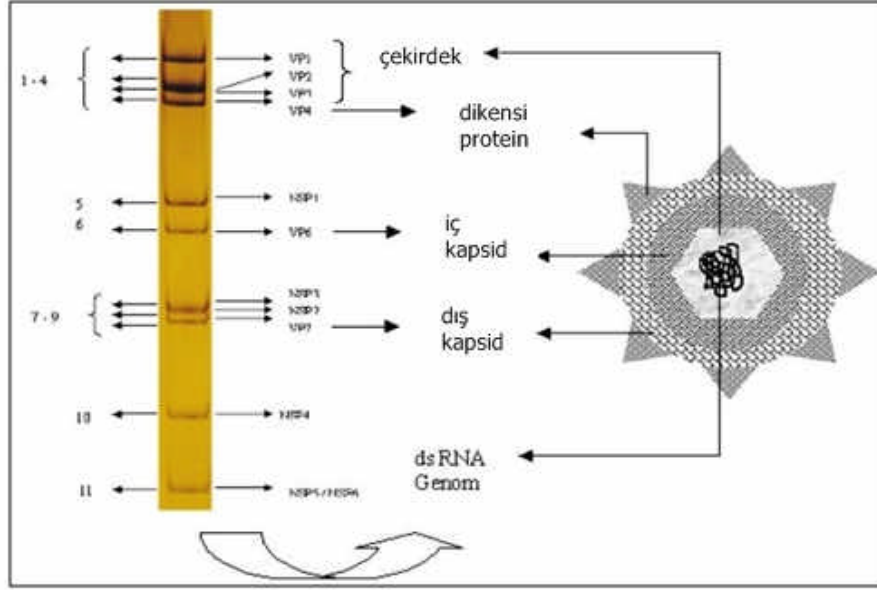


Şekil 1. Elektron mikroskopisinde rotavirüs görünümü

VİRAL YAPI

Rotavirüs, Reoviridae familyasının Rotavirüs genusu üyesidir (41). Reovirüsler, RNA virüsü olup solunum ve sindirim kanalını enfekte eder (42, 43). Rotavirüs çıplak (zarfsız), 65-75 nm yarıçapında ve segmentli yapıda olup, çift sarmallı nükleik asit içerir (44). Rotavirüsün kapsidi ikozahedral yapıda olup, 11 segmentli ve çift zincirli (dsRNA) bir RNA genomuna sahiptir (43). Her bir rotavirüs genom segmenti yapısal olan veya yapısal olmayan bir viral

protein (VP) kodlar. Bu segmentlerin altısı virüs partiküllerinde bulunan yapısal proteinleri (Viral proteinler; VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) ve diğer altı segment ise yapısal olmayan proteinleri (Non-strüktürel protein; NSP1-6) kodlar. Yalnızca 11. segment 2 protein kodlar (45). Genomik materyali her bir tabakası antijenisite ve infektivite için önemli proteinleri içeren üç katlı kapsid ile çevrilidir. Rotavirüs dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek olmak üzere 3 tabakadan oluşur (37, 46, 47).

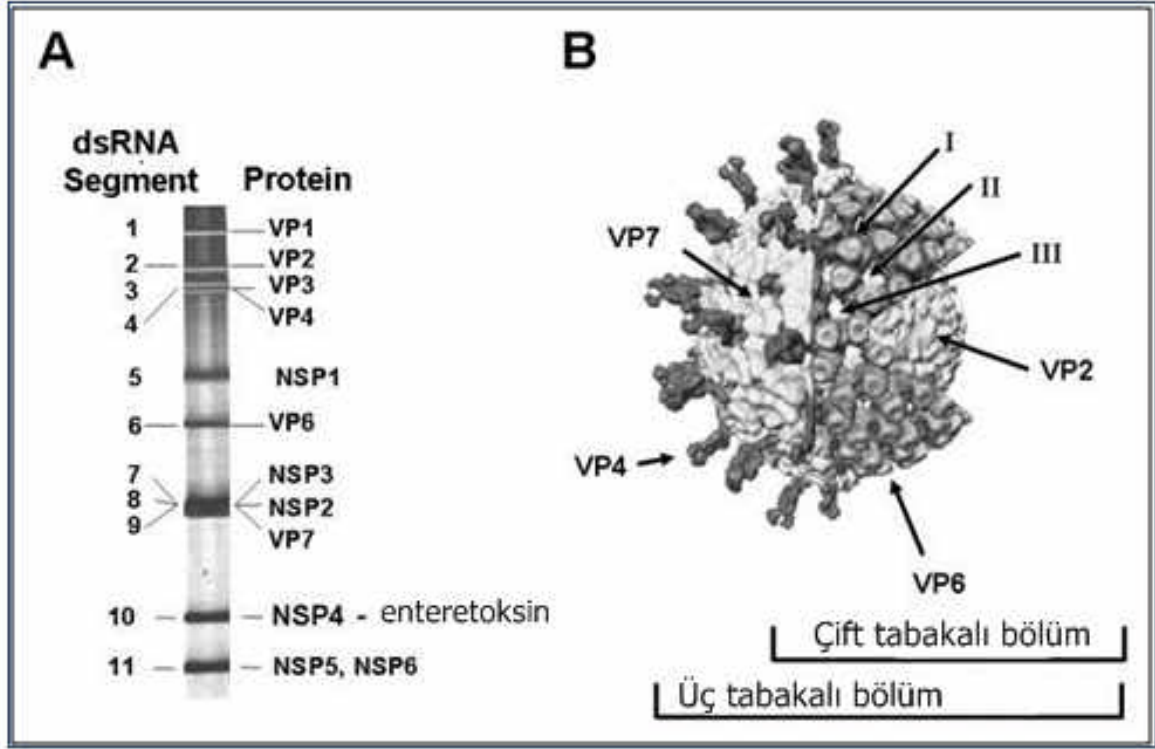


Şekil 2. Rotavirüs tabakaları ve 11 RNA segmentinin kodlanması

Viral genom, viral protein (VP) 1 ve VP3 ile birlikte merkezde bulunur ve bunu çevreleyen iç tabaka VP2'den oluşur. Çekirdekte baskın olarak VP2 bulunur (18, 48, 49), dsRNA ile etkileşim halindedir. VP2 proteini rotavirus çekirdek yapısının oluşumunda ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Viral RNA'ya bağlanarak çift zincirli RNA'nın kapsidle kaplanması ve replikasyonun gerçekleşmesinde görevi vardır (50).

Dış kapsid, yapısal proteinlerden VP7 ve VP4 ile oluşur. Her 2 protein de enfeksiyonun doğal seyri sırasında nötralizan antikor yanıtını uyarabilirler. VP4'e göre P serotipleri, VP7'ye göre ise G serotipleri tanımlanmıştır (51). Bölgeler arasında serotip dağılımı açısından farklar olup, en az 15G ve 28P serotipi tanımlanmıştır (52,53,54). Bazı bölgelerde P6, G8 ve G9 serotipleri önem kazanmaya başlamıştır (51).

İç kapsid VP6' dan oluşmuştur (55,56). Kapsid içinde yer alan proteinlerin antijenik özellikleri rotavirüsün gruplara, alt gruplara ve serotiplere sınıflandırılmasını sağlar.



Şekil 3. Rotavirüs yapısı (Curr Opin Gastroenterol. 2009 January; 25(1): 36–43).

Yedi rotavirüs grubu (A-B-C-D-E-F-G) tanımlanmıştır. A, B ve C grubu insan ve hayvanları; D-G grupları ise sadece hayvanları enfekte eder (57). En sık rotavirüs ishaline neden olan grup A virüsleridir ve en sık endemik enfeksiyona sebep olan gruptur (44,57).

EPİDEMİYOLOJİ

Rotavirüsler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen ciddi ishallerin başlıca etkenidir (4,5,10,58). Yapılan çalışmalarda 0-5 yaş çocuklarda ishallerin en sık nedeninin rotavirüs ve enterik adenovirüs serotip 40-41 olduğu gösterilmiştir (59,60,61,62,63,64,65,66).

Özellikle 5 yaş altı çocuklarda dünyada her yıl yaklaşık 1.400.000.000 ishal vakası görülmekte olup, bu çocukların 1,29 milyarı evde bakım ile düzelenken 124 milyonu doktora başvurmakta, 9 milyonu hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 2,1 milyonu da ishal nedeni ile ölmektedir (4,59,60,67). Başka bir kaynağa göre ise gelişmiş ülkelerde rotavirüs ishali, 5 yaş altı çocuklarda tüm dünya da yaklaşık 500 bin ölümden sorumludur.

Sosyoekonomik koşullara ve hijyen önlemlerine bağlı olmaksızın 0- 5 yaş arası çocukların çoğunluğu rotavirüs ile enfekte olmaktadır (4). Rotavirüse ait A-G arası antijenik gruptan en sık, grup A görülmektedir. Grup A rotavirüs enfeksiyonlarının çoğu endemik olmakla beraber, özellikle hastane ve kreşlerde salgınlara sebep olabilmektedir. Rotavirüs enfeksiyonlarının şiddeti yaşa göre değişir (68,69). Hastalık herhangi bir yaşta görülebilirken, primer enfeksiyon 9-23 aylık çocuklarda pik yapar (4,27,29,70). Rotavirüsün ana hedef kitlesi çocuklar olmakla beraber erişkinlerde de enfeksiyon yaptığı gözlenmiştir. Küçük çocuklar ile teması olan erişkinler ve hastanede veya bir kurumda yatan yaşlılar risk altındadır (71). Özellikle 5-24 aylık çocuklarda daha sık etkiler ve klinik olarak daha ağır seyirlidir (8). Altı-24 ay arasında ishal nedeniyle hastane yatışlarının en önemli nedenidir (72.73.74.75.76.77). Yatışların %20-60'ından Rotavirüs ishalinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (56). Enfeksiyonun yenidoğanlarda daha az şiddette görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılammakla beraber anneden geçen antikorlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (8,78). Reenfeksiyon sıktır, geçirilen enfeksiyon bir sonraki atak ve atağın şiddetini azaltır.

Rotavirüs ölümlerinin %80'den fazlası Güney Asya ve Afrika gibi az gelişmiş bölgelerde görülmektedir (3). İki bin dört verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda az gelişmiş ülkelerde yaklaşık 527,000 ölüm bildirilmiştir (3,79). Gelişmiş ülkelerde ise mortalite düşük ancak morbidite yüksektir.

BULAŞ YOLLARI

Rotavirüsün klasik olarak fekal-oral yolla bulaştığı düşünülmektedir (65). İnfekte insanların dışkılarında 10^{10} - 10^{12} / mL kadar infeksiyöz partikül bulunabilir. Ayrıca kişiden kişiye direkt temas ve kontamine çevre aracılığı ile de bulaşmaktadır (5,80). Rotavirüsün oyuncaklarda ve yüzeylerde de bulunması bulaşta eşyaların da rol alabileceğini göstermektedir (44,81,82,83). Soğuk aylarda enfeksiyon sıklığının artması solunum yolu ile yayılımı düşündürmektedir (84). Rotavirüs solunum yollarında izole edilmiştir ve enfeksiyona solunum sistemine ait belirtilerde eşlik edebilir. Yapılan hayvan deneyleri rotavirusun solunum yolu ile de bulaştığını göstermiştir (85).

Rotavirüs ishallerinin sıklığı karakteristik olarak mevsimsel değişkenlik gösterir (86). Görüldüğü aylar iklime göre değişmektedir (44). Grup A rotavirüsler ile oluşan ishaller dünyanın her bölgesinde görülmektedir. Rotavirüs ishalleri, tüm yıl boyunca saptanabilmekle beraber en sık soğuk aylarda kışın ve ilkbaharda artış göstermektedir (87,88). Ilıman iklimli ülkelerde hastalık sıklıkla daha serin aylarda görülmektedir (44,65,81,84,89,90,91,93,94). Nemin, virusun yünlü yüzeylerde yaşamasında yardımcı olduğu bilinmekle birlikte, mevsimsel

değişimin nemden çok sıcaklıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (84). Tropikal iklimlerde virüs yıl içinde dağılım göstermektedir (86). Gelişmiş ülkelerde ise kış aylarında daha sık görülmektedir (25,87,95,96,97). Amerika ve Avrupa'da yoğunluk aralık ve mart ayları arasındadır (98). Ülkemizde yapılan çalışmalarda en yüksek sıklık ocak ve şubat ayında görülmüştür (59.65.66).

PATOGENEZ

Rotavirüs infeksiyonunda patolojik değişiklikler ince barsakla sınırlıdır. Virüs ince barsağın uçlarındaki enterositlerin sitoplazmasında çoğalır, onların transport mekanizmasına zarar verir. Ayrıca villöz epitel atrofisine yol açarak mikrovillusların azalmasına ve kısalmasına yol açar. İnce barsak epitel fonksiyonundaki değişiklik, su ve iyon kaybına yol açarak sulu ishale sebep olur (99). Hasar gören hücreler barsak boşluğuna dökülerek büyük miktarda virüs atılımına sebep olur (1010 virüs partikülü / gram dışkı). Virüs atılımı sağlıklı hastalarda genellikle 2-12 gün sürebilir. Beslenme yetersizliği olan hastalarda bu süre uzayabilir. Hastalığın semptomları ile histolojik lezyonlar arasında korelasyon gözükmemektedir. Rotavirus ishalinin patogenezinde birçok mekanizmanın rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar enterosit harabiyetine bağlı malabsorbsiyon, virusun oluşturduğu toksine bağlı ishal, enterik sinir sistem uyarımıyla olan ishal ve villus iskemisidir. Esas hücresel hasar, villus iskemisine bağlıdır. İshalin villus iskemisine bağlı epitelyum hasarı sonucu gelişen malabsorbsiyona bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Rotavirüsün patojenitesini belirleyen viral faktörler birçok hayvan deneyinde araştırılmıştır (100). NSP4, bir viral enterotoksin olup rotavirüs patogenezinde en ilgi çekici faktörlerden biridir (101). Yenidoğan farelerde NSP4'ün barsakta histolojik değişiklikler oluşmadan önce ishali enterotoksik yolla artırdığı gösterilmiştir. NSP4, Ca^{+2} 'u endoplazmik retikulumdan mobilize ederek intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır ve hücresel elektrolit dengesini bozar. Artan hücre içi kalsiyum, hücre iskelet yapısında değişikliğe, disakkaridazların sentezlerinin azalmasına, sodyum ve solüt transferinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Bu sırada NSP4'un ortama salınımı gerçekleşmekte ve diğer hücrelerde de toksin etkisi ortaya çıkmaktadır. NSP4 proteini ayrıca hücresel bağışıklık yanıtına da aracılık eder (18.40.43). Nötralizan antikorların oluşumunu sağlayan VP4ve VP7 proteinlerinin bu hastalığa karşı korunmayla ilgili olmadığı, sadece virüsün hücrelere bağlanması ve girişinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Rotavirüslerin farklı serotiplerine karşı homotipik ve/veya heterotipik antikor cevabı oluşabilir. Konağın enfekte olduğu serotipe göre bu yanıt değişir. Rotavirüslerle oluşan primer enfeksiyona karşı antikor yanıtı oluşur. Aynı serotiplerle tekrarlayan hastalıklar daha hafif seyredir (18,40,43). Hastalık genellikle duodenum ve proksimal jejunumda sınırlıdır (81). Normal konaklarla rotavirüsle barsak dışı

enfeksiyon nadirdir. Ancak immün yetersizliği olan hastalarda hepatik ve renal tutulum görülebilir (43). Malnütrisyonunda ise rotavirus ishalinin şiddeti artmakta, incebarsak iyileşmesi gecikmekte ve incebarsak enflamatuvar cevabı etkilenmektedir (43) .

KLİNİK

Tüm dünyada rotavirüs ishali akut dehidratasyona yol açan bir ishal olarak kabul edilmektedir (88,102,103). Rotavirüs enfeksiyonu genellikle tamamen iyileşir (104). Rotavirüs enfeksiyonların %20-40 kadarı asemptomatiktir. Asemptomatik enfeksiyonlar sıklıkla 3 aydan küçük bebeklerde görülür.

Rotavirüs enfeksiyonu kuluçka dönemi 2-4 gün arasındadır (44). Çocuklarda hafif ateş (%60-65) ve kusma (%60-70) ile başlar. Ateş genellikle 38.5-39.5°C arasındadır ve 1- 2 gün sürer. Ağır dehidratasyon varsa ateş daha yüksek olabilir. Genellikle 1-3 gün süren kusmayı ani başlayan sulu ishal izler (81,105). Kusma ön plandadır. Kusma ve ateş diğer viral gastroenterit nedenlerine göre daha şiddetlidir (81,106).

Semptomlar genellikle 3-8 gün sürer (81,105,107). İmmun suprese kişilerde semptomlar daha uzun sürer ve şiddetlidir (27). Günde 10 kereye kadar sulu dışkılama olabilir. Dışkı kan ve lökosit içermez, %20'sinde mukus bulunabilir (105). Rotavirüs solunum yollarından izole edilebilir ve enfeksiyona solunum sistemine ait belirtiler (%20-50) eşlik edebilir. Hastalık 5-24 aylık çocuklarda daha sık görülür ve klinik olarak daha ağır seyirlidir. Özellikle süt çocuklarında dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Anne sütü ile beslenen çocuklarda hastalığın ciddiyeti ve süresi azalır (108,109).

Rotavirüs gastroenteritinin en sık görülen komplikasyonları; dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz ve beslenme bozukluğu ve bez dermatitidir (64,66,110). Ayrıca ekstraintestinal komplikasyonlarda görülür. İmmün yetmezliği olan çocuklarda ekstraintestinal yayılım daha yaygın olup hastalık daha ağır seyirlidir (99). Merkezi sinir sistemi tutulumu (ensefalit, aseptik menenjit, febril konvulziyon), nötropeni, bakteriyemi ve miyokardit gibi ekstraintestinal komplikasyonlar bildirilmiştir. Dalgıç ve ark.'nın Şişli Etfal Hastanesi'nde yaptıkları 2 yıllık bir çalışmada rotavirüs ishali çocuklarda %9.6 (34/353) oranında ekstraintestinal komplikasyon tespit edilmiştir (111).

TANI

Viral ishallerin tanısında çoğu zaman öykü ve klinik bulgu yeterli olmayıp, laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç duyulur. Rotavirüs ishali sırasında karşılaşılan klinik bulgular nonspesifik olduğundan tanı için çeşitli test teknikleri geliştirilmiştir. Bunlar; elektron mikroskopisi, enzim immunoassay (ELISA), lateks aglutinasyon (LA), revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), viral genomik RNA için poliakrilamid jel elektroferezi (PAGE) ve viral kültürdür (44,59,80,104,112,113).

Kendini sınırlayan ishal ve kusma ile karakterize olan Rotavirüs enfeksiyonu inkübasyon süresi yaklaşık olarak 48 saat olup, 1-7 gün süren klinik tabloya sahiptir (17,18,88,114). Rotavirüs ishallerinin tanısı için hastadan alınması gereken örnek dışkıdır. İshalin başlangıcından hemen önce ve hastalığın ilk günlerinde (2-5 gün) dışkıda rotavirüs bulunur ve saptanması kolaydır. Ancak ilerleyen günlerde zorlaşır. Klinik bulgular başladıktan 7-8 gün sonra virüs saptanamamaktadır (58). Diğer metotlara göre rotavirus tespiti için birkaç örnek araştırılmak istenildiğinde elektron mikroskopisi en hızlı tanı metotudur (115). Ancak hızlı, etkili, güvenilir bir yöntem olmasına rağmen özel araç gereç ve deneyim gerektirmesi nedeniyle pratik bir yöntem değildir ve her laboratuvarında kullanılmamaktadır (91.116.117.118.119). Son yıllarda ELISA testi elektron mikroskopisinin yerini almıştır (120). Günümüzde gayta veya rektal sürüntü örneklerinden viral antijen tayini için en sık kullanılan testler; ELISA, LA testleridir (121,122). Bu testler uygulaması ve sonuçlanması kolay ve duyarlı (%70-98) testlerdir (6.8.122). Her iki test ile de en yaygın sebep olan rotavirüs grup A tespit edilir (81.91.117.123) ve A grubu için ortak olan VP6 antijenini tanımlar (44). Bu testlerin duyarlılığı % 70-98 ve özgüllükleri ise % 71-100 arasındadır. Yapılan bu testler yenidoğanlarda ve altta yatan intestinal hastalığı olanlarda, yanlış pozitiflikler verebilir (44.66.81.113.124.125).

Rotavirüs grup A'nın tespit edildiği tanı testleri arasında RT-PCR en önemlisidir ve diğer yöntemlere göre çok daha duyarlıdır. Bu teknikle ishalin başlangıcından 4-57 gün sonrasına kadar virüsün atılımı belirlenebilir (126). Ayrıca ELISA yöntemi ile tiplendirilemeyen rotavirüs pozitif örneklerin genotiplendirilmesi için uygundur (127). PAGE ise serotip A grubu dışı ile grup A rotavirüsleri ayırt eder. Duyarlılığı %90'dan fazla ve özgüllüğü %100'dür.

Hücre kültürü ile de gaytadan virüsü izole etme olasılığı çok düşüktür. Bu yüzden pratik uygulamada viral gastroenteritlerin tanısında hücre kültürünün yeri yoktur (128).

TEDAVİ

Rotavirüsün tedavisi destek tedavisidir. Amaç sıvı ve elektrolit kaybını yerine koymaktır (8,129). Sıvı tedavisi yaşa ve sıvı kaybının derecesine uygun şekilde düzenlenir.

Virüsün neden olduğu ishale kusma ve ateş de eşlik etmektedir. Tolere eden hastalarda oral rehidratasyon uygulanır ancak oral rehidratasyonunun mümkün olmadığı ve konvulziyon riskinin bulunduğu durumlarda hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir (130). İntravenöz sıvı tedavisi ağır ishali, inatçı ve kontrol altına alınamayan kusmaları, bilinç bozukluğu veya oral alımı yetersiz olan çocuklarda tercih edilmelidir (122). Zaman kaybetmeden ve yaşa bakmaksızın hızla sıvı ve elektrolit tedavisine başlanmalıdır (131).

Sıvı kaybı klinik muayene ile belirlenir ve laboratuvar testleri ile doğrulanır. Oral alımı yeterli olan, dehidratasyon bulguları olmayan çocuklarda ishal diyeti denenmeli, yaşa uygun kompleks karbonhidrat, et, yoğurt ve meyveleri içeren diyetleri tüketmeleri tavsiye edilmelidir (132). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, rotavirüs ishali olan hastalarda, erken dönemde probiyotiklerin (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus*) kullanılmasının ishal süresini azalttığı gösterilmiştir (58). Akut gastroenteritli yenidoğan ve süt çocuklarında anne sütü ile beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda rotavirüs ishallerinin tedavisinde kolostrum ve rotavirus antikoru içeren insan sütü kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (40). İmmün yetersizliği olan hastalarda ağır ve uzayan rotavirus ishalleri görülebilir. Bu hastalarda tedavide oral immünglobulin tedavisi denenebilir.

Rotavirüs ishallerinde antibiyotik ve antiviral ajanların tedavide yeri yoktur. Antimotilite ve antisekretuar ilaçların da ishale karşı kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Antiemetiklerin, sedasyon, akatizi ve distoni gibi yan etkileri nedeni ile akut gastroenteritlerin tedavisinde rutin kullanılmaları önerilmemektedir.

KORUNMA

Gastroenteritler, gelişmekte olan ülkelerde 0-5 yaş arası çocuklarda mortalite ve morbiditenin sık nedenleri arasındadır. Etiyolojiye yönelik yapılan araştırmalar, tedavi ve prognoz açısından önem taşımakta, viral etkenlerin saptanması ile gereksiz antibiyotik kullanımını önlenmektedir. Günümüzde, akut ishallerde viruslar ilk sırayı almakta olup rotavirüsler en sık izole edilmektedir (11,133,134,135). Korunma, hastalığın sık görülmesi, ağır hastalık yükü, komplikasyon riski ve yatış oranının yüksek olması nedeni ile önem taşır.

Anne sütü ile beslenme, el yıkama gibi genel hijyen önlemleri ve dezenfeksiyon hastalıktan korunmada önemli yöntemlerdir (90,136). Ancak en gelişmiş toplumlarda dahi çocuklar kolayca enfekte olabilmektedir (81). Ellerin iyi yıkanması ve bebeklerin bezlerinin değiştirilirken temizliğe dikkat edilmesi alınabilecek belli başlı önlemlerdir (136). Rotavirüs partikülleri insan eli üzerinde saatlerce canlılığını koruyabilir. Musluk suyu zayıf bir dezenfektandır. Bu yüzden eller kesinlikle sabunla yıkanmalıdır.

Bulaşta en etkili yüzeyler tuvalet ve lavabo yüzeyleridir. Rotavirüs çevrede uzun süre stabil kaldığından kontamine yzeyele temas veya kontamine su ve yiyeceklerle de rotavirüs bulaşabilir. Kontamine yüzeylerin hemen dezenfekte edilmesi gerekir. Rotavirüs , %95'lik etanol, formalin ve lizol gibi dezenfektanlar ile inaktive olur (137). Temiz su kullanımı ve dikkatli el yıkama virüsün bulaşmasını azaltmada önemlidir. İyileşme döneminde de virüsün gayta ile atılabildiği hatırlanmalıdır (81). Bakteriyel ishallerden korunmada etkili olan kişisel ve toplumsal hijyen kuralları rotavirus enfeksiyonlarının önlenmesinde çok etkili değildir. Rotavirüs ishalleri hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Bu sebeple rotavirüs ishalinin önlenmesinde tek etkili yöntem aşılamadır (138). Rotavirüs aşısının topluma uygulanmasının önemini göstermek için, rotavirüs enfeksiyon yükünün gösterilmesi gerekir. Yapılan alışmalarda, Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda hastaneye başvuran gastroenterit vakalarının %20-30'unda ve hastaneye yatan vakaların %30-50'sinden rotavirüsün sorumlu olduğu gösterilmiştir (136). Türkiye'de ise gastroenterit olgularında rotavirüs pozitifliği %16.6-36.8 arasında değişmektedir (139,140,141).

Rotavirüs aşısı, doğal rotavirüs enfeksiyonuna benzer bağışıklık oluşturarak, hastalığın süre ve ciddiyetini hafifletir. Böylece hastane yatışlarının önlenmesinde, enfeksiyona karşı korunmada, ölümlerin ve ekonomik kayıpların azaltılmasında etkilidir (142,143).

Virüs sert yüzeylerde ve insan elinde uzun süre canlı kalabilmektedir. Bundan dolayı da hastanelerde gözlenen yüksek nazokomiyal enfeksiyon hızından sorumludur (144).

Günümüzde rotavirüse karşı iki aşı kullanılmaktadır: RotaTeq (Merck) ve Rotarix (GlaxoSmithKline). RotaTeq insan G1-G4 rotavirus serotipleri ile sığır rotavirüs WC3 reassortant suşlarını içerir. Virüslerin barsakta çoğalması zayıftır (5,78). Aşı oral yolla 3 doz (2, 4 ve 6. aylarda) şeklinde uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. Aşılamaya 6-12 haftada başlanmalıdır. Aşı ABD, Finlandiya başta olmak üzere 11 ülkede 70.000'den fazla çocuğa uygulanmış ve aşının hastalığa karşı %67, ciddi rotavirus isheline karşı %100 etkili olduğu gösterilmiştir (145,146). Rotarix ise tek tip insan suşu içerir ve barsakta iyi çoğalır. Aşı oral yolla 2 doz (2. ve 4. aylarda) olarak uygulanır (5,78). Her 2 aşının da 14 hafta 6 günden

büyük bebeklere uygulanmasının güvenilirliği yoktur. Aşılama 34 hafta 6 güne kadar tamamlanmalıdır (68). Finlandiya’da yapılan bir araştırmada aşının rotavirüs ishaline karşı etkinliği %73 ve ciddi rotavirüs hastalığına karşı ise %90 etkin olduğu tespit edilmiştir (147).

Tablo 1. Rotavirüs aşılıarı için öneriler.

	PRV (Rota Teq)	HRV (Rotarix)
Doz sayısı	3	2
Önerilen şema	2 – 4 – 6. ay	2 – 4. ay
İlk doz için minumum yaş	6 hafta	6 hafta
İlk doz için maksimum yaş	14 hafta 6 gün	14 hafta 6 gün
İki doz arasındaki minimum süre	4 hafta	4 hafta
Son doz için maksimum yaş	34 hafta 6 gün	34 hafta 6 gün

Rotavirüs enfeksiyonundan sonra barsak mukozasında oluşan IgA ve IgG tipi antikörlerle sağlanan koruyuculuğun uzun süre devam ettiği ve reenfeksiyon sırasında anemnestik bir cevap olarak, hızlı bir antikor artışı olduğu gösterilmiştir. Aşılama ile reenfeksiyonlar önlenemez. Ancak yaşamın ilk aylarında aşılama ile reenfeksiyonlar asemptomatik veya hafif seyrederek.

Sonuç olarak rotavirüs aşılıarı reenfeksiyonu %100 önlememekle, beraber ağır ishale karşı koruyucudur. Canlı aşı olduğu için immun yetersizliği olan çocuklara yapılması kontraendikedir.

Rotarix ve Rotateq 2008 yılı itibariyle içinde Avrupa, Amerika, Meksika, Latin Amerika ülkeleri, Orta Doğu, Asya ve Afrika’nın da dahil olduğu 100’den fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. Sağlık Bakanlığı rutin aşı şemasında yer almamakla beraber ülkemizde de bu iki yeni rotavirüs aşısı lisans almıştır ve kullanılmaktadır.

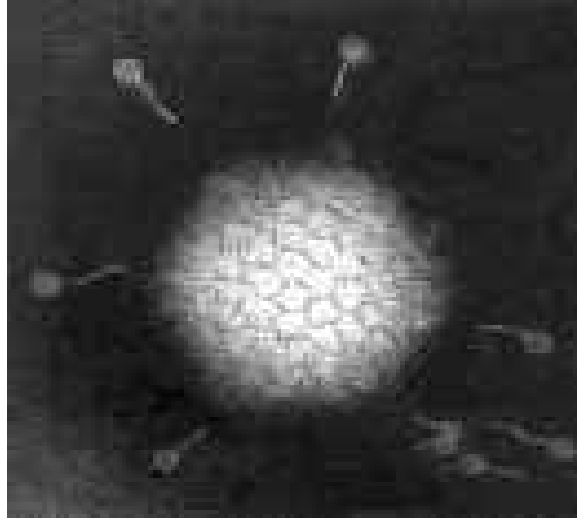
ADENOVİRÜS

Adenovirüsler, ilk defa 1953 yılında adenoid dokudan izole edilmiş ve adını, Yunanca bez anlamına gelen aden kelimesinden almıştır (104). İshal nedeni olabilen enterik adenovirüsler ise, 1975 yılında akut ishalleri çocukların dışkısında saptanmıştır (88). Tek zincirli

DNA genomu içeren adenovirüs, *Adenoviridae* ailesinin bir üyesidir. İkozohedral yapılı ve 80 nanometre boyutundadır (148).

Adenovirüslerin 51 serotipi vardır. Bunlardan enterik adenovirüs olarak ta anılan serotip 40, 41 ve nadiren 31 gastroenterite neden olabilmektedir (44,91,149).

Enterik adenovirüs, en sık 0-2 yaş grubu çocuklarda akut ve özellikle uzamış ishal nedeni olarak rotavirüsten sonra ikinci sırada yer alır.



Şekil 4. Adenovirüs elektron mikroskopi görüntüsü

Adenovirüsler, tüm dünyada epidemik, endemik ve sporadik enfeksiyona yol açarlar. En sık etkilediği dokular; göz, solunum, üriner sistem ve gastrointestinal sistem olarak sayılabilir.

Göz enfeksiyonu genellikle konjonktivit şeklindedir (104,150). Adenovirüsler 5 yaş altı çocuklarda solunum ve intestinal sistem enfeksiyonlarının %5-15'inden sorumludur (151,152). Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında gaytada bulunabilmektedir. Ayrıca immun yetersizlik olanlar ve yenidoğanlarda renal, merkezi sinir sistemi, kardiyak, hepatik ve dissemine enfeksiyona da yol açar (33,34). Adenovirüsün solunum yolu ve göz enfeksiyonu ile ilişkisi çok iyi tanımlanmış ama gastroenterit ile bağlantısı tam olarak açıklanamamıştır. Akut gastroenteritlerin %15'inde etken enterik adenoviruslardır (27).

Adenovirüs serotip 40 ve 41 tarafından enterositlerde oluşan lezyonlar, malabsorbsiyon ve sıvı kaybı ile sonuçlanan villus atrofisine ve kriplerde kompanse hiperplaziye yol açar. Bulaş fekal-oral yolla olur (90,153).

Sekiz-10 günlük inkübasyon döneminden sonra ateş, ishal ve kusma gözlenir. Ortalama ishal süresi 10-14 gündür. İmmun yetersizlik durumunda bu süre daha da uzayabilir (104). Rotavirus ile karşılaştırıldığında yüksek ateş ve dehidratasyon daha az gözlenirken, infeksiyon süresi daha uzundur (2). İnfeksiyon bulguları kaybolduktan sonra dahi viral atılımın uzun süre devam etmesi, hastanelerde salgın yapmasını kolaylaştırabilmektedir (154). Yılın tüm aylarında görülebilmekte ve mevsimsel patern izlememektedir (2). Adenovirüs, rotavirüse göre daha hafif ve kendini sınırlayan infeksiyona neden olmaktadır. Fakat bağışıklık yanıtı baskılanmış hastalarda persistan hale gelebilmekte ve hayati tehdit oluşturabilmektedir (27).

Enterik adenovirüslerin en sık görülen komplikasyonları; dehidratasyon, metabolik asidoz ve laktoz intoleransıdır (66).

Tüm adenovirüs serotiplerinin tanınması ve saptanması için, elektron mikroskopi, ELISA, nötralizasyon testleri veya virüs izolasyonu için hücre kültürleri kullanılmıştır. Ancak enterik adenovirüslerin hücre kültürlerinde üretilmeleri oldukça zordur (104).

Adenovirüs antijenlerinin, immunoassay teknikleriyle tespiti özellikle enterik hastalık yapan tipler için önemlidir. Enterik adenovirüsler ayrıca dışkı örneklerinin elektron mikroskopunda incelenmesiyle de tanımlanabilir. Adenovirüs serotiplerinin tanı ve izolasyonunda kullanılan tüm yöntemlerde, örnekteki virüs titresi yeterli miktarda olmalıdır, aksi takdirde tanı ve izolasyon için başarısız olunacaktır (150).

Enterik adenovirüslere bağlı ishaller genellikle kendini sınırladığından tedavi gerekmez. Dehidratasyon genellikle görülmez varsa bile oral rehidratasyonla tedavi edilir. Antiviral tedavi verilmez (102,104). Kalıcı bağışıklık bırakmaz, tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir (91). Günümüzde enterik adenovirüsler için aşı yoktur.

Hastanelerde ve çocuk kreşlerinde, salgınlara sık rastlanıldığından, hijyene dikkat edilmeli, enfekte hastalar izole edilmelidir. Kişisel korunmada her zaman olduğu gibi eller sık yıkanmalı, yüzey temizlikleri dezenfektanlarla yapılmalıdır (40,104).

C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP) ilk kez 1930'da Tillet ve Frances tarafından, pnömokokkal pnömonili bir olgu sunumunda tanımlanmış. CRP protein yapısında akut faz reaktanı olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. 187 aminoasit ve birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşur (155). CRP konusunda yapılan çalışmaların artmasıyla pnömokokkal pnömoniye özgü olmadığı ve diğer akut enfeksiyonlarda da görülebileceği anlaşılmıştır. CRP

sıklıkla bakteriyel enfeksiyonların aranmasında kullanılan hızlı, ölçümü basit ve ucuz bir yöntemdir (156).

İnfeksiyon ya da doku hasarının yol açtığı inflamasyon tablo yükselir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara sistemik yanıt olarak ortaya çıksa da bakteriyel enfeksiyonda daha yüksek değerlere ulaşır. Ancak bakteriyel ve viral ayırımında yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir (156,157).

İnfeksiyon sonrası yaklaşık 6-8 saat içinde salgılanmaya başlayan CRP, 24-48 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 4-7 saattir (158). Karaciğerdeki CRP üretimi İnterlökin-6 (IL-6) tarafından kontrol edilmektedir (156). Tanı, tedavi ve komplikasyonların gelişmesinin değerlendirilmesinde CRP'nin seri ölçümlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (159,160).

Normal serumda 10 mg/L'den daha az miktarda bulunur ve çoğu akut inflamatuvar reaksiyona (virüs ya da bakteri enfeksiyonu, romatizmal ateş) yanıt olarak artar. Viral enfeksiyonlarda, hamilelerde ve hafif inflamasyonda 10-40 mg/L, aktif inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonda 40-200 mg/L, ciddi bakteriyel enfeksiyonda ve yanıklarda 200 mg/L'nin üzerinde değerlere ulaşabilir (161).

Sonuç olarak CRP pek çok sebepten yükselebilir, hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu değildir ve tanı koyma amaçlı değeri yoktur. Tanıyı destekleyici olarak ve hastalıkların takibinde kullanılır. Ayrıca yüksek olan CRP'nin düşmeye başlaması tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında faydalı ve güvenilir bir kriterdir.

9. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Hastanesi Pediatri Bölümüne Ocak 2008- Ocak 2009 tarihleri arasında akut gastroenterit şikayeti ile başvuran 0-18 yaş arası 288 hasta alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. İstanbul Bilim Üniversitesi Etik Kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Detaylı incelemede hastanın yaş, cinsiyet, rotavirüs, adenovirüs pozitifliği, C Reaktif protein pozitifliği, başvuru ayı, gayta mikroskopisi, lökosit, hemotokrit, hemoglobin değerlerine ait kayıtlar incelendi. Tetkikler hastanemiz merkez biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Gayta mikroskopisine deneyimli biyokimya laborantları tarafından bakıldı. Kan sayımı için Sysmex XT2000i cihazı, gayta mikroskopisi değerlendirilmesinde CH2 Olympus marka mikroskop, rotavirüs ve adenovirüs antijen tayininde de Combo Rapid Test MK-Biomarka kullanıldı. CRP ölçümü COBAS İntegra 400/800 cihazında turbidimetrik yöntem ile yapıldı. Bu yöntem ile <1 mg/dL üzeri patolojik kabul edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 SSoftware (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans, oran) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

10. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Hastanesi Pediatri Bölümüne Ocak 2008- Ocak 2009 tarihleri arasında akut gastroenterit ile başvuran 0-18 yaş arası 288 hasta alındı.

Rotavirüs ishaline etki edebilecek faktörler olarak yaş, cinsiyet, başvuru ayı kanda lökosit, hemoglobün, hemotokrit, CRP ve gayta mikroskopisi, rotavirüs ve adenovirüs antijenine bakıldı.

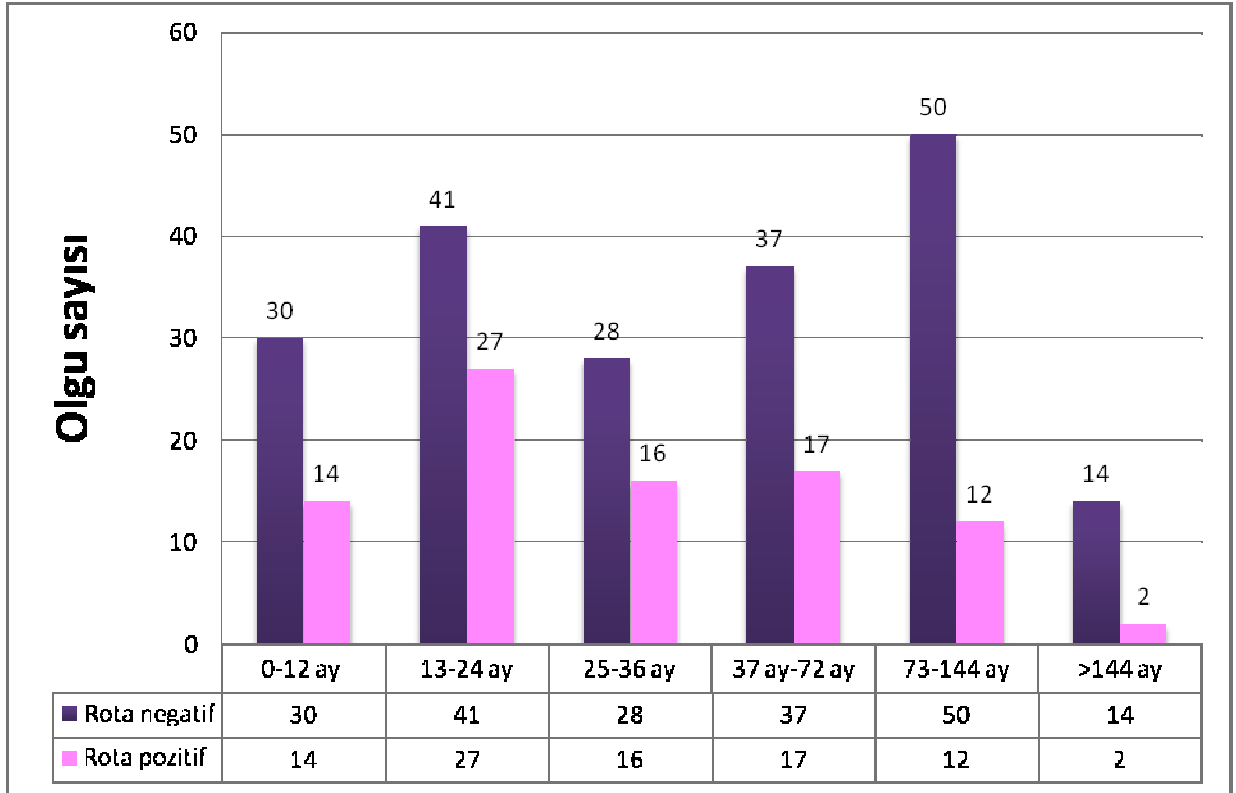
Çalışmaya alınan 288 hastanın 119'u (%41.3) kız, 169'u (%58.7) erkek hasta idi. Olguların ortalama yaşları 4.1 ± 3.6 ; medyanı ise 2.7 (0.7 -17.7) olarak saptandı. Hastaların yaşlara göre dağılımı; 0-12 ay arası 44 hasta (%15.3), 13-24 ay arası 68 hasta (%23.6), 25-36 ay arası 44 hasta (%15.3), 37-72 ay arası 54 hasta (%18.8), 73-144 ay arası 62 hasta (%21.5), 144 ay ve üzeri 16 hasta (%5.6) idi.

Tablo 2 . Tüm olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

		n	%
Yaş	0 - 12 ay	44	15,3
	13 - 24 ay	68	23,6
	25 - 36 ay	44	15,3
	37 - 72 ay	54	18,8
	73 - 144 ay	62	21,5
	145 ay ve üzeri	16	5,6
Cinsiyet	Kız	119	41,3
	Erkek	169	58,7

Rotavirüs ishelli hastaların oranları yaş ve cinsiyete göre ayırım yapılmadan irdelendiğinde, tüm yaş gruplarındaki 288 olgudan 88'inde (%30.6) Rotavirüs pozitif saptandı. Rotavirüs pozitif olanların yaş ortalaması 3.1 ± 2.9 ay iken, Rotavirüs negatif olanların yaş ortalaması 4.5 ± 3.9 ay idi. Yaş ortalamalarına göre Rotavirüs dağılımına bakıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p < 0.05$).

Rotavirüs pozitifliği yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 0-12 ay arası 44 çocuğun 14'ünde (%31.8), 13-24 ay arası 68 çocuğun 27'sinde (%39.7), 25-36 ay arası 44 çocuğun 16'sında (%36.3), 37-72 ay arası 54 çocuğun 17'sinde (%31.4), 73-144 ay arası 62 çocuğun 12'sinde (%19.3), 145 ay ve üzeri 16 çocuğun 2'sinde (%12.5) rotavirüs pozitifliği belirlendi. Yaş grupları arasında en yüksek oran 13-24 ay arası yaş grubunda gözlemlendi. Yaş arttıkça rotavirüs pozitifliğinin azaldığı görüldü. Yaşa göre rotavirüs ishelli olguların oranları Grafik 1'de verilmektedir.



Grafik 1. Yaşa göre rotavirüs pozitif ve negatif olguların dağılımı

Rotavirüs ishelli olguların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, 88 hastanın 39'u kız hasta (%44.3), 49'u (%55.6) ise erkek hasta idi. Cinsiyete göre rotavirüs pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 3. Tüm olguların rotavirüs ve cinsiyete göre dağılımı.

		Rotavirüs negatif	Rotavirüs pozitif	Toplam	p
Cinsiyet	Kız	80	39	119	0.4*
	Erkek	120	49	169	
Toplam		200	88	288	

Ki-kare test kullanıldı.

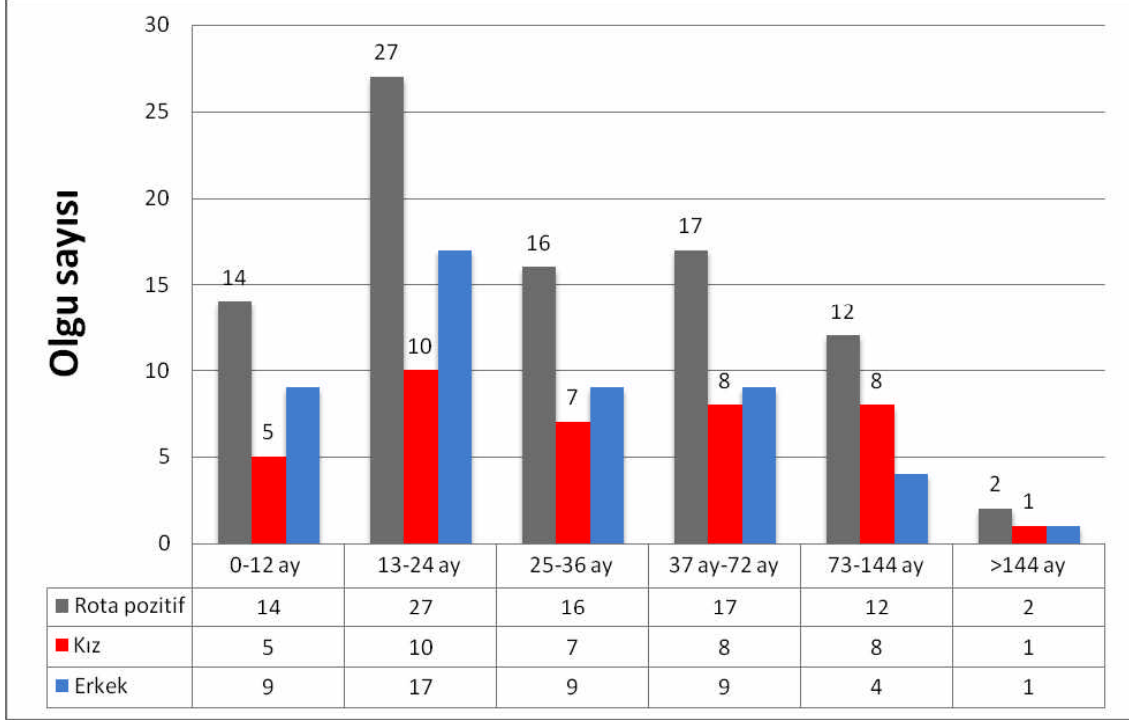
*p > 0.05

Yaş ve cinsiyete göre gruplandırıldığında ise kızlarda, 0-12 ay arası 15 hastanın 5'inde (%33.3), 12-24 ay arası 29 hastanın 10'nunda (%34.4), 25-26 ay arası 15 hastanın 7'sinde (%46.6), 37-72 ay arası 22 çocuğun 8'inde (%36.3), 73-144 ay arası 32 hastanın 8'inde (%25), 145 ay ve üzeri 6 hastanın 1'inde (%16.6) rotavirus ishali tespit edildi. Erkeklerde ise 0-12 ay arası 29 hastanın 9'unda (%31), 12-24 ay arası 39 hastanın 17'sinde (%43.5), 25-36 ay arası 29 hastanın 9'unda (%31), 37-72 ay arası 32 hastanın 9'unda (%28.1), 73-144 ay arası 30 hastanın 4'ünde (%13.3) ve 145 ay ve üzeri 10 hastanın 10 hastanın 1'inde rotavirüs ishali idi. Rotavirüs ishalinin cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo- 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş (ay)	Tüm Rota (+)	Olgu sayısı	Tüm Rota (+) %	Rota (+) kız	Kız	Kız (+) %	Rota (+) erkek	Erkek	Erkek (+) %
0-12	14	44	31.8	5	15	33.3	9	29	31
12-24	27	68	39.7	10	29	34.4	17	39	43.5
25-36	16	44	36.3	7	15	46.6	9	29	31
37-72	17	54	31.4	8	22	36.3	9	32	28.1
73-144	12	62	19.3	8	32	25	4	30	13.3
>144	2	16	12.5	1	6	16.6	1	10	10

Rotavirüs ishalinin cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Grafik- 2’de görülmektedir.



Grafik 2. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen 288 hastadan 285 tanesinde adenovirüs antijeni bakıldı. Bunlardan sadece 6’sında (%2.1) adenovirüs pozitif bulundu. Tüm olguların adenovirüs dağılımı Tablo5’de görülmektedir.

Tablo 5. Tüm olguların adenovirüs dağılımı.

		n	%
Adenovirüs	pozitif	6	2.1
	negatif	279	96.9

Adenoviüs pozitif 6 hastada, rotavirüs de pozitif bulundu. Rotaya göre adenovirüs pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Rotavirüse göre adenovirüs dağılımı Tablo 6’da görülmektedir.

Tablo 6. Rotavirüse göre adenovirüs dağılımı.

		Adenovirüs		P
		Pozitif	Negatif	
Rotavirüs	Pozitif	6	79	0,000*
	Negatif	0	200	

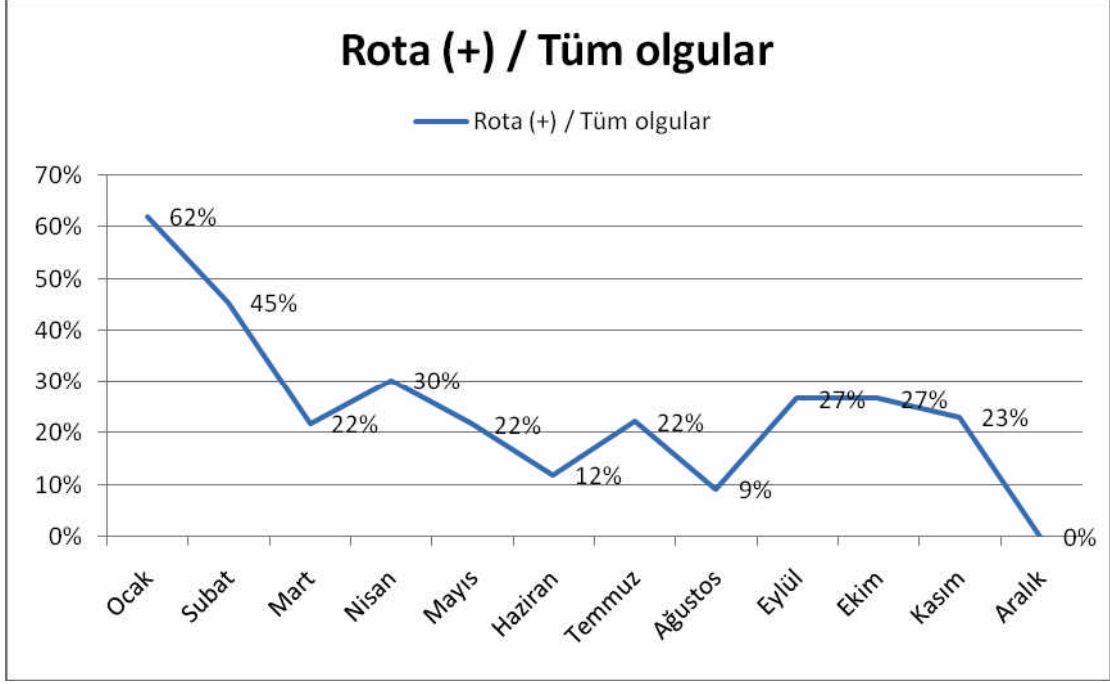
*p<0.05

Rotavirüs ishalleri 88 çocuğun hastaneye geliş zamanlarının aylara göre dağılımına bakıldığında; 31 hasta (%35.2) Ocak ayında, 15 hasta (%17) Şubat, 7 hasta (%8) Mart, 10 hasta (%11.4) Nisan, 5 hasta (%5.7) Mayıs, 3 hasta (%3.4) Haziran, 4 hasta (%4.5) Temmuz, 2 hasta (%2.3) Ağustos, 4 hasta (%4.5) Eylül, 4 hasta (%4.5) Ekim, 3 hasta (%3.4) Kasım aylarında başvurdu. Aralık ayında hiç başvuru olmadı. Rotavirüs enfeksiyonu tüm yıl boyunca görülmekle birlikte Ocak ve Şubat aylarında pik yaptığı görüldü. Mevsimlere göre rotavirüs pozitifliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Rotavirüs dışı ishalleri 200 çocuğun dağılımına bakıldığında ise en fazla başvurunun Mart (%12.5) ve Nisan (%11.5) aylarında olduğu saptandı. Tüm olguların aylara göre dağılımı Tablo-7’de görülmektedir.

Tablo 7. Tüm olguların aylara göre dağılımı

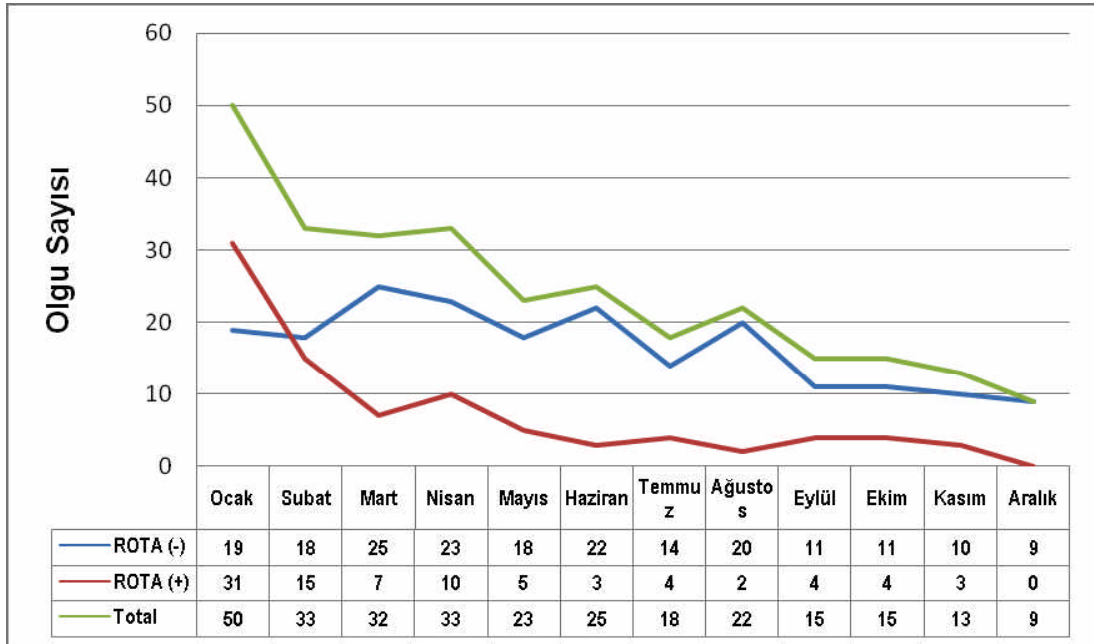
Başvuru Ayı	Rota (-)	Rota (+)	Tüm Olgular	Rota (+) / Tüm Olgular
Ocak	19	31	50	% 62
Subat	18	15	33	% 45
Mart	25	7	32	% 22
Nisan	23	10	33	% 30
Mayıs	18	5	23	% 22
Haziran	22	3	25	% 12
Temmuz	14	4	18	% 22
Ağustos	20	2	22	% 9
Eylül	11	4	15	% 27
Ekim	11	4	15	% 27
Kasım	10	3	13	% 23
Aralık	9	0	9	%0

Rotavirüsün tüm olgulara başvuru ayına göre dağılımı Grafik 3'de görülmektedir.



Grafik 3. Rotavirüsün, tüm olgulara başvuru ayına göre dağılımı.

Tüm olguların başvuru aylarına göre dağılımı Grafik 4'de görülmektedir.



Grafik 4. Tüm olguların aylara göre dağılımı.

Çalışmaya alınan hastalarda gaytada lökosit değerlerine bakıldı. Gayta mikroskopisi lökosit sayısı $5 <$ ve $5 \geq$ olmak üzere 2 grupta incelendi. 256 çocukta gayta mikroskopisi bakılırken, 32 hastada bakılmadı. Rotavirüs negatif 200 hastanın 10'unda 5ve üzeri lökosit görülürken, 14 hastaya bakılmadı. Gayta mikroskopisi bakılan rotavirüs negatif 186 hastanın 176'sında 5 ve altı lökosit görüldü. Rotavirüs pozitif 88 hastadan bakılabilen 70 hastanın 69'unda 5'in altı lökosit görüldü. Her iki grupta da gayta direkt mikroskopisinde 5'in altı lökosit daha fazla görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Rotavirüs varlığına göre gayta mikroskopisi değerlendirilmesi Tablo- 8'de verilmektedir.

Tablo 8. Rotavirüs varlığına göre gayta mikroskopisi değerlendirilmesi.

Rotavirüs	Gayta Mikroskopi			Toplam
	5 ve üzeri lökosit	5'in altı lökosit	Bakılmayan	
Negatif	10	176	14	200
Pozitif	1	69	18	88
Toplam	11	245	32	288

$P < 0.05$

CRP'nin rotavirüs ishali üzerine etkisi araştırıldı. Rotavirüs pozitif 88 çocuğun 19'unda (%21.5) CRP pozitif, 69'unda (%78.4) CRP negatif saptandı. Rotavirüs pozitif hastaların CRP negatifliğinin daha fazla olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Rotavirüse göre CRP değerlendirilmesi Tablo-9'da verilmektedir.

Tablo 9. Rotavirüse göre CRP değerlendirilmesi

CRP		Rotavirüs		Toplam
		Negatif	Pozitif	
CRP	Pozitif	78	19	97
	Negatif	81	69	150
Toplam		159	88	247

$P < 0.05$

Hastaların rotavirüse göre hemoglobin, hemotokrit ve lökosit düzeylerinin dağılımına bakıldı. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Tüm olguların laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Ortalama ± SD	Ortanca (dağılım)
Hemoglobin (Hb.)	12.3 ± 1.2	12.3 (9.5 – 15.8)
Hemotokrit (Hct.)	36.4 ± 3.2	36.3 (29 – 46.5)
Lökosit (WBC)	10818 ± 4697	9860 (3100 – 27800)

Hastaların rotavirüs varlığına göre laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo11’de görülmektedir.

Tablo 11. Rotavirüs varlığına göre laboratuvar değerlerinin dağılımı

		Rotavirüs negatif	Rotavirüs pozitif
Hb.	Ort. ± SD	12.3 ± 1.19	12.1 ± 1.2
	p	0.668	
Hct.	Ort. ± SD	36.4 ± 3.31	36.2 ± 3.2
	p	0.145	
WBC	Ort. ± SD	11147 ± 4846	9941 ± 4189
	p	0.448	

Rotavirüs görülen çocuklarda hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Rotavirüs görülen çocuklarda hemotokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Rotavirüs görülen çocuklarda lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen 288 hastadan sadece 6’sında adenovirüs pozitif bulunduğu için, laboratuvar değerleri ile arasında istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

11. TARTIŞMA

İlk defa 1972 yılında, sulu dışkı örneğinde virüsün gösterilmesinden bugüne, birçok virüsün direkt veya indirekt yollarla ishale neden olduğu tanımlanmıştır (154). Günümüzde, akut gastroenterit etkenleri arasında virüsler ilk sırada yer almaktadır. Rotavirüs, akut viral gastroenteritlerin en sık etkeni olmaya devam etmektedir (11,133,134,135).

Etiyolojiye yönelik yapılan araştırmalar, tedavi ve prognoz açısından önem taşımakta olup viral etkenlerin saptanması ile gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmektedir.

Yurtdışı yapılan çalışmalarda çocuklarda gastroenterit etkeni olarak rotavirüs sıklığının %16.5-53 arasında olduğu bildirilmiştir (64). Tayvan'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada 6 ay-14 yaş arası çocuklarda bu oran %25.9 olarak saptanmış. Güney Kore'de yapılan başka bir araştırmada ise tüm yaş gruplarından 10028 gayta örneklerine bakılmış, rotavirüs sıklığı %29 olarak bildirilmiş. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %20-56.9 oranları arasında rotavirüs sıklığı değişmektedir (59,65,162). 2008-2009 yılları arasında İstanbul'da 1358 olgunun gayta örnekleri incelenmiş ve rotavirüs oranı %23.7 olarak saptanmış (163). Denizli ilinde 2000 yılında yapılan bir çalışmada 1.5-9 yaş arası çocuklarda rotavirüs sıklığı %40.5 olarak bildirilmiş (164). Aynı ilde 2008-2009 yılları arasında 0-5 yaş arası çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise sıklık %26.5 bulunmuş (165). Mardin 2008-2009 yılları arasındaki çalışmada rotavirüs sıklığı %16.7 saptanmış (166). Yıldırım ve ark. 1989-1990 yılları arasında yaptığı araştırmada rotavirüs sıklığı %29 (167), Karadağ ve ark. 1999-2002' deki çalışmasında %36.8 (168), Kurugöl ve ark. (169) %39.8, Gül ve ark. (59) %25.7, Ceyhan ve ark. (170) %53 saptamışlardır. Bizim çalışmamızda rotavirüs insidansı %30.6 olarak saptandı ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Viral gastroenteritlerin ikinci sıklıkta görülen nedeni adenovirüslerdir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda enterik adenovirüsün viral gastroenterit vakalarının %2-22.2'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (1,2,59,61,66). Güney Kore'deki çalışmada adenovirüs sıklığı %0.007 bulunmuş. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise enterik adenovirüs sıklığı %5-15 bulunmuştur (61,64,65). İstanbul'da 2007-2008 yılları arasında yapılan çalışmada %8.9 sıklıkta adenovirüs pozitifliği saptanmış (171). Daha önce bahsettiğimiz Denizli'de yapılan çalışmada %4.3, Mardin'de %1 ve İstanbul'daki çalışmada ise %1.5 oranında adenovirüs sıklığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise adenovirüs sıklığı %2.1 olup Türkiye ortalamasının altında bulundu. Adenovirüslü çocukların yaş dağılımına bakıldığında 36 ay altı olgu

görülmüdü. Adenovirüslü 6 hastanın 2'si 37-144 ay yaş grubu arasında idi. Kyung- Hee ve ark. (172) adenovirüs olgularında yaş dağılımı açısından bir farklılık saptamamıştır. Adenovirüsün cinsiyet dağılımına bakıldığında çocukların 2'si (%33.3) kız ve 4'ü (%66.6) erkek idi. Cruz ve ark.'ın çalışmasında (173) enterik adenovirüs sıklığı erkeklerde daha fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda adenovirüslü çocuklarda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Literatürde; rotavirüs, viral ishallerin en sık nedeni olarak görülmektedir. Bates ve ark.'nın (174) 5 yıl süren, rotavirüs, adenovirüs ve astrovirüs ishal sıklığını araştırdığı çalışmada, virüs saptanan 1426 gaytanın %78.3'ünde rotavirüs, %17.8'inde enterik adenovirüs pozitif saptanmıştır. Sadece Guetemala' dan yapılan bir çalışmada, çocuklarda akut ishal nedeni olarak enterik adenovirüsler (serotip 40-41) rotavirüse göre 3 kat daha fazla oranda görülmüş ve bu durum iklim farklılığına bağlanmıştır.

Tüm vakalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında %41.3'ünün kız, %58.7'sinin erkek olduğu kaydedildi (Tablo 2). Rotavirüs pozitif olguların %44.3'ü kız, %55.6'sı erkek hasta idi. Yapılan çalışmalar, viral gastroenterit sıklığında cinsiyet açısından bir fark olmadığını göstermektedir. Ülkemizde de cinsiyet farkı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1,175). Çalışmamızda rotavirüs enfeksiyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Tüm çocukların yaş dağılımı incelendiğinde, %15.3'ü 0-12 ay, %23.6'sı 13-24 ay, %15.3'ü 25-36 ay, %18.8'i 37-72 ay, %21.5'i 73-144 ay ve %5.6'sı 145 ay ve üzeri idi. Ortalama yaş ise 4.1 ± 3.6 ay olarak saptandı (Tablo 2). Rotavirüs pozitif 88 olguda ise %31.8'i 0-12 ay, %39.7'si 13-24 ay, %36.3'ü 25-36 ay, %31.4'ü 37-72 ay, %19.3'ü 73-144 ay ve %12.5'i 145 ay ve üzeri idi (Tablo 4). Rotavirüs insidansı iki yaş altı çocuklarda daha yüksektir (8). Farklı çalışmalarda 4 ay- 5 yaş arası çocuklarda rotavirüs görülme oranının, ilk 3 aylık bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Anne sütü ile beslenmenin rotavirüs ishali sıklığını azalttığı görülmüştür (176). İlk 3 aylık dönem çocukların anne sütü ile beslendikleri dönem olması nedeniyle, rotavirüs ishalinin bu aylarda az görülmesinde anne sütünün rolü olduğu düşünülmektedir (177). Velazquez ve ark. yaptıkları çalışmada rotavirüs ishalinin en sık 6-14 aylık çocuklarda görüldüğü ve 2 yaşından sonra giderek azaldığı gösterilmiştir (178). Karadağ ve ark. çalışmasında rotavirüs enfeksiyonu 2 yaşından küçük çocuklarda %43.7 ve 2 yaşından büyük çocuklarda %25 oranında anlamlı yüksek bulunmuştur. Kurugöl ve ark. (169) yaptıkları çalışmada ise %80.6, Gül ve ark. (59) %71, Ceyhan ve ark. (170) %83.8 oranında 2 yaş altı olgu bildirmişlerdir. İki yaşından sonra enfeksiyon sıklığının az olması doğal geçirilmiş enfeksiyonların bir sonraki atak sıklığını ve şiddetini azaltmasına bağlıdır. Çalışmamızda rotavirüs pozitif çocukların yaş ortalaması 3.1 ± 2.9 iken rotavirus

negatif çocukların yaş ortalaması 4.5 ± 3.9 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Rotavirüslü çocukların %71.5'i (41/88) 2 yaşından, %31.8'i (14/88) 1 yaşından küçüktü ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki mevsimsel dağılım değerlendirildiğinde, %35.2'si Ocak, %17'sinin Şubat, %8'inin Mart, %11.4'ünün Nisan, %5.7'sinin Mayıs, %3.4'ünün Haziran, %4.5'inin Temmuz, %2.3'ünün Ağustos, %4.5'inin Eylül, %4.5'inin Ekim, %3.4'ünün Kasım ayında görüldüğü kaydedildi (tablo 7). En sık Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında görüldü. Holman ve ark. yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer olarak kış aylarında arttığı saptanmıştır (179). Tekin ve ark.'nın çalışmasında rotavirüs ishallerinin en sık sonbahar ve kış mevsiminde görüldüğü ve mevsimler arasındaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiş (166). İnci ve ark.yaptıkları araştırmada ise %37.5 oranı ile en sık kış mevsiminde görüldüğü saptanmış (180). Biçer ve ark.'nın İstanbul'da yaptıkları başka bir çalışmada 1 yıl boyunca çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs ishallerinin kış ve ilkbaharda yoğunlaştığı ve en çok Ocak, Şubat, Nisan aylarında görülmüştür. Sivas'ta yapılan araştırmada ise rotavirüs ishallerinin en sık Aralık-Şubat ayları arasında görüldüğü bildirilmiştir (181). 2004-2005 yıllarında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada ishallerin en sık Ekim-Mayıs arasında olduğu, Ocak-Mart arasında pik yaptığı görülmüş (182). Beş yaş altı 152 çocukta yapılan çalışmada, rotavirüs prevalansının Eylül-Kasım ayları arasında %39 oranı ile en yüksek olduğu bildirilmiştir (177). Türkiye'de soğuk aylarda rotavirüs enfeksiyonu görülme oranı daha fazladır. Carneiro ve ark.'nın Brezilya'da ağır rotavirüs nedeni ile hastaneye yatırılan 0-19 yaş grubu çocuklardaki klinik ve epidemiyolojik bulguları inceledikleri 218 vakalık çalışmada rotavirüs pozitif bulunan vakalarda en sık haziran ve temmuz aylarında görüldüğünü saptamışlar (93). Birçok çalışmanın tersine bu çalışmada rotavirüs yaz aylarında sık görülme sebebi, Brezilya'daki tropik iklimin özelliği gereği diğer ülkelerde kış aylarında görülen ve rotavirüsün daha sık saptandığı yağışlı mevsimin bu ülkede yaz aylarında görülmesine bağlanmıştır.

Çalışmaya alınan 288 çocuktan 256'sında gayta mikroskopisi bakıldı, 32 çocukta bakılamadı. Bunların 11'inde (%3.8) 5 ve üzeri lökosit, 245'inde (%85.1) 5'in altı lökosit saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Seksensekiz rotavirüs pozitif hastanın bakılabilen 70 hastadan 69'unda 5'in altı lökosit görüldü. Her iki grupta da gayta direkt mikroskopisinde 5'in altı lökosit daha fazla görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). İkibiniki-2008 yılları arasında İstanbul'da yapılan bir çalışmada gaytada lökosit %9 oranında bulunmuş (171). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada ise %3-4 arasında saptanmıştır (183). İshalleri vakalarda gayta direkt mikroskopisinde lökosit varlığı genellikle inflamatuvar bakteriyel ishalleri işaret eder (184). Ayrıca viral ishal olgularında da görülebilir.

Literatürde rotavirüs ishallerinde gayta mikroskopisinde %30'a varan lökosit varlığı bildirilmiş (185). Bu verilere göre viral-bakteriyel ayrımını yapmak mümkün değildir. Tedaviye yaklaşımda gaytada lökosit varlığının bakteriyel-viral ajan ayrımında altın standart olmadığı fakat bazı viral olgularda görülebileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamıza alınan hastalarda 247'sinde CRP bakıldı. CRP pozitifliği >1 mg/dL olarak kabul edildi. Çocukların 97'sinde (%33.7) CRP pozitif, 150'sinde (% 52.1) ise negatif bulundu. Rotavirüs negatif olan 159 hastanın 81'inde (%50) CRP negatif, rotavirüs pozitif 88 hastanın 69'unda (%78) CRP negatif bulundu. Bu sonuçlara göre rotavirüs pozitif hastaların CRP negatifliğine eğilimi olduğu düşünüldü. İstatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). 2001-2002 yılları arasında Korczowski ve Szybist'in 700 hastada yaptıkları çalışmada rotavirüs ishelli olgularda CRP bakılmış, anlamlı farklılık bulunmamış (186). Tayvan'da yapılan çalışmada ise rotavirüs ishelli olgularda CRP düzeylerinde hafif yükselme saptanmış. İstatiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$). CRP bakteriyel enfeksiyon, inflamasyon, doku nekrozu ve travmaya yanıtta karaciğer tarafından IL-6 ve diğer sitokinlerin uyarısı ile akut faz göstergesi olarak üretilir. Viral enfeksiyonlarda da düşük konsantrasyonlarda yükselir (156).

Araştırmamızda tüm hastaların lökosit, hemoglobin ve hemotokrit değerlerine bakıldı. Tüm olgulara bakıldığında Hb ortalaması 12.3 ± 1.2 , Hct ortalaması 36.4 ± 3.2 , lökosit ortalama değeri 10818 ± 4697 saptandı. Rotavirüs enfeksiyonlu çocuklara bakıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (tablo 11). W. T. Lan ve ark. Tayvan'da 2001 yılında yaptıkları çalışmada rotavirüs ishelli çocuklar ve rotavirüs olmayan grup arasında lökosit değerleri açısından anlamlı fark bulunmamış (187). Bursa' da 2007 yılında yapılan 3 aylık çok merkezli çalışmada da rotavirüs ishelli grup ile rotavirüs dışı ishelli grup arasında fark saptanmamış. İnfeksiyöz nedenli ishali ve nütropenisi olan çocuklarla ilgili yayınlanmış literatür sınırlıdır (188,189). Greenberg ve ark.'nın hastaneye yatan rotavirüs ishelli çocuklarda %10 civarında orta derecede nütropeni (MNS > 500) saptamışlar (188). Bizim çalışmamızda nütropeni açısından değerlendirme yapılmamıştır.

12. SONUÇ

Çocukluk çağında akut gastroenteritler, solunum yolu enfeksiyonlarında sonra ikinci sırada yer almaktadır (190). Gerek bizim gerekse literatürdeki diğer çalışmaların ışığında rotavirüsün 0-24 ay yaş grubunda en sık akut ishal nedeni olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle çocukluk yaş grubunda ve sonbahar-kış aylarında olan başvurularda rotavirüs enfeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizde ishal etiyojisine yönelik yapılan çalışmalar yeterli değildir. Çoğu kez sadece destek tedavisinin yeterli olduğu akut viral ishallerde gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu tedavi masrafları büyük boyutlara ulaşmıştır. Gayta örneklerinde rotavirüs antijeninin araştırılması etkenin varlığını ortaya koyacak ve böylece erken müdahale ile hem dehidratasyon ve malnütrisyon gelişimi hem de gereksiz antibiyotik kullanılması önlenmiş olacaktır.

13. KAYNAKLAR

1. Yousefi Rad A, Gözalan A. Detection of Rotavirus and Enteric Adenovirus Antigens in Outpatients with Gastroenteritis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30: 174-9.
2. Baskın E, Türkay S, Gökalp AS. Adenovirus gastroenteritleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 121-5.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-306.
4. Parashar UD, Hummelman EG, Breese JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus diseases in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565-572.
5. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges. *Lancet.* 2006;368:323-332.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2006;55(RR-12):1-16.
7. Velazquez FR, Matson DO, Cavla JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *New Eng J Med* 1996;335:1022-1028.
8. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 5th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:2110-2133.
9. Farkas T, Jiang XI: Rotaviruses, Caliciviruses, Astroviruses, Enteric adenoviruses and Other Diarrheic Viruses. In *Manual of Clinical Microbiology.* 9th edition. Edited by: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Washington DC: ASM Press; 2007:1453-69.
10. Girard MP, Steele D, Chaignat CL, Kieny MP: A review of vaccine research and development: human enteric infections. *Vaccine* 2006, 24(15): 2732-50.
11. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(33): 539-48.
12. Chen SM, Ni YH, Chen HL, Chang MH. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2006;105(12):964-970.

13. Beyazova U. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 1996:602-605.
14. Cruz JR, Cáceres P, Cano F et al. Adenovirus types 40 and 41 and rotaviruses associated with diarrhea in children from Guatemala. *Journal of Clinical Microbiology* 1990;28(8):1780-1784.
15. Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, ve ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Tip 40/41 Sıklığının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15(1):43-46.
16. Uhnöo I, Svensson L, Wadell G. Enteric adenoviruses. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 1990;4(3):627-642.
17. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khélifi H, Rougemont A et al. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. *Journal of Clinical Microbiology* 2008;46(4):1349-1355.
18. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection* 2003;9(4):247-262.
19. Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, Glass RI, et al. Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis* 2006; 193: 413-21
20. Gallimore CI, Green J, Lewis D, Richards AF, Lopman BA, Hale AD, Eglin R, et al. Diversity of noroviruses cocirculating in the North of England from 1998 to 2001. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1396-401.
21. Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, Hoshino FB, Shinohara M, Uchida K, Natori K, et al. Genogroup- specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses. *J Virol Methods* 2002;100:107-14.
22. Froggatt PC, Vipond IB, Ashley CR, Lambden PR, Clarke IN, Caul EO. Surveillance of norovirus infection in a study of sporadic childhood gastroenteritis in South West England and South Wales during one winter season (1999-2000). *J Med Virol* 2004;72:307-11
23. Phan TG, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, et al. Changing distribution of norovirus genotypes and genetic analysis of recombinant GIIB among infants and children with diarrhea in Japan. *J Med Virol* 2006;78:971-8.)

24. Wuethrich B, ed. Rotavirus and rotavirus vaccines. In: Proceedings of the Seventh International Rotavirus Symposium (Mexico City). Washington DC: The Albert B. Sabin vaccine Institute, 2005.
25. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:s12-21.
26. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:962-5.
27. Clark B, Mckendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:461-9.
28. Clark H, Offit P. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Pediatr Ann* 2004;33:536-43.
29. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207-22.
30. Raebel MA, Ou BS. Rotavirus disease and its prevention in infants and children. *Pharmacotherapy* 1999;19:1279-95.
31. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006;24:2718-31.
32. Tsai H, Kuo P, Liu C, Wang J. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001;39:111-8.
33. Shirali GS, Chinnock RE, Johnston JK, Rosenthal GI, Bowles GL, Towbin JA. Association of viral genome graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001;344:1498-503.
34. Lujan-Zilbermann J, Benaim E, Tong X, Srivastava DK, Patrick CC, DeVincenzo JP. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infect Dis* 2001;33:962-8.
35. Claude R. Silverman A, Alagille D. Diarrheal disorders In: Claude R. Silverman A, Alagille D (eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th ed). St. Louis :Mosby, 1995:216-287.

36. Blacklow NR. Viral gastroenteritis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases* (2nd ed) Philadelphia: 1998: 756-767.
37. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974;1:149-151.
38. Bishop RF, Davidson GP, Holmes H: Virus particules in epithelial cells of duodonal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1281-1283.
39. Beyazova U, Şahin F. Viral Gastroenteritler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002 (Cilt 1):771-774.
40. Ustaçelebi Ş, Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji In: Abacıoğlu H, Badur S,(eds). *Gastroenterit Virusları*.1.baskı. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2004:245-257.
41. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination.*Pediatr Infect Dis J*, 2006;25:30-41.
42. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenbeger PC, Washington C, J Winn. *Diagnostic Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company 1992:965-1016.
43. Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology* 2004;78(19):10213-10220.
44. American Academy of Pediatrics. Summaries of Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases* (27th): Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 201-735.
45. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infections. *Arch Virol Suppl* 1996; 12:119-128.
46. Glass RI. New hope for defeating rotavirus *Scien Am* 2006; 20: 47-55.
47. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrabio JO. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infant and young children. *J Pediatrics* 1997; 90: 188-193.
48. L. Hung, S. Wong, L. Chan et al. Epidemiology and strain characterization of rotavirus diarrhea in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases* 2006;10:470-474.
49. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Livingstone: Elsevier Inc. 2004;1902-1913.

50. Mansell EA, Patton JT. Rotavirus RNA replication: VP2, but not VP6, is necessary for viral replicase activity. *J. Virol* 1990; 64: 4988-4996.
51. Santas N, Hoshino Y. Global Distribution of Rotavirus Serotypes/Genotypes and Its Implication for the Development and Implementation of an Effective Rotavirus Vaccine. *Rev Med Viral* 2005; 15: 29-56.
52. Martella V, Ciarlet M, Banyai K et al. Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) genotype in Italian swine herds. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 577-580.
53. Martella V, Ciarlet M, Banyai K et al. Identification of a novel VP4 genotype carried by a serotype G5 porcine rotavirus strain. *Virology* 2006; 346: 301-311.
54. Rahman M, Matthijnsens J, Nahar S et al. Characterization of a novel P(25), G11 human group A rotavirus. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3208-3212.
55. Luz CRNE.da, Mascarenhas, JD'AP, Gabbay YB et al. Rotavirus serotypes and electropherotypes identified among hospitalised children in São Luís, Maranhão, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2005;47(5):287-293.
56. Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, et al. Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8(1):161-165.
57. Kapikian A, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DH, Howley PM (eds). *Fields Virology* (4th ed). Philadelphia PA: Lippincotts Williams and Wilkins, 2001: 1787-1833.
58. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005;22:476-87.
59. Gül M, Garipardıç M, Çıragıl P, ve ark. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tıp 40/41 araştırılması. *Ankem Derg* 2005;19:64-7.
60. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007;334:35-40.
61. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N, ve ark. Akut gastroenteritli çocuklarda Adenovirüs ve Rotavirüs. *J Pediatr Inf* 2007;!:98-101.
62. Biçer S, Şahin GT, Koncaç B, ve ark. Çocuk acil servisinde saptanan Rotavirüs gastroenteritli olguların sıklığı. *J Pediatr Inf* 2008;3:96-9.
63. Karşılıgil T, Kılıç İH, Balcı İ. 0-6 yaş çocuklarda Rotavirüs gastroenteritleri ve bunun laktoz intoleransı üzerine etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:137-42.

64. Palanduz A. Gastrointestinal Enfeksiyon etkenleri ve neden oldukları klinik tablolar. *J Pediatr Inf* 2009;3:116-8.
65. Biçer S, Bezen D, Sezer S, ve ark. Acil çocuk servisindeki akut gastroenterit olgularında Rotavirüs ve Adenovirüs enfeksiyonları. *Ankem Derg* 2006;20(4):206-9.
66. Altındiş M, Beştepe G, Çeri A ve ark. Akut ishal yakınmalı çocuklarda Rotavirüs ve enterik Adenovirüs sıklığı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2008;15(2):17-20.
67. Meqdam MM, Thwiny IR. Prevalence of group a rotavirüs, enteric adenovirus, norovirus and astrovirus infections among children with acute gastroenteritis in Al-Qassim, Saudi Arabia. *Pak J Med Sci* 2007;23:551-5.
68. Kurugöl Z. Rotavirüs Aşılıarı. *Turk Arch Ped* 2007;42 Suppl:36-42.
69. Ceyhan M. Viral gastroenteritler *Katkı Pediatri Derg* 2002;21:34-64.
70. The Pediatric Rotavirus European Committee. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:1-9.
71. Hardy DB. Epidemiology of Rotaviral Infection in Adults. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 461-469.
72. Cleary TG, Pickering LK. Acute gastroenteritis. In: Krugman S, Katz S, Grshon AA, Wilfert CM (eds). *Infectious Diseases of Children* (9th ed). St. Louis: Mosby, 1992: 105-126.
73. Eliot EJ. Viral diarrheas in childhood. *BMJ* 1992; 305 (7): 1111-1112.
74. Biswas R, Lyon DJ, Nelson EA et al. Etiology of acute diarrhea in hospitalized children in Hong Kong. *Trop Med Int Health* 1996; 1(5): 679-683.
75. Guerrant RG, Bobak DA. Nausea, vomiting and noninflammatory diarrhea. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases* (4th ed). New York: Churchill-Livingstone, 1995: 965-973.
76. Househam KC, Bowie DC, Mann MD et al. Factors influencing the duration of acute diarrheal disease in infancy. *J Ped Gastroent Nutr* 1990; 10: 37-44.
77. Ruuska T, Vesikari t. A prospective study of acute diarrhea in Finnish children from birth to 2 and a 1/2 years of age. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 500-507.
78. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:198 -208.
79. World Health Organization. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2004, 527000. Geneva, Switzerland, World Health Organization; 2006.

80. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2007:295-306.
81. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). *Pediatrici* (3. baskı) cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 559-561, 508-514.
82. Wilde J, Van R, Pickering L, Eiden J, Yolken R. Detection of rotaviruses in the day care environment by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 166:507-511.
83. Butz AM, Fosarelli P, Dicks, Cusack T, Yolken R. Prevalence of Rotavirus on High-Risk Fomites in Day-care Facilities. *Pediatrics* 1993; 92: 202-205.
84. Cook S, Glass R, Lebaron C, et al. Global seasonality of Rotavirus infections. *Bull World Health Org* 1990; 68: 171-7.
85. Prince D, Astry C, Vonerfecht S, et al. Aerosol transmission of experimental Rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis* 1986 .
86. Rahman M, Sultana R, Ahmed G et al. Prevalence of G2P[4] and G12P[6] Rotavirus, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13(1):18-24.
87. Inouye S, Yamashita K, Yamadera S et al. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidens. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 2):270-274.
88. Seo JK, Sim JG. Overview of rotavirus infections in Korea. *Pediatrics International* 2000;42:406-410.
89. Bulut Y, Şeri L, Agel E, Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği. *İnönü Üniv. Tıp Bült.*, 2003: 10(3): 143-145.
90. Boyce TG. Viral gastroenteritis. In: Beers MH, Berkow R (eds). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* (17th ed): Merck and co, 1999:289-290.
91. Dennehy PH. Acute Diarrheal Disease in Children: Epidemiology, Prevention and Treatment. *Infectious Diseases Clinics of North America* 2005; 19: 585-602.
92. Khaustov VI, Shekoian LA, Korolev MB. Virological and serological characteristics of outbreaks and cases of acute gastroenteritis. *Vopr Virusol* 1989; 34:221-225.

93. Carneiro NB, Diniz-Santos DR, Fagundes SQ et al: Clinical and epidemiological aspects of children hospitalized with severe rotavirus-associated gastroenteritis in Salvador, BA, Brazil. *Brazilian J Infect Dis* 2005; 9: 525-528.
94. Fruhwirth M, Karmaus W, Moll-Schuler I, Brosl S, Mutz I: A prospective evaluation of community acquired gastroenteritis in paediatric practices: impact and disease burden of rotavirus infection. *Arch Dis Child* 2001; 8: 393-397.
95. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalization associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:489-93.
96. LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM, Group TRS. Annual rotavirus epidemic patterns in North America: results of a 5-year respective survey of 88 centers in Canada, Mexico and the United States. *JAMA* 1990; 264:983-8.
97. Torok TJ, Kilgore PE, Clarke MJ, Holman RC, Bresee JS, Glass RI. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. National Respiratory and enteric virus surveillance system collaborating laboratories. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:941-6.
98. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotavirus in Europe. *Acta Pediatr Suppl* 1999;88: 31-41.
99. Kapikian AZ (2007) Rotaviruses. In Knipe DM, Howley PM et al. (eds) *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkin, 1917-74.
100. Burke B, Desselberger U. Rotavirus pathogenicity. *Virology* 1996; 218: 299- 305.
101. Lundgren O, A. Timar-Peregrin, K. Persson. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science*, 2000; 287:491-495.
102. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2009;6;58(RR-2):1-25.
103. Fischer TK, Ashley D, Kerin T et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;192:913-919.
104. Oktem MA. Rotavirüsler, Kalisivirüsler, Astrovirüsler, Enterik Adenovirüsler ve Diğer İshal Yapan Virüsler. İn: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M (eds). *Klinik Mikrobiyoloji*. 9.baskı. Ankara:Atlas Kitapçılık Ltd. Şti. 2009:1453-1500.

105. Staat MA, Azimi PH, Berke T et al. Clinical Presentations of Rotavirus Infection Among Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 221-227.
106. Thomas PD, Pollock RC, Gazzard BG. Enteric viral infections as a cause of diarrhoea in the acquired immunodeficiency syndrome. *HIV Med* 1999; 1: 19-24.
107. Thea DM, Glass R, Grohmann GS. Prevalence of enteric viruses among hospital patients with AIDS in Kinshasa, Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 263-266.
108. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1123-31.
109. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*, 1999; 103:E3.
110. İnci A, Kurtoğlu MG, Baysal B. Bir eğitim araştırma hastanesinde Rotavirüs Gastroenterit prevalansının araştırılması. *Turk J Infection* 2009;23:79-82.
111. Dalgıç et al. Systemic Rotavirus Infection. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:48-55
112. Baron EJ, Peterson LR. *Diagnostic Microbiology*, 9th ed. U.S.A. Mosby-Year Book, Inc. 1994:234-248.
113. Rabenau H, Knoll B, Allwinn R et al. Improvement of the Specificity of Enzyme Immunoassays for the Detection of Rotavirus and Adenovirus in Fecal
114. Kliegman R, Behrman MD, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatric's*. 18 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2007:1399-1405.
115. Gouvea V, Glass RI, Woods P. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol*, 1990; 28:276-82.
116. Özen Y. 0-3 Yaş Grubu Çocukların İshalle Seyreden Hastalıklarında Rotavirus İnsidansı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1993.
117. Dennehy PH, Gauntlett DR, Tente WE. Comparison of Nine Commercial Immunoassays for the Detection of Rotavirus in Fecal Specimens. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1630-1634.
118. Buser J, Risch L, Rutz T, Manang S, Munzinger J. Comparison of rota virus latex agglutination test with two rapid immunochromatographic test devices for detection of rotavirus in human feces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 295-296.

119. Altindis M, Yavru S, Simsek A, Ozkul A, Ceri A, Koc H. Rotavirus Infection in Children with Acute Diarrhea as Detected by Latex Agglutination, ELISA and Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Indian Pediatr* 2004; 41:590-4.
120. Eing BR, May G, Horst G et al. Evaluation of Two Enzyme Immunoassays for Detection of Human Rotaviruses in Fecal Specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39(12):4532-4534.
121. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2007:295-306.
122. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev*. 2007;28:183-191.
123. Öngen B. Türkiye'de ishal etkenleri. *ANKEM Derg* 2006; 20: 122-134.
124. Magalhães GF, Nogueira PA, Grava AF et al. Rotavirus and adenovirus in Rondônia. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2007;102(5):555-557.
125. Logan C, O'Leary JJ, O'Sullivan N. Real-Time Reverse Transcription-PCR for Detection of Rotavirus and Adenovirus as Causative Agents of Acute Viral Gastroenteritis in Children. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(9):3189-3195.
126. Estes MK, Kapikian AZ. *Virology*. Hong Kong, 2007; 1917-1957.
127. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 1): S30-6.
128. Blacklow NR. Viral Gastroenteritis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. (eds). *Infectious Diseases*. 6th ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:677-681.
129. Johansen K, Bennet R, Bondesson K et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Supplement* 1999;426:20-23.
130. Senecal M, Brisson M, Lebel MH, et al. Measuring the impact of rotavirus acute gastroenteritis episodes (MIRAGE): A prospective community-based study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(6): 397-404.
131. Marie-Cardine A, Gourelain K, Mouterde O et al. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clinical Infectious Disease* 2002;34(9):1170-1178.

132. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; 97:424-35.
133. Etiler N, Velipaşaoğlu S, Aktekin M. Risk factors of overall and persistent diarrhoeae in infancy in Antalya, Turkey: a cohort study. *Public Health*. 2004; 118(1): 62-9.
134. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(suppl.2):s81-122.
135. Ramsay M, Brown D. Epidemiology of group A rotaviruses. In :Gray J, Desselberger U, eds. *Rotaviruses: Methods and protocols*. Totowa, NJ: Humana Press Inc. 2000;217-36.
136. Pickering LK. Approach to diagnosis and management of gastrointestinal tract infections. In: Long S, Pickering LK, Probor CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (1th ed). New York: Churchill Livingstone, 1997; 410-418.
137. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus Formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants : systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 ; 88:F11-14.
138. Prasad BV, Rothnagel R, Zeng CQ. Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in rotavirus. *Nature*,1996; 382:471-473.
139. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay İ, Ciliv G, Vesikari T. Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29:145-9.
140. Cataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 133(4):673-8.
141. Karadag A, Açıkgöz ZC, Avcı Z et al: Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269 - 275.
142. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology* 2009 May; 136: 1939-51.
143. Rotaviruses and rotavirus vaccines. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomara M, Gray J. *Br Med Bull* 2009; 90: 37-51.

144. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr* 1990;116:960-64.
145. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158:570-87.
146. Clark HF, Offit PA, Ellis RW, et al. WC3 reassortant vaccines in children. *Arch Virol* 1996; (Suppl 12):S73-80.
147. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:937-43.
148. Bass DM. Rotavirus and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia: Saunders, 2004: 912-1159.
149. Brown M. Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. *J Clin Microbiol* 1990; 23:1525-1529.
150. Shimizu H, Phan TG, Nishimura S et al. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infection Genetics and Evolution* 2007;7(2):279-284.
151. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999;37:3055-8.
152. Waters V, Ford-Jones EL, Petric M, Fearon M, Corey P, Moineddin R. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. The pediatric rotavirus epidemiology study for immunization study group, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:843-8.
153. Çullu F. Çocukluk çağında akut ishaller ve antibiyotik tedavisi. *Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi No:33*. 2002; 12: 59-76.
154. Rodriguez-Baez N, O'Brien R, Qui SQ, Bass DM. Astrovirus, adenovirus, and rotavirus in hospitalized children: prevalence and association with gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(1): 64-8.

155. Nijsten MWN, de Groot ER, Ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aerden LA: Serum levels of interleukin-6 and acute phase response. *Lancet* 2: 921, 1987.
156. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-47.
157. Borgnolo G, Barbone F, Guidobaldi F, Olivo G. C-reactive protein in viral and bacterial gastroenteritis in childhood. *Acta Paediatr* 1996;85: 670-4.
158. Gomella TL. *Neonatology*. 2000: 408-413.
159. Ainbender E, Cabatu F, Kuzman DN: Serum C- reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 101: 3438-3442, 1982.
160. Ovalı F. Bakteriyel infeksiyonlar. In: Dağoğlu T, ed. *Neonatoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 2000: 679-707.
161. Clyne, Brian; Jonathan S. Olshaker. 'The C-reactive protein' *Journal of Emergency Medicine* 17 (6): 1019-1025, 1999.
162. Çiçek C, Karataş T, Bilgiç A, Koturoğlu G, Kurugöl Z. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus prevalansı. *Çocuk Dergisi* 2006;6: 269-72.
163. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus saptanması. *Klinik Dergisi* 2010;23(1): 15-7.
164. Polat A, Köseli O, Şengül M. Çocukluk çağı akut gastroenteritlerinde Rotavirusun rolü. *PAÜ. Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;6: 62-5.
165. Balcı Y, Polat Y, Çövüt İ, Canural R, Görüşen İ, Sarı F. Denizli' de 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığı. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27: 15-17.
166. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenvirüs sıklığı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi Cilt/Vol 1, No 1*, 41-45.
167. Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y, Serdaroğlu A. Süt çocuklarının rotavirus ve diğer etyolojik ajanlara bağlı gastroenteritlerde klinik ve epidemiyolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1992; 1:1-6.
168. Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269-75.

169. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Özkinay F, Ozkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003; 4: 290-4.
170. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugol Z, Yildirim I, Celik U, Keser M, Koturoglu G, Tezer H, Bulbul EK, Karabocuoglu M, Halicioglu O, Anis S, Pawinski R. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200: 234-8.
171. Akan H, Güldal İ, Gürol Y, Sarıkaya S, Gündüz T, Yılmaz G, Hayran O, Vitrinel A. Rotavirus and adenovirus frequency among patients with acute gastroenteritis and their relationship to clinical parameters: a retrospective study in Turkey. *Asia Pasific Family Medicine* 2009;8:8.
172. Kim Kyung-Hee, Yang Ja_-Myung, Joo Se-Ick. Importance of rotavirus and adenovirus types 40-41 in acute gastroenteritis in Korean children. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2279-84.
173. Cruz JR, Caceres P, Cano F. Adenovirus types 40 and 41 and rotavirus associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1780-4.
174. Bates PR, Bailey AS, Wood DJ, Morris DJ, Couriel JM. Comparative epidemiology of rotavirus, subgenus F (types 40 and 41) adenovirus, and astrovirus gastroenteritis in children. *J Med Virol*.1993.
175. Şimşek Y, Bostancı İ, Bozdayı G, ve ark. 0-5 yaş çocuklarda akut gastroenteritte Rotavirus sıklığı ve serotip özellikleri. *Türkiye Klin J Pediatr* 2007;16:165-70.
176. Begue RE, Gastanaduy AS. Acute gastroenteritis viruses. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. 1st ed Barcelona : Mosby Harcourt Publishers, 1999: 581-4.
177. Yaman A, Çetiner S, Alhan E ve ark. Ishalli çocuklarda Rotavirus prevalansının ELISA ve lateks aglütinasyon yöntemleriyle araştırılması. *Infek Derg* 1997; 11: 279-81.
178. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis*. 2000; 182:1602-1609.
179. Castello AA, Arvay ML, Glass RI, Gentsch J. Rotavirus strain surveillance in Latin America: a review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 168-72.
180. İnci A, Kurtoğlu M, Baysal B. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Rotavirüs gastroenteritis prevalansının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2009; 23(2): 79-82.

181. Sümer Z, Sümer H, Poyraz Ö. Sivas il merkezindeki çocuk ishallerinde Rotavirus pozitifliği. *Infek Derg* 1998; 12: 211-2.
182. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The Reveal Study. *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 195: S4-16.
183. Yang S, Lin L, Wu H. Clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis in children in a medical center. *Pediatr Neonatol* 2010;51(2):112-115.
184. Silletti RP, Lee G, Ailey E: role of stool screening tests in diagnosis of inflammatory bacterial enteritis and in selection of specimens likely to yield invasive enteric pathogens. *Journal of Clinical Microbiology* 1996, 34(5): 1161-1165.
185. Beyzova U, Şahin F: Viral gastroenteritler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Sistemlere göre enfeksiyonlar volume 3.*
186. Mangiarotti P, Moulin F, Palmer P, Ravilly S, Raymond J, Gendrel D. Interferon-alpha in viral and bacterial gastroenteritis: a comparison with C-reactive protein and interleukin-6. *Acta paediatr* 1999; 88: 592-4.
187. Lan W, Lee H, Yeung C, Jiang C, Kao H, Hung H, Chiu N. Concomitant rotavirus and salmonella infections in children with acute diarrhea. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(1): 8-12.
188. Greenberg DE, Williams JA, Buckingham SC. Hematologic findings in children with rotavirus-positive and negative diarrhea. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 453-6.
189. Maki M. A prospective clinical study of rotavirus diarrhea in young children. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 107-13.
190. Şıklar Z, Ünalacak M, Dallar Y, Tanyer G. 0-2 yaş arası ishallerde Rotavirus sıklığı ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2000; 9: 219-24.