

**AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS VE  
ADENOVİRUS SIKLIĞI VE ROTAVİRUSUN MOLEKÜLER  
EPİDEMİYOLOJİSİ**

**Sevil ÖZTAŞ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Gülşah AŞIK**

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS VE ADENOVİRUS  
SIKLIĞI VE ROTAVİRUSUN MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ**

Sevil ÖZTAŞ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç Dr. Gülşah AŞIK

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12.SAG.BİL.13 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tez No: 2014-007

2014-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

26.03.14

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniv. Tıp Fak. Mikr. ABD

Jüri Başkanı

Yrd Doç. Dr. Gülşah AŞIK

AKÜ Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

Üye

Doç. Dr. Recep KEŞLİ

AKÜ Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

Üye

Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Yüksek Lisans Öğrencisi Sevil Öztaş'ın Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirusun sıklığı ve Rotavirusun Moleküler Epidemiyolojisi başlıklı tezi 02.04.14 günü saat 16:00'da Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Kağan ÜÇOK

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım süresince, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü, sabır ve yardımlarından dolayı çok değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Gülşah AŞIK'a, eğitime başladığım andan itibaren yardımlarını ve desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen, tez konumun belirlenmesi ve tezimin hazırlanması sırasında bana yol gösteren, çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ'e, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Recep KEŞLİ'ye, verdiği eğitim ve değerle her zaman örnek alacağım Sayın Doç. Dr. Özlem MİMAN'a eğitim hayatımın her döneminde ilim, bilim, eğitim ve dostluk adına ne varsa hepsini bulduğum Arş. Grv. Dr. Özlem YOLDAŞ'a ve Arş. Grv. Dr. Halil ER'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan Prof. Dr. Rıza DURMAZ'a ve laboratuvar çalışması süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Dr. Bio. Sümeyra ACAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde büyük emeği geçen annem ve babama, sonsuz özveri ve desteği ile daima yanımda olan kardeşim Uzm. Öğr. Ayşen Öztaş ÇELİK'e ve tüm aileme en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Sevil ÖZTAŞ

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay.....	ii
Önsöz.....	iii
İçindekiler.....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar.....	v
Şekiller Dizini.....	vi
Tablolar Dizini.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Rotavirus.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Rotavirusun Yapısı ve Sınıflandırılması.....	4
2.1.2.1. Rotavirusun Yapısı.....	4
2.1.2.1.1. Yapısal Proteinleri.....	7
2.1.2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinleri.....	7
2.1.2.2. Rotavirusun Sınıflandırılması.....	9
2.1.3. Rotavirus Replikasyonu.....	11
2.1.4. Rotavirus Patogenezi.....	13
2.1.5. Rotavirus İmmunolojisi.....	15
2.1.6. Rotavirusun Bulaşma Yolları.....	17
2.1.7. Rotavirus Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	18
2.1.8. Rotavirusun Epidemiyolojisi.....	20

2.1.9. Rotavirusun Tanı Yöntemleri.....	23
2.1.10. Rotavirus Enfeksiyonunun Tedavisi.....	26
2.1.11. Korunma.....	28
2.1.12. Aşı.....	29
2.2. Adenovirus.....	34
2.2.1. Tarihçe.....	34
2.2.2. Adenovirusun Yapısı ve Sınıflandırılması.....	35
2.2.3. Adenovirusun Replikasyonu.....	36
2.2.4. Adenovirus Patogenez ve İmmünitesi.....	38
2.2.5. Adenovirus Epidemiyolojisi.....	39
2.2.6. Adenovirus Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	40
2.2.7. Adenovirus Tanısı.....	42
2.2.8. Adenovirus Tedavisi.....	44
2.2.9. Korunma.....	45
<b>3. MATERYAL METOD.....</b>	<b>46</b>
3.1. Örneklerin Toplanması.....	46
3.2. Örneklerin Makroskopik ve Mikroskopik Olarak İncelenmesi.....	46
3.2.1. Makroskopik İnceleme.....	46
3.2.2. Mikroskopik İnceleme.....	47
3.2.3. Örneklerin Kültürü.....	47
3.3. Gaita Örneklerinde Rota-Adeno Virus Antijeni Bakılması.....	47
3.4. Gaita Örneklerinden RNA Ekstraksiyonu.....	48
3.5. G ve P Genotiplenmesi.....	49
3.5.1. c-DNA Sentezi.....	49

3.5.2. Rotavirusun G Genotiplemesi İçin İki Aşamalı RT-PCR Testi.....	50
3.5.2.1. G Genotipinin Tespiti İçin RT-PCR.....	50
3.5.2.2. G Genotiplemesi İçin Semineded Multipleks PCR .....	52
3.5.3. Rotavirusun P Genotiplemesi İçin İki Aşamalı RT-PCR Testi .....	53
3.5.3.1. P Genotipinin Tespiti İçin RT-PCR.....	54
3.5.3.2. P Genotiplemesi İçin Semineded Multipleks PCR.....	56
3.6. Agaroz Jel Elektroforezi .....	58
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
<b>5. TARTIşMA .....</b>	<b>67</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>92</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>94</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>95</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>96</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>115</b>
<b>11. ÖZGEçMİş .....</b>	<b>116</b>

## KISALTMALAR

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/ World Health Organization/ WHO)

**EIA:** Enzim İmmuno Assay

**ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EM:** Elektron Mikroskopu

**EMB:** Eosin Methylene Blue Agar

**ENS:** Enterik Sinir Sistemi

**ER:** Endoplazmik Retikulum

**HIV:** Human İmmunodeficiency Virus/ İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

**Hib:** Haemophilus Influenzae tip b

**HT:** Hidroksi Triptamin

**ICT:** İmmünokromatografik Test

**ICTV:** Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses)

**IFA:** İmmunoflorans Yöntemi

**IPV:** İnaktive Poliovirus Aşısı

**İRA:** Monovalan İnsan Rotavirus Aşısı

**LA:** Lateks Aglütinasyon

**NCDV:** Nebraska Buzığı Diare Virusu

**ORF:** Open Reading Frame

**ORS:** Oral Rehidratasyon Sıvısı



**PAGE:** Poliakrilamid Jel Elektroforezisi

**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**RNA:** Ribonükleik Asit

**PRV-PRA:** Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı

**RRV-TV:** Tetraavalan Rhesus Based Rotavirus Vaccine

**RT:** Reverse Transkripsiyon

**RT-PCR:** Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**SS:** Salmonella Shigella Agar

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.....	5
Rotavirus parçacıklarının dışkıda immun EM tarafından görüntülenmesi	
Şekil 2.2.....	6
Rotavirusun 11 genomik bölgesinin PAGE görünümü ve rotavirusun yapısı	
Şekil 2.3.....	10
Rotavirus suşlarının adlandırılması	
Şekil 2.4.....	15
Rotavirusla enfekte barsak epitel hücresi görünümü	
Şekil 2.5.....	21
Rotavirus enfeksiyonun dünya çapındaki yıllık prevalansı ve sonuçları	
Şekil 2.6.....	21
Rotavirus nedeniyle görülen ölümlerin dağılımı	
Şekil 3.1.....	48
Rotavirus-Adenovirus Kart Testin Çalışma Prensibi	
Şekil 4.1.....	59
Rotavirus pozitif olgularda cinsiyet dağılımı	
Şekil 4.2.....	62
Rotavirus enfeksiyonlarına sahip vakaların hastaneye başvuru şekillerine göre dağılımı	
Şekil 4.3.....	65
Rotavirus G tiplerinin görünümü	
Şekil 4.4.....	65

Rotavirus P tiplerinin görünümü

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> .....	8
Grup A rotaviruslarının yapısal olan ve olmayan proteinlerinin yeri ve fonksiyonu	
<b>Tablo 2.2.</b> .....	33
Günümüzde kullanılan aşuların özelliklerinin karşılaştırılması	
<b>Tablo 2.3.</b> .....	41
Adenovirus serotipleri ve neden olduğu hastalıklar	
<b>Tablo 3.1.</b> .....	54
İki aşamalı RT-PCR ile G genotiplemede kullanılan spesifik ve konsensus primerlerin gen dizilimi ve baz büyüklükleri	
<b>Tablo 4.1.</b> .....	60
Rotavirus enfeksiyonu olan akut gastroenteritli çocukların yaş gruplarına göre prevalansı	
<b>Tablo 4.2.</b> .....	61
Rotavirus ve adenovirus enfeksiyonunun klinik belirtilerinin karşılaştırılması	
<b>Tablo 4.3.</b> .....	62
Rotavirus pozitifliğinin aylara göre dağılımı	
<b>Tablo 4.4.</b> .....	63
Rotavirus ve adenovirus pozitifliğinin aylara göre dağılımı	
<b>Tablo 4.5.</b> .....	66
Bölgemizde 0-6 yaş akut gastroenteritli olan ve pozitifliği saptanan 80 çocukta grup A rotavirusların G/P genotiplerinin dağılımı	
<b>Tablo 5.1.</b> .....	71
Gastroenteritli 0-5 yaş çocuklarda farklı ülkelerde yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları	
<b>Tablo 5.2.</b> .....	74

Türkiye’de farklı şehirlerde çocuklarda yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları

**Tablo 5.3.** ..... 85

Afyon ilinde değişik dönemlerde izlenen baskın rotavirus genotipleri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra çocuklardaki yüksek morbidite ve mortalitenin ikinci en sık nedeni akut gastroenteritlerdir. Etkenler göz önüne alındığında enfeksiyöz ishallerde viral enteropatojenlerin %30-70'lere varan oranlarda ilk sırayı aldıkları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle 0-5 yaş arası çocuklarda gastroenteritlerin en sık nedeninin rotavirus ve enterik adenovirus serotip 40-41 olduğu gösterilmiştir (Tekin, 2010).

Rotavirus bütün dünyada yenidoğan ve küçük çocuklarda görülen akut gastroenteritlerin en yaygın ve en önemli sebeplerinden biridir (Gray, 2008). Bütün çocukluk çağı ishallerinin %10-60'ı rotaviruse bağlıdır (Ceylan, 2006). Dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon çocuk gastroenterit nedeni ile hayatını kaybetmektedir ve bu ölümlerin 600.000 kadarında etken rotaviruslardır (Gray, 2008).

Rotavirus enfeksiyonları, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür, fakat sonuçları farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde rotavirus enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranları düşük olmasına rağmen, hastaneye yatış oranları oldukça yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde ise, ölüm oranları da yüksektir ve bunu etkileyen en önemli faktör malnütrisyonudur (Franco, 2006). Türkiye gibi ılıman iklime sahip ülkelerde, rotavirus genellikle kış aylarında ve 6-24 aylık çocuklarda ishale yol açar (Ceylan, 2006). Rotavirus enfeksiyon sıklığının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer olması; kişisel ve toplumsal hijyenin iyileştirilmesi ve sanitasyon uygulamalarının geliştirilmesinin, rotavirus enfeksiyonunu önlemede çok etkili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle aşılamanın önemi artmaktadır (Franco, 2006).

Çocuklarda rotavirus enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan dehidratasyonla seyreden ciddi diareye kadar değişir. Rotavirus enfeksiyonunda ciddi diare sıklığı, diğer etkenler ile olan gastroenteritlere oranla çok daha fazladır (Ellen, 2007).

İnsanda sadece grup A, B ve C rotavirus enfeksiyonları görülür. En yaygın görülen grup A rotavirus enfeksiyonları ciddi infantil gastroenteritlerinin %21-65'ine sebep olur (Parez, 2008).

Grup A rotaviruslarının G ve P genotiplenmesi, rotavirus aşısı yapımından önce prevalan suşların tespiti ve aşılama programları sonrası aktif sürveyans çalışmalarını ile genotipik değişimlerin izlenmesinde önem taşır. Bununla birlikte rotavirus aşısının rutin uygulamaya girişinden önce her ülke için rotavirus morbidite ve mortalite oranları, rotavirus gastroenterit prevalansı, yaş, spesifik insidans ve hospitalizasyon oranlarının analiz edilmesi gerekir (Franco, 2006; Hyser, 2009).

Adenoviruslar ise, yenidoğan ve okul öncesi çocuklarda, mevsime bağlı olmaksızın görülen gastroenterit olgularının %5-15'inden sorumludur. Adenovirus tip 40 - 41 ve daha az olarak da tip 2 ve 31 akut gastroenterit sebebidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nörovirusların görülme sıklığının, enterik adenovirusların önüne geçtiği bildirilmektedir (Özdemir, 2010).

Bu çalışmanın amacı bölgemizde akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının sıklığını ve rotavirusların moleküler epidemiyolojisini araştırmak ve ileride yapılacak aşılama ve sürveyans çalışmalarına ışık tutmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rotavirus

#### 2.1.1. Tarihçe

Küçük çocuklarda, yüzyıllar boyunca, ölüm nedenlerinin ilk sıralarında akut diare yer almıştır (Bishop, 2009).

Genellikle küçük çocuklarda ve mama ile beslenen bebeklerde görülen "kış kusma hastalığı", 1929 yılında tanımlanmış ve sebebinin viral enfeksiyon olabileceği ileri sürülmüştür (Kanbur, 2010). Ancak, 1970'li yıllara kadar diare ve ağır sıvı kaybı ile hastaneye yatırılan vakaların yaklaşık % 80'inde etken tanımlanamamıştır (Bishop, 2009).

Adams ve Kraft, 1963 yılında meydana gelen diare salgınında, elektron mikroskopisini (EM) kullanarak enfekte olmuş farelerde barsak dokularında virus benzeri partikülleri tanımlamıştır. Ayrıca; yine 1963 yılında, Malherbe ve Harwin SA11 (Simian agent 11) olarak adlandırılan 70 nm büyüklüğündeki virusun izolasyonunu tanımlamıştır. Bu virus, sağlıklı bir maymunun rektal sürüntüsünden elde edilmiş monkey kidney hücre kültüründe üretilmiştir. Mebus ve arkadaşları 1969 yılında diareli bir buzağının dışkıında 70 nm olan virus partiküllerinin bulunduğunu göstermiştir. Mebus ve arkadaşları 1971 yılında ilk olarak fetal bovin hücre kültüründe Nebraska buzağı diare virusun (NCDV; Nebraska Calf Diarrhea Virus) kültürünü başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir (Torun, 2009).



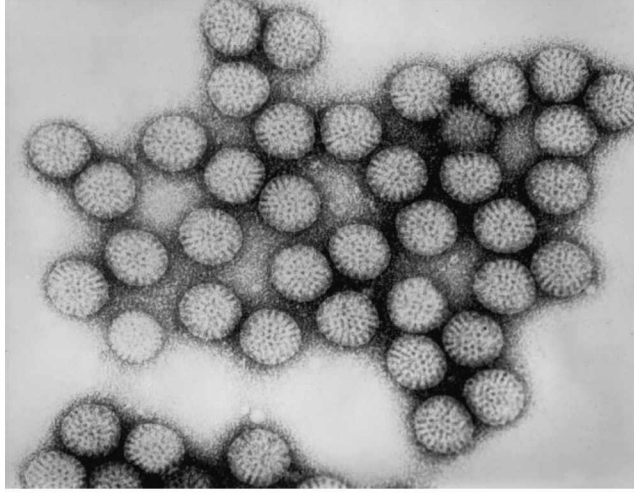
Ruth Bishop 1973 yılında EM yöntemini kullanarak akut gastroenteritli çocuklarda duodenal mukozanın villuslarında, 70 nm büyüklüğünde viral parçacıkları tanımlamıştır (Urasawa, 1981; Torun, 2009). Bu parçacıklar başlangıçta reovirus benzeri, orbivirus benzeri, duovirus, infantil gastroenterit virus veya 'yeni virus' gibi isimlerle anılmıştır. Thomas Henry Flewett 1974 yılında EM yöntemi ile virusleri inceledikten sonra tekerleğe benzemesinden dolayı "rotavirus" ismini teklif etmiş ve bu isim Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) tarafından resmen kabul edilmiştir (Matthews, 1978; Torun, 2009; Kanbur, 2010).

Yeni virus partikülünün keşfinden sonra hücre kültürlerinde kolay üreme özelliğiyle her bölünmede 11 segmentli olduğu görülmüş ve tüm dünyadaki epidemiyolojik çalışmalarla serolojisi detaylı olarak incelenmeye başlanmıştır. Günümüzde ise nükleik asit yapısı değerlendirilerek serolojisi hakkında detaylı veriler elde edilebilmektedir. Bu bilimsel bulgular sayesinde canlı atenüe aşılar geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Aşının kullanıldığı bölgelerde özellikle de gelişmekte olan ülkelerde rotavirus epidemiyolojisi ve klinik etkisinde olumlu değişimler görülmüştür (Staat, 2008).

## **2.1.2. Rotavirusun Yapısı ve Sınıflandırılması**

### **2.1.2.1. Rotavirusun Yapısı**

Rotavirus, Reoviridae ailesinin Rotavirus cinsinin üyesidir (Matthijnsens, 2008). Rotavirus ismi EM'de negatif boyamada viryonun görünümünden dolayı "tekerlek" anlamına gelen Latince'de rota kelimesinden türemiştir (Murray, 2010) (Şekil 2.1).



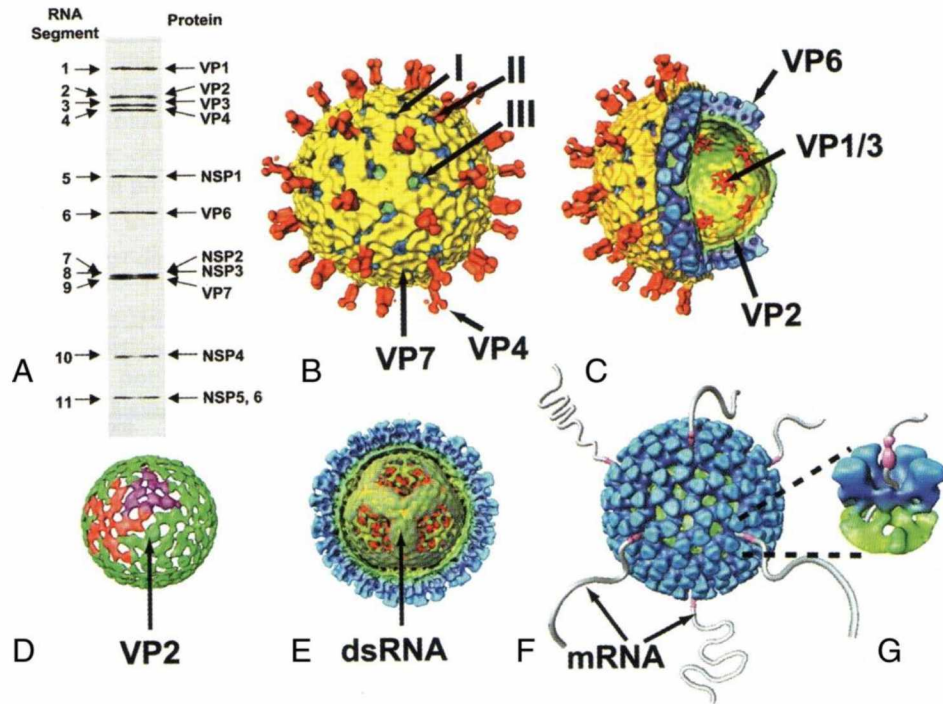
**Şekil 2.1. Rotavirus parçacıklarının dışkıda immün EM tarafından görüntülenmesi (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Vir%C3%BCs>)**

Rotaviruslar çift tabakalı kapsidi olan, 60-80 nm çapında, ikozohedral yapıya ve çift sarmallı segmentli genoma sahip, zarfsız virüslerdir (Murray, 2010). Üç konsantrik protein bölgesi bulunur. Bu tabakalar; dış kapsid, iç kapsid ve kordur (Parez, 2008).

Çift zincirli RNA genomu 11 segmentten oluşur. İki open reading frame (ORF) ile 2 proteini kodlayan 11. segment dışında, her bir segment bir viral protein kodlar (Parez, 2008). Segmentler 667 bp (11. segment)'den 3.302 bp (1. segment)'e kadar değişen farklı formdadır. Toplam genom uzunluğu yaklaşık olarak 18.522 bp'dir. Bütün rotavirus gen segmentlerinin A+T (% 58-67) oranı zengindir. Çift sarmallı RNA (dsRNA) mRNA olarak görev yapmadığından rotavirusun kapsidsiz, çıplak dsRNA'sı enfeksiyöz değildir. RNA genomu büyük oranda partikül içinde düzenlenir. Rotavirus dsRNA yapısı "dodekahedral" görünümündedir ve VP1-VP3 kompleksini çevreler. Virus partikülleri kendi RNA'larını aktif mRNA'ya transkrip etmek için RNA bağımlı RNA polimeraz enzimine sahiptir (Prasad, 1996; Torun, 2009).

Bir çok rotavirus suşu için 11 rotavirus RNA segmentinin hepsinin nükleotid dizisi bilinmektedir. Farklı rotavirus suşlarının dizileri her bir genom segmenti yapısının genel özelliklerini göstermektedir. Her bir pozitif-sense RNA segmentinin 5' ucu guanidin ile başlar, bunu takiben 5' ucu kodlanmayan dizi olan korunmuş bir bölgeden, protein ürünleri için kodlanan bir ORF bölgesinden oluşur. Daha sonra bir durdurma kodonu ile sonlanır. Genellikle bütün mRNA'lar konsensus dizi 5'-UGUGACC-3' ile sonlanır. Bu diziler gen ekspresyonu ve genom replikasyonu için önemli sinyaller içerir. mRNA'nın son dört nükleotidi translasyonu artırıcı olarak fonksiyon görür. Gen dizilerinin tamamında, en azından başlangıç kodonundan sonra uzun bir ORF bölgesi mevcuttur (Prasad, 1996; Torun, 2009).

Viral proteinler, altı yapısal (Viral Proteinler; VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) ve altı yapısal olmayan (Non-strüktürel protein; NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6) proteinden oluşur (Perez, 2008; Li, 2009) (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Rotavirusun 11 genomik bölgesinin poliakrilamid jel elektroforezindeki görünümü ve Rotavirusun yapısı (Kaynak: <http://www.domnrite.ro/rotavirusul-si-sarcina/>)

### **2. 1.2.1.1. Yapısal Proteinleri**

Rotavirusun dış kapsidini VP4 ve VP7 proteinleri, orta kapsidini VP6 proteini oluşturur (Iturriza, 2002). İç kapsidini ise viral genom, VP1, VP2 ve VP3 proteinlerinin bulunduğu viral kor oluşturur (Maldonado, 1990) (Şekil 2.2).

VP1, RNA polimeraz aktivitesine sahiptir. VP2, dsRNA sentezi için gereklidir ve immunojenitesi yüksektir. Bu nedenle VP2'ye karşı gelişen antikolar, geçirilmiş enfeksiyonların tanınmasında kullanılabilir (Patton, 1995). VP3, guaniltransferaz ve metiltransferaz aktivitelere sahip proteindir (Subodh, 2006). VP4, virionun yüzeyinde dikensi şekilde çıkıntılar oluşturur (Gardet, 2006). Proteaza duyarlıdır. Tripsinle VP8 ve VP5'e bölünür ve bu bölünme virusun etkinliğini artırır (Crawford, 2001). VP4, VP7 ile birlikte hücreye girişten ve tutunmadan sorumludur. Aynı zamanda VP4, konağın enfeksiyonu sırasında nötralizan antikoların oluşmasını sağlar (Heiman, 2008). VP6, virüsün en immunojenik aynı zamanda en bol bulunan proteindir (Perez, 2008) (Tablo 2.1).

### **2.1.2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinleri**

Yapısal olmayan proteinler, enfekte hücrelerde bulunur fakat matür partiküllerde bulunmazlar (Gray, 2008).

**Tablo 2.1. Grup A rotaviruslarının yapısal olan ve olmayan proteinlerinin yeri ve fonksiyonu**

<b>RNA segmenti</b>	<b>Gen ürünü</b>	<b>Yeri ve Fonksiyonu</b>
<b>1</b>	<b>VP1</b>	<b>İç kor proteini: RNA polimeraz aktivitesi</b>
<b>2</b>	<b>VP2</b>	<b>İç kor proteini: RNA'nın kapsidle kaplanması</b>
<b>3</b>	<b>VP3</b>	<b>İç kor proteini: Guaniltransferaz, Metiltransferaz aktivitesi</b>
<b>4</b>	<b>VP4</b>	<b>Dış kapsid proteini: Hücreye bağlanma, virulans, penetrasyon, hemagglütinasyon</b>
<b>6</b>	<b>VP6</b>	<b>İç kapsid protein: Grup ve subgrup antijen</b>
<b>9</b>	<b>VP7</b>	<b>Dış kapsid proteini: Yüzey glikoproteini, serotip spesifik nötralizan antijen</b>
<b>5</b>	<b>NSP1</b>	<b>Yapısal olmayan protein: İnterferon antogonisti</b>
<b>7</b>	<b>NSP3</b>	<b>Yapısal olmayan protein: Translasyon artırıcı</b>
<b>8</b>	<b>NSP2</b>	<b>Yapısal olmayan protein: Replikasyon ve paketleme</b>
<b>10</b>	<b>NSP4</b>	<b>Yapısal olmayan protein: Viral enterotoksin</b>
<b>11</b>	<b>NSP5 ve NSP6</b>	<b>NSP5: Yapısal olmayan protein: Fosfoprotein</b> <b>NSP6: Yapısal olmayan protein: Replikasyon ?</b>

Yapısal olmayan proteinlerden NSP1, rotavirusun çoğalmasında önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda, rotavirus mRNA karşı özel duyarlılığı vardır. NSP2, genomun çoğalmasında ve paketlenmesinde görev almaktadır ve NSP5 ile birlikte viral enfeksiyonun oluşumu için gereklidir (Contin, 2010). NSP3, RNA'yı bağlayan bir proteindir ve protein sentezinde görev alır. Viral çoğalmada, virusun barsak ve diğer dokulara yayılımında önemli rol oynar (Keryer-Bibens, 2009). NSP4 viral bir enterotoksindir, rotavirus morfogenez ve patogenezinde birden fazla işlevi vardır (Rodríguez-Díaz, 2008; Ciarlet, 2000). NSP5, RNA'yı bağlayan proteindir. NSP2 ile birlikte viroplazm oluşumu için gereklidir. NSP6'nın rolü tam olarak belli değildir, fakat rotavirus replikasyonunda anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir ve

rotavirus enfeksiyonunda düzenleyici olarak da rol oynamaktadır (Rainsford, 2007) (Tablo 2.1).

#### **2.1.2.2. Rotavirusun Sınıflandırılması**

Rotavirus, kapsid proteinin antijenik özelliğine göre serolojik olarak grup, subgroup ve serotiplere ayrılır. VP6'nın genomik özellikleri temelinde, rotavirus antijenik olarak A dan G'ye yedi farklı gruba ayrılır (Gray, 2008). VP6, grup A rotaviruslarına özel farklı alt gruplara ayrılmasına olanak sağlayan farklı epitoplara taşır. Grup A insan rotavirusları iki genogruptan (genogrup I: SGI, genogrup II: SGII) oluşmaktadır (Matthijnsens, 2008).

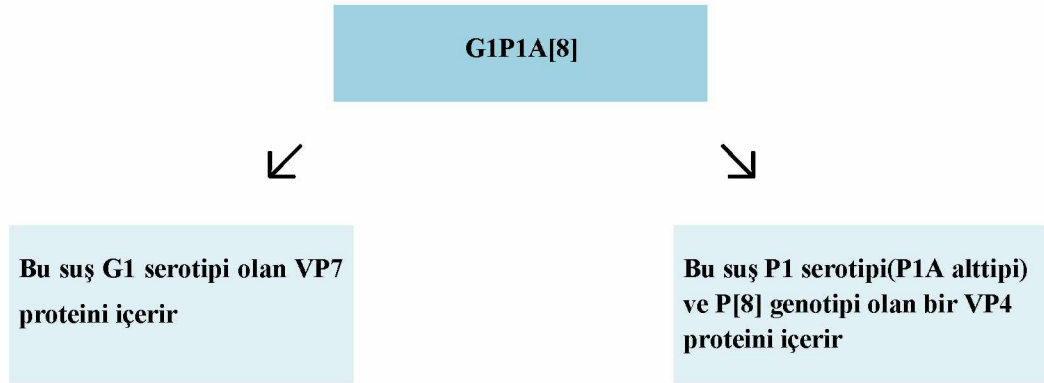
İnsanlarda sadece grup A, B ve C rotavirusları hastalık yapmaktadır. Diğer gruplar ise yalnız hayvanlarda hastalık yapmaktadır. Grup A rotavirusları insanlarda, kuş türlerinde ve memelerin çoğunda önemli barsak patojenidir ve dünya çapında çocukluk çağı gastroenteritlerinin en önemli nedenidir (Matson, 2002).

Grup B rotavirusları genetik ve antijenik olarak A grubu rotaviruslardan farklıdır. Yetişkinlerde şiddetli kolera benzeri ishale neden olduğu bilinmektedir. (Aung, 2009). Grup B rotavirusu, ilk kez 1982-1983 yıllarında Çin'deki ishal salgınında yetişkin ishal rotavirusu olarak tanımlanmıştır (Sanekata, 2003).

Grup C rotavirusu, ilk defa 1980 yılında, domuzlarda tesbit edilmiştir. Daha sonra Bridger ve arkadaşları insan patojeni olduğunu da göstermişlerdir (Cunliffe, 2001).

NSP4 dizi analizi ile üç farklı NSP4 alleli tespit edilmiştir. Bu alleller NSP4 genetik grup I, II, III veya genotip A, B, C olarak adlandırılır. NSP4 genotip A insan, sığır ve maymun suşları; genotip B insan ve domuz suşları; genotip C insan, maymun, kedi ve köpek suşları içerir. NSP4 genotip E ve F ise kuşlardaki suşlarda bulunur. En sık görülen tip, genotip B'dir (Ciarlet, 2000).

Rotavirusların G ve P serotiplerine göre belirlenmesi, VP7 ve VP4 antijenik özelliklerine dayanır. VP7, glikoprotein olduğu için G serotipini, VP4'de proteaza duyarlı olduğu için P serotipini belirler. Rotavirusların adlandırılmasında G ve P serotipleri ikili sistem olarak kullanılır. G serotipleri ve G genotiplerinin adlandırılması için verilen numaralar aynıdır. Buna karşın, P serotipleri ve genotipleri için verilen numaralar farklıdır. Bu nedenle, P serotipi P'yi takip eden numara ile P genotipi ise P'den sonra kapalı parantez içinde verilen numara ile adlandırılmaktadır. P serotipleri her serotip içinde (P1A, P1B) olarak alt tiplere ayrılmaktadır (Gray, 2008) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Rotavirus suşlarının adlandırılması

Grup A rotavirusun VP7 segmentine göre 19 G genotipi ve 14 G serotipi tespit edilmiştir. Şu ana kadar insanlarda 11 G serotip (G1-G6, G8-G12) tanımlanmıştır (Yoshinaga, 2006).

Grup A rotavirusun VP4 segmentine göre de şu ana kadar 27 farklı P genotipi tespit edilmiştir. İnsanlarda tanımlanan 12 P tipi (P1A[8], P1B[4], P2A[6], P2C[6], P3[9], P4[10], P5A[3], P6[1], P8[11], P11[14], P12[19] ve P[25]) mevcuttur (Matthijnssens, 2008).

G-P kombinasyonları göz önüne alındığında; dört P-G kombinasyonlu rotavirus suşları, tüm dünyada çocuklarda rotavirus ishalinin % 88.5'inden sorumludur. Bunlar; G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8] kombinasyonlarıdır (Parashar, 2006) (Şekil 2.3).

### **2.1.3. Rotavirus Replikasyonu**

Rotavirusun hücreye bağlanma ve hücre içine girme mekanizması kesin olmamakla birlikte pek çok detaya sahiptir. Rotavirusun ilk olarak hücreye bağlanması muhtemelen enterositlerin yüzeyinde bulunan integrin ve sialik asit içeren gangliozid gibi reseptörlerle sağlanmaktadır. İntegrinlere viral hemaglutinin aracılığı ile tutunarak endositoz yolu ile girerler. Bu sırada sadece dış protein tabakası VP4 ve VP7 uzaklaştırılır ve viral RNA'ların etrafında VP2 ve VP6 protein tabakaları kalır. Bunlara bağlı olarak bulunan RNA'ya bağımlı viral RNA transkriptaz aktive olur (Kocazeybek, 2011). Hücreye sadece üç tabakalı partiküller (TLP) bağlanabilir. Hücreye giriş bir çok hücrel molekülün dahil olduğu kompleks bir süreçtir. İlk temas VP8 ile oluşur. VP8'in aynı zamanda epitel hücreler arasındaki yeni oluşan sıkı bağlantıların "tight junction" gelişimini inhibe ederek virusun tight junctionlarının altında gizli olarak kalan integrin reseptörlerine ulaşmasını sağladığı da edinilen bilgiler arasındadır (Nava, 2004).



Rotavirus genom segmentleri aynı zamanda virus partiküllerinde bulunan yapısal proteinleri ve enfekte hücrelerde bulunan yapısal olmayan proteinleri de kodlar. Genom segmentinin altısı virus partiküllerinde bulunan yapısal proteinleri (Viral proteinler; VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ve VP7) diğer altı segment ise yapısal olmayan proteinleri (Non-strüktürel protein; NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 ve NSP6) kodlar. Her bir rotavirus genom segmenti yapısal olan veya yapısal olmayan viral proteinlerden birini mutlaka kodlar. Yalnızca 11. segment 2 protein kodlar. Birden fazla rotavirus suşu ile miks enfeksiyon olduğunda parental virusların gen segmentleri bağımsız olarak reassortment olabilir. Bu viral çeşitliliğin kaynağıdır (Ellen, 2007; Gray, 2008).

Rotavirus ve hücre arasındaki diğer bir etkileşim VP5 ve hücre reseptörü  $\alpha\beta 1$  integrin arasında, VP5'in 308-310 residülerinde bulunan integrin bağlayan motif DGE (Asp-Gly-Glu) aracılığı ile olur (Zárate, 2004; Graham, 2006).

Prodüktif enfeksiyon için, dış kapsid yüzey proteini olan VP4'ün proteolitik enzim ile ayrışması gerekir. Tripsinin VP4'ü (88kDa), polipeptit VP8 (28 kDa) ve VP5'e (60kDa) ayrıştırması rotavirusun etkinliğini artırır. Bu ayrılma rotavirusun hücreye bağlanması için gerekli değildir ancak hücrenin içine penetrasyonunu artırır. Fakat ayrışmamış virusda füzyonu uyarabilir. VP8 proteini hemaglütinin bölgesi içerir ve hücreye bağlanmadan sorumludur. VP5 füzyon proteini içerir, hidrofobik bölgeye sahiptir ve hücreye penetrasyonda rol alır. Rotavirusun hücreye penetrasyon mekanizması füzyon ile direk giriş ve Ph bağımsız reseptör aracılı endositozis ( $Ca^{+2}$  bağımlı endositoz) ile olmaktadır (Ruiz, 2000). Rotavirus enterositlerin sitoplazmasında çoğalır. Viral RNA polimerazın aktivasyonu ile partiküller içinde viral RNA, mRNA'ya transkribe olur. Bu mRNA'lar sitoplazmaya ulaşır. Viral mRNA'lar proteinlerin sentezi ve replikasyon amacı ile oluşturulur. Yeni sentez edilen viral proteinler VP1, VP3 ve mRNA segmentleri sitoplazmadaki viroplazma içinde yeni korları oluşturmak için paketlenir. Korların içinde (-) RNA replikasyonu gerçekleşir ve bunlar da çift sarmallı RNA genomunu oluştururlar. Ardından VP6

proteini viroplazma içinde korları çevreler ve yeni çift tabakalı partiküllerin (DLP) montajı olur. Çift tabakalı yeni subviral partiküllerin yüzeyinde VP6 proteini ve iç kısmında kor bulunur. Bu subviral partiküller VP6 proteini ile endoplazmik retikulumun (ER) membranında bulunan NSP4 reseptörlerine bağlanır ve tomurcuklanma ile geçici bir zarf kazanıp ER'un lümenine girer. ER'da bulunan integral membran glikoprotein VP7'de tomurcuklanma sırasında kazanılır. VP4 proteini de bu tomurcuklanma sırasında kazanılır ve muhtemelen sitoplazmik bir proteindir. Morfogenezin son safhasında, ER içinde ilerlerken partiküller geçici zarfını ve NSP4'ü kaybederler. Ardından VP4 ve VP7 virusun dış kapsidini yapmak üzere organize olur ve virusun olgunlaşması sonucu üç tabakalı partiküler (TLP) oluşur. Daha sonra hücre lizisi ile virionlar serbest kalır. Rotavirus ER'dan intestinal hücrelerin apikal yüzeyine veziküller içerisinde taşınır ve bu veziküllerin muhtemelen plazma memranı ile füzyonu sonucu virionların hücre lizisinden önce de hücreden salınabildiği bildirilmiştir (Us, 2007; Kocazeybek, 2011).

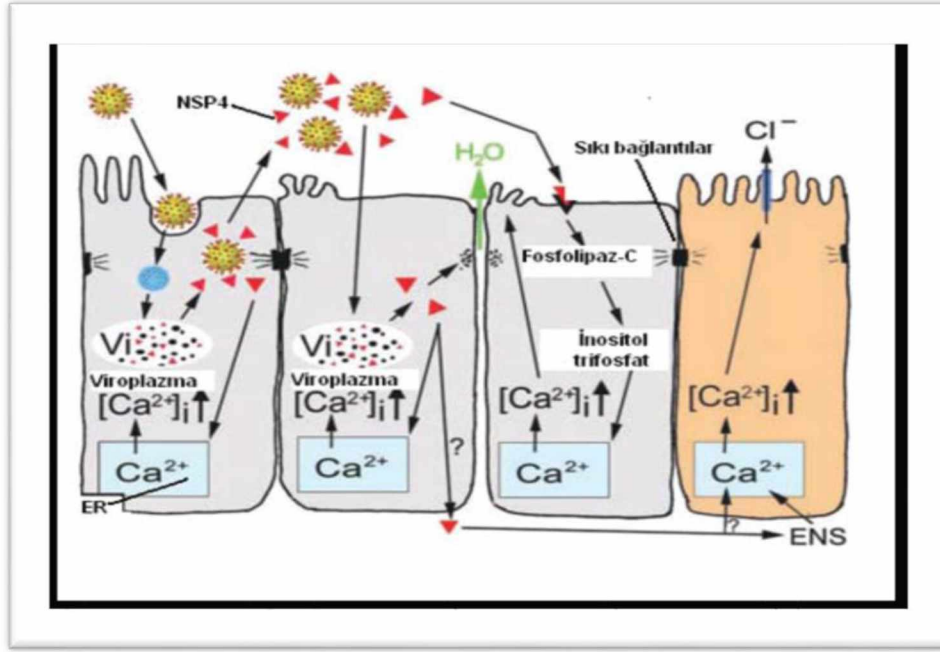
#### **2.1.4. Rotavirusun Patogenezi**

Rotavirus enfeksiyonu sırasında oluşan patolojik değişiklikler ince barsakla sınırlıdır (Ramig, 2004). Rotavirus diresinin ince barsakta yarattığı patolojik bulgular, villuslarda atrofi ve kısalma, kript hiperplazisi, ER'un sisternasında şişme ile birlikte enterosit vakuolizasyonu ve intestinal lamina propriyada mononükleer hücre infiltrasyonudur (Angel, 2008). Diğer intestinal patojenlerle karşılaştırıldığında, inflamasyon genellikle daha hafiftir (Ramig, 2004). Hastalığın oluşumunda ve seyrinde, hem viral hem de konak faktörleri etkilidir. Rotavirus diresinin patogenezinde malabsorbsiyon, viral enterotoksin ve enterik nöronal sistemin uyarılması etkin faktörlerdir (Ramig, 2004).

Villüs enterositlerinin enfeksiyonu, hem plazma membranında hem de ER'da kalsiyum geçirgenliğinin artışı, intrasellüler kalsiyum artışı ve hücre ölümüyle sonuçlanan olayları tetikler. Rotavirus enfeksiyonu, intrasellüler kalsiyum artışıyla F-aktin, villin ve tubulin proteinlerini etkiler, mikroviller iskeletin bozulmasına neden olur. Enfekte enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan alkalın fosfataz, sükröz, maltaz gibi sindirim enzimlerinin aktiviteleri azalır. Sindirilmemiş monosakkarit ve disakkaritler, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin kalın barsağa geçmesi sonucunda osmotik diare oluşur (Ramig, 2004).

Rotavirus enfeksiyonu, plazma membran geçirgenliğini artırır. İntrasellüler sodyum ve potasyum düzeylerindeki değişiklikler sodyuma bağlı besin emilimini ve elektronötral sodyum klorür emilimini bozar ve sıvı kaybına yol açar (Lundgren, 2001; Ramig, 2004). Enterositlerden oluşan kemokin sekresyonu, doğrudan diareye katkıda bulunur ve immun cevabı etkinleştirebilir (Hyser, 2009).

Enfekte olan hücrelerden salınan ve viral enterotoksin olan NSP4, enfekte olmayan hücrelerde parakrin etki oluşturur. NSP4 bu hücrelere reseptör aracılığıyla bağlanarak fosfolipaz C-inositol 1, 2, 3 trifosfat kaskadını tetikler (Şekil 2.5). ER'dan kalsiyumun salınmasına neden olur ve intrasellüler kalsiyum artar (Lorrot, 2007). NSP4'ün enterositteki diğer etkisi ise sıkı kavşakların bozulmasıdır. Bu etki ile hücrenin çevresinden sıvı ve elektrolit kaybı oluşur. Gastrointestinal kanalda villus epitelinin hemen altında bol miktarda enterik sinir sistemi (ENS) bulunur (Lundgren, 2002). NSP4 enterokromafin hücrelerine bağlanarak 5- hidroksi triptamin (HT) salınımını indükleyerek ENS'yi uyarır. Enfekte hücrelerden kemokin ve prostaglandin sekresyonu da ENS'yi uyarabilir. ENS'nin uyarılmasıyla, kript hücrelerinden sıvı ve elektrolit salınır. NSP4 ve ENS rotavirus enfeksiyonunda oluşan sekretuar yanıtta önemli rol oynamaktadır (Ramig, 2004).



Şekil 2.4. Rotavirusla enfekte barsak epitel hücresi görünümü (Lorrot, 2007)

### 2.1.5. Rotavirusun İmmunolojisi

Rotavirus gastroenteritinin iyileşmesi büyük ölçüde konağın immün cevabına bağlıdır. Rotavirusla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda doğal bağışıklığın, virüsle erken yaşta karşılaşılmasından sonra oluştuğu görülmektedir (Velazquez, 1996; Ward, 2009).

Genel olarak çocuklar yaşamın ilk 3-5 yılında birden fazla rotavirus enfeksiyonu geçirirler ve ilk enfeksiyon en şiddetli hastalığa neden olur. Enfeksiyon sayısı arttıkça hastalığın şiddeti de azalmaktadır. İlk enfeksiyon, orta ve ağır şiddette enfeksiyona karşı % 87 koruma sağlarken ikinci enfeksiyonun geçirilmesiyle korunma %100'e ulaşır (Shaw, 2006; Gür, 2007; Angel, 2008; Velazquez, 2009).

Malnütrisyon ve yaş gibi konak faktörleri de rotavirus enfeksiyonuna bağlı immunitiyi etkilemektedir. Villus epitel hücreleri üzerindeki rotavirus bağlayan reseptörlerin yaşla birlikte azaldığı hayvan çalışmalarında görülmüştür. Erişkinlerde enfeksiyonun belirtisiz veya hafif seyretmesi ise immüitenin kazanılmasıyla ilişkilidir (Ramig, 2004).

Rotavirusa karşı immun cevap, hem doğal hem de hücrel ve humoral immüiteyi kapsayan kazanılmış immün cevabı içermektedir. Viral enfeksiyona karşı korumaya aracılık eden temel mekanizma antikorlar olarak görünmektedir. Korunmada IgA antikorları önemlidir (Angel, 2008; Perez, 2008).

Enfeksiyon sırasında, ilk iki hafta içinde serotipe özel homotipik nötralizan antikorlar gelişir. Bu immüiteye, birbirlerinden bağımsız (homotipik ve hetrotipik) olarak VP4 ve VP7 antikorları aracılık eder (Yuan, 2004). Bebeklerde ve küçük çocuklarda ilk enfeksiyondan sonra, enfekte eden suşların G serotipine (homotipik cevap) karşı nötralizan antikorlar oluşur. Tekrarlayan rotavirus enfeksiyonlarıyla hem homotipik hem de heterotipik (farklı G serotipli suşlara karşı) antikor cevabı oluşur. Her yeni enfeksiyonla heterotipik ve homotipik korunmanın etkinliği artar (Perez, 2008). Enfekte çocuklarda farklı G serotipine oranla aynı tiple oluşan reenfeksiyonlara karşı daha fazla korunma sağlanır (Velazquez, 2009).

Rotavirus antikor düzeyleri doğumda, plasental yolla anneden geçen antikorlar nedeni ile yüksektir. Üç-altı aya doğru azalır, iki-üç yaşında pik yapar. Çocuklarda üç yaşa kadar %90 oranında bir veya daha fazla rotavirus tipine karşı antikorlar gelişir ve dört yaşına kadar bu oran %100'ü bulur (Yuan, 2004).

### 2.1.6. Rotavirusun Bulaşma Yolları

Rotaviruslar son derece bulaşıcı mikroorganizmalardır. Enfekte kişilerde dışkıının yaklaşık her gramında  $10^{11}$  rotavirus bulunur. Yetişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10 kadar rotavirusun enfeksiyon oluşturabildiği görülmüştür. Virus atılımı çocuklarda 10 gün kadar, immun yetmezliği olan hastalarda 30 günden fazla sürebilir (Angel, 2008).

Rotavirus ortam koşullarına oldukça dayanıklıdır. İnsan elinde en az dört saat, insan vücudunun diğer kısımlarında birkaç gün boyunca ve düşük nem ortamında, kuru pürüzsüz yüzeylerde 10 günden fazla canlı olarak kalabilmektedir. İçme sularında haftalarca yaşayabilir (Angel, 2008).

Virusların yayılması klinik bulguların gelişmesinden önce başlar ve bulgular kaybolmadan kısa süre önceye kadar devam eder. Hastalık belirtisi göstermeyen küçük çocuklardan rotavirus yayılımı bildirilmiştir (Angel, 2008).

Rotaviruslar fekal oral yolla bulaşır fakat solunum yolu ile de bulaşabildiklerine dair şüpheler vardır (Dennehy, 2000; Kocazeybek, 2011). Gelişmekte olan ülkelerde sularla bulaş bildirilmiştir (Dennehy, 2000; Kittigul, 2014).

Bez atılan kutularda, oyuncaklarda, musluklarda, bez değişim yerlerinde, el yıkama yerlerinde rotavirus tespit edilmiştir, bulaşma bu yollarla da olabilmektedir (Desselberger, 2009).

Hayvan suşlarıyla genetik benzerliği olan insan rotavirus suşları olmasına rağmen hayvanlardan insanlara rotavirus bulaşı görülmemiştir (Parashar, 1998; Kanbur, 2010).

Küçük çocuklarla yakın temasta bulunan erişkinler, bakım evlerinde olan ve hastanede yatan yaşlılar, huzurevleri ve sık sehayat eden kişiler bulaş açısından risk grubundadır. Ayrıca gıda işçilerinin elleri ile gıdalar kolaylıkla kontamine olabilmektedir (Desselberger, 2009; Kocazeybek, 2011).

Rotavirus dezenfektanların birçoğuna oldukça dirençlidir. Etkili dezenfektanlar, fenol, %2 formalin, %5 lysol, %6 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve %80-95 etanoldür. Ayrıca %1 sodyum hipoklorid etkilidir. Klorheksidin, klorform, eter ve pH 4-9'a dirençlidir (Ellen, 2007).

### **2. 1.7. Rotavirus Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri**

Rotavirus enfeksiyonu ile oluşan temel klinik tablo, akut gastroenterittir. Rotavirus enfeksiyonları belirtisiz enfeksiyondan ağır dehidratasyona yol açan ölümcül gastroenterite kadar geniş bir klinik yelpaze gösterebilir. Hemen her çocuk beş yaşından önce belirtili ya da belirtisiz olarak rotavirus enfeksiyonu geçirmektedir (Angel, 2008). Hastalık belirti ve bulguları çoğunlukla virusla temastan 12 saat ile dört gün sonra başlar ve dört ile sekiz gün devam eder (Matson, 2002). Rotavirus gastroenteriti olan çocuklarda genellikle hastalığın erken dönemlerinde kusma ve ateş ortaya çıkar. Çocukların %30 ile %50'sinde hafif ateş görülür. Kusma oldukça sık görülür ve diğer enfeksiyon etkenlerinin neden olduğu gastroenteritlerle

karşılaştırıldığında daha uzun sürdüğü görülür. Dışkı genellikle suludur ve kan içermez. Fakat vakaların yaklaşık % 20'sinde dışkıda mukus vardır (Leung, 2005). Tipik olarak günde 10 ile 20 defa sulu dışkılama olur. Rotavirus gastroenteriti olan çocukların %30-50'sinde solunum yolu enfeksiyonları bildirilmiştir. 6-24 ay arasındaki çocuklar, premature bebekler, yaşlılar, immun yetmezliği olan hastalar, HIV enfeksiyonu olan kişiler, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu olgularında ishal daha şiddetli ve daha uzun sürmektedir. Özellikle küçük çocuklarda elektrolit bozuklukları ve dehidratasyon gelişir (Ward, 2006; Parez, 2008; Kocazeybek, 2011).

Yenidoğanlarda rotavirus enfeksiyonunun daha az görüldüğü bildirilmektedir. Yenidoğanlarda enfeksiyonlar genellikle asemptomatik veya hafif derecede olduğu için tesbit edilemeyebilir (Sharma, 2002). Anneden plasenta yolu ile geçen antikolar ve barsağın fizyolojik olgunlaşma eksikliği yenidoğan enfeksiyonunun belirsiz veya hafif olmasında önemli rol oynayabilir (Ramani, 2007). Prematürlerde anneden geçen antikolar eksiktir. Bu nedenle semptomatik rotavirus enfeksiyon olasılığı artar (Dennehy, 2006).

Yetişkinlerde rotavirus enfeksiyonunun şiddeti ve belirtileri geniş bir dağılım gösterir (Anderson, 2004). Rotavirus enfeksiyonu olan çocuklara bakan yetişkinlerin % 50'si enfekte olabilir ve bunların % 50'sinde sıklıkla hafif şiddette hastalık oluşur. Erişkinlerde de rotavirus hastalığı ile ilişkili belirtiler tipik olarak diare, kusma, ateş, bulantı, kırıklık, iştahsızlık ve karın ağrısıdır (Ward, 2006).



### 2.1.8. Rotavirusun Epidemiyolojisi

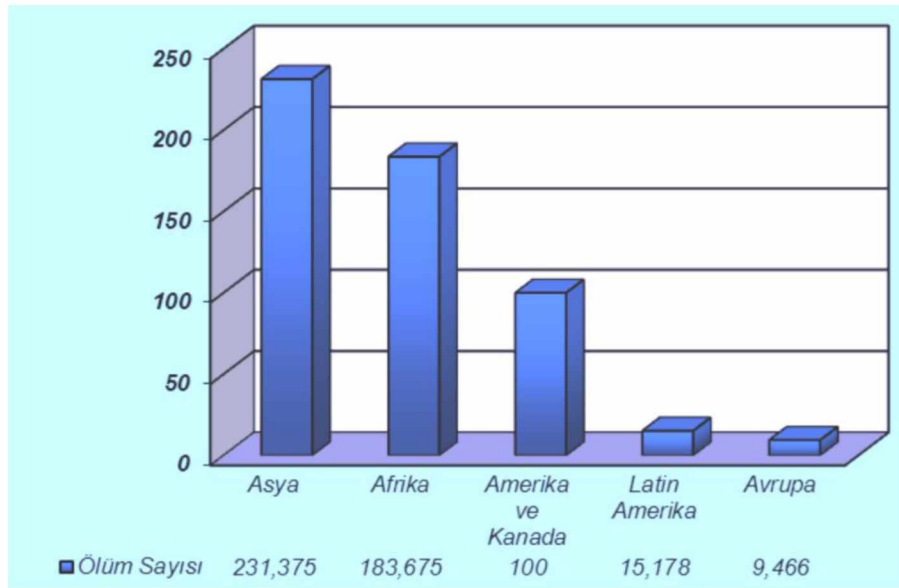
Rotaviruslar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda akut enfeksiyöz ishallerin başlıca etkenidir. Viral gastroenterit vakalarının %50-80'sine sebep olur. Genellikle endemiktir, nadiren epidemilere neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde hastalığa neden olurken, gelişmekte olan ülkelerde hem hastalığa hem de ölümlere neden olur. Rotavirus bütün dünyada diareye bağlı ölümlerin yaklaşık %25'inden sorumludur. Rotavirus enfeksiyonları dünya genelinde her yıl 111 milyon ishal atağına, 25 milyon poliklinik başvurusuna neden olmakta ve 2 milyon çocuk bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır. Her yıl rotavirusa bağlı ortalama 611.000 ölüm görülmektedir (Parashar, 2006; Grimwood, 2007) (Şekil 2.5).

Rotavirus ölümlerinin %82'si gelişmekte olan ülkelerde görülür. Gelişmiş ülkelerde ise mortalite düşük olmasına rağmen morbidite yüksektir (Grimwood, 2007). Bir yıl içinde rotavirusa bağlı Asya ülkelerinde yaklaşık olarak 230.000, Afrika ülkelerinde 183.000 ölüm görülürken, Latin Amerika ülkelerinde 15.000 ölüm görülmektedir. Yıllık ölüm oranları Pakistan'da >25.000, Çin'de >30.000, Hindistan'da >100.000 dolayındadır (Bresee, 2005). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk 5 yılı boyunca hemen hemen her çocukta rotavirus diarezi gelişmekte fakat sonuçlarında farklılıklar görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin daha sık görülmesinin nedenleri olarak, kötü beslenme, sanitasyon koşullarının uygun olmaması, tedavi imkanlarının sınırlı olması gibi pek çok faktör sayılabilir (Parashar, 2006).



Şekil 2.5. Rotavirus enfeksiyonunun dünya çapındaki yıllık prevalansı ve sonuçlarına ilişkin veriler (Parashar, 2006)

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda rotavirus enfeksiyonları genellikle 6-24 aylar arasında geçirilmektedir (Altındış, 2006). İlk enfeksiyonun iki yaşından önce görülmesi, sıvı-elektrolit kaybı ile malnütrisyon gelişmesi hastalığın mortalitesini artırmaktadır (Kurugöl, 2009). Yaşamın ilk yıllarında çocukların %40'nın rotavirusun en az bir suşuyla enfekte olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ve kötü sosyoekonomik şartlar altında yaşayan çocukların en az % 30'unun ilk 6 aya kadar rotavirus ile enfekte olduğu bildirilmektedir (Crushed, 2000).



Şekil 2.6. Rotavirus nedeniyle görülen ölümlerin dağılımı (Bresee, 2005)

Son 25 yılda oral rehidratasyon tedavisinin ve güvenilir içme suyunun sağlanması ve uygulanmasıyla diare nedeniyle meydana gelen çocuk ölümleri yarı yarıya azalmıştır. Buna rağmen, rotavirus enfeksiyonu ciddi sıvı kaybına yol açan gastroenteritlerin en sık nedeni olmaya devam etmektedir (Procop, 2001; Parashar, 2006).

Rotavirusa bağlı gastroenteritler mevsimsel özellik gösterirler. Temel olarak ılıman iklimlerde daha çok kış aylarında görülmektedir. Amerika’da ve Avrupa’da benzer özellikler sergileyerek, Aralık-Mart döneminde pik yapmaktadır. Mevsimsel değişimin nedeniyse sıcaklıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tropikal bölgelerde ise mevsimsel ilişki yoktur, enfeksiyon tüm yıl boyunca gözlenmektedir. Türkiye’de rotavirus enfeksiyonları özellikle kış mevsiminde, soğuk ve yağışlı aylar olan Aralık ile Mart ayları arasında görülmektedir (Ellen, 2007; Biçer, 2008).

Grup A rotavirus, tüm dünyada ciddi infantil gastroenterit vakalarının %25-65’ine neden olmaktadır. Grup A rotavirus enfeksiyonlarının çoğu endemik olmasına rağmen özellikle hastane, kreş ve yaşlıların bakım evleri gibi toplu yaşanan yerlerde epidemilere neden olabilmektedir. Dünyada en çok görülen ve epidemiyolojik önemi olan grup A rotavirusun 5 genotipi G1P[8], G3P[8], G4P[8] ve G2P[4] ve G9P[8] genotipleri bütün suşların %90’dan fazlasını oluşturmaktadır. Epidemiyolojik olarak bir bölgede her yıl baskın rotavirus tipleri değişebilmektedir (Us, 2007).

Grup B rotavirusu ilk kez 1982 ve 1983 yıllarında Çin’de bir milyondan fazla erişkinde su kaynaklı ciddi diare salgınlarına sebep olmuştur. Yenidoğan ve çocuklarda semptomatik enfeksiyonlarda nadiren tespit edilir. Çin dışında ilk kez 1997 ve 1998 yıllarında Hindistan’da ve 2000-2001 yıllarında Bangladeş’te yetişkinlerde sporadik gastroenterit vakalarından izole edilmiştir (Us, 2007; Aung, 2009).

Grup C rotavirus seroprevalansının Japonya'da %30, İsveç'te %38, Güney Afrika'da %34.4 olduğu bildirilmiştir (Kuzuya, 2001). Grup C rotavirusu Japonya, Macaristan, Slovenya, Amerika, İngiltere, Tayland, Brezilya, Çin, İspanya, Bangladeş, Arjantin, İsveç ve Nijerya'da hem sporadik vakalarda hem de epidemilerde tesbit edilmiştir (Aung, 2009).

Rotavirus ülkemizde de gastroenteritlerin önemli etkenlerinden biridir (Bozdayı, 2008). Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda rotavirusa bağlı gastroenterit insidansı %10-30 arasında bildirilmiştir (Şimşek, 2007; İnci, 2009). Türkiye'de 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirus sıklığı ilk 12 ayda vakaların %26.3-65.4, ilk 24 ayda %46-88.9 oranında bildirilmiştir (Biçer, 2008). Ülkemizde 2000-2001 yıllarında en baskın serotip G1 (%75.1), diğer serotipler G4 (%6.3), G3 (%3) ve G2 (%0.8) iken, 2002 yılında baskın serotip G4 ve diğer serotipler G1, G2, G9 ve G3 şeklinde değişim göstermektedir (Kuruçöl, 2003; Bozdayı, 2008).

### **2.1.9. Rotavirusun Tanı Yöntemleri**

Gastroenterit etkenlerinin yalnızca klinik belirti ve bulgularla ayırt edilmesi imkânsızdır. Laboratuvar yöntemleri ile tanının doğrulanması gerekmektedir (Bernstein, 2009).

Gaitada rotavirus tespiti için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Konvansiyonel yöntemler (EM veya ELISA) ile virusun belirlenmesi için gaita örneklerinin hastalığın ilk 4 günü içinde alınması uygundur. Belirtilerin başlangıcından 8 gün sonra toplanan örnekler nadiren virus içerir. Fakat virus atılımı belirtilerin süresine bağlı olarak 3 haftaya kadar da sürebilir. Bu süre içinde daha yüksek sensitiviteye

sahip moleküler yöntemler (RT-PCR; Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) kullanılarak virus tespit edilebilir (Cook, 1990; Torun 2009).

Gaita örneklerinde rotavirusu belirleyebilmek için EM yöntemi kullanılabilir. EM, hızlı, etkili, güvenilir bir yöntemdir, gaita örnekleri direk olarak fosfotungstik asit ile boyanarak bir kaç dakika içinde incelenebilir. Fakat özel araç-gereç ve deneyim gerektirmesi, pahalı bir uygulama olması, virusun tesbiti için her bir ml dışkı örneğinde en az 100.000 yapısı bozulmamış sağlam viral partikül içermesi gerektiğinden pratik bir yöntem değildir (Cook, 1990; Al-Yousif, 2001; Torun, 2009). Bu dezavantajlarından dolayı, genellikle rutin laboratuvarlarda tercih edilmemektedir (Chandran, 2006).

Günümüzde en sık kullanılan testler gaitada viral antijen tayini yapan Lateks Aglutinasyon (LA), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve immüno-kromatografik testlerdir. Bu testler özel araç ve deneyim gerektirmeden kolaylıkla uygulanabilmekte aynı zamanda kolaylıkla sonuç elde edilebilmektedir. Duyarlılıkları (%70-98) ve özgüllükleri (%71-100) de oldukça yüksektir. Yenidoğanlarda ve altta yatan başka barsak hastalığı olanlarda yanlış pozitiflik verebilmeleri ve bu testlerle sadece rotavirus Grup A tespit edilebilmesi de dezavantajlarıdır (Cortese and Parashar, 2006; Biçer, 2008).

Grup A rotavirusları G serotiplerinin tespiti için G1-G4 tip spesifik monoklonal antikörlere dayanan ticari ELISA testleri günümüzde önemli ölçüde kullanılmaktadır. Fakat diğer G serotipleri belirlenmemektedir. Grup A rotavirus subgrup I ve II tespiti için ELISA testi geliştirilmiştir. Burada, VP6 üzerindeki iki farklı epitop için spesifik monoklonal antikörlar kullanılır. Yine en çok izole edilen grup A rotavirus P1A ve P1B serotiplerinin araştırılması için de ELISA testleri vardır. Ancak VP4 antijeninde kross reaktif epitoplar bulunduğundan ELISA ile serotip ayırımı tam

olmayabilir. Bu nedenlerden dolayı daha çok genotiplendirme yöntemleri tercih edilmektedir (Estes, 2007; Kocazeybek, 2011).

Grup B ve C rotavirusların tanısı için VP6 antijenlerine karşı grup spesifik monoklonal antikolar kullanılarak geliştirilen ELISA testleri kullanılmaktadır (Cortese and Parashar, 2006).

Rotavirus grup A'nın tespit edildiği tanı yöntemleri arasında en önemlisi RT-PCR'dir. Antijen tespit metodlarına göre çok daha duyarlıdır. Rotavirusların P ve G genotiplerinin tanımlanmasını sağlar. ELISA yöntemi ile tiplendirilemeyen rotavirus pozitif örnekler RT-PCR yöntemi ile genotiplendirilebilir. Diarenin başlangıcından 4-57 gün sonrasına kadar virusun atılımı belirlenebilir (Gouvea, 1990; Torun, 2009). Rotavirus aşısı yapımından önce prevalan suşların tespit edilmesi ve yeni rotavirus tiplerinin ortaya çıkışının izlenmesinde grup A rotaviruslarının G ve P genotipleme oldukça önemlidir. Bunun için çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Bunlar, spesifik cDNA problemleri ile nükleik asit hibridizasyon testi, RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), tip spesifik primerler ile yapılan RT-PCR, nested RT-PCR, multiplex RT-PCR ve oligonükleotid mikroarray hibridizasyon testleridir. Genotiplendirme testleri içinde en çok kullanılan metod RT-PCR'dir (Us, 2007).

Virusun doku kültüründe izolasyonu, LA ve ELISA'ya göre daha duyarlıdır (Al-Yousif, 2001; Matthijnsens, 2008). Grup A rotavirusu, proteolitik enzim olan tripsin ile önceden muamele edilerek veya besiyerine düşük düzeyde tripsin ilave edilerek hücre kültüründe üretilebilir. Virus izolasyonu için en çok kullanılan hücreler maymun böbrek hücre dizisi MA104 ile insan kolon karsinoma hücre dizisi CaCo-2'dir. Hücre kültüründe rotavirusun üretilmesi, nötralizasyon yöntemi ile rotavirus serotiplerinin belirlenmesine de olanak sağlar (Parashar, 2003; Bresee JS, 2005). Ancak virusun hücre kültüründe büyütülmesi zor olduğu için bu yöntem daha çok

araştırma amacı ile bazı merkezlerde yapılmaktadır (Al-Yousif, 2001; Matthijnsens, 2008).

Poliakrilamid jel elektroforezisi (PAGE) ile nongrup A rotaviruslar grup A rotaviruslardan ayırt edilebilir. Sensitivitesi %90'dan fazla ve spesifitesi %100'dür. Epidemiyolojik çalışmalarda viral bulaşmayı izlemede kullanılabilirler (Gentsch, 1996; Estes and Kapikian, 2007).

#### **2.1.10. Rotavirus Enfeksiyonunun Tedavisi**

Rotavirus enfeksiyonlarında hastalığın temel tedavisi, kusma ve diare ile kaybedilen sıvıların ağızdan veya paranteral yolla yerine koyulmasıdır. Ciddi dehidratasyon gelişmesini önlenmek amacı ile tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak gerekir (Desselberger, 2009).

Diare tedavisinde oral rehidratasyon sıvısı (ORS) yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklarda diarenin neden olduğu mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmıştır (D'Agostino, 2006). Standart ORS diare ile kaybedilen sıvı ve elektrolit kaybını yerine koyar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/ World Health Organization/ WHO)'nün önerdiği standart ORS'nin içinde, sodyum (90 mmol/ L), potasyum (20 mmol/L), klor (80 mmol/L), sitrat (10 mmol/L), ve glukoz (111 mmol/L) bulunur. Standart ORS'nin yanısıra, hipo-osmolar, pirinç içerikli, çinko ilaveli, glutamin, alanin, glisin aminoasitleri içeren farklı ORS çeşitleri de geliştirilmiştir (Atia AN, 2009). Ağızdan alamayan hastalara ORS nazogastrik tüp ile verilebilir (Sandhu, 2001). Çocuklara yaşına uygun kompleks karbonhidrat içeren

besinler verilmeli, osmotik yükünden dolayı şeker oranı yüksek gıdalar tercih edilmemelidir (Koletzko, 2009).

Şiddetli dehidratasyonda, şok durumlarında, ciddi elektrolit ve kan gazı bozukluğunda, parolitik ileusta ve kayıpların ORS ile karşılanamadığı durumlarda, siyanotik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği gibi eşlik eden başka hastalık varlığında paranteral yol kullanılmalıdır (D'Agostino, 2006).

Sedasyon ve distoni gibi yan etkileri olduğundan gastroenterit tedavisinde antiemetikler önerilmemektedir. İmmunglobulin preparatlarının virusun atılım süresi ve diare süresinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat rutin olarak kullanılmamaktadır (Ramsook, 2002; Desselberger, 2009).

Anne sütünde antirotaviral özelliği olan laktoferrin, laktadherin ve IgA bulunmaktadır. Bu nedenle anne sütü alan bebeklerin, anne sütüyle beslenmeye devam etmesi önemlidir (Desselberger, 2009).

Racecadotril ORS ile kullanıldığında barsak hipersekresyonu inhibe eden bir enkefalin inhibitörüdür. ORS ile combine kullanımda ishal süresini azalttığı bildirilmiştir (Salazar-Lindo, 2000). Etki mekanizmasının çok açık olmamasına rağmen laktobasil içeren probiyotik tedavisinin rotavirüs gastroenteritinde ishal süresini 0.7 gün kısalttığı gösterilmiştir (Van Niel, 2002).

Sıvı, elektrolit ve beslenme önerileri dışında, antibiyotikler, diare-kusma kesici ilaçlar gibi diğer tedavilerin rotavirus gastroenteriti tedavisinde rolü bulunmamaktadır (Desselberger, 2009).



### 2.1.11. Korunma

Rotavirus enfeksiyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Klinik başvurularının ve hospitalizasyon oranlarının oldukça yüksek olması, hastalığın ağır seyri, ve ekonomik yükünün oldukça fazla olması nedenleri ile hastalıktan korunma gereksinimi vardır (Manuel, 2006). Avrupa'da beş yaş altı çocuklarda rotavirus gastroenteriti nedeni ile hastaneye yatışların toplam yıllık maliyetinin 106 milyon doları geçtiği, (Gray, 2008) Amerika Bileşik Devletlerin'de rotavirus nedeni gastroenteritin yıllık maliyetinin 893 milyon dolar olduğu bildirilmiştir (Widdowson, 2007).

Akut gastroenteritlerden korunmada, anne sütü alımı, el yıkama ve oyuncakların dezenfeksiyonu gibi genel sanitasyon önlemlerinin yeri son derece önemlidir. El yıkamada alkol bazlı jellerin, çevre temizliğinde ise yüksek alkol içeren dezenfektanların kullanılmasının daha etkili olduğu gösterilmiştir (Chandran, 2006; Manuel, 2006).

Fakat bu önlemler rotavirus gastroenteritlerini önlemede tam olarak etkili olmaz. Çünkü rotavirus enfeksiyonları hijyen koşullarından bağımsız olarak ortaya çıkar. Bu sebeple rotavirus gastroenteritlerinin önlenmesinde etkili ana yöntem rotavirusa karşı yapılan aşılama'dır (Manuel, 2006).

### 2.1.12. Aşı

Rotavirus aşıları, doğal enfeksiyonu taklit ederek bağışık yanıtı neden olacak şekilde hazırlanırlar. Bir çocuğun iki kez rotavirus enfeksiyonu geçirmeden, rotavirusa bağlı şiddetli diarenin azalmadığı ve sonradan geçirilen enfeksiyonun semptomatik olmayabileceği bildirilmiş, korumada en az iki doz aşı yapılması fikri ortaya çıkmıştır. Önceden geçirilen rotavirus enfeksiyonunun semptomatik reenfeksiyona karşı %93 oranında koruyucu olduğu belirtilmektedir. Aşıya bağlı koruma, VP7 ya da VP4 nötralizan epitoplardan kaynaklıdır. Nötralizan antikorlar, non-nötralizan IgA ve IgG antikorları ve T-hücre aracılı mekanizmalarla gerçekleşir (Kocabaş, 2007; Ward, 2003; Dennehy, 2006).

İnsan rotaviruslarını hücre kültüründe üretmenin zorluğu nedeni ile ilk rotavirus aşı çalışmaları, hücre kültüründe daha kolay üreyen hayvan rotavirusları attenüe edilerek 1971 yılında başlatılmıştır (Bernstein, 1990). İnsanlarda ilk denenen rotavirus aşısı NCDV (Nebraska Calf Diarrhea Virus) suşudur. Sonrasında RIT 4237, WC-3 bovine rotavirus aşısı, RRV aşıları da denenmiş fakat başarı elde edilememiştir (Ceylan, 2006).

Hayvan rotaviruslarından geliştirilen aşılarından beklenen sonuç elde edilemeyince, aşılama insan rotavirusları kullanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Fakat bu konuda en önemli problem, insan rotaviruslarının hücre kültüründe kolay üretilmemesidir. Bu problemi ortadan kaldırabilmek için rotavirusların kültür ortamında birbirlerinden rastgele gen transferi yapabilme özelliği kullanılmıştır. Bu yöntemle hazırlanan reassortant aşıların da (DxRRV, serotip I ve DxRRV serotip II) hastalığı önlemede etkinliğinin olmadığı görülmüştür (Ceylan, 2006).

Monotipik aşılarla yeterli homotipik antikor cevabın elde edilememesi üzerine, klinik çalışmalarda tetravalan aşı denenmeye başlanmıştır. Serotip 1, serotip 2 ve serotip 4 reassortant insan rotavirus suşları ile tip 3 RRV kombine edilmiş ve Tetravalan Rhesus based Rotavirus Vaccine (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle) aşısı üretilmiştir (Ceylan, 2006; Ruiz, 2006). Bebeklere 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz halinde oral olarak uygulanan aşının bütün rotavirus enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğu %48-68, şiddetli rotavirus enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğu ise %70-100 oranında bulunmuştur. Fakat rutin aşı uygulamasının henüz bir yılı doldurmadan, aşılı çocuklarda invajinasyon vakalarında artış gözlenmesi sonucu aşı uygulaması durdurulmuştur (Kocabaş, 2007; Kurugöl, 2009).

Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV, PRA, RotaTeq, RV5), WC-3 bovin ana suşu ile insan serotip I, serotip 2, serotip 3 ve serotip 4'ün VP7'yi ve aynı zamanda özgül P1A[8] ve VP4'ü kodlayan genlerin reassortantı ile oluşturulmuş beş bileşenli bir aşıdır (Kocabaş, 2007). Aşı içeriğindeki beş reassortant rotavirus suşu, son yirmi yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde izole edilen suşların %85'inden fazlasını kapsar (Kurugöl, 2009).

PRA'nın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çok merkezli geniş bir çalışmada aşılama öncesi ve 3 doz aşılamadan iki hafta sonra serum örneklerinde, aşı öncesi bazal değere göre 3 kat daha fazla antikor artışı tespit edilmiştir ve serokonversiyon geliştiği saptanmıştır. IgA antikoruna için serokonversiyon oranı %93-100 olarak bulunmuştur (Wood, 2005; Kocabaş, 2007).

RotaTeq, 5 human-bovin reassortant virustan oluşmuş, pentavalan canlı bir aşıdır (Kocabaş, 2007). RotaTeq oral yolla uygulanır. Aşılamaya 6-12 haftada başlanıp 32. haftaya kadar tamamlanmalıdır. İlk dozun 12 haftadan büyük bebeklere

uygulanması, 32 hafta ve sonrası aşı uygulaması güvenilir değildir. (Parashar, 2006; O’Ryan, 2006; Matson, 2006; Hyser, 2009).

RotaTeq aşısının etkinliği araştırıldığında, 3 doz aşılama sonrası herhangi şiddetteki bir gastroenteriti %58.5, ciddi rotavirus gastroenteritini %94.3 oranında azalttığı bildirilmektedir (Vesikari, 2006; Kurugöl 2012).

Monovalan İnsan Rotavirus Aşısı (İRA, RIX4414 suşu, Rotarix, RV1), insan rotavirus aşısı G1P1A[8] tipinden oluşan canlı attenüe monovalan bir aşıdır. Cincinnati’de 1989 yılında meydana gelen epidemide elde edilen suş temel alınarak oluşturulmuştur. İnsan Rotavirus aşısı Rotarix, sadece tek bir suş içermekle birlikte diğer serotiplere karşı oldukça etkilidir. Sadece homolog G1 serotip enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda G1, G3, G4, G9 ve G2 serotipi de dahil olmak üzere tüm serotiplere karşı korunma sağlamaktadır (Gür, 2007). G1 serotipine karşı koruyuculuğu (%96) ile en yüksek orandadır fakat G3 (%94), G4 (%95), ve G9 (%95) suşlarına da koruyuculuk oranı oldukça yüksektir. G2 tipine karşı ise %86 oranında koruyuculuk sağlamaktadır (Ruiz , 2006; O’Ryan , 2006; Bernstein , 2006; Gür 2007; Kocabaş, 2007).

Aşı etkinliğinin ilk yıl, herhangi bir rotavirus gastroenteritine karşı %73, şiddetli rotavirus gastroenteritine karşı %85, ağır dehidratasyonla seyreden rotavirus gastroenteritine karşı ise %100 olduğu saptanmıştır. İkinci yıl ise, rotavirus gastroenteritine karşı %72, ağır rotavirus gastroenteritine karşı %87 olarak koruyuculuğun devam ettiği belirlenmiştir (Ruiz, 2006; Vesikari, 2006; Kurugöl, 2012).

İRA aşısı oral yolla uygulanır. İlk dozu 4-10 haftalar arasında yapılmalıdır. Önerilen aşı şeması 2 ve 4. aylardır (Bernstein, 2006; O’Ryan , 2006).

İki yeni rotavirus aşısı PRV ve İRA 2008 yılından itibaren 100’den fazla ülkenin bulunduğu Amerika, Avrupa, Meksika, Latin Amerika ülkeleri, Orta Doğu, Asya ve Afrika ülkelerinde lisans alarak kullanıma girmiştir. DSÖ tüm ülkelere rotavirus aşısı yaptırılmasını 2009 yılında duyurmuştur (Kurugöl, 2012). Ülkemizin de bu iki yeni rotavirus aşısı için lisans başvurusu bulunmaktadır (Dennehy, 2008). Her iki yeni aşı ile ilgili bilgiler tabloda sunulmuştur (Tablo 2.2).

Aşı ile ilgili tek kontrendikasyon, aşı veya aşı komponentlerine karşı alerjik reaksiyon olarak bildirilmektedir (AAP, 2007). Aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlere ya da daha önceki dozlarda bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulaması yapılmaz. Bunun dışında hafif diare, ateşli veya ateşsiz hafif hastalıklar rotavirus aşısı için engel oluşturmamaktadır. Eğer bu tür hastalıklar orta veya şiddetli düzeyde ise, hastalığın akut fazı atlatıldıktan hemen sonra aşı uygulanabilir (Kurugöl, 2009).

Rotavirus aşılarının invajinasyon ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir fakat yine de daha önce invajinasyon geçirmiş vakalarda önerilmez (Kurugöl, 2009).

Rotavirus aşısı tamamlanmadan önce, rotavirus enfeksiyonu geçiren bebeklerin de aşı dozları tamamlanmalıdır. Çünkü ilk enfeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar. Anne sütü alan bebekler aşılanabilir. Aşı oral yoldan yapıldığı için bebekte aşığı tükürme durumları söz konusu olabilir. Bu durumda aşı tekrarlanmamalıdır (Parashar, 2006; O’Ryan, 2006; Matson, 2006).

**Tablo 2.2.Günümüzde kullanılan aşuların özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>PRV (RotaTeq)</b>	<b>İRV (Rotarix)</b>
<b>Orjin</b>	Bovine/Human reassortant	Human attenüe strain
<b>İçeriği</b>	Pentavalan (WC-3 bovine/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)	Monovalan (insan serotip G1)
<b>Etkin olduğu suşlar</b>	G1, G2, G3, G4, P[8]	G1, G2, G3, G4, G9
<b>Attenüasyon metodu</b>	Attenüe: 7- 69 pasaj	43 pasaj
<b>Tampon</b>	Sitrat fosfat sukroz (2ml)	Ca karbonat (1ml)
<b>Ambalajlama</b>	Tampon ile karıştırılmış sıvı halde virus	Liyofilize virus ile tampon ayrı olarak çift bölmeli enjektörde
<b>Raf ömrü</b>	24 ay	36 ay
<b>Ağır enfeksiyonda etkinliği</b>	%98*	%85*
<b>Doz sayısı /Şekli</b>	3 doz / Oral	2 doz / Oral
<b>Aşı zamanı</b>	2, 4 ve 6. aylarda 3 doz şeklindedir. İlk doz aşlamaya 6-12 haftada başlanmalıdır. Dozlar arasında en az 4'er hafta ara olmalıdır.	İlk dozu 4-10 haftalar arasında yapılmalıdır. 2. doz için en az 4 hafta beklenmelidir.
<b>İnvajinasyon</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>Aşı etkileşimi</b>	Yok	Yok
<b>Avantajları</b>	Güvenilir,immunojenitesi geniş,bağırsakta replikasyonu sınırlı	Güvenilir, tek virus suşu olması, 2 doz uygulanması
<b>Dezavantajları</b>	Kompleks aşı, 3 doz uygulama	Non P1 serotiplere karşı düşük etkinlik

• Farklı skorlama sistemleri ile hesaplanmıştır. Bu nedenle karşılaştırmaları uygun değildir.

Edinsel ya da kazanılmış bağıklık yetmezliği olan bebeklerde rotavirus aşısının etkinliği ya da güvenilirliği ile ilgili bir çalışma bulunmadığından kullanılması önerilmez. Aşı, antikor içeren herhangi bir kan ya da kan ürünü alanlarda ise 42 gün sonra uygulanmalıdır. Fakat bu süre de bebek aşıya başlayana kadar 13 haftalıktan büyük olacaksa, sürenin kısa tutulabileceği bildirilmiştir (Parashar, 2006; O’Ryan, 2006; Matson, 2006).

Rotavirus aşıları aynı *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), hepatit B, inaktive poliovirus aşısı (IPV), konjuge pnömokok aşısı, difteri, tetanoz, asellüler boğmaca aşıları ile birlikte uygulanabilirler (Parashar, 2006; O’Ryan, 2006; Matson, 2006).

Prematüre bebeklerde, aşılama ile oluşacak yarar diğer teorik risklerden fazladır ve aşılanmaları önerilmektedir. Yalnız bu durumda bebek en az 6 haftalık ve durumu stabil olmalıdır. Eğer ilk doz uygulaması sırasında hastanede yatış durumu söz konusu ise hastaneden çıkış anında ya da çıktıktan sonra aşı uygulaması yapılmalıdır. Bir rotavirus aşısı ile başlanan aşılama, mümkünse aynı aşı ile tamamlanmalıdır (Kurugöl, 2009).

## **2.2. Adenovirus**

### **2.2.1. Tarihçe**

Adenoviruslar ilk kez 1953 yılında insan adenoid hücre kültürlerinden elde edilmişlerdir. Rowe ve ark. çocukların adenoidlerinden hazırlanan kültürlerin

spontan dejenerasyonunu uyaran bir etken tanımlamışlar ve adenoid dejenerasyon ajanı olarak adlandırmışlardır. 1954'de Hilleman ve Wenner askeri personelin solunum yollarından alınan örneklerde benzer bir etkeni üretmişler ve RI-67 şeklinde adlandırmışlardır (Murray, 2010, Elçin, 2011). Sonrasında bu iki virusun birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve 1956 yılında adenovirus terimi önerilmiştir (Willke, 2008).

Yapılan çalışmalara göre, 1960'ların ortalarında adenovirusların rodentlerde tümör gelişimine neden oldukları saptanmış, ancak virusun insandaki kanserle bağlantısı tam olarak tespit edilememiştir. Günümüzde adenoviruslar gen tedavisinde vektör olarak kullanılmaya başlanmıştır (Murray, 2009).

### **2.2.2. Adenovirusun Yapısı ve Sınıflandırılması**

Adenoviruslar, zarfsız, çapı 80-100 nm büyüklüğünde olan, ikozahedral simetrik, çift sarmal DNA viruslarıdır. Genom yaklaşık 36000 baz çiftinden oluşur ve 30-40 gen kodlamaya yetecek büyüklüktedir. Adenovirus genomu lineer çift sarmal DNA'dır ve 5' ucuna kovalent bağlanmış terminal protein (molekül ağırlığı, 55kDa) içerir. Kapsid 252 kapsomerden oluşur. 240 hekzon ve 12 penton ve fiberler kapsidi oluşturmaktadır. On iki penton köşelere yerleşmiştir ve penton temel yapısı ile fiberden oluşmaktadır. Tüm adenovirusların ortak antijeni penton antijenleridir ve pentonlar o virusun adenovirus olduğunu gösterir. Hekzon antijenleri ise grup-spesifik (insane virusu-hayvan virusu ayırımı) antijenlerdir ve viral kapsiddeki 20 üçgenin yüzlerini oluşturur. Fiberler viral bağlanma proteinlerini içerirler ve konak hücreye yapışmayı sağlar. Hemaglütinin özelliği vardır. Kapsidde bu tür çıkıntıları bulunan tek virus adenoviruslardır. Bunlar tipe özgü antijenlerdir ve serotiplendirmede kullanılırlar (Özguven, 2011; Kocazeybek, 2011).



Kapsidin içindeki kor kompleksi viral DNA ile birlikte en az iki majör protein içerir. Adenovirus viryonunda en az 11 polipeptid bulunur (Murray, 2010).

Bu zamana kadar yaklaşık 100 serotipi tanımlanmıştır. Bu serotiplerin en az 47 tanesinin insanlara patojen olduğu belirlenmiştir. İnsanlara patojen olan bütün adenovirus serotipleri *Adenoviridae* ailesinin aynı genusunda bulunmaktadır. Deoksiribonükleik asit (DNA) homolojisi çalışmalarından elde edilen sonuçlar ve hemaglutinasyon örnekleri temel alınarak 49 serotipin tamamı A'dan F'ye kadar altı alt grupta sınıflandırılmıştır. Bu alt gruptaki viruslar birçok benzer özellik göstermektedir. Gastroenterite en çok sebep olan enterik serotip 40 ve 41, F grubuna aittir. Daha az sıklıkta A grubundan serotip 31, 12, 18, B grubundan serotip 3 ve 7 ve C grubundan serotip 1, 2, 5 ve 6 tespit edilmiştir (Altındış, 2006; Murray, 2010). Tanımlanan ilk insan adenovirusları aynı zamanda en sık rastlanan adenoviruslardır. Bunlar 1'den 7'ye kadar numaralandırılmıştır (Murray, 2010).

### **2.2.3. Adenovirusun Replikasyonu**

Adenoviruslar hücreye pinositoz yolu ile girerler. Fiber antijeninin virusun konak hücreye bağlanmasında önemli rolü bulunmaktadır. Virus hücre içerisine alındıktan sonra hekzon ve penton antijenlerinden ayrılarak viral DNA hücre çekirdeğine taşınır. Erken (E) ve geç (L) m-RNA'lar sentezlenir. Viral m-RNA'lar sitoplazmada yapısal proteinleri sentezledikten sonra, bu proteinler çekirdeğe taşınır ve tüm virus partikülü oluşturulur. Sentezlenen virus partikülleri otolizis ile serbest hale geçerler (Willke, 2008).

Adenoviral DNA replikasyonu öncesinde genom üzerinden 5 farklı bölgeden erken m-RNA sentezlenir. Bunlardan E1 bölgesi adenovirus replikasyonunun başlaması ve düzenlenmesi yönünden önem taşır. Hücre kültürlerinde oluşan transformasyondan ve hayvanlardaki onkojeniteden bu bölge sorumludur (Tuncer, 1999). E1A RNA sentezini aktive eder ve düzenler. E1B virusla enfekte olan hücrelerin apoptoza gitmesini engeller. E2B DNA polimeraz enzimini kodlar. E3 ve E4 ise viral replikasyonun farklı dönemlerinde rol oynar (Willke, 2008). DNA polimeraz da erken genlerin içerisinde yer alır ve genomun replikasyonuna yol açar. Adenoviruslar aynı zamanda konağın immün sistemini ve enflamatuvar yanıtını baskılayan proteinleri de kodlarlar (Murray, 2010).

Nükleusta virus tarafından kodlanan DNA polimeraz aracılığı ile viral DNA replikasyonu gerçekleşir. Polimeraz her iki DNA iplikçığının replikasyonu için sitozin monofosfata bağlı 55-kDa viral proteini (terminal protein) primer olarak kullanır ve terminal protein DNA'ya bağlı kalır (Murray, 2010).

Viral DNA replikasyonundan sonra kapsidin ana komponentleri olan geç proteinler sentezlenir (Murray, 2010). Permisif hücrelerde büyümenin stimule edilmesi, genomun transkripsiyonunu ve replikasyonunu kolaylaştırır. Virus replikasyonu hücre ölümü ile sonuçlanır. Nonpermesif hücrelerde, virus latent hale geçer ve genom nükleusta kalır. Rodent hücrelerinde E1A ve E1B proteinleri hücre ölümüne sebep olmadan büyümeyi tetikleyebilir ve böylece hücre onkojenik transformasyona uğrar (Murray, 2010).

DNA replikasyonundan sonra geç genlerin transkripsiyonu başlar. Birbirinden farklı geç mRNA'ların çoğu, genomun sağ sarmalı tarafından kodlanan büyük primer RNA transkriptinden işlenerek oluşur (Murray, 2010).

Kapsid proteinleri sitoplazmada üretilir ve nükleusa taşınır. Önce boş prokapsid oluşturulur daha sonra viral DNA ve kor proteinleri açık olan bir tepe noktasından kapside girerler. Replikasyon ve toplanma işlemi çoğu zaman yetersiz kalabilir. Bu nedenle her bir hücre başına üretilen 10000-1000000 arasındaki viral partikülden sadece %1-5'i enfeksiyözdür (Willke, 2008). DNA, protein ve bir çok viral partikül nükleer inklüzyon cisimciklerinde birikirler. Virus hücre içinde kalır, hücre dejenerasyonu ve lizisi ile salınır (Murray, 2010).

Latent veya persistan enfeksiyon, öncelikle bademcikler ve adenoidler gibi lenfoid mukozal dokularda oluşur. Adenovirüsler buralarda bilinmeyen mekanizmalarla varlıklarını sürdürürler ve seyrek olarak replike olurlar (Gammet, 2002).

#### **2.2.4. Adenovirus Patogenezi ve İmmünitesi**

Adenovirüsler litik (örn. Mukoepitelyal hücreler), latent (örn. Lenfoid ve adenoid hücreleri) ve transforme edici (hamsterlerde-insanlarda yok) enfeksiyonlar oluşturabilirler. Virüsün hedeflediği hücreler solunum yolları, gastrointestinal ve genitoüriner sistem mukozal epitelyal hücreler ve konjunktivadır. Virüsler orofarinkste yer alan epitel hücreleriyle birlikte solunum yolu organlarını ve enterik organları da enfekte ederler. Adenovirüsler damlacık yolu ile, fekal-oral yol ile ve parmaklardan konjunktivaya direkt temas ile bulaşabilirler. Genellikle endemik enfeksiyonlara neden olurlar, toplu yaşanan yerlerde epidemilere yol açabilirler. Organ spesifitesini viral fiber proteini belirler. Penton temel yapılu proteinin toksik aktivitesi sonucu içinde buldukları hücrelerin protein sentezini baskılar ve doku hasarına yol açarlar (Kocazeybek, 2011; Özgüven, 2011).

Adenovirus enfeksiyonları için histolojik belirleyiciler, enfekte epitel hücrelerde bulunan koyu intranükleer inklüzyon cisimcikleridir. Bunlar viral DNA ve protein içerirler. Enfekte ettiği hücrelerin nükleusunda replike olurken intranükleer santral yerleşimli bazofilik inklüzyon cisimleri oluşturur ve böylece litik enfeksiyon oluşur (Murray, 2010; Özgüven, 2011).

Lokal replikasyonun ardından viremi ve bunun sonucu iç organlara yayılım görülebilir. Bu yayılım immün sistemi yetersizliği olan kişilerde daha sık meydana gelir. Virus lenfoid dokuda ve adenoidler, tonsiller, peyer plakları gibi diğer dokularda latent ve persistan olmaya eğilimlidir. Virus immün sistemi baskılanmış kişilerde veya başka bir ajanla enfekte olmuş kişilerde hemen reaktive olabilir. Bazı adenoviruslar (grup A ve B) belli kemirgenler için onkojeniktir fakat insan hücrelerinde adenovirusa bağlı transformasyona rastlanmamıştır (Murray, 2010; Kocazeybek, 2011; Özgüven, 2011).

Hastalıktan korunma ve enfeksiyonunun iyileşmesinde tipe özgü antikorların varlığı önemlidir. Antikorlar kişiyi aynı serotip ile oluşacak enfeksiyondan korurlar fakat farklı serotiplere karşı etkili değildirler. Hücresel immün cevap virüsün aşırı yayılmasında ve sınırlanmasında önemlidir. Bu nedenle immün sistemi baskılanmış kişilerde daha ciddi ve tekrarlayan hastalıklar oluşmaktadır (Kocazeybek, 2011).

### **2.2.5. Adenovirus Epidemiyolojisi**

Adenoviruslar, insandan insana genellikle solunum yoluyla veya fekal-oral yolla bulaşır. Herhangi bir hayvan rezervuarı tanımlanmamıştır. Günümüze kadar yiyecek ve su bulaşmada aracı olarak bildirilmemiştir. Sınıflar, kreşler veya kırsalardaki gibi

insanların yakın ilişkide olduğu yerlerde yayılım kolaylaşır. Adenovirüsler farinksten ve özellikle de gaitadan aralıklı olarak ve uzun süre yayılmaya devam edebilirler. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve bu durum virüsün toplumda yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Altındış, 2006; Murray, 2010).

Enterik adenovirüsler (subgenus F; serotip 40-41) hastaneye yatış gerektiren gastroenteritlerin %5-15'ini oluştururlar (Wilhelmi I, 2003). Ayrıca asemptomatik kontrollerde %1-2 oranında saptanırlar (Murray, 2010). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kayıt altına alınmış adenovirüs enfeksiyonlarının %61'i 5 yaşından küçük çocukları kapsamaktadır (Cooper, 2000). Hastanelerde salgınlar bildirilmiştir (Altındış, 2006). En çok 0-2 yaş grubu çocuklarda akut ve özellikle uzamış ishal nedeni olarak rotavirüsten sonra ikinci sırada yer alır. Fakat daha büyük çocuklar ve erişkinler de enfekte olabilmektedirler (Altındış, 2006). Bazı kaynaklarda nörovirüslerin, adenovirüslerin önüne geçtiği bildirilmektedir. Adenovirüs enfeksiyonu yılın tüm aylarında görülebilmekte ve mevsimsel patern izlememektedir (Tekin, 2010).

#### **2.2.6. Adenovirüs Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri**

İzolasyonlarından kısa bir süre sonra adenovirüslerin çocuklar ve askeri personel arasında sıklıkla enfeksiyon oluşturduğu saptanmıştır. Solunum sisteminin yanı sıra bazı adenovirüs tipleri konjunktivayı enfekte etmekte veya çocukluk çağı ishallerine neden olmaktadır. Bunların dışında adenovirüsler aseptik menenjit, ensefalit, hepatit ve hemorajik sistit etkeni olarak da tanımlanabilir. Ayrıca immün sistemi baskılanmış bütün yaş gruplarında yaygın ve ağır seyreden enfeksiyonlara da neden olmaktadır (Willke, 2008).

Adenovirüsler ilk olarak çocukları daha az olarakta erişkinleri enfekte etmektedirler. Reaktif olan virüslardan kaynaklanan enfeksiyonlar immün sistem yetersizliği olan kişilerde görülür. Birçok klinik belirti adenovirüs enfeksiyonu ile ilgili olabilir. Nadiren ateş veya solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. İnsan serotipleri ile ilgili klinik belirtiler tablo 2.3’de verilmiştir (Murray, 2010; Özgüven, 2011).

**Tablo 2.3. Adenovirüs Serotipleri ve Neden Olduğu Hastalıklar (Özgüven, 2011)**

HASTA GRUPLARI	HASTALIKLAR	SORUMLU SEROTİPLER
YENİDOĞAN	Fetal dissemine hastalık	3, 7, 21, 30
İNFAANT	Nezle, farenjit	1, 2, 5
ÇOCUK	Akut febril farenjit	1, 7
	Faringokonjunktival ateş	3, 7, 14
	Hemorajik sistit	11, 21
	Diare (İnvajinasyon)	40, 41
	Meningoensefalit	2, 6, 7, 12
ERİŞKİN	ASYE	3, 4, 7, 14, 21
	Pnömoni (Özellikle asker)	4, 7
TÜM YAŞ GRUPLARI	Epidemik keratokonjunktivit	8, 11, 19, 37
İMMÜN YETM. REAKTİVASYON İNFEKS.	Pnömoni, Üriner enfeksiyon	5, 31, 34, 35, 39, 42, 47
	Menenjit, Ensefalit, Hepatit	7, 12, 32

İnfanthardaki diarelerden büyük ölçüde sorumlu olan adenovirus serotipleri 40 ve 41 enterik adenoviruslar (Grup F) olarak gruplanmıştır ve daha az olarak da serotip 2 ve 31 akut gastroenterit nedeni olabilmektedir (Wilhelmi, 2003; Özdemir, 2010).

Adenoviruslar, rotavirüslara göre daha hafif seyirli, fakat daha uzun süreli bir gastroenterit tablosuna neden olurlar. Dehidratasyon nadiren görülür (Tekin, 2010). İnkübasyon periyodu 3-10 gündür. Bu da diğer virüslarda görülen 1-3 günlük süreden daha uzundur. Hastalık genellikle 5-12 gün sürer. Sulu diare oluşur ve hastaların %97'sinde görülür. Diare süresi tip 40 için ortalama 9 gün, tip 41 için 12 gündür. Çocukların 1/3'ünde daha uzun süreli diare (>14 gün) görülür ve %79'unda 1-2 gün süren kusma mevcuttur. Bazen düşük ateş ve solunum sistemi semptomları görülebilir (Altındış, 2006).

Diğer adenovirus serotipleri (1, 2, 5 ve 6) adenovirus 40 ve 41 hariç, klinik olarak apendisite benzeyen mezenterik lenfadenit ile ilişkilidir ve bazı durumlarda invaginasyon görüldüğü olmuştur. Bu vakalarda, adenoviruslar hastaların gaita kültüründen ve lenf nodlarından izole edilmiştir. Bir çok çalışmada invaginasyon gelişen çocuklarda adenovirus enfeksiyonları %22-61 oranında tespit edilmiştir (Bines, 2006).

### **2.2.7. Adenovirus Tanısı**

Tanı için en uygun metodlar, antijen tespiti için adenovirus 40 ve 41 tip spesifik antikorlarının kullanıldığı veya adenovirus grup spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA ve latex aglütinasyon testleridir. Oldukça ucuz, basit ve hızlı yöntemlerdir. EM ile kıyaslandığında %98 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Fakat

bazı virus varyantları tespit edilemeyebilir. EM ile enterik ve diğer serotipler ayırt edilemez. Adenovirusların kültürü yapılabilir, fakat enterik serotiplerin üretilmesi zordur. Hücre kültüründe enfekte hücreler yuvarlaklaşır, bazofilik intranükleer inklüzyonlar oluşur. Karakteristik sitopatik etki genellikle 3-7 günde gelişir, fakat bu süre 28 güne kadar da çıkabilir. Rutin klinik tanı için viral kültür uygun değildir (Altındış, 2006; Kocazeybek, 2011).

Viruslar nazofaringeal sürüntü ve sekresyonlardan, boğaz sürüntüsünden, konjunktival sürüntü ve kazıntıdan, gaita ve rektal sürüntüden, idrar, BOS ve dokulardan izole edilebilir (Knipe, 2007). Eğer kültürde üretilmiyorsa direkt olarak antijen tayini hızlı tanı sağlamaktadır. İmmunflorans yöntemi (IFA) solunum yolları ve dokuları için uygundur, ELİSA ise gaitada adenovirus serotip 40 ve 41 tayini için etkili yöntemlerdir. IFA yöntemiyle virus saptama kültüre kıyasla solunum yolundan elde edilen örneklerde %40-60 daha az duyarlıdır (Shetty, 2003). Serotip analizi rutin olarak yapılmamaktadır fakat viroloji laboratuvarlarında hemaglutinin örneklerinde ve tipe özel agarlarda serum nötralizasyon yöntemi ile çalışılabilmektedir (Murray, 2009).

Tanı için fikse olmuş doku örnekleri dahil serum ve kandan virusun belirlenmesi, serotip tanımlaması ve birçok klinik dokudan PCR yöntemiyle adenovirus DNA'sı saptamak oldukça fazla tercih edilmektedir. Multipleks PCR yöntemiyle bütün 51 serotip daha ayrıntılı olarak tanımlanabilmektedir. Real-Time PCR yöntemi özellikle çocuk kök hücre transplantasyonu olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda periferik kan örneğinden viral yükü belirleme olanağı sağlamaktadır. Asemptomatik, bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkin hastalarda PCR yönteminin spesifitesi idrar, boğaz sürüntüsü ve periferik kan örneklerinde %96-%100'e varan oranlardadır. Dışkıdan ekstrakte edilmiş viral DNA'yı tespit için kullanılan moleküler teknikler antijen tespiti için kullanılan testlere göre daha az sensitiftir (Echavarria, 2003).



### 2.2.8. Adenovirus Tedavisi

Adenovirus enfeksiyonu için antiviral ajanlarla tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Kök hücre ve solid organ transplantasyonu olan hastalarda adenovirus enfeksiyonunu vücuttan uzaklaştırma, bağışıklık sistemini lenfosit ve CD4 T hücre düzeyini artırıp güçlendirerek olabilmektedir (Heemskerk, 2003).

Adenovirus enfeksiyonunun antiviral ilaçlarla tedavisi hakkında kanıtlanmış prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde tedavi yöntemiyle ilgili retrospektif çalışmalardaki klinik tecrübe oldukça sınırlıdır. Sidofovir ile ilgili adenovirusa karşı in vitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde adenovirus enfeksiyonunun konjunktivit bulgularını geriletmediği gösterilmiştir. Fakat sidofovirin eksüdatif keratokonjunktivitteki kullanımı göze olan toksik etkisinden dolayı etkili bulunmamıştır (Kinchington, 2005). Ribavirin kullanımı adenovirus ile enfekte kök hücre transplantasyonu olan birçok vakada bildirilmiştir, fakat özellikle grup C serotiplerinde etkisinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir. Özetle adenovirus enfeksiyonları için bilinen etkin bir antiviral tedavi yoktur (Yusuf, 2006).

İmmün yetmezliği olan hastalar ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda adenovirus etken olarak saptandıktan sonra destek tedavisine ek olarak antiviral tedaviler verilebilmektedir (Yusuf, 2006).

Bazı gruplarda T hücre ile yapılan immunoterapi yöntemi denenmiştir. Fakat kesin sonuçlar ve tedavinin etkinliği bilinmemektedir (Yılmaz, 2013).

### 2.2.9. Korunma

Adenovirüsler; kuruluğa, dezenfektanlara, gastrointestinal sistem salgılarına (asit, proteaz, safra) ve az miktarda uygulanan klora dirençlidir. Fekal-oral yolla, aerosollerle, parmaklarla, enfekte cisimlerle (havlular, tıbbi malzemeler) ve yeterince klorlanmamış havuzlar aracılığı ile yayılabilir (Altındış, 2006).

Dikkatli bir şekilde el yıkanması ve yüzme havuzlarının iyi bir şekilde klorlanması adenovirüsün bulaşmasını azaltabilir. Okul, hastane, kreş gibi toplu yaşanan yerlerde gerekli önlemler alınmalıdır. Hasta ile temastan sonra ellerin yıkanması faydalı olabilir. Enfeksiyöz virüsler 56 °C'de, ultraviyole ışığı veya formalin ile hızla inaktive olur (Altındış, 2006; Kocazeybek, 2011).

Bazı ülkelerde, askeri topluluklarda kitlesel hastalığa yol açan serotip 4 ve 7'den korunmak için canlı, attenüe, oral aşı kullanılmaktadır. Tip 40-42 için henüz aşı bulunmamaktadır (Kocazeybek, 2011; Özgüven, 2011).

### **3. MATERYAL METOD**

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12.SAG.BİL.13 numaralı proje ile desteklenmiş, fakültemiz etik kurulunca 06.12.2012 tarih ve B.30.2.AKÜ.0.20.05.04/64 sayılı karar ile onaylanmıştır.

#### **3.1. Örneklerin Toplanması**

Bu çalışmaya, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Çocuk Acil gibi değişik kliniklerinden, Ağustos 2012 ve Kasım 2013 tarihleri arasında Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 0-6 yaş akut gastroenteritli çocuklara ait dışkı örnekleri dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve klinik bilgileri bir anket formu yardımı ile alınmıştır.

#### **3.2. Örneklerin Makroskopik ve Mikroskopik Olarak İncelenmesi**

##### **3.2.1. Makroskopik İnceleme**

Laboratuvara ulaşan gaita örneklerine ilk olarak makroskopik inceleme yapılmıştır. Yumuşak kıvamlı, sulu ya da kanlı, mukuslu gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiş, şekilli gaita örnekleri ise çalışmaya alınmamıştır.

### **3.2.2. Mikroskopik İnceleme**

Direkt mikroskopik incelemede; fizyolojik tuzlu su ile lam-lamel arası preparatlar hazırlanarak, örnekler eritrosit, lökosit varlığı ve parazit yönünden değerlendirilmiştir. Direkt mikroskopik incelemede yoğun maya hücreleri varlığı ve/veya psödohif oluşumu da incelenmiştir.

### **3.2.3. Örneklerin Kültürü**

Tüm örnekler, Eosin methylene blue agar (EMB), Salmonella Shigella agar (SS) ve Selenit F besiyerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat aerop ortamda inkübasyona bırakılmıştır. Plaklar enteropatojen etkenler açısından değerlendirilmiştir.

### **3.3. Gaita Örneklerinde Rota-Adeno Virus Antijeni Bakılması**

Taze dışkı örneklerinde rotavirus ve enterik adenovirus antijenlerinin varlığı kalitatif immunokromatografik yöntem ile araştırılmıştır. Duyarlılığı; rotavirus için %96.3 - %100, enterik adenovirus için %87.4 - %99.6, özgüllüğü ise her ikisi için de %98.6 – %100 olarak bildirilen (BioMerieux, France) üretici firmanın çalışma prosedürüne uygun olarak çalışılmıştır.

- Kit içerisinde bulunan dilution sıvısı ile yaklaşık 50mg gaita örneği bir tüp içerisinde karıştırılmıştır.

- Vortekslenerek homojenize edilmiştir.
- Test kasetinde bulunan örnek kuyucuğuna süspense edilen gaita örneğinden 2 damla eklenmiştir.
- 10 dakika oda ısısında bekletildikten sonra renk değişimi değerlendirilmiştir.
- Rotavirus alanında mavi çizgi oluşumu rotavirus pozitif, adenovirus alanında kırmızı çizgi oluşumu adenovirus pozitif, hem mavi hem kırmızı çizgi oluşumu rotavirus+adenovirus pozitif olarak değerlendirilmiştir.
- Kontrol alanında çizgi oluşmaması durumunda test geçersiz kabul edilmiştir (Şekil 3.1).



**Şekil 3.1. Rotavirus-Adenovirus Kart Testin Çalışma Prensibi**

Rotavirus antijen testi pozitif çıkan gaita örnekleri RT-PCR ile çalışma yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

### **3.4. Gaita Örneklerinden RNA Ekstraksiyonu**

1. Uygulama öncesinde rotavirus antijen testi pozitif gaita örnekleri  $80^{\circ}\text{C}$ 'den çıkarılarak çözülmesi için oda ısısında bekletilmiştir.
2. Örnekler biyogüvenlik kabini içerisine alınmış ve sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulanmıştır:

- a- Santrifüj tüpüne sırasıyla 5 adet cam boncuk 0,5 ml kloroform, 10 ml PBS dağıtılmıştır.
- b- Her fekal örnekten yaklaşık 2 gr kendi numarasının olduğu santrifüj tüpüne aktarılmıştır.
- c- Santrifüj tüpünün ağzı sıkıca kapattıktan sonra, mekanik karıştırıcıda tüpte gaita parçalanıncaya kadar karıştırılmıştır.
- d- Karıştırılan örnek tüpü, soğutmalı santrifüjde +4<sup>0</sup>C’de 20 dakika 3500 rpm’de santrifüj edilmiştir. Süpernatantın berrak olmadığı durumda kloroform uygulaması tekrarlanmıştır.

### **3.5. G ve P Genotiplemesi**

Amplifikasyon aşamalarının gerçekleştirilmesi için Termal Cyclers (Labnet-MultiGene OptiMax, USA) cihazı kullanılmıştır.

#### **3.5.1. c-DNA Sentezi**

Çalışmada cDNA sentezi için Thermo Scientific cDNA sentez kiti kullanılmıştır (Fermentas, CA).

Termal Cyclers cihazı içerisinde aşağıda verdiğimiz ısı ve sürelerle göre tek siklusa amplifiye edilmiştir.

25°C'de	5 dakika	1 siklus
42°C'de	60 dakika	
70°C'de	5 dakika	

### 3.5.2. Rotavirusun G genotiplenmesi için İki Aşamalı RT-PCR Testi

Rotavirus G genotiplenmesi için rotavirusun VP7 bölgesine ait genom bölgesini hedef alan 881 bp uzunluğundaki;

VP7-R (5'- AAC TTG CCA CCA TTT TTT CC -3'),

VP7-F (5'-ATG TAT GGT ATT GAA TAT ACC AC-3')

konsensus primerler kullanılarak iki aşamalı RT-PCR uygulanmıştır. İki aşamada yapılan RT-PCR testinin I. aşamasında; RT (Reverse Transkripsiyon) işlemi ile G konsensus bölgesi amplifiye edilmiştir. İkinci aşamasında ise, bu ampliconlar kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirilmiş ve genotiplendirilmiştir.

#### 3.5.2.1. G Genotipinin Tespiti için RT-PCR

Rotavirus G genotiplenmesi için rotavirusun VP7 bölgesine ait 881 bp uzunluğundaki genom bölgesini hedef alan VP7-F ve VP7-R konsensus primerler kullanılarak RT-PCR testi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen tek zincirli cDNA'lardan monopleks PCR ile 2xDreamtaq PCR Master Mix kullanılarak G consensus varlığı tespit edilmiştir.

VP7 amplifikasyonu için dreamtaq PCR mastermix'in hazırlanması:

2xDreamtaq	12.5 µl
VP7-F pmol/ml	1.5 µl
VP7-R pmol/ml	1.5 µl
Dsu	7 µl
cDNA	2.5 µl
Toplam	25 µl

Her bir örnek için 22,5 µl'lik solüsyon hazırlanarak PCR tüplerine konulmuş ve üzerine kalıp cDNA'dan 2,5 µl ilave edilmiştir. Amplifikasyon için PCR protokolü şu şekilde düzenlenmiştir:

95°C'de	5 dakika	35 siklus
95°C'de	1 dakika	
52°C'de	1 dakika	
72°C'de	1 dakika	
72°C'de	5 dakika	



Elde edilen ürün agaroz jel elektroforez ile yürütülerek 881 bp uzunluğundaki G consensus varlığı tespit incelenmiştir. Semineded multiplex PCR ile G tiplendirmesi yapılmıştır.

### 3.5.2.2. G Genotiplemesi İçin Semineded Multipleks PCR

İlk PCR sonucu elde edilen ampikonlar VP7 bölgesine ait consensus primer ve tip spesifik primerler (G1, G2, G3, G4, G8, G9, G10) kullanılarak semineded multipleks PCR ile G genotiplemesi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon master miksi şu şekilde hazırlanmıştır:

2xDreamtaq	12.5 µl
VP7-R(10 pmol)	1 µl
G1 (10 pmol)	1 µl
G2 (10 pmol)	1 µl
G3 (10 pmol)	1 µl
G4 (10 pmol)	1 µl
G8 (10 pmol)	1 µl
G9 (10 pmol)	1 µl
G10 (10 pmol)	1 µl
dsu	2.5 µl
PCR ürünü	2 µl
Toplam	25 µl

Amplifikasyon için PCR protokolü şu şekilde tamamlanmıştır:

95°C'de	5 dakika	
95°C'de	1 dakika	30 siklus
42°C'de	2 dakika	
72°C'de	1 dakika	
72°C'de	5 dakika	

Yukarıdaki şekilde amplifiye edilen ürün agaroz jel elektroforez yürütülerek G tiplendirilmesi yapılmıştır.

Spesifik ve konsensus primerlerin gen dizilimi ve baz bütüklükleri tablo 3.1'de verilmiştir.

### 3.5.3. Rotavirusun P Genotipleme İçin İki Aşamalı RT-PCR Testi

P genotipleme için ise için rotavirusun VP4 bölgesine ait genom bölgesini hedef alan 876 bp uzunluğundaki;

Con 2 (5'-ATT TCG GAC CAT TTA TAA CC-3') ve

Con 3 (5'- TGG CTT CGC CAT TTT ATA GAC A-3')

konsensus primerler kullanılarak iki aşamalı RT-PCR uygulanmıştır. İki aşamada yapılan RT-PCR testinin I. aşamasında; RT (Reverse transkripsiyon) işlemi ile P konsensus bölgesi amplifiye edilmiştir. İkinci aşamasında ise, bu ampliconlar kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirilmiş ve genotiplendirilmiştir.

**Tablo 3.1. İki aşamalı RT-PCR ile G genotiplemede kullanılan spesifik ve consensus primerlerin gen dizilimi ve baz büyüklükleri**

Primer	Sekans (5'-3')	Amplicon Büyüklüğü (bp)
1.aşama		
VP7-F	ATG TAT GGT ATT GAA TAT ACC AC	(nt 51-71) 881
VP7-R	AAC TTG CCA CCA TTT TTT CC	(nt 914-932)
2.aşama		
G1	CAA GTA CTC AAA TCA ATG ATG G	(nt 314-335) 618
G2	CAA TGA TAT TAA CAC ATT TTC TGT G	(nt 411-435) 521
G3	ACG AAC TCA ACA CGA GAG G	(nt 250-269) 682
G4	CGT TTC TGG TGA GGA GTT G	(nt 480-499) 452
G8	GTC ACA CCA TTT GTA AAT TCG	(nt 178-198) 754
G9	CTT GAT GTG ACT AY <sup>a</sup> A AAT AC	(nt 757-776) 179
G10	ATG TCA GAC TAC AR <sup>b</sup> A TAC TGG	(nt 666-687) 266
VP7-R	AAC TTG CCA CCA TTT TTT CC	(nt 11-32) 876

### 3.5.3.1. P Genotipinin Tespiti İçin RT-PCR

Rotavirus P genotiplemesi için rotavirusun VP4 bölgesine ait 876 bp uzunluğundaki genom bölgesini hedef alan Con 2- Con 3 konsensus ile yukarıda anlatılan G

genotiplemesi için kullanılan aynı protokol gerçekleştirilmiştir. G bölgesinde tespit edilen cDNA bu işlemde de kullanılmıştır.

VP4 amplifikasyonu için 2x Dreamtaq PCR MasterMix hazırlanması:

2x Dreamtaq	12.5 µl
VP4-F (10 pmol)	1.5 µl
VP4-R (10 pmol)	1.5 µl
Su	7 µl
cDNA	2.5 µl
Toplam	25 µl

Amplifikasyon için PCR protokolü aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir:

95°C' de	5 dakika	35 siklus
95°C' de	1 dakika	
50°C' de	2 dakika	
72°C' de	1 dakika	
72°C' de	5 dakika	

Elektroforez sonrası consensus varlığı tespit edildi. Daha sonra 2x Dreamtaq PCR MasterMix kullanılarak seminested multipleks PCR ile P tiplendirmesi yapılmıştır.

### 3.5.3.2. P genotiplenmesi için Seminested Multipleks PCR

İlk PCR sonucu elde edilen ampliconlar VP4 bölgesine ait consensus primer ve tip spesifik primerler (P[4], P[6], P[8], P[9], P[10], P[11]) kullanılarak seminested multipleks PCR ile P genotiplenmesi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon master miksi şu şekilde hazırlanmıştır:

2x Dreamtaq	12.5 µl
VP4-R (10 pM)	1 µl
P[4](10pM)	1 µl
P[6](10pM)	1 µl
P[8](10pM)	1 µl
P[9](10pM)	0.5 µl
P[10](10pM)	0.5 µl
P[11](10pM)	0.5 µl
Su	5 µl
PCR ürünü	2 µl
Toplam	23 µl

Amplifikasyon için PCR protokolü şu şekilde tamamlanmıştır:

95 °C'de	5 dakika	30 siklus
94 °C'de	10 saniye	
42 °C'de	30 saniye	
72 °C'de	30 saniye	
72 °C'de	5 dakika	

Elde edilen ürün agaroz jel elektroforez yürütülerek P tiplendirilmesi yapılmıştır. Spesifik ve konsensus primerlerin gen dizilimi ve baz bütüklükleri tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.2. İki aşamalı RT-PCR ile P genotiplenmede kullanılan spesifik ve konsensus primerlerin gen dizilimi ve baz büyüklükleri**

Primer	Sekans (5' -3')	Amplikon Büyüklüğü (bp)
1.aşama		
Con-3	TGG CTT CGC CAT TTT ATA GAC A	876
Con-2	ATT TCG GAC CAT TTA TAA CC	(nt 868-887)
2.aşama		
P[4]	CTA TTG TTA GAG GTT AGA GTC	(nt 474-494) 483
P[6]	TGT TGA TTA GTT GGA TTC AA	(nt 259-278) 267
P[8]	TCT ACT GGR <sup>b</sup> TTR <sup>b</sup> ACN <sup>c</sup> TGC	(nt 339-356) 345
P[9]	TGA GAC ATG CAA TTG GAC	(nt 385-402) 391
P[10]	ATC ATA GTT AGT AGT CGG	(nt 575-594) 583
P[11]	GTA AAC ATC CAG AAT GTG	(nt 305-323) 312
Con-3	TGG CTT CGC CAT TTT ATA GAC A	876

<sup>a</sup>Y = C veya T. <sup>b</sup>R = A veya G. <sup>c</sup>N = A, G, C veya T.

### 3.6. Agaroz Jel Elektroforezi

Amplifikasyon ürünlerinin varlığı %2'lik agaroz jel elektroforez ile araştırılmıştır.

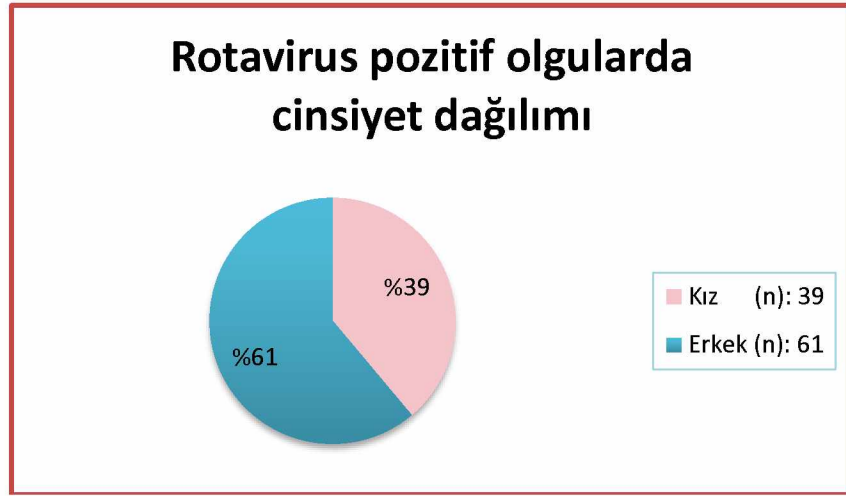
Elektroforez tankı için tampon olarak ve agaroz jelin hazırlanmasında kullanılan tris-borik asit-EDTA (TBE) buffer 0.5x olacak şekilde sulandırılmıştır.

% 2'lik agaroz jel hazırlamak için;

1. 2 gram agaroz (Sigma) hassas terazide tartılarak, 100 ml 0,5xTBE içeren solüsyon erlen mayer içeresine ilave edilmiştir.
2. En düşük sıcaklık tercih edilerek mikrodalga fırında agaroz tamamen çözülünceye kadar ısıtılmıştır.
3. Jelin taşmasına engel olmak için 250 veya 500 ml'lik bir erlen kullanılmıştır.
4. Agaroz tamamen çözüldükten sonra katılaşmadan biraz soğuması beklenmiştir.
5. Jelin içerisine 5 µl (10mg/ml) etidyum bromid eklenmiştir.
6. Tarakları uygun şekilde yerleştirilmiş, jel kalıbına yavaşça dökülmüştür.
7. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek katılaşması sağlanmıştır.
8. Taraklar yavaşça çıkarılarak jel içerisinde 0.5x TBE buffer bulunan elektroforez tankına yerleştirilmiştir.
9. Amplikonlardan 7 µl alınıp 3 µl yükleme boyasıyla karıştırılarak kuyucuklara dağıtılmıştır.
10. İlk ve son kuyucuğa 1000 bp DNA ladder (Fermentas, CA) yüklenmiştir.
11. Elektroforez tankının güç kaynağı ortalama 90-100 W'a ayarlanarak yaklaşık 40 dakika yürütülmüştür.
12. Jel tanktan çıkarılarak, jel görüntüleme sistemi (Kodak-Gellogic2200, USA) ile görüntülenerek bantların varlığı değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 492 hastadan rotavirus pozitif bulunan 100 hastanın 61'inin erkek, 39'unun kız çocuklardan oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Rotavirus pozitif olgularda cinsiyet dağılımı

Hastaların %47'sinin 0–12 aylık yaş grubunda yer aldığı görülmüş ve rotavirus enfeksiyonu saptanan akut gastroenteritli çocukların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Hastalarımızın hiçbirinin rotavirus aşısı yaptırmadığı belirlenmiştir.



**Tablo 4.1. Rotavirus enfeksiyonu olan akut gastroenteritli çocukların yaş gruplarına göre prevalansı**

Yaş grupları (ay)	Kart Test ile çalışılan Örnek Sayısı (n)	Kart Test ile Pozitif Çıkan Örnek Sayısı(n)	%	RT-PCR ile çalışılan örnek sayısı	RT-PCR ile pozitif çıkan örnek sayısı	%
0-12	192	47	24.5	47	41	87.2
13-24	120	26	21.7	26	22	84.6
25-36	87	15	17.3	15	9	60.0
37-48	35	1	2.9	1	1	100.0
49-60	58	11	19.0	11	7	63.6

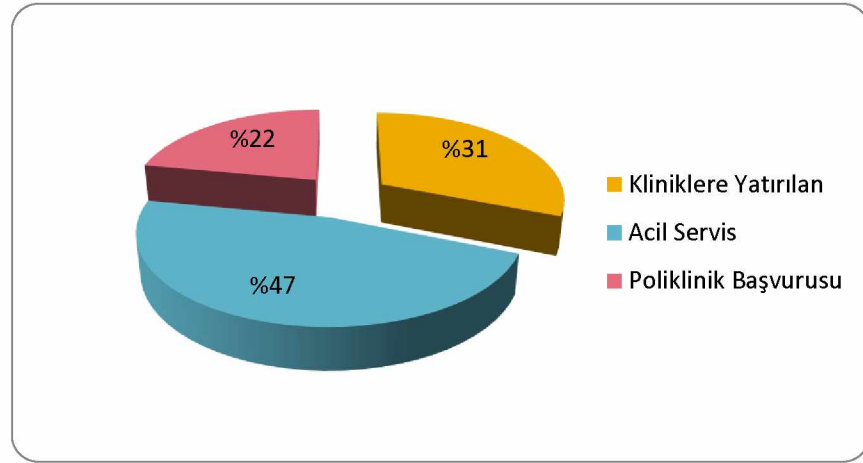
Semptomlar değerlendirildiğinde; diare süresinin hastaların %40'ında 4 günün üzerinde olduğu, günlük dışkılama sayısının genellikle 3-10/gün olduğu gözlenmiştir. Olguların çoğunda günde 1-6 kez kusma olduğu ve ateş saptanan hastaların ateşinin 38-39<sup>0</sup>C düzeyinde olduğu görülmüştür. Rotavirus pozitif olguların klinik bulgularının dağılımı ve özellikleri tablo 4.2'de sunulmuştur.

Aynı dönemde toplam 492 hastadan adenovirus çalışılmış ve 16 (%3.3) adenovirus pozitifliği saptanmıştır. Semptomlar değerlendirildiğinde; vakaların hepsinde diare gözlenmiştir. Diare süresinin hastaların yaklaşık %40'ında 4 günün üzerinde olduğu, günlük dışkılama sayısının genellikle 3-6/gün kadar sürdüğü gözlenmiştir. Vakaların çoğunda günde 4-6 defa kusma olduğu ve ateş saptanan hastaların ateşinin büyük oranda 37<sup>0</sup>C düzeyinde olduğu görülmüştür. Adenovirus enfeksiyonu saptanan vakaların klinik bulgularının dağılımı ve özellikleri tablo 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 4.2. Rotavirus ve Adenovirus Enfeksiyonunun Klinik Belirtilerinin Karşılaştırılması**

Klinik belirtiler	Rotavirus		Adenovirus	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Diare mevcut	100	100	16	100
Diare süresi (gün)				
< 2	28	28	6	38
2-4	32	32	3	18.8
4 >	40	40	7	43.8
Diare sayısı (1 günde)				
3-6	48	48	11	68.8
7-10	42	42	4	25
11-15	10	10	1	6.3
Kusma var	73	73	12	75
Kusma sayısı (1 günde)				
Yok	27	27	4	25
1-3 kez/gün	36	49.3	3	25
4-6 kez/gün	29	39.7	7	58.3
7-10 kez/gün	8	11	2	16.7
Ateş var				
37 °C	20	33.3	6	54.5
38 °C	14	23.3	4	36.4
39 °C	26	43.3	1	9.10
Karın ağrısı var	55	55	8	50

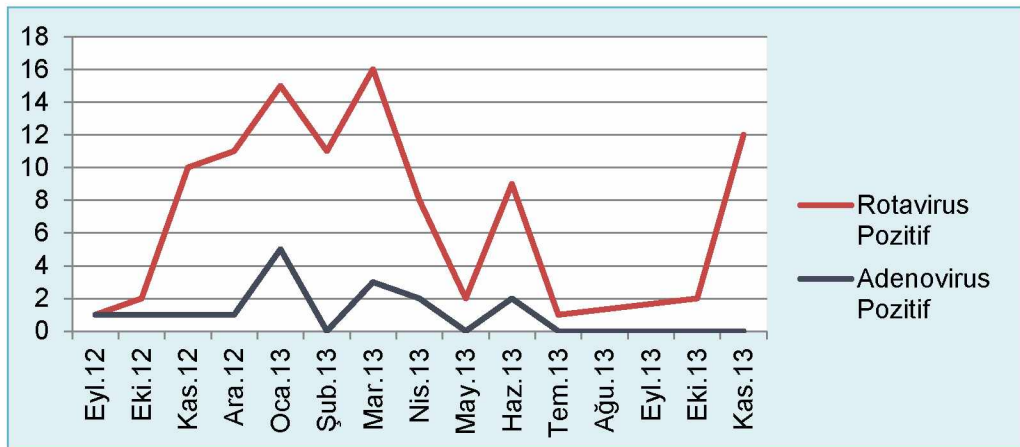
Çalışmaya dahil edilen rotavirus pozitif toplam 100 hastanın 31'i (%31) hastanede yatan çocuklardan oluşurken, acil servise başvuranların sayısı 47 (%47), polikliniklere başvuranların sayısı ise 22 (%22) olarak bulunmuştur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Rotavirus enfeksiyonlarına sahip vakaların hastaneye başvuru şekillerine göre dağılımı

Rotavirus enfeksiyonunu Kasım ayından itibaren artış gösterirken, pik yaptığı ay Mart olarak bulunmuştur. Kış sezonu dışında Nisan ve Haziran ayı sonuçları da yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Rotavirus pozitifliğinin aylara göre dağılımı



Toplanan adenovirus pozitif örnekler aylara göre incelendiğinde; belirgin bir mevsimsel özellik saptanmamakla birlikte ocak ve mart aylarında artış gözlenmiştir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Rotavirus ve adenovirus pozitifliğinin aylara göre dağılımı**

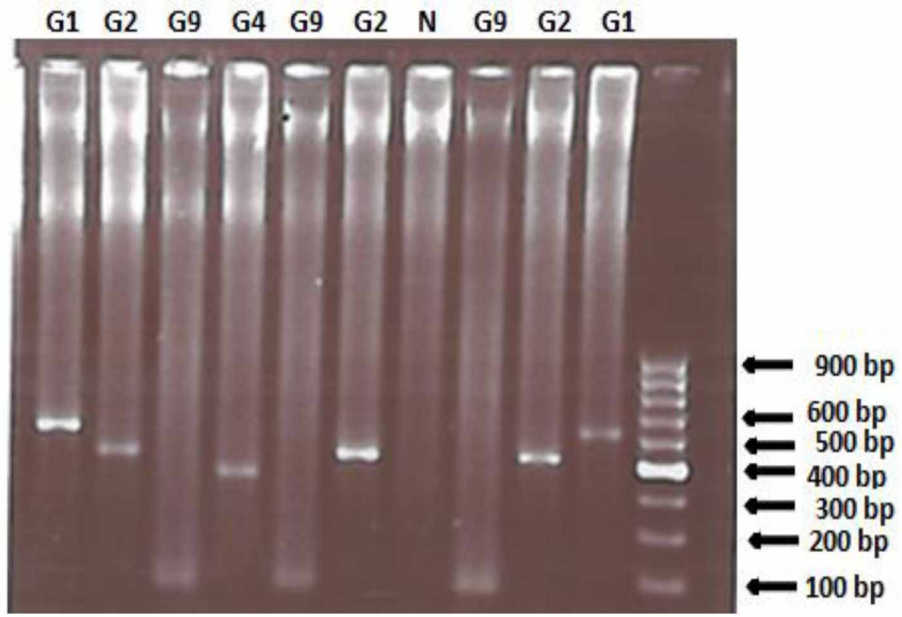
Yıl	Ay	Örnek Sayısı (n)	Rotavirus Pozitif (n)	Adenovirus Pozitif (n)
2012	Eylül	49	1	1
	Ekim	36	2	1
	Kasım	24	10	1
	Aralık	39	11	1
2013	Ocak	70	15	5
	Şubat	46	11	-
	Mart	53	16	3
	Nisan	35	8	2
	Mayıs	31	2	-
	Haziran	49	9	2
	Temmuz	17	1	-
	Ağustos	-	-	-
	Eylül	-	-	-
	Ekim	10	2	-
	Kasım	31	12	-

Gastroenterit ön tanısıyla başvuran 5 yaş altı 492 çocuk hastanın %20.3'ünde rotavirus, %3.3'ünde adenovirus immunokromatografik kaset test yöntemi ile pozitif bulunmuş, olguların %0.6'sında rotavirus/adenovirus birlikte enfeksiyonu saptanmıştır.

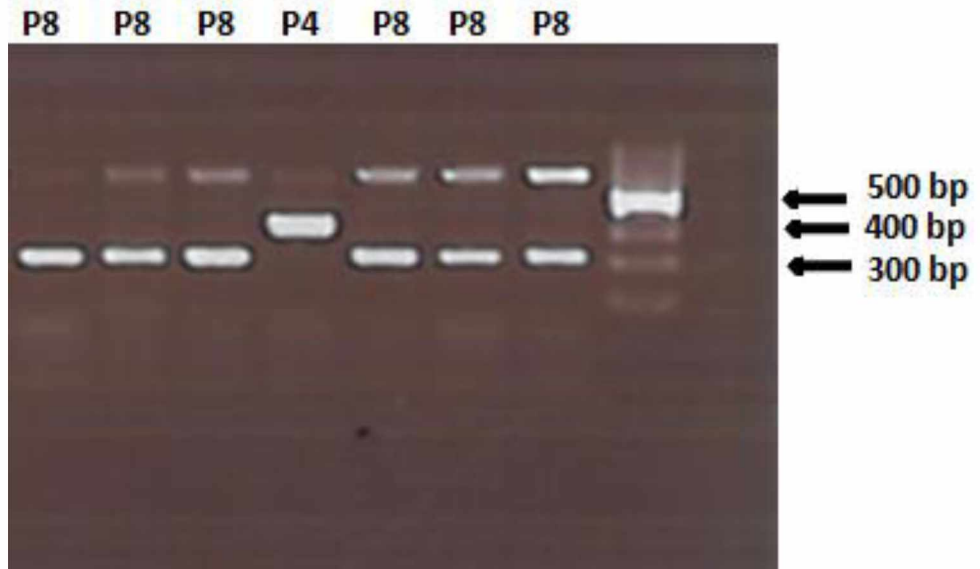
Dışkı örneklerinden önce RT-PCR testi ile VP4 ve VP7 rotavirus genomları ve ardından semi-nested multipleks PCR testi ile G ve P genotipleri tespit edilmiştir.

Bölgemizde akut gastroenteritli çocuklarda kalitatif immunokromatografik test yöntemi ile rotavirus pozitif saptanan 100 dışkı örneğinin 20'si moleküler yöntemlerle tiplendirilemezken; 80'i hem VP7 (G genotip) hem de VP4 (P genotip) varlığı yönünden pozitif bulunmuştur.

Rotavirusun VP7 bölgesine ait 4 farklı G genotipi saptanmıştır. En sık bulunan G genotipi G9 (n=53), G1 (n=16), G2 (n=9) ve G4 (n=2) iken, VP4 bölgesine ait P genotiplerinden sadece 2 tanesi gözlenmiştir. Baskın P genotipi P[8] (n=63) ve P[4] (n=17) olarak saptanmıştır (Şekil 4.3 ve 4.4).



Şekil 4.3. Rotavirus G tiplerinin görünümü



Şekil 4.4. Rotavirus P tiplerinin görünümü

Rotavirus pozitif 80 örneğin her birinde VP7 (G genotip) ve VP4 (P genotip) genotipleri beraber değerlendirildiğinde ise 6 farklı G/P kombinasyonu elde edilmiştir. Çalışma dizimizde 39 vakada %48.8 oranı ile G9P[8] en baskın rotavirus genotip kombinasyonu olup, bunu 14 vakayla %17.5 oranı ile G9P[4], 13 vakada %16.3 oranı ile G1P[8], 9 vakada %11.3 oranı ile G2P[8], 3 vakada %3.8 oranı ile G1P[4], 2 vakada %2.5 oranı ile G4P[8] izledi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Bölgenizde 0-6 yaş akut gastroenteritli olan ve pozitifliği saptanan 80 çocukta grup A rotavirusların G/P genotiplerinin dağılımı**

G- Genotip (n)	P- Genotip (n)		Toplam
	P4	P8	
G1	3	13	16
G2		9	9
G4		2	2
G9	14	39	53
<b>Toplam</b>	17	63	80

## 5. TARTIŞMA

Akut gastroenterit, çocuklarda mortalite ve morbitenin en önemli nedenlerinden biridir (Chen, 2006). Her yıl beş yaş altındaki 700 milyon çocuk diareye yakalanmaktadır ve yaklaşık 2.100.000 çocuk bu nedenle hayatını kaybetmektedir (Parashar, 2006). Rotavirus beş yaş altı çocuklarda görülen akut gastroenteritlerin en sık nedenidir (Özkasap, 2004; Iraz, 2013). Rotavirus enfeksiyonları dünya genelinde her yıl 111 milyon ishal atağına, 25 milyon poliklinik başvurusuna neden olmakta ve 2 milyon çocuk bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır. Şiddetli rotavirus ishalleri nedeni ile %85'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere her yıl 611.000 çocuk hayatını kaybetmektedir. Bir başka deyişle, rotavirus gastroenteriti nedeni ile her dakika bir çocuk ölmektedir (Parashar, 2006; Meral, 2011).

Rotavirus enfeksiyonları, sosyo-ekonomik koşullara ve hijyen önlemlerine bağlı olmaması ile diğer gastroenterit etkenlerinden ayrılmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülmekle beraber; gelişmiş ülkelerde yüksek morbidite ve ekonomik kayıplarla sonuçlanırken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek mortalitelere neden olmaktadır. Tüm çocukluk çağı ishallerinin %10-60'ının rotavirusa bağlı olduğu bildirilmektedir (Santos, 2005; Ceylan, 2006; Bozdayı, 2008).

Lanata ve arkadaşları 2013 yılında, 5 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen 13 gastroenterit ajanı ile ilgili 163 makale ve DSÖ verilerini inceleyerek çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada tüm viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar arasında rotaviruslar, %38.2'lik bir oran ile en sık görülen 5 yaş altı gastroenterit etkeni olarak bildirilmiştir (Lanata, 2013).



Tunus'ta yapılan bir çalışmaya göre 632 vakanın %22.5'inde rotavirus enfeksiyonu saptanmıştır (Sdiri-Loulizi, 2008).

Nakanishi ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları bir çalışmada akut gastroenterit ön tanılı 877 çocuk RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmiş, bunların %37.2'sinde viral bir patojen ortaya çıkmış ve rotavirus sıklığı %16.3 olarak birinci sırada yer almıştır (Nakanishi, 2009).

Lin ve arkadaşları tarafından Tayvan'da hastanede yatmakta olan çocuklar değerlendirilmiş ve 75 vakanın 9'unda (%12) rotavirus saptanmıştır (Lin, 2010).

Güney Afrika'da, Mans J ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre 252 çocuğun 61'inde (%24.2) rotavirus tespit edilmiştir (Mans, 2010).

Fransa'da Lorrot ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre 457 çocuğun %48.8'inde rotavirus enfeksiyonu bildirilmiştir (Lorrot, 2011). Yine Kuzey Fransa'da EIA yöntemi ile 973 vakada yaptıkları bir araştırmada rotavirus pozitiflik oranı %21 olarak bildirilmiştir (Tran, 2010).

Lee ve arkadaşlarının Kore'de 2007 yılında hastanede yatmakta olan akut gastroenteritli çocuklarda yaptıkları bir çalışmada vakaların %44.4'ünde viral bir etken tespit edilmiş ve rotaviruslar %25.7 ile en sık rastlanan etken olarak bildirilmiştir (Lee, 2007). Park ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları araştırmada ise 10603 çocuk RT-PCR ve ELISA testleri ile değerlendirilmiş ve 1864 (%17.5) çocukta rotavirus enfeksiyonu saptanmıştır (Park, 2011).

Chetrit ve arkadaşlarının Kanada'da, evrensel aşı programının etkisini izlemek için yapmış oldukları çalışmada rotavirus prevalansı 2006/2007 yılları için %15.1 olduğunu, 2010/2011 yılları için ise %9.3 olduğunu bildirmişlerdir (Chetrit, 2013).

Yunanistan'da Levidiotou ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir araştırmaya göre rotavirusun sıklığı %21.35 olarak bulunmuştur (Levidiotou, 2009). Yakın tarihte Konstantopoulos ve arkadaşlarının Yunanistan'da altı hastanede yaptıkları çalışmaya göre pediatrik nüfusun %70'ine ulaşılmış ve %10.7 oranında rotavirus tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak rotavirus pozitiflik oranını düşük bulma nedenlerini aşı kullanımına bağlamışlardır (2013).

Steenland ve arkadaşlarının Haiti'de yaptıkları bir araştırmaya göre 5 yaş altı çocuklarda rotavirus görülme sıklığı %13.5 olarak bildirilmiştir (2013).

Musawi ve arkadaşlarının Bahreyn'de 5 yaş altı çocuklarda yapmış oldukları çalışmaya göre %44.8 oranında rotavirus pozitifliği saptamışlardır(2013).

Sai ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları çalışmaya göre 5 yaş altındaki akut gastroenteritli 767 çocuk (502 poliklinik başvurusu ve 265 hastaneye yatış) değerlendirilmiştir. Bunların %34.3'ünde rotavirus antijeni saptanmıştır (2013).

Hong Kong'da Haziran 1997/Mart 2011 tarihleri arasında 5 yaş altı çocuklarda, primer ve primer/sekonder teşhisler karşılaştırılarak yapılan bir araştırmada, primer teşhis %9.8, primer&sekonder teşhis ise %11.8 olarak bildirilmiştir (Chiang, 2014).

Sudan’da Haziran 2009/ Mayıs 2011 tarihleri arasında yapılan bir araştırmaya göre, gastroenterit teşhisiyle hastaneye başvuran çocuklar incelenmiş ve %36 oranında rotavirus izole edilmiştir. Yıllık lm sayısının 9800, hastaneye yatışın 22800 ve ayakta başvuru sayısının ise 55400 olduğu bildirilmiştir (Mustafa, 2014).

Purseem ve arkadaşları tarafından Mauritius’ta yapılan bir araştırmaya göre 787 dışkı rneği incelenmiş ve 327 (%41.6) rotavirus pozitifliği tanımlanmıştır (Purseem, 2014).

Tagbo ve arkadaşlarının Nijerya’nın Enugu şehrinde gastroenteritli çocuklarda yaptıkları araştırma sonuçlarına göre 615 dışkı rneği incelenmiş, 344 (%56), rotavirüs pozitif sonuç bulunmuştur (2014).

Tsolenyanu ve arkadaşlarının Togo’da yapmış oldukları çalışmaya göre 5 yaş altı çocuklarda rotavirus prevalansı %48 olarak bildirilmiştir (2014).

Trang ve arkadaşlarının Vietnam’da yapmış oldukları araştırmaya göre rotavirus prevalansı %32.7 olarak bildirilmiştir (Trang, 2014).

Farklı bölgelerde yapılan, gastroenteriti olan 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirus prevalansının araştırıldığı çalışmalar tablo 4.1’de özetlenmiştir.

**Tablo. 5.1. Gastroenteritli 0-5 yaş çocuklarda farklı ülkelerde yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları**

Ülke	Yıl	Metot	Örnek Sayısı	Rotavirus Sıklığı (%)	Araştırmacı
Bahreyn	2013	EIA RT-PCR	239	44.8	Musawi ve ark.
Haiti	2013	EIA	1616	13.5	Steenland ve ark.
Kanada	2013	ELISA	3403	9.3	Chetrit ve ark. Konstantopulos ve ark.
Yunanistan	2013	RT-PCR	1000	10.7	
Çin	2013	RT-PCR	767	34.3	Sai ve ark.
Vietnam	2014	RT-PCR	260	32.7	Trang ve ark. Chiang ve ark.
Hong Kong	2014	PCR	5032	11.8	Mustafa ve ark.
Sudan	2014	EIA	10953	36	Pursem ve ark.
Mauritius	2014	PAGE	787	41.6	
Togo	2014	EIA	803	48	Tsolenyanu ve ark.
Nijerya	2014	ELISA	615	56	Tagbo ve ark.

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre rotavirus enfeksiyonlarının sıklığı %20-53 arasında değişmektedir. Kurugöl ve arkadaşlarının 2000-2001 yılları arasında İzmir’de gerçekleştirdiği çalışmada 920 çocuğun %39.8’inde rotavirus saptanmıştır. Çatoluk ve arkadaşları 2000-2002 yılları arasında Türkiye’nin Batı ve Güneydoğu bölgelerinde 508 çocukta %23.4 sıklıkta rotavirus varlığı bildirmişlerdir (2005). Bozdayı ve arkadaşlarının 2004-2005 yılları arasında Ankara’da yaptıkları çalışmada, 0-5 yaş çocuklara ait 322 dışkı örneğinde %39.7 oranında rotavirus pozitifliği bulunmuştur. Ceyhan ve arkadaşları 2005-2006 yılları arasında dört farklı merkezde 5 yaşından küçük 338 çocukta yaptıkları çalışmada %53 sıklıkta rotavirus gözlemlenmişlerdir. Bulut ve arkadaşları Malatya’da yaptıkları çalışmada 250 çocukta %21, Nazik ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptığı ve üç yılı kapsayan bir çalışmada 3618 hastada %20.6, Denizli’de yapılan çalışmada 930 hastada %26.5, Altındiş ve arkadaşlarının 2008 yılında Afyon’da yaptığı bir araştırmada 144 çocuğun %19.4’ünde, yine Altındiş ve arkadaşlarının 2010 yılında Afyon’da yaptığı başka bir araştırmada 150 çocuğun %26.6’sında, Özdemir ve arkadaşlarının 2010 yılında Mersin’de yaptığı araştırmada %32.2, Atalay ve arkadaşları rotavirus enfeksiyon sıklığını belirlemek amacı ile Kayseri’de yapmış olduğu araştırmada, 2009-2010-2011 ve 2012 yılları için sırası ile %31.8, %30.8, %28.2 ve %20.6 oranında rotavirus enfeksiyonu tespit etmişlerdir (Atalay, 2013).

Ece ve arkadaşlarının İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yaptıkları araştırmaya göre, 1112 dışkı örneği immünokromatografik test ve EIA yöntemleri ile incelenmiş, %18.07 oran ile rotavirus antijen pozitifliği saptanmıştır. Rotavirus en sık görülen viral etken olarak bildirilmiştir (2012).

İlktaç ve arkadaşları İstanbul’da, 2006-2010 yılları arasındaki akut gastroenteritli çocuklara ait 11711 dışkı örneğinde immünokromatografik yöntem ile rotavirus antijeni araştırmış ve %15.5 oranında pozitiflik bildirmişlerdir. Yıllara göre pozitiflik oranını 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 yılları için sırasıyla %19.2, %14.5, %17.3, %16.6 ve %11 olarak tespit etmişlerdir (2012).

Iraz ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmaya göre 0-5 yaş akut gastroenteritli 6749 çocuğun dışkı örnekleri immünokromatografik yöntem ile incelenmiş ve 821 örnekte (%12.2) rotavirus antijen pozitifliği saptanmıştır (2013).

Ankara'da Köksal ve arkadaşlarının immunokromatografik yöntemle yaptığı çalışmada 240 vakada %28.3 olarak rotavirus antijeni tespit edilmiştir (2013).

Gültepe ve arkadaşlarının 2013 yılında Van'da yapmış olduğu çalışmada 955 dışkı örneği lateks aglütinasyon yöntemi ile incelenmiş, bunların 205'inde viral antijen belirlenmiş, 124'ünde (%13) rotaviruslar, 43'ünde (%4.5) ise rotavirus ve adenovirus birlikte pozitif olarak tespit edilmiştir.

Borsa ve arkadaşlarının, Mardin'de 2013 yılında yaptıkları çalışmada, 0-5 yaş arası gastroenterit vakalarının örnekleri immünokromatografik yöntem ile incelenmiştir. 944 örnekten 203'ünde (%21.5) viral bir antijen tespit edilmiş, bunların 188'inde (%19.9) rotavirus, 4'ünde de (%0.42) rotavirus ve adenovirus beraber pozitif olarak bulunmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'da, 2013 yılında Dr. İlker Yılmaz tarafından yapılan bir tez çalışmasına göre 126 hastadan 23'ünde (%18.2) rotavirus, 13'ünde (%10.3) adenovirus, 11'inde (%8.7) ise nörovirus, iki hastada (%1.6) ise rotavirus-adenovirus koinfeksiyonu saptanmıştır.

Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılmış rotavirus prevalansına ait çalışmaların bazıları tablo 4.2'de özetlenmiştir.

**Tablo. 5.2. Türkiye’de farklı şehirlerde çocuklarda yapılmış rotavirus prevalans çalışmaları**

Şehir	Yıl	Metod	Yaş (Yıl)	Örnek Sayısı	Rotavirus Sıklığı (%)	Araştırmacı
Afyon	2010	RT-PCR	0-6	144	19.4	Altındiş ve ark.
Denizli	2010	Lateks Ag.	0-5	930	26.5	Balcı ve ark.
Afyon	2011	ELISA/ RT-PCR	0-6	150	23.3	Altındiş ve ark.
Mersin	2010	ELISA	0-6	363	32.2	Özdemir ve ark.
İzmir	2012	EIA	0-7	1112	18.1	Ece ve ark.
Ankara	2013	ICA	0-5	240	28.3	Köksal ve ark.
İstanbul	2013	ICA	0-5	6749	12.2	Iraz ve ark.
İstanbul	2013	ELISA	0-12	126	19.8	Yılmaz (Tez)
Van	2013	Lateks Ag.	0-18	955	17.5	Gültepe ve ark.
Kayseri	2013	ICA	0-16	2636	20.6	Atalay ve ark.
Mardin	2013	ICA	0-5	944	20.3	Borsa ve ark.

Altındiş ve arkadaşları tarafından farklı yıllarda bölgemizde yapılan çalışmalara göre, rotavirus enfeksiyonunun görülme sıklığı 2008’de %13.5, 2010’da 19.4 ve 2011’de 23.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise 492 örnekten 100’ü, %20.3’lük

bir oran ile pozitif olarak bulunmuştur. Bu oranın dünya genelinde ve ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer olduğu belirlenmiştir. Dünya genelinde yapılan eski ve yeni çalışmalar karşılaştırıldığında bazı gelişmiş ülkelerde rotavirus enfeksiyon sıklığında azalmalar söz konusudur. Bu azalmayı aşı uygulamalarına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda rotavirus enfeksiyonu tespit edilen kişilerin aşısız olduğu belirlenmiş ve bölgemizdeki dağılımına bakıldığında enfeksiyon oranında yıldan yıla artış olduğu gözlenmektedir.

Rotavirus enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı iyi bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu enfeksiyon tipik olarak sonbaharın başlarında başladığı ve bahar aylarının başına kadar devam ettiği, Avrupa'da ise kış ayları süresince devam ettiği bildirilmiştir (Kim, 2005). Konstantopoulos ve arkadaşlarının Yunanistan'da yaptıkları araştırmada rotavirus enfeksiyonunun en yüksek görüldüğü aylar Aralık/Mayıs ayları olarak belirlenmiştir (Konstantopoulos, 2013). Bahreyn'de Nisan ayında pik yaptığı bildirilmiştir. Sudan'da Mart/Mayıs ayları arasında ve Kasım/Aralık arası aylarda rotavirus enfeksiyonunun sık görüldüğü tespit edilmiş, Nijerya'da ise % 95'lik bir oran ile Aralık/Nisan arasındaki soğuk ve kuru olarak geçirilen aylar da görüldüğü bildirilmiştir (Mustafa, 2014; Tagbo, 2014).

Kim ve arkadaşlarının 2002–2004 yılları arasında yaptıkları araştırmaya göre, Kore gibi ılıman iklime sahip ülkelerde rotavirus enfeksiyonu tipik olarak Aralık, Ocak aylarında görülmekte iken, çalışmalarında rotavirus enfeksiyonunun Şubat ayında pik yaptığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu durum ile rotavirusun transmisyonunun gecikmiş olduğunu ve rotavirus transmisyonunun her yıl yavaş bir şekilde kış aylarından bahar aylarına doğru kaydığını belirtmişlerdir (2005).

Ülkemiz gibi ılıman iklime sahip bölgelerde mevsimsel dağılım göstermekte ve genellikle kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülmektedir. Kaya ve arkadaşlarının



rotavirus pozitifliğinin tespiti ve dönemsel dağılımının incelenmesi için Isparta’da yaptıkları çalışmada %20.6 ile Ocak ayı en yüksek oranda bulunurken, %14.8 ile Mart ayı ikinci sıra da yer almıştır (2013). Iraz ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptıkları çalışmaya göre Ocak ayı %22.2 ile birinci sırada, Mart ayı %20.1 ile ikinci sırada gösterilmiştir (2013). Atalay ve arkadaşlarının Kayseri’de yapmış oldukları çalışmada %39.5 oranda kış mevsiminde anlamlı olarak yüksek olduğu, en sık görülen ayların da %46.4 ile Ocak ayının ilk sırada yer aldığı, Aralık ayının %40 ile ikinci sırada, Kasım ayının ise %32.3 ile üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (2013). İlkaç ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptıkları çalışmada aylara göre dağılım incelendiğinde enfeksiyonun aralık ayında başlayıp Mayıs ayından itibaren azaldığı, Ocak-Şubat aylarında ise pik yaptığı (%28) tespit edilmiştir (2012). Gültepe ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda Van’da sonbahar ve kış aylarında daha yüksek oranda görüldüğünü, Bursa ve arkadaşları ise Mardin’de Ekim, Kasım ve Aralık aylarında diğer aylara göre daha sık görüldüğü bildirmişlerdir (2013).

Bu çalışmada ise rotavirus gastroenteritlerinin Mart ve Ocak aylarında pik yapmaktığı gözlenmektedir Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu olarak Kasım ayında rotavirus enfeksiyonları artmaya başlamaktadır ve Mayıs ayından itibaren düşüş göstermektedir. Farklı olarak bizim çalışmamızda Haziran ayında rotavirus enfeksiyonunda tekrar artış gözlenmiş ve bölgemizde bu döneme ait yağışlı geçen hava koşulları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde kış ve bahar aylarında yaz ve sonbahar aylarına göre daha yüksek oranda görülmektedir.

Rotavirus ishali, tüm dünyada ve ülkemizde sık rastlanan, hastane yatışlarına ve ciddi akut gastroenteritlere neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Çocukların hemen hemen hepsi üç yaşına kadar rotavirus ile enfekte olmaktadır (Gray, 2008; Bozdayı, 2008; Kurugöl, 2008; Berk, 2011).

Dünya çapında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda rotavirus enfeksiyonunun daha çok yaşamın ilk iki yılında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Genel olarak 0-24 ayda görülen rotavirus enfeksiyonu bütün rotavirus enfeksiyonlarının %71'ini oluşturmaktadır (Kurugöl, 2003). Konstantopoulos ve arkadaşları Yunanistan'da yaptıkları çalışmada rotavirus enfeksiyonunu 0-24 aylık çocuklarda %53 oran ile en sık görülen yaş grubu olarak belirtmişlerdir (2013). Musawi ve arkadaşları Bahreyn'de 0-5 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada enfeksiyonun %76.6'sının 6-23 aylık infantlarda görüldüğünü (2013), Mustafa ve arkadaşları Sudan'da yaptıkları çalışmada vakaların %91'inin 0-2 yaş arası olduğunu (2014), Tagbo ve arkadaşları Nijerya'da yaptıkları çalışmada rotavirus pozitif örneklerin %77'sinin 1 yaş altındaki çocuklarda, % 96'sının ise 2 yaşın altındaki çocuklarda olduğunu bildirmişlerdir (2014). Kim ve arkadaşları da Kore'de rotavirus diaresinin pik yaptığı yaş grubunu 13-24 aylık çocuklar olarak bildirmişler ve vakaların %94'ünün de ilk 36 aylık çocuklardan oluştuğunu belirtmişlerdir (2005).

İlkaç ve arkadaşları 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada rotavirusun en sık görüldüğü yaş aralığını 12-24 aylık çocuklar olarak bildirmişlerdir. Gültepe ve arkadaşları viral enfeksiyonların en çok 2 yaş grubu çocuklarda görüldüğünü tespit etmişlerdir (2013). Atalay ve arkadaşlarının Kayseri'de yapmış oldukları çalışmada %32.8 oran ile 7-24 ay arası çocuklar ilk sırada yer almıştır. Yine aynı şekilde rotavirus enfeksiyonunun 0-24 aylık çocuklarda daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda desteklenmektedir.

Bu çalışmada da 80 rotavirus pozitif örneğin 63'ü (%78.8) iki yaşından küçük çocuklardan oluşmakta olup literatür bilgileri ile uyumlu olarak rotavirus enfeksiyonu en çok 0-12 ay arasında 41 vakada (%51.3) görülmüştür.

Ülkelere ve bölgelere göre rotavirus serotiplerinin dağılım oranlarının bilinmesi rotavirusa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynayan aşılama stratejileri açısından önem taşımaktadır. (Santos, 2005; Damme, 2007).

Rotavirus, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır. Hastalık önlenmesinde aşı kullanımının gündemde olması etkenin genotiplendirilmesini önemli kılmaktadır (Kurugöl, 2008).

Bir ülke genelinde baskın olan suşların yıldan yıla da değişiklik yaptığı gözlenmiştir. Yoshinaga ve arkadaşlarının 2000–2003 yılları arasında Japonya’da beş farklı bölgede yeni doğanlardaki akut gastroenterit vakalarında rotavirus grup A enfeksiyonunun sıklığını belirlemek ve rotavirus genotiplerine göre karakterizasyonunu tespit ederek gruplar arasındaki genetik farklılıkları tanımlamak amacıyla yaptıkları çalışmada; 2000–2001 yılları arasında en yüksek prevalansı sırasıyla G1 %45.5, G2 %32.5, G3 %12.3 ve G4 %2.6 oluştururken G9’u yalnızca 9 (%5.9) vakada tespit ettiklerini fakat 2001–2002 yılları arasında bu oranların değişerek en baskın suş olarak %40 oranı ile G2 tipini, ardından %20 oranı ile G1 tipini bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre G9’un oranı ise %17.8’e yükselmiştir. Yine Japonya’da 2002–2003 yılları arasında G3 %34 ve G4 %28 oranında belirlenmiştir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda çok yüksek bulunan G1 %6 ve G2 ise %5.2 oranında tespit edilerek hızla bir düşüş olduğu görülmüştür. Yine 2000 yılından önce Avrupa’da da en yaygın suş G1 iken 2005 yılında %50’ sinden fazlasında G9 suşu baskın olarak bulunmuştur (Yoshinaga, 2006).

Pursem ve arkadaşları Mauritius’ta 2008 yılında G3P[8]’in %89, 2009 yılında G4P[8]’in %76, 2010 yılında ise G1P[8] kombinasyonunun %90’lık bir oran ile en

çok görülen genotip kombinasyonları olduğunu belirlemişler ve rotavirus aşısı ve gelişimi için sürekli veri ve gözetim ihtiyacı olduğunu vurgulamışlardır (2014).

Farklı coğrafik bölgelerde farklı tiplerin baskın olduğu görülmektedir. Dünya genelinde yapılan araştırmalara göre grup A rotavirusunun sebep olduğu diareli çocuklardan izole edilen G1-G4 ve P1A[8], P1B[4] (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]) en yaygın G ve P genotip kombinasyonlarıdır. 1973–2003 yılları arasında, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya’da toplanan rotavirus suşlarında enfeksiyonların %90’dan fazlasına G1–G4, P1A[8] ve P1B[4] tiplerinin sebep olduğu gösterilmiştir. Fakat bu genotiplerin Güney Amerika ve Asya ülkelerinde %68 ve Afrika’da da % 50 oranında olduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda en 1973 ve 2003 yılları arasında G1P[8] tipi, rotavirus enfeksiyonlarının %69,4’ünü oluşturmuştur. Avrupa’da 2004–2005 yılları arasında görülen rotavirus gastroenterit vakalarının %98’den fazlasını G1, G2, G3, G4 ve G9 tiplerinin oluşturduğu belirtilmiştir. 1989–2004 yılları arasında Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya’da 52 ülkeden 124 çalışmanın sonuçları, G1P[8] tipinin suşların %70’inden fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak, Güney Amerika ve Asya’da ise suşların yalnızca %30’nu oluşturduğu belirtilmiştir (Flewett, 1974; Matthijnsens, 2008).

Arguelles ve arkadaşlarının 1996–1998 yılları arasında Arjantin’de akut diareli olan çocuklarda yaptıkları çalışmada, toplanan 500 gaita örneğinin %62’sinde ELISA ile rotavirus antijenini pozitif bulmuşlardır. En yaygın G tipleri G1 %39, G2 %43, G4 %4 ve en yaygın P tipleri P4 %71 ve P8 %16 oranlarında olduğu bildirilmiştir. Beklenmeyen en yaygın G-P kombinasyonu %43 oranı ile G2P[4] olarak bulunmuştur. Dünyada en yaygın bulunan G1P[8] kombinasyonu ise %12 oranında bulunmuştur. G1P[4] gibi sık rastlanmayan suşların oranı %14 olup örneklerin %10’unda miks enfeksiyon görülmüştür (Arguelles, 2000).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Abdel-Haq ve arkadaşlarının Detroit'de çocuklar arasında rotavirusla ilişkili gastroenteriti araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada 100 çocuktan toplanan gaita örnekleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. ELISA yöntemi ile pozitif bulunan örneklerin G ve P genotiplendirilmesi RT-PCR testi ve nükleotit dizi analizi ile belirlenmiştir. En yaygın genotip prevalansını (%41) ile G1[P4]'ün oluşturduğu, bunu (%16) ile G1[P8]'in ve (%14) ile G4[P4]'ü takip ettiği bildirilmiştir. G genotipleri G1 (%73), G4 (%17.4), G9 (%6.3) ve G2 (%2.8) oranında, P genotipleri ise P[4] (%71) ve P[8] (%29) olarak tespit edilmiştir. Örneklerin %20'sinde birden fazla G genotipi bulunduğunu ve bunlardan 7 tanesinin G1/G9, 3'ünün G1/G2 ve 2'sinin G1/G4 olarak miks enfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Buldukları bütün miks enfeksiyonlar G1 genotipi içermiştir (2003).

Tcheremenskaia ve arkadaşları 2004–2006 yılları arasında Roma, Çek Cumhuriyeti, Slovenya, Hırvatistan, Arnavutluk ve Bulgaristan'da ağır akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus insidansını ve genotiplerinin dağılımındaki coğrafik farklılıkları araştırmak amacıyla toplam 1500 rotavirus pozitif gaita örneğinde RT nested PCR ile G ve P genotipleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda katılımcı ülkeler arasında rotavirus genotiplerinin dağılımında coğrafi olarak önemli farklılıklar bulunmuştur. En yaygın genotip kombinasyonları G1P[8], G3P[8], G4P[8] ve G2P[4] %50–85 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. G9 genotipi ise % 2–35 oranları arasında kalmıştır. G1-G4 ile P[4] ve G2 ve P[8] arasında oluşan kombinasyonlar vakaların %3-20'sinde görülmüştür ve muhtemelen reassortment sonucu oluşan nadir görülen kombinasyonlar olarak açıklanmıştır. Nadir görülen genotipler olarak belirlenen G8P[8] ve G10P[6] suşlarının ise hayvan orjinli olabileceği sonucuna varılmıştır. İki rotavirus suşu ile meydana gelen miks enfeksiyonlar da çalışılan vakaların %1.7-14'ünde görülmüştür (Tcheremenskaia, 2007).

Antunes ve arkadaşları Portekiz'de 2007 kış sezonunda 424 çocuğun %55.2'sinde rotavirus pozitifliğini tespit etmişlerdir. En yaygın rotavirus genotipini

%68.6 oranla G2P[4] olarak bildirmişlerdir. Çalışma grubundaki vakalar aşısız olduğu için G2P[4] baskınlığının aşılama ile ortaya çıkmayacağını ve bu yüksek prevalan G2P[4] rotavirus genotiplerinin normal dolaşımdaki suşlar olduğunu ileri sürmüşlerdir. Rotavirus genotiplerinin taranmasının rotavirus aşı programlarının bilgilendirilmesi yönünden önemi vurgulanmıştır (Antunes, 2009).

Sai ve arkadaşlarının Şubat 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında Çin'de rotavirus insidansını ve prevalan suşları belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 767 gaita örneği çalışma kapsamına alınmıştır. Bunlardan 263'ünde (%34.3) grup A rotavirusları saptanmıştır. En yaygın rotavirus genotipi olarak %40.7 oran ile G3, %46.8 oran ile P[8], her ikisi birlikte ise %31.9 oran ile G3P[8] kombinasyonu en yüksek oranda pozitif olarak belirlenmiştir. (Sai, 2013).

Konstantopoulos ve arkadaşları Yunanistan'da yaptıkları çalışmada %59.6 oranında G4 ve %75.2 oranında P[8] genotiplerini en çok görülen genotipler olarak bildirmişlerdir (2013).

Than ve Kim Güney Kore'de rotavirus suşlarını içeren geniş çaplı bir araştırma yapmışlar ve 1989-2009 yılları arasındaki baskın genotipleri belirlemişlerdir. Bu çalışmaya göre; 1989- 2007 yılları arasında en baskın genotipler ve oranları sırasıyla; G1, G2, G3, G4 ve G9 için %31, %19, %23, %21 ve %5; P4, P6 ve P8 için ise %22, % 24 ve % 53 olduğu, 2007-2009 yılları arasında ise yine sırasıyla; G1, G2, G3, G4 ve G9 için %41, %11, %17, %18 ve %12; P4, P6 ve P8 için ise %10, % 32 ve % 57 olduğu bildirilmiştir ve aşılardan uzun süreli etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunun önemini vurgulamışlardır (2013).

Chetrit ve arkadaşlarının Kanada'da yapmış oldukları çalışmaya göre %46.3

oranında G9P[8], %34.1 oranında G1P[8], %9.8 oranında G2P[4], %2.4 oranında G3P[6] ve yine %2.4 oranında G4P[8] genotipleri belirlenmiştir (2013).

Tsolenyanu ve arkadaşlarının Togo'da yaptıkları araştırmaya göre en yaygın G-P kombinasyonları ve oranları G3P[6] (%23), G1P[6-8] (%12), G2P[6] (%7), G12P[6] (%7) ve G3/12P[6] (%6) olarak bildirilmiştir (2014).

Pek çok epidemiyolojik çalışma 1990'ların erken dönemlerinde tüm dünyada G1-G4 suşlarının yüksek prevalansta olduğunu göstermiştir. Fakat daha sonra dünya genelinde G9P[8] veya G9P[6] suşları görülmeye başlamıştır. Afrika'da G8P[6], Brezilya'da G5P[8], Hindistan'da G10P[11] ve G12P[6] suşları artan oranlarda tespit edilmeye başlanmıştır. Bu suşlar yeni ortaya çıkan rotavirus genotiplerini göstermektedir. Bu durumda reassortment'in daha fazla olması günümüzdeki ve gelecekteki aşı çalışmaları için zorluk yaratacaktır (Matthijnssens, 2008). Daha önce bahsettiğimiz Than ve Kim'in Kore'de, Chetrit ve arkadaşlarının Kanada'da yapmış oldukları çalışmalarda da G9P[8] oranlarında görülen artış bu duruma örnek verilebilir (2013).

Dünya genelinde G9P[8] kombinasyonunda görülen bu artış, bizim çalışmamızda da görülmüştür. Altındış ve arkadaşlarının 2009 yılında bölgemizde yaptıkları çalışma sonucuna göre %7.6 oranında görülen G9P[8], bu çalışmada aynı bölge için %48.8 olarak bulunmuştur. Bu durum aynı zamanda bir bölge genelinde baskın olan suşların yıldan yıla da değişim göstermesine verilebilecek bir örnektir ve epidemiyolojik çalışmaların aşı içerikleri açısından önemini göstermektedir.

Dünya genelinde son zamanlarda yapılan çalışmalarda tüm rotavirus G9 izolatlarında artış olduğu bildirilmiştir (Desselberger, 2006). Rotavirus G9 serotipi

1996 yılından beri bütün dünyada bir çok ülkede yeni doğan ve çocuklarda şiddetli akut gastroenterit vakalarında bildirilmektedir. Japonya’da yapılan araştırmalarda 1998–1999 yıllarında G9 suşu %11.6 ve 1999–2000 yıllarında ise %15.6 oranında bulunmuştur. Orta ve Güneydoğu Avrupa’da rotavirusun moleküler epidemiyolojisi ile ilgili çalışmada G9 genotipleri farklı ülkelerde %2–35 arasında belirlenmiştir. Bulgaristan’da G9 suşunun prevalansı %34.3 olarak bildirilmiştir (Zhou, 2003).

Tayvan’da 2004-2006 yılları arasında Chen ve arkadaşları tarafından RT- PCR yöntemi ile yapılan bir araştırmaya göre akut gastroenterit teşhisli 257 çocuktan %30.4’ünde rotavirus tespit edilmiş ve genotiplendirmede bunların %20.4’ünün G1, %16.5’inin G2, % 27.2’sinin G3, %21.4’ünün de G9 olduğu bildirilmiştir.

Li ve arkadaşlarının Ocak-Ağustos 2008 yılında Hong-Kong’da yaptıkları çalışmada da rotavirus gastroenteritleri %28 oranla ilk sırada yer almış ve yalnızca G1-G2-G3 ve G9 serotipleri tespit edilmiştir.

Bu çalışmada da dünyada artan sıklıkla görülen G9 rotavirus suşu %66.3 oranında saptanmıştır.

Neredeyse tüm dünya ülkelerinde rotavirus suşlarına ait G1, G3, G4 ve G9 serotipleri genellikle P[8] ile ilişkili olmasına rağmen, G2 serotip suşlarının daha çok P[4] genotipi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Flewett, 1974; Us, 2007). Oysa bu çalışmadaki sonuçlara göre tüm G2 suşları P8 ile ilişkili bulunmuştur.

ABD ve Japonya’da epidemilerin çoğununun G2 tipi (çoğu P1B[4] suşları) ile oluştuğu ortaya çıkmıştır. Rotavirus serotipleri ve virulansı arasındaki ilişki tam



olarak anlaşılacakla beraber, çocuklarda G2 virusu ile enfeksiyonun daha şiddetli geçtiğine ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda bu virusun P1A[8], G1, G3, G4 ve G9 viruslarından farklı bir genogrup oluşturduğu da gösterilmiştir. Yine bu çalışmalar P1B[4]G2 olmayan viruslar ile oluşan enfeksiyonların, P1B[4]G2 ile oluşan enfeksiyonlara karşı uzun süreli koruma sağlamayacağını ve P[4]G2 tiplerin monovalan aşılar için de problem oluşturacağını öne sürmüştür (Flewett, 1974; Us, 2007).

Son yıllarda birçok ülkede rotavirus G9 genotipinden başka diğer G1P[4], G2P[8], G6P[9] gibi yaygın olmayan yeni rotavirus kombinasyonları tespit edilmeye başlanmış ve oldukça yüksek oranda bildirilmiştir. Bu yaygın olmayan rotavirus tiplerinin sıklığı Avrupa ülkelerinde %0–11.3 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (Desselberger, 2006). Son yıllarda farklı birçok ülkede yapılan çalışmalarda bildirilen yeni suş kombinasyonlarından bu çalışmada da %3.8 oranında G1P[4], %11.3 oranında G2P[8] tespit edilmiştir.

Kim ve arkadaşlarının 2002–2004 yılları arasında Kore’de rotavirus aşısının etkinliğini araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada, farklı bölgelerdeki çeşitli hastane, acil servis ve kliniklerde aktif surveyans çalışması yürütülmüş ve 2232 gaita örneği çalışma kapsamına alınmıştır. Bunun 460’ı (%20.6) rotavirus pozitif bulunmuştur. Genotipleme yapılan rotavirus suşlarının %39’u G9P[8], %24’ü G1P[8], %17’si G3P[8] ve %13’ü de G2P[4] olarak bulunmuştur (2005).

Türkiye’de Altındış ve arkadaşlarının Kasım 2006/ Haziran 2007 tarihleri arasında yaptıkları çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre sadece Afyon bölgesini ele aldığımızda, 20 pozitif örnekten 10’unun G2P[4], 5’inin G9P[8], 1 örneğin de G9P[4] olduğu, 2 örneğin tiplendirilemediği ve diğer 2 örneğin de kısmen tiplendirilebildiğini bildirilmiştir.

Altıncı ve arkadaşlarının 2009 yılında ilimizde yaptıkları başka bir çalışmaya göre ise 6 yaş altındaki 92 çocuk viral etkenler yönünden değerlendirilmiş, %23.3 oran ile rotaviruslar en çok görülen viral etken olarak belirlenmiştir. Genotiplendirmeye göre en sık görülen rotavirus suşu 16 vakada %17.39 oran ile G2P[4] bulunmuştur. Bunu 7 vakada G9P[8], 3 vakada G1P[8], 3 vakada G2P[8], 2 vakada G1+2P[8], 1 vakada G9P[4], 1 vakada G2+9P[8], 1 vakada G4+9P[6], 1 vakada da G2P[4+8] suşlarının takip ettiği bildirilmiştir.

**Tablo 5.3. Afyon ilinde değişik dönemlerde izlenen baskın rotavirus genotipleri**

<b>GENOTİP</b>	<b>2006/2007</b>	<b>2009</b>	<b>2012/2013</b>
<b>G9P[8] %</b>	25	7.6	48.8
<b>G9P[4] %</b>	5	1.1	17.5
<b>G1P[8] %</b>	–	3.3	16.3
<b>G1P[4] %</b>	–	–	3.8
<b>G2P[8] %</b>	–	3.3	11.3
<b>G4P[8] %</b>	–	–	2.5
<b>G2P[4] %</b>	50	17.4	–

Tabloda da görüldüğü gibi değişik dönemlerde aynı merkezli çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre bölgemizde G9P[8] rotavirus suş oranı oldukça artmıştır. Aynı zamanda G9P[4], G1P[8] ve G2P[8] kombinasyonlarında da artış görülmektedir. Önceki yıllarda oldukça fazla görülen ve epidemiyolojik önem bakımından ilk sırada yer alan G2P[4] suşuna ise bizim çalışmamızda hiç rastlanmamıştır. Yaygın olmayan yeni rotavirus genotiplerinden G2P[8], G1P[4] ve daha önce bölgemizde yapılan iki çalışmada da saptanmayan G2P[4] suşlarında çalışmamızda izole edilmiştir. Epidemiyolojik

çeşitlilikteki artış ve değişkenlik nedenleri ile aşı çalışmalarına da katkıda bulunabilmek için bu tür çalışmaların artırılarak devam etmesi gerekmektedir.

Adenovirüsler ise, yenidoğan ve okul öncesi çocuklarda görülen gastroenterit vakalarının %5-15'inden sorumludur (Murray, 2010). Daha sık olarak da 0-2 yaş grubu çocuklarda görülür. Akut ve uzamış diare nedeni olarak rotavirüsten sonra ikinci sırada yer almaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalara göre nörovirüslerin görülme sıklığının adenovirüslerin önüne geçtiği bildirilmiştir. Fakat bazı bölgelerde yapılan çalışmalarda adenovirüsler yine ikinci sırada yer alabilmektedir (Biçer, 2008; Tekin, 2010). Adenovirüs tip 40 ve tip 41 ve daha az olarak tip 2 ve 31 akut gastroenteritlere neden olan adenovirüs suşlarıdır. Adenovirüs enfeksiyonları rotavirüsa göre daha hafif seyirli fakat daha uzun süren gastroenterit tablosuna neden olur. Dehidratasyon nadiren görülür. Mevsimsel patern izlemeden yılın tüm aylarında görülebilmektedir (Baskın, 1995; Wilhelmi, 2003; Biçer, 2008; Tekin, 2010).

Sdiri-Loulizi ve arkadaşlarının Tunus'ta 2003-2005 yılları arasında yaptıkları bir araştırmaya göre adenovirüs sıklığı %2.7 olarak bulunmuştur (2008).

Nakanishi ve arkadaşlarının Japonya'da 2003-2005 yıllarında 877 gastroenteritli çocukta yaptıkları bir araştırmaya göre 42 çocukta adenovirüs saptanmış, adenovirüs sıklığı %4.8 olarak bildirilmiştir (2009).

Li CS ve arkadaşlarının, Hong-Kong'da 2008 yılında gastroenteritli çocuklarda yaptıkları bir araştırmaya göre adenovirüs sıklığı %3 olarak bulunmuştur (2009).

Levidiotou ve arkadaşları tarafından Yunanistan'da 4604 vakada yapılan bir araştırmaya göre adenovirus sıklığı %3.5 olarak tespit edilmiştir (2009).

Çin'de Jin Y ve arkadaşları tarafından 2005-2007 yıllarında yapılan bir çalışmaya göre 544 dışkı örneği incelenmiş ve adenovirus sıklığı %4.4 olarak bildirilmiştir (2009).

Yousefi Rad ve arkadaşları tarafından 2005-2008 yılları arasında Ankara'da yapılan araştırmaya göre 0-5 yaş arası akut gastroenterit tanılı 2962 vakanın dışkı örnekleri immunokromatografik yöntemle incelenmiş, bunların 605'inde viral bir etken saptanmıştır. Pozitif örneklerin 483'ünün (%16.2) rotavirus, 77'sinin (%2.3) ise adenovirus olduğu bildirilmiştir (2009).

Chen SY ve arkadaşları tarafından, 2004-2006 yıllarında Tayvan'da 257 gastroenteritli çocuk incelenmiş ve adenovirus görülme oranı %2.7 olarak bulunmuştur (2007). Yine Tayvan'da 2004-2005 yıllarında Lin CY ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 75 çocuğun dışkı materyalleri incelenmiş ve 3 çocukta adenovirus pozitifliği saptanmış, sıklık oranı da %4 olarak bildirilmiştir (2010).

Venezuela'da Gonzalez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre 5 yaş altı akut gastroenterit teşhisli, hastaneye başvuran 480 çocuk çalışma kapsamına alınmış, ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş 205 vakada (%43) viral bir etken olduğu belirlenmiş ve adenovirus pozitifliği %5 olarak tespit edilmiştir (2011).

Lorrot M ve arkadaşları tarafından Fransa'da 2001-2004 yıllarında 457 çocuğun

dışkı incelemesi yapılmış ve adenoviruslar %3.5 oranı ile gastroenterit etkeni olarak gösterilmiştir (2011).

Lee JI ve arkadaşları Kore'de 962 gastroenteritli çocuğu incelemiş ve adenovirus sıklığı %3 olarak bildirmişlerdir (2007). Yine Kore'de Lee JI ve arkadaşları tarafından 2004-2006 yıllarında hastanede yapmakta olan çocuklar RT-PCR ile incelenmiş ve adenovirus sıklığı %5.5 olarak bulunmuştur (2012).

Lanata ve arkadaşları 2013 yılında, 5 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen 13 gastroenterit ajanı ile ilgili 163 makale ve DSÖ verilerini inceledikleri çalışmada adenoviruslar %4.7 ile viral ajanların 4. sırasında yer almıştır. Tüm ajanlar arasında (13 etken) ise 5. sırada olduğu bildirilmiştir (Lanata, 2013).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Chhabra ve arkadaşları tarafından 5 yaş altındaki gastroenteritli çocuklarda yapılan bir araştırmaya göre adenovirus görülme sıklığı %11.8 olarak bildirilmiştir (2013). Amerika Birleşik Devletleri'nin Ohio Eyaletinde Lee ve arkadaşlarının yüzme sezonunda havuza giren çocuklarda yapmış oldukları çalışmada adenoviruslar %17 oranında tespit edilmiştir (2014).

Özdemir ve arkadaşlarının 2008 yılında Mersin'de yaptığı araştırmaya göre 0-6 yaş arası çocuklardan alınan 363 dışkı örneği incelenmiş bunların %44'ünde viral bir etken tespit edilmiş, %10.5'inin (38/363) adenovirus olduğu mevsimsel olarak da sonbahar, kış aylarında adenovirus enfeksiyon oranında da artış görüldüğünü bildirmişlerdir.

Tekin ve arkadaşlarının Mardin'de Ekim 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında 0-14

yaş grubundaki 941 çocuğun dışkı örneklerinden yaptığı araştırma sonucuna göre, 170 örnekte (%18.1) viral bir ajan saptanmış, 9'unda (%1.0) adenovirus ve 4'ünde de (%0.4) rotavirus ve adenovirus birlikte pozitif olarak tespit edildiğini viral antijen ajanlarının en sık 5-24 ay yaş grubu çocuklarda görüldüğünü ve sonbahar-kış aylarında vaka sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Ece ve arkadaşlarının İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları araştırmaya göre, 1112 dışkı örneği immünokromatografik test ve EIA yöntemleri ile incelenmiş, %1.2 oran ile adenovirus antijen pozitifliği saptanmıştır (2012).

Gültepe ve arkadaşlarının 2013 yılında Van'da yapmış olduğu çalışmada 955 dışkı örneği lateks aglütinasyon yöntemi ile incelenmiş, bunların 205'inde viral antijen belirlenmiş, 81'inde (%8.5) adenovirus, 43'ünde (%4.5) ise rotavirus ve adenovirus birlikte pozitif olarak tespit edilmiştir.

Borsa ve arkadaşlarının, Mardin'de 3013 yılında yaptıkları çalışmada, 0-5 yaş arası gastroenterit vakalarının örnekleri immünokromatografik yöntem ile incelenmiştir. 944 örnekten 203'ünde (21.5) viral bir antijen tespit edilmiş, 11'inde adenovirus (%1.16), 4'ünde de (%0.42) rotavirus ve adenovirus beraber pozitif olarak bulunmuştur. Yaş dağılımına göre viral etkenlerin en çok 12-24 aylık çocuklarda, mevsimsel olarak da ekim, kasım ve aralık aylarında diğer aylara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Afyon'da ise Altındiş ve arkadaşlarının 1999-2000 yıllarında yaptıkları çalışmaya göre 0-6 yaş grubu akut gastroenteritli 112 çocuktan 5'inde (%4.5), kontrol grubu olan 94 sağlıklı çocuktan ise 1'inde (%1.06) adenovirus saptanmıştır.

Yine Afyon'da Altındış ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmaya göre hastanede yatan 0-6 yaş gurubu gastroenteritli 150 çocuktan %5.3'ünde adenovirus, 1 vakada da rotavirus/adenovirus birlikte saptanmıştır.

Bu çalışmada gastroenterit teşhisi ile başvuran 0-6 yaş gurubu çocuklardan toplam 492 dışkı örneği immünokromatografik kaset yöntemi ile çalışıldı. Adenovirus için toplam pozitiflik 16 vakada %3.3 oranında bulundu. Bu oran literatürle ve bölgemizde adenovirus sıklığının incelendiği diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, uyumlu bir seyir gösterdiği görülmüştür. Adenovirus pozitif örnekler aylara göre incelendiğinde; belirgin bir mevsimsel özellik göstermemekle birlikte diğer çalışmalarda olduğu gibi kış ve sonbahar aylarında daha sık görüldüğü gözlenmiştir.

Gastroenteritler tüm dünyada sık görülen, hafif klinik bulgulardan ağır dehidratasyona hatta ölüme kadar gidebilen farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda önemli mortalite nedeni olarak gösterilen bu hastalık grubu etkenin patojenite özelliğine, virulansına ve konağın direncine göre farklı klinik tablolar oluşturmaktadır. Viral ishal etkenlerine göre klinik ağırlığın karşılaştırıldığı çalışmalara baktığımızda; Chen ve arkadaşlarının çalışmasında viral etkenler içerisinde rotavirus ishal süresi ve sıklığı, kusma, ateş yüksekliği bakımından daha ağır bir kliniğe yol açtığı gösterilmiştir (2006). Endonezya'da Subekti ve arkadaşlarının çalışmasında ise sulu dışkılama, karın ağrısı, ateş ve kusma gibi sık görülen semptomlar sorgulandığında en ağır kliniğe rotavirusun neden olduğu görülmüştür. Nakanishi ve arkadaşlarının 2009 yılında Japonya'da yapmış oldukları çalışmada, farklı viral etkenlerin klinik bulguları karşılaştırılmış rotavirusun daha sık ishal şikayeti ve yüksek ateşe neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise her iki etkende de ishal süresinin 4 günün üzerinde olduğu, günlük dışkılama sayısının 3-10kez/gün olduğu, olguların çoğunda günde 1-6 kez kusma gözlendiği ve ateş düzeyinin 39°C civarında olduğu saptanmıştır. Bu bulgular farklı viral gastroenterit etkenlerinin klinik düzeyinin

karşılaştırıldığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Dünya genelinde yapılan eski ve yeni tarihli karşılaştırmalı çalışmalara göre bazı gelişmiş ülkelerde rotavirus sıklığında azalmaların aşı uygulamalarına bağlı olduğu bildirilmektedir. Rotavirüs aşısının 2006 yılından itibaren ilk olarak A.B.D ve Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmaya başlanması sonrası rotavirus kliniği üzerine etkisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Amerika’da aşının yapıldığı iki sezon sonunda rotavirusun en sık görüldüğü aylarda 2 aylık bir sapma olduğu görülmüştür (Cortese, 2009). Yine Amerika’da Payne ve arkadaşları aşı öncesi yıllık rotavirus ishali surveyansı ile aşı sonrası 2 yıllık dönemin karşılaştırıldığı çalışmada rotavirus enfeksiyonunun görülme sıklığında %40 oranında azalma saptamışlardır (Daniel, 2008). DSÖ’nün verilerine göre tüm dünyada yaklaşık beş yüz bin çocuk aşıyla önlenebilir ağır rotavirus enfeksiyonlarından kaybedilmektedir. Bu nedenle tüm ülkelere rutin rotavirus aşılması şiddetle önerilmektedir (Rotaflash, 2013). Türkiye’de ise 2007 yılından itibaren kullanıma giren rotavirus aşısının rutin aşı takviminde olmaması, maliyetinin yüksek olması (Tek doz aşı 140 TL) nedeniyle aşılama oranları düşük kalmıştır. Türkiye’de rotavirus aşılması sonrası rotavirusun kliniği üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada beş yaş altı çocuklarda rotavirus pozitifliği saptanan vakalarda aşıli vakaya rastlanmamıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız bölgemizde akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirusun sıklığı ve rotavirusun moleküler epidemiyolojisini ve rotavirus aşısı içeriği ile dolaşımdaki suşların benzerliklerini belirlemek amacı ile yapılmıştır.

- Çalışmaya dahil edilen 492 vakanın yaş grupları 7 günden 60 aya kadar değişmekte olup rotavirus enfeksiyonu en sık 0-24 ay arasındaki çocuklarda görülmüştür. Dünyada ve ülkemizde 0-2 yaş arası gastroenteritlerde en önemli viral etken olan rotaviruslar bölgemiz için de literatürdeki önemini korumaktadır.
- Bölgemizde daha önceden yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında rotavirus sıklığında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.
- En yaygın görülen G genotipi %53 oranı ile G9, P genotipi ise %63 oranı ile P[8] olarak belirlenmiş ve G9 genotipinde dünyada görülen artışın bölgemiz için de geçerli olduğu ortaya konmuştur. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda G9 serotipinde görülen bu artış dünyayla uyumlu bulunmuştur.
- Aynı zamanda bölgemizde daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında genotipik dağılımda değişim olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada önceki çalışmalarda hiç saptanmayan G1P[4] ve G4P[8] suşları saptanmış ve önceki çalışmalarda saptanan G2P[4] suşu hiç saptanmamıştır.
- Neredeyse tüm dünya ülkelerinde G2 serotip suşlarının daha çok P[4] genotipi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fakat bu çalışmada bildirilenin aksine tüm G2 suşları [P8] ile ilişkili bulunmuş, G2P[4] kombinasyonuna hiç rastlanmamıştır.

- Bölgemizde, dünyada nadir görülen yeni rotavirus genotiplerinden G2P[8] ve G1P[4] suşları saptanmıştır.
- Aynı dönemde toplam 492 vakada adenovirus çalışılmış ve 16 (%3.3) pozitif vaka tespit edilmiştir. Afyonkarahisar bölgesinde viral gastroenteritlerde en sık rastlanan virus rotaviruslardır.

#### Öneriler;

- Özellikle kış aylarında ishal ve kusma ile gelen çocuklarda öncelikle rotavirus çalışılması gerektiği düşünülmüştür. Genotiplerde zamanla değişimler olduğu için, aşı içerikleri ile uyumun belirlenmesi ve ulusal aşı politikasına katkı sağlanması amacı ile bu tür çalışmaların devamlılığı önemlidir.
- Adenoviruslarda klinik belirtilerin şiddeti özellikle ekonomik durumu kötü aileler için sorun teşkil etmektedir. Latent hale geçmesi toplumu değişik açılardan etkileyebilmektedir. Adenovirusların bu tip semptomu olan vakalarda dikkate alınması gereken bir etyolojik ajan olarak kabul edilmesi gerekmektedir.
- Özellikle bazı pediatri hekimlerimiz spesifik tedavilerinin bulunmaması nedeni ile viral etkenlere yönelik tetkik istememektedirler. Oysa viral tanı ile gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmiş olacaktır. Böylece hem milli ekonomiye kazanç sağlanacak hem de önümüzdeki yıllarda daha da çok kendini gösterecek olan antibiyotik direncine karşı korunma sağlanabilecektir. Şüpheli olgularda bu etkene yönelik örnek toplama ve testler yapılamıyorsa bile referans merkezine gönderilerek incelemenin yapılmasının yerinde olduğu düşünülmektedir. Latent suşlara karşı dikkatli olunmalı ve gerekli bilinç topluma kazandırılmalıdır.
- Rotavirus aşısı hakkında toplum bilinçlendirilmelidir. Çeşitli merkezlerde halk sağlığı seminerleri verilmesi yararlı olacaktır.

## ÖZET

### **Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirusun Sıklığı ve Rotavirusun Moleküler Epidemiyolojisi**

Enterik viruslar (özellikle rotavirus, adenovirus ve nörovirus) bakteriyel olmayan akut gastroenteritlerin en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı, 0-6 yaş akut gastroenteriti olan çocuklarda viral etyolojinin sıklığını araştırmak ve rotavirusların baskın genotiplerini belirlemektir.

Yaygın ishal virüsleri ile ilgili epidemiyolojik çalışma, Eylül 2012-Kasım 2013 döneminde Afyonkarahisar ilinde gerçekleştirilmiştir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hastalıkları Polikliniği başvuran 6 yaşın altındaki 492 aşılammamış ve ishali olan çocuklardan alınan dışkı örnekleri çalışma kapsamına alınmıştır. Dışkı örneklerinin tümü bakteriyel etkenlerin varlığını belirlemek amacıyla kültür yöntemleri ile değerlendirilmiş ve herhangi bir bakteriyel üreme gözlenmemiştir. Rotavirus ve adenovirus antijenleri immunokromatografik yöntem (ICT) ile araştırılmıştır (VIKIA Rota-Adeno Kaset Testi, bio-Merieux, Marcy l'Etoile, Fransa). ICT ile rotavirus pozitif bulunan dışkı örnekleri, Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu tabanlı genotipleme

Akut gastroenteritli 492 çocukta rotavirus ve adenovirus pozitifliği sırasıyla %20.3 ve %3.3 olarak bulunmuştur. Viral gastroenteritli çocukların %0.6'sında ise rotavirus-adenovirus birlikteliği saptanmıştır. Kış ve ilkbahar aylarında rotavirus antijeni pozitif olguların sayısında artış gözlenmiştir. Rotavirus epizotlarının %73'ü yaşamın ilk iki yılında gözlenmiştir. G ve P genotiplerinin G1, G2, G4, G9 ve P[4], P[8] genotiplerini içeren toplamda altı farklı kombinasyonu bulunmuştur. En yaygın rotavirus genotipleri; G9P[8] (% 48.7) ardından G9P[4] (% 17.5) olarak bulunmuştur. G1P [8] (% 16.2), G2P [8] (% 11.2), G1P [4] (% 3.7), G4P [8] (% 2.5) diğer genotipleri oluşturmuştur. Bölgemizdeki rotavirus genotiplerinin %66'sının G9P[8] ve G9P[4] olduğu gözlenmiştir.

Adenovirus pozitifliğinin sıklığı rotavirustan daha düşüktür. Rotavirus enfeksiyonunun yüksek oranlarıyla ilgili olarak, gastroenterit önleme programları hakkında bilgilendirmenin yanı sıra yeni rotavirus suşların ortaya çıkması hakkında bilgi sağlamak amacıyla sürekli izlem gereklidir. Bu durum aynı zamanda, rotavirus aşısı yapımında karar verme politikalarına da yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Adenovirus, akut gastroenterit, genotiplendirme, rotavirus.

## SUMMARY

### **Determinaton of the Frequency of Rotavirus and Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis and Molecular Epidemiology of Rotavirus**

Enteric viruses (especially *Rotavirus*, *Norovirus* and *Adenovirus*) are the most common causes of non-bacterial acute gastroenteritis. Aim of this study was to investigate the prevalence of the viral etiology of the gastroenteritis in children aged 0-6 years with acute gastroenteritis and determine predominant genotypes of *Rotaviruses*.

An epidemiological study on common diarrheal viruses was carried out in province of Afyonkarahisar, Turkey, during September 2012-November 2013. Fecal samples obtained from the 492 unvaccinated children with rotavirus vaccine and under 6 years of age who applied to the Pediatric Diseases Outpatient of Afyon Kocatepe University Hospital with the complaint of diarrhea were enrolled into the study. All the fecal samples were evaluated in order to determine presence of the bacterial agents by using bacteriological culture methods and finally no growth observed. *Rotavirus* and *Adenovirus* antigens were examined by immunochromatographic method (ICT) (VIKIA Rota-Adeno Casette Test, bio-Merieux, Marcy l'Etoile, France) in stool samples. *Rotavirus* positive Stool samples with ICT were subjected to Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction based genotyping of the outer capsid antigens, VP7 and VP4, determining G and P type specificities, respectively.

*Adenoviruses* and *Rotavirus* were found to be positive in 3.3 %, and 20.3 % of 492 children with acute gastroenteritis respectively. Of the children with viral gastroenteritis, 0.6 % had a mixed adenovirus-rotavirus infection. *An increase in the number of cases with rotavirus antigen-positivity was detected in winter and spring months. Of the Rotavirus episodes, 73.0 % were occured during the first two years of life.* A total of six different combinations of G and P types were found that included those with combinations of G1, G2, G4, G9 and P[4], P[8] genotypes. The most common rotavirus genotypes were G9P[8] (48.7 %), followed by G9P[4] (17.5 %). Other strains were G1P[8] (16.2 %), G2P[8] (11.2 %), G1P[4] (3.7 %), G4P[8] (2.5 %). Sixty-six percent of our regional rotavirus genotypes were G9P[8] and G9P[4].

The frequency of the positivity of adenovirus was lower than rotavirus. Regarding high frequency rotavirus infection, continuous surveillance is needed in order to inform gastroenteritis prevention programs as well as to provide information about the occurrence of new rotavirus strains. This will assist policy makers in decision making on rotavirus vaccination.

**Key words:** Acute gastroenteritis, adenovirus, genotyping, rotavirus.

## KAYNAKLAR

ABDEL-HAQ, NM. THOMAS, RA. ASMAR, BI. ZACHAROVA, V. LYMAN, WD. (2003). Increased prevalence of G1P[4] genotype among children with rotavirus-associated gastroenteritis in metropolitan Detroit. *J Clin Microbiol.* 41(6):2680-2682.

ALTINDİŞ, M. (2006). "Rotavirus infeksiyonları ve Epidemiyolojisi" *TMC Mikrobiyoloji Haber Dergisi* 3: 8-10.

ALTINDİŞ, M. BEŞTEPE, G. ÇERİ, A. YAVRU, S. KALAYCI, R. (2008). "Akut İshal yakınmalı çocuklarda rota ve enterik adenovirus sıklığı" *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 15(2): 17-2.

ALTINDİŞ, M. KALAYCI, R. ÇALIŞKAN, K. KÖKEN, R. BANYAI, K. (2009). "Rotavirus, rotavirus vaccine and aspect of doctors in Turkey" *ESCV2009*, 27-30. September, İstanbul.

ALTINDİŞ, M, BANYAI, K. KALAYCI, R. C GULAMBER, C. KOKEN, R. APAN, T. KOÇOĞLU, E. BUKULMEZ, A. YOLDAS, Y. AYKURT, P. (2009). Molecular characterization of rotaviruses in mid-western Turkey, 2006-2007. *Central European J Of Medicine.* 5(5): 645-50. DOI. 10.2478/s11536-009-0130-6

ALTINDİŞ, M. KÜÇÜKKURT, S. ALPAY, F. KALAYCI, R. YOLDAŞ, Y. (2011). Rotavirus, norovirus and adenovirus gastroenteritis in hospitalized children, Turkey. *ESPID Congress*, 7-11 June, Hague, Holland.

ALTINDİŞ, M. YÜKSEK, S. ALPAY, F. YOLDAŞ, Y. (2011). "Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis in Hospitalized Children, Turkey". P:325, *ECIAD2011*, 1-4 June, Saraybosna (2011).

ALTINDİŞ, M. AHSAN, F. VAN DER VEER, B. ERYEĞEN, K. HACIMUSTAFAOĞLU, M. İPEK, I. ÇELEBİ, S. APAN, T. ÖZDEMİR, O. KOOPMANS, M. (2012). "A novel study on rapid molecular characterisation of group A rotavirus in Turkey using PCR-reverse line blot hybridisation". P:952, *ECCMID*, London.

AL-YOUSIF, Y. ANDERSON, J. BERGSTROM, C. BUSTAMANTE, A. MUENZENBERGER, M. AUSTIN, K. (2001). Evaluation of a latex agglutination kit (Virogen Rotatest) for detection of bovine rotavirus in fecal samples. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8(3): 496–498.

ANDERSON, EJ. WEBER, SG. (2004). Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*, 4(2): 91-99.

ANGEL, J. FRANCO, MA. (2008). Rotaviruses. Mahy BWJ, van Regen Mortel MHV editors, *Encyclopedia of Virology*, 3rd Ed. Academic Pres, 507-513.

ANTUNES, H. AFONSO, A. ITURRIZA, M. MARTINHO, I. RIBEIRO, C. ROCHA, S. MAGALHÃES, C. CARVALHO, L. BRANCA, F. GRAY, J. (2009). G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol*, 45(1):76-78.

ARGUELLES, MH. VILEGAS, GA. CASTELLO, A. (2000). VP7 and VP4 genotyping of human group A rotavirus in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Microbiol*, 38: 252–259.

ATALAY, MA. KANDEMİR, İ. GÖKAHMETOĞLU, S. (2013). Üçüncü basamak bir hastanedeki gastroenteritli çocuklarda rotavirus enfeksiyonu sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 40 (2): 212- 215.

ATIA, AN. BUCHMAN, AL. (2009). Oral rehydration solutions in non-cholera diarrhea: a review. *Am J Gastroenterol*, 104(10): 2596–2604.

AUNG, TS. KOBAYASHI, N. NAGASHIMA, S. GHOSH, S. AUNG, MS. OO, KY. (2009). Detection of group B rotavirus in an adult with acute gastroenteritis in Yangon, Myanmar. *J Med Virol*, 81(11): 1968–1974.

AAP. (2007). Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*, 119: 171-182.

BASKIN, E. TÜRKAY, S. GÖKALP, AS. (1995). Adenovirus gastroenteritleri. *T Klin Tıp Bilimleri*;15: 121-125.

BERK, E. KAYMAN, T. (2011). Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirus sıklığı. *ANKEM Derg*. 25(2): 103-106.

BERNSTEIN, DI. (2006). Live Attenuated Human Rotavirus Vaccine, Rotarix™. *Semin Ped Infect Dis*, 17: 188-194.

BERNSTEIN, DI. (2009). Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J*; 28(3 Suppl): 50–53.

BERNSTEIN, DI. SMITH, VE. SANDER, DS. (1990). Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants. *J Infect Dis*; 162: 1055-1062.

BINES, JE. LIEM, NT. JUSTICE, FA. (2006). Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*, 149:452-460.

BISHOP, R. (2009). Discovery of rotavirus: implications for child health. *J Gastroenterol Hepatol*, 24(3 Suppl): 81–85.

BİÇER, S. ŞAHİN, GT. KONCAY, B. YAVUZCAN, D. GEMİCİ, H. ENGEREK, N. (2008). Çocuk acil servisinde haftanın rotavirus gastroenteriti olgularının sıklığı, *Çocuk Enf Derg*. 3: 96-99.

BORSA, B.A. HRISI, B.T. ÇAĞATAY, P. (2013). Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 yaş arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığının Belirlenmesi. *ANKEM Derg*, 27(2): 75-79.

BOZDAYI, G. DOĞAN, B. DALGİC, B. BOSTANCI, I. SARI, S. BATTALOĞLU, N. (2008). Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol*, 80(4): 733–740.

BRESEE, JS. HUMMELMAN, E. NELSON, EA. (2005). Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect*, 192:1-5.

BULUT, Y. ISERİ, L. AGEL, E. DURMAZ, B. (2003). Akut Gastroenterit Ön Tanılı Çocuklarda Rotavirus Pozitifliği. *İnönü Üniv. Tıp Fak. Dergisi*. 10(3): 143-145.

CEYHAN, M. ALHAN, E. KURUGÖL, Z. YILDIRIM, I. ÇELİK, U. KESER, M. (2009). Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J. Infect Dis*, (1): 234-238.

CEYLAN, M. (2006). Rotavirus Aşıları. ANKEM Derg, 20: 52-55.

CHANDRAN, A. HEINZEN, RR. SANTOSHAM, M. SIBERRY, GK. (2006). Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. J Pediatr, 149(4): 441-447.

CHEN, SM. NI, YH. CHEN, AL. CHANG, MH. (2006). Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. J Formos Med Assoc, 105(12): 964-970.

CHEN, SY. CHANG, YC. LEE, YS. CHAO, HC. TSAO, KC. LIN, TY. TSAI, CN. CHIU, CH. (2007). Molecular epidemiology and clinical manifestations of viral gastroenteritis in hospitalized pediatric patients in Northern Taiwan.

CHETRIT, E. L'HOMME, Y. SOHAL, JS. QUACH, C. (2013). Group A rotaviruses in children with gastroenteritis in a Canadian pediatric hospital: The prevaccine era. Can J Infect Dis Med Microbiol, 24(1): 1-6.

CHHABRA, P. PAYNE, DC. SZILAGYI, PG. EDWARDS, KM. STAAT, MA. SHIRLEY, SH. WIKSWO, M. NIX, WA. LU, X. PARASHAR, UD. VINJÉ, J. (2013). Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. J Infect Dis, Sep 1;208(5):790-800.

CHIANG GP, NELSON EA, PANG TJ, LAW SK, GOGGINS W, CHAN JY, IP M, CHAN PK. (2014). Rotavirus incidence in hospitalised Hong Kong children: 1 July 1997 to 31 March 2011. Vaccine, (14): 264-410.

CIARLET, M. LIPRANDI, F. CONNER, ME. ESTES, MK. (2000). Species specificity and interspecies relatedness of NSP4 genetic groups by comparative NSP4 sequence analyses of animal rotaviruses. Arch Virol, 145(2): 371-383.

CONTIN, R. ARNOLDI, F. CAMPAGNA, M. BURRONE, OR. (2010). Rotavirus NSP5 orchestrates recruitment of viroplasmic proteins. J Gen Virol, 91(pt7): 1782-93.

COOK, S. GLASS, R. LEBARON, C. (1990). Global seasonality of rotavirus infections. Bull World Health Org, 68: 171-177.



COOPER, RJ. HALLETT, R. TULLO, AB. (2000). The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect*, 125:333-345.

CORTESE, MM. PARASHAR, UD. (2006). Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR*; 55(RR-12): 1-16.

CORTESE, MM. PARASHAR, UD. (2009). Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; 58: 1-25.

CRAWFORD, SE. MUKHERJEE, SK. ESTES, MK. LAWTON, JA. SHAW, AL. RAMIG, RF. (2001). Trypsin cleavage stabilizes the rotavirus VP4 spike. *J Virol*, 75(13): 6052-6061.

CRUSHED JOHN E, editor. (2000). Enteric Viral Disease. Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease, 1st ed. Academic Press, Chapter 32, 431-440.

CUNLIFFE, NA. DOVE, W. JIANG, B. THINWDA, CERT BD. BROADHEAD, RL. MOLYNEUX, ME. (2001). Detection of group C rotavirus in children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. *Pediatr Infect Dis J*, 20(11): 1088.

ÇATALOLUK, O. ITTURRIZA, M. GRAY, J. (2005). Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol. Infect*, 133, 673-678.

D'AGOSTINO, J. (2006). Considerations in assessing the clinical course and severity of rotavirus gastroenteritis. *Clin Pediatr (Phila)*, 45(3): 203-212.

DAMME, PV. GIAQUINTO, C. MAXWELL, M. TODD, P. WIELEN, MV. (2007). Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the reveal study. *J Infect Dis*, 195(Suppl 1): 17-25.

DANIEL C. PAYNE, PHD, MSPH UMESH D. PARASHAR. (2008) Epidemiological Shifts in Severe Acute Gastroenteritis in US Children: Will Rotavirus Vaccination Change the Picture? *J Pediatr*, 153:737-738.

DENNEHY, PH. (2000). Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J*, 19(10 Suppl): 103-105.

DENNEHY, PH. CORTESE, MM. BĚGUĚ, RE. JAEGER, JL. ROBERTS, NE. ZHANG, R. (2006). A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*, 25(12): 1123-31.

DENNEHY PH. (2008). Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clin Microbiol Rev*, 21(1):198-208.

DESSELBERGER, U. WOLLESWINKEL-VAN DEN. BOSCH, J. MRUKOWICZ, J. (2006). Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 25:S30-41.

DESSELBERGER, U. MANKTELOW, E. LI, W. CHEUNG, W. ITURRIZA-GOMERA, M. GRAY, J. (2009). Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull*, 90: 37-51.

ECE, G. SAMLIOĞLU, P. ÜLKER, T. KÖSE, S. ERSAN, G. (2012). Rotavirus and adenovirus prevalence at education and research hospital (Turkey). *Le Infezioni in Medicina*. 2; 100-104.

ECHAVARRIA, M. SANCHEZ, JL. KOLAVIC-GRAY, SA. (2003). Rapid detection of adenovirus in throat swab specimens by PCR during respiratory disease outbreaks among military recruits. *J Clin Microbiol*, 41: 810-812.

ELLEN, S. DANTE, A. SHARON, HUMISTON, DA. SHARON, G. (2007). Rotavirus. *Pediatrics in Review*, 8 No.5.

ESTES, MK. KAPIKIAN, AZ. (2007). *Virology*. Hong Kong, 1917-1957.

FLEWETT, T. BRYDEN, A. DAVIES, H. (1974). Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 2: 61-63.

FRANCO, MA. ANGEL, J. GREENBERG, HB. (2006). Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*, 24(15): 2718-2731.

GAMMET, CT. ERDMAN, D. XU, W. GOODING, LR. (2002). Prevalence and quantitation of spespecies C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Viral*, 76: 10608-10616.

GARDET, A. BRETON, M. FONTANGES, P. TRUGNAN, G. CHWETZOFF, S. (2006). Rotavirus spike protein VP4 binds to and remodels actin bundles of the epithelial brush border into actin bodies. *J Virol*, 80(8): 3947-3956.

GENTSCH, JR. WOODS, PA. RAMACHANDRAN, M. (1996). Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*, 174(Suppl 1): S30–36.

GONZÁLEZ, GG. LIPRANDI, F. LUDERT, JE. (2011). *J Med Virol*. Nov;83(11):1972-82. doi: 10.1002/jmv.22185. Epub 2011 Aug 24. Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela.

GOUVEA, V. GLASS, RI. WOODS, P. (1990). Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol*, 28: 276–282.

GRAHAM, KL. TAKADA, Y. BARBARA, S. (2006). Coulson Rotavirus spike protein VP5 binds  $\alpha 2\beta 1$  integrin  $\alpha v\beta 3$  on the cell surface and competes with virus for cell binding and infectivity. *Journal of General Virology*, 87, 1275–1283.

GRAY, J. VESIKARI, T. VAN DAMME, P. GIAQUINTO, C. MRUKOWICZ, J. GUARINO, A. (2008). Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46(2): 24-31.

GRIMWOOD, K. BUTTERY, JP. (2007). Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet*, 28; 370(9584):302-304.

GÜLTEPE, B. GÜDÜCÜOĞLU, H. ÇIKMAK, A. PARLAK, M. BERKTAŞ, M. (2013). Van Yöresinde Gözlenen Gastroenteritlerde Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Sakarya Med J.* (3); 3: 131-134.

GÜR, E. (2007). Rotavirus Epidemiyolojisi ve Rotavirus Aşısı. *Aşılarla Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi*, 59: 17.

HEIMAN, EM. MCDONALD, SM. BARRO, M. TARAPOREWALA, ZF. BAR-MAGEN, T. (2008). Group A human rotavirus genomics: evidence that gene constellations are influenced by viral protein interactions. *J Virol*, 82(22): 11106-11116.

HEEMSKERK, B. VELTROP-DUITS, LA. VAN VREESWIJK, T. (2003). Extensive cross-reactivity of CD4+ adenovirus-specific T cells: implications for immunotherapy and gene therapy. *J Virol*, 77: 6562-6566.

HYSER, JM. ESTES, MK. (2009). Rotavirus vaccines and pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 25(1):36-43.

IRAZ, M. CEYLAN, A. (2013). Akut Gastroenteritli 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirus Sıklığı. *ANKEM Derg.* 27(1): 2-6.

IŞIK, BY. POLAT, Y. ÇÖVÜT, İE. CANURAL, L. GÖRÜŞEN, SF. (2010). Denizli’de 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus Tip 40/41 sıklığı. *Yeni Tıp Dergisi.* 27(1): 15-17.

ITURRIZA GOMARA, M. WONG, C. BLOME, S. DESSELBERGER, U. GRAY, J. (2002). Molecular characterization of VP6 genes of human rotavirus isolates: correlation of genogroups with subgroups and evidence of independent segregation. *J Virol*, 76(13): 6596–6601.

İLKTAÇ, M. ŞAHİN, A. NAZİK, H. ÖNCEN, B. (2012). Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavirus sezonunun takibi: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 26(1): 25-29.

İNCİ, A. KURTOĞLU, MG. BAYSAL, B. (2009). Bir eğitim araştırma hastanesinde rotavirus gastroenteriti prevalansının araştırılması. *Türk Enf Derg* 2009; 23(2): 79-82.

JIN, Y. CHENG, WX. YANG, XM. JIN, M. ZHANG, Q. XU, ZQ. YU, JM. ZHU, L. YANG, SH. LIU, N. CUI, SX. FANG, ZY. DUAN, ZJ. (2009). Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *J Clin Virol*, Mar; 44(3): 238-241. Epub Feb 6.

KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI, E. (2011). Celal Bayar Üniv. Tıp Fak. Uzmanlık Tezi. Adenovirus serotip dağılımının saptanması, çocuk obezitesindeki rollerinin ortaya konması, serum lipit ve leptin düzeyleriyle ilişkileri.

KANBUR, Ş. (2010). 5 Yaş Altındaki Çocuklarda Hastane Kaynaklı Rotavirus Enfeksiyon Sıklığı, Enfeksiyon Gelişimi Üzerinde Etkili Faktörler ve Virusun Tiplendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniv. Tıp Fak. Çoc. Sağ. Ve Hast. A.D.

KAYA, S. ERGÜN, A. AYNALI, A. ÖZTÜRK, T. ÖNAL, S. ARIDOĞAN, B. (2013). Dışkı örneklerinde rotavirus pozitifliği ve mevsimsel sıklığının incelenmesi. S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 4(2): 54-56.

KERYER-BIBENS, C. LEGAGNEUX, V. NAMANDA-VANDERBEKEN, A. COSSON, B. PAILLARD, L. PONCET, D. (2009). The rotaviral NSP3 protein stimulates translation of polyadenylated target mRNAs independently of its RNA-binding domain. Biochem Biophys Res Commun, 390(2): 302-306.

KIM, JS. KANG, JO. CHO, SC. JANG, YT. MIN, SA. PARK, TH. NYAMBAT, B. JO, DS. GENTSCH, J. BRESEE, JS. MAST, TC. KILGORE, PE. (2005). Epidemiological profile of rotavirus infection in the Republic of Korea: results from prospective surveillance in the Jeongeub District, J Infect Dis, 1:S49-56.

KINCHINGTON, PR. ROMANOWSKI, EG. JEROLD GORDON, Y. (2005). Prospects for adenovirus antivirals. J Antimicrob Chemother, 55: 424-429.

KITTIGUL, L. PANJANGAMPATTHANA, A. RUPPROM, K. POMBUBPA, K. (2014). Genetic diversity of rotavirus strains circulating in environmental water and bivalve shellfish in Thailand. Int J Environ Res Public Health. 24;11(2):1299-1311.

KOCABAŞ, E. (2007). Klimik XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 233-237.

KOCAZEYBEK, B. Retroviruslar; GÖNÜLLÜ, N. Adenoviruslar; Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı. KİRAZ, N. SAMASTI, M. AYGÜN, G. Edt. (2011). sy.1147-1149; 1251-1267.

KOLETZKO, S. OSTERRIEDER, S. (2009). Acute infectious diarrhea in children. Dtsch Arztebl Int, 106(33): 539-548.

KONSTANTOPOULOS, A. TRAGIANNIDIS, A. FOUZAS, S. KAVALIOTIS, I. TSIATSOU, O. MICHAİLİDOU, E. SPANAKI, A. MANTAGOS, S. KAFETZIS, D. PAPAΕVANGΕLOU, V. GOPALA, K. HOLL, K. (2013). Burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Greece: hospital-based prospective surveillance (2008-2010). *BMJ Open*. 11;3(12): 3570.

KÖKSAL, AO. KÖKSAL, T. (2013). Ankara'da 0-5 yaş arası akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığı. *Yeni Tıp Dergisi*, 30(2): 121- 123.

KURUGÖL, Z. GEYLANI, S. KARACA, Y. UMACI, F. ERENŞOY, S. VARDA, F. (2003). Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *Türk J Pediatr*, 45(4): 290-294.

KURUGÖL, Z. (2009). Rotavirus Aşları. *Çocuk Enf. Derg*, 3(1): 1-7.

KURUGÖL, Z. (2012). Rotavirus Aşı Etkileri. *ANKEM Derg*, 26(2): 64-69.

KURUGÖL, Z. SALMAN, N. (2008). Rotavirus enfeksiyonları ve aşları. *ANKEM Derg*, 22(3): 160-170.

KUZUYA, M. FUJII, R. HUMANO, M. OHATA, R. OGURA, H. YAMADA, M. (2001). Seroepidemiology of human group C rotavirus in Japan based on a blocking enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 8(1), 161-165.

LANATA, CF. FISCHER-WALKER, CL. OLASCOAGA, AC. TORRES, CX. ARYEE, MJ. BLACK, RE. (2013). 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*, 4;8(9): 72788.

LEE, CS. LEE, C. MARION, J. WANG, Q. SAIF, L. LEE, J. (2014). Occurrence of human enteric viruses at freshwater beaches during swimming season and its link to water inflow. *Sci Total Environ*, Feb 15;472:757-66. doi: 10. 1016/j.scitotenv.2013.11.088. Epub 2013 Dec 10.

LEE, JI. CHUNG, JY. HAN, TH. SONG, MO. HWANG, ES. (2007). Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis*, Oct 1;196(7):994-7. Epub 2007 Aug 23.

LEE, JI. LEE, GC. CHUNG, JY. HAN, TH. LEE, YK. KIM, MS. LEE, CH. (2012). Microbiol Immunol. Aug;56(8):523-8. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00469.x. Detection and molecular characterization of adenoviruses in Korean children hospitalized with acute gastroenteritis.

LEUNG, AK. KELLNER, JD. DAVIS, HD. (2005). Rotavirus gastroenteritis. Adv Ther, 22(5): 476-487.

LEVIDIOTOU, S. GARTZONIKA, C. PAPAVENTSIS, D. CHRISTAKI, C. PRIAVALI, E. ZOTOS, N. KAPSALI, E. VRIONI, G. (2009). Viral agents of acute gastroenteritis in hospitalized children in Greece. Clin Microbiol Infect, Jun;15(6):596-598.

LI, CS. CHAN, PK. TANG, JE. (2009). Prevalance of diarrhea viruses in hospitalized children in Hong Kong in 2008. J Med Virol. 81(11): 1903-1911.

LIN, CY. CHIU, NC. LEE, HC. CHUANG, CK. LIN, SP. YEUNG, CY. (2010). The emerging importance of norovirus as the etiology of pediatric gastroenteritis in Taipei. J Microbiol Immunol Infect, Apr;43(2):105-110.

LORROT, M. VASSEUR, M. (2007). How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? Virol J, 4(31): 1-6.

LORROT, M. BON, F. EL HAJJE, MJ. AHO, S. WOLFER, M. GIRAUDON, H. KAPLON, J. MARC, E. RAYMOND LEBON, P. POTHIER, P. GENDREL, D. (2011). 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, Mar;30(3):361-8. Epub 2010 Dec 3.

LUNDGREN, O. SVENSSON, L. (2001). Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes Infect, 3(13): 1145-1156.

LUNDGREN, O. (2002). Enteric nerves and diarrhoea. Pharmacol Toxicol, 90(3): 109-120.

MALDONADO, YA. YOLKEN, RH. (1990). Rotavirus. Baillieres Clin Gastroenterol, 4(3): 609-625.

MANS, J. DE VILLIERS, JC. DU PLESSIS, NM. AVENANT, T. TAYLOR, MB. (2010). Emerging norovirus GII.4 2008 variant detected in hospitalised paediatric patients in South Africa. *J Clin Virol*, Dec;49(4):258-64. Epub 2010 Sep 24.

MANUEL, A. FRANCO, A. ANGEL, J. HARRY, B. GREENBERG. (2006). Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines, *Vaccine*, 2718–2731.

MATSON, D. (2002). Rotavirus. In: Sarah S, Lang MD, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*, 2nd ed, Churchill Livingstone, Chapter 232: 465-470.

MATSON, DO. (2006). The Pentavalent Rotavirus Vaccine, RotaTeq™. *Semin Ped Infect Dis*, 17: 195-199; *Semin Ped Infect Dis*, 17: 188-194.

MATTHEWS, RE. (1978). Third Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Classification and Nomenclature of Viruses. *Intervirology*, 12(3–5): 129–296.

MATTHIJNSSENS, J. CIARLET, M. RAHMAN, M. ATTOUI, H. BÁNYAI, K. ESTES, MK. (2008). Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol*, 153(8): 1621–1629.

MERAL, M. BOZDAYI, G. ÖZKAN, S. DALGIÇ, B. ALP, G. AHMED, K. (2011). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus Prevalansı, Serotip ve Elektroferotip Dağılımı. *Mikrobiyol Bul*, 45(1): 104-112.

MURRAY, PR. BARON, EJ. JORGENSEN, JH. LANDRY, ML. PFALLER, MA. editors. (2009). *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Çeviri Editörü: Başustaoğlu A. Klinik Mikrobiyoloji. Atlas Kitapçılık. Ankara. 1589-1600.

MURRAY, PR. ROSENTHAL, KS. PFALLER, MA. (2010). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Çeviri Editörü: Başustaoğlu A. Atlas Kitapçılık. Ankara, 509-515, 601.

MUSAWI, MA. ZAINALDEEN, H. SHAFI, F. ANIS, S. DEANTONIO, R. (2013). Rotavirus gastroenteritis in children under 5 years in the Kingdom of Bahrain: hospital-based surveillance. *Clin Epidemiol*. 6;5: 269-275.



MUSTAFA, A. MAKKI, A. SIDDIG, O. HAITHAMI, S. TELEB, N. TRIVEDI, T. PARASHAR, U. PATEL, M. (2014). Baseline burden of rotavirus disease in Sudan to monitor the impact of vaccination. *Pediatr. Infect. Dis J.* 33; 1: 23-27.

NAKANISHI, K. TSUGAWA, T. HONMA, S. NAKATA, S. TATSUMI, M. YOTO, Y. TSUTSUMI, H. (2009). *J Clin Virol*, Sep;46(1):94-97. Epub Jul 15.

NAVA, P. LÓPEZ, S. ARIAS, CF. ISLAS, S. (2004). González-Mariscal L. The rotavirus surface protein VP8 modulates the gate and fence function of tight junctions in epithelial cells. *J Cell Sci*, 1;117(Pt 23):5509-5519.

NAZİK, H. İLKTAÇ, M. ÖNGEN, B. (2006). Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirus sıklığının araştırılması. *ANKEM Derg*, 20(4): 233-235.

O'RYAN, M. MATSON, DO. (2006). New Rotavirus Vaccines: Renewed Optimism. *J Pediatr*, 149:448-451.

ÖZDEMİR, S. DELİALİOĞLU, N. EMEKDAŞ, G. (2010). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirus ve Astrovirus Sıklığının Araştırılması ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 44571-44578.

ÖZGÜVEN, V. HAYAT, L. (2011). *ProspektUS Mikrobiyoloji*. 2. Baskı. 2. Cilt. Klinisyen Yayıncılık. 755-757.

ÖZKASAP, S. YILDIRIM, A. YÜKSEL, S. (2004). Akut Gastroenterit ve Tedavisi. *Klinik Pediatri*, 3 (1): 12-18.

PARASHAR, UD. BRESEE, JS. GENTSCH, JR. GLASS, RI. (1998). Rotavirus. *Emerg Infect Dis*, 4(4): 561-570.

PARASHAR, UD. HUMMELMAN, EG. BRESEE, JS. MILLER, MA. GLASS, RI. (2003). Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*, 9(5):565-572.

PARASHAR, UD. GIBSON, CJ. BRESEE, JS. GLASS, RI. (2006). Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*, 12(2): 304-306.

PAREZ, N. (2008). Rotavirus gastroenteritis: Why to back up the development of new vaccines? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 31(2-3):253-269.

PARK, SH. KIM, EJ. OH, SA. KIM, CK. CHOI, SS. CHO, SJ. HAN, KY. LEE, JI. KIM, MY. JUNG, HS. CHUN, DS. KIM, HS. (2011). Viral agents associated with acute gastroenteritis in Seoul, Korea. *Clin Lab*, 57(1-2):59-65.

PATTON, JT. (1995). Structure and function of the rotavirus RNA-binding proteins. *J Gen Virol*, 76(pt11): 2633-2644.

PRASAD, BV. ROTHNAGEL, R. ZENG, CQ. (1996). Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in rotavirus. *Nature*, 382:471-473.

PROCOP, GW. (2001). Gastrointestinal infections. *Infect Dis Clin North America*, 15(4): 1073-1080.

PURSEM, VN. PEEROO, BM. MANGAR, TI. SOHAWON, FM. SEHERI, LM. MPHAAHLELE, MJ. MWENDA, JM. MANRAJ, SS. (2014). Epidemiology of rotavirus diarrhea and diversity of rotavirus strains among children less than 5 years of age with acute gastroenteritis in Mauritius: June 2008 to December 2010. *Pediatr Infect Dis J.* 33; 1:S49-53.

RAINSFORD, EW. MCCRAE, MA. (2007). Characterization of the NSP6 protein product of rotavirus gene 11. *Virus Res* 2007; 130(1-2): 193-201.

RAMANI, S. KANG, G. (2007). Burden of disease and molecular epidemiology of group A rotavirus infections in India. *Indian J Med Res*, 125(5): 619–632.

RAMIG, RF. (2004). Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol*, 78(19): 10213–10220.

RAMSOOK, C. SAHAGUN-CARREON, I. KOZINETZ, CA. MORRO-SUTHERLAND, D. (2002). A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med*, 39(4): 397-403.

RODRIGUEZ-DIAZ, J. RUBILAR-ABREU, E. SPITZNER, M. HEDLUND, KO. LIPRANDI, F. SVENSSON, L. (2008). Design of a multiplex nested PCR for genotyping of the NSP4 from group A rotavirus. *J Virol Methods*, 149(2): 240-245.

Rotaflash: Rotavirus Vaccine update, Recommendation to relax age restrictions for rotavirus vaccination clarified *PATH February 2013*.

RUIZ, MC. COHEN, J. MICHELANGELI, F. (2000). Role of Ca<sup>2+</sup> in the replication and pathogenesis of rotavirus and other viral infections. *Cell Calcium*, 28(3)137-149.

RUIZ PALACIOS, G. PEREZ SCHAEEL, I. VELAZQUEZ, FR. (2006). Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 354: 11-22.

SAI, L. SUN, J. SHAO, L. CHEN, S. LIU, H. MA, L. (2013). Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virology*, 453(1): 30-37.

SALAZAR-LINDO, E. SANTISTEBAN-PONCE, J. CHEA-WOO, E. (2000). Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*, 343:463-467.

SANDHU, BK. (2001). Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr*, 33(2 Suppl): 36-39.

SANEKATA, T. AHMED, MU. KADER, A. TANIGUCHI, K. KOBAYASHI, N. (2003). Human group B rotavirus infections cause severe diarrhea in children and adults Bangladesh. *J Clin Microbiol*, 41(5): 2187-2190.

SANTOS, N. HOSHINO, Y. (2005). Global distribution of rotavirus serotypes/ genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*, 15: 29-56.

SDIRI-LOULIZI, K. GHARBI-KHÉLIFI, H. DE ROUGEMONT, A. CHOUCANE, S. SAKLY, N. AMBERT-BALAY, K. HASSINE, M. GUÉDICHE, MN. AOUNI, M. POTHIER, P. (2008). *J Clin Microbiol*, Apr;46(4):1349-55. Epub 2008 Feb 20.

SHARMA, R. HUDAK, ML. PREMACHANDRA, BR. STEVENS, G. MONTEIRO, CB. BRADSHAW, JA. (2002). Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 21(12): 1099–1105.

SHAW, AR. (2006). The rotavirus vaccine saga. *Annu Rev Med*, 57: 167–180.

SHETTY, AK. TREYNOR, E. HILL, DW. (2003). Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*, 22: 789-794.

STAAT, MA. FAIRBROTHER, G. (2008). Centers for Disease Control and Prevention: Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus Activity United States, November 2007-May 2008. *MMWR*. 57: 697-700.

STEENLAND, MW. JOSEPH, GA. LUCIEN, MA. FREEMAN, N. HAST, M. NYGREN, BL. LESHEM, E. JUIN, S. PARSONS, MB. TALKINGTON, DF. MINTZ, ED. VERTEFEUILLE, J. BALAJEE, SA. BONCY, J. KATZ, MA. (2013). Laboratory-confirmed cholera and rotavirus among patients with acute diarrhea in four hospitals in Haiti, 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg*. 89(4):641-646.

SUBEKTI, D. LESMANA, M. TJANIADI, P. SAFARI, N. FRAZIER, E. SIMANJUNTAK, C. (2002). Incidence of Norwalk-like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia *FEMS Immunol Med Microbiol*, 33: 27-33.

SUBODH, S. BHAN, MK. RAY, P. (2006). Genetic characterization of VP3 gene of group A rotaviruses. *Virus Genes*, 33(2): 143-145.

ŞİMŞEK, Y. BOSTANCI, I. BOZDAYI, G. ÖNER, N. KAMRUDDIN, A. ROTA, S. (2007). 0-5 yaş çocuklarda akut gastroenteritte rotavirüs sıklığı ve serotip özellikleri. *Türkiye Klin Pediatr*, 16: 165-170.

TAGBO, BN. MWENDA, JM. ARMAH, G. OBIDIKE, EO. OKAFOR, UH. OGUONU, T. OZUMBA, UC. EKE, CB. CHUKWUBUIKE, C. EDELU, BO. EZEONWU, BU. AMADI, O. OKEKE, IB. NNANI, OR. ANI, OS. UGWUEZEONU, I. BENJAMIN-PUJAH, C. UMEZINNE, N. UDE, N. NWODO, C. EZEONYEBUCHI, MC. UMESIE, E. OKAFOR, V. OGUDE, N. OSAROGBORUM, VO. EZEBILO, SK. GOITOM, WG. ABANIDA, EA. ELEMUWA, C. NWAGBO, DF. (2014). Epidemiology of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years in Enugu, South East, Nigeria. *Pediatr Infect Dis J*. 33; 1:S19-22.

TCHEREMENSKAIA, O. MARUCCI, G. RUGGERI, FM. DOVECAR, D. (2007). Molecular Epidemiology of Rotavirus in Central and Southeastern Europe. *J. Clin. Microb*, 2197-2204, Vol. 45, No. 7.

TEKİN, A. (2010). Gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs sıklığı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 1: 41-45.

THAN, VT. KIM, W. (2013). Prevalence of rotavirus genotypes in South Korea in 1989-2009: implications for a nationwide rotavirus vaccine program. *Korean J Pediatr*. 56(11):465-473.

TORUN, E. (2009). Bölgemizde Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus İnfeksiyonlarının Moleküler Epidemiyolojisi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniv. Sağ. Bil. Enstitüsü.

TRAN, A. TALMUD, D. LEJEUNE, B. JOVENIN, N. RENOIS, F. PAYAN, C. LEVEQUE, N. ANDREOLETTI, L. (2010). Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol*, May;48(5):1943-1946. Epub 2010 Mar 19.

TRANG, NV. VU, HT. LE, NT. HUANG, P. JIANG, X. ANH, DD. (2014). Association Between Norovirus And Rotavirus Infection And Histo-Blood Group Antigen Types In Vietnamese Children. *J Clin Microbiol*. 12.

TSOLENYANU, E. SEHERİ, M. DAGNRA, A. DJADOU, E. TİGOSSOU, S. NYAGA, M. ADJEODA, E. ARMAH, G. MWENDA, JM. ATAKOUMA, Y. (2014). Surveillance for rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age in Togo. *Pediatr Infect Dis J*. 33; 1:S14-18.

TUNCER, S. USTAÇELEBİ, Ş. (1999). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* 1. Baskı Güneş Kitabevi Ankara, 807-813.

URASAWA, T. URASAWA, S. TANIGUCHI, K. (1981). Sequential passages of human rotavirus in MA-104 cells. *Microbiol Immunol*, 25(10): 1025–1035.

US, DA. ERGÜNAY, K. editörler. (2007). YARKIN, F. 9. Bölüm- Viral gastroenteritler. *Moleküler, Klinik ve Tamsal Viroloji*. Bilimsel Tıp Yayınevi, 217-250.

VAN NIEL, CW. FEUDTNER, C. GARRISON, MM. (2002): Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*; 109:678-684.

VELAZQUEZ, FR. MATSON, DO. CALVA, JJ. (1996). Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Eng J Med*, 405: 1022-1028.

VELAZQUEZ, FR. (2009). Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 28(3 Suppl): 54-56.

VESIKARI, T. MATSON, DO. DENNEHY, P. (2006). Safety and efficacy of a pentavalent human-bovin(WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 354: 23-33.

WARD, RL. (2003). Possible mechanism of protection elicited by candidate rotavirus vaccines as determined with the adult mouse model. *Viral Immunol*, 16:17-24.

WARD, RL. JIANG, X. FARKAS, T. BASS, DM. (2006). Virology of the gastrointestinal tract. In: Stephen K Tryling editor. *Mucosal Immunology and Virology*. Singapore, Chap 4; 55-70.

WARD, RL. (2009). Mechanism of protection against rotavirus infection and disease. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (3 Suppl): 57-59.

WIDDOWSON, MA. MELTZER, MI. ZHANG, X. (2007). Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*. 119:684-697.

WILHELMI, I. ROMAN, E. SANCHEZ-FAUQUIER, A. (2003). Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*, 9: 247-262.

WILLKE TOPÇU, A. SÖYLETİR, G. DOĞANAY, M. editörler. (2008). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 1696-1700.

WOOD, D. (2005). WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccine. Mexico City, Mexico, 8 – 9 February 2005. *Vaccine*, 23: 5478 –54 87.

YILMAZ, İ. (2013). İstanbul Üniv. Çapa Tıp Fak. Çocuk Sağ. Ve Hast. AD. Uzmanlık Tezi.

YOSHINAGA, M. PHAN, TG. NGUYEN, TA. YAN, H. YAGYU, F. OKITSU, S. MULLER, WE. USHIJIMA, H. (2006). Changing distribution of group A rotavirus G-types and genetic analysis of G9 circulating in Japan. *Arch Virol*, 151(1):183-192.

YOUSEFI RAD, A. GÖZALAN, A. (2010). Ayaktan izlenen gastroenteritli hastalarda rotavirus ve enterik adenovirus antijenlerinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 30(1): 170-179.

YUAN, L. ISHIDA, SI. HONMA, S. PATTON, JT. HODGINS, DC. KAPIKIAN, AZ. (2004). 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*, 189(10): 1833-1845.

YUSUF, U. HALE, GA. CARR, J. (2006). Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*, 81: 1398-1404.

ZÁRATE, S. ROMERO, P. ESPINOSA, R. ARIAS, CF. LÓPEZ. (2004). VP7 mediates the interaction of rotaviruses with integrin  $\alpha\beta 3$  through a novel integrin-binding site. *J.Virol.* 78(20):10839-10847.

ZHOU, Y. OKITSU, S. MANEEKARN, N. (2003). Distribution of human rotaviruses, especiall G9 strains, in Japan from 1996 to 2000. *Microbiol. Immunol*, 47: 591–599.

Sıra no: ....

Tarih : .../.../20...

**ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS-ADENOVİRUS ENFEKSİYONU SORGULAMA  
FORMU (2012-2013)**

Ad soyad :

Dosya No:

Cinsiyet :

Doğum tarihi(G/A/Y):...../...../20....

Yaş:

Adres-tel :

Semptom/Ne kadar sürdüğü : ( ) İshal  
( ) Karın ağrısı ( ) Diğer

( ) Kusma

( ) Ateş

Hastalığın Başlama Tarihi :

Örnek Alınış Tarihi : ..../...../20.....

İçme suyu : ( )Şehir şebekesi ( ) şişe-Damacana suyu

( ) Kaynatılıyor mu ( ) Kuyu

Hasta nerede görüldü: ( ) poliklinik ( ) yatan hasta ( ) Acil

Rotavirus aşısı 2 doz oldu mu : ( ) Hayır ( ) Evet ise; ( ) Rotateq ( ) Rotarix

Yapılan antijen tarama testi ve PCR testi ve tarihi:

ELISA : .../.../...

Latex : .../.../...

ICA : .../.../...

PCR: Rotavirus ( ) Serotip G ..... P .....



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı** : Sevil ÖZTAŞ

**Doğum tarihi** : 13 Kasım 1978

**Doğum yeri** : Safranbolu/Karabük

**Medeni Hali** : Bekar

**Ev Adresi** : Yeni mah. Feza sok. Birkelam apt. Daire:4 S.bolu/ KARABÜK

**İş Adresi** : Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Şirinevler mah/KARABÜK

**Yabancı Dil** : İngilizce

**Telefon** : 0532 491 70 68

**e-mail** : [svl\\_oztas@hotmail.com](mailto:svl_oztas@hotmail.com)

## ÖĞRENİM

Yüksek Lisans 2011 -2014 Afyon Kocatepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Tıp Fakültesi - Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Üniversite 2000 - 1996 Niğde Üniversitesi - Hemşirelik Yüksekokulu

Lise 1996 - 1992 Safranbolu Sağlık Meslek Lisesi

İlköğretim 1989 - 1992 Safranbolu İHL

1984 - 1989 Emek İlkokulu

## İŞ

Karabük Devlet Hastanesi 2001 – Halen (Hastanenin adı, 2013 tarihinde Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak değişmiştir).

Niğde Devlet Hastanesi 1998 – 2001