



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**0-5 YAŞ ARASI AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA**

**ROTAVİRUS VE ADENOVİRUS SIKLIĞI**

ARİF KIZILIRMAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

DÜZCE 2016

## KABUL VE ONAY

**Mikrobiyoloji** Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan  
“**0-5 Yaş Arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı**”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

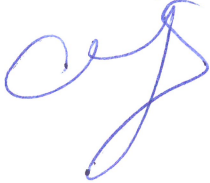
**Tarihi:** 09/01/2017

## TEZ SINAV JÜRİSİ

Yard.Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN  
Düzce Üniversitesi  
**Başkan**



Prof. Dr. C.Elif.ÖZTÜRK  
Düzce Üniversitesi  
**Üye**



Prof. Dr. M.Tevfik YAVUZ  
Balıkesir Üniversitesi  
**Üye**



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun **17/01/2017** tarih ve **2017/15** sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



## **BEYAN**

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

08.08.2016

Arif KIZILIRMAK



## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bu tezin hazırlanması süresince gösterdiği yardımlarından dolayı danışmanım Yrd. Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN hocama teşekkür ederim.

Yine yüksek lisans hocalarım Prof. Dr. İdris ŞAHİN, Prof. Dr. C.Elif ÖZTÖRK ve Prof. Dr. ŐÖKRÖ ÖKSÖZ'e teşekkür ederim.

Düzce Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışan biyolog ve laborant mesai arkadaşlarıma ve bölümümüzün asistan doktorlarına teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan canım eşime, bir tanecik oğluma ve kızıma teşekkür ederim.

Ayrıca benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan aileme teşekkür ederim.

Arif KIZILIRMAK

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
ABSTRAT	2
1.GİRİŞ	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. AKUT GASTROENTERİTLER	4
2.2.ROTAVİRUSLAR	5
2.2.1. Virusun Yapısı	5
2.2.2. Virusun Sınıflandırılması	5
2.2.3. Virusun Replikasyonu	6
2.2.4. Virusun Epidemiyolojisi	7
2.2.5. Virusun Patogenezi	8
2.2.6. Klinik Tablolar	8
2.2.7. Tanı	9
2.2.8. Tedavi ve Korunma	9
2.3.ADENOVİRUSLAR	12
2.3.1. Virusun Yapısı	12
2.3.2. Virusun Replikasyonu	13
2.3.3. Virusun Serotipleri	14
2.3.4. Virusun Epidemiyolojisi	14

2.3.5. Virusun Patogenezi	16
2.3.6. Klinik Tablolar	16
2.3.6.1. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	16
2.3.6.2. Göz Enfeksiyonu	17
2.3.6.3. Solunum Yolu Enfeksiyonu	17
2.3.6.4. Genitoüriner Sistem Enfeksiyonu	18
2.3.6.5. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu	18
2.3.6.6. Diğer Enfeksiyonlar	19
2.3.7. Tanı	19
2.3.8. Tedavi ve Korunma	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
3.1. Örneklerde Etken Aranması	22
3.2. Testin Çalışma Prensibi	22
3.3. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	23
3.4. Sonuçları Yorumlama	23
3.5. İstatistiksel Analiz	24
<b>4. BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>37</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>46</b>
EK-1 : ÖZGEÇMİŞ	46

## **ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ**

<b>Şekil 1. Rotavirusun şematik görünümü</b>	<b>6</b>
<b>Şekil 2. Rotaovirus replikasyonu</b>	<b>7</b>
<b>Şekil 3. Adenovirus şematik görünümü</b>	<b>13</b>
<b>Şekil 4. Adenovirus replikasyonu</b>	<b>14</b>
<b>Şekil 5. Testin işleyiş mekanizması</b>	<b>23</b>
<b>Şekil 6. Kaset-test pozitiflik tayini</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 1. Cinsiyete göre pozitiflik oranları</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 2. Hastaların yaş gruplarına göre adenovirus ve rotavirus sıklığı</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 3. Rotavirus ve adenovirus görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımı</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 4. Aylara göre rotavirus ve adenovirus pozitifliğinin dağılımı</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 5. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardaki rotavirus sıklığı</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 6. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalardaki yaş gruplarına göre rotavirus sıklığı (%)</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 7. Ülkemizde yapılan bazı çalışmaların saptadığı adenovirus sıklığı ve yaş aralıkları</b>	<b>34</b>

## **KISALTMALAR**

<b>AGE</b>	<b>: Akut gastroenterit enfeksiyonu</b>
<b>DNA</b>	<b>: Deoksiribonükleik asit</b>
<b>EHEC</b>	<b>: Enterohemorajik Escherichia coli</b>
<b>ELISA</b>	<b>:Enzyme Linked İmmunosorbent Assay</b>
<b>GİS</b>	<b>: Gastrointestinal sistem</b>
<b>n</b>	<b>: Olgu Sayısı</b>
<b>nm</b>	<b>: Nanometre</b>
<b>NSP</b>	<b>: Non-Structural Protein</b>
<b>P</b>	<b>: Anlamlılık Düzeyi</b>
<b>PAGE</b>	<b>: Poliakrilamid Jel Elektroforezi</b>
<b>RNA</b>	<b>: Ribonükleik asit</b>
<b>RT-PCR</b>	<b>:Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</b>
<b>THSK</b>	<b>:Türkiye Halk Sağlığı Kurumu</b>
<b>VP</b>	<b>:Viral Protein</b>
<b>VSP</b>	<b>:Virus Yapısal Proteini</b>



## ÖZET

### 0-5 YAŞ ARASI AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS VE ADENOVİRUS SIKLIĞI

Çoğunlukla kontamine gıda ve suların tüketilmesiyle vücuda alınan bakteri, virus veya parazitlerin neden olduğu akut gastroenteritler (AGE) özellikle çocuklar için tehlike oluşturabilmektedir. Bu çalışmada 0-5 yaş arası AGE'li çocuklarda adenovirus ve rotavirus sıklığının cinsiyete, yaşa ve mevsimlere göre dağılımının saptanması amaçlanmıştır. Bir yıl süreyle mikrobiyoloji laboratuvarına AGE'li çocuklardan gönderilen 1080 gaita örneği Rotavirus Adenovirus antijen kiti ile çalışılmıştır. Bu örneklerden 173 (% 16)'ünde rotavirus, 65 (% 6)'inde ise adenovirus pozitifliği saptanmıştır. Kız ve erkekler arasında pozitiflik oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Yaş gruplarından 7-12 ay, 13-24 ay, 37-48 ay, 49-60 ay dönemindeki hastalarda rotavirus sıklığının diğer yaş gruplarından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Adenovirus sıklığının ise tüm yaş gruplarında benzer olduğu saptanmıştır. Yine rotavirusun kış ve ilkbaharda daha sık görüldüğü, adenovirusun ise yaz mevsiminde diğer mevsimlerden daha az oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Sonuç olarak her iki virusun da cinsiyet farkı olmaksızın çocukları enfekte edebildiği görülmüştür. Adenovirus yaz aylarında daha az görülürken, rotavirusun özellikle ilkbahar ve kış aylarında daha yüksek oranlarda saptanabildiği ve AGE'li çocuklarda özellikle bu mevsimlerde akla gelmesi gerektiği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Adenovirus, Çocuk, Gastroenterit, Rotavirus, Yaş grupları.

## **ABSTRACT**

### **ROTAVIRUS and ADENOVIRUS FREQUENCY**

#### **among 0-5 YEARS OLD CHILDREN with ACUTE GASTROENTERITIS**

Acute gastroenteritis caused by bacteria viruses or parasites (AGA) mostly get into the body through contaminated food and water consumed that can be dangerous especially for children. In this study, we were determined to distribution frequency of adenovirus and rotavirus among 0-5 years old children with AGA according to gender, age and the seasons. 1080 stool samples that sent to microbiology laboratory from children with AGA were studied by Adenovirus Rotavirus antigen kit in one year. 173 of these samples (16 %) were found positivity for rotavirus while 65 samples (6 %) were found positivity for adenovirus. Positivity rates was found to be similar between boys and girls. Rotavirus incidence of age group of 7-12 months, 13-24 months, 37-48 months, 49-60 months were found to be higher than other age group. The frequency of adenovirus was found to be similar in all age groups. Rotavirus was more common in winter and spring. Adenovirus was seen less frequently in summer than other seasons. As a result, we observed both viruses can infect to children without gender difference. Adenovirus is seen less in summer while rotavirus can be detected especially in spring and winter. And thought to be especially in this seasons in children with AGA.

**Key words:** Adenovirus, Age groups, Child, Gastroenteritis, Rotavirus.

# 1.GİRİŞ

Akut gastroenteritlerde viral etken olarak sıklıkla karşımıza çıkan reoviridae ailesi üyesi rotavirus ikozahedral, zarfsız, araba tekerleğini andıran bir görünüme sahiptir. Çift sarmal yapıda ve 70 nm büyüklüğünde bir RNA virusudur. Adenovirus ise zarf içermeyen (çıplak), orta büyüklükte (80-100 nm), ikozahedral simetrik, çift iplikli lineer DNA içeren virustur. Özellikle çocukluk çağı AGE'lerinde sık olarak karşımıza çıkabilen viral etkenlerdir<sup>1</sup>. Ilıman iklim bölgelerinde en fazla kış aylarında ve 2 yaş altı çocuklarda görülen rotavirus ishalleri; gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla daha erken dönemde ortaya çıkmakta, klinik daha ağır seyretmekte ve ölüm oranları daha fazla görülmektedir. Adenovirus tip 40-41 ise hemen hemen dünyanın her bölgesinde gastroenterit etkeni olarak izole edilebilmektedir. Solunum yolu hastalıklarına sebep olan serotipler havadaki partiküllerle bulaşsa da akut enfeksiyon sonrası uzamış sekresyon salınımı gastrointestinal yolla olmakta ve fekal oral bulaş yoluyla küçük çocuklarda önemli sayıda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Kreşlerde, yaz kamplarında ve halka açık havuzlarda çocuklar arasında önemli sporadik salgınlar bildirilmektedir<sup>2</sup>. Bu nedenle de hızlı tanı konulması ve tedavinin de hemen başlanması gerekmektedir. Bakteriyel AGE'lerle ayırımın yapılması uygunsuz antibiyotik kullanımının da önüne geçecektir. Virusun hücre kültüründe izolasyonu, viral antijenin aranması ve viral nükleik asitin gösterilmesi kesin tanı yöntemleridir. Ayrıca enzim immunoassay ve lateks aglütinasyonu gibi çeşitli ticari antijenik tekniklerle de rutinde tespit edilebilmektedirler<sup>3</sup>. Bu etkenlerden korunmada aşılama çalışmaları yapılmaktadır. Adenovirus için özellikle askerlere bu aşının uygulanmasının salgınları önleyeceği bildirilse de rutin aşılama yapılmamaktadır. Rotavirus için ise insan rotavirus aşısı ve pentavalan insan-sığır melez rotavirus aşısı olmak üzere iki tip aşı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar her iki aşının da rotavirusun sebep olabileceği komplikasyonları önlemede oldukça başarılı olduğunu göstermektedir<sup>4</sup>.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT GASTROENTERİTLER

Akut gastroenterit ateş, kusma, akut diyare, pozitif gaita kültürü bulgularından iki veya daha fazlasının olması olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Dünya genelinde yılda yaklaşık 2-3 milyar kişinin AGE'ye yakalandığı tahmin edilmektedir. Beş yaş altındaki çocukların yılda ortalama 3.2 kez ishal oldukları bildirilmektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) infeksiyonları hijyen koşullarının ve sağlık sisteminin yetersiz olduğu, alt yapının ve besin sanitasyonunun iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir<sup>2</sup>. Önlenbilir ve tedavi edilebilir olan bu hastalıklardan en çok 2 yaşın altındaki çocuklar etkilenmektedir<sup>3</sup>.

Bakteriyel AGE'lere neden olan etkenler küçük çocuklarda en sık *Escherichiae coli* olmak üzere *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Enterohemorajik E.coli* (EHEC), *Vibrio* spp., *Listeria monocytogenes* şeklinde sıralanabilmektedir. Paraziter AGE'lerin en yaygın etkenleri *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis*'tir<sup>3</sup>. Viruslar ise AGE'lerin en sık nedeni olarak bilinmektedir. Çocuklarda en sık AGE'ye yol açan viruslar olarak rotavirus, human calici virusları (norovirus ve sapoviruslar), adenovirus 40/41 ve astrovirus sayılabilmektedir. Beş yaş altındaki çocuklarda hastaneye yatan viral AGE etkenleri arasında rotaviruslar (% 25-50), norovirus (% 5-30), adenovirus 40-41 (% 5-12), astrovirus (% 5-10) ve sapovirus (< % 5) saptanmakta olup toplum kaynaklı viral AGE etkenleri arasında ise yine rotavirus (% 5-40), norovirus (% 10-25), adenovirus 40-41 (% 5-10), astrovirus (% 5-10) ve sapovirus (% 5-10) yer almaktadır. Çocuklarda gastroenterit olarak diğer virusların etkisi düşük düzeydedir<sup>4</sup>. Özellikle su kaynaklı salgınlarda, suyun fekal kirlenmesinin bir sonucu olarak, birden fazla türde etken rol oynayabilmektedir<sup>3</sup>.

Viral AGE'ler epidemiyolojik olarak endemik veya epidemik (salgın) şeklinde hastalığa yol açabilmektedir. Rotavirus, astrovirus, enterik adenovirus ve sapovirus AGE'leri esas olarak endemik olup norovirus infeksiyonları endemik veya salgınlar şeklinde olabilmektedir. Ilıman iklimlerde rotavirus, astrovirus ve sapovirus gibi viral gastroenteritler genellikle kış aylarında mevsimsel artış gösterirken, norovirus sıklığı kış aylarında daha yüksek olup bütün yıl boyunca görülebilmektedir. Yine adenovirus tüm mevsimlerde görülebilmektedir<sup>4</sup>.

## 2.2.ROTAVİRUSLAR

### 2.2.1. Virusun Yapısı

Rotaviruslar, ilk olarak 1972 yılında, Avustralya’da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog ve arkadaşları tarafından non-bakteriyel ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında ‘tekerlek benzeri’ partiküller olarak elektron mikroskopisi yöntemi kullanılarak bulunmuştur<sup>5</sup>. Flewett ve arkadaşları 1974 yılında tekerlek benzeri görüntüsünden dolayı virüsü ‘rotavirus’ olarak adlandırmışlardır<sup>6</sup>.

Rotavirus, reoviridae ailesi üyesi olup, ikozahedral, zarfsız, araba tekerleğini andıran bir görünüme sahiptir. Çift sarmal yapıda,70 nm büyüklüğünde bir RNA virusudur. İki tabakalı protein kapsitleri ve iki iplikçili RNA’ ları bulunmaktadır<sup>7</sup>. Üç konsantrik protein bölgesi bulunmaktadır. Bunlar 11 segmentli kapsid, çift sarmal RNA ve RNA polimeraz, son olarak kapsül enzim kompleksidir. Her genom parçası 11 li genom segmenti ve ikili gen dizisinden oluşmaktadır. Bu segmentlerde 6 yapısal (VP1-VP4,VP6,VP7) ve 6 adet yapısal olmayan protein (NSP1-NSP6) kodlanmaktadır. En içteki protein 120 kopya içermekte olup VP2 yapısındadır. İkozahedral bir yapıdan oluşan virüs V1 polimeraz ve VP3 enzim VP2’ye beş porlu ikozahedral yapıda dikey olarak bitişik vaziyette bağlanmaktadır. Orta kısımda 780 kopya içeren VP6 genom proteini bulunmaktadır. Bu protein ince trimerik sütunlar seklindedir. Yüzeyde olmamasına rağmen rotavirus enfeksiyonlarında en belirgin antikorlar VP6’ya karşı oluşmaktadır<sup>8</sup>. VP4 virulansdan sorumlu en önemli protein komponentidir. VP4 ve VP7 virulansın sürdürülmesinde etkin rol oynamaktadır. VP7, virusun soyulma ve viral polimeraz aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Rotavirus RNA’sının 11.segmenti hariç her bir segmenti bir virus proteini kodlamakta iken 11. segment VSP 5 ve 6’yı kodlamaktadır<sup>9</sup>.

### 2.2.2. Virusun Sınıflandırılması

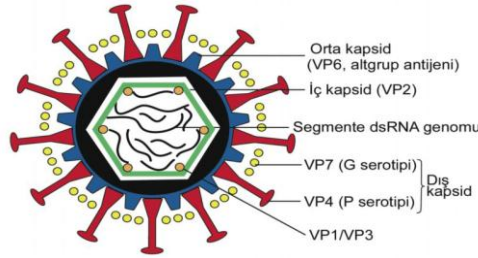
Aile: Reoviridae

Cins: Rotavirus

Tür: Rotavirus A-G (7 tür)

Türler genom organizasyonu, replikasyon ve VP6 protinlerinin antijenik farklılıklarına göre ayrılmaktadır. VP6 proteini virus proteinlerinin %50’sinden fazlasını oluşturmaktadır. Rotavirus A, B ve C insanda hastalık yapabilmekte olup rotavirusa bağlı gastroenteritlerin % 95’inden fazlasından Rotavirus A sorumlu tutulmaktadır. Rotavirus B ve C zaman zaman tüm dünyada hem erişkinler hemde çocuklarda salgınlara ya da sporadik olgulara yol açabilmektedir<sup>10</sup>. Rotaviruslar, VP7 proteinine

göre G (glikaprotein), VP4 proteinine göre de P (proteaza dayalı) serotiplere ayrılmışlardır. Rotavirus A'nın G serotipi ve 14 P serotipi bulunmaktadır. Bunun yanı sıra ilgili genlerin DNA dizilemesine göre de rotavirus G ve P genotipleri tanımlanmıştır. Buna göre 15 G genotipi ve 27 P genotipi bulunmuştur. G genotipleri ile serotipleri arasındaki bağlantı daha zayıftır. Bu nedenle P genotip ve serotip sayıları daha farklıdır. Bunun için rotavirus kökenleri P1A[8]G1 şeklinde gösterilir. P serotipi ve genotipi farklı olduğundan köşeli parantez ile belirtilmektedir. G genotipi ve serotipi örtüştüğü için rakamla gösterilmektedir<sup>9</sup>.

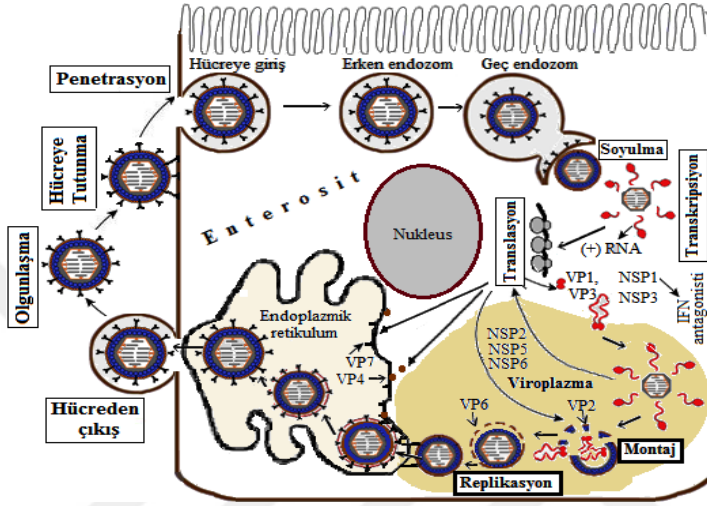


**Şekil 1.** Rotavirusun Şematik Görünümü<sup>11</sup>

### 2.2.3. Virusun Replikasyonu

Rotaviruslar hücreye büyük olasılıkla hücre yüzeyinde bulunan integrinlere viral hemaglutinin aracılığı ile tutunarak endositoz yolu ile girmektedir. Soyunma sitoplazmadaki lizozomlar içerisinde gerçekleşmekte iken sadece dış protein tabakası (VP7 ve VP4 çıkıntıları) uzaklaştırılmaktadır. Viral RNA'ların etrafında VP2 ve VP6 protein tabakaları kalmakta ve bunlara bağlı olarak bulunan RNA'ya bağımlı viral RNA transkriptaz aktive olmaktadır. Bu çift tabaka ile çevrili ve transkripsiyon açısından aktif haldeki kor stoplazmaya aktarılmaktadır. Viral RNA transkriptaz her bir segmentin negatif anlamlı sarmalını kullanarak mRNA larını sentezlemektedir. Protein kılıfı içinde kalması viral RNA'nın RNA interferansına karşı korunmasını sağlamaktadır. Rotavirus gen segmentlerinin her birinin her iki ucunda kısa terminal diziler bulunmaktadır. Bu diziler viral RNA polimerazın viral genomu tanımasını sağlamaktadır. mRNA'lar hem protein sentezi hem de replikasyon amacı ile oluşturulmaktadır<sup>9</sup>. Viral replikasyon viroplasm denen sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri içerisinde gerçekleşmektedir. Subviral partiküller burada toplanmakta ve RNA replikasyonu oluşmaktadır<sup>12</sup>. mRNA'lar erken ve geç olmak üzere iki aşamada oluşturulmaktadır. Erken dönemde sentezlenen mRNA'lar stoplazmaya geçerek protein sentezinde kullanılırken geç dönemde üretilenler kapaksız olup genom replikasyonunda kullanılmaktadır. Erken dönemde sentezlenen mRNA'lardan sentezlenen proteinler

sitoplazma içerisinde belli noktalarda toplanmaya başlamaktadır. Geç dönemde sentezlenen tam uzunluktaki mRNA'lerden pozitif anlamlı sarmallar sentezlenmektedir. Daha sonra bunların etrafı en içte yer alan iki protein tabakası ile çevrenmektedir. Yeni oluşan bu çift tabakalı partiküller endoplazmik retikuluma taşınıp etrafına 3. protein tabakası eklenmektedir. Son olarak ise virus hücre lizisi yolu ile serbest kalmaktadır<sup>9</sup>.



Şekil 2. Rotaovirus replikasyonu<sup>13</sup>

#### 2.2.4. Virusun Epidemiyolojisi

Rotavirus ishalleri ılıman iklim kuşağında en fazla iki yaş altındaki çocuklarda ve kış aylarında görülür. Gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere oranla daha erken dönemde (sırasıyla; 6-9 ay ve 9-15 ay) ortaya çıkar. Klinik daha ağır seyretmekte ve ölüm oranları daha yüksek seviyededir. Fakat geçirilmiş olan doğal enfeksiyon, bir sonraki atak sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Geçirilen iki doğal enfeksiyon, kişiyi orta ve ağır seyreden rotavirus isheline karşı tam bağışık hale getirebilmektedir. Ağır geçirilen ishallerin ve ishal sebebiyle hastaneye yatışların en sık sebebi olan rotavirus ishalleri aile ve ülke için yüksek oranda maddi yük getirmektedir<sup>14</sup>. Her yıl 18 milyondan fazla yeni doğan ve çocuk rotavirusla enfekte olmakta ve yılda dehidratasyona bağlı bir milyona yakın ölüm ortaya çıkmaktadır. Kuzey Amerika'da salgınlar sonbahar, kış ve baharda ortaya çıkmaktadır. Ciddi şekilde beslenmesi bozuk çocuklarda daha ciddi hastalık tablosu görülmektedir. Rotavirus diyaresi gelişmekte olan ülkelerde yeni doğanlarda çok bulaşıcı, ciddi, hayatı tehdit eden bir hastalık olup bütün yıl boyunca

görülebilmektedir. Çin’de Grup B rotavirusun kontamine su kaynaklı salgınından dolayı milyonlarca insanın hastalandığı görülmüştür<sup>15</sup>.

### **2.2.5. Virusun Patogenezi**

Rotavirus en fazla fekal oral yolla bulaşmaktadır. Yakın temas ve ortak kullanılan eşyalarla bulaşabilen rotavirus kalabalık yaşanan ortamlarda salgınlara neden olmaktadır. Ayrıca kontamine sular, yiyecekler ve az miktarda da damlacık yolu ile de bulaştığı gösterilen enfeksiyonun kuluçka dönemi 12 saat ile 4 gün arasında sürebilmektedir<sup>14</sup>. Rotavirus başlıca ince barsak villus epitelyumunun olgun eritrositlerini infekte etmektedir. Villus epitelyumu atrofiye olup mikrovilluslar azalmakta ve kısalmaktadır. Hasarlı hücreler, barsak lümenine dökülür ve fazla miktarda virus açığa çıkar ki bu dışkıda her gramında  $10^{10}$  partikül kadar yüksektir. Villus fonksiyonlarının normale dönmesi için üç ila sekiz hafta gerekebilmektedir. Diyarenin oluşma mekanizması ise tam olarak anlaşılamamıştır. Rotavirus enfeksiyonu enterik otonom sinir sistemini stimüle ederek intestinal su ve elektrolit sekresyonunu uyarmaktadır. Yaş gibi konak faktörleri de rotavirus patogenezinide etkileyebilir, çünkü semptomlar küçük çocuklarda daha belirgindir. Villus epitelyum hücreleri üzerindeki rotavirus bağlayan reseptörlerin miktarı yaşla azalmakta olup bu hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Fakat yaşla ilişkili belirtiler daha çok immünitinin kazanılmasıyla ilişkili bulunmaktadır<sup>16</sup>.

### **2.2.6. Klinik Tablolar**

Rotavirusun kuluçka dönemi 12 saat ila dört gün olarak bilinmektedir. İshal, kusma ve karın ağrısı ile kendini gösteren klinik tablo 4 ile 8 gün arasında sürmektedir. Rotavirus vakaların yarısında yüksek ateş görülmektedir. Asidoz, ağır dehidratasyon, elektrolit uygunsuzluğu en sık görülen belirtilerdir. Dışkılama yolu ile virus atılımı 10 gün, semptomların normale dönmesinden sonra 2-3 gün sürmektedir. Virusun bulaş durumu en az bir hafta sürebilmektedir. Rotavirus ellerde 4 saat boyunca, kuru yüzeylerde ise 6 ile 60 gün arasında canlı kalabilmektedir<sup>14</sup>. Enfeksiyon genellikle gastrointestinal sisteme lokalize olsa da, bazı klinik durumlarla rotavirüsün ilişkili olduğu uzun senelerdir bilinmektedir. Virüs bağırsak dışında en fazla solunum yollarını tutar. Vakaların % 30-50’sinde solunum yolu semptomları da görülmektedir. Literatürde görülen bağırsak harici klinik durumlar, akut myozit, hemofagositik lenfositik lenfositosis, hepatit, nekrotizan enterokolit, santral sinir sistemi (SSS) invazyonu ve biliyer atrezi komplikasyonlarıdır<sup>17</sup>.



### **2.2.7. Tanı**

Rotavirus enfeksiyonu olan hastalarda klinik bulgular diğer viral AGE tablolarına (örneğin Norwalk virus) benzemektedir. Çoğu hastaların dışkılarında bol miktarda virus bulunması nedeniyle viral antijenin direk tespiti tanıda tercih edilmektedir<sup>15</sup>. Rotavirus enfeksiyonları genellikle hastalık belirtilerine ve fizik muayene bulgularına göre tanımlanmaktadır. Kesin tanı konulması gereksiz ve potansiyel olarak zararlı antibiyotiklerin kullanılmasında önüne geçebilmektedir<sup>18</sup>.

Rotavirus tanısı için virusun hücre kültüründe izolasyonu, viral antijenin aranması ve viral nükleik asitin gösterilmesi gerekmektedir. Çeşitli ticari antijenik testler, RT-PCR, elektron mikroskopisi, enzim immunoassay, immun elektron mikroskobu, lateks aglütinasyonu, agar-jel immunodifüzyon, füoresan antikor testi, viral RNA yönünden poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ve hücre kültürü dâhil çeşitli tekniklerle tespiti sağlanabilmektedir. Bu yöntemlerin çoğundan, enfekte çocukların gaitasında virus oranı çok fazla olduğundan dolayı verim sağlanmaktadır<sup>19</sup>. En sık kullanılan yöntem dışkı örneğinde ya da rektal sürüntülerde viral antijenin tespitidir. Lateks aglütinasyonu ve Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) gibi testler dışkıda rotavirus antijeni saptayan testlerdir. Bu testlerin maliyeti düşüktür. Ayrıca hızlı sonuç alınması sebebiyle daha sık kullanılan testlerdir. Rotavirus gastro enteritlerine sebep olan grup A antijeninin dışkıda saptandığı ve rotavirus ve adenovirus (serogrup 40 ve 41)'un beraber çalışıldığı hızlı testlerin duyarlılığının %86.7-100, özgüllüğünün ise %87.5-95 oranında çalıştığı bildirilmektedir. Viral atılımın fazla miktarda olması sebebiyle semptomların başlamasından sonraki ilk beş gün içerisinde bu testlerin çalışılması önerilirken, sekizinci günden sonra bu testlerin çalışılması önerilmemektedir<sup>20</sup>. Serolojik çalışmalar öncelikle araştırma ve epidemiyolojik araştırmalar için kullanılmaktadır. Çoğu kişi rotavirus spesifik antikora sahip olduğundan dolayı, yeni enfeksiyon ve aktif hastaların tanısı için antikor titresinde dört kat artışa bakılması gerekmektedir<sup>15</sup>.

### **2.2.8. Tedavi ve Korunma**

Akut gastroenteritlerde tedavinin tanıdan öncelikli olması gerekmektedir. Özellikle 2 yaş altındaki ishallerli çocukların dehidratasyon bulguları yönünden dikkatle incelenmesi gerekmektedir. AGE tedavisindeki ana prensip kaybedilen sıvının ve elektrolitlerin normal seviyeye getirilmesidir<sup>14</sup>. Oral immünglobilin kolostrum veya rotavirus antikorları içeren insan sütü rotavirus diyaresinin tedavisinde kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. Rotavirusa karşı immunize olmuş ineklerin kolostrumunda antirotavirus

antikor titresi insan kolosrumununkinden daha yüksektir. İnek kolostrumu ile tedavi immun sistemi bozuk hastalar veya ciddi hastalığı olanlarda faydalı olabilmektedir<sup>16</sup>.

Rotavirus salgınları genellikle kişisel temizliğin az olduğu çocuk yuvalarında ve yaşlı insanların kaldığı bakım evlerinde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Dikkatli el yıkama ve temiz su kullanımı hastalığın kontrolünde önemlidir. Rotavirus dezenfektanlara oldukça dirençli olmakla beraber fenol, formalin, %6 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve %80 etanol etkili dezenfektanlardır. Fekal organik materyal tarafından inaktive edildiği için hipokloritler etkili olmamaktadır<sup>16</sup>.

Rotavirus sebepli gastroenteritler, temizlik koşullarından ayrı olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yakın seviyede görülmesinden dolayı rotavirus ishalinin önlenmesinde en etkili yöntemlerin başında aşılama gelir. Rotavirus aşısından beklediğimiz sonuç doğal rotavirus enfeksiyonuna yakın bağışıklık oluşturarak, orta ve ağır enfeksiyona karşı koruma sağlamasıdır. Ayrıca hastaneye yatışların ve ölümlerin önüne geçilmesi, morbidite ve maddi kayıpları hafifletmesi ve hastalığın zaman ve ehemmiyetinin azaltmasıdır<sup>21,22</sup>. İlk rotavirus aşısı çalışmalarında farklı hayvan rotavirusları atenué edilmiş daha sonra ise insan çalışmaları başlatılmıştır. İlk rutine sokulan insan maymun reassort rotavirus aşısı (RotaShield) 1990'larda geliştirilmiştir. Bu aşısı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Venezuela'da küçük çocuklarda şiddetli rotavirus ishalini önlemek için çalışılmıştır. Aşının bu konuda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş ancak ABD'de 1.2 milyon doz aşısı uygulamasından sonra 15 olguda invajinasyon gelişmesi sebebi ile piyasaya verildikten 1 yıl sonra, 1999 ekim ayında ruhsatı devam etmesine rağmen kullanımdan çekilmiştir<sup>14</sup>. İki yeni rotavirus aşısı monovalan Human Rotavirus Aşısı (HRV) olan Rotarix (GlaxoSmithKline) ve Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV) olan RotaTeq (Merck) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmıştır. Bu aşılardan itibaren 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Her iki aşının da güvenilir olduğu ve invajinasyonla ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır<sup>21,22</sup>.

Monovalan Human Rotavirus Aşısı (HRV, RIX4414 suşu, Rotarix), insan rotavirus suşu G1P1A[8] tipinden oluşan canlı atenué monovalan bir aşıdır. Virulan rotavirus suşu G1P1A[8] tipi doku kültürlerinde çok sayıda pasaj yapılarak atenué edilmiştir. Barsakta iyi replike olan bu suş dışkı ile dışarı atılmaktadır. Rotarix korunmada homotipik antikör yanıtı kadar heterotipik antikör yanıtını da uyarmaktadır. Monovalan human rotavirus aşısı (HRV) ile G1'den başka G2, G3, G4 ve G9 gibi diğer serotiplere karşı da nötralizan antikör yanıtı oluşmaktadır<sup>20</sup>. Rotavirus suşlarına karşı aşının etkinliğine

bakıldığında; G1P(8) suşuna karşı %82 etkinliği bulunurken, G2P(4), G3P(8), G4P(8), G9P(8) suşlarına karşı ise %87 oranında etkinlik sağlamıştır<sup>14</sup>. Rotarix aşısının 6 haftalıktan itibaren oral yolla 2 doz (minimum 4 hafta arayla) uygulanması önerilmektedir. HRV, 2-8°C'de depolanmalı ve saklanmalıdır. Diğer farklı çocukluk aşıları ile beraber uygulanmasında sakınca görülmemiştir. Monovalan human rotavirus aşısının immunojenisitesi ve güvenilirliği ilk defa Belçika'da erişkinlerde denenirken Almanya'da ise bir yaş üstü çocuklarda denenmiştir. Sonrasında Finlandiya'da bebeklerde bir pilot çalışma başlatılmıştır. Başlatılan çalışmada; ikinci ve dördüncü ayda iki doz uygulandığında, HRV'nin etkinliğinin % 73, ağır rotavirus gastroenteritine karşı koruyuculuğunun ise % 90'dan fazla olduğu tespit edilmiştir<sup>20</sup>.

Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV, RotaTeq), beş insan-sığır reassortant rotavirus suşundan oluşan pentavalan, canlı attenuue bir aşıdır. En sık görülen insan rotavirus serotiplerini (G1, G2, G3, G4 ve P1A[8]) içermektedir<sup>14</sup>. İnsan barsağında Rotarix suşlarına oranla daha az replike olmaktadır. RotaTeq aşısı beş insan-sığır reassortant rotavirus suşundan oluşmaktadır ve sığır rotavirus suşu WC3 (P7[5]G6) kullanılmıştır. Bu aşının çok sayıda serotip içerecek şekilde hazırlanması ile yüksek oranda koruyuculuğu sağlamak amaçlanmıştır. RotaTeq 2 mL sıvı formdadır ve oral yolla üç doz (2, 4 ve 6 aylık) halinde uygulanması önerilir. İki dozun arasında en az bir ay olması önemlidir. İlk doz 6-12 hafta arasında yapılmalıdır. İlk dozun 12 haftadan büyük bebeklere uygulanması güvenilir değildir. Aşılama 32. haftaya kadar bitirilmelidir<sup>23</sup>.

ABD'de pentavalan aşı (RotaTeq®) Şubat 2006'da, monovalan aşı (Rotarix®) ise Nisan 2008'de lisansını almıştır. 2009-2010 rotavirus sıklığı döneminin aşılama öncesindeki dönemle karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Aşı sonrası rotavirus döneminde kışalmanın ve gecikmenin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda antijen pozitifliğinde de belirgin oranlarda düşme olduğu görülmüştür. ABD'de rotavirus aşısı uygulanmamış üç yaş altı çocuklarda da aşı öncesi sezona göre rotavirusa bağlı hastane yatışlarının azaldığı görülmüştür. Yapılan bu aşılamanın toplumsal bağışıklığı da sağladığını göstermiştir<sup>24</sup>. Bu iki aşı haricinde dünyada birçok farklı bölgede (Çin, Kore, Almanya, Brezilya ve Endonezya,) rotavirus aşısını geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Lanzhou lamb rotavirus (LLR) aşısı 2000 yılında Çin'de Lanzhou Enstitüsü tarafından üretilmiştir. Bu aşı monovalan canlı attenuue oral aşıdır. LLR aşısında kullanılan kuzu rotavirusu P[12]G10 tipindedir ve ilk kez 1985'de izole edilmiştir. Hücre kültüründe pasajlar yapılarak attenuue edilmiştir. Çin'de lisansını alan bu aşı oral

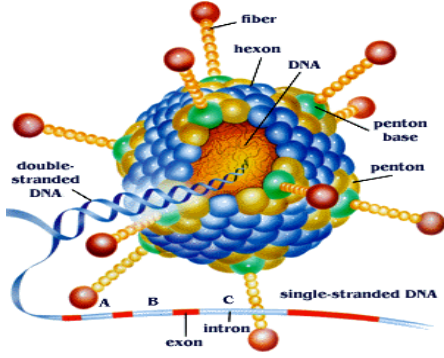
yolla tek doz halinde 2 ay ve 24 ay arasındaki çocuklara verilebilmektedir. Bu tek doz aşının etkinliği % 73.3 bulunmuştur. Ayrıca bu aşının 12-23 aylık çocuklarda etkinliği % 80.9 oranla 2-11 aylık çocuklara göre (%60) oranında daha yüksektir<sup>23</sup>.

## **2.3.ADENOVİRUSLAR**

### **2.3.1. Virusun Yapısı**

Adenovirusler zarf içermeyen (çıplak), orta büyüklükte (80-100 nm),ikozahedral simetrikli, çift iplikli lineer DNA içeren viruslardır. Kapsid 252 kapsomerden oluşmaktadır. 240 hekson,12 penton ve fiberler kapsit yapısında yer almaktadır. Her penton biriminden dışarı uzanan “fiber” yapıları bulunmaktadır. Fiber yapıları,viral yapışma proteinleri içermekte ve hemaglutinin özelliği göstermektedir<sup>25</sup>. Penton bazına bağlı olarak projeksiyon şeklinde uzayan kapsid yapısı fiber adını almaktadır<sup>26</sup>.

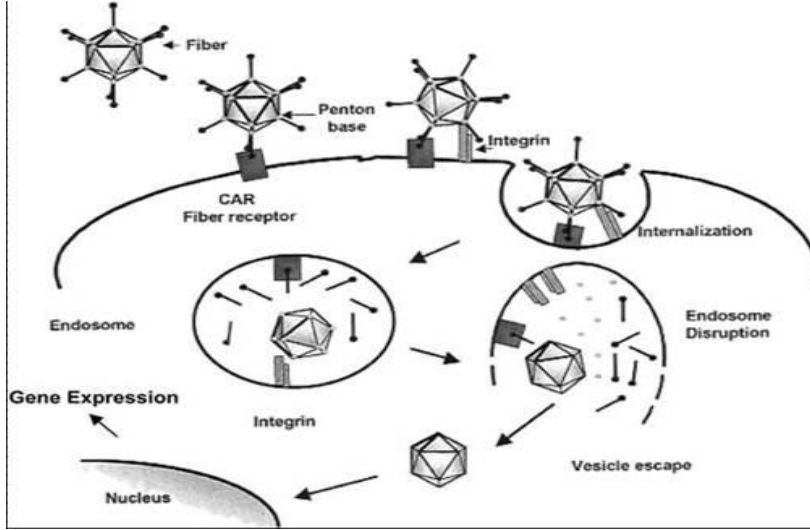
Hekzon, penton ve fiber yapıları, adeovirusların majör antijenleri olup virusun sınıflandırılmasında ve laboratuvar tanısında önemli rol oynamaktadırlar<sup>25</sup>. Köşelerde bulunan projeksiyon benzeri uzantıları bulunan 12 pentonkapsomer tipe özgül antijen veren yapılardır. Yüzeyde bulunan hekson kapsomerleri 6 komşu hekson kapsomerle çevrilidir. Bu hekson kapsomerlerine peripentonalheksonlar adı verilmektedir. Penton kapsomeri iki yapıdan oluşmaktadır. Bunlardan köşede yer alan kapsomer alt yapısı “pentonbaz” ve bunlardan çıkan uzantı “fiber” adını alır. Fiber antijenin uzunluğu (nm) olarak tiplere göre değişiklik göstermektedir. Adenovirusların nötralizasyon testi ile tiplere ayrılmasında anti-fiber antikorların rolü büyüktür<sup>27</sup>. Fiber antijeni hemaglutinin özelliği içermesi nedeni ile hemaglutinasyon inhibisyon antikorlarının oluşmasına neden olur. Adenovirusların B ve D grupları maymun ve sıçan eritrositlerini tam hemaglutinasyona uğratmaktadır<sup>26</sup>. Penton antijeni virusların hücre kültürlerinde oluşturduğu erken stopatik etkiden (CPE) sorumludur. Hekzon antijeninde 2 önemli antijenik determinant bulunmuştur. Bu determinantlardan birincisi tipe özgüllüğü belirler. Diğer determinant ise tipler arasındaki çapraz reaksiyonları ortaya çıkarır. Virusun yapısal proteinleri incelendiğinde 10’den fazla ayrı moleküler ağırlıkta protein varlığı gösterilebilmektedir<sup>27</sup>.



Şekil 3. Adenovirus şematik görünümü <sup>28</sup>

### 2.3.2. Virusun Replikasyonu

Adenoviruslar üredikleri hücelere pinositoz yolu ile girmektedirler. Yapılan çalışmalar fiber antijenin virusun konak hücreye bağlanmasında önemli rol oynadığını göstermiştir. İnfekte hücelerde adenovirus replikasyonu 22-25 saat içerisinde tamamlanmaktadır. Virus içeri alındıktan sonra penton ve hekzon antijenlerinden ayrılmakta ve viral DNA hücre çekirdeğine taşınmaktadır. Erken (E) ve geç (L) m-RNA'lar sentez edilirler. Viral m-RNA lar stoplazmada yapısal proteinleri sentezledikten sonra bu proteinler çekirdeğe taşınarak tüm virüs partikülünü oluştururlar. Sentezlenen yeni virüs partikülleri infekte hücreden otolizis ile serbest hale gelir. Ancak rölatif olarak adenovirüs replikasyonu verimsizdir. Sentezlenen virüs yapılarının sadece % 10-15'i tüm virüs partikülü halinde olgunlaşabilirler. Adenovirus DNA'sı ortalama 40-50 protein kodlama kapasitesindedir. Adenoviral DNA replikasyonu öncesi genom üzerinde 5 değişik bölgeden erken m-RNA sentezlenmektedir. Bunlardan E1 bölgesi adenovirus replikasyonun başlaması ve düzenlenmesi yönünden önem taşımaktadır. Hücre kültürlerinde oluşan transformasyondan ve hayvanlardaki onkolojiden bu bölge sorumlu tutulmaktadır. E1A ve RNA sentezini aktive edip düzenlemektedir. E1B proteinleri virusla enfekte hücrelerin apoptozise gitmesini engellemektedir. Ayrıca E2B DNA polimeraz enzimini kodlar. Diğer erken proteinler olan E3 ve E4 ise viral replikasyonun farklı dönemlerinde rol oynamaktadırlar <sup>26</sup>.



**Şekil 4.** Adenovirus replikasyonu<sup>29</sup>

### 2.3.3. Virusun Serotipleri

İnsanları enfekte eden ve muköz membranlarda enfeksiyon oluşturan en az 47 tipi bulunmaktadır. Adenovirusların bazı tiplerilenfoid dokuda persistan olarak kalabilirler. Bazı tipleri ise yenidoğan hamsterlerde tümör oluşumuna neden olmaktadır. DNA'daki G+C içeriği düşük olan (%48-49) tipler hayvanlarda kuvvetli onkolojik potansiyele sahiptirler. İnsanda en sık görülen enfeksiyonlar ise solunum yolu hastalıkları, konjunktivit ve özellikle küçük çocuklarda görülen gastroenteritlerdir. Adenovirus tipleri, birbirleriyle verdikleri çapraz reaksiyonlara, DNA hibridizasyon karakterlerine, Rhesus maymun eritrositlerini aglütine etme özelliklerine, hücreleri trans etme yeteneklerine ve in vivoonkojenik etkilerine göre altı alt grup içinde toplanmaktadır<sup>10</sup>.

Grup A: Serotip 12, 18, 31

Grup B: Serotip 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35

Grup C: Serotip 1, 2, 5, 6

Grup D: Serotip 8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-47

Grup E: Serotip 4

Grup F: Serotip 40, 41

### 2.3.4. Virusun Epidemiyolojisi

Adenovirus enfeksiyonlarının bildirilmesi zorunlu olmadığından henüz ulusal veya diğer genel popülasyon mortalite ve morbilitesini içeren bilgiler yoktur. Epidemiyolojik verilerin büyük çoğunluğu seçilmiş hasta popülasyonlarından elde edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1960'dan itibaren adenovirus izolasyonuna dayanan bütün verileri

toplamaktadır<sup>27</sup>. Adenovirüsler dünyanın bütün coğrafi bölgelerinde epidemik, endemik ve sporadik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. En sık solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan tipler B alt grubunda yer alan 3 ve 7, C alt grubunda yer alan 1, 2 ve 5'tir<sup>26</sup>. Adenovirüs tip 1, 2 ve 5 genellikle endemik olarak saptanmaktayken adenovirüs tip 3, 7 ve 8 epidemiler şeklinde seyredabilmektedir<sup>27</sup>. Bazı gelişmekte olan ülkelerde ve düşük hijyen koşullarında bulunanlar arasında adenovirüs tip 8, 19 ve 37 oküler enfeksiyonlara neden olmaktadır. Adenovirüs tip 40-41 ise hemen hemen dünyanın her bölgesinde gastroenterit etkeni olarak izole edilebilmektedir. Genellikle salgınlar kapalı topluluklardan rapor edilmiştir. Özellikle askeri kamplarda salgın şeklinde enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır<sup>26</sup>. Solunum yolu hastalıklarına sebep olan serotipler havadaki partiküllerle bulaşsa da akut enfeksiyon sonrası uzamış sekresyon salınımı gastrointestinal yolla olmakta ve fekal oral bulaş yoluyla küçük çocuklarda önemli sayıda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Kreşlerde, yaz kamplarında ve halka açık havuzlarda çocuklar arasında önemli sporadik salgınlar bildirilmiştir<sup>30,31</sup>. Adenovirüs enfeksiyonu aynı anda değişik yerlerde enfeksiyon yapma özelliğine sahiptir. Genellikle insanlar serolojik olarak adenovirüs enfeksiyonunu 10 yaş civarlarında geçirir. Fakat daha sıklıkla farklı adenovirüs serotipiyle daha küçük yaşlarda enfekte olunmaktadır. Ortalama bütün adenovirüs enfeksiyonlarının %50'si subklinik hastalık etkeni olarak kendini göstermektedir. Ayrıca bir çok semptomatik enfeksiyon hafif seyreder ve kendiliğinden geçerek son bulur<sup>32</sup>. Bronşit, bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları adenovirüsa bağlı sıklıkla görülen komplikasyonlardır. Bu durumun özellikle 3, 4, 7 ve 21 serotipleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda enfeksiyonun görülme sıklığı daha fazladır; 6 ay ile 1 yaş arası çocukların %33'ü en az bir defa virüsle karşılaşmıştır. Serolojik testlerle yapılan çalışmalarda 5 yaşındaki çocuklarda adenovirüs %75 oranında pozitiflik görülmüştür. Adenovirüsler çocukluk çağı pnömonilerinin %10'unu oluşturur. Enterik adenovirüs enfeksiyonu ise en sık iki yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir<sup>33</sup>.

Epidemiyolojik özellikler ve doku tropizmi altgruplar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bazı özellikler ise bütün tipler için ortaktır. Adenovirüsler hayvanlarda saptanmasına rağmen insandan hayvana geçiş veya tersi bir durumun varlığı henüz bulunamamıştır. Bulaş için ise henüz bilinen bir vektör mevcut değildir. Solunum yolu enfeksiyonlarında yayılım aerosoller aracılığı ile olmaktadır. Konjunktivit geçişi için direkt temas gerekmektedir. Üriner enfeksiyonlarda geçiş mekanizması bilinmemektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çevre kontaminasyonu önemli rol

oynamaktadır<sup>27</sup>. Adenovirüsler toplumda akut diyareepisodlarında % 4'ünde (%2-6), hastaneye kaldırılan çocukların %2 ile %22'sinde saptanmaktadır. Ayrıca asemptomatik kontrollerin %1-2'si adenovirüs yaymaktadır<sup>33</sup>.

### **2.3.5. Virüsün Patogenezi**

Adenovirüsler damlacıklarda, fekal-oral yolla ve parmaklardan konjunktivaya direkt inokülasyon yolu ile bulaşabilmektedir. Adenovirüsler solunum yolları, GİS ve konjunktiva gibi mukozal epitelleri enfekte etmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, bu bölgelerden oluşan viremler sonucunda yaygın enfeksiyon görülebilmektedir. Virüs litik, persistan ve latent enfeksiyonlara neden olmaktadır. Adenovirüsler lenfoid dokuda (adenoid, tonsillerde) latent kalırken bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde latent enfeksiyon reaktif olabilir<sup>25</sup>. Enterik adenovirüsler fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Dışkıda enterik adenovirüslerin yayılması, diyareden ortalama 2 gün önce başlamakta ve humoralimmün cevap gelişmesine rağmen diyarenin durmasından 5 gün sonra kadar toplam 10-14 gün devam etmektedir. Adenovirüs serotip 40 ve 41 tarafından enterositlerde oluşturulan lezyonlar virüslerin atrofisine ve kriptlerdekompanzehiperplaziye yol açmakta ve daha sonra malabsorbsiyon ve sıvı kaybı oluşmaktadır. İnfeksiyon serumda nötralizan antikorlar ve hemaglutinasyoninhibisyon antikorlarını uyarır. Nötralizan antikorlar ise aynı serotiplere enfeksiyona karşı uzun süreli koruma sağlamaktadır.<sup>33</sup>.

### **2.3.6. Klinik Tablolar**

Adenovirüsler 1953 yılında ilk defa etken olarak tanımlandıktan sonra, zaman içinde göz, böbrek, solunum ve gastrointestinal sistemlerde etiyolojik ajan olarak gösterilmiştir. Son zamanlarda da organ ve kemik iliği nakli sonrası bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerden izole edilmektedir<sup>34</sup>. Birçok adenovirüs enfeksiyonu bağışıklık sistemi zayıf hastalarda ve yenidoğanlarda ölümcül enfeksiyonlara bile neden olabilmektedir<sup>31</sup>.

#### **2.3.6.1. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu**

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda adenovirüs enfeksiyonları normal konaktan daha farklı seyretmektedir. Genellikle kemik iliği transplantasyonundan sonra hastalarda yüksek ateş pnömoni, hemorajiksistit, ensefalit, hepatit, nefrit ve kolit ile seyreden klinik tablolar ortaya çıkmakta, HIV pozitif hastalarda da adenovirüs enfeksiyonu rapor edilmektedir<sup>26</sup>. Adenovirüsler ile primer hastalık şeklinde veya sistemik solunumsal hastalıkların sonucu olarak sporadik menenjit ve meningoensefalit vakaları görülmüştür. Bazı nadir vakalarda, bağışıklık sistemi baskılanmış ve lenfoma nedeniyle kemoterapi



gören hastaların BOS sıvısı kültürlerinde üretilmiştir. Daha sıklıkla, meningoensefalit özellikle serotip 7 enfeksiyonuyla ilişkili (daha az sıklıkla serotip 1,6 ve 12) ciddi pnömoni enfeksiyonu komplikasyonu olarak görülmektedir<sup>35</sup>.

### **2.3.6.2. Göz Enfeksiyonu**

Adenovirüsler akut konjunktival enfeksiyonların en yaygın sebebi olarak bilinmektedir. Dört farklı sendroma yol açmaktadır:

- Akut folliküler konjunktivit
- Epidemikkeratokonjunktivit
- Faringokonjunktival ateş
- Respiratuvar hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan konjunktivit<sup>36,37</sup>.

Faringokonjunktival ateş çoğunlukla çocuklarda olmak üzere adenovirüs tip 3 ve tip 7 tarafından oluşturulmaktadır. Epidemikkeratokonjunktivit ise genellikle erişkinlerde adenovirüs tip 8,19 ve 37 tarafından oluşturulmaktadır. Faringokonjunktival ateşte preauriküler lenfadenopati saptanmakta olup konjunktivit genellikle unilateraldir. Başlangıçta adenoviral konjunktivit diğer bakteriyel allerjik veya viral konjunktivitlerden ayırt edilemez. Genellikle 1-2 hafta devam eden konjunktivit tablosu ortaya çıkar. Bulgular arasında göz yaşarması, kızarıklık ve fotofobi yer alır. Ağır seyreden konjunktivit olgularında subkonjunktivalhemoraji, kemozis ve pseudomembran oluşumu mevcuttur. Genellikle yüzme havuzlarında oluşan epidemiler tarif edilmektedir. Bir çok adenoviral keratokonjunktivit epidemileri rapor edilmiş olup gemi yapım tezgahlarında toz ve travmaya maruz kalan bireylerde enfeksiyon sık görülmektedir<sup>26</sup>.

### **2.3.6.3. Solunum Yolu Enfeksiyonu**

Adenovirüsler sıklıkla 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda ateşli üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) neden olmaktadır. Çocuklarda oluşan enfeksiyonların çoğu hafif seyretmektedir. Bazen adenoviral enfeksiyonları diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek zordur. Adenoviral enfeksiyonların klinik belirtileri arasında tonsilit, ateş nöbetleri ve larenjit yer almaktadır. Adenoviral enfeksiyonlar çocuklarda sıklıkla uzun süren ateşli hastalığa neden olabilmektedir. Adenovirüs enfeksiyonları ile hastaneye yatan çocuklarda ortalama 5-6 gün süren 39.4 derece ateş saptanabilmektedir<sup>26</sup>.

Gençlerde ise özellikle genç askerler arasında ve yatılı okullarda hospitalizasyonu gerektirecek kadar ağır seyreden trakeobronşit ve pnömoniyle giden influenza benzeri epidemiler oluşturabilmektedir<sup>27</sup>. Askeri alanlarda serotip 4, 7, 14 ve 21'e bağlı birçok

adenovirus salgını bildirilmiştir. Klinik sendrom ateş, boğaz ağrısı, öksürük, boğuk ses ve burun akıntısı ile karakterize olup alt solunum yollarına ilerleyebilmektedir. Semptomlar genellikle 3-5 gün sürmekte ve muayenede farenjit, ral ve ronkuslar görülmektedir. Akciğer grafisinde, viral pnömonilerde olduğu gibi bilateral yama tarzında buzlu cam görünümü mevcuttur. Nadir olarak meningoensefalit, hepatit, myokardit, nefrit, notropeni ve dissemineintravaskülerkoagulopati gibi ekstrapulmoner komplikasyonlar bildirilmiştir<sup>35</sup>. Çocuklarda adenovirus yaklaşık olarak %5 ÜSYE, %10 pnömoniye sebep olmaktadır. Genel olarak ÜSYE kendini burun akıntısıyla birlikte hafif olarak farenjit veya trakeit olarak gösterir. Bu kliniğe sebep olan en sık serotipler 1, 2, 5 ve 6 ve daha az sıklıkla serotip 3 ve 7'dir. Diğer sistemik etkileri kas ağrısı, kırgınlık, karın ağrısı, ateş ve baş ağrısı genellikle görülmektedir. Eksudatif tonsillit ve servikal lenfadenopati de aynı etkiler görülebilir ve grup A streptokok enfeksiyonundan ayırt edilmesi zordur. Bir yaşından küçük çocuklarda otitis media genel olarak başvuru şikayeti olabilmektedir. Bazı vakalarda adenovirusler bakteri üretilmeyen boğmaca benzeri sendromlarla da ilişkili olabilmektedir<sup>38</sup>. Birçok adenovirus serotipi (1-5, 7, 14 ve 21) çocuklarda pnömoniye sebep olmakta ve bronşektazi sekel olarak oluşabilmektedir. Bazı adenovirus subgrupları (3, 7, 14 ve 21) özellikle yenidoğanlarda ciddi ve komplikasyonlara neden olan pnömonilere sebep olmaktadır<sup>39</sup>.

#### **2.3.6.4. Genitoüriner Sistem Enfeksiyonu**

Adenovirus tip 11 hemorajik sistit etkeni olarak izole edilmiştir. Genellikle 6-15 yaş arasındaki erkek çocuklarda hematüri ile karakterize akut hemorajik sistitleri adenoviruslar oluşturabilmektedir. Adenovirus tip 11 ve 21 bu olguların yaklaşık yarısına neden olmaktadır<sup>27</sup>. Hemorajik sistit ve tubulointerstisyel nefrit hastalıkları sendromla birlikte veya tekbaşlarına renaltransplante ve kök hücre nakilli hastalarda görülebilmektedir. Bu hastalarda adenovirus serotip 11, 34 ve 35 rapor edilmiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış erişkin erkek hastalarda nadir nongonokokal üretritlerin sebebi olarak da adenovirus serotipi 19 ve 37 saptanmıştır<sup>40</sup>.

#### **2.3.6.5. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu**

Çocuklardaki gastroenteritlerin rotavirustan sonra ikinci sıklıkla viral etkeni adenoviruslardır. Gastroenterit şikayeti olan çocukların %5-15'inde adenoviruslar etiyolojide rol oynamaktadır. Adenoviruslara bağlı diyarelerin %30-80'ninden tip 40 ve 41 sorumludur. Dışkıda bulunan diğer adenovirus tipleri 1, 2, 3, 5, 7 ve 31 dir. Adenoviral diyarelerin diğer viral diyarelerden ayrımını yapan herhangi bir klinik bulgu

mevcut değildir. Genellikle dışkı suludur. Günlük dışkılama sıklığı 3-15 arasında değişmektedir. Genellikle adenoviral diyare rotavirustan daha uzun süre devam etmektedir. Bazı diyare vakalarında ayrıca solunum sistemi bulguları da eşlik eder. Fakat adenoviral diyareler genellikle ılımlı seyretmektedir<sup>26</sup>. Adenovirüsler ile oluşan diğer bir intestinal sendromda kabızlıktır. Genellikle adenovirüs tip 1, 2, 5 ve 6 gaita kültürlerinden üretilmişlerdir. Bu sendroma genellikle solunum yolu enfeksiyonu öncülük etmektedir. Adenovirüsler mezenterik adenit nedeni ile mekanik tıkanmaya neden olarak kabızlık yapabilmektedir. Son yıllarda alt grup-A adenovirüsler (tip 12, 18, 31) tarafından oluşan kriptik enterik enfeksiyonlar hakkında giderek artmakta olan veriler yer almaktadır<sup>27</sup>.

#### **2.3.6.6. Diğer Enfeksiyonlar**

Çocuklarda miyokard kasından PCR yöntemiyle saptanan adenovirüslerin sebep olduğu akut miyokardit vakaları literatürde yer almaktadır<sup>41</sup>. Dissemine adenovirüs enfeksiyonu multipl organ yetmezliğine sebep olabilen ciddi klinik tablolara ve ölüme neden olabilmektedir. İmmünokompetan hastalarda genellikle pulmoner enfeksiyonlar ve buna bağlı pnömotoraks ve plevral efüzyon komplikasyonları görülürken immünosupresiflerde hepatit, pankreatit ve gastrointestinal sistem hemorajilerini içeren gastrointestinal semptomlar görülmektedir<sup>42</sup>.

#### **2.3.7. Tanı**

Klinik örneklerde adenovirüs partiküllerini ya da çekirdeğinde olgunlaşmış virüslerin oluşturduğu kristal yapıları elektron mikroskopi saptarken, immün elektron mikroskopisi ise daha hassas ve özgül olarak saptayabilmektedir. Adenovirüs antijeni immünofloresans antikor (IFA), enzim immünoassay (EIA) ve radyoimmünoassay yöntemleri ile de klinik örnekte gösterilebilmektedir. IFA yöntemi hücre kültürlerine örneğin ekimi ve kısa süreli inkübasyonunu takiben (24-72 saat) erken antijenlerin saptandığı 'shellvial' tekniğinde başarıyla uygulanmaktadır. Lateks aglütinasyon testleri özellikle gaitada enterik adenovirüs saptanması amacı ile kullanılmaktadır, ancak duyarlılığı düşüktür. Bu testlerinin duyarlılıkları, monoklonal antikor kullanılması ile artırılmaktadır<sup>27</sup>. Klasik olarak adenovirüsler gaita, boğaz sürüntüsü, nazofaringeal aspirat, konjunktival sürüntü, idrar, BOS, kan ve çeşitli biyopsi örneklerinden izole edilebilmektedir. Bu örnekler adenovirüsler tarafından oluşturulan klinik tabloya bağlı olarak alınmaktadır. Adenoviral hastalıklarda virüs izolasyonu için örneklerin hastalığın belirtilerinin çıktığı ilk hafta içerisinde alınması gerekmektedir. Adenovirüsler oldukça konak özelliği göstermeleri nedeniyle en iyi insan orijinli hücre kültürlerinde ürerler.

Bütün adenoviruslar (tip 40 ve 41 hariç) insan diploid hücre kültürlerinde rahatlıkla üreyebilmek için sitopatik etki oluşturabilmektedir. Enterik adenoviruslar olarak bilinen adenovirus tip 40 ve 41 Graham 239 (adenovirus tip V ile transforme olmuş insan embriyonik böbrek hücreleri) hücrelerinde üretilmektedir<sup>26</sup>. Virus izolasyonu örneğin duyarlı hücre kültürüne inokulasyonundan ortalama 3-7 gün sonra gelişmektedir. İzole edilen virusların identifikasyonu immunflorasan testi, ELİSA testi veya lateks aglütinasyon testi ile yapılmaktadır. Adenovirus tipinin belirlenmesinde ise nötralizasyon testi en sık kullanılan yöntemdir. Son yıllarda adenovirusların tiplendirilmesinde restriksiyon enzim analizi pratiğe girmiştir. Ayrıca PCR tekniği ile de adenovirus tanısı yapılabilmektedir. Bu gün adenovirusların tanımlanmalarında farklı özgülük ve duyarlılıkta testlerin olmasına rağmen hala virüs izolasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>26</sup>.

### **2.3.8. Tedavi ve Korunma**

Akut gastroenteritlerde kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konması tedavinin esasını oluşturmaktadır. Eğer bu sağlanamazsa, barsak rejenerasyon süresi olan 5-7 gün içerisinde kendiliğinden düzelmesi gereken ishal atakları ölümlere sebep olabilmektedir. İshal başlar başlamaz yaşına uygun diyetin yanı sıra uygun sıvı gıdalar verilmesi gerekmektedir. Hafif ve orta derece dehidratasyonların tedavisinde oral rehidratasyon sıvısı (ORS) tercih edilmektedir. Hastada ağır dehidratasyon, şiddetli ishal, tekrarlayan kusmalar, ağır glukoz malabsorpsiyonu, ağır abdominal distansiyon, ileus varsa intravenöz sıvı tedavisi verilmektedir<sup>43</sup>. DSÖ ve UNICEF, sosyoekonomik seviyesi düşük bölgelerdeki vakalara akut ishal tedavisinde 6 aydan küçük çocuklara 10 mg/gün, altı ay ve üzerindeki çocuklara 20 mg/gün, 10-14 gün süreyle ağızdan çinko verilmesini önermektedir. Fakat, Avrupa'da yapılan çalışmalarda, öncesinde sağlıklı, malnütrüsyonu bulunmayan çocuklarda çinkonun ishali süresini ve şiddetini etkilemediğinin gösterilmesinden dolayı çinko tedavisi malnütrüsyonu olan çocuklar için önerilmektedir<sup>2</sup>.

Adenovirus enfeksiyonlarının kontrolünü sağlamak veya adenovirus enfeksiyonundan korunmak amacı ile çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Bu yöntemler arasında konakçının immünizasyonu en etkin yol olarak görülmektedir. Çevre kontrolünün de bazı özel durumlarda etkili olduğu görülmüştür. Antiviral ilaçların, interferon veya interferon indükleyicilerin pratik bir öneminin olmadığı görülmüştür. Fakat ribavirinin etkili olduğunu bildiren raporlar bulunmaktadır. Adenoviral aşı çalışmaları, maddi zararları ve iş gücü kaybı sebebi ile en fazla askeri topluluklarda yapılmıştır. Bu aşılar adenovirus 3,

4 ve 7'ye karşı etkili olduğu görülmüştür. En geniş çalışmalar oral yolla verilebilen canlı atenué aşılarla yapılmıştır. Bu çalışmalardaki amaç virusun solunum yoluna girmeden replike olabildiği gastrointestinal sisteme ulaşmasını sağlamaktır. Fakat bu canlı aşıların infantlarda adenoviral hastalıkların yayılımına yol açma riski bulunmaktadır. Yeni rekombinant antijen-virus aşısı çalışmaları devam etmektedir <sup>27</sup>.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne Eylül 2014-Eylül 2015 arasında akut gastroenterit ön tanısı ile başvuran 0-5 yaş grubundaki çocuk hastalardan alınan dışkı örnekleri incelenmiştir. Laboratuvarımızda çocuk hastalıkları servisi ve polikliniği ile acil çocuk polikliniğinden gönderilen gaita örnekleri çalışılmıştır. Akut gastroenterit ön tanısı laboratuara ile gönderilen tüm dışkılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışkı örneklerinin incelenmesinde, dışkıda özgül monoklonal antikoları kullanarak virus antijeni saptamaya yönelik hızlı ve kalitatif bir test olan Rotavirus-Adenovirus antijen kiti (Rotavirus and Adenovirus Combo test Device, Bon Biopharm) kullanılmıştır. Numunelerimizin tümü bekletilmeden, immünokromatografik yöntemle üretici firmanın önerileri doğrultusunda incelemeye alınmıştır.

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 03.03.2015 tarih ve 2014/101 numaralı kurul onayı alınarak yapılmıştır.

#### **3.1. Örneklerde Etken Aranması**

Örnekler alındıktan sonra vakit kaybedilmeden test uygulanmıştır. Test kiti kullanım talimatında belirlenen koşullarda, ağzı kapalı halde buzdolabında saklanmıştır. Kitler test yapılmadan önce oda sıcaklığına getirilmiştir.

#### **3.2. Testin Çalışma Prensibi**

Bu test insan gaita örneğinde rotavirus ve adenovirusun saptanmasına yönelik niteliksel, immünokromatografik bir ölçümdür. Membran, anti-rotavirus antikoruyla testin R çizgisi bölgesinde, anti-adenovirus antikoruyla A test çizgisi bölgesinde önceden kaplanmıştır. Test sırasında örnek, anti-rotavirus antikoru ve anti-adenovirus antikoruyla kaplı parçacıkla tepkimeye girmektedir. Karışım kapiler eylemle membran üzerine kromatografik olarak çıkarak, membran üzerinde anti-rotavirus ve anti-adenovirus antikoru ile tepkimeye girerek mavi ya da kırmızı bir çizgi oluşturmaktadır. Test çizgisi bölgesinde bu renkli çizgilerin bulunması sonucun pozitif olduğunu, bulunmaması ise negatif olduğunu göstermektedir. Prosedüre göre bir test gerçekleştirmek için kontrol çizgisi bölgesinde mutlaka renkli bir çizgi görülmelidir. Kontrol çizgisi görülmezse test sonucu geçersiz sayılmaktadır.

### 3.3. Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Dışkı ile virüsün atılımı özellikle ishalin başladığı ilk günlerde yüksek oranda olduğundan örneklerin bu günlerde alınması saptanma ihtimalini de artırmaktadır. Ağız kapalı kapaklı kaplarda gönderilen sıvı gaita örnekleri mikro pipetle 100µl kadar alındı. Katı örneklerde ise 50 mg gaita örneğinin en az 3 bölgesinden rastgele alınarak solüsyonla karıştırıldı ve vortekslendi. Kaset test uygulamadan hemen önce açılarak örnekten 2 damla (yaklaşık 50 µl) kuyucuğa tatbik edildi. Sonuçların okunması için 10 dakika beklendi. Ardından renklendirilmiş bantların verdiği sonuç görüntülendi.

### 3.4. Sonuçları Yorumlama:

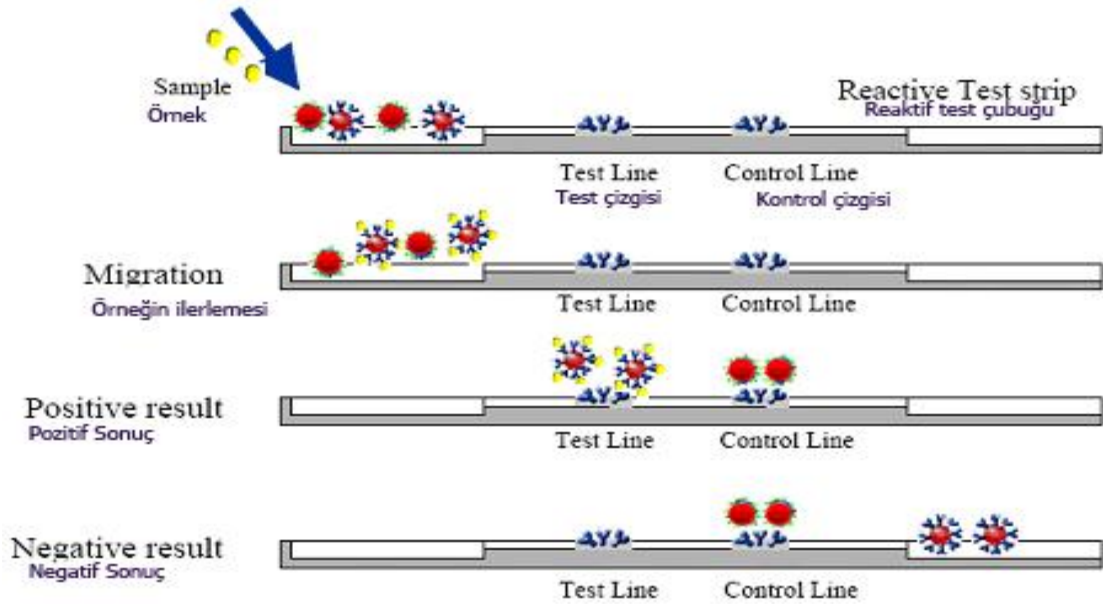
Rotavirus Pozitif: Kontrol çizgisi bölgesinde ( C ) renkli bir çizgi, R çizgi bölgesinde ise başka bir renkli çizgi görülür.

Adenovirus Pozitif: Kontrol çizgisi bölgesinde ( C ) renkli bir çizgi, A çizgi bölgesinde ise başka bir renkli çizgi görülür.

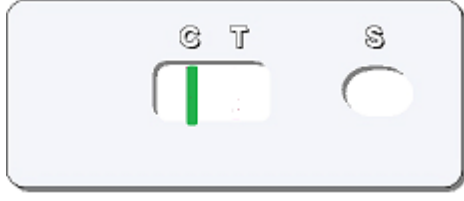
Her iki testin aynı anda pozitif olması durumunda (C-R-A) çizgi bölgesinin hepsinde de çizgi olmalıdır.

Negatif: Kontrol çizgisi bölgesinde ( C ) renkli bir çizgi, Test çizgisi bölgesinde ( A-R ) çizgi görülmez.

Geçersiz: Kontrol çizgisi bölgesinde ( C ) renkli bir çizgi görülmez.



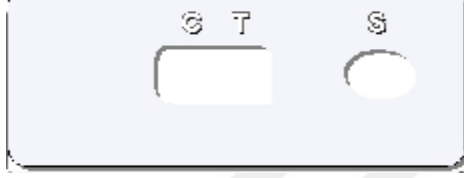
Şekil 5. Testin işleyiş mekanizması



NEGATİF KART



POZİTİF KART



GEÇERSİZ KART

**Şekil 6.** Kaset-test pozitiflik tayini

Negatif: Yeşil çizgi

Pozitif: Yeşil ve kırmızı çizgi

Geçersiz: Hiç çizginin olmaması ve yeşil çizginin oluşmaması

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Rotavirus ve adenovirus sıklığının cinsiyete, yaş gruplarına, mevsimlere ve aylara göre dağılımının istatistiksel analizi için ki-kare testi kullanılmıştır.



#### 4. BULGULAR

Çalışma Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Eylül 2014-Eylül 2015 arasında yapılmıştır. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye başvurmuş beş yaşından küçük çocuklarda rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya yaş ortalamaları 1.96 olarak hesaplanan, 650 (% 60.2)'si erkek, 430 (% 39.8)'u kız 1080 çocuk dahil edilmiştir. Hastaların 173 (% 16)'ünde rotavirus, 65 (% 6)'inde ise adenovirus antijen pozitifliği saptanmıştır. Cinsiyete göre adenovirus ve rotavirus pozitiflik oranları incelendiğinde farklılığın olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Cinsiyete göre adenovirus ve rotavirus pozitiflik oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Cinsiyete göre pozitiflik oranları

Cinsiyet	Hasta sayısı	Rotavirus pozitifliği		p değeri	Adenovirus pozitifliği		p değeri
		n	%		n	%	
Erkek	650	104	16		40	6.1	
Kız	430	69	16	<b>0.984</b>	25	5.8	<b>0.818</b>
Toplam	1080	173	16		65	6	

Hastaların yaşlarına göre (ay) etkenlerin pozitiflik oranları incelendiğinde 7-12 ay, 13-24 ay, 37-48 ay, 49-60 ay dönemindeki hastalarda rotavirus sıklığının 0-6 ay, 25-36 ay ve 61-72 ay dönemindeki hastalara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Adenovirus sıklığının ise incelenen tüm yaş gruplarında benzer olduğu tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). Hastaların yaş gruplarına göre adenovirus ve rotavirus sıklığı tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların yaş gruplarına göre adenovirus ve rotavirus sıklığı

Yaş grubu (ay)	Hasta sayısı	Rotavirus pozitifliği			Adenovirus pozitifliği		
		n	%	p değeri	n	%	p değeri
0-6	211	18	8.5		14	6.6	
7-12	221	41	18.5		15	6.7	
13-24	232	49	21.1		10	4.3	
25-36	138	17	12.3	<b>0.002</b>	11	7.9	<b>0.160</b>
37-48	109	21	19.2		4	3.6	
49-60	82	18	21.9		9	10.9	
61-72	87	9	10.3		2	2.3	
Toplam	1080	173	16		65	6	

Rotavirus ve adenovirus görülme sıklığının mevsimlerle ilişkisinin olup olmadığı araştırıldığında rotavirusun kış ve ilkbahardaki görülme sıklığının benzer olduğu görülmüştür ( $p=0.135$ ). Bu iki mevsimdeki pozitiflik oranlarının ise sonbahar ve yazdan belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Ayrıca sonbahar ve yaz mevsimlerinde rotavirus sıklığının oldukça düşük ve birbiriyle benzer olduğu saptanmıştır ( $p=0.168$ ). Adenovirus ise sonbahar, kış ve ilkbahar mevsimlerinde benzer oranlarda görülürken ( $p=0.801$ ), yaz mevsiminde belirgin olarak diğer mevsimlerden düşük oranda pozitiflik saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Rotavirus ve adenovirus görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Rotavirus ve adenovirus görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımı

Mevsimler	Hasta sayısı	Rotavirus pozitifliği		<b>p</b> <b>değeri</b>	Adenovirus pozitifliği		<b>p</b> <b>değeri</b>
		n	%		n	%	
Sonbahar	232	14	6	<b>0.000</b>	15	6.4	<b>0.027</b>
Kış	202	57	28.2		16	7.9	
İlkbahar	321	72	22.4		25	7.8	
Yaz	325	30	9.2		9	2.8	
Toplam	1080	173	16		65	6	

Aylara göre rotavirus ve adenovirus sıklığı değerlendirildiğinde sırasıyla şubat, ocak, mart, mayıs, aralık ve nisan aylarında rotavirusun diğer aylardan daha fazla görüldüğü ( $p<0.05$ ); adenovirus pozitifliği ise istatistiksel olarak aylar arasında fark göstermemekle birlikte en yüksek oranda sırasıyla kasım ve mayıs aylarında, en düşük oranda ise temmuz ayında saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Aylara göre rotavirus ve adenovirus pozitifliğinin dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Aylara göre rotavirus ve adenovirus pozitifliğinin dağılımı

Aylar	Hasta sayısı	Rotavirus pozitifliği		p değeri	Adenovirus pozitifliği		p değeri
		n	%		n	%	
Ocak	48	15	31.2	4	8.3	<b>0.057</b>	
Şubat	76	25	32.8	5	6.5		
Mart	114	30	26.3	6	5.2		
Nisan	91	16	17.5	7	7.6		
Mayıs	116	26	22.4	12	10.3		
Haziran	107	11	10.2	3	2.8		
Temmuz	100	9	9	2	2		
Ağustos	118	10	8.4	4	3.3		
Eylül	116	9	7.7	4	3.4		
Ekim	57	2	3.5	3	5.2		
Kasım	59	3	5	8	13.5		
Aralık	78	17	21.7	7	8,9		
Toplam	1080	173	16	65	6		

## 5. TARTIŞMA

Bakteri, virüs ve parazitler tüm dünyada özellikle de çocuklarda gastroenterit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 5 yaş altı çocuklarda her yıl dünyada ortalama 1.4 milyar ishal vakası görülmektedir. Bu vakaların 1.29 milyarı evdeki dikkatli bakımla düzeldirirken, 124 milyonu doktora başvurmaktadır. Yaklaşık 9 milyon olgu hastaneye yatırılmakta ve ortalama 2.1 milyon olgu ise ishal sebebi ile kaybedilmektedir. Etiyolojiye dönük yapılan çalışmalar hastalığın tedavisi ve prognozu bakımından çok önemli olup, etken patojenin ortaya çıkarılması gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmaktadır<sup>44,45</sup>.

Virüslerin neden olduğu gastroenteritler gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda her yıl epidemilere ve ölümlere yol açmaktadır. Ayrıca viral gastroenteritler gelişmiş ülkelerde de çocukluk çağının en önemli viral hastalıklarından sayılmaktadır<sup>46,47</sup>. Gastroenteritlerde birden fazla etken aynı anda bulunabilmektedir. Virüslerle bakteriler aynı anda bulunabilmekle birlikte virüs-virüs birlikteliğine daha sık rastlanmaktadır<sup>48</sup>. Gastroenterit etkenleri hastanın yaşına, mevsime ve coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir. Literatürde viral gastroenteritlerin en sık sebebi olarak görülen rotaviruslar ilk sırada adenoviruslar ise ikinci sırada gelmektedir. Bu virusların süt çocukları ve çocuklarda önemi uzun zamandır bilinmektedir<sup>49</sup>. Rotavirus gastroenteritlerinde ciddi şekilde sulu ishal, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı ve ateş gibi bulgular görülmektedir. Rotavirus dış yüzeylerde ve ortam sıcaklığında canlı kalarak fiziksel şartlara direnç gösterebilmektedir. Adenovirus gastroenteriti ise daha hafif ve kendini sınırlayıcı bulgularla seyretmekte ve genellikle çocuk yuvaları, yatılı okullar, hastaneler gibi kalabalık ve kapalı yerlerde salgın yapmaktadır<sup>50</sup>.

CDC' nin 2003 raporunda rotavirus tüm dünyada her yıl ortalama 111 milyon ishal atağına, 25 milyon hastane başvurusuna, yaklaşık 2 milyon hastane yatışına neden olmaktadır<sup>51</sup>. Rotavirus tüm dünyada özellikle beş yaş altı çocuk ishallerinde en sık görülen etiyolojik ajan olarak bilinmektedir<sup>52</sup>. Rotavirüs daha çok yenidoğan dönemi ve 2 yaş altındaki çocuklarda akut gastroenterit etkeni olarak saptanmaktadır<sup>53,54</sup>. CDC' den Dr. Umesh Parashar 5-7 Temmuz 2004 de Meksika' da yapılan rotavirus sempozyumunda bir bildiri sunarak 5 yaşın altındaki çocuklarda rotavirusun neden olduğu ölüm sayısını 608.400 olarak belirtmiştir. Parashar' ın bu yeni çalışması, her biri en az 100 hastadan oluşan 18'i az ve orta gelirli ülkelerden olmak üzere 41 çalışmayı

kapsamaktadır. Bu çalışma sonunda rotavirusun neden olduğu çocuk ölümü sayısını, ishalin neden olduğu ölümlerin (1.56 milyon) % 39'u olan 608.400 olarak bildirmiştir<sup>55</sup>. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, rotavirusun viral gastroenterit olgularının %11-71'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir<sup>49,56</sup>. Dünyanın bazı ülkelerine bakıldığında ise rotavirüs pozitiflik oranının ABD'de %17-69, Almanya'da %16, Hindistan'da %20-28, Pakistan'da %20 olduğu görülmektedir. Bu verilere göre hastalığın görülme sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer olarak bildirilmektedir. Gelişmişlik düzeyinin rotavirüs gastroenteriti sıklığına doğrudan bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir<sup>57</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise rotavirus sıklığı %9.8-39.8 aralığında saptanmaktadır<sup>58</sup>. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardaki rotavirus sıklığı tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Ülkemizde yapılan bazı çalışmalardaki rotavirus sıklığı

Çalışma	Çalışmanın yapıldığı yer	Yaş grubu (yaş)	Rotavirus sıklığı (%)	Yıl
Ceyhan ve ark. <sup>59</sup>	Ankara	0-2	16.3	1987
Türkoğlu ark. <sup>60</sup>	İstanbul	0-6	25.4	1993
Şıklar ve ark. <sup>61</sup>	Ankara	0-2	22.4	2000
Altındış ve ark. <sup>52</sup>	Afyon	0-6	12.5	2000
Kurugöl ark. <sup>62</sup>	İzmir	0-5	39.8	2003
Çataloluk ark. <sup>63</sup>	Gaziantep	0-5	23.4	2004
Tekin A <sup>45</sup>	Mardin	0-5	16.7	2008
Özdemir ark. <sup>64</sup>	Mersin	0-6	32.2	2008
Gültepe ark. <sup>65</sup>	Van	0-5	44	2009
Kaşıfoğlu ark. <sup>66</sup>	Eskişehir	0-5	21.8	2005-2011
Balkan ÇE <sup>67</sup>	Erzurum	0-5	27.9	2011
İrvem ve ark. <sup>68</sup>	İstanbul	0-5	7.64	2012
Karagün ark. <sup>69</sup>	Sivas	0-5	25.9	2013
Bu Çalışma	Düzce	0-5	16	2015

Çalışmamızda saptadığımız rotavirus sıklığının ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalardaki rotavirus sıklığı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bu durum bize rotavirus sıklığının bölgelere göre değişmediğini göstermektedir.

Rotavirus sıklığının cinsiyete göre farklılık göstermediği bilinmektedir<sup>70</sup>. Çalgın ve arkadaşlarının Ordu ilinde 2013-2015 tarihleri arasında yaptıkları çalışmalarında cinsiyete göre rotavirus sıklığı kızlarda %21.4, erkeklerde %12.2 olarak bulunmuştur<sup>71</sup>. Süzük ve arkadaşlarının 2013-2014 tarihleri arasında Kırıkkale’de yapmış oldukları çalışmada rotavirus sıklığı kızlarda %18.3, erkeklerde %15.6 olarak saptanmıştır<sup>72</sup>. Gültepe ve arkadaşlarının Van’da yaptıkları benzer bir çalışmada da bu oran kızlarda %48, erkeklerde %36 olarak bulunmuştur<sup>65</sup>. Kaşifoğlu ve arkadaşlarının Eskişehir’de yaptıkları çalışmada da rotavirus sıklığı kızlarda %21.5, erkeklerde %18.7 olarak tespit edilmiştir<sup>73</sup>. Alaşehir ve arkadaşlarının 2010-2013 tarihleri arasında İstanbul’da yapmış oldukları çalışmada ise bu oran kızlarda %15.7, erkeklerde %20 olarak bulunmuştur<sup>74</sup>. Çalışmamızda da rotavirus sıklığı hem kızlarda hem de erkeklerde %16 olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde cinsiyetin hastalık için predispozan bir faktör olmadığı görülmüştür.

Rotavirus 6-24 aylık çocuklarda en yüksek insidansa sahip olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde (6-8 ay) gelişmiş ülkelere (14-18 ay) göre daha erken görülmektedir. Ayrıca hasta bakımı ve tedavinin yetersizliği sebebiyle gelişmekte olan ülkelere daha ağır seyretmektedir<sup>75</sup>. Bazı çalışmalardaki yaş gruplarına göre rotavirus sıklığı tablo 6’da gösterilmiştir. Avustralya Rotavirüs Survelans Programı’nın 2014 yıllık raporunda rotavirus pozitif olarak saptanan 733 hastanın %21.8’i 0-6 ay, %9.5’i 7-12 ay, %15.4’ü 13-24 ay, %10.6’sı 25-36 ay, %4.5’u 37-48 ay, %3.5’u 49-60 ay olarak tespit edilmiştir<sup>76</sup>. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalardaki yaş gruplarına göre rotavirus sıklığı tablo 6’da gösterilmiştir. Özellikle ilk bir yaş grubu çocuklarda anneden geçen antikorların azalmaya başlamasıyla enfeksiyonun artış gösterdiği, yine çocukların parklar ve dış çevreyle açık hale geldikleri dört yaş civarında oranların yüksek olduğu görüldüğünden bu dönemlerde temizliğe dikkat edilmesi ve aşılamanın önemli olduğu düşünülmüştür.

**Tablo 6.** Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalardaki yaş gruplarına göre rotavirus sıklığı (%)

Çalışma	Yaş grubu				
	0-12 ay	13-24 ay	25-36 ay	37-48 ay	49-60 ay
Iraz ve ark <sup>77</sup> .	9	23	9	8	9
Özdemir ve ark <sup>64</sup> .	23.7	44.9	40.3	35.4	30.3
Balkan ÇE <sup>67</sup>	36.4	42.1	20.8	18.8	9.1
Şafak B <sup>78</sup>	9.1	16	21.7	20	13
İlkaç ve ark <sup>79</sup> .	11.8	20.8	15.3	15.3	15.3
Altındiş ve ark <sup>80</sup> .	21.4	42.9	14.3	7.1	7.1
Bu çalışma	13.6	21.1	12.3	19.2	21.9

Ilıman coğrafyalarda rotavirus enfeksiyonu genelde endemik olup özellikle kış aylarında daha çok görülmektedir. Bununla birlikte tropikal bölgelerde rotavirus gastroenteritine bütün yıl boyunca rastlanabilmektedir. Ayrıca nadiren salgınlara da sebep olduğu bildirilmektedir<sup>81</sup>. Amerika ve Avrupa'da Aralık-Mart döneminde, Hindistan ve Suudi Arabistan'da da yine kış mevsiminde yüksek pozitiflik görülmektedir. İran'da ise yapılan bir çalışmada kış mevsiminde %7 gibi düşük oranda pozitiflik gözlemlendiği ve yüksek pozitiflik oranının ise ilkbahar olduğu bildirilmiştir. Afrika'da ise sıklığının kurak mevsimlerde yükseklik kazandığı görülmüştür<sup>82</sup>. Balıkesir'de yapılan bir çalışmada rotavirus sıklığı sonbaharda %7.1, kışın %14.5, ilkbaharda %15.2, yazın %4.8 olarak bulunmuştur<sup>78</sup>. Biçer ve arkadaşlarının İstanbul'da yapmış oldukları çalışmada mevsimlere göre rotavirus sıklığı sırasıyla % 18, % 38.5, % 25, %11 olarak saptanmıştır<sup>83</sup>. Yine Çalgın ve arkadaşlarının Ordu ilinde 2013-2015 tarihleri arasında yaptıkları çalışmalarında sırasıyla %0, %20.2, %20.7, %7.7 oranlarını bulmuşlardır<sup>71</sup>. Özer ve arkadaşları da Hatay'da 210-2013 tarihleri arasında yapmış oldukları çalışmada bu oranları sırasıyla %29.7, %39,21.9, %9.4 olarak bulmuşlardır<sup>84</sup>. Bu çalışmada da rotavirus sıklığının mevsimlere göre dağılımı sırasıyla %6, %28.2, %22.4, %9.2 olarak tespit edilmiştir. Dünya geneli ve ülkemizin diğer bölgelerinden yapılan çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da kış mevsiminde



rotavirus enfeksiyonunun daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalarda ilkbaharda da yüksek pozitiflik oranlarının gözlenmesinin ülkemizde ilkbaharın serin geçmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu nedenle bu dönemdeki gastroenterit vakalarında da rotavirusun sık bir etken olabileceği akılda tutulmalıdır. Enterik adenovirusların çocuk ishallerinin %5-20'siyle ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>50</sup>. Adenovirus aynı anda farklı yerlerde enfeksiyon yapabilmektedir. Genellikle serolojik olarak adenovirus enfeksiyonu 10 yaş civarında geçirilmekte olup değişik adenovirus serotipleriyle erken yaşlarda da karşılaşılabilmektedir. Ortalama bütün adenovirus enfeksiyonlarının %50'si subklinik hastalık olarak kendini göstermekte ve semptomatik birçok enfeksiyon da hafif seyretmektedir<sup>85</sup>. Ciddi ve ölümcül adenovirus enfeksiyonları immün sistemi normal kişilerde nadir olarak görülmektedir<sup>86</sup>. Kreşlerde, yaz kamplarında ve halka açık havuzlarda çocuklar arasında önemli sporadik salgınlara da sebep olabilmektedir<sup>87</sup>. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, adenovirusun viral gastroenterit olgularının %6-22.2'sini oluşturduğu bildirilmektedir<sup>49,56</sup>. Almanya'da Wigerling ve ark.'nın 2010 yılında 650 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %9.7 oranında adenovirus pozitifliği saptanmıştır<sup>88</sup>. Japonya'da Nakanishi ve arkadaşlarının, RT-PCR ile viral enterik ajanları saptadıkları çalışmada adenovirusu %4.8 oranında bulmuşlardır<sup>89</sup>. Güney Kore'de Hula ve ark.'nın 5 yaş altındaki çocuklardan on binin üzerinde dışkı örneğini topladıkları çalışmada adenovirus %2.6 oranında tespit edilmiştir<sup>90</sup>. Tunus'ta Sdiri ve ark.'nın çalışmasında ise 2003-2005 yıllarını kapsayan dönemde 12 yaş altı çocuklarda enterik adenovirus oranı %2.7 olarak saptanmıştır<sup>91</sup>. Çin'de Zhang ve ark.'nın çalışmasında hastaneye yatan çocuklardaki adenovirus sıklığı %5 olarak bulunmuştur<sup>92</sup>. Adenovirusa bağlı ishallere daha çok 4 yaş altındaki çocuklarda rastlanmakta olup ülkemizdeki adenovirus sıklığı %7.8-10 olarak bildirilmektedir<sup>53,58</sup>. Ülkemizde yapılan bazı çalışmaların saptadığı adenovirus sıklığı ve yaş aralıkları tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Ülkemizde yapılan bazı çalışmaların saptadığı adenovirus sıklığı ve yaş aralıkları

Çalışma	Yapıldığı yer	Yaş grubu (yaş)	Adenovirus sıklığı (%)	Yıl
Bayraktar ve ark <sup>93</sup> .	İstanbul	0-5	1.5	2008-2009
Kandemir ve ark <sup>94</sup>	Kayseri	0-16	7	2009-2012
Gültepe ve ark <sup>65</sup> .	Van	0-5	17	2009
Balcı ve ark <sup>95</sup>	Denizli	0-5	4.3	2008-2009
Yazıcı ve ark <sup>96</sup>	Kocaeli	0-98	2.9	2009-2011
Gülen ve ark <sup>97</sup> .	Tekirdağ	0-15	3.6	2010-2011
Gül M <sup>98</sup>	Kahramanmaraş	0-5	4.7	2003-2004
Altındiş ve ark <sup>80</sup> .	Afyon	0-6	4.5	1999-2000
Akıncı ve ark <sup>49</sup> .	Balıkesir	0-10	14.9	2004-2005
Borsa ve ark <sup>99</sup> .	Mardin	0-5	1.6	2010-2011
İnan ve ark <sup>100</sup> .	İstanbul	0-5 ve 5-18	7.5	2011-2012
Şafak B <sup>78</sup>	Balıkesir	0-5 ve >5	1.9	2011-2013
Karagün ve ark <sup>69</sup> .	Sivas	0-5	8.4	2013-2014
Bu çalışma	Düzce	0-5	6	2015

Ülkemizden ve diğer bazı ülkelerden bildirilen sonuçlarla çalışmamızda aldığımız sonuçlar benzerlik göstermekle birlikte Gültepe ve arkadaşlarının Van'da yaptıkları çalışmada pozitiflik oranının genel orandan yüksek olduğu görülmektedir. Yazarlar bu durumun bölgedeki hijyen şartlarının kötü olmasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Adenovirus enfeksiyonlarının cinsiyete göre sıklığında değişiklik olmadığı görülmektedir. İnan ve arkadaşları çalışmada adenovirus sıklığını kızlarda %5.9, erkeklerde ise %9 olarak bulmuşlardır<sup>100</sup>. Çalgın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran kızlarda %0.6, erkeklerde %1.8 olarak saptanmıştır<sup>71</sup>. Gültepe ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında bu oran kızlarda %8, erkeklerde %9 olarak bulunmuştur<sup>65</sup>. Yine Kandemir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cinsiyete göre adenovirus sıklığı kızlarda %7.7, erkeklerde %6.6 olarak tespit edilmiştir<sup>94</sup>. Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde adenovirus sıklığı kızlarda %5.8,

erkeklerde %6.1 olarak bulunmuş olup cinsiyet farklılığının hastalık oluşumunda önemli bir etken olmadığı düşünülmüştür.

Adenovirus enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olarak görülebilmektedir<sup>101</sup>. İnan ve arkadaşları çalışmalarında pozitif olarak saptadıkları adenovirus enfeksiyonunun %20.2'sinin sonbaharda, %37.7'sinin kışın, %23.2'sinin ilkbaharda, %21.8'inin de yazın görüldüğünü bulmuşlardır<sup>100</sup>. Tekin A'nın Mardin'de yaptığı araştırmada mevsimlere göre adenovirus pozitiflik oranları sonbaharda %2.7, kışın %1.6, ilkbaharda %0.5, yazın ise %1.6 olarak saptanmıştır<sup>45</sup>. Çalgın ve arkadaşlarının çalışmalarında ise adenovirus sıklığı sonbaharda %4, kışın %0.7, ilkbaharda %1.3, yazın %1.4 olarak bulunmuştur<sup>71</sup>. Yine Gültepe ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada adenovirus pozitiflik oranları sonbaharda %10.8, kışın %10.6, ilkbaharda %15, yazın ise %20.8 olarak bildirilmiştir<sup>65</sup>. Çalışmamızda da bu oranlar sırasıyla %6.4, %7.9, %7.8, %2.8 olarak saptanmış olup yaz mevsiminde diğer mevsimlerden düşük oranda pozitiflik saptanmış olmasının bölgemizin sıcak ve nemli iklim koşulları nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne akut gastroenterit şikayeti ile başvuran 0-5 yaş arası 1080 vakada rotavirus ve adenovirus antijen sıklığı araştırılmıştır.
2. Bu vakaların 650 (%60.2)'si erkek 430 (%39.8)'u kızdı. Erkek çocuklarda rotavirus pozitifliği %16, adenovirus pozitifliği %6 olarak saptanmıştır. Kız çocuklarda rotavirus pozitifliği %16, adenovirus pozitifliği %5.8 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre bakıldığında her iki virusun saptanması açısından cinsiyet farklılığı görülmemiştir.
3. Mevsimlere göre rotavirus pozitifliğine bakıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. En yüksek rotavirus pozitifliği kış mevsiminde bulunmuş olup (%28.2) en düşük ise yaz mevsiminde saptanmıştır (%9.2). Adenovirus pozitifliğinde mevsimsel fark fazla olmamasına rağmen en düşük oran (%2.8) yaz mevsiminde gözlenmiştir.
4. Aylara göre rotavirus pozitif ve rotavirus negatif çocukların dağılımı incelendiğinde farklılık önemli bulundu. Rotavirus pozitifliği en fazla Şubat, Ocak, Mart, Mayıs ve Aralık aylarında görülürken, Ekim, Kasım, Eylül, Ağustos aylarında Rotavirus pozitifliği en düşük orandaydı. Adenovirus pozitifliği için aylara bakıldığında anlamlı farklılıklar bulunmazken en yüksek pozitiflik oranı Kasım, Mayıs, Aralık; en düşük adenovirus pozitiflik oranı Temmuz, Haziran, Ağustos aylarında bulunmuştur.
5. AGE hastalarında saptanma oranları düşünüldüğünde rotavirus ve adenovirusun hızlı şekilde tanısının konulup tedavisinin düzenlenmesi gereksiz antibiyotik kullanımının da önüne geçecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bayrakçı B, Özütemiz Ö. Postinfeksiyöz irritabl barsak sendromu. Güncel Gastroenteroloji Derg 2009;13(3):153-7.
2. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal enfeksiyonlar. J Pediatr Inf 2014;8:71-81.
3. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. Akut Sendromik Yaklaşım Rehberi. 2015;1:3-12.
4. Gülen A, Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut infeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşım. ANKEM Derg 2013;27(3):147-57.
5. 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: 149-51.
6. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. Lancet 1974; 2: 61-63.
7. Öztürk R. Reovirus ailesi ve diğer gastroenterit virusları. İçinde:Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: s. 1224-32.
8. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infections. Arch Virol Suppl 1996; 12:119-28.
9. Midilli K. Gastroenterit etkeni viruslar. İçinde: Kiraz N (editör). Mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji ders kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü; 2011:s. 1213-25.
10. Ustaçelebi Ş, Us AD. Genel viroloji. 2. Baskı, Ankara: Pelikan yayıncılık Ltd. şti, 2008: s. 29-58.
11. Sulanç E. 6 ay – 2 yaş grubu çocuklardaki ishal vakalarında rotavirüs enfeksiyonu prevalansının araştırılması. 2009, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 69 sayfa, Sivas, (Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN).
12. Lever A, Desselberger U. Rotavirus replication and the role of cellular lipid droplets: New therapeutic targets. J Formos Med Assoc 2016;115(6):389-94.

13. Aydın H. Erzurum bölgesinde 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda tespit edilen rotavirusların moleküler tiplendirilmesi. 2014, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 67 sayfa, Erzurum, (Prof. Dr. Osman AKTAŞ).
14. Gür E. Rotavirus epidemiyolojisi ve rotavirus aşısı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Aşılarla güncel yaklaşım. Sempozyum Dizisi. 2007;59:17-9.
15. Yarkın F. Reovirüsler. İçinde: Başustaoğlu AC çev. ed. Tıbbi Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık;2011: s.601-8.
16. Yarkın F. Gastroenterit virusları. İçinde: Ustaçelebi Ş, Arabacıoğlu H, Badur S.(editörler). Moleküler, klinik ve tanısal viroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004: s. 245-58.
17. Çelik T, Çelik Ü. Rotavirüs enfeksiyonu ve santral sinir sistemi. J Pediatr Inf 2012;6:50-3.
18. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, Philadelphia, Elsevier Inc, 2010;2105-16.
19. World Health Organization (WHO). Manual of rotavirus detection and characterization methods. October 2009, www.who.int/vaccines-documents. 01 Haziran 2016.
20. Çiftdoğan DY, Vardar F. Enfeksiyon hastalıklarında hızlı tanı testleri. Çocuk Sağlığı ve Hasalıkları Derg 2009;52:159-66.
21. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. Gastroenterology. 2009;136:1939-51.
22. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gomara M, Gray J.. Rotaviruses and rotavirus vaccines. Br Med Bull 2009;90:37-51.
23. Dennehy PH, Rotavirus Vaccines: an Overview. Clin Microbiol Rev 2008;21:198-208.
24. Kocabaş E, Timurtaş Dayar G. Rotavirus aşıları. J Pediatr Inf 2015; 9: 166-74.
25. Gönüllü N. Adenovirus, papovavirus ve parvoviruslar. İçinde: Kiraz N (editör). Mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji ders kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü; 2011:s. 1147-54.

26. Ustaçelebi Ş. Adenovirüsler. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: s. 1207-11.
27. Tuncer S. Adenovirüsler. İçinde: Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş kitabevi; 1999:s. 807-13.
28. The student-edited microbiology resource, Adenovirus-based Gene Therapy: a Promising Novel Cancer Therapy [Electronic Journal]. <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php.2016>.
29. Dels.nas.edu/45\_3/html/v4503contreras. Adenovirus use in gene therapy and vaccines [Electronic Journal]. <https://microbiology2009.wikispaces.com>.
30. Foy HM, Cooney MK, Hatlen JB: Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool. *Arch Environ Health* 1968; 17:795-802.
31. Yılmaz İ. Akut İshalli Çocuklarda Nörovirüs, Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığı. 2013, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 84 sayfa, İstanbul, (PROF.DR. Nuran SALMAN).
32. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1977; 105:362-86.
33. Bozkaya E. Solunum sistemi viral enfeksiyonları ve influenza. İçinde: Ustaçelebi Ş, Arabacıoğlu H, Badur S.(editörler). Moleküler, klinik ve tanısal viroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004: s. 101-11.
34. Hayashi S. Hogg JC. Adenovirus infections and lung disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7:237-43.
35. Simila S, Jouppila R, Salmi A. Encephaloringitis in children associated with an adenovirus type 7 epidemic. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:310-16.
36. Sağlık i. Çocuklarda görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarında adenovirüslerin sıklığının araştırılması. 2012, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, 42 sayfa, Antalya, (Prof.Dr. Dilek ÇOLAK).
37. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4): 704.
38. Nelson KE, Gavitt F, Batt MD. The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. *J Pediatr* 1975; 86:335-41.

39. Faden H, Wynn RJ, Campagna L. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 146:523-27.
40. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic *J Clin Microbiol* 1995;(33):2728- 31.
41. Bowles NE, Ni J, Kearney DL. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; (42):466-72.
42. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1194-200.
43. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut Gastroenterit ve Tedavisi. *Klinik Pediatri* 2004; 3 (1): 12-18.
44. Özdemir M, Demircili ME, Feyzioğlu B, Yavru S, Baysal B. İshalli hastalarda akut viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2013;29:127-30.
45. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010;1(1):41-5.
46. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses Knipe DM, Howley PM, Griffin DE et al. eds. *Field's Virology*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2001: p.1787-833.
47. Bass DM. Rotavirüs and other agents of viral gastroenteritis. 'Behrman RE, Kliegman EM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup> ed. WB Saunders, 2004: p.1081-3.
48. Biçer S, Bezen D, Sezer S, ve Yavuzcan D, Tekgündüz SA, Ulucaklı Ö, Engerek N, Aldemir H. Acil çocuk servisindeki akut gastroenterit olgularında rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonları. *Ankem Derg* 2006;20(4):206-9.
49. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevrge B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus. *J Pediatr Inf* 2007; 1: 98-101.
50. Farkas T, Jiang X. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, enteric adenoviruses and other diarrheic viruses. In: Murray PR, Baron EJ,



- Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA eds. Manual of Clinical Microbiology. 9<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press, 2007: p.1453-69.
51. Kara A. Rotavirüs ve özellikleri. Salman N. Ed. Rotavirüs enfeksiyonları ve korunma. Medya Tower Tanıtım Prod ve Yayıncılık Hiz. 2007;p.13-5.
  52. Altındış M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H. Rotavirüs infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. Indian Pediatr 2004;41:590-4.
  53. Baskın E, Türkay S, Gökalp AS. Adenovirüs gastroenteritleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1995;15:121-5.
  54. Atalay MA, Kandemir İ, Gökahmetoğlu S. Üçüncü basamak bir hastanedeki gastroenteritli çocuklarda rotavirüs enfeksiyonu sıklığı. Dicle Tıp Derg 2013;40:212-5.
  55. Glass R. Rotavirus Facts. 6. Rotavirus Sempozyumu 2004.
  56. Hoshino T, Hosokawa N, Yanai MA. Study of serum mitochondrial enzymes in rotavirus and adenovirus gastroenteritis in pediatric patients. Rinsho Byori 2001; 49: 1157-61.
  57. Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel E. İvegen ishalleri 0-2 yaş grubu çocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranı. İnfeksiyon Derg 1992;6:31-4.
  58. Tuncer S, Ceyhan M, Yurdakök K. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirus tip 40 ve tip 41' in önemi. V. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1995, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.102, 1995.
  59. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugol Z, Yildirim I, Celik U, Keser M, Koturoğlu G, Tezer H, Bülbül EK, Karabocuoglu M, Halıcıoğlu 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.
  60. Türkoğlu S, Petit-Çamurdan A, Akis N, Badur S. Epidemiology of rotavirus infantile diarrhoea in Istanbul using virus genome RNA electrophoresis. Mikrobiyol Bul 1993;27: 93-9.
  61. Şıklar Z, Unalacak M, Dallar Y, Tanyer G. Sıfır-2 yaş arası ishalleri çocuklarda rotavirus sıklığı ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2000;9:219-24.

62. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Özkinay F, Özkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. Turk J Pediatr 2003; 4: 290-4.
63. Çataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. Epidemiol Infect 2005; 133: 673-8.
64. Özdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 571-578.
65. Gültepe B, Yaman G, Çıkman A, Güdücüoğlu H. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerde rotavirus ve adenovirus sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012; 42(1):16-20.
66. Kaşifoğlu N, Us T, Aslan FG, Akgün Y. 2005-2011 yılları arasında saptanan rotavirus antijen pozitiflikleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(3):111-5.
67. Balkan ÇE. Erzurum ve çevresinde 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs prevalansı'nın araştırılması. 2011, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,47 sayfa, Erzurum, (Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ).
68. İrvem A, Yücel FM, Yıldırım M, Kanadalı A, Dede B. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirüs görülme sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44(3):98-100.
69. Karagün BŞ, Gürsu HA, Korkmaz Ö, Bozdağ İ, Hasbek M. Beş yaşın altında akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44(2):70-4.
70. Meral M, Bozday G, Özkan S, Dalgıç B, Alp G, Ahmed K. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus prevalansı, serotip ve elektroferotip dağılımı. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1):104-12.
71. Çalgın M.K, Çetinkol Y, Yıldırım A.A, Erdil A, Dağlı A. Ordu ilindeki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması Ankem Derg 2015;29(2):59-65.
72. Süzük S, Avcıküçük H, Kavaklı M. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi'ne başvuran akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun sıklığı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. Turk Hij Den Biyol Derg 2015;72(1):11-6.

73. Kaşifoğlu N, Us T, Aslan F.G, Akgün Y. 2005-2011 Yılları arasında saptanan rotavirus antijen pozitiflikleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41(3):111-5.
74. Alaşehir E.A, Balıkçı A, Topkaya A.E. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirüs antijen pozitifliği ve pozitifliğin demografik verilerle ilişkisi. Ankem Derg 2014;28(2):41-3.
75. Meral M, Bozdayı G. Dünyada ve ülkemizde rotavirus epidemiyolojisi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010;40 (1):1-10.
76. Australian Rotavirus Surveillance Program, 2014 Annual report 2015;CDI 39 (3):337-46.
77. Iraz M, Ceylan A. Akut gastroenteritli 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirus sıklığı. Ankem Derg 2013;27(1):2-6.
78. Şafak B. Gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirus ve adenovirus sıklığı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;5(2):121-4.
79. İlkaç M, Şahin A, Nazik H, Öngen B. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavirus sezonunun takibi: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. Ankem Derg 2012;26(1):25.
80. Altındiş M, Beştepe G, Çeri A, Yavru S, Kalaycı R. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı Araştırma. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2008;15(2):17-20.
81. Dennehy PH, Rotavirus Vaccines: an Overview. Clin Microbiol Rev, 2008;21(1):198–208.
82. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006;12:304-6.
83. Biçer S, Şahin G.T, Koncay B, Yavuzcan D, Gemici H, Engerek N, Ulucaklı Ö, Türkmen S, Özlü N, Erkal S, Şiraneci R. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. Çocuk Enf Derg 2008;3:96-9.
84. Özer B , Jenedi K, Pehlivanoglu C, Göçmen M. Akut gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. Mustafa Kemal Üniv.Tıp Derg 2014;5(20):1-10.
85. Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, et al: The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns,

- antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. *Am J Epidemiol* 1969; 89:25-50.
86. Centers for Disease Control and Prevention: Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14-four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:1181-4.
  87. Foy HM, Cooney MK, Hatlen JB: Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool. *Arch Environ Health* 1968; 17:795-802.
  88. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weisbrich B, Morbach H, Girschick H. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int. J Infectious Diseases* 2011;15:401-7.
  89. Nakanishia K, Tsugawab T, Honmaa S, Nakatac S, Yotoa Y. Tsutsumia H. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo. *Japan J Clin Virology* 2009;46:94-7.
  90. Huha J, Kima W, Moona S, Leea J, Limb Y. Viral etiology and incidence associated with acute gastroenteritis in a 5-year survey in Gyeonggi province. *South Korea J Clin Virology* 2009;44:152-6.
  91. Sdiri-Loulizi K, Garbi-Khelifi H, de Rougemont A. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. *J Clin Microbiol* Apr 2008;1349-55.
  92. Zhang S. Symptomatic and asymptomatic infections of rotavirus, norovirus, and adenovirus among hospitalized children in Xi'an, China. *J Med Virol* 2011;83(8):1476-84.
  93. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus saptanması. *Klimik Derg* 2010;23(1):15-7.
  94. Kandemir İ, Atalay M.A, Delice S, Taş S.K, Gökahmetoğlu S. Gastroenteritli çocuklarda enterik adenovirüs antijenleri. *Turk J Immunol* 2014;2(1):1-4.
  95. Balcı Y, Polat Y, Covut İ, Canural R. Denizli’de 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus tip 40/41 sıklığı. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27(1):15-7.

96. Yazıcı V, Manzur Y, Akbulut A. Akut gastroenteritli olgularda rotavirus ve enterik adenovirus enfeksiyonlarının sıklığının araştırılması. Klimik Derg 2013;26(1):13-6.
97. Gülen D, Aydın M, Uzun A, Kaya A.D. Presence of rotavirus and adenovirus antigens in children with gastroenteritis who attended the tekirdağ state hospital original investigation. J Pediatr Inf 2013;7:131-5.
98. Gül M. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi araştırma fonu proje sonuç raporu.
99. Borsa B.A, Tokman H.B, Çağatay P. Mardin kadın doğum ve çocuk hastalıkları hastanesi'nde 0-5 yaş arası akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının belirlenmesi. ANKEM Derg 2013;27(2):75-9.
100. İnan N, Ünsür E.K, Demirel A, Mamçu D, Sönmez E, Arısoy A. Akut viral gastroenterit öntanıli vakalarda rotavirus, adenovirus ve norovirus sıklığının araştırılması. ANKEM Derg 2014;28(1):14-9.
101. Öztürk O, Demir B, Yalçın B M, Ünal M. Birinci basamakta adenovirüs enfeksiyonları. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2014;6(3):21-5.

## **EK-1: ÖZGEÇMİŞ**

1983 yılında Nevşehir'in Derinkuyu ilçesinde dünyaya geldi. İlk orta ve lise öğrenimini Derinkuyu'da tamamladıktan sonra 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Bölümünü bitirmiştir. 2007 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun olmuştur. 2007 yılından itibaren Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde biyolog olarak görev yapmaktadır. Orta derecede İngilizce bilmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.

