

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BATMAN YÖRESİNDEKİ
GASTROENTERİTİSLİ ÇOCUKLARDA
ROTAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ELISA
YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Kasım ŞİMŞEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK**

**ŞANLIURFA
2019**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER VİROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BATMAN YÖRESİNDEKİ
GASTROENTERİTİSLİ ÇOCUKLARDA
ROTAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ELISA
YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Kasım ŞİMŞEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK**

Bu tez çalışması, HÜBAK tarafından 16160 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2019**

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Kasım ŞİMŞEK'in hazırladığı "Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonunun ELISA Yöntemi ile Araştırılması" konulu çalışması 28/6/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Viroloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet CABALAR

Harran Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Viroloji Anabilim
Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Kezban CAN ŞAHNA
Fırat Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı



ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK
(Danışman)
Harran Üniversitesi Veteriner
Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ^(8/6)2019 tarih ve 2019.112.22..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi ve tez çalışmam süresince beni destekleyen danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK'e, Viroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet ÇABALAR hocama ve Prof. Dr. Kezban CAN ŞAHNA hocama, bu araştırmayı proje olarak kabul eden ve maddi açıdan destekleyen (Proje No: 16160) Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (HÜBAK)'ne, örnek toplamamıza izin veren Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi yetkililerine, aynı hastanede görevli sayın Dr. Fatma Tuba KARAYA ve laboratuvar teknikeri Mehmet ALBAYRAK'a, ayrıca Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Kasım ŞİMŞEK
2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAY SAYFASI	i
TEŞEKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Etiyoloji.....	3
2.3.1. Virionun morfolojisi.....	4
2.3.2. Viral genom.....	5
2.3.3. Replikasyon stratejisi.....	6
2.4. Epidemiyoloji.....	7
2.5. Patogenez ve patoloji.....	9
2.6. Klinik	9
2.7. Tanı.....	10
2.8. İmmünoloji	12
2.9. Tedavi	13
2.10. Korunma ve kontrol	13
2.11. Rotavirus hastalığının ekonomik yükü.....	14
3.MATERYAL VE METOT	15
3.1.Gaita örneklerin toplanması.....	15
3.2. Rotavirus antijen ELISA testinin yapılışı.....	15
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA	20

6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	27
7.KAYNAKLAR.....	28
8.EKLER.....	36
8.1. Etik kurul kararı	36
8.2. İzin belgesi kararı	37
8.3. Orijinallik Raporu.....	38
8.4. Turnitin çıktısı.....	39
8.5. Tez veri giriş formu.....	40



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rotavirus Virionun Şematik ve EM görüntüsü.....	4
Şekil 2.2. Rotavirusların Replikasyon Döngüsü.....	7
Şekil 3.1.Ticari ELISA Kiti.....	16
Şekil 3.2. ELISA Pozitif Numunelerin Görsel Durumu.....	16



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Reoviridae clasifikasyonu, konakçı ranjı ve saçılım grafiği.....	3
Tablo 2.2. Çocukları da enfekte eden grup A RV'larının yapısal olan ve yapısal olmayan proteinlerinin fonksiyonu ve yeri	5
Tablo 3.1. Örneklenen gaita sayısı ve yaş gruplarına göre dağılımı.....	15
Tablo 4.1. Antijen pozitif ve negatif bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı.....	19
Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre ELISA ile pozitif bulunan örnekler.....	19
Tablo 4.3. ELISA pozitif bireylerin dağılımı.....	20

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- µl** : Mikrolitre
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
Ag : Antijen
CPE : Cytopathic Effect
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
DLP : double-layered particle
dsRNA: Çift iplikçikli RNA
ELISA: Enzim Linked Immunosorbent Assay
EM : Elektron Mikroskopi
HI : Hemaglutinasyon İnhibisyon
HRV : Human Rotavirus
IFA : İmmunoflorasan
Ig : İmmunglobulin
KF : Kompleman Fiksasyon
NCDV: Neonatal calf diarrhea virus
nm : Nanometre
NS : Non-Structural
NSP : Non-strüktürel protein
ORS : Oral Rehidrasyon Solüsyon
PAGE: Polyacrylamide Gel Electrophoresis
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu (Poymerase Chain Reaction)
RV : Rotavirus
RVGE: Rotavirus Gastroenteritisi
SN : Serum Nötralizasyon
TLP : Triple-Layered Particle
VN : Virus Nötralizasyon
VP : Viral Protein
WHO : World Health Organization

ÖZET

BATMAN YÖRESİNDEKİ GASTROENTERİTİSLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ELISA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Kasım ŞİMŞEK

Viroloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Viral gastroenteritler, çocukluk çağında görülen gastroenteritlerin en sık nedenidir. Rotavirüs enfeksiyonu şiddetli kusma ve ishale neden olan bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen hastalıktır. Enfeksiyon etkeni Reoviridae ailesi içinde yer alan Rotavirus cinsinde sınıflandırılmıştır. Virüs fekal-oral yolla bulaşır. Bu çalışmada, Batman Yöresinde, ishali çocuklarda Rotavirus enfeksiyonunun prevalansının saptanması amaçlandı. Çalışmaya, akut gastroenterit tanısı alan, 0-5 yaş grubu çocuklar alındı. Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne 1 Aralık 2015 ile 29 Şubat 2016 tarihleri arasında ishal şikâyeti ile başvuran 154 çocuktan alınan dışkı örnekleri ELISA yöntemi ile Rotavirus etkeni yönünden incelendi. Numuneler çalışıldığında 154 kişiden alınan örnekten 41 (%26.62) kişide Rotavirüs etken tespit edildi. İki yaş grubu (0-3 ay ve 2 yaş üstü) antijen negatif idi. Rotavirüs prevalansı diğer yaş grupları için sırasıyla % 24.24 (3-6 ay), % 31.48 (6-12 ay), % 36.36 (1-2 yıl) olarak tanımlandı. Çalışmamızın sonuçları, Rotavirus'un, Batman ilinde çocukluk çağında görülen gastroenteritlerinde yüksek oranda olduğu belirlenmişti.

Anahtar sözcükler: Rotavirüs, ELISA, Gastroenterit, Batman.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ROTAVIRUS INFECTIONS BY ELISA IN CHILDREN WITH GASTROENTERITIS IN BATMAN PROVINCE

Kasım ŞİMŞEK

Virology Department, Master Thesis

Viral gastroenteritis is the most frequent cause of gastroenteritis seen in childhood. Rotavirus infection is the most common disease among infants and young children that cause of severe vomiting and diarrhea. The infection agents classified in Rotavirus genus belong to family Reoviridae. The virus is transmitted by the fecal-oral route. The aim of this study was to determine the prevalence of Rotavirus agent in children with acute gastroenteritis in Batman province. Patients with acute gastroenteritis between the ages of 0-5 years were included in the study. Fecal specimens of 154 children with diarrhea who were evaluated at the Pediatric Clinics of Batman Obstetrics and Pediatrics Hospital during a year (Between 1 December 2015 and 29 February 2016) were investigated for the presence of Rotavirus with ELISA. Viral agent was determined in 41 (26,62%) of 154 samples. Two age groups (0-3 months and upper 2 years old) were antigen negative. Rotavirus prevalence were described for other age groups as 24.24%(3-6 months), 31.48%(6-12 months), 36.36%(1-2 years), respectively. The results of our study determined that Rotavirus are the most frequent cause of gastroenteritis seen in childhood gastroenteritis in Batman province.

Keywords: *Rotavirus, ELISA, gastroenteritis, Batman.*

1.GİRİŞ

İshal yetişkinler için ciddi bir problem olmamakla birlikte bebeklerde ve iki yaşaltı çocuklarda önemli bir problemdir. Bu problemin majör nedenlerinden biri rotaviruslardır. Gastroenteritler, sağlığı tehdit eden olgulardır. İshallerin etiyolojik çalışmalarında ilk sırada belirlenen ve önem arz eden nedenlerinden hatta başta gelen etkenlerinden biri olan rotavirus bütün dünyada yaygındır. Her yıl yaklaşık iki milyondan fazla çocuk gastroenterit sebebiyle yaşamını yitirdiği ve bu ölümlerin altı yüz bin kadarı rotavirus gastroenteritisi sebebiyle olduğu rapor edilmiştir (1).

Çocuklarda rotavirus enfeksiyonunun klinik seyri ve prognozu değişkenlik göstermektedir. Enfeksiyonun seyri asemptomatik hastalık tablosundan ölüme neden olan dehidratasyonla seyreden şiddetli diareye kadar değişkenlik göstermektedir. Gastroenteritisle seyreden diğer etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla kıyaslandığında RV enfeksiyonunda ciddi diare sıklığı daha fazladır. Rotavirüs en yüksek oranda beş yaşın altında özellikle 0.5-2 yaş arası çocuklarda görülür (2).

Rotaviruslar 7 grup altında sınıflandırılmıştır. İnsanlarda sadece üç gruptan (A, B, C) kaynaklı enfeksiyon görülmekle birlikte A grup rotavirus enfeksiyonları yaygın ve sıklık bakımından daha ön plandadır. Yapılan çalışmalar, A grup rotavirus enfeksiyonları ciddi neonatal gastroenteritislerin %21 ile %65'ine neden olduğu bildirilmektedir (1, 3).

Enfeksiyonun sonuçlanma biçimi farklı olmakla birlikte beş yaşından küçük çocuklarda ağır seyreden gastroenteritisin başta gelen nedeni olan RV enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde olduğu gibi az gelişmiş ülkelerde de benzer sıklıkta görülür. Gelişmiş ülkelerde ölüm oranları düşük olmakla birlikte bulaşma oranı yüksektir ve hastaneye intikal eden hastalık oranları da %20 ile %60 gibi son derece yüksek olup az gelişmiş olan ülkeler ile benzerlik gösterdiği bildirilmektedir (2).

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Çocuklarda özellikle yeni doğan bebeklerde ve beş yaşın altındaki kişilerde sarı-sulu ishal ile karakterize, dehidrasyon neticesinde ölümle sonuçlanabilen viral nedenli bir enfeksiyondur (3).

2.2. Tarihçe

Gastroenteritisler bütün dünyada yaygındır. Özellikle yeni doğan ve küçük yaştaki çocuklarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir sağlık problemi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle bakteriyel, viral veya parazitik ajanlar üzerine yapılan çok sayıdaki çalışma etyolojiye yönelik olmuştur. Özellikle de viral bir etkene yönelik veri elde edilememiştir. Hücre kültürü teknolojisinin gelişmesinin yaptığı olumlu etki sayesinde 1950 ile 1960'lı yıllarda enterik bazı viruslar keşfedilmiştir. Ancak infeksiyöz diarenin etkeni ortaya konulamamıştır. Bunu rağmen 1940'lardan beri etyolojisi açıklanamayan vakalarda gastroenteritlerin sebebinin virüs olabileceği düşünülmüştür (4).

Gastroenteritlerde etyolojik olarak virusların önemi yer tuttuğu 1972 yılında akut ishal şikayetli bir gastroenterit salgınında dışkı örneklerinde Norwalk virusunun identifikasyonu neticesinde anlaşılmıştır (5). Kısa bir süre sonra yenidoğan ve beş yaş altı çocuklarda şiddetli ishal ile ilişkili insan rotavirusu keşfetmiştir (6). Bu virüsler her iki çalışmada olduğu gibi başka çalışmalarda da sadece elektron mikroskop (EM) kullanılarak identifiye edilmiştir (7). Rotavirus neonatal ve beş yaşına varmamış çocuklarda görülen akut ishali en önemli etyolojik etkeni olmasının yanında hayatın ilk iki yılı süresince ortalama %35 ile %50 gibi yüksek oranında hastaneye yatışlara neden olabilmektedir (8).

Rotavirus 1973 yılında akut gastroenteritisli bir çocuğun duodonal mukozasının elektron mikroskop ile incelenmesi esnasında tespit edilmiş (6) ve yapılan geriye dönük literatür çalışmasında, 1963 yılında aynı teknik kullanarak ishal salgınında semptom gösteren farelerin barsak dokularında tespit edilen partiküllerle (9) ve yine 1963 yılında maymunların Simian agent 11 adı verilen virusun (10) izolasyonunu gerçekleştirmiş olup, 1969 yılında ishalleri bir buzağının dışkısında varlığı ortaya konulmuş virus partiküllerinin aynı olduğu (11) sonucuna varılmıştır. Mebus et al. (12) tarafından 2 yıl sonra ilk olarak

sığır orijinli hücre kültürü kullanılarak *Nebraska Calf Diarrhea Virusunun* (NCDV) izolasyon ve identifikasyonu başarı ile sonuçlandırmışlardır. Yapılan çalışmaların neticede, sonraki yıllarda diğer hayvan rotavirusların (maymun, fare, sıçan, sığır gibi) morfolojik olarak sığır rotavirusu ile aynı olup aynı zamanda ortak grup antijenlerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bilimdeki ilerlemeye paralel olarak daha kullanılır ve makul tanı tekniklerinin geliştirilmesi sayesinde çocukluk dönemi ishalin en yaygın nedeni olarak bilinen rotavirusların etyolojisi ve patogenezi ile ilgili değerli bilgiler elde edilmiştir (7).

2.3. Etiyoloji

Rotavirüs *Reoviridae* familyasına dâhil edilen *Rotavirus* cinsi içinde sınıflandırılmıştır. *Reoviridae* familyası rotavirusların yanı sıra Tablo 2.1’de gösterildiği gibi deniz canlıları enfekte eden Aquareovirus, mantarları enfekte eden Mycoreovirus, bitkileri enfekte eden Phytoreovirus, Fijivirus ve Oryzavirus, insektleri enfekte eden Cypovirus ve insan ve önem arz eden evcil hayvanları enfekte eden Orbivirus, Orthoreovirus, Coltivirus ve Seadornavirus cinsleri de bulunmaktadır (4).

Tablo 2.1. Reoviridae clasifikasyonu, konakçı ranji ve saçılım grafiği (3)

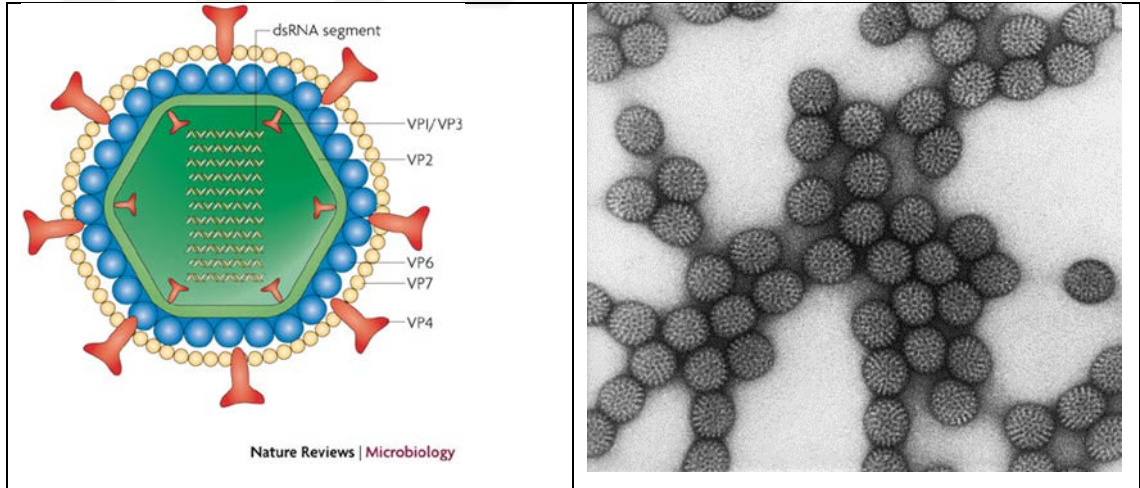
Cins	Konakçı	Saçılım
Seadornavirus	İnsan, sığır, domuz, sinek arbovirustur-zoonoz	Hücre ölümü
Dinovernavirus	İnspekt ve sinekler	Hücre ölümü
Idnoreovirus	Böcek	Hücre ölümü
Cypovirus	İnspekt	Hücre ölümü
Aquareovirus	Deniz canlıları	Hücre ölümü
Rotavirus	İnsan ve diğer vertebralılar	Hücre ölümü
Phytoreovirus	Bitki ve böcek	Hücre ölümü
Oryzavirus	Bitki	Hücre ölümü
Fijivirus	Bitki	Hücre ölümü
Mycoreovirus	Mantar	Hücre ölümü
Cardoreovirus	Deniz kabukluları	Hücre ölümü
Coltivirus	İnsan, rodentler, kene ve sinek	Hücre ölümü
Mimoreovirus	Algler	Hücre ölümü
Orbivirus	Vertebralılar	Hücre ölümü
Orthoreovirus	Vertebralıartes	Hücre ölümü

Rotaviridae ailesinde yer alan viruslar ortak morfolojik, antijenik ve biyokimyasal özelliklere sahiptir (3, 4).

2.3.1. Virionun Morfolojisi:

Rotavirus zarfsız, 70 nm çapı olan, kapsidi ikosahedral simetriye sahip bir virustur. Elektronmikroskop ile yapılan incelemede tekerleğe benzer görünümünde olduğu belirtilmiştir. Bundan sebeple bu virusa, “rota” ismi Latince tekerlek anlamına geldiği için verilmiştir. Virion 3 tabakadan oluşur ve triple-layered (3 tabakalı) particle (TLP) olarak isimlendirilir. Bu tabakalar sırası ile dış kapsid en dışta, iç kapsid ve en içte kor olarak sıralanır. İç kapsidin tamamı VP6 proteininden oluşmakta ve koru çevreler. Bu protein aynı zamanda virusun en önemli yapısal ve immunojenik proteinidir (Şekil 2.1) (3).

Rotavirusların sınıflandırılmasında kapsid proteininin antijenik özelliği önemli bir yere sahip olup serolojik olarak buna göre grup, altgrup ve serotipler şeklinde sınıflandırılır. Rotaviruslar çeşitli serolojik testler (ELISA, immunoflorasan, IFA) ile tespit edilebilen ortak antijenlere sahiptirler. VP6 proteininden rotavirusların gruplandırılmasında yararlanılmaktadır. VP6 proteininin gösterdiği farklılık göz önünde bulundurularak A'dan başlayıp G'ye kadar alfabetik isimlendirilen yedi grup (A-G) bildirilmektedir. (3, 4).



Şekil 2.1. Rotavirus virionunun şematik ve EM görüntüsü (13, 14)

Rotavirusun bazı grupları (D, E, F, G) sadece hayvanlarda enfeksiyon meydana getirirken, diğer üç grup (A-C) insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan etkenleri içine almaktadır. Hücre kültüründe üretilmesi nispeten zor olan rotaviruslardan domuzları enfekte eden grup B ve C ile insanlarda görülen grup C rotavirus uygun hücre kültürlerinde üretilmesi başarılı olmuştur (4).

2.3.2. Viral genom:

Rotavirusların genetik materyali RNA yapısındadır. Viral RNA çift zincirli (dsRNA) ve 11 segmentli bir yapıya sahiptir. En küçük boyuta sahip 11. segment 667 baz çifti iken 1. segment 3.302 baz çiftinden oluşmaktadır. Diğer segmentler ise bu iki değer arasında değişen farklı büyüklükte dirler. Çift iplikçikli RNA (dsRNA) negatif polariteli olup mRNA gibi görevi bulunamadığından rotavirus kapsidsiz, çıplak çift iplikçikli RNA'sı enfeksiyöz değildir (4, 15).

Tablo 2.2. Çocukları da enfekte eden grup A RV'larının yapısal olan ve yapısal olmayan proteinlerinin fonksiyonu ve yeri (15).

	Rotavirus kapsit proteini	Kodlayan segment	Bulunduğu yer ve fonksiyon
Yapısal	VP1	1	İç Korda bulunur ve RNA polimeraz aktivitesi vardır
	VP2	2	İç Korda bulunur ve kapsidin RNA yı sarması
	VP3	3	İç Korda bulunur ve Guaniltransferaz, Metiltransferaz aktivitesi vardır
	VP4	4	Dış kapsitte bulunur ve adsorbsiyon, virulans, penetrasyon, ve hemaglutinasyon etkili
	VP6	6	İç kapsitte bulunur ve Grup, subgroup antijenidir
	VP7	9	Dış kapsitte bulunur ve yüzey glikoproteinidir, serotipte spesifik nötralizan antijendir
	Yapısal olmayan	NSP1	5
NSP2		8	Replikasyon ve paketleme
NSP3		7	Translasyonenhancer
NSP4		10	Viral enterotoksin
NSP5		11	Fosoprotein
NSP6		11	Replikasyon?

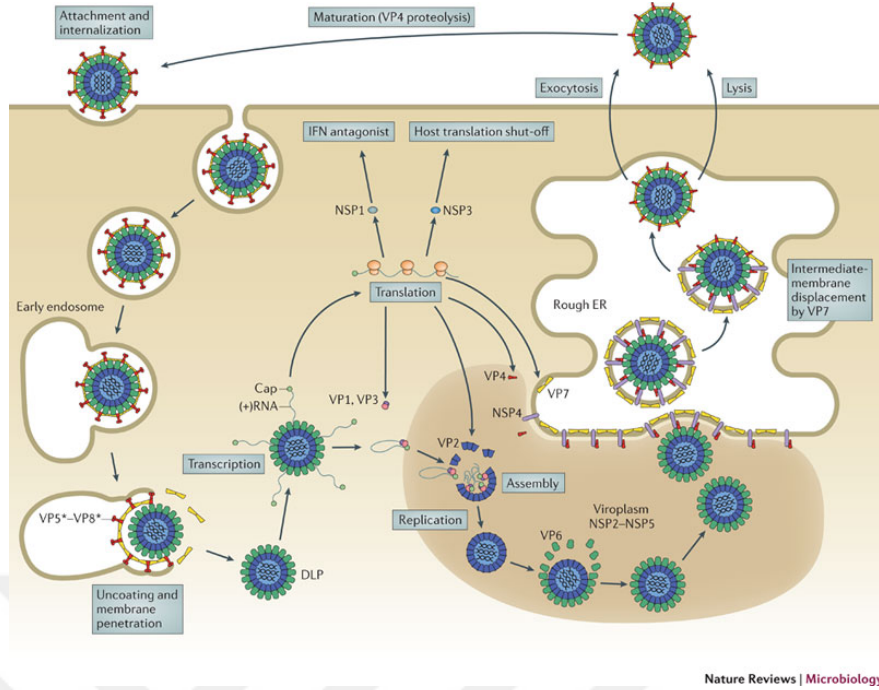
Ancak virus partikülleri RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi bulundurmakta ve kendi RNA'larını aktif şekilde mRNA'ya transkripte edebilirler. Genom segmentinin altısı virona ait yapısal olan proteinleri (VP1-7) diğer beş segment ise yapısal nitelikte olmayan (NSP1-6) proteinleri oluşturur. RV genom segmentinin her bir tanesi minimum yapısal olan ya da olmayan viral proteinlerden birini kodladığı bilinmekte, ancak onbirinci segmentin yapısal olmayan iki proteini kodlamakta olduğu bilinmektedir. Miks enfeksiyonda rol alan farklı RV şuları ise parental virusların segmentleri yer değiştirebilir. Reassortment olarak isimlendirilen bu olay viral çeşitliliğin kaynağı olarak kabul edilir (3, 4).

Tek bir hücrede iki farklı rotavirus suşunun aynı anda birlikte bulunmaları segmentli nükleik asite sahip olan rotaviruslarda "reassortment" oluşmasına zemin hazırlar. Bu genetik olay G ile P proteinlerinin çok sayıda yeni kombinasyonlarının (teorik olarak 211 değişik kombinasyon) oluşmasına yol açar. Bu şekilde genotip çeşitliliği meydana gelir. Rotavirusun yapısal ve yapısal olmayan proteinleri ve hangi segment tarafından genetik bilginin taşındığı Tablo 2.2'de özetlenmiştir (3, 4).

2.3.3.Replikasyon stratejisi

Rotavirus hücre kültürlerinde üretilmesi özel bir muamele ister. Çünkü dış kapsit proteinlerinden olan VP4'ün tripsin gibi proteolitik bir enzim yardımı ile ayrıştırılması gerekir (15). Rotavirusun infektivitesi proteolitik kabilyetteki bu enzimin 88 kDa olan VP4'ü iki polipeptide (28 kDa'luk VP8 ve 60kDa'luk VP5) parçalamasıyla ortaya çıkar (15, 16). Bu parçalanma virionun adsorbsiyonu için elzem değilse de penetrasyon üzerine etkilidir (15). Tripsin ile yapılan muamelenin virusun penetrasyonu üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte (15) VP5'in hücre zarı permabilitesini artırdığı ve penetrasyonu kolaylaştırdığını bildirmektedir. VP8'in hemaglütinin bölgesi vardır ve bu adsorbsiyonda rol alır. Bunun yanında aktivitesi düşük olsada VP4 virionda füzyonu başlatabilir (16). İzolasyon ve identifikasyon çalışmaların da Hücre kültüründe virusun üretilmesi için mutlaka tripsin ile muameleye ihtiyaç vardır. Aksi takdirde rotavirus enfeksiyöz olmadığı gibi hücreye penetrasyon ya gerçekleşmez veya çok yavaştır. Buna karşılık tripsin muamelesi neticesinde rotavirus aktive olur ve hücreye direk membrandan geçiş yapar ve enfeksiyon oluşturur.

Enterositlerin sitoplazmasında girip çoğalma başlangıcında öncelikle üç katman olan kapsit dış kapsitten arınır ve çift katmanlı (DLP) partikül haline dönüşür. Rotaviruslar viral polimeraza sahip olup bu enzim sayesinde viral RNA'nın mRNA ya transkripsiyonu gerçekleşmektedir. Bu sayede protein sentezi başlarken ye viral RNA lar için aynı zamanda kalıp görevi görür. Çift iplikli RNA genomu oluştuktan sonra tekrar kapsit içinde VP6 proteini kor olarak adlandırılan bölgeyi sarar ve yeni çift katmanlı virüs partiküllerin double-layered particle yapısını alır. Çift katmanlı yeni subviral partikül yeni bir aşamaya girer. Endoplazmik retikulumun (ER) içine girerken geçici bir zar sahibi olur ve sonrasında lümeninde ilerleyip geçici zarı kaybeder ve sonrasında VP4 ve VP7 virionun dış kapsidini yapma görevini alırlar. Virusun olgunlaşması neticesinde üç tabakalı partiküler meydana gelir. Rotavirus virionları hücreyi lize ederek dış ortama salınır (Şekil 2. 2) (17).



Şekil 2.2. Rotavirusların replikasyon döngüsü (18)

2.4. Epidemiyoloji

Genellikle endemik nadiren salgınlara da yol açan, viral gastroenteritis olgularının %50- 80'ine sebep olan RV, gelişmiş ve aynı zamanda az gelişmiş olan ülkelerde beş yaştan küçük çocuklarda ağır seyreden ishallerin en önemli nedeni olarak belirtilmektedir (8).

WHO verileri incelendiğinde RV bütün dünyada ishale bağlı ölümlerin neredeyse %25'inden sorumlu olduğu görülmektedir. WHO'nun 2000 ile 2004 yılları arasındaki veriler beş yaş altındaki çocukların ishal nedeni ile tahmini ölüm sayısını yaklaşık 1.566.000/yıl olarak görülmektedir. RV nedeni ölümlerin ise 450.000-705.000 arasında olduğu ortalama ise 610.000 ölüm gerçekleştiğini ve beş yaşından küçük çocuklarda gözlemlenen can kayıplarının %20'sini teşkil ettiğini göstermektedir (19). Yapılan çalışmalarda bu kayıpların, %82'si gibi büyük çoğunluğu az gelişmiş olan ülkelerde görülmekte ve yaklaşık hergün 1.205 çocuk RV nedeni ile yaşamını kaybetmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise ölüm nadirdir ancak yinede vaka sayısı oldukça yüksektir ve her sene 220 000 çocuk RV kaynaklı gastroenterit nedeni ile hastaneye başvurmak zorunda kalmakta ve bu yaklaşık her elli çocukta birine denk gelmektedir (20).

Rotavirusların geniş bir konak dağılımı mevcuttur. Hayvanlardan yapılan izolasyonlar, insanlarda olduğu gibi, çoğunlukla yeni doğan yavruların ishal vakalarından

olmaktadır. Rotavirus A özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda enfeksiyon oluştururken bunun yanında çeşitli memeli türleri ile kanatlı türlerinde de ciddi ishal enfeksiyonunun başta gelen nedenidir. Rotavirus B ise yetişkinlerde gözlemlenen yaygın salgınlara sebep olduğu ve ilk izolasyonun Çin'de yetişkinlerde gerçekleştirildiği bildirilmektedir. Rotavirus C ise çocuklarda daha çok tek tek ishal vakalarıyla ilişkili iken nadiren bir ailenin bütün fertlerini içine alan salgınlara neden olmaktadır. RV influenzaya virusa benzer bir şekilde miks enfeksiyonlarda genetik reassortment için bir potansiyele sahiptir (21).

Fekal-oral yolla rotavirusun başlıca bulaşma yoludur. Özellikle çocuklar arasında enfekte oyuncak ve diğer bulaşık materyaller bulaşmada önemli rol alır. Rotavirus enfeksiyonu yetişkinlerde görülsede sonuçları hafif olmakta ancak çocuklar için rotavirus enfeksiyonu sonuçları ve çocukların immün sistemin gelişmemesi nedeniyle büyük bir risk oluşturmaktadır. Küçük çocuklar için yakından ilişkili buldukları aile bireyleri, hijyen şartları iyi olmayan çocuk yuvaları ve okullar ayrıca yaşlıların bulunduğu bakım evleri, işleri gereği çok sık seyahat eden bireyler ve hastane ortamındaki kişiler enfeksiyon kaynağıdır (22).

Virus dış ortama dayanıklı olması ve çok bulaşıcı olması nedeniyle rotavirusun yayılmasını engellemek ve kontrol altına almak son derece zordur. Enfeksiyonun olabilmesi için yaklaşık 1-10 kadar partikülün yeterli olmasına rağmen hasta bireylerin gaitası 1 mililitresinde 10^{10} - 10^{12} kadar enfeksiyöz partikülü içermektedir. Gaitanın yanı sıra etkenin yayılmasında kusmanında rolü önemlidir. Klinik ve subklinik hastalar genellikle 1-2 hafta boyunca ve bazen daha fazla süre ile virüsü saçarlar. İmmün, rotavirüslerle karşı koruyucu olmakta ve yeteri miktarda immün almış bireylerde klinik semptomların daha hafif ve kısa sürdüğü gözlemlenmiştir. Virus dış ortama dayanıklı olup bulaşık ortamlarda günlerce, oda ısısında dışkıda aylarca, çevresel yüzeylerde de günlerce canlılığını koruyabilir. Özellikle virüsle bulaşık tuvalet, lavabolar ve musluklar rotavirusun en etkili yüzeyler olmaktadır. Rotavirus bulaşmış yüzeylerde (metal ve plastik gibi) virus enfeksiyözitesini uzun zaman koruyabilir. Bulaşık bu yüzeylere temas ile ve ayrıca bulaşık su ve yiyecekler ile de rotavirus bulaşabilir. Tuvaletten çıkıp elini yıkamamış bir birey saatlerce temas ettiği her şeye virüsü bulaştırır. Virus sadece su ile uzaklaşmaz bu nedenle eller sabunla yıkanmalıdır. Kontamine yüzeylerin hemen

dezenfekte edilmesi, temiz su kullanımı, özenli el yıkama virusun bulaşmasını ciddi oranda azaltmaktadır (23).

RV dezenfektanlara oldukça dirençlidir. Ancak Fenol ve %2 formalin yanında %5 lysol ve %6 H₂O₂ ile %80-95 etanol son derece etkili dezenfeksiyon materyalidir. Bunun yanında %1 çamaşır suyu etkili olsada gaitanın içine nüfuz edemez ve bu nedenle öncelikle yüzeylerde normal deterjanlar ile temizlik yapıldıktan sonra %1 Hypoclorit kullanılmalıdır. Rotavirus Klorheksidin, klorform ve etere dayanıklıdır (24).

2.5.Patogenez ve Patoloji

Rotavirus ince barsağı hedef alır ve villuslarının lümende yer alan olgun enterositlerini enfekte eder. Virion bağırsak hücre sitoplazmasında çoğalır, barsağın gıda ve elektrolit emilim dengesini bozar. Fonksiyonunu kaybeden ince barsak özellikle su absorpsiyonunu yapamaz su kaybına neden olarak sulu ishale yol açar (25)

Rotavirus enfekte bireylerde patolojik değişiklikler nerede ise daima ince barsakla sınırlıdır. İnce barsaklarda meydana gelen değişiklikler bazen hafif bazende villusların yıkımlanması nedeniyle körelmesi ve kript hiperplazi oluşabilmektedir. RV ishali sadece hücre kaybı neticesinde gelişen malabsorpsiyonla ilişkili ozmotik diare değildir ve ishalinin birden çok mekanizmalarla geliştiği belirtilmektedir. Ancak temel mekanizma Enterosit harabiyetine bağlı oluşan malabsorpsiyondur (26).

Virusun çoğalması esnasında ince barsak hücrelerini parçalayarak bağırsak lumenine salınır. Rotavirüs, ince barsağın villus kısalmasına ve normal şartlarda emilimin gerçekleştiği villus epitelinin kaybına neden olur. Hücre tahribatı sonucu Na, su ve mukozal disakkaritler ve suyun emilimi düşer. Bu sindirilmemiş karbonhidratlar, disakkaritler, yağlar ve proteinlerin emilimi söz konusu olmaz ve bu gıdalar kolona geçer ki buna malabsorpsiyon denir. Neticede ishal meydana gelir. İshal sıvı ve elektrolit kaybı sonucu asidoz ve dehidrasyon ile sonuçlanması ölüme neden olur. Mutlaka sıvı tedavisi gerektiren bir durumdur. Bazı durumlarda ise sekretuar veya enfeksiyona bağlı bağırsak hareketlerinin artması ishale neden olabilir (26).

2.6.Klinik

Yapılan çalışmalar Rotavirus enfeksiyonu özellikle kış aylarında ve çoğunlukla altı aylıktan 2 yaşına kadar çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Nerede ise bütün çocuklar beş

yaşına gelene kadar subklinik veya klinik semptom göstererek rotavirus ile enfekte olmaktadır. Çocuklarda RV enfeksiyonlarının klinik/subklinik hastalıktan şiddetli sıvı kaybı ile seyrebilen ciddi ishale kadar değişir. RV enfeksiyonunun kuluçka dönemi 1 ile 4 gün arasında değişmektedir. Rotavirus kaynaklı gastroenteritin klinik semptomları 4 ile 8 gün sürebilmektedir. Çocuklarda düşük ateş ile kusma RV enfeksiyonunun dikkat çeken ilk semptomlarıdır. Özellikle 1 ile 3 gün devam eden kusmayı aniden başlayan rotavirusa özgün sarı sulu diare izlemektedir. İshal 5 ile 8 gün devam eder hatta bazen günde 20 kez ve daha fazla dışkılama ihtiyacı olabilir ve bu ciddi sıvı kaybına neden olur. Bir iki gün devam eden beden ısısı sıklıkla 38,5-39,5°C'dir. Olguların bazılarında karın ağrısı gözlemlenebilir. Özellikle iki yaşından daha küçük çocuklarda hızlı ve ciddi dehidratasyonun olduğu olgularda ölümle sonuçlanma oranı çok yüksektir (27, 28).

6 aydan küçük çocuklarda anne sütü emme ile ilişkili olarak enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatik seyreder. Ağız sütü ile anneye ait antikorların alınması neticesinde bu evrede görülen RV enfeksiyonlarının sadece %10-20'sinde klinik belirti görülmekte ve bu semptomlar sıklıkla olmamaktadır. Yetişkinler çocukların aksine genellikle asemptomatik rotavirus enfeksiyonu geçirirler; ancak nadir de olsa ateş, diare, halsizlik, baş ağrısı, mide bulantısı ve kramp gibi semptomlar bildirilmiştir (22, 27).

Gastroenteritlerin akut seyrettiği durumlarda yaygın olarak görülen semptomlar; elektrolit kaybı, dehidratasyon, metabolik asidoz ve beslenme yetersizliğidir. Barsak dışı yayılım immun yetmezliği olan çocuklarda yaygın bir şekilde görüldüğü rapor edilmiştir (24). RV enfeksiyonu çoğunlukla sindirim sistemi ile sınırlı olsada yapılan çalışmalar vireminin olduğu ve hasta çocukların %2 ile %5,7'inde merkezi sinir sistemi enfeksiyon meydana geldiği bildirilmektedir (29).

2.7.Tanı

Rotavirus enfeksiyonları belli bir yaş grubunda görülmesi, belirgin semptomları ile şüpheli teşhise sevk etsede öncelikle rotavirus enfeksiyonlarını bakteriyel, viral ve öteki enfeksiyonlardan ayırt etmek zor olmaktadır. Teşhise yaklaştıran sarı sulu ishal görülmesi ancak laboratuvar tetkikleri ile doğrulanmalıdır. Enfeksiyonun sindirim sistemi ile sınırlı olması dışkıda rotavirusun tespitine yönelik birçok yöntem geliştirilmesine yol açmıştır. Semptomların başlangıcından bir hafta sonra gaitada virüs veya antijen tesbiti nadiren mümkündür. Bu nedenle EM ve ELISA yöntemi kullanarak virusun tespiti amacıyla gaita

örneklerinin enfeksiyonun ilk dört günü içinde toplanması gerekliliktir. Yinede virusların gaitada bulunma süresi belirtilerin uzun sürmesi durumunda 3 haftaya kadar uzayabilir. Bu süre içinde EM ve ELISA yerine daha yüksek hassasiyete sahip moleküler tekniklerden reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ile virus tespiti yapılması mümkündür. Gaitada virüs varlığı ishal sürdükçe var olduğu bildirilmektedir (30).

EM (elektron mikroskopi) birkaç vakanın incelenmesi için avantaj sağlar. RV tespiti için dışkı örneklerinde direk EM ile görüntülenme tekniği kullanarak hızlı bir şekilde sonuç almak mümkündür. RV virionu akut gastroenteritise neden olan enterik adenovirus, sapovirus, astrovirus ve noroviruslardan morfolojik görünümü nedeniyle bu yöntem çok büyük bir avantaj sağlar (3).

Diğer bir yöntem ise hücre kültüründe üremesi mümkün olan grup A rotavirusu tripsin yardımı ile üretmektir. İzolasyon zor olması nedeni ile ileri düzey çalışma amacıyla üniversite viroloji laboratuvarı veya araştırma kurumlarında yapılmaktadır. İzolasyon ve identifikasyon başarılı olursa Virus Nötralizasyon (VN) yöntemiyle rotavirus serotiplerinin belirlenmesi yapılabilmekte ve aşı çalışmalarında faydalı olmaktadır (32).

Dışkı numunelerinde rotavirusun belirlenmesi için RT-PCR ve ELISA güvenilir testlerdir. Ayrıca lateks aglutinasyon testleri (LA) de yüksek derecede hassasiyete sahip bir tekniktir. Çok sayıda örnek analizi için otomatizasyona uygun yöntem olması ve bunun yanında hızlı sonuç alınması, özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmadan basitçe uygulanabilir olması ve bunun yanında hatalı sonuçları önlemek için bir kontrol grubuna sahip olması avantajdır. Gaita numunelerinde rotavirüs antijenlerinin belirlenmesi için hem ELISA hemde LA ticari kitleri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda Rotavirus LA tekniğinin ELISA tekniği ile kıyaslandığında sensitivitesi daha düşük olduğu tespit edilmiştir. ELISA testinin duyarlılığı %98-100 ve hassasiyet %100'ü civarında iken LA testinin duyarlılığı daha düşük olarak %85-90 iken hassasiyet %100 olduğu bildirilmektedir (33).

RT-PCR testinin hem sensitivitesi hemde spesifitesi rotavirus tespiti için oldukça yüksek olup ELISA tekniği ile tiplendirilemeyen rotavirus pozitif numunelerin genotiplendirilmesi için uygundur (24, 4). 11 segmentli olan rotavirüs genomunun poliakrilamid jel elektroforezisi (polyacrylamide gel electrophoresis; PAGE) tekniği ile tespiti mümkündür (4).

Rotavirus enfeksiyonlarının serolojik teşhisinde, indirekt immunfloresan (IF) testi, indirekt ELISA, serum nötralizasyon (SN) testi, kompleman fiksasyon (KF) testi,

hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi ve immunositokimyasal boyama testlerinden faydalanılabilmektedir (34).

Ayırıcı tanıda; diğer ishal etkenleri olan basilli dizanteri ve kalp yetmezliği, miyokardit, ensefalit, barsak tıkanmaları, sepsis, kafatası içi basıncında artış ve menenjit benzeri hastalıklar rotavirus enfeksiyonlarına benzer semptomlar görülsede çok daha ciddi ve farklı müdahaleleri gerektiren ciddi rahatsızlıklardır (24).

2.8.İmmunoloji

RV karşı meydana gelen tamamen açıklanmamakla birlikte özellikle hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar açıklayıcı olmuştur (35). Rotavirus kaynaklı gastroenteritlerin iyileşme süreci şüphesiz konağın immunolojik tepkisine bağlıdır (36). Rotaviruslarla ilgili çalışmalar doğal bağışıklığın, etken ile erken yaşlarda karşı karşıya kalmasından sonra oluştuğu ve çocukların çoğunda birkaç enfeksiyon neticesinde bağışıklığın geliştiğini belirtmektedirler (37).

Çocuklar çoğunlukla yaşamın 0-5 yılında bir veya birden çok rotavirus enfeksiyonu geçirirler. İlk enfeksiyon genellikle en şiddetli klinik belirtiler ile kendini gösterir ve müteakip enfeksiyonlarda ise hastalığın şiddeti azalmaktadır (35, 38). Yapılan çalışmalarda, korunma ilk orta şiddetli hastalıktan sonra RV enfeksiyonundan %87 iken, ikinci enfeksiyonun geçirilmesiyle %100'e kadar çıkmaktadır (39). Yaş ve kötü beslenmenin de immunitenin üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Yine yaşın ilerlemesine bağlı olarak villuslarda yer alan epitel hücrelerinde bulunan ve RV bağlayan reseptörlerin azaldığı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ortaya konulmuş olsada, erişkinlerde enfeksiyonun şiddeti tamamen immunitenin kazanılmış olması veya olmaması ile ilgilidir (26, 40).

Normal süreçte rotavirus antijenleri peyer plaklarında B lenfositler ile temas kurar ve takip eden olaylar neticesinde RV spesifik uyarılmış B hücreleri ortaya çıkar (22, 41). Rotavirusa karşı organizmanın immun tepkisi, doğal bağışıklığın yanında kazanılmış hücrel ve antikör bazlı bağışıklıktan oluşan immun cevabı içermektedir (42). Ancak temel mücadele humoral olup Lokal IgA (sekretorik antikörler) enfeksiyondan korumada önemlidir (4, 35). Sekretorik antikörlerin gaitadaki en yüksek konsantrasyonu 14-17. günlerdir ve bu konsantrasyon giderek düşer ancak bir yıla kadar dışkıda varlığını sürdürür (22, 40).

Enfeksiyon esnasında ilk iki hafta içinde serotip spesifik nötralizan antikorlar oluşur (41). Bağışıklık düzeyi düşük olsada hafif enfeksiyonlar önlenebilir ancak ciddi enfeksiyonlarda tam anlamıyla koruma ancak ikinci enfeksiyondan başlayarak elde edilir (42). Plasental yolla maternal antikorlar yavruya geçerek yavrunun rotavirus antikor seviyesi artar. Maternal antikorlar 6 aylıkken düşsede 2-3 yaşında tekrar yükselir, 3 yaşına kadar çocukların %90 rotavirusun en az bir tipine karşı antikor belirlerken 4 yaşında bu oranın %100 olduğu bildirilmektedir (22). İleri derecede yaşlanmış bireylerde immunitenin zayıflaması nedeni ile ağır hastalık tabloları ile karşılaşılabilir (43).

2.9. Tedavi

Diğer viral etkenlerde olduğu gibi RV'lara etkili bir antiviral ajan bulunmamakta ve bu nedenle RV enfeksiyonlarında meydana çıkan semptomlar ve bunların neden olacağı ağır hasarların en aza indirilmesine yönelik müdahaleler yapılmaktadır. Özellikle ishal ve kusma nedeniyle oluşacak sıvı ve elektrolit kaybının sonuçları ağır olabilir. Tedaviye erken başlamak sıvı ve elektrolit kaybı neticesinde oluşacak dehidratasyonun önüne geçmekte önemlidir. Hafif seyreden vakalarda ailelere uygun diyetle önerilebilir. Çocuğun yaşı göz önünde bulundurulacağı bu diyetler; oral rehidrasyon solüsyon (ORS) larıdır. Bunun yanında, bolca su içme, anne sütü, bazı çözeltiler (tuz ve şeker içeren), çorba, meyve suyu önerilmektedir. Aşırı sıvı kaybı olan bireylerde ise diyetler yetersiz kalmakta ve hastaneye yatış gerçekleştirilip kontrol altında tutulmalıdır (44).

Oral rehidrasyon en sağlıklı yol olsada; sıvı ve elektrolit kaybını yerine koymada yetersiz kalıyorsa ya da başka nedenlerden oral rehidrasyon mümkün değil ise (şokta vs) hemen intravenöz sıvı uygulaması yapılmalıdır. Kan basıncı ve içeriğinin düzenini sağlanıncaya kadar izotonik tuzlu su ve/veya laktatlı ringer çözeltisi 10 ile 20 mL/kg verimesi uygundur. Hastalar parenteral sıvı alımına kadar veya sonrasında ağız yolu ile sıvı alımını sürdürülebilirler (44).

2.10. Koruma ve kontrol

Yetişkinlerde rotavirus enfeksiyonları ya hafif veya subklinik seyreder ve sıklıkla kısa sürelidir. Bu sebeple yetişkinler sadece çocuklar için bulaş kaynağı olmaları nedeniyle önem taşır. Farklı hijyene sahip gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aynı ya da yakın oranlarda görülmesine rağmen, alınacak temizlik önlemleri gıda ve su hijyeni kaynaklı

enfeksiyonların düşürülmesinde faydalı ancak yetersizdir. Bu yüzden RV gastroenteritlerin önlenmesinde en etkili yöntem rotavirusa karşı yapılacak aşılama uygulamalarıdır (45). Ancak tamamıyla kabul görmüş bir aşı henüz yoktur. Bunun yanında kullanım izni almış iki rotavirus aşısı (Rotarix ve Rota Teq) bulunmaktadır (46). Eksiklikleri ve birbirine karşı üstünlükleri ve şiddetli olgularda yetersiz kaldığına dair çalışmalar olması, vaka sayısının azalmasında etkili oldukları bildirilmiştir.

RotaTeq; Beşli, canlı attenüe bir aşıdır. İçerisinde insan ve sığıra ait beş reassortant RV suşu bulunmaktadır. Bu aşının Rotarix suşlarına göre bağırsakta daha az replike olduğu bildirilmiştir. Aşının çok sayıda serotip dolaşımında olan güncel serotipleri barındırması yüksek koruyuculuk düzeyini sağlamak için düşünüldüğü belirtilmektedir (47). RotaTeq aşısının ticari preparat şekli 2 ml flakon şeklinde olup ağız yoluyla 3 doz olacak (2, 4, 6 aylık) şeklinde uygulanır (48).

Bu aşı Amerika ve Avrupa'da lisans almıştır. Bazı çalışmalarda rotavirus ile ilgili ishallerle karşı %75 yakın bir aranda koruyucu ve bunun yanında ciddi ishale karşı ise %90 kadar ve daha çok etkili olduğu belirlenmiştir. Hospitalizasyon olgularında %96 ve kliniklere olan başvuruların %86 oranında azalma görüldüğü vurgulanmıştır (46). Rotarix: atenuasyon yöntemi ile geliştirilen monovalan canlı atenue bir aşıdır. Bu iki aşı günümüzde Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede kullanım izni almışlardır (46). Aşı kullanımı sırasında anne sütü içilip içilmemesinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (49).

2.11. Rotavirus hastalığının ekonomik yükü

Bütün salgın hastalıklarda olduğu gibi sadece direkt maddi kayıplar değil can kaybı ve yaşam kalitesinin düşmesi de göz önünde bulundurulmalıdır (1). Hastalıkla ilgili hastaneye yatış, laboratuvar tetkikleri ve ilaç masraflarının yanında çocuk bezi, taşıma maliyeti ve konaklama masrafları yanında iş ve zaman kaybı önemlidir. Kış aylarında influenza ve respiratory syncytial virüs (RSV) gibi başka hastalıkların sık görülmesi hastane yüklerini artırmaktadır (50). Hastane nedeni enfeksiyonlar nedeniyle yatışların uzaması nedeniyle yeni hastaların kabulü engellenmektedir (51). Ülkemizde bu yönlü bir çalışma bulunmamasıyla birlikte, Avrupa'nın 25 ülkesini kapsayan bir çalışmada yıllık ortalama 87.710 beş yaş altı çocuğun hastanede yattığı ve bunun yıllık maliyetinin 106 milyon dolardan da fazla olduğu bildirilmektedir (50).

3. MATERYAL VE METOT

3.1.Gaita örnekleri

Bu çalışmaya Batman İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine 1 Aralık 2015 ile 29 Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran, beş yaş ve beş yaş altı akut gastroenteritli çocuklardan elde edilen dışkı örnekleri dâhil edildi. Elde edilen 154 çocuğa ait gaita örneğinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3.1'de özetlendi. Hastaların kişisel bilgileri alınmayıp sadece yaşlarının kaydı tutuldu. Akut gastroenteritli olan çocuklardan toplanan dışkı örnekleri test edilinceye kadar fakültemiz laboratuvarında bulunan -20°C'de saklandı. Dışkı örnekleri altıncı viral gen tarafından üretilen ve insanları enfekte eden bütün rotavirusların ortak grup proteini olan VP6 antijen tespitine yönelik Rotavirus Antigen ELISA kiti ile tetkik edildi.

Tablo 3.1. Örneklenen gaita sayısı ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları (ay)	Sayı	%
0-3	15	9.74
4-6	33	21.43
7-12	54	35.07
13-24	44	28.57
25-60	8	5.20
TOPLAM	154	100

3.2. Rotavirus antijen ELISA Testinin yapılışı

Virolojik teşhis amacıyla ticari ELISA (RIDASCREEN® Rotavirus; kat. No: C0901, Lot No: 15255E, R-Biopharm AG, Germany) kitinden kullanıldı (şekil 3.1). Tetkikler ticari kitin önerdiği prosedüre uygun şekilde yapıldı.

Dışkı örneklerinde Ticari ELISA ile rotavirus antijen varlığının araştırılması üretici firma tarafından belirtilen yönerge takip edildi. Öncelikle bütün ticari kit içeriği teste başlamadan 1 saat önce oda sıcaklığında (yaklaşık 24°C) tutuldu. Bu süre sonunda derin dondurucudan alınarak oda ısısına getirilmiş olan gaita örnekleri ependorf tüplerine alınıp eşit hacimde test prosedüründe önerildiği şekilde dilue edilen sulandırma solüsyonu ile sulandırıldı. Vortekslenip santrifüj edildi. Üstte kalan sıvı içerikten, poşetinden

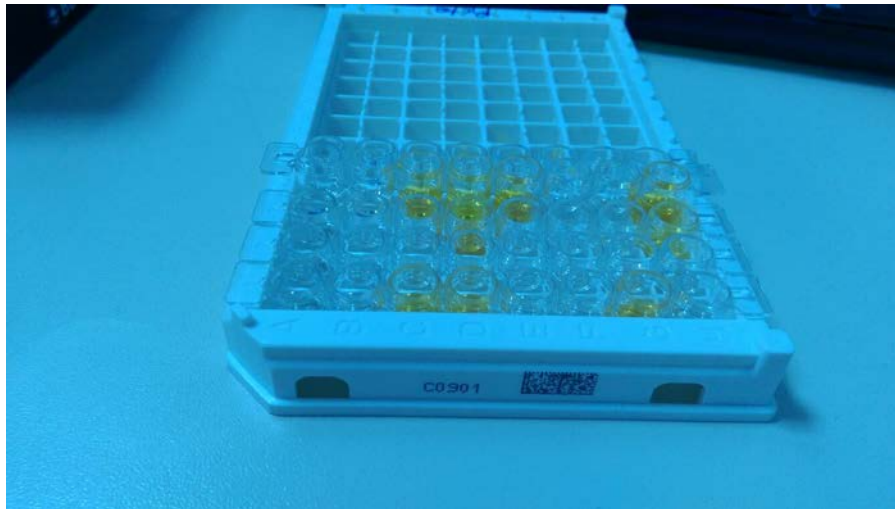
Çıkartılan ve işaretlenen mikroyeytin her bir kuyucuğuna bir örnek olacak şekilde 100 μl konuldu. Pozitif kontrol ve negatif kontrol için ayrılan ve işaretlenmiş olan kuyucuklara test kitinde kullanıma hazır içerikten 100 μl bırakıldı.

şekil 3.1. Ticari ELISA kiti



Test pleytinin kapağı kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon süresi sonunda pleyt baş aşağı edilerek içeriği boşaltıldı ve temiz bir emici kâğit üzerine konuldu ve içeriğin iyice uzaklaştırılması sağlandı.

şekil 3.2. ELISA pozitif numunelerin görsel durumu



Ardından, prosedürde önerildiği şekilde hazırlanan yıkama solüsyonu her kuyucuklara 300 μl ilave edilerek 3 kez yıkama yapıldı. Her bir yıkama aşamasında hafifçe çalkalanan

pleyt içeriği boşaltıldı. Daha sonra pleyt bir kagıt havlu üzerine ters çevrilerek bağlanmayan test materyalinin ortamdan uzaklaştırılması sağlandı.

Kullanıma hazır konjugat her bir göze 100'er µl ilave edildi. Pleytler, oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda 3 kez yıkama işlemi tekrarlandı. Kromojen solüsyonu her bir göze 100'er µl ilave edildi. Test pleyti, oda sıcaklığında, karanlık bir ortamda 10 dk süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda, her bir göze 50'ser µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyonun durdurulması sağlandı. ELISA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda elde edilen OD değerleri kit prosedüründe bulunan formüle göre değerlendirilerek sonuçlar yorumlandı (şekil 3.2).



4. BULGULAR

Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne il merkez, ilçeler ve kırsal yerleşim yerlerinden, 1 Aralık 2015-29 Şubat 2016 tarihleri arasında, akut gastroenterit şikâyeti ile başvuran 5 yaş ve 5 yaşından küçük akut gastroenterit semptomu gösteren çocuklara ait toplam 154 gaita örneğine yapılan ELİSA testi neticesinde %26.62 (41/154) rotavirüs pozitif antijen varlığı belirlenirken, %73.38 (113/154) ise rotavirüs antijeni yönünden negatif olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 0-5 yaş grubundaki çocukların hiçbirine rotavirüs aşısı uygulanmamıştı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Antijen pozitif ve negatif bireylerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş (ay)	Pozitif		Negatif	
	(+)	%	(-)	%
0-3	0	0	15	9,74
4-6	8	5,19	25	16,23
7-12	17	11,03	37	24,02
13-24	16	10,38	28	18,18
25>	0	0	8	5,19
TOPLAM	41	26,6	113	73,36

Yaşı üç aya kadar olan 15 hastadan elde edilen numunelerde rotavirus antijen varlığı tespit edilemezken, örnekleme yapılan iki yaş üzeri 8 hastanın da rotavirus antijeni yönünden negatif olduğu saptandı. En yüksek rotavirus antijen pozitifliği %36.36 (16/44) ile 4-12 aylık bireylerde tespit edilirken, dört-altı aylık bireylerde %24.24 (8/33), yedi-on iki aylık bireylerde ise 31.49 (17/54) olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Bu çalışmaya alınan olguların %9,74'ü 0-3 ay yaş aralığında idi ve bu yaş aralığında rotavirüs rastlanmamıştır. Üç-altı ay yaş aralığındaki olguların tüm örneklem içindeki oranları %21,42 dir. Bu yaş aralığındaki olguların %5,19'unda virüs pozitif bulunmuştur.

Tablo 4.2. Yaş gruplarına göre ELISA ile pozitif bulunan örnekler

Yaş grupları (ay)	Örnek sayısı	Rotavirus pozitif örnek sayısı (%)	Rotavirus Negatif örnek sayısı (%)
0-3	15	0(0.00)	15(100)
4-6	33	8(24.24)	25(75.76)
7-12	54	17(31.49)	37(68.52)
13-24	44	16(36.36)	28(63.64)
25-60	8	0(0.00)	8(0.00)
TOPLAM	154	41(26,62)	113(73.38)

Altı ay-bir yıl yaş aralığındaki grup tüm olguların %35,06'sını oluşturmaktaydı. Bu yaş aralığındaki olguların %11,03'ünde antijen pozitif bulundu. Bir-iki yaş aralığındaki olgular tüm olguların %28,57'sini oluşturmaktaydı ve bu olguların %10,38'inde virüs pozitif olduğu tespit edilmiştir. İki ve üzeri yaştaki bireylerde ise antijene rastlanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ELISA pozitif bireylerin dağılımı

Yaş grupları (ay)	Rotavirus pozitif örnek sayısı/ Toplam Pozitif Örnek sayısı	Rotavirus pozitif örnek sayısı (%)
0-3	0/41	0.00
4-6	8/41	19,51
7-12	17/41	41,47
13-24	16/41	39,02
25-60	0/41	0.00
TOPLAM	41/41	100

Örnekleme alınan tüm olgular dikkate alındığında olguların %26,6 (41/154)'sında rotavirus saptanmış ve pozitif örneklerin yaş gruplarına göre dağılımı yapılarak en yüksek pozitifliğin %41.47 ile 7-12 aylar arası olduğu belirlendi. Elde edilen veriler tabloda özetlendi (Tablo 4.3).

5.TARTIŞMA

Akut ishal vakaları, çocuklarda oldukça sık görülen ve en önemli ölüm nedenlerinden birisidir (52). Yapılan çalışmalar yılda beş yaşından küçük 700 milyon çocuğun ishal olduğu ve 2.100.000 kadar çocuğunda bu sebeple yaşamlarını kaybettikleri bildirilmektedir (53).

Rotavirüs enfeksiyonu beş yaş ve beş yaş altı çocuklarda ciddi sonuçlara neden olan akut gastroenteritlerin en sık nedenidir (54, 55, 56). Dünya genelinde Rotavirus enfeksiyonları her yıl yüzonbir milyon diare vakasına ve bunlardan 25 milyonunu hastaneye başvurmak zorunda kalmasına sebep olurken, 2.000.000 çocuk bu sebeple hastanede yatırılarak tedavi görmek zorunda kalmaktadır. Rotavirus kaynaklı ishaller nedeniyle dünyada her yıl 600.000'den fazla çocuk hayatını kaybetmektedir (53, 57). Rotavirus enfeksiyonlarının prevalansı diğer gastroenterit etkenlerinden farklı olarak sosyo-ekonomik şartlara ve temizlik önlemlerine ile tam olarak bağlı değildir. Diğer bir deyişle, RV gelişmiş ve az gelişmiş devletlerde benzer oranlarda görülmektedir. Ancak, gelişmiş ülkelerde vaka sayısı oldukça çok olurken aynı zamanda büyük ekonomik kayıplarla sınırlı kalırken, az gelişmiş olan ülkelerde ise yüksek vaka ve ekonomik kayıpların yanında yüksek ölüm oranlarına da neden olmaktadır. Birçok çalışmada, Bütün çocukluk dönemi ishallerinin %10 ile %60'ının rotavirus nedenli olduğu bildirilmektedir (58, 59, 60).

Lanata ve ark. (61) yaptıkları çalışmada, 5 yaşından küçük çocuklarda en sık tespit edilen 13 gastroenterit etkenine ilişkin yapılmış 163 makale ve Dünya Sağlık Örgütü verilerini inceleyerek yaptıkları derlemede rotavirusların önemini vurgulamışlardır. Bu çalışmada bütün viral, paraziter ve bakteriyal enfeksiyon etkenleri arasında rotaviruslar, %38,2 gibi bir oranla en çok görülen 5 yaş altı diare etkeni olduğu bildirilmiştir. Sdiri-Loulizi (62) Tunus'ta yaptığı çalışmada rotavirus için pozitifliği %22,5 (142/632) olarak saptanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada akut gastroenterit teşhisi konulan 877 çocuğun enterit etiyolojisinde %37,2 oranında viral bir patojen tespit edilirken, rotavirusların en yüksek oranda olduğu belirlenip pozitifliği %16,3 olarak ve birinci sırada yer aldığı belirtilmektedir (63). Tayvan'da hastanede yatmakta olan çocukların değerlendirildiği bir çalışmada %12 (9/75) rotavirus varlığı saptanmıştır (64). Mans ve ark. (65) Güney Afrika'da yaptığı bir araştırmaya göre çocukların %24,2 (61/252)'ünde rotavirus tespit edilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmaya göre %48,8 (223/457)

oranında rotavirus enfeksiyonu bildirilmiştir (66). Fransa’da yapılmış diğer bir çalışmada, 973 gaita örneği tetkik edilmiş ve rotavirus pozitiflik oranı %21 olarak bildirilmiştir (67). Kore’de akut gastroenterit ön tanılı ve hastanede yatmakta olan çocukların dâhil edildiği bir aşştırmada hastaların %44,4’ünde enfeksiyon etkeninin bir virüs olduğu belirlenmiş ve rotaviruslar %25,7 pozitiflik oranı ile en çok görülen etken olduğu bildirilmiştir (68). Kore’de yapılan diğer bir çalışmada ise 10.603 çocuğun RT-PCR ve ELISA teknikleri ile yapılan incelemelerinde çocuklarda RV enfeksiyonunu %17,49 (326/1864) oranında saptanmıştır (69). Yunanistan’da yapılan bir çalışmada rotavirusun prevalansı %21,35 olarak rapor edilmiştir (70). Yunanistan’da yapılan diğer bir çalışmada %10,7 oranında rotavirus antijeni tespit edilmiştir (71). Steenland ve ark. (72) Haiti’de yaptıkları bir çalışmaya göre 5 yaşından küçük çocuklarda RV prevalansı %13.5 olarak belirlenmiştir. Bahreyn’de 5 yaşından küçük çocukları kapsayan araştırmada %44,8 oranında rotavirüs pozitifliği elde edilmiştir (73). Çin’de yapılan bir araştırmada ise 265’i hastaneye yatırılmış ve 502’si ise poliklinik başvurusunda bulunmuş olan, toplam 767 beş yaşından küçük akut gastroenteritli çocuk değerlendirilmiş ve bu çocukların %34.3’ü rotavirus antijen pozitif olarak belirlenmiştir (74). Hong Kong’da yapılan bir çalışmada ise 5 yaş altı çocuklarda rotavirus varlığı %11,8 olarak bildirilmiştir (75). Sudan’da gerçekleştirilen bir çalışmada, gastroenterit yakınması ile hastaneye gelen çocuklar ele alınmış ve %36 sıklığında rotavirüs varlığı tespit edilmiştir (76). Nijerya’da yapılan ve gastroenteritli çocukların dahil edildiği bir araştırmada rotavirus antijen pozitifliğini %56 (344/615) olarak elde etmişlerdir (77). Togo’da gerçekleştirilmiş bir araştırmada beş yaşından küçük çocuklarda rotavirüs sıklığını %48 olarak belirlemişlerdir (78). Vietnam’da yapılmış araştırma sonuçlarına göre rotavirus prevalansı %32,7 olarak bildirilmiştir (79). Bu çalışmada ise 154 örnek test edilerek 41’i pozitif tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen %26,62’lik oran ülkemiz dışında yapılan literatür ile karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği görülmekte ve rotavirusların yaygınlığının ülke ve gelişmişlik düzeylerine bağlı olmadığı tezini destekler mahiyette değerlendirildi. Ancak enfeksiyonun sonuçlanma şekli ile ilgili bir veri toplamadığımız için can kaybı veya ekonomik kayıp hakkında herhangi bir fikir edinilemedi.

Ülkemizde rotavirüslara yönelik yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır ve yapılan bu çalışmalarda rotavirus varlığı değişen oranlarda ortaya konulmuştur (80-87). Bu çalışmalarda; Kurugöl ve ark. (80) 2000-2001 yılları arasında İzmir’de yaptıkları bir

çalışmada rotavirus için beş yaş altı çocuklarda pozitifliği %39,78 (366/920) olarak rapor etmişlerdir. Çataloluk ve ark. (81) ise 2000-2002 yılları arasında iki yıl sürmüş araştırmalarında Türkiye'nin Batı ve Güneydoğu bölgelerinde örnekleme yapmış ve rotavirus antijen varlığını %23.23 (118/508) olarak bildirmektedirler. Bozdayı ve ark (60) tarafından 2004 ile 2005 seneleri arasında Ankara'da yapılan bir araştırmada ise yaşları sıfır ile beş arasında değişen çocuklardan elde ettikleri gaita numunlerinde rotavirus pozitifliğini %39,75 (128/322) olarak bulunmuştur. Bulut ve ark. (82) Malatya'da yaptıkları çalışmada 250 çocuktan örnek almış ve %21 rotavirus varlığı bildirirken, Nazik ve ark. (83) İstanbul'da yaptıkları ve üç yıl süren bir çalışmada ise 3618 hastada %20,6 rotavirus pozitiflik tespit etmişlerdir. Yousefi Rad ve Gözalan (84) tarafından Ankara'da yapılan çalışmada, yaşları 0 ile 5 arasında değişen akut gastroenterit teşhisi konulmuş çocuk hastalardan elde ettikleri gaita örneklerinde yaptıkları tetkikler neticesinde rotavirüs prevalansının %16,2 (483/2962) olduğunu bildirilmektedir. Altındış ve ark. (85) Afyonkarahisarda yaptıkları çalışmada 150 çocuğun %90'unda rotavirus antijeni tespit etmiş, Özdemir ve ark. (86) ise 2010 yılında Mersin'de yaptığı çalışmalarında %32.2 pozitiflik, Kayseri'de yapmış olduğu araştırmada Atalay ve ark (87) rotavirus enfeksiyon sıklığını belirlemek amacı ile, 2009 ile 2012 yılları arasında yaptıkları çalışmalarında; 2009 için %31.8, 2010 için %30.8, 2011 için %28.2 ve 2012 için %20.6 oranlarında rotavirus enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Ece ve ark., (88) rotavirusu en sık görülen viral etken olarak bildirdikleri çalışmalarında, İzmir ilinde bir araştırma hastanesi'nde yapılmış, 1112 dışkı örneği incelenmiş, %18.07 oranında rotavirus antijen pozitifliği saptanmıştır. İlkaç ve ark. (89) tarafından İstanbul'da 2006 ile 2010 yılları arasında, diare yakınmalı çocuklardan elde ettikleri gaita örneklerinde yaptıkları bir çalışmada RV için %15.5 (1815/11711) oranında pozitiflik elde etmişlerdir. Aynı çalışmada, yıllara göre seropozitifliğin 2006 için %19.2, 2007 için %14.5, 2008 için %17.3, 2009 için %16.6 ve 2010 için %11 olarak tespit etmişlerdir. Yine İstanbul'da yapılmış bir çalışmada; Iraz ve ark. (55) yaşları 0 ile 5 arasında değişen akut ishal yakınmalı çocuklarda yaptıkları çalışmalarında RV antijen varlığını %12,2 (821/6749) olarak saptamışlardır. Köksal ve ark. (90) Ankara'da 240 numunede immunokromatografik yöntemi kullanmış ve RV antijen pozitifliği %28,3 olduğunu rapor etmişlerdir. Van'da yapmış bir çalışmada gaita numunelerinde yapılan tetkiklerde lateks aglütinasyon yönteminden faydalanılmış ve RV prevalansını %17,5 (167/955) olarak tespit edilmiştir (91). Yılmaz (92) tarafından

İstanbul'da yapılan bir çalışmada 126 hastadan 25'inde (%19,84) rotavirus enfeksiyonu saptanmıştır. Ceyhan ve ark. (93) 2005 ile 2006 seneleri arasında, 4 değişik merkezde beş yaş ve daha küçük 338 çocuktan elde ettikleri örnekleme neticesinde RV pozitifliği %53 oranında gözlemlenmiştir.

Ülkemizde rotavirüsler için yapılan birçok çalışma bulunmaktadır ve yapılan bu epidemiyolojik araştırmalarda rotavirüs enfeksiyonlarının sıklığı %11 ile %53 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (89, 93). Bu çalışmada gastroenterit şikâyeti ile Batman Kadın ve Çocuk Hastanesi'ne başvuran 154 çocuktan 41'i rotavirus antijen pozitif olarak belirlendi. Çalışmamızda elde edilen %26,62 pozitiflik oranı ülkemizdeki veriler ile kıyaslandığında da birçok çalışmadan yüksek olduğu ancak bazı çalışmalardan ise düşük olduğu gözlemlenmektedir. Yine de önceden elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında benzerlik gösterdiği görülmekte genel yayılım içinde değerlendirildiğinde uyumlu olduğu görülmektedir. Özeldir değerlendirildiğinde ise, yapmış olduğumuz literatür ve olanaklarımız dahilinde Batman'da yapılmış ve bizim çalışmamızın konusu olan rotavirüsler ile ilgili bir çalışmaya ulaşamamıştır. Bu sebeple il düzeyinde kıyaslama yapma olanağı olmaması ile birlikte elde ettiğimiz sonuçlar ilk olması açısından değerlidir. Bununla birlikte ekonomik ve sosyo-kültürel yönü benzerlik gösteren komşu olan Diyarbakır, Mardin ve Siirt illerinde yapılmış çalışmalar bulunmakta ve rotavirus varlığı değişen oranlarda ortaya konulmuştur (94, 95, 96, 97, 98, 99). Tekin (94) Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne enterit şikâyeti ile başvuran çocuk hastalarda %18,49 (174/941) rotavirus antijeni tespit etmişlerdir ve en yüksek pozitifliğin ise 5-24 aylık yaş grubunda olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada rotavirus enfeksiyonunun en sık sonbahar ile kışın başlarında görüldüğünü belirtmişlerdir. Borsa ve ark. (95) tarafından Mardin'de yapılan bir araştırmada bütün örneklerin %21,5'inde viral antijen tespit ettikleri çalışmada %21,39 (203/944) oranında RV antijen pozitifliği belirlemişlerdir. Özer ve ark (96) Mardin'e bağlı Kızıltepe ilçe devlet hastanesinde yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitifliği %11,74 (50/426) olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada en yüksek pozitifliğin 0-2 aylık grupta ve sonbahar-kış döneminde olduğunu bildirmişlerdir. Çubuk ve ark (97) yaptıkları retrospektif çalışmada rotavirus ve/veya Adenovirus pozitif 129 gaita örneğinin %71 (92/129) rotavirus, %20,2 (26/129) adenovirus ve ortak enfeksiyonu ise %8,5 (11/129) olarak bildirmektedir. Samancı ve ark. (98), Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne akut enterit şikâyeti ile

başvuran hastaların %14,1 (7783/23193)'inde etken olarak rotavirus bildirmişlerdir. Sezen ve ark. (99) Siirt ilindeki ishal artışlarını değerlendirdikleri çalışmalarında etiyojide rotavirusların da rol aldığını belirtmektedirler. Bu çalışmada elde edilen seropozitiflik oranları dağılım içinde görülmekte ve yaş gruplarına göre dağılımı benzerlik göstermektedir.

Rotavirus enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı değişmektedir. Hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde yapılan çalışmalar rotavirus enfeksiyonunun kış ve ilkbahar aylarında da sık görüldüğü ocak aralık aylarında sıklıkla pik yaptığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde rotavirus enfeksiyonunun sonbaharda başladığı ilkbahar aylarına kadar devam etmesine rağmen, Avrupa'da kış ayları boyunca yoğun bir şekilde görüldüğü rapor edilmiştir. Yunanistan'da yapılan bir çalışma ise rotavirus enfeksiyonu en yüksek oranda Aralık-Mayıs aylarında görüldüğü rapor edilmiştir (71). Sudan'da ise enfeksiyonun Mart-Mayıs ve Kasım-Aralık ayları arasında (76), Nijerya'da ise Aralık-Nisan ayları arasında çok yoğun görüldüğü bildirilmiştir (77). Türkiye'de de ılıman iklimli ülkelerde olduğu gibi rotavirus enfeksiyonları daha çok kış aylarında başlayıp bahar aylarına dek sık görüldüğü belirtilmektedir (55, 87, 89,100). Kaya ve ark. (100) ve Iraz ve ark (55) yaptıkları çalışmalarında Ocak ve mart ayını yüksek bulurken, Atalay ve ark (87) ise ocak ve aralık aylarında rotavirus enfeksiyonlarının en yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir. İlkaç ve ark. (89) enfeksiyonun ocak ve şubat aylarında en yoğun olduğu dönem olarak tespit etmişlerdir. Gültepe ve ark. (91) sonbahar ve kış ayları, Borsa ve ark (95) ise sonbaharın sonu ile kışın başı (Ekim, Kasım, Aralık) senenin diğer ayları ile kıyaslamış ve bu aylarda enfeksiyonun daha sık görüldüğü belirtmişlerdir. Bu araştırmada örnekleme 1 Aralık 2017 ile 30 Ocak 2018 tarihleri arasında yapılmış yüksek oranda rotavirus enfeksiyonu varlığı ortaya konmuş olup önceden yapılan çalışmalardaki çıkarımlar ile paralellik göstermektedir. Diğer aylarda da örnekleme yapma olanaklarımız çerçevesinde olanaksız olması bu çalışma açısından bir eksiklik olarak değerlendirilmiştir.

Önemli bir sağlık sorunu olan rotavirus nedenli ishal, dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de sık görülen, ciddi akut gastroenteritlerin sebebi olup, hastane yatışlarına sebep olan önemli bir sağlık problemidir. Çocukların nerede ise tamamı beş yaşına kadar RV ile enfekte olmaktadır (1, 60, 80, 101). Diğer ülkeler ve Türkiyede yapılan araştırmalarda rotavirüs gastroenteritlerin en çok yaşamın ilk 2 senesinde ortaya

çıktığı belirtilmekte ve 0 ile 24 aylar arasında görülen RV enfeksiyonu bütün rotavirüs enfeksiyonlarının %71'den de daha fazla olabileceği ileri sürülmektedir (80).

Konstantopoulos ve ark. (71) Yunanistan'da yaptıkları çalışmalarında rotavirus enfeksiyonunu en sık görülen yaş grubu olarak 0-24 aylık çocuklarda %53 oran ile belirtmişlerdir. Musawi ve ark. (73) Bahreyn'de yaptıkları 0 ile 5 yaş arası çocuklardan elde ettikleri gaita örneklerinde yaptıkları çalışmada rotavirus pozitifliği %76,6'sı 6 ile 23 aylık çocuklarda görüldüğünü bildirirken, Sudan'da yapılan bir çalışmada ise rotavirus gastroenteritlerin %91'inin 0-2 yaş arası grubundaki çocuklarda görüldüğünü tespit edilmiştir (76). Nijerya'da yapılan bir çalışmada ise rotavirus pozitif örneklerin %96'sının 2 yaşın altındaki çocuklarda görüldüğü rapor edilmiştir (77). Kim ve ark. (102) Kore'de yaptıkları çalışmada rotavirus kaynaklı ishalin en yüksek oranda 1-2 yaş arasındaki grupta olduğunu bildirirken, vakaların %94'ünün de 0-36 aylık çocuklarda tespit ettiklerini belirtmişlerdir. İlkaç ve ark. (89) Rotavirusun en sık görüldüğü yaş aralığını yaptıkları çalışmalarında bir ile iki yıllık çocuklar olarak bildirirken, Gültepe ve ark (91) viral etkenli hastalıkların en fazla iki yıllık yaş grubu çocuklarda görüldüğünü belirlemişlerdir. Kayseri'de, çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise 7-24 aylık çocuklar %32,8 oran ile ilk sırada oldukları tespit edilmiştir (87). Öztaş (103) yaptığı çalışmada 80 RV pozitif numunesinin 63'ü (%78,8) iki yaşından küçük çocuklardan elde ettiğini, rotavirüs enfeksiyonu en sık %51,3 (41/80) ile 0-12 aylık çocuklarda görüldüğünü ve bu sonucun literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada da 41 rotavirus pozitif örneğin hepsi (%100) iki yaşından küçük çocuklardan oluşmakta olup çalışmamızda test edilen iki yaş üzeri çocuklardan elde edilen sekiz gaita örneğinin hiçbirinde rotavirus antijeni tespit edilememesinin yanında enfeksiyonun en çok 0-12 ay arasında 23 vakada (%56,10) görülmüş olması önceden yapılmış çalışmalar ve görüşler (103) ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.

Batman yöresinde yapılan bu çalışmada, Türkiye'nin diğer illerinde olduğu gibi ve Dünya genelinde yapılan güncel rotavirus çalışmalarına göre RV kaynaklı gastroenteritlerin yaygın olduğu görülmektedir. WHO'nun verilerine göre bütün dünyada 600.000'ne yakın çocuk RV aşısıyla önlenemez ağır rotavirus hastalığı nedeni ile kaybedilmekte ve bazı gelişmiş ülkelerde RV prevalansının aşı uygulamaları sayesinde aşağı çekildiği belirtilmektedir (8, 104). Amerika'da aşı uygulamasından sonraki iki yıllık

periyodun önceki yıllar ile kıyaslandığı bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonun prevalansında %40 oranında azalma gözlemlediklerini bildirmektedir (104). Bazı araştırmacılar tüm ülkelere rotavirus aşılması rutin uygulanan bir aşı olması görüşünü şiddetle önermektedir (105). Türkiye’de ise durum maalesef olumlu değildir (106). 2007 yılından bu yana kullanıma arz edilen RV aşısının rutin aşı takvimine alınmış olmaması, bireylerin kendilerinin bulmak zorunda olmaları ve maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle aşılama oranları düşük kalmıştır (107).



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Batman yöresinde akut gastroenteritisli 0-5 yaş çocuklarda rotavirus prevalansını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

- Çalışmaya dahil edilen 154 vakanın yaş grupları 0-5 yaş aralığında %26,62 pozitiflik tespit edilmesi ile Batman'da rotavirus prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur.
- Batman'da önceden yapılmış bir çalışma olmadığından kıyaslama olanağı bulunamadı.
- Altı aydan küçük çocuklarda RV enfeksiyonu sıklığının az olması hem anneden geçen antikorlara hem de anne sütüne bağlanmaktadır. Yeni doğan bebeklerin yeterince kolostrun ile beslenmesinin ve yeterli bir süre ile anne sütüyle beslenmenin devan ettirilmesi hastalığın insidensinin düşürülmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir.
- Gelişmekte olan ülkelerde RV ishalleri önemli oranda mortaliteden sorumlu olmanın yansıra gelişmiş olan ülkelerde önemli oranda klinik ve ekonomik yüke sahiptir.
- Temiz su ve gıda ile beslenmenin yanında RV aşılarının potansiyel faydasını göz önünde bulundurmak gerekmektedir.
- Türkiye'de RV ishallerinin etiyolojik araştırmaların daha sık yapılarak ülke politikasının oluşturulmasına katkı sağlanmak ve dolayısıyla ülkeye özgün çözüm politikaları oluşturulmalıdır.
- Her ne kadar bu çalışmada örnekleme yapılan çocuklar takip edilemediyse de hastaneye müracaat eden hastaların doğru tedavi seçenekleri uygulanmalı, lakin RV ishallerinde komplikasyonlar ve ölümler ise çoğunlukla dehidratasyon, elektrolit uygunsuzluğu ve asidoz sebebiyle görülmektedir. Hafif, orta ve ağır klinik tabloya yol açmakla beraber, RV ishali özellikle inatçı kusma atakları ve sık dışkılama ile karakterizedir. Sonuçta ağır dehidratasyon tablosuna diğer viral enteropatojenlerden çok daha sık sebep olmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Gray J, Vesikari T, Van damme P, GiaQuinto C, Mrukowicz J, Guarino A. Rotavims. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(2): 24-31.
2. Mukherjee A, Chawla-Sarkar M. Rotavirus Infection: A Perspective on Epidemiology, Genomic Diversity and Vaccine Strategies. *Indian J. Virol.* 2011; 22 (1): 11-23
3. MacLachman NJ, Dubovi EJ. Reoviridae. Fenner's Veterinary Virology, 4td ed., Academic Press, Oxford, United Kingdom. 2011. p.275-291.
4. Estes MK, Greenberg HB. Rotavirus. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*, 6th Edition, Philadelphia, USA. 2013. Chapter 45.p.1347-1401.
5. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by Immune Electron Microscopy of a 27-nm Particle Associated with Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis. *J. Virol.* 1972; 10: 1075-1081
6. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974; 1: 149-151.
7. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 1974; 2: 61-63.
8. World Health Organization (WHO). *Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin* 2011; Vol:3, WHO Press, Geneva.
9. Adams WR, Kraft LM. Epizootic diarrhea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science.* 1963; 141:359-60.
10. Malherbe HH, Strickland-Chomley M. Simian virus SA11 and the related 'O' agent. *Arch. Gesamte Virusforsch* 1967; 22: 235-45.
11. Mebus CA, Underdahl NR, Rhodes MB, Twiehaus MJ. Calf diarrhea (scours): reproduced with a virus from a field outbreak. *Univ. Nebraska Res. Bull.* 1969; 233:1-16.
12. Mebus CA, Kono M, Underdahl NR, Twiehaus MJ. Cell culture propagation of neonatal calf diarrhea (scours) virus. *Can Vet J*, 1971; 12: 69-72.
13. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5: 529-539.
14. Miseur A, Coppens A, Chapelle C, Hens C, Blain P, Delpierre G, Deschuyteneer M. Rotavirus double and triple layered viral particles: correlative characterization

- using electron microscopy, disc centrifuge and capillary electrophoresis. Proceedings of the 16th European Microscopy Congress; 2016. P. 6086.
15. Denisova E, Dowling W, LaMonica R, Shaw R, Scarlata S, Ruggeri F, Mackow ER. Rotavirus capsid protein VP5 permeabilizes membranes. *Journal of Virology* 1999; 73(4): 3147-3153.
 16. Ruiz M.C., Cohen J., Michelangeli F. Role of Ca²⁺ in the replication and pathogenesis of rotavirus and other viral infections. *Cell Calcium*, 2000; 28(3):137-149.
 17. Torun E. Bölgemizde Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus İnfeksiyonlarının Moleküler Epidemiyolojisi. 2009, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
 18. Trask SD, McDonald SM, Patton JT. Structural insights into the coupling of virion assembly and rotavirus replication. *Nature Reviews Microbiology* 2012; 10, 165-177.
 19. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5):565-72.
 20. Grimwood K, Buttery JP. Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet* 2007; 28;370 (9584):302-4.
 21. Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, Ohata R, Ogura H, Yamada M. Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8(1):161-5.
 22. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4: 91-9.
 23. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccine and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004; 1: S49-54.
 24. Bass ES, Dante A, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatrics in Review* 2007; 28 (5).
 25. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 757-73.
 26. Ramig R. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *J Virol*, 2004; 78: 10213-20.
 27. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1123-31.
 28. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant

- hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999; 103 (1): 1-6.
29. Rahman M, Matthijnsens J, Yang X, Delbeke T, Arijs I, Taniguchi K et al. Evolutionary history and global spread of the emerging g12 human rotaviruses. *J Virol* 2007; 81: 2382-2390.
 30. Cook S, Glass R, Lebaron C. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Org.* 1990; 68: 171-177.
 31. etric M. Abbott GD. Orbivirus acute gastroenteritis of infancy. *Lancet* 1974; 1: 1241-1244.
 32. Kapikian AZ, Hoshino Y, Flores J. Alternative approaches to the development of a rotaviru vaccine. *Proceedings of the 11.th Nobel Conf. Stockholm* 1985; 192-214.
 33. Buser J, Risch L, Rutz T, Manang S, Munzinger J. Comparison of rota virus latex agglutination test with two rapid immunochromatographic test devices for detection of rotavirus in human feces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 295-296.
 34. Coulson BS, Masendycz PJ, 1990: Measurement of rotavirus neutralizing coproantibody in children by fluorescent focus reduction of serotype G9 rotaviruses. *J Clin Microbiol*, 28: 1652-4.
 35. Angel J, Franco MA. Rotaviruses. Mahy BWJ, In: van Regen Mortel MHV editors. *Encyclopedia of Virology*, 3rd Ed. Academic Pres, 2008; 507-13
 36. Ward R. Mechanism of protection against rotavirus infection and disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (3): 57-9.
 37. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1022-8.
 38. Shaw AR. The rotavirus vaccine saga. *Annu Rev Med* 2006; 57: 167-180.
 39. Velazquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(3): 54-6.
 40. Brown KA, Kriss JA, Moser CA, Wenner WJ, Offit PA. Circulating rotavirus-specific antibody-secreting cells (ASCs) predict the presence of rotavirus-specific ASCs in the human small intestinal lamina propria. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1039-43.
 41. Yuan L, Ishida SI, Honma S, Patton JT, Hodgins DC, Kapikian AZ et al. Homotypic and heterotypic serum isotype-specific antibody responses to rotavirus nonstructural protein 4 and viral protein VP 4, VP6, and VP7 in infants who received selected live oral rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 2004; 189(10): 1833-45
 42. Perez N. Rotavirus gasroenteritis: Why to back up the development of new vaccines? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31: 253-69

43. Rota S, Fidan I. Noninflamatuvar ishallerin patogenezi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37 (4) :234-241.
44. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*.2003;52(RR-16):1-16.
45. Manuel A. Franco a, Angel J, Harry B. Greenberg. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines, *Vaccine* 2006; 2718-2731.
46. Dennehy PH, Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1): 198-208.
47. Vesikari, T. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354, 23-33.
48. Hyser JM, Estes MK. Rotavirus vaccines and pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25 (1): 36-43.
49. Wood D. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines Mexico City, Mexico, 8-9 February 2005. *Vaccine*, 2005; 23,5478-87.
50. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: S7-11.
51. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity, and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S12–21.
52. Chen SM, Ni Y, Chen HL, Chang MH. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105 (12): 964-70.
53. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Diseases* 2006; 12(2): 304-306.
54. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S. Akut Gastroenterit ve Tedavisi. *Klinik Pediatri* 2004; 3 (1): 12-18.
55. İraz M, Ceylan A. Akut Gastroenteritli 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavims Sıklığı. *ANKEM Derg.* 2013; 27(1): 2-6.
56. Altındış M. Rotavirus infeksiyonları ve Epidemiyolojisi. *TMC Mikrobiyoloji Haber Dergisi* 2006; 3: 8-10.
57. Meral M, Bozdayı G, Özkan S, Dalgıç B, Alp G. Ahmed K. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Prevalansı, Serotip ve Elektroferotip Dağılımı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2010; 45(1): 104-112.

58. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/ genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in Medical Virology* 2005; 15: 29-56.
59. Ceylan, M. Rotavirus Aşıları. *ANKEM Derg*, 2006; 20: 52-55.
60. Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci I, Sari S, Battaloglu NO et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol* 2008; 80 (4): 733-740.
61. Lanata CF, Fischer- Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*, 2013; 4;8(9): 72788.
62. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khelife H, De Rougemont A, Chouchane S, Sakly LY, Ambert-Balay N et al. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4): 1349-55.
63. Nakanishi K, Tsugawa T, Honma S, Nakata S, Tatsumi M, Yoto Y, Tsutsumi H. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in sapporo Japan, *J Clin Virol* 2009 Sep;46(1):94-97.
64. Lin CY, Chiu NC, Lee HC, Chuang CK, Lin SP, Yeung CY. The emerging importance of norovirus as the etiology of pediatric gastroenteritis in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43 (2): 105-110.
65. Mans J, De Villiers JC, Plessis NM, Avenant T, Taylor MB. Emerging norovirus GII.4 2008 variant detected in hospitalised paediatric patients in South Africa. *J. Clin. Virol.* Dec 2010; 49 (4): 258-264.
66. Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, et al. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (3): 361-8.
67. Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, Leveque N, Androletti L. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (5): 1943-1946.
68. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavims in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2007; 196 (7): 994-7.
69. Park SH, Kim EJ, Oh SA, Kim CK, Choi SS, Cho SJ et al. Viral agents associated with acute gastroenteritis in Seoul, Korea. *Clin Lab.* 2011; 57 (1-2): 59-65.

70. Levidiotou S, Gartzonika C, Papaventsis D, Christaki C, Priavali E, Zotos N et al. Viral agents of acute gastroenteritis in hospitalized children in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (6): 596-598.
71. Konstantopoulos A, Tragiannidis A, Fouzas S, Kavaliotis I, Tsiatsou O, Michailidou E et al. Burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Greece: hospital-based prospective surveillance (2008-2010). *BMJ Open*. 2013; 11;3(12): 3570.
72. Steenland MW, Joseph GA, Lucien MA, Freeman N, Hast M, Nygren BL et al. Laboratory-confirmed cholera and rotavims among patients with acute diarrhea in four hospitals in Haiti, 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 89(4) :641-646.
73. Musawi MA, Zainaldeen H, Shafi F, Anis S, Deantonio R. Rotavirus gastroenteritis in children under 5 years in the Kingdom of Bahrain: hospital-based surveillance. *Clin Epidemiol*. 2013; 6(5): 269-275.
74. Sai L, Sun J, Shao L, Chen S, Liu H, Ma L. Epidemiology and clinical features of rotavims and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virology*, 2013; 8; 10: 302.
75. Chiang GP, Nelson EA, Pang TJ, Law SK, Goggins W, Chan JY, Ip M, Chan PK. Rotavirus incidence in hospitalised Hong Kong children: 1 July 1997 to 31 March 2011. *Vaccine* 2014; (14): 264-410.
76. Mustafa A, Makkı A, Siddig O, Haithami S, Teleb N, Trivedi T, Parashar U, Patel M. Baseline burden of rotavirus disease in Sudan to monitor the impact of vaccination. *Pediatr. Infect. Dis J*. 2014; 33(1): 23-27.
77. Tagbo BN, Mwenda JM, Armah G, Obidike EO, Okafor UH, Oguonu T, et. al. Epidemiology of rotavims diarrhea among children younger than 5 years in Enugu, South East, Nigeria. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (1): S19-22.
78. Tsolenyanu E, Seheri M, Dagnra A, Djadou E, Tigossou S, Nyaga M et al. Surveillance for rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age in Togo. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33; LS14-18.
79. Trang NV, Vu HT, Le NT, Huang P, Jiang X, Anh DD. (2014). Association Between Norovims And Rotavirus infection And Histo-Blood Group Antigen Types In Vietnamese Children. *J Clin Microbiol*. 2014; 52 (5): 1366-74.
80. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Varda F. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *Türk J Pediatr* 2003; 45(4): 290-294.
81. Çataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol. Infect*, 2005; 133: 673-678.

82. Bulut Y, Iseri L, Agel E, Durmaz B. Akut Gastroenterit On Tamalı Çocuklarda Rotavirus Pozitifliği. İnönü Üniv. Tıp Fak. Dergisi. 2003; 10(3): 143-145.
83. Nazik H, İlkaç M, Öngen B. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirus sıklığının araştırılması. ANKEM Derg, 2006; 20(4): 233-235.
84. Yousefi Rad A, Gözalan A. Ayaktan izlenen gastroenteritli hastalarda rotavirus ve enterik adenovirus antijenlerinin araştırılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2010; 30(1): 170-179.
85. Altındış M, Küçükkurt Ş, Kalaycı R, Aslan F, Bükülmez A, Yoldaş Y. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Enterik Adenovirus ve Norovirus Sıklığı. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2016; 1(1): 1-12.
86. Özdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirus ve Astrovirus Sıklığının Araştırılması ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2010; 44571-44578.
87. Atalay MA, Kandemir İ, Gökahmetoğlu S. Üçüncü basamak bir hastanedeki gastroenteritli çocuklarda rotavirus enfeksiyonu sıklığı. Dicle Tıp Dergisi, 2013; 40 (2): 212- 215.
88. Ece G, Samlıoğlu P, Ülker T, Köse S, Ersan G. Rotavims and adenovims prevalence at education and research hospital (Turkey). Le Infezioni in Medicina. 2012; 2: 100-104.
89. İlkaç M, Şahin A, Nazik H, Öncen B. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavims sezonunun takibi: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2012; 26(1): 25-29.
90. Köksal AO, Köksal T Ankara'da 0-5 yaş arası akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığı. Yeni Tıp Dergisi, 2013; 30(2): 121-123.
91. Gültepe B, Güdücüoğlu H, Çıkmak A, Parlak M, Berktaş M. Van Yöresinde Gözlenen Gastroenteritlerde Rotavims ve Adenovims Sıklığı. Sakarya Med J. 2013; 3(3): 131-134.
92. Yılmaz İ. İstanbul Üniv. Çapa Tıp Fak. Çocuk Sağ. Ve Hast. AD. 2013, Uzmanlık Tezi. İstanbul.
93. Ceyhan M, Alhan E, Kurugol Z, Yildirim I, Celik U, Keser M. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. J. Infect Dis, 2009; (1)200: 234-238.
94. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs sıklığı. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi. 2010; 1(1), 41-45.

95. Borsa BA, Hırısı BT, Çağatay P. Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 yaş arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığının Belirlenmesi. ANKEM Derg, 2013; 27(2): 75-79.
96. Özer TT, Yula E, Deveci Ö, Tekin A, Durmaz S, Gülenç M, Yanık K. Frequency of Rotavirus and Enteric Adenoviruses among children with acute gastroenteritis in a district hospital. J Microbiol Infect Dis. 2011; 1 (2): 64-67.
97. Çubuk E, Aktar F, Yılmaz K, Sabaz MN, Solmaz M, Asena M, Devecioğlu MC. 2011-2015 Yılları Arasında Üniversitemiz Çocuk Polikliniklerine İshal Şikâyeti ile Başvuran ve Adenovirüs ve/veya Rotavirüs Pozitifliği Saptanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2018; 25(3): 374-380.
98. Samancı S, Köşker M, Çelik M, Araç E. Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Enfeksiyonu Sıklığı. Van Tıp Derg, 2018; 25(4): 441-4.
99. Sezen F, Buyurgan V, Nacar Küçük S, Güleşen Kayalı R, Erdemir R. Siirt İli İshal Vakalarındaki Artışın Değerlendirilmesi. *Türk Hij. Den. Biyol. Derg.* 2009; 66 (2) Ek 2. 17-20.
100. Kaya S, Ergün A, Aynalı A, Öztürk T, Önal S, Arıdoğan B. Dışkı örneklerinde rotavims pozitifliği ve mevsimsel sıklığının incelenmesi. S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013; 4(2): 54-56.
101. Berk E, Kayman T. Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirus sıklığı. ANKEM Derg. 2011; 25(2): 103-106.
102. Kim JS, Kang JO, Cho SC, Jang YT, Min SA, Park TH at al. Epidemiological Profile of Rotavirus Infection in the Republic of Korea: Results from Prospective Surveillance in the Jeongeub District, 1 July 2002 through 30 June 2004. *The Journal of Infectious Diseases*, 2005; 192 (1), s49-56.
103. Öztaş S. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı ve Rotavirusun Moleküler Epidemiyolojisi. Yüksek Lisans Tezi, 2014; Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
104. Daniel C, Payne PHD, MspH Umesh D, Parashar. Epidemiological Shifts in Severe Acute Gastroenteritis in US Children: Will Rotavims Vaccination Change the Pictme? *J Pediatr*, 2008; 153:737-738.
105. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368: 323-32.
106. Kurugöl Z. Rotavims Aşılın. *Çocuk Enf. Derg*, 2009; 3(1): 1-7.
107. Kurugöl Z. Rotavims Aşı Etkileri. ANKEM Derg, 2012; 26 (2): 64-69.

8.EKLER

8.1.Etik kurul Belgesi



Sayı : 74059997.050.01.04/112
Konu : Proje

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Başkanlığı

15.06/2016

Sayın Yrd.Doç.Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK
Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğunuz "Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirus Enfeksiyonunun ELISA Yöntemi ile Araştırılması" başlıklı çalışmaya etik kurul onayı verilmesine, ilişkin Kurulumuzun 10.06.2016 tarih, 05 nolu oturum ve 06 sayılı kararı ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Nurten Aksoy
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Etik Kurul Başkanı

EK: Etik Kurul Kararı (1 Adet)

Tip Fakültesi Morfoloji Binası Diyarbakır yolu üzeri Yenişehir Kampüsü 63300 ŞANLIURFA
Telefon : (0 414) 318 30 31 – 318 30 00 Fax: (0 414) 318 31 92 e-mail: etik.kurul@yahoo.com

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 10.06.2016
OTURUM	: 05
SAAT	: 15:00

16/05/06	<p>Karar: Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. İrfan ÖZGÜNLÜK'ün sorumlu araştırmacı olduğu "Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirus Enfeksiyonunun ELISA Yöntemi ile Araştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir.</p> <p><i>Nurten Aksoy</i> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı</p>
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

8.2.İzin belgeleri



T.C. Sağlık Bakanlığı

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
Batman İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yöneticiliği

BATMAN İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ - BATMAN KADIN DOĞUM VE ÇOCUK
HASTALIKLARI HASTANESİ
13/04/2016 15:26 - 87823073 - 799 - E.1045
00022206783

Sayı : 87823073/799
Konu : Kasım ŞİMŞEK-Tez Çalışması

Sayın: Kasım ŞİMŞEK
Kültür mahallesi Mezopotamya Cad.
Şimşek Apt. No:63/7 BATMAN

Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonunun ELİSA Yöntemi ile Araştırılması”konulu Yüksek Lisans tez çalışmanız için hastanenize başvuran gastroenteritisli hastalardan elde ettiğimiz gaita örneklerinden bir miktar alıp tez çalışmanızda kullanmanızda herhangi bir sakınca görülmeyp, izin verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Uzm.Dr. DİLFUZA AĞALIOĞLU
Başhekim

EKLER:
Dilekçe (1 Sayfa)
Yüksek Lisans Öğrenci Belgesi (1 Adet)
Personel Belgesi (1 Adet)

Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Mehmet ASTAN

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden f7417157-b304-4d5e-a61a-01728ab1db51 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8.3.Orjinallik beyan belgesi



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin	
Numarası	: 145334004
Adı, Soyadı	: Kasım ŞİMŞEK
Anabilim Dalı (Bölümü)	: VİROLOJİ (VETERİNER)
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
Tezin Adı:	Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonunun ELISA Yöntemi ile Araştırılması

SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Yukarıda başlığı belirtilen **Yüksek Lisans Tez** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam ...31.... sayfalık kısmına ilişkin,20/07/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orjinallik raporuna göre, benzerlik oranı %6'dır.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 5 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen lisansüstü orjinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca, diplomamın iptal edilmesini kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 20/07/2019

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı-Soyadı:

Kasım ŞİMŞEK

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 20/07/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:

Dr. Öğretim Üyesi İrfan ÖZGÜNLÜK

İmzası:

8.4.Turnitin çıktısı

Batman Yöresindeki Gastroenteritisi Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonunun ELISA Yöntemi ile Araştırılması

ORJİNALLİK RAPORU

% 6	% 6	% 1	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.igdir.edu.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	ÇEVİK, Esin, İNAN, Neşe, ŞENTÜRK, Mehmet Baki, DEMİREL, Aslıhan, KUMBASAR, Hayat, ARISOY, Ayşe and SÖNMEZ, Emine. "Seroprevalance of Hepatitis B among Pregnant Women and Neonates Born to HBsAg Positive Mothers in Batman", Galenos Yayınevi, 2014. Yayın	<% 1
4	www.muhasebeturk.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	vdocuments.mx İnternet Kaynağı	<% 1

8. 5. Tez veri giriş formu

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10272940
Yazar Adı / Soyadı	KASIM ŞİMŞEK
T.C.Kimlik No	26558604354
Telefon	5435890453
E-Posta	simsek_kasim@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	BATMAN YÖRESİNDEKİ GASTROENTERİTİSLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ELISA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI
Tezin Tercümesi	INVESTIGATION OF ROTAVİRUS INFECTIONS BY ELISA IN CHILDREN WITH GASTROENTERİTİS IN BATMAN PROVINCE
Konu	Mikrobiyoloji = Microbiology ; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları = Child Health and Diseases
Üniversite	Harran Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Viroloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	49
Tez Danışmanları	DR. ÖĞR. ÜYESİ İRFAN ÖZGÜNLÜK
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	Rotavirüs = Rotavirus, ELISA = ELISA, Gastroenterit = Gastroenteritis, Batman = Batman

22.07.2019

İmza:.....