

903

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**0-6 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS SIKLIĞININ**  
**ARAŞTIRILMASI,BU ENFEKSİYONUN LAKTOZ İNTOLERANSI ÜZERİNE**  
**ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

90376

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**İbrahim Halil KILIÇ**  
**Gaziantep 2000**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU**  
**DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğünün Onayı**



**Prof. Dr. Ahmet ARSLAN**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

**Bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.**



**Doç. Dr. İclal BALCI**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile Yüksek Lisans derecesi için yeterli görülmüştür**



**Yrd. Doç. Dr. Tekin KARSLIGİL**

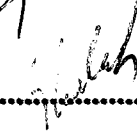
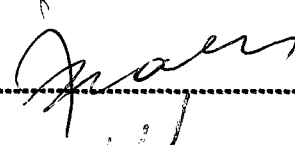
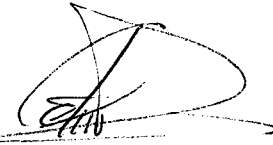
**Danışman**

**Tez Jürisi**

**1- Yrd. Doç. Dr. Tekin KARSLIGİL**

**2- Doç. Dr. İclal BALCI**

**3- Doç. Dr. Ayşe BALAT**



# **0-6 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA ROTAVİRUS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE BU ENFEKSİYONUN LAKTOZ İNTOLERANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**KILIÇ, İbrahim Halil**

**Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Tez Yöneticisi : Yrd.Doç.Dr.Tekin KARSLIGİL  
Haziran 2000, 38 Sayfa**

## **ÖZET**

Çocuklarda görülen ishallerin Rotavirüs etkenli olanları ve bu etkene bağlı olarak gelişen laktoz intoleransı araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada 0-6 yaş arası çocuklar incelendi. Dışkıda Rotavirüs antijeni, Rotavirüs Stat-Pak (Chembio Diagnostic Systems USA) yöntemi ile araştırıldı. Laktoz intoleransının tespiti için dışkı asiditesi ve kan şekeri seviyeleri ölçüldü. Yapılan analizler sonucunda çalışılan 112 ishalleri çocukta 29'unda (%25.89) rotavirüs pozitif olarak saptandı. Pozitif grupta kızlarla erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Rotavirus pozitif bulunanların %82'sinde dışkının pH değeri asidikti. Rotavirus pozitiflerin kan glikoz seviyeleri normalden daha düşük bulundu. Kontrol grubu olarak yine 0-6 yaş arasında ishal şikayeti olmayan 28 sağlıklı çocuk alındı. Bunların %10.7'sinde (3/28) rotavirus pozitif saptandı. Kontrol grubunda dışkı pH ortalama 7 civarında bulundu. Kontrol grubunun kan glikoz seviyeleri normal değerlerde saptandı. Sonuç olarak bölgemizde diğer etkenlerle birlikte Rotavirus nedenli ishallerin de araştırılmasının uygun olacağı, bu ishallerde laktoz intoleransı bulunabileceğinin bilinerek tedbirli davranılması gerektiği düşünüldü.

# **INVESTIGATION OF FREQUENCY OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN BETWEEN 0-6 YEARS OF AGE AND IT'S IMPACT ON LACTOSE INTOLERANCE**

KILIÇ, İbrahim Halil, M.S.Thesis

Graduate School of Health Sciences

Department of Microbiology and Clinical Microbiology

Supervisor: Assist. Prof.Dr.Tekin KARSLIGİL

July 2000, 38 pages

-

## **ABSTRACT**

In this study, childhood diarrheas resulted from Rotavirus infection and related lactose intolerance was investigated in children between 0-6 years of age. Rotavirus antigens in fecal samples were searched with Rotavirus Stat- Pack (Chembio Diagnostic Systems) method. In order to determine the lactose intolerance, acidity of feces and blood glucose levels were measured. Among 112 children with diarrhea 29 (25.89%) were positive for Rotavirus infection. There wasn't any difference in positivity between male/female children. In the positive group the pH values of feces were acidic in 82% of cases and their blood glucose levels were lower than normal. The control group consisted of 28 healthy children between 0-6 years of age without any complaints of diarrhea. Rotavirus infection was positive in 10.71% (3/28) of them. In this group the pH values of fecal samples were usually around 7 and their blood glucose levels were in normal ranges. We conclude that diarrhea caused by Rotavirus infection should also be investigated as with other etiological agents in our region and one should be cautious that lactose intolerance may be present along with these diarrheas.

## İÇİNDEKİLER

|                                       | Sayfa |
|---------------------------------------|-------|
| ÖZET                                  | i     |
| ABSTRACT                              | ii    |
| TABLoların LİSTESİ                    | iii   |
| RESİMLERİN LİSTESİ                    | iv    |
| -                                     |       |
| 1- GİRİŞ                              | 1     |
| 1.1. Çalışmanın amacı                 | 1     |
| 2- GENEL BİLGİLER                     | 3     |
| 2.1.Epidemiyoloji                     | 4     |
| 2.2.Yapı ve boyanma özellikleri       | 6     |
| 2.3. Üreme özellikleri ve dirençlilik | 11    |
| 2.4. Antijenik özellikleri            | 11    |
| 2.5.Patogenez                         | 14    |
| 2.6.Klinik belirtiler                 | 15    |
| 2.7.Tanı                              | 17    |
| 2.8.Tedavi, Kontrol ve Korunma        | 19    |
| 3- MATERYAL VE METOD                  | 21    |
| 4- BULGULAR                           | 23    |
| 5- TARTIŞMA VE SONUÇ                  | 28    |
| 6- KAYNAKLAR                          | 34    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

### sayfa

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1: Rotavirusa ait elektron mikroskopik fotoğraf.....                                            | 6  |
| Şekil-2: Rotavirus dış kapsidinin şematik görünümü.....                                               | 7  |
| Şekil-3: Rotavirus kapsidindeki kapsomerlerin şematik görünümü ve elektron mikroskopik fotoğrafı..... | 7  |
| -                                                                                                     |    |
| Şekil-4: Rotavirüslerde genlerin kodladığı önemli kapsid proteinleri .....                            | 8  |
| Şekil-5: Rotavirus enteritlerinde patogenezi.....                                                     | 15 |



## TABLolarIN LİSTESİ

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo-1:Çeşitli ölkelerde yapılan rotavirus insidans çalışmaları                                | 4  |
| Tablo-2: Ölkemizde yapılan rotavirus insidans araştırmaları                                     | 5  |
| Tablo-3: Rotaviruslarda Genom Segmentleri ve İlgili Viral Proteinlerin Fonksiyonlarının Tablosu | 10 |
| Tablo-4: Rotavirus antijen guruplarının konakçılara göre sıralaması                             | 12 |
| Tablo-5 :Grup A rotaviruslarda serotipler                                                       | 13 |
| Tablo-6: Rotavirus infeksiyonlarının yaş guruplarına göre dağılımı                              | 23 |
| Tablo-7: Rotavirus olgularının cinsiyete göre dağılımı                                          | 23 |
| Tablo-8: Rotavirus infeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımı                                   | 24 |
| Tablo-9: Rotavirus infeksiyonlarının aylara göre dağılımı                                       | 24 |
| Tablo-10:İshal olgularında hastaneye baş vuruş şikayetleri                                      | 25 |
| Tablo-11:Rotavirus pozitif olgularda gaita özellikleri                                          | 25 |
| Tablo-12: Kan glukoz seviyelerinin rotavirus pozifliğine göre dağılımı                          | 25 |
| Tablo-13: İshalli çocukların ve kontrol grubu çocukların kan glukoz seviyeleri                  | 26 |
| Tablo-14: İshalli çocukların gaita PH değerleri                                                 | 26 |
| Tablo-15:Kontrol grubu çocukların gaita PH değerleri                                            | 27 |

## TEŞEKKÜR

Anabilim dalımızdaki çalışmalarında bilgi, görüş ve tenkitleri ile her zaman bana yol gösteren anabilim dalı başkanımız sayın Doç.Dr. İclal BALCI'ya, yetişmemde büyük katkılarıyla ve tez hazırlamamda her türlü yardımı esirgemeyen tez yöneticim sayın Yrd.Doç.Dr. Tekin KARSLIGİL'e ve çalışmalarında beni hiç yalnız bırakmayan sayın Ömer AKDOĞAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İbrahim Halil KILIÇ



## BÖLÜM I

### Giriş ve Amaç

Gastroenterit tüm dünyada çocuklar arasında en sık görülen hastalıklardan biridir. Bakteri, virüs ve parazit gibi birçok etken, ishale neden olmaktadır. Gastroenteritler, çocukların hastaneye yatırılmasındaki önemli nedenlerden biridir (1). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, beş yaş ve altındaki çocuklardaki ölüm nedenleri arasında çeşitli etkenlerle oluşan gastroenteritler önemli bir yer tutar ve bunların yaklaşık %20'sinde etken rotavirüs'tür (1).

Rotavirüs gastroenteritleri, bebeklerde ve küçük çocuklarda önemli bir sorundur. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde büyük bir hastalık yükü getirmekte ve çocukluk çağının en önemli viral hastalıklarından kabul edilmektedir (2). Dünyanın geri kalmış yörelerinde yaşayan 5 yaşın altındaki çocuklar arasında, her yıl, rotavirüslere bağlı yaklaşık 500 milyon ile 1 milyar ishal vakası görüldüğü ve ishale yakalananların 5 milyonunun öldüğü tahmin edilmektedir (3). Ölümler, ateş, su kaybı ve elektrolit dengesizliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise salgınlara yol açmakta, yoksulluk durumu ve ekonomik kalkınmayla ilişkili olarak yılda 800 000'den fazla çocuğun ölümüne yol açmaktadır (4,5). Gelişmiş ülkelerde salgınlar görülmekle birlikte ölümler seyrekler. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, yılda yaklaşık 110 000 çocuğun rotavirüs nedeniyle hastaneye yattığını göstermektedir (6). Yurt dışındaki çeşitli kaynaklar, Rotavirüs etkenli gastroenterit insidansının % 19-48 arasında olduğunu göstermekte ve bu infeksiyonların daha çok kış aylarında görüldüğü rapor edilmektedir (2,3,4,5,7,8,9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise rotavirusların neden olduğu ishallerin %20-33 arasında bir sıklığa sahip olduğu bildirilmektedir (10,11,12,13).

Asemptomatik rotavirüs gastroenteritleri tüm virüs infeksiyonlarının % 50'sini oluşturmaktadır (4). Bu nedenle özellikle nozokomiyal infeksiyonları oluşturması açısından epidemiyolojik önemi vardır (14). Rotavirus'a bağlı gastroenteritlerde, kusma ishal ve su kaybı ortaya çıkmaktadır. Virus, ince bağırsak epitel hücrelerinde çoğalmakta ve burada yaptığı hasar nedeniyle laktoz intoleransı gelişebilmektedir (15;16,17,18,19,20). Normalde incebağırsak epitel hücrelerinde sentezlenen laktaz

enzimi, bakteriyel ve viral etyolojili gastroenteritler sonucu engellenebilmektedir (21 ). Böylece, daha çok sütte bulunan laktozun büyük bir kısmı sindirilememektedir (22). Özellikle anne sütüyle beslenen bebeklerde laktoz emiliminin bozulması sonucu çeşitli belirtiler ortaya çıkmaktadır ( 21,22).

Rotavirüse bağlı gastroenteritlerin toplum sağlığı açısından bu kadar önemli olması nedeniyle aşı geliştirilme çabaları sürmektedir. Yapılan çalışmalarda bu aşının, kışın ishal olgularını %23 oranında azaltabileceği ve buna bağlı hastane yatışlarını düşürerek hem maliyet hem de toplum sağlığı açısından önemli bir katkı sağlayacağı belirtilmektedir (6).

-Tüm ishal olgularının yaklaşık 1/3'ünü oluşturması nedeniyle gastroenterit vakalarında bakteri ve parazitlerin yanında rotavirüslerin de etken olarak aranması gerekli görünmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, bölgemizdeki rotavirüs nedenli gastroenteritlerin yaygınlığı, gaitada rotavirüs antijeni tarayan testlerle araştırılmış ve rotavirus etkenli ishallerde laktoz intoleransının sıklığı saptanmaya çalışıldı.

## GENEL BİLGİLER

Reovirus adı (Respiratory enteric orphan virus) genellikle hastalık oluşturmaksızın solunum yolunu ve sindirim kanalını enfekte eden bir grup RNA virüsüne verilmiştir. Reoviruslar başlangıçta echovirus grubunun bir üyesi olarak kabul edilmiş, fakat daha büyük oluşları ve oluşturdıkları karakteristik sitoplazmik inklüzyon cisimciklerindeki farklılıklar nedeniyle echovirus genus'undan ayrılmıştır (3). Spesifik viral antijene sahip bu inklüzyonlar akridin oranj ile boyandığında tek sarmallı RNA gibi kırmızıya değil de hücre DNA'sı gibi yeşil sarıya boyanır. Bu gözlem reovirus RNA'sının çift sarmallı olduğunu gösterir. 150'nin üzerinde olan bu virüsler vertabralı, vertabrasız hayvanlarda ve bitkilerde yaygın şekilde bulunmaktadır (8). Bu virüslerin hepsi de segmente ve çift sarmallı RNA genomuna sahiptir (3,8). Morfolojileri birbirine benzemekte fakat yapı, antijenisite, stabilite ve tercih ettikleri konaklar arasında farklar bulunmaktadır (8). Reoviridae familyası içerisinde 9 genus vardır. Bunlardan dördü insan hastalıkları ile ilişkilidir (3,8,14). Bunlar :

### 1- Orthoreovirus'lar :

Sferik şekilde, 60-80 nm çapında ikosahedral simetride, çift iplikcikli ve 10 segmentli RNA genomuna sahip virüsler olup, reovirusların genel özelliklerini gösterirler (3,8,14). Dünyanın her tarafında, insan, maymun, fare, ve memeli hayvanların pek çoğundan izole edilen viruslardır. Neden oldukları insan hastalıkları hakkında kesin bir bilgi olmamakla beraber ishallerde ve hafif solunum yolu hastalıklarında izole edilmiştir.

### 2- Orbivirus'lar :

Bu genusda yer alan virüsler 65-80 nm çapında ve 32 kapsomere sahip olup ikosahedral simetridir (3). Viral genetik materyal çift sarmallı ve 10 segmentli RNA'dır (3). Mavi dil ve Afrika at hastalığına neden olurlar (3).

### 3-Coltivirus'lar :

80 nm çapında çift sarmallı RNA genomuna sahiptirler. RNA 12 segmentlidir. 2 tabakalı kapsidleri bulunur. Reovirüslerin genel özelliklerini gösterirler. Kolorado kene humması'nın etkenidirler (3).

#### 4-Rotavirus'lar :

İlk kez 1943 yılında Hodes ve Light, bebekler arasında meydana gelen bir ishal salgını bildirmişler ve bakteriyel etkenlerle olmayan ishallerde gaita numunelerini süzgeçlerden süzmek suretiyle bu süzüntülerin sığırlarda da ishale sebep olduğunu bulmuşlar (8). Fakat bu virüs mevcut hücre sistemlerinde uzun süre üretilmemiş ve meydana çıkarılamamıştır (4). 1973 yılında duodenum biyopsilerinde elektron mikroskobu ile virüs partikülleri tespit edilmiş, tekerleğe benzediği için Rotavirus adı verilmiş ve özellikleri dolayısıyla Reoviridae familyasına dahil edilmiştir (4).

Reoviridae familyası içinde bulunan rotaviruslar infantil gastroenteritin başlıca sebebidir (4). Bakterilerle oluşmayan akut gastrointestinal enfeksiyonlar, küçük çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırayı almaktadır (4). İshalle seyreden hastalıklar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (24). Gelişmiş ülkelerde bebek ve küçük çocuklardaki gastroenterit etkenleri araştırıldığında rotavirusların ilk sırayı aldığı görülmektedir (14). Yapılan çeşitli araştırmalarda ABD, Japonya, Fransa, İtalya gibi gelişmiş ülkelerde insidansın %13.5-40 arasında olduğu, Pakistan, Mısır gibi gelişmekte olan ülkelerde %30-33, Orta ve Güney Afrika gibi bölgelerde ise % 23-27 arasında bulunduğu görülmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1 : Çeşitli ülkelerde yapılan Rotavirus insidans çalışmaları.**

| Ülke                        | Yılı      | İnsidans % | Araştırmacı      | Kaynaklar |
|-----------------------------|-----------|------------|------------------|-----------|
| Fransa                      | 1984      | 36         | Champsaur H ark  | 11        |
| Amerika Birleşik Devletleri | 1982      | 23         | Truant AL.ark    | 11        |
| "                           | 1983      | 34.5       | Brande CD.ark    | 11        |
| "                           | 1987      | 41         | Bagai R.ark      | 11        |
| "                           | 1993-1995 | 13.5       | Umesh D.ark      | 25        |
| Finlandiya                  | 1989      | 66         | Isolauri E..ark  | 11        |
| Yeni Gine                   | 1983      | 68         | Albert MJ.ark    | 11        |
| Japonya                     | 1989      | 20         | Echeverria P.ark | 26        |
| Brezilya                    | 1983      | 41.8       | Corio JRR.ark    | 11        |
| Kosta-Rika                  | 1985      | 1.4        | Simhon A.ark     | 11        |
| Barbados                    | 1988      | 11         | John MA.ark      | 11        |
| Arjantin                    | -         | 20         | Gomez J.ark      | 29        |

|              |      |       |                  |    |
|--------------|------|-------|------------------|----|
| Tayland      | 1989 | 20    | Echeverria P.ark | 11 |
| İrlanda      | 1995 | 36    | Cryan B.ark      | 30 |
| Kore         | 1989 | 47    | Kim KH.ark       | 11 |
| İtalya       | 1999 | 20-40 | Ruggeri FM.ark   | 31 |
| Pakistanda   | 1983 | 30    | Bagai R.ark      | 11 |
| Filipinler   | 1997 | 7.8   | Carlos CC.ark    | 27 |
| Mısır        | 1986 | 33    | Shurky S.ark     | 11 |
| Güney Afrika | 1986 | 23.1  | Steele AD.ark    | 11 |
| Yunanistan   | 1996 | 19    | Kattamis C.ark   | 28 |
| Orta Afrika  | 1986 | 27.7  | Georges MC.ark   | 11 |

Türkiye’de yapılan çalışmalarda insidansın % 10.5-33.3 arasında olduğu belirtilmektedir (Tablo 2).

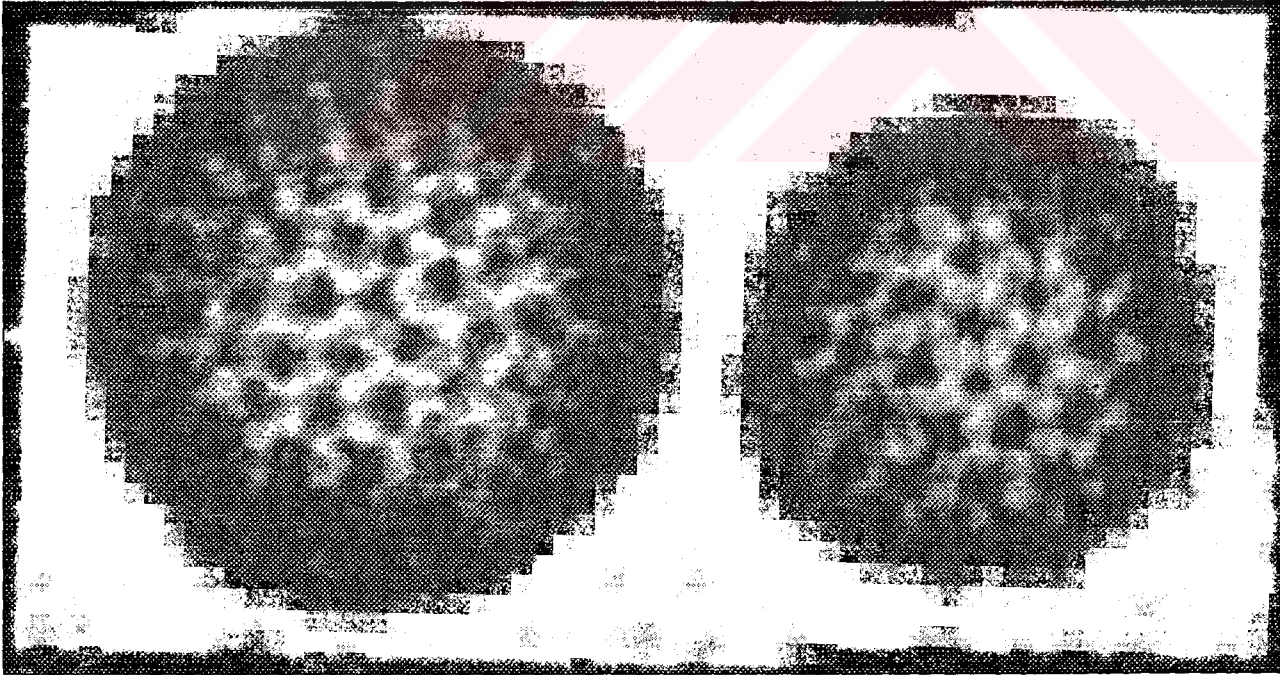
**Tablo 2 : Ülkemizde yapılan Rotavirus insidans araştırmaları.**

| Rotavirus araştırılan bölge | Yılı | İnsidans %           | Araştırmacı       | Kaynaklar |
|-----------------------------|------|----------------------|-------------------|-----------|
| İstanbul                    | 1997 | 29.2                 | Beycan İ.         | 32        |
| İstanbul                    | 1997 | 33.3                 | Taşer B.ark       | 23        |
| Ankara                      | 1989 | 20.1                 | Başustaoğlu A.ark | 12        |
| Ankara                      | 1994 | Kış 15.7<br>Yaz 12.5 | Özen Y.ark        | 33        |
| Ankara                      | 1998 | 22                   | Oskavi H.ark      | 34        |
| Adana                       | 1996 | 25.6                 | Yaman A.ark       | 13        |
| Elazığ                      | 1996 | 30                   | Aşçı Z.ark        | 10        |
| İzmir                       | 1993 | 17.5                 | Coşkun Ş.ark      | 36        |
| İzmir                       | 1994 | 23                   | Hilmioğlu S.ark   | 11        |
| Eskişehir                   | 1997 | 10.5                 | Doğan N.ark       | 35        |

Rotavirüs salgınları daha çok kış aylarında saptanmaktadır (2,10,13 ). Sıcak iklimli yerlerde kış döneminde hastaneye yatan çocukların yarısını rotavirus infeksiyonu oluşturmaktadır (4). Bununla beraber tropikal iklimli yerlerde infeksiyon yıl boyunca sürmektedir (4). Virusün bulaşması fekal-oral yolla olmaktadır (4). Rotavirus kaynaklı gastroenteritlerin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (14).

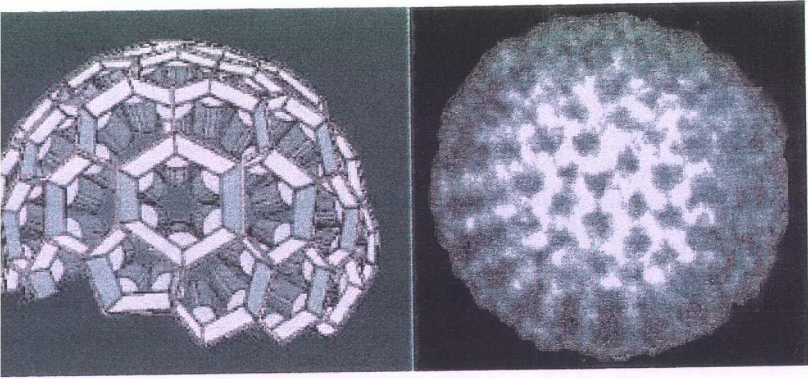
### **Virüsün özellikleri**

Rotaviruslar ortalama 70 nm çapında, nispeten büyük enterik viruslardır (3). Elektron mikroskopunda tekerlek şeklinde görünüşleriyle ayırt edilirler. Virion dış kapsid, iç kapsid ve core olmak üzere üç katmandan ibarettir (Şekil 1). Dış kapsid her kapsidin kapsomerlerinde olduğu gibi virion'un üzerine yerleşmiştir ( Şekil- 2, 3). Dış kapsid 2 proteinden ibarettir. Bunlar Viral Protein-4 (VP4) ve VP7 antijenleridir (24). Deneysel ya da doğal infektivite sonucunda bu antijenlere karşı nötralizan antikorlar oluşur (24, 37). İç kapsid VP6 tarafından oluşturulmuştur ve kapsomerlerinin özel bir dizilişi vardır (38) (Şekil 3).

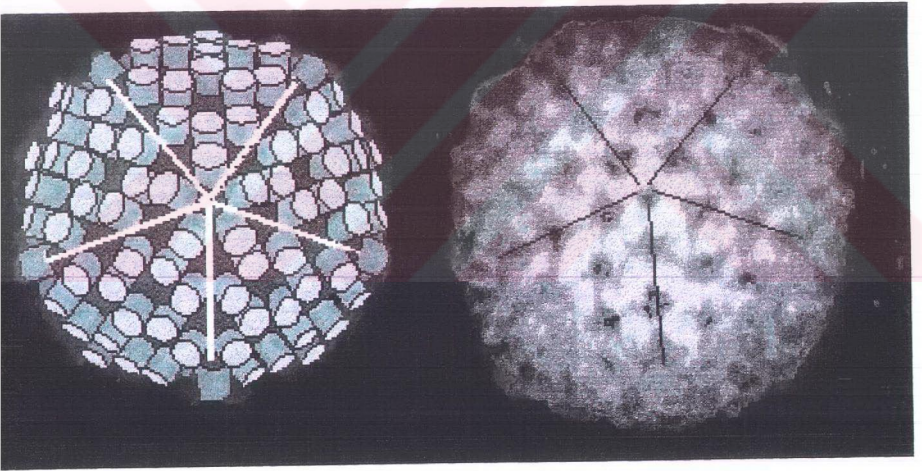


**Şekil-1** : Rotavirusa ait elektron mikroskopik fotoğraf (solda çift kapsid, sağda tek iç kapsid) (38).





**Şekil-2** : Rotavirus dış kapsidinin şematik görünümü (38).



**Şekil 3** : Rotavirus kapsidindeki kapsomerlerin şematik görünümü ve elektron mikroskopik fotoğrafı (38).

Virüs elektron mikroskopunda negatif boyama ile üç değişik formda görülür.

a)-Tamamlanmış düzgün form: Bunlar düzgün bir dış tabakaya sahiptir ve ikosahedral simetridedir (8).

b)-Tamamlanmamış kaba form: Bunlar daha küçüktür ve dış kenarında dış gibi çıkıntılar vardır. Bu görüntüsü ile virüs tekerleğe benzetilmektedir (8).

c)- Boyanın nüfuz ettiği partiküller: Sferik viruslerin çoğunda olduğu gibi bir kısım virusa boya nüfuz eder ve bunlar boş olarak görülür. Boyanın penetrasyonu sonucu rotavirüslerde bir iç membran ortaya çıkar (8). Bu membran ve içerideki öz kısmı trypsin/versen karışımı ile muamele edilirse bunlar partikülden ekstrakte edilebilir. Böylece core'un ikozasahedral yapıda olduğu görülmektedir (8).

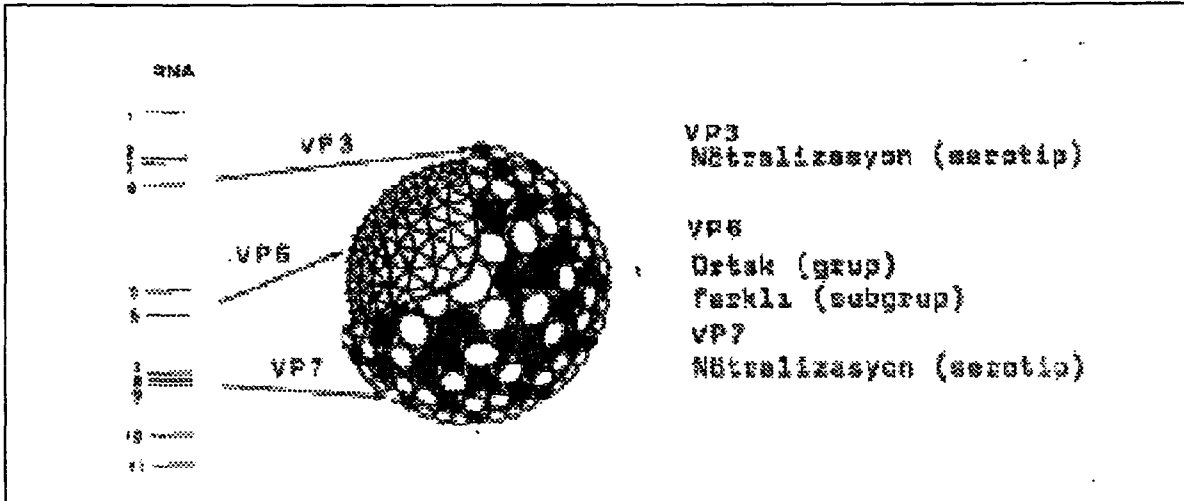
Virusun üç sferik şekline ilave olarak tübüler formları da bulunmaktadır. Bunların çapları da kaba partiküllerin çapları kadardır. Tübüler formların RNA'ya sahip olup olmadıkları bilinmemektedir. Ayrıca düzgün dış tabakaya da sahip değildir.

Tamamlanmış form dar kenarlı kısa parmaklı tekerleğe benzer. Bu sebeple virusa Latince rota (tekerlek) kelimesinden esinlenerek rotavirus adı verilmiştir.

Yüzeyinde halka şeklinde yapılar görülebilir. Bir tek virus partikülünde görülen bu yapılar nadiren dört veya beşi geçebilir. Bunlar yüzey ağının parçasını oluştururlar.

Tamamlanmış partiküllerin 68-70 nm, kaba partiküllerin 50-60 nm. ve core kalınlığı 1-2 nm. kadardır. Virüsün üç sferik formunun selsiyum klorür'deki ( $\text{CsCl}_2$ ) yüzme dansiteleri değişiktir. Kaba partiküllerin yüzme dansitesi 1.38 g/ml., tamamlanmış partiküllerin 1.36 g/ml., boş olanlarındaki ise 1.29-1.30 g/ml.'dir (8).

Rotavirus genomları 11 farklı segmente bölünmüş olan çift sarmallı zarfsız RNA viruslarıdır. Viral genomun segmentli olması bu viruslara genetik olarak farklılık sağlar. Bu virüsler genom ile ilişkili RNA polimeraz enzimi taşırlar. Rotavirüs proteinleri genomda bulunan 11 segmentli RNA'dan sentezlenir. Her RNA segmenti en az bir protein kodlar (14,37,39).



Şekil 4 : Rotavirüslerde genlerin kodladığı önemli kapsid proteinleri (14).



Bir no'lu genom segmenti, VP1'i sentezler. VP1 core'da yer alan bir proteindir. Virionda bulunan VP2 RNA'ya bağılı bir protein olarak bilinir. Core'da yer alır ve 2 nolu segment tarafından kodlanır. VP3 proteini 3 nolu segmentten kodlanır, core yapıda yer almaktadır. Genom segment 4, VP4'ü sentezleyerek parçalanır ve VP5 ile VP8'i oluşturur. VP5 ve VP8 dış kapsidde yer alarak hemaglütinin ve nötralizasyon antijenlerini oluşturur (14). VP6 iç kapsid de yer alan hidrofobik alt grup antijenidir. Kapsid proteinlerinin %51'i VP6'dan oluşmuştur. VP7, dış kapsidde bulunur ve total kapsid proteinlerinin %30'unu oluşturur. 9 nolu segmentten kodlanan yapısal bir proteindir. İnsanlardan izole edilen rotavirüs'lerin VP7 antijenine göre en az 9 farklı tipinin var olduğu belirtilmektedir (3,8). VP7, dış kapsidin glikozillenmiş en büyük proteindir ve rotavirüs'lerin hücreye tutunmasını sağlayan protein olduğu bildirilmektedir (14). Rotavirus'un genom segmentlerinden 5, 7, 8, 10 ve 11, yapısal olmayan proteinleri kodlarlar. Bu proteinlerin özellikleri tam olarak anlaşılmamakla birlikte bazılarının RNA replikasyonu ve viral morfogenezinde rol oynadıkları hakkında bilgiler verilmektedir (3,14,39).

Doğal rotavirüs enfeksiyonları ve deneysel rotavirüs enfeksiyonlarda VP4 ve VP7 antijenlere karşı, virusun in-vitro infektivitesini önleyen antikorlar oluşturulmaktadır. Aynı zamanda oluşan bu antikorlar rotavirus serotiplerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (3,39).

Temel antijenik özelliği veren ortak grup antijenleri, genomda bulunan VP1, VP2, VP3 ve VP6 olarak belirtilmektedir. Bu dört protein viral genomun % 80'ini, tüm virus'un ise %50'sini oluşturmaktadır.

Rotavirüs enfeksiyonları esnasında altı tane yapısal olmayan proteinin üretildiği de belirtilmektedir. Bunlar Non-structural (NS) proteinler olup NS53, NS34, NS35, NS28, NS26 ve NS12 olarak adlandırılmaktadır (3,14,40,41).

**Tablo-3:** Rotavirüslerde genom segmentleri ile ilgili viral proteinler ve fonksiyonları :

| GENOM     | PROTEİN | FONKSİYON                                                                                                                                |
|-----------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Segment1  | VP1     | Core, iç yapıda yer alır.                                                                                                                |
| Segment2  | VP2     | Core'un esas yapısını oluşturur RNA'nın bağlanmasında rol oynar.                                                                         |
| Segment3  | VP3     | Core, iç yapıda yer alır.                                                                                                                |
| Segment4  | VP4     | Dış kapsid, viral hemaglutinin, VP5 ve VP8 subünitelerinden tripsin ile ayrılır. Konak hücreye girişte önem taşır, virulansta önemlidir. |
| Segment5  | NS 53   | Hafif bazik özelliğindeki proteindir.                                                                                                    |
| Segment6  | VP6     | İç kapsidin esas yapısıdır. Virion ağırlığının %50'sini oluşturur.                                                                       |
| Segment7  | NS 34   | Hafif asit özelliğindeki proteindir. RNA'ya bağlanmada rol oynar.                                                                        |
| Segment8  | NS 35   | Esas proteindir. RNA' ya bağlanmada önem taşır.                                                                                          |
| Segment9  | VP7     | Glikoprotein, yüksek mannoz içerikli dış kapsidin major yapı taşı, virus yüzeyinin %90'nını teşkil eder, G serotipi için spesifiktir.    |
| Segment10 | NS 20   | NS 29' dan sonra glikozilasyon ve salınımında rol oynar.                                                                                 |
| Segment11 | NS 26   | Virusun morfogenezinde rol oynayan transmembran glikoproteindir.                                                                         |

### **Viral Replikasyon :**

Rotavirus replikasyonu infekte hücrelerin sitoplazmasında meydana gelir. İn vitro olarak virusun üretilmesinde, virionun proteolitik enzimlerle muamelesi infektiviteyi arttırdığı için önem taşır. Genellikle tripsin ile muamele edilen virion, dış kapsid polipeptidini kaybederek daha infektif bir hale dönüşür. Rotavirusların replikasyonu maymun böbreğinden orjin almış devamlı hücre kültürlerinde incelenmiştir. Bu hücrelerde 10-12 saat gibi kısa bir sürede replike olmaktadır. Virusun hücreye tutunması dış kapsid proteini olan VP4 ve VP7 aracılığıyla olur. Hücre içine endositoz ile girdikten sonra virusun dış kapsidi soyulur. Bunun için endozom içinde asidifikasyon önemlidir. Bunu takiben iç kapsid de soyularak viral biyosentez başlar. Negatif (-) iplikçik kalıp olarak kullanılarak pozitif (+) m RNA'lar sentez edilir. Önce VP1, 2, 3, 4, 6, 9 ve yapısal olmayan NS53, NS35 ve NS34 proteinler, daha sonra VP7 ve NS28 sentez edilir. Negatif (-) iplikçikten sentez edilen (+) iplikçik RNA, aynı zamanda progeni RNA görevini görür. Kendisine karşı (-) bir iplikçik sentez ederek çift iplikli fragmanları oluşturur. Genomik RNA sentezlendikten sonra, önce iç kapsid, daha sonra da dış kapsid oluşturularak genom bunların içerisine paketlenir. Elektron mikroskopik çalışmalar enfeksiyon sonucunda oluşan viruslerin hücre erimesi ile salındığını göstermektedir (14).

### **Dirençlilik :**

Rotaviruslar, 50-55C<sup>0</sup> ısıya nispeten duyarlıdır. pH 3-10 arası stabildirler (14). pH 2-2, 5 arası gibi normal sınırlardaki mide asiditesi, pepsinden bağımsız olarak bu virusları inaktive edebilmektedir (10). Ether, fluorocarbon ve chloroform gibi lipid eriticilerine genellikle dirençlidir. Normal fizyolojik şartlarda değişik proteazlara da dayanıklıdır (8). Rotavirusların su sisteminde standart klorlama işlemiyle canlı kaldığı gösterilmiştir (36).

### **Antijenik Özellikler :**

Rotaviruslar antijenik özelliklerine göre serolojik olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre Rotavirus A, B, C, D, E, F ve G şeklinde 7 grupta toplanır. Gurup A, B ve C Rotavirus'ları hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık oluşturmaktadır. Buna karşın D, E, F ve G gurupları sadece hayvanlarda hastalık oluşturmaktadır (14.39) (Tablo 4).

**Tablo –4 : Rotavirus antijen gruplarının konakçılara göre sıralaması (13)**

|   | Grup | Konakçı ve rezervuarlar                                                |
|---|------|------------------------------------------------------------------------|
| 1 | A    | <i>İnsan, primat, at, domuz, köpek, kedi, tavşan, sıçan, inek, kuş</i> |
| 2 | B    | <i>İnsan, domuz, inek, koyun, fare</i>                                 |
| 3 | C    | <i>İnsan, domuz, dağ gelinciği</i>                                     |
| 4 | D    | <i>Tavuk</i>                                                           |
| 5 | E    | <i>Domuz</i>                                                           |
| 6 | F    | <i>Tavuk</i>                                                           |
| 7 | G    | <i>Tavuk</i>                                                           |

Bütün Rotavirus'larda gurubu belirleyen antijenik determinatlar mevcuttur. Ayrıca iç kapsid proteini olan VP6, ELISA yöntemi ile çapraz reaksiyon veren bir epitoptur. Her grup içinde rotaviruslar serotiplere ayrılmıştır (3.8.14.39). Grup A rotaviruslar 9 serotip olarak birbirinden ayrılır. Bunlardan serotip 1, 2, 3, 4, 8, ve 9 insanlarda , serotip 3, 4, 5, 6 ve 7 hayvanlarda infeksiyon oluşturur. Grup A rotavirusların 3 ve 4 serotipleri hem insanlarda hem de hayvanlarda infeksiyon oluşturmaktadır. Bu serotipler nötralizasyon tetleriyle birbirlerinden ayrılırlar. Tipe özgüllüğü, dış kapsidde bulunan VP4 ve VP7 polipeptidlerinde bulunan epitoplara tayin eder. VP7'nin farklı antijenik tipleri G tipi olarak adlandırılır. Buna göre insan ve hayvanlarda grup A rotavirusların 14 G tipi tanımlanmıştır. Yine VP4 antijenik tipleri gen sekanslarına bağlı olarak ve P tipi adı verilen 20 farklı antijenik yapıya sahiptir (Tablo 5). Bu tiplerin bazıları insanlarda hastalık oluşturmaktadır.

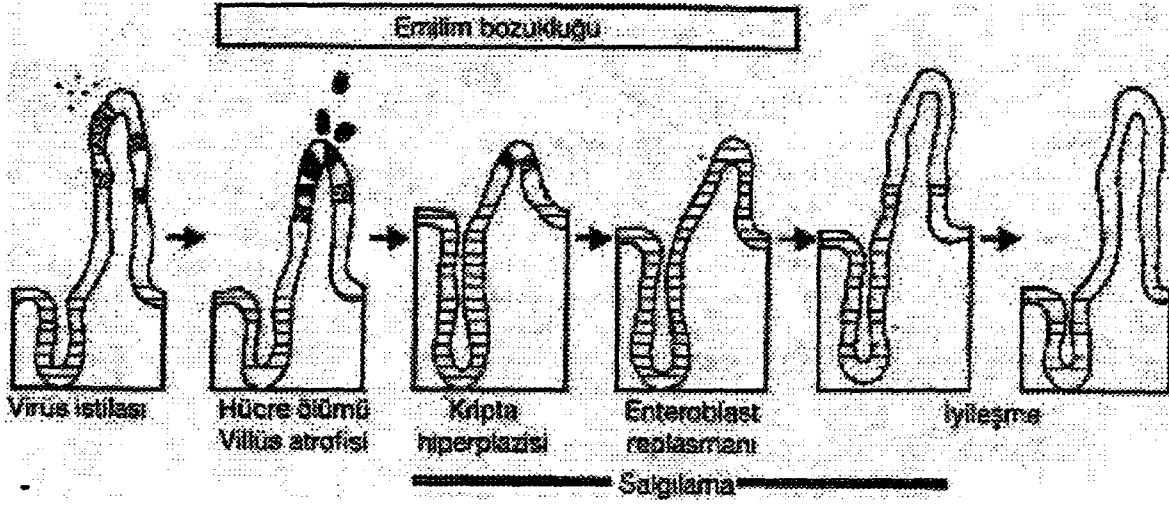
**Tablo 5: Grup A rotavirüslerde serotipler**

| Grup A rotavirus G tipleri |                  |                                               | Grup A rotavirus P tipleri |           |                  |                                 |
|----------------------------|------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-----------|------------------|---------------------------------|
| G tip                      | İnsanda hastalık | Hastalık yaptığı hayvan türleri               | P genotip                  | P serotip | İnsanda hastalık | Hastalık yaptığı hayvan türleri |
| Subtip 1                   | Evet             | İnek                                          | 1                          | 6         |                  | İnek, Maymun                    |
| Subtip 2                   | Evet             |                                               | 2                          |           |                  | Maymun                          |
| Subtip 3                   | Evet             | Maymun, Kedi<br>Köpek, Tavşan,<br>Fare, Domuz | 3                          | 5         | Evet             | Maymun, Kedi,<br>Köpek          |
| Subtip 4                   | Evet             | Domuz                                         | 4                          | 1B        | Evet             |                                 |
| Subtip 5                   | Evet             | Domuz, At                                     | 5                          | 7         |                  | İnek                            |
| Subtip 6                   | Evet             | At                                            | 6                          | 2A<br>2B  | Evet             | Domuz                           |
| Subtip 7                   |                  | Tavuk, Hindi,<br>İnek, Güvercin               | 7                          | 9         |                  | Domuz                           |
| Subtip 8                   | Evet             | İnek                                          | 8                          | 1A        | Evet             |                                 |
| Subtip 9                   | Evet             |                                               | 9                          | 3         | Evet             | Kedi                            |
| Subtip 10                  | Evet             | İnek, Koyun                                   | 10                         | 4         | Evet             |                                 |
| Subtip 11                  |                  | Domuz                                         | 11                         | 8         | Evet             | İnek , At                       |
| Subtip 12                  | Evet             |                                               | 12                         |           |                  | At                              |
| Subtip 13                  |                  | At                                            | 13                         | 3B        | Evet             |                                 |
| Subtip 14                  |                  | At                                            | 14                         |           | Evet             | Domuz                           |
|                            |                  |                                               | 15                         |           |                  | Koyun                           |
|                            |                  |                                               | 16                         | 10        |                  | Fare                            |
|                            |                  |                                               | 17                         |           |                  | İnek,                           |
|                            |                  |                                               | 18                         |           |                  | At                              |
|                            |                  |                                               | 19                         |           |                  | Domuz                           |
|                            |                  |                                               | 20                         |           |                  | Fare                            |

## Patogenezi :

Doğadaki rotavirus enfeksiyonları genellikle yeni doğmuş bebeklerde ve hayvan yavrularında görülmektedir. Enfeksiyonların çoğu anneden geçen antikorlarla subklinik seyretmektedir. Rotavirüslerin patojenitesini belirleyen viral faktörler, çeşitli hayvan modellerinde (Domuz yavrusu, fareler ve tavşanlarda) araştırılmıştır (2). Etken, oral yolla alındıktan sonra ince bağırsağa geçer ve villüslerin uç kısmında bulunan olgun epitel hücrelerine girerek çoğalır (3). Çift kabuklu virüs partikülleri, konak hücresine dış kapsid proteini VP4 aracılığıyla tutunur. Dördüncü RNA segmentinin ürünü olan VP4 proteini, çeşitli sistemlerde başlıca patojenisite belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bağırsak hücre reseptörünün özellikleri tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak sialik asit bileşenine sahip olduğu ve bu maddenin rotavirüsler için reseptör görevi yaptığı belirtilmektedir (42). Villuslardaki epitel hücrelerinin stoplazmalarında virus antijenleri tespit edilmiş, lamina propria veya kripta hücrelerinde bu antijenlere rastlanmamıştır. Virus partiküllerinin villuslarda yerleşmiş olan olgun enterositlere affinitesi vardır. Replikasyon tümüyle enterositlerin sitoplazmasında, endoplazmik retikulumlarının sisternaları içinde gerçekleşir. Elektron mikroskobu (EM) ile ince bağırsak epitel hücrelerinde (enterosit endoplazmik retikulumunun sisternal uçlarında) virus partikülleri görüntülenmiştir. Çift kabuklu enfeksiyöz virionlar, hücre erimesinden sonra serbest hale geçer ve diğer bir enterositi infekte eder. Böylece o bölgedeki enterositler harap olur (2, 3, 4, 8). Villus uçlarının nekrozu, villöz atrofiye ve transport mekanizmalarını bozarak emilim bozukluğuna yol açar. Bunu, reaktif kripta hücresi hiperplazisi izlemektedir (Şekil 5). Bu durum, sekresyon artışına neden olarak ishalin şiddeti üzerine etkili olur.

Olgun enterositlerin harabiyeti bir veya daha fazla sayıda mukoza disakkaridinde azalmaya sebep olur. Morfolojik olarak akut hastalıkla birlikte duodenum villusları kısalarak küntleşir. Yok olan enfekte hücrelerin yerini yeni (olgun olmayan) hücreler alır. Bunun sonucunda sodyum transportunu kolaylaştıran glikoz miktarında azalma meydana gelmekte ve olgunlaşmamış hücrelerde absorpsiyon düşmesi ile ishal artmaktadır. Bununla beraber başta laktoz olmak üzere makromoleküllere olan barsak geçirgenliğinin bozulması klinik durumu daha da ağırlaştırır (3). Olgunlaşmamış hücrelerde emilimin azalması ikincil olarak iyon transportunun bozulmasına yol açar ve ishal oluşur.



**Şekil-5 :** Rotavirus enteritlerinde patogenez (2).

Laktoz intoleransı, süt şekeri olan laktozu parçalamak için gereken laktaz enziminin yetersizliği sonucu meydana gelir ve genel bir problem oluşturmamakla birlikte çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Normalde laktaz enzimi, ince bağırsak hücreleri tarafından sentezlenir ve laktoz'u galaktoz ve glukozu parçalar. Böylece bu şekerler ince bağırsaklardan adsorbe edilebilir. Sindirilmeyen laktoz, incebağırsakta ve kolonlarda bakteriler tarafından parçalanarak gaz ve asit meydana gelir. Sonuç olarak bağırsakta gaz ve sıvı birikir. Bu durum çeşitli semptomlara neden olur. Bu semptomlar laktoz içeren gıdalar içildikten ya da yenildikten sonraki 2.5 saat içinde tipik olarak başlar. Semptomun şiddeti kişiye ve laktoz tüketimine bağlı olarak değişir. Daha büyük eksiklik daha fazla semptom oluşturur. Genel olarak, kramp, şişkinlik, gaz, ishal ve zaman zaman kusma gibi semptomlar ortaya çıkar. 2 yaş ve daha büyük çocuklarda semptom görülmeyebilir. Laktoz intolerantlı kişiler, süt, süt ürünleri ve süt içeren diğer gıdaların tüketiminden kaçınmak zorunda oldukları hakkında bilgilendirilmelidirler. Bebekler için laktoz içermeyen özel mamalar vardır. Laktoz intolerantlı bazı insanlar laktoz içeren besinleri sindirebilmek için sıvı ya da tablet şeklinde laktaz almaya ihtiyaç duyarlar. Özellikle çocuklar, normal olarak ihtiyaç duydukları kalsiyumu, süt ve süt içeren gıdaların dışında laktoz içermeyen, yeşil sebzeler, balık ve diğer kalsiyum bakımından zengin gıdalardan temin edebilirler.



Laktoz intoleransı, birçok hastalıktan sonra meydana gelebilir. Örneğin incebağırsaktaki yaralar ve incebağırsak yüzeyi hastalıkları laktaz üretimini azaltabilir. Nadiren bazı çocuklar laktaz üretme yeteneği olmaksızın doğarlar. Laktoz intoleransı nadir görülen bir durum olmayıp çok yaygındır. 30-50 milyon Amerikalı laktoz intoleranslı olarak değerlendirilmiştir (21). Belli etnik ve ırksal populasyonlar diğerlerinden daha fazla etkilenmektedir. Örneğin Asya kökenli Amerikalıların % 90 kadarı, Afrika kökenli Amerikalıların ve Amerika kökenlilerin % 75 kadarı laktoz intoleranslıdır (21). Rotavirüslerce oluşturulan laktaz yetmezliği genellikle 10-14 gün sürmektedir (3).

### **Klinik Bulgular :**

Rotavirus'a bağlı ishaller, daha çok değişken iklimlerde serin aylarda ortaya çıkar. Tropikal iklimlerde bütün yıl boyunca görülür. İnsandan insana geçişi fekal-oral yol ile olur. İnkübasyonu 2-5 gün arasındadır. Yetişkinler sık sık semptomatik çocuklarla temas halindedirler. Bunlarda asemptomatik infeksiyonlar oluşabilir. Asemptomatik infeksiyonlar yeni doğanlarda da tarif edilmiştir.

Rotavirusün sebep olduğu akut infeksiyon, karakteristik olarak kansız, müküssüz ve ani başlayan çok sulu ishal (3-5 gün) ile karakteristiktir. Gaita ile bol virus atılımı olur. Feces'in her gramında  $10^{11}$  virus partikülü atılır. Feces'le virus atılımı hastalığın başlangıcından yaklaşık 8 gün sonra başlar (3). Toksine bağlı ishallerin aksine, bağırsak salgılarında bir artış yoktur. Hastalığın başlangıcında ateş kusma ve üst solunum yolu semptomları sık görülmektedir. Bu hastalıktan dolayı hastanede yatan çocuklarda su kaybı ve metabolik asidoz ortaya çıkabilir. En çok etkilenen çocuklar 6-24 aylık çocuklardır. Ölüm genellikle gelişmekte olan ülkelerdeki malnutrisyonlu çocuklarda dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, havale geçirme veya kusmaya bağlı aspirasyon sonucu olur. Bu infeksiyonun seyrinde Reye sendromu atopik menenjit, febril konvülzyon, pnömoni, ani ölüm (SIDS), ekzantema subitum, kawasaki hastalığı, hemolitik üremik sendrom, chron hastalığı, gastrointestinal koma ve intusepsiyon görülebilmektedir. Rotavirus, asemptomatik yenidoğanların yanısıra nekrotizan enterokoliti olan yenidoğanların gaitasında da saptanmıştır. İmmun yetmezliği çocuklarda karaciğer ve böbrekte rotavirus infeksiyonuna rastlanmıştır. Bu virus immün yetmezliği olan kişilerde tekrarlayan ishaller, villöz atrofi ve monosakkarid intoleransına hatta fatal infeksiyonlara yol açabilmektedir (48).

İshalde tam iyileşmenin 4 hafta gibi kısa bir sürede meydana geldiği bildirilmektedir (5). Rotavirus infeksiyonlarında oluşan serum antikorları 6-24 ay devam eder (4).

## **TANI**

Klinik bulgulara bakılarak rotavirus infeksiyonlarını tanımlamak zordur (14). Ancak küçük bir çocukta, özellikle kışın, kusma ve sulu ishal varsa rotavirus infeksiyonu akla gelmelidir. Rotavirusların tespiti için bir çok yöntem geliştirilmiştir. Bunların bir kısmı direkt rotavirüsü saptamaya, bir kısmı da gaitada veya serumda rotavirüse ait antijen yâda antikorları saptamaya yönelik testlerdir.

### **Hücre Kültürü yöntemi :**

Rota viruslerin in vitro üretilmeleri oldukça zor olmakla beraber mümkündür. Klinik örnekten hücre kültürlerine inoküle edilerek üretilbilirler Rotavirüslerin klinik materyallerden izolasyonu için Afrika yeşil primat MK yada cynomolgous hücreleri kullanılmaktadır. Bu hücreler MAIO<sub>4</sub> hücrelerinden daha etkili bulunmuştur. Fakat insan zincirlerinin izolasyon metotlarının yetersizliğinden dolayı, zaman kaybına neden olduğu belirtilmektedir (4). Bu amaç için tipe özgül hücrelerin elde bulunması gereklidir. Materyal ekilmeden önce proteolitik enzimlerle muamele edilmeli ve inkübasyonda döner tüp yöntemi kullanılmalıdır. Ayrıca besiyerinde düşük titrede tripsinin bulunması da virusun dış ve daha sonra iç kapsidinden soyularak daha kolay üremesini sağlamaktadır. Hücre kültüründeki enfekte hücrelerde viral antijenler intrasitoplazmik olarak 4-8 saat içinde görülmeye başlar .

### **Hayvan Deneyleri :**

Rotaviruslerin geniş bir konak spektrumu bulunmaktadır. Deneysel infeksiyonlarda yeni doğmuş ve kolostrum'u (ağız) almamış buzağı ve domuz yavruları gibi hayvanlar kullanılmaktadır. Bu deneylerde değişik türlerden izole edilen rotaviruslerin çapraz enfeksiyonlara neden oldukları yani başka hayvan türlerinde de hastalık oluşturabildikleri görülmektedir. Çapraz enfeksiyonların nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir (3).

### **PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) Yöntemi :**

Son yıllarda rotavirusların saptanması ve tiplendirilmesi için bir çok PCR testi tarif edilmiştir. Özellikle A gurubu rotavirusların saptanması için çok duyarlı bir yöntem olarak gösterilmektedir. Bu yöntemde viral RNA feçes örneğinden ekstrakte edilir. Daha sonra reverse transkriptaz yoluyla cDNA haline çevrilir ve amplifiye edilir. PCR tekniği grup-A rotavirusları tiplendirmek için kullanılabilir.

### **ELISA Yöntemi :**

Rotavirüs enfeksiyonun tanısı için geliştirilen testler arasında bulunan enzim linked immun sorbent assay (ELISA), elektron mikroskopun hassaslığına yakın duyarlılığa sahiptir. ELISA yöntemi, izolasyon prosedürleri daha hızlı ve daha ucuz olduğu için tercih edilmektedir (4).

Daha önce poliklonal serumlar kullanılarak üretilen birinci kuşak testler özellikle yeni doğmuş bebeklerde yanlış pozitif sonuçlar vermiştir (4). Rotavirüs grup antijenlerine karşı kullanılan monoklonal antikorlar sayesinde daha hassas sonuçlar almak mümkündür (4). Hem poliklonal hem de monoklonal antikorlar içeren ELISA kitleri ticari olarak bulunmaktadır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalar için bu testler gerekli olmaktadır (4).

### **Viral Nükleik asit Analiz Yöntemi :**

Dışkı içindeki rotavirüslerin saptanmasında viral nükleik asit analizi kullanılabilir. Bu amaçla nükleik asit problemleri bulunmaktadır. Bu metodun ELISA testleri kadar hassas olmasına rağmen daha kompleks ve daha fazla zaman aldığı bildirilmektedir (4).

### **Poliakrilamid jel elektroforezi :**

Gaitada antijen arama yöntemlerindendir. En az ELISA kadar duyarlıdır ve ilerisi için ümit veren bir yöntemdir.

### **Elektron Mikroskopi Yöntemi :**

Antijen arama testlerinde rotavirüs tesbiti için elektron mikroskopi (EM) ana teknik olarak hala kullanılmaktadır (4). Bu yöntemle dışkı örneklerinde insan rotavirüsleri görülerek identifiye edilmektedir. Ancak uygulama zorluğu ve her yerde elektron mikroskopunun bulunmaması yöntemin dezavantajlarıdır.

### **Lateks Aglütinasyon Yöntemi :**

Dışkı içindeki rotavirüs antijenlerinin ortaya çıkarılmasında Lateks aglütinasyon testi diğer testlerden daha fazla rağbet görmektedir. Bu test ELISA testinden daha ucuz olması, birkaç dakika içinde yanıt vermesi ve özel cihazlara gereksinim duymaması nedeniyle çok kullanılmaktadır. Fakat ELISA testlerinden daha az hassastır (3, 22, 29).

Rotavirus infeksiyonlarının tanısında kompleman birleşmesi ve immünfloresan antikor tekniği de kullanılmaktadır (4,14).

### **Tedavi ve Kontrol :**

Tedavide kusma ve ishal ile kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin neden oldukları su kaybı, asidoz, şok 'a karşı uygun bir destek sağaltımı uygulanır. Gelişmekte olan ülkelerde hafif ve orta dereceli dehidratasyonlar ağızdan glikoz-elektrolit solüsyonlarıyla düzeltilebilir. Antibiyotik ve antidiyareik ilaçların tedavide yeri yoktur. İmmün yetmezlikli hastalar, rotavirüs antikorlu içeren anne sütüyle beslenebilirler. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütüne ilaveten rotavirüs antikorları içeren immünglobulinlerle pasif koruma yapılabilir.

Rotavirüslerin bulaşması fekal-oral yolla olmaktadır. Virüs, klora dirençli olup, içme suyu ve yüzme havuzlarında bulunabilmektedir (36). Bu nedenle genel sanitasyon kurallarının eksiksiz uygulanması, ve ellerin yıkanması bu tür enfeksiyonların kontrolünde ilk akla gelen önlemlerdir.

### **Korunma :**

İlk iki ay bebekler, anneden geçen antikorlar sayesinde rotavirüs infeksiyonlarına karşı oldukça dirençlidirler. Daha sonraki aylarda anneden geçen antikorlar azalmasıyla bebek infeksiyonları görülmeye başlar (3). Yeni doğanlarda ve bebeklerde birincil rotavirüs infeksiyonlarının ilk haftası içinde, hastanın duodenal sıvısında ve serumunda özgül IgM oluşmaktadır. İnfeksiyondan 1-4 ay sonra duodenal sıvısında ve serumunda IgG ve IgA antikorları görülmektedir. İnfeksiyondan bir yıl sonra ise serumda sadece IgG saptanmaktadır. Duodenal sıvıda ve dışkıda salgısal IgA antikorlarının saptanması yeni geçirilmiş primer bir rotavirüs infeksiyonu veya reinfeksiyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (3). Rotavirüs infeksiyonu geçiren hastalarda oluşan tipe özgül immün cevabın en az 4 yıl, bazen hayat boyu kalıcı olduğu belirtilmektedir (14). Sero epidemiyolojik çalışmalar

sonucunda 6 yaşındaki çocukların % 60-90'ında en az bir serotipe karşı antikor bulunduğu ancak reinfeksiyonları önleyemedikleri görülmüştür (3). Bununla beraber kandaki antikora rağmen reinfeksiyonların görülmesi, değişik rotavirüs serotiplerine bağlanmaktadır (2, 43).

Gelişmekte olan ülkelerdeki bebekler ve çocuklardaki rotavirüs infeksiyonlarına karşı korunma için rotavirüs aşısına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla çeşitli aşı çalışmaları başlatılmıştır. Son yıllarda önemli yaklaşımlardan biri hayvan rotavirüslerinin (sığır yada maymun kökenli) canlı atenüe aşı olarak kullanılmasıyla bağışıklığının aktive edilmesidir (2, 4). Bu aşılar, ceylanlar ve maymun hücrelerinde hazırlanmıştır. Bu aşı RİT 4237 aşısıyla birlikte 2 ve daha küçük yaştaki çocuklara verilmiş ancak bu aşidan sonra tanımlanabilir serokonversion görülmemiştir. Finlandiya'da yapılan 2 alan çalışmasında bu aşının yüksek oranda koruma sağladığı belirtilmektedir (4). Bunun dışında Amerikan Pediatri Akedemisi tarafından FDA lisanslı bir rotavirüs aşısı geliştirilmiştir. Bir süre uygulanmış ve kısa bir süre sonra FDA, bu aşının etkisiyle ilgili daha fazla bilgi toplanması için uygulamayı durdurmuştur (44, 45). Gilger M.A ve arkadaşları, immun yetmezliği olan çocuklarda rotavirus infeksiyonlarına karşı korunma yollarını araştırmışlardır. Bu çalışmada, immun yetmezliği olan, malnütrisyonlu ve sağlıklı yenidoğan fare'lere rhesus rotavirus zincirleri (MMU 18006) inoküle edilmiştir. İmmun yetmezliği olan grupta ölüm oranını yüksek (%27) olarak bulmuşlardır (46).

## MATERYAL VE METOD

### 1-Çalışma Grubu :

Çalışmada 0-6 yaş çocuklarda viral etkenlerden rotavirus'un ishal nedeni olarak aranması ve bölgemizdeki insidansının belirlenmesi, ayrıca bu infeksiyonun laktoz intoleransı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Tıp Merkezi ve Gaziantep Çocuk Hastanesine Ocak–Ağustos 2000 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvurarak tanı için laboratuara gönderilen 0-6 yaşları arasında 56 kız ve 56 erkek olmak üzere toplam 112 çocuk alındı. Bu çocukların kan ve dışkı örnekleri toplandı. Dışkı örnekleri alınır alınmaz incelendi. Kan örnekleri serumu ayrılarak -20 °C çalışma yapılincaya kadar bekletildi. Bu hastalara kontrol oluşturmak amacıyla aynı hastanelerden 0-6 yaşları arasında bulunan ve ishal şikayeti olmayan 28 çocuk seçilerek kan ve gaita örnekleri alındı.

### 2-Metod :

**A)-Gaitada antijen arama :** Alınan dışkı örnekleri beklenmeden Rotavirus Stat-Pak (Chembio Diagnostic Systems USA) yöntemiyle üreticinin tarifine uyularak çalışıldı. Alınan gaita örneğinden, kitin içindeki örnek tüplerine küçük bir miktar feçes konuldu. Örnek homojen hale gelinceye kadar çalkalanarak karıştırıldı. Büyük partiküllerin dibe çökmesi beklendikten sonra, test stripi sıvıya daldırıldı. Bir dakika beklendikten sonra çıkarılarak 5 dakika sonunda sonuç elde edildi. Rotavirus Stat-Pak test stripleri 2 monoklonal antikor içermektedir. Monoklonal antikordardan birincisi renk verici altın partikülleri ile birleştirilmiştir. İkinci bant ise strip üzerinde immobilize edilmiş monoklonal antikordan oluşmuştur. Eğer dışkı örneklerinde rotavirus antijeni bulunuyor ise bunlar altın partikülleri ile birleşerek antijen-antikor kompleksi oluşturup strip üzerinde pembe /mor renkli bir bant meydana getirmektedir. İkincisi ise yine pembe/mor renk oluşturan kontrol bantıdır. Her iki bandın da renk reaksiyonu oluşturması pozitif olarak kabul edilmektedir.

**B)-Gaita pH tetkiki :** Alınan dışkı örneklerinde pH stripleriyle (Universalindikator pH 0-14, Merck, Germany) renk değişikliğine göre pH ölçümleri yapıldı. Bu amaçla gaita örneklerine pH stripi daldırıldı. Bir dakika içerisinde oluşan renk reaksiyonuna bakılarak skaladan pH tesbit edildi.

**C)-Kan glukoz seviye tespiti :** ishal şikayeti olan ve iki saat öncesinde anne sütüyle beslenmiş 0-6 yaş grubundaki 80 çocuktan ve aynı yaş grubunda, ishal şikayeti olmayan 20 çocuktan kan örnekleri toplandı. İshal şikayeti olan diğer 32 çocuğun kanları, iki saat öncesinde anne sütü ile beslenmemiş olma veya anne ve bebeğin huzursuzluğu nedeniyle alınamadı. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak -20 derecede çalışılincaya kadar saklandı. Enzymatic colorimetric assay (Boehringer Mannheim Sytems, Germany) yöntemiyle hasta ve kontrol grubunun kan glukoz seviyeleri ölçümü yapıldı. Sonuçlar mg/dl cinsinden verildi. 60-110 mg/dl arasındaki değerler normal olarak değerlendirildi.

**-D)-İstatistiksel analiz :** İstatistiksel analiz ; iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi (Student's -t,paired-t ) ile yapılmıştır.





## BULGULAR :

Çalışma gruplarından dışkı ve kan örnekleri alındı. Dışkı örneklerinde stat-pak yöntemi ile yapılan araştırmada 112 ishali vakanın 29'unda (%25.9) rotavirüs antijeninin pozitif olduğu saptandı. Yaş gruplarına göre yapılan incelemede, rotavirus pozitifliğinin en yüksek 0-3 ay yaş grubunda olduğu (%29.4) gözlemlendi (Tablo 6).

**Tablo-6 : Rotavirus infeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı**

| Yaş Grupları | Araştırılan Hasta Sayısı |      |         |      |        |
|--------------|--------------------------|------|---------|------|--------|
|              | Pozitif                  | %    | Negatif | %    | Toplam |
| 0-3 ay       | 5                        | 29,4 | 12      | 70,6 | 17     |
| 4-12 ay      | 16                       | 24,2 | 50      | 75,8 | 66     |
| 13-24 ay     | 4                        | 26,7 | 11      | 73,3 | 15     |
| 25-72 ay     | 4                        | 28,6 | 10      | 71,4 | 14     |
| Toplam       | 29                       | 25,9 | 83      | 74,1 | 112    |

Kız çocuklarında rotavirüs pozitiflik oranı %25.5 (14/56), erkek çocuklarında ise %26.8 olarak bulundu. 12-36 ay yaş grubu erkek çocuklarda, kız çocuklarına oranla daha yüksek pozitiflik saptandı. Kızlarla erkekler arasında rotavirus pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p<0.005$ ) (tablo-7).

**Tablo-7: Rotavirus olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.**

| Yaş grupları | Kız çocukları (n : 56) |      |         |      |      | Erkek çocukları (n : 56) |      |         |      |      |
|--------------|------------------------|------|---------|------|------|--------------------------|------|---------|------|------|
|              | Pozitif                | %    | Negatif | %    | Top. | Pozitif                  | %    | Negatif | %    | Top. |
| 0-12 ay      | 11                     | 25   | 33      | 75   | 44   | 10                       | 25.6 | 29      | 74.4 | 39   |
| 13-36 ay     | 3                      | 27.2 | 8       | 72,8 | 11   | 4                        | 33.3 | 8       | 66.7 | 12   |
| 37-72 ay     | -                      | -    | 1       | 100  | 1    | 1                        | 20   | 4       | 80   | 5    |
| Toplam       | 14                     | 25.5 | 42      | 74.5 | 56   | 15                       | 26.8 | 41      | 73.7 | 56   |

Not : Yüzdeler satır yüzdesidir.

Çalışma Ocak 2000 tarihinde başladığından rotavirüs infeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımında Sonbahar çalışılmadı. Ancak yapılan çalışmada kış aylarında pozitifliğin yüksek olduğu görüldü (Tablo 8).

**Tablo -8: Rotavirus infeksiyonlarının mevsimlere göre dağılımı**

| MEVSİMLER | Hasta Sayısı | Pozitif | %    | Negatif | %    |
|-----------|--------------|---------|------|---------|------|
| KIŞ       | 17           | 6       | 35.3 | 11      | 64.7 |
| İLKBAHAR  | 37           | 8       | 21.6 | 29      | 78.4 |
| YAZ       | 58           | 15      | 25.8 | 43      | 74.2 |
| TOPLAM    | 112          | 29      | 25.9 | 83      | 74.1 |

Not : Yüzdeleer satır yüzdesidir.

İnfeksiyonun aylara göre dağılımı incelendiğinde şubat ayındaki pozitif olgu sayısının diğer aylara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Diğer aylara bakıldığında, nisan ayı, olgu sayısı açısından ikinci sırada saptandı (Tablo–9).

**Tablo – 9: Rotavirus infeksiyonlarının aylara göre dağılımı.**

| AYLAR   | HASTA SAYISI | Pozitif | %    | Negatif | %    |
|---------|--------------|---------|------|---------|------|
| OCAK    | 6            | 0       | 0    | 6       | 100  |
| ŞUBAT   | 11           | 6       | 54.5 | 5       | 45.5 |
| MART    | 20           | 3       | 15   | 17      | 85   |
| NİSAN   | 8            | 3       | 37.5 | 5       | 62.5 |
| MAYIS   | 9            | 2       | 22.2 | 7       | 77.8 |
| HAZİRAN | 8            | 0       | 0    | 8       | 100  |
| TEMMUZ  | 7            | 1       | 14   | 6       | 86   |
| AĞUSTOS | 43           | 14      | 32,5 | 28      | 67.5 |
| TOPLAM  | 112          | 29      | 25.9 | 83      | 74.3 |

Not : Yüzdeleer satır yüzdesidir.

Çalışmada, hastaneye ishal ile başvuran hastalardaki şikayet ve bulgular incelendi. Kliniğe, sadece ateş bulgusu ile başvuran 15 hastadan birinde rotavirus pozitif saptandı (%7). Beş rotavirus pozitif olguda da sadece kusma şikayeti vardı (%31). Pozitif olguların %21'i ateş ve kusma şikayetiyle başvurdu. Ateş kusma ve karın ağrısı ile başvuran iki hastanın ikisinde de rotavirus pozitif olarak bulundu (Tablo-10). İshalli olgularda gaitanın renk, kıvam, partikül ve müküs içeriği incelendiğinde pozitif olguların %25'inde gaitanın sarı ve sulu olduğu, %38'inde ise partiküllü olduğu saptandı. Rotavirus pozitif dokuz örneğin dokuzunda da gaitanın müküslü olduğu görüldü (Tablo-11).

**Tablo 10: İshal olgularında hastaneye başvuru şikayetleri**

| Semptom ve bulgular        | Toplam | Rotavirus Pozitif |      | Rotavirus Negatif |      |
|----------------------------|--------|-------------------|------|-------------------|------|
|                            |        | Sayı              | %    | sayı              | %    |
| Ateş                       | 15     | 1                 | 6.6  | 14                | 93.4 |
| Kusma                      | 17     | 5                 | 31.3 | 12                | 68.7 |
| Karın ağrısı               | 0      | 0                 | 0    | 0                 | 0    |
| Ateş ve kusma              | 58     | 21                | 36.2 | 37                | 63.8 |
| Ateş,kusma ve karın ağrısı | 2      | 2                 | 100  | 0                 | 0    |
| Toplam                     | 112    | 29                | 25.9 | 83                | 74.1 |

**Tablo 11 : Rotavirus pozitif olgularda gaita özellikleri**

|            | toplam | Pozitif |      | Negatif |      |
|------------|--------|---------|------|---------|------|
|            |        | sayı    | %    | sayı    | %    |
| Sarı-sulu  | 77     | 20      | 25.9 | 57      | 74.1 |
| Müküslü    | 9      | 9       | 100  | 0       | 0    |
| Partiküllü | 42     | 16      | 38.1 | 26      | 61.9 |

Hastaneye ishal şikayeti ile başvuran hastalarda mevcut enfeksiyonun barsakta laktoz intoleransı oluşturup oluşturmadığının tesbiti için gaitada asidite araştırıldı. Bu tür enfeksiyonlarda barsak villüslerinde atrofi meydana gelmesi sonucunda enterositlerde laktaz enzimi üretimi azalmakta, laktoz sindirimi olmadığından barsak bakterileri laktozu parçalayarak asiditeyi artırmaktadır. Gaita asiditesinin ölçümü pH stripleriyle yapıldı. Buna göre ishalleri grupta kontrol grubuna göre pH değerleri daha düşük bulundu (Tablo 12).

**Tablo-12 : İshalleri çocukların kontrol grubuna göre gaita pH durumu.**

| pH Değeri | İshalleri Hastalar |      | Kontrol Grubu |      |
|-----------|--------------------|------|---------------|------|
|           | Sayı               | %    | sayı          | %    |
| 4-6       | 50                 | 44.6 | 5             | 17.9 |
| 7 +       | 62                 | 55.4 | 23            | 82.1 |
| Toplam    | 112                | 100  | 28            | 100  |

Rotavirus antijeni tesbit edilen 29 ishalleri hastanın gaita pH degerleri arastirildiginda, bir hastada bazik (pH=10), dördünde nötr (pH=7), 24 tanesinde ise asidik (pH=6 ve daha düşük) pH tesbit edildi. Ishalleri grupta, rotavirus pozitif bulunan olgularin pH degerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Tablo 13).

**Tablo-13 :** Hasta grubunda Rotavirus pozitifliğine göre gaita pH degerleri.

| PH degeri | Rotavirus Pozitif |      | Rotavirus Negatif |      | Toplam hasta |
|-----------|-------------------|------|-------------------|------|--------------|
|           | Sayı              | %    | Sayı              | %    |              |
| 4-6       | 24                | 82.7 | 26                | 27.9 | 50           |
| 7 +       | 5                 | 17.3 | 57                | 72.1 | 62           |
| Toplam    | 29                | 100  | 93                | 100  | 112          |

Laktoz intoleransinin göstergelerinden bir diğeri, kan glikoz seviyelerinde görülen düşmenin saptanmasıdır. Bu nedenle ishalleri ve kontrol grubunda kan glikoz seviyeleri arastirıldı. Ishalleri hastaların (%79) ve kontrol grubundaki çocukların (%86) çoğunda kan glikoz seviyeleri normal sınırlar içinde tesbit edildi. Ishalleri grupta 11 hastada, kontrol grubunda ise bir hastada glikoz seviyesi yüksek bulunurken, kontrol grubunda bir hastada, ishalleri grupta ise 6 hastada kan glikoz seviyesi 60 ve altında saptandı (tablo 14). Kan glikoz seviyeleri düşük bulunan ishalleri vakalardan dördü rotavirüs pozitif, ikisi ise negatif bulundu. Rotavirüs pozitif bulunan ishalleri hastaların %76'sında kan glikoz seviyeleri normal bulundu (Tablo 15).

**Tablo-14 :** Ishalleri çocukların ve kontrol grubu çocukların kan glukoz seviyeleri.

| Kan glukoz seviyeleri (mg/dl) | Ishalleri hasta grubu |      | Kontrol grubu |      |
|-------------------------------|-----------------------|------|---------------|------|
|                               | Sayı                  | %    | sayı          | %    |
| 60 ve altı                    | 6                     | 7.5  | 1             | 4.8  |
| 60-110                        | 63                    | 78.7 | 18            | 85.7 |
| 110 ve üstü                   | 11                    | 13.8 | 1             | 4.8  |
| TOPLAM                        | 80                    | 100  | 20            | 100  |

**Tablo-15:** Kan glukoz seviyelerinin rotavirus pozifliğine göre dağılımı.

| Kan glukoz seviyeleri<br>(mg/dl) | Pozitif |     | Negatif |      |
|----------------------------------|---------|-----|---------|------|
|                                  | sayı    | %   | Sayı    | %    |
| 60 ve altı                       | 4       | 16  | 2       | 3.6  |
| 60-110                           | 19      | 76  | 44      | 80   |
| 110 ve üstü                      | 2       | 8   | 9       | 16.4 |
| - TOPLAM                         | 25      | 100 | 55      | 100  |

Kan glikoz seviyesi düşük olan dört rotavirüs pozitif ishelli çocukta gaita pH değerleri de düşük saptandı.

## TARTIŞMA

Dünyanın bir çok yerinde çocukların hastalığına ve ölümüne yol açan gastroenteritler arasında rotavirusler önemli yer tutmaktadır. Gastroenterit olgularına gelişmekte olan ülkelerde bakterilerin, gelişen ülkelerde ise viral etkenlerin sorumlu oldukları belirtilmektedir. Dünyanın geri kalmış yörelerinde yaşayan 5 yaşın altındaki çocuklar arasında her yıl rotavirusa bağlı olarak yaklaşık beş yüz milyon ile bir milyar ishal görüldüğü ve bunların ortalama beş milyonunun öldüğü tahmin edilmektedir (3). Bununla beraber hastaneye yatan akut gastroenteritlerin yaklaşık %50-60'ından rotavirusların sorumlu olduğu bildirilmektedir (4). Viral gastroenterit etkenleri arasında en sık görülen rotaviruslar, gelişmiş ülkelerde olduğu kadar gelişmekte olan ülkelerde de önemli bir yer tutmaktadır. Yirmiüç ülkede yapılan 34 çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda gastroenterit olgularının %11-71'inde rotavirus'ların sorumlu olduğu belirtilmektedir (10). Dolayısıyla gastroenterit olgularının en az 1/3'ünün rotavirüs kaynaklı olduğu söylenebilir. Ülkemizde saptanan akut gastroenteritler ve komplikasyonları, halen çocukluk dönemi hastalık ve ölümlerinin en sık karşılaşılan nedenlerindendir (10,32).

Çalışmamızda, hızlı tanı yöntemlerinden Stat-pak yöntemiyle gaitada rotavirüs antijeni araştırıldı. İki hastanede ishal şikayetiyle laboratuvara başvuran 0-6 yaş arasındaki 112 çocuk çalışmaya alındı. Vakaların 29'unda (%25) rotavirüs antijeni pozitif bulundu. Bu bulgu ülkemizde yapılan birçok çalışmayla uyumluluk göstermektedir. Örneğin, Hilmioğlu ve arkadaşlarının EIA yöntemiyle 1994 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs insidansı %23 olarak bulunmuştur (5). Yine Oskavi ve arkadaşları, 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada, Latex agglütinasyon yöntemiyle 0-2 yaş çocuklarda insidansın %22 olduğunu bulmuşlardır (29). Yaman ve arkadaşlarının 152 ishallerli çocukta latex agglütinasyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada %25 oranında rotavirüs antijeni pozitif bulunmuştur (7).

Yapılan çalışmaların bir kısmı EIA yöntemiyle gaitada antijen arayan çalışmalardır. Bu çalışmalarda Latex agglütinasyon yöntemleri de kullanılmış ve her iki yöntem birbiriyle karşılaştırılmıştır. EIA ve Latex Agglütinasyon yöntemleriyle yaptıkları araştırmalarda rotavirüs pozitifliğini sırasıyla, Doğan ve ark. %10.5, %8.5, Yaman ve ark. %20.4, %25.6, Aşçı ve ark. %30, %22, olarak saptamışlardır (10, 13, 35). Bu

çalışmalarda her iki yöntemin de birbirine üstünlüğü olmadığı görülmektedir. Yurtdışında yapılan araştırmalarda ise değişik sonuçlarla karşılaşılmaktadır (11, 26, 30). Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde farklı tarihlerde yapılan dört çalışmada pozitiflik oranları %13-41.5 arasında saptanmıştır (11,25). Çalışmamızda birbirine yakın olmakla birlikte en yüksek oranın 0-3 aylık çocuk grubunda olduğu saptandı (%29.4). Bazı yayınlarda 6-24 aylarda rotavirüse bağlı gastroenterit insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (36). Hilmioğlu ve arkadaşları (11) 0-1 yaş grubunda, Aşçı ve arkadaşları (10) ise 0-2 yaş grubunda rotavirusa bağlı ishallerin daha fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Taşer ve arkadaşları 6-36 ay arasındaki yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek oranlar bulmuşlardır (23). Yurt dışında yapılan çalışmalar da farklı değildir. Görüldüğü gibi farklı çalışmalarda farklı sonuçlarla karşılaşmak mümkündür. Ancak genel olarak bakıldığında ilk üç yaşta rotavirüs ishallerinin daha fazla görüldüğü söylenebilir.

Çalışmamızda 56 ishali kız çocuğun 14'ünde (%25.5), 56 ishali erkek çocuğun da 15'inde (%26.8) rotavirus pozitif saptandı. Cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Doğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cinsiyetler arasında bir fark saptamadıklarını belirtmişlerdir (35). Coşkun ve arkadaşları, erkeklerde rotavirus görülme oranının kızlara oranla daha yüksek saptadıklarını belirtmişlerdir (36). Ancak birçok yayında rotavirus infeksiyonlarının cinsiyet ayrımı yapmadığı belirtilmektedir.

Çalışmamızda mevsimlere ve aylara göre rotavirus pozitif olguların dağılımı araştırıldığında kış aylarında yüksek oranlarla karşılaşıldı. Özellikle şubat ayında rotavirüs pozitif ishali olgular %54'e kadar yükseldi. Hilmioğlu ve ark'ları Rotavirus pozitif buldukları 13 olgunun 10'unu (%77) aralık ve ocak aylarında saptamışlardır (11). Yaman ve ark.'larının çalışmasında aralık ayında pozitiflik %57.9 oranında bulunurken temmuz ve ağustos aylarında pozitif olgu saptanamamıştır (13). Çalışmamızda nisan (%37.5) ve ağustos (%32.5) aylarında da pozitifliğin yüksek olduğu görülmektedir. Buna benzer bir çalışma yapan Özen ve ark'ları, kış döneminde %15.7, yaz döneminde %12.5 olarak bulmuşlar ve iki mevsim arasındaki farkın anlamsız olduğunu belirtmişlerdir (33). Taşer ve ark'ları çalışmalarında şubat ayındaki pozitif olgu sayısının diğer aylardan anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmişlerdir (23). Doğan ve ark.'ları pozitif olgulara ocak, şubat, mart, aylarında daha fazla rastlandığını belirtmişlerdir (35). Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda da benzer bulgulara rastlanmıştır.



Görüldüğü gibi rotavirüs infeksiyonları daha çok soğuk aylarda yüksek oranlarda saptanmaktadır (2,4,5,7,9). Ancak yaz aylarında da görülebileceği bilinmelidir. Rotavirüse bağlı akut gastroenterit, özellikle incebarsakları tutan bir infeksiyondur ve ishal ile birlikte kusmaya da yol açabilmektedir. Ateş ve karın ağrısıyla birlikte sarı renkli ve sulu bir ishal görülür. Biz çalışmamızda ishalleri 15 olguda sadece ateş şikayeti olduğunu, 17 olguda ise ishalleri birlikte sadece kusma bulunduğunu saptadık. Ancak olguların çoğu ateş ve kusma şikayeti ile başvurdu. Bunların %36'sında rotavirüs pozitif bulundu. Rotavirüs pozitif bulunan iki vakanın ikisinde de ateş, kusma ve karın ağrısı şikayetleri vardı. Dolayısıyla rotavirus infeksiyonlarında ateş ve kusmanın genellikle bulunduğu söylenebilir. Dışkıında müküs saptanan 9 olgunun dokuzu da rotavirus pozitif hastalardı. Bu nedenle dışkı görünümünün sadece sarı ve sulu olmadığı, mukuslu ve partiküllü de olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Akut gastroenterit olgularında, barsakta oluşan patoloji sonucu enterosit harabiyeti meydana gelmekte, bu da hücrelerden laktaz enziminin salgılanmasını azaltmaktadır (21). Böylece özellikle süt ve süt ürünleriyle alınan laktoz, barsakta glukoz ve galaktoza parçalanamamaktadır (21). Parçalanamayan laktoz, kolon bakterileri tarafından parçalanarak asit meydana gelmekte böylece gaita pH'sı düşmektedir (21). Ayrıca beslenmesi süte dayalı bebeklerde kan şekeri düşmektedir (21). Laktaz defekti oluşan çocuklarda laktoz içeren gıdalar alındıktan sonra karın ağrısı, gaz, ishal ve bazen de kusma gibi semptomlar oluşmaktadır (21). Çalışmamızda özellikle bebeklerde huzursuzluk ve ağlama nöbetleri saptandı. Bu bulguların, laktoz intoleransına bağlı olabileceği gibi ishal nedeniyle oluşan karın ağrısına bağlı olabileceği de düşünüldü. Laktoz intoleransı bakteriyel ve viral birçok etkenle gelişebilmektedir. Laktoz intoleransı yapan bakteriyel etkenler arasında Enteropatojenik E.coli (EPEC), Camphylobacter, Enteroinvaziv E.coli (EIEC) ve Salmonella bulunmakta, viral etkenler arasında rotavirus sayılmaktadır (15, 16). Çalışmamızda laktoz intoleransının tesbiti için gaitada pH değerlerine ve kan şekeri bakıldı. 112 ishalleri hastanın 50'sinde (%44.6) gaita pH'sının düşük olduğu saptandı. Bu bulgu kontrol grubuna oranla anlamlı bulundu. İshalleri olmayan kontrol grubunun %82'sinde gaita pH'sı normal seviyelerde saptandı. Rotavirus pozitif ishal olgularının %82'sinde pH değerlerinin düşük olması anlamlı görüldü. Kan glikoz seviyeleri ölçüldüğünde ishalleri hastaların ve kontrol grubundaki çocukların çoğunun normal sınırlar içinde olduğu saptandı. İshalleri hasta grubunda altı, kontrol grubunda

bir çocuğun glikoz seviyeleri 60 mg/dl'nin altındaydı. Düşük glikoz seviyelerine sahip ishallerli çocukların sadece dördünde rotavirüs pozitifdi. Ölçülen glikoz seviyelerinin çoğu 80-110 mg/dl arasında bulunmaktaydı. Bu çalışmada kan glikoz seviyelerine bakılarak laktoz intoleransının varlığından söz etmek imkansızdır. Ancak gaita pH değerleri, intoleransın varolabileceğini göstermektedir. Araştırmaya alınan olgularda kan glikoz seviyelerinin genellikle normal bulunması, ailelerin çocuklarını besleme alışkanlıklarına da bağlı olabilir. Her ne kadar, ön sorgulamada, aileler çocuklarına süt dışında herhangi bir gıda vermediklerini ifade etmişlerse de, şekerli su, lokum gibi gıdaların verilmiş olması mümkündür. Hastalar, poliklinik hastası olduklarından, iki saat zarfında gözlem altında tutmak mümkün olmamıştır.

Laktoz intoleransının araştırılmasında Hidrojen Nefes Testi'nden de bahsedilmektedir. Bu testde; barsakta parçalanamayan laktozun kolondaki barsak bakterileri tarafından parçalanması sonucunda hidrojen açığa çıkmaktadır. Bunun kolon tarafından absorpsiyon ve kan yoluyla akciğerlere ulaşması sonucu, nefeste hidrojenin saptanması esasına dayalı bir test oluşturulmuştur. Ancak bu testin, bizim şartlarımızda yapılması mümkün olmamıştır.

Çocukluk çağı akut ishalleri bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerle oluşmaktadır. Ülkemizde infeksiyöz ishal etkeni olarak genellikle parazitler etkenler aranmakta, hastane ve laboratuvarlarda bakteriyel ve paraziter etkenler rutin olarak araştırılırken, viral etkenler ve özellikle ilk sıralarda yer alan Rotaviruslar aranmamaktadır. Bunun nedenini, viral tanı metodlarının pahalı ve komplike olması, özel donanımlı laboratuvarlara gereksinim olduğu şeklinde düşünenler vardır. Ancak günümüzde Sağlık Ocağı şartlarında dahi kolayca uygulanabilecek ucuz, duyarlı ve kısa zamanda sonuç veren kitler bulunmaktadır. Özellikle 0-6 yaş çocuklarda meydana gelen gastroenteritlerin büyük bir kısmı viral etkenlerle oluşmaktadır. Bakteriyel etken düşünülerek, endikasyon dışı ampirik antibiyotik kullanılması ülkemizde çok sık rastlanan bir durumdur. İshal olgularında ateşin yükselmesi, hekime bakteriyel etkenin varlığını düşündürmekte ve antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir. Yaygın olarak antibiyotik kullanımı ise hızla artan direnç sorununa ve ülke ekonomisine olumsuz etkiler yapmaktadır. Bu nedenle viral etkeni tanımlayacak hızlı ve güvenilir testlerin kullanımına ihtiyaç vardır. Böylece alınacak önlemlerin tedaviyi yönlendirme ve gereksiz antibiyotik kullanımını önleme açısından önemi büyüktür.

Sonuç olarak, rotavirüs kaynaklı akut gastroenterit olgularının bölgemizdeki oranının diğer bölgelerle uyumlu olduğu saptandı. Bu tür infeksiyonlarda laktoz intoleransının bulunabileceği düşünülerek mevcut patolojiyi artırmamak için laktoz içeren gıdalardan kaçınılması gerekmektedir. Ayrıca çabuk sonuç vermesi, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, pahalı olmaması, kısa sürede sonuç vermesi ve tedaviyi planlamada yol gösterici bir test olması nedeniyle, özellikle sağlık ocağı ve özel polikliniklerde hızlı testlerin kullanılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

## **KAYNAKLAR**

1. ANĞ KÜÇÜKER M., TÜMBAY E., ANĞ Ö., Tıbbi Mikrobiyoloji. 370-371, 1997.
2. DESSELBERGER U. : Viral Gastroenteritis, Current Opinion in infect Dis. 11:565-575, 1999.
3. SERTER D. : Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İzmir. 244-257, 1997.
4. MANDELL GL., DOLIN R., BENNETT JE. : OFFIT PA., CLARK HF. : Rotavirus in <<Principless and Prattice of Infectious Diseases>> 5<sup>th</sup> Ed., 1696-1701, Chapter 139, Churchil Livingstone, USA, 2000.
5. WOLFGONG K., JICKLIK D., HILDA P., AMOS B.: Viruses in Gastrointestinal Tract Infection in Zinser Microbiology., 1033-1039, 1986.
6. MATSON DQ., ESTES MK. : Impact of Rotavirus Infection At a Large Pediatric Hospital. J. Infect Dis, 162:598-604, 1990.
7. SHAOXIONG J., PAUL E., KILGORE MPH., ROBERT CH., CLARKE J., EUGENE JG., ROGER IG. : Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979-1992 yılları arasında ishal nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda eğilimler: Rotavirusle ilişkili morbidite değerlendirilmesi. Çevirisi. Pediatr infect Dis J, 15:397-404, 1996
8. AKAN E. : Genel ve Özel Viroloji , 3. Baskı, 481-488, 1994.
9. COLOMINA J., RAGA J., GIL MT., BUESA J. : Virus specific serum and fecal antibodies response in children with acute rotavirus gastroenteritis. Microbiol Clin, 16:55-60, 1998.

10.AŞÇI Z., SEYREK A., KIZIRGİL A., ÖZEN A., YILMAZ M. : 0-6 Yaş grubu çocuk ishallerinde Rotavirus sıklığının ELİSA ve LATEKS AGLÜTİNASYON yöntemleriyle araştırılması.İnfeksiyon dergisi ,10 :263-265,1996.

11.HİLMİOĞLU S., YÜCE K. : Gastroenteritlerde etken olarak Rotavirus aranması, İnfeksiyon Dergisi, 8 :163-166, 1994.

12.BAŞUSTAOĞLU A., GÜN H., DOĞANAY L. : Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi,19 : 365-369,1989.

13. YAMAN A., ÇETİNER S., ALHAN E., TAŞOVA Y., APAN TZ., AKSUNGUR P., DÜNDAR İH. : İshalli çocuklarda rotavirus prevelansının ELİSA ve LATEKS AGLÜTİNASYON metodu ile araştırılması. İnfeksiyon dergisi, 11 : 279-281, 1996.

14. USTAÇELEBİ Ş. : Temel ve Klinik Mikrobiyolojisi, Rotaviruslar (Bölüm 32), 973-980, 1999.

15. PALMA D., OLIVA CA., TADDEI JA., FAGUNDES NU. : Acute diarrhea stool water loss in hospitalized infants and its correlation with etiologic agents and lactose content in the diet, Arg-Gastroenterol, 34 : 186-195, 1997.

16. SZAJEWSKA H., KANTECKI M., ALBRECHT P., ANTONIEWICZ J J., Carbohydrate intolerance after acute gastroenteritis disappearing problem in polish children. Acta-Paediatr, Apr ; 86 : 347-50, 1997.

17. VINCE JD. : Diarrhoea in children in Papua New Guinea, Med.Journal. 38 : 262-271, 1995.

18. WEESE JS., PARSONS DA., STAEMPFLI HR. : Association of Clostridium difficile with enterocolitis and lactose intolerance in foal. J-Am-Vet-Med-Assoc. 214 : 229-232, 1999.

19. GOLDIN BR. : Health benefits of probiotics. Br-J-Nutr.80 : 203-207, 1998.

20. LOPEZ AU., FRANCO PB. : Dietetic therapy free of lactose in hospitalized children with acute diarrhea. Rev Sanid Milit Mex. 52 : 40-44, 2000.

21. <http://www.digestioninfo.com/lactose.htm> 2000.

22. ANDREW S., RUBY S., MARKUS M., KIRA F., ERNEST S. : Lactose handling by women with lactose malabsorption is improved pregnancy. Clin Invest Med. 19 : 416-426, 1996.

23. TAŞER B., ÖZER S., OLTAN N., BENZONON AN., ÖZGÜNER A. : Flora. 4 : 267-272, 1997.

24. RODRÍGUEZ WJ., KIM HW., ARRABÍO JO. : Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infant and young children. j. Pediatr. 90 : 188-193, 1997.

25. PARASHAR UD., HOLMAN RC., CLARKE MJ., BRESEE JS., GLASS RI. : Hospitalizations Associated with Rotavirus Diarrhea in the United States, 1993 through 1995 : Surveillance Based on the New ICD-9-CM Rotavirus-Specific Diagnostic Code. The Journal of Infectious Diseases. 177 : 13-7, 1998.

26. ECHEVERRÍA P., TAYLOR DN., LEXSOMBOON U., BHAIBULAYA M., BLACKLOW NR., KAZUMICHI T., RICHI S., Case-Control Study of Endemic Diarrheal Disease in Thai Children., The Journal of Infectious Diseases; Vol.159, NO.3, MARCH 1989.

27. [http://rotavirus.com/scientiyc\\_arts/southeast\\_asia/philippines.htm](http://rotavirus.com/scientiyc_arts/southeast_asia/philippines.htm)46.

28. KATTAMÍS C, June 1996. CDC Weekly Report, EuroSurveillance, <http://www.ceses.org/eurosurv>

29.GOMEZ J., BERCOVICH JA. : Estudio prospectivo de 49 families del partido de avellaneda Pcia de Buenos Aires,Archivos Argentinos de Pediatria. 85 : 139-149, 1987.

30. CRYAN B. CDC Weekly Report, EuroSurveillance 1997 ; 2(2), <http://www.b3e.jussieu.fr/ceses/EuroSurv/v2n2/en8-224.html>

31. RUGGERI FM., DECLICH S. : Laboratory of Ultrastructures, Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy., Acta Paediatr Suppl, 88:66-71,1999.

32.BEYCAN İ. : Okul Öncesi Çocuk İshallerinde Rotavirusun yeri .VIII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitapçığı ,S: 806, 1997.

33.ÖZEN Y., MEÇO O. : 0-3 Yaş grubu çocukların ishallerde seyreden hastalıklarında rotavirus insidansı VII.Türk K.Mik. ve infeksiyon Hastalıkları Kongresi.Kongre Kitapçığı,S: 316, 1994.

34. AIJAZ S., GOWDA K., JAGANNATH HV., REDDY RR., MAIYA PP., WARD RL., GREENBERG HB., RAJU M., BABU A., RAO CD. : Epidemiology of symptomatic human rotaviruses in Bangalore and Mysore, India from 1988 to 1994 as determined by electropherotype ,subgroup and serotype analysis. Arc Virol. 141 : 715-726, 1996.

35. DOĞAN N., AKGÜN Y.: 0-6 yaş gastroenterit olgularında rotavirus varlığı.VIII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitapçığı, s : 803, 1997.

36. COŞKUN Ş., ÖNAL O., KESKİN M. : Akut diyare olgularında rotaviruslar. Turkish Journal infect. 7 : 273-275, 1993.

37. MATSON DO., ESTES MK., BURNS JW., GREENBERG HB., TANIGUCHI K., URASAWA S. : Serotype Variation of Human Group A Rotaviruses in Two Regions of the USA. J Infect Dis. 162 : 605-614, 1990.



38. SANDER DM. : The Big Picture Book of Viruses ([http://www.tulane.edu/~dmsander/Big\\_Virology/BVHomePage.html](http://www.tulane.edu/~dmsander/Big_Virology/BVHomePage.html)) 1996.
39. MATSON DO., Virologic properties of rotavirus. ([http://rotavirus.com/docs\\_html/virologic\\_prop\\_of\\_rotavir.html](http://rotavirus.com/docs_html/virologic_prop_of_rotavir.html)) 1999.
40. BROOME RL., RICHARD PV., WARD HF., GREENBERG C., GREENBERG HB. : Murine Rotavirus Genes Encoding Outer Capsid Proteins VP4 and VP7 Are not Major Determinants of Host Range Restriction and Virulence. *Journal of Virology*. 2448-2455, 1993.
41. PENG TIAN, YANFANG HU, WILLIAM P. SCHILLING, LINDSAY DA, EIDEN J, ESTES MK. : The Nonstructural Glycoprotein of Affects Intracellular Calcium Levels., *Journal of Virology*, Jan, p.251-257 1994.
42. CIARLET M., ESTES M.K. : Human and most animal rotavirus strains do not require the presence of sialic acid on the cell surface for efficient infectivity., *Journal of General Virology*, 80, 943-948, 1999.
43. RICHARD L., WARD JOHN D., CLEMENS JD., DOUGLAS R., KNOWITON DR., MALLA R., RAO MR., LOON FP., HUDA N., AHMED F., SCHIFF GM., SACK DA. : .Evidence that protection against Rotavirus Diarrhea after Natural Infection Is Not Dependent on Serotype-Specific Neutralizing Antibody., *The Journal of Infectious Diseases* ,166:1251-7,1992.
44. GLASS RI., KILGORE PE., HOLMAN RC., JIN S., SMITH JC., WOODS, PA., CLARKE MJ., SHANG M., GENTSCH JR. :The Epidemiology of Rotavirus Diarrhea in the United States: Surveillance and Estimates of Disease Burden., *The Journal of Infectious Diseases*; 174(Suppl 1):S5-11.1996.
45. MIGUEL LOR., MATSON DO., ESTES MK., BARTLETT AV., PICKERING LK. : Molecular Epidemiology of Rotavirus in Children Attending Day Care Centers in Houston., *The Journal of Infectious Diseases*; 162 : 810-816 1990.

46. GILGER MA., MATSON DO., CONNER ME., ROSENBLATT HM., FINEGOLD MJ., ESTES MK. : Extraintestinal rotavirus infections in with children immunodeficiency., J.Pediatr ;120 : 912-7 1992.

47. ZARAKOLU P., LEVENT B., GÖZALAN A. : İshalli çocuklarda rota ve adeno virusların araştırılması. Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü Ankara. VIII.Türk K.Mik. ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi., P( 22) : 809 1997.

48.DEMMLER GJ.:Reoviruses. İn:Principles and Practise of Pediatrics.OSKI FA.,MCMILLAN JA.,WARSHAW JB (eds).2<sup>nd</sup> Ed. J.B Lippin cott company; p:1346-1347 1994.



## ÖZGEÇMİŞ

Nizip 1974 doğumluyum. İlk, orta ve Lise eğitimimi Nizip'te tamamladım.Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 29.06.1995 tarihinde bitirdim.Mesudiye Lisesi – Ordu, Hüseyin Yalçın Çapan Lisesi, Yahya Altınbaş Lisesi – Gaziantep olmak üzere 5 yıl Biyoloji Öğretmenliği yaptım. Ağustos 2000'de Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde Araştırma Görevliliğini kazandım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

İ.Halil KILIÇ

