

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İZMİR İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GÜNEY BÖLGESİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. BEHÇET UZ ÇOCUK
HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HASTANEMİZDE AKUT GASTROENTERİT TANISIYLA
YATAN ETİYOLOJİSİNDE ROTAVİRÜS ENFEKSİYONU OLAN
VE OLMAYAN HASTALARIN YATIŞ MALİYETLERİNİN
HESAPLANMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM SÜMER COŞAR

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İLKER DEVRİM

İZMİR
2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. İlker DEVRİM' e; hastanemiz başhekimisi Doç. Dr. Hurşit APA' ya; uzmanlık süresince eğitimimde emeği geçen Doç.Dr. Ünsal YILMAZ'a, Doç. Dr. Ferah GENEL'e, Doç. Dr. Hasan AĞIN'a, Prof. Dr. Özlem BEKEM SOYLU'ya, Doç. Dr. Çiğdem Ömür ECEVİT'e, Prof. Dr. Demet CAN'a, Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR'a, Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na, Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU'na, Prof. Dr. Aycan ÜNALP'e, Doç. Dr. Timur MEŞE'ye, Doç. Dr. Canan VERGİN' e, Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ'e, Doç. Dr.Süleyman Nuri BAYRAM'a, Doç. Dr. İlker GÜNAY'a, Doç. Dr. Murat Muhtar YILMAZER'e, Doç. Dr. Tanju ÇELİK'e, Doç. Dr. Yeşim OYMAK'a, Doç. Dr. Tuba Hilkey KARAPINAR'a, Doç. Dr. Ebru YILMAZ'a, Doç. Dr. Pamir GÜLEZ'e, Uzm. Dr. Özlem BAĞ'a, Uzm. Dr. Erhan ÖZBEK'e, Doç. Dr. Rana İŞGÜDER'e, Uzm. Dr. Cahit Barış ERDUR'a, tez çalışmamda yardımını eksik etmeyen Doç. Dr. Raika DURUSOY ONMUŞ'a , DR. Ceren VARER'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personeline;

Tüm hayatım boyunca fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan ve hep yanımda olan sevgili annem Gülçin SÜMER'e, sevgili babam İsa SÜMER'e, sevgili ablam Ebru GÖKLER'e, sevgili abim Caner SÜMER'e ve sevgili eşim Muhammed Mustafa COŞAR'a

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem SÜMER COŞAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TANIM.....	4
2.2 PATOGENEZ.....	5
2.2.1.Osmotik ishalller.....	5
2.2.2.Sekretuar ishalller.....	6
2.2.3.Mukozal invazyona bağlı ishalller.....	7
2.2.4 Motilite bozukluğuna bağlı ishalller.....	7
2.2.5 Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishalller.....	7
2.2.6. Enfeksiyöz Gastroenteritlerin Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar.....	8
2.3.AKUT GASTROENTERİTLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	9
2.3.1 Virüsler.....	11
2.3.1.1. Rotavirüs.....	11
2.3.1.2. Adenovirüsler.....	31
2.3.1.3. Astrovirüsler.....	32
2.3.1.4. Calicivirüsler.....	33
2.3.2 Bakteriyel gastroenteritler.....	35
2.3.2.1. Shigella Türleri	35
2.3.2.2. Salmonella.....	37
2.3.2.3. Escherichia coli	38
2.3.2.4. Campylobacter Jejuni.....	41

2.3.2.5. Yersinia enterocolitica.....	42
2.3.2.6. Vibrio Cholerae.....	42
2.3.2.7. Diğer Vibrio Türleri.....	43
2.3.2.8. Clostridium difficile.....	44
2.3.2.9. Clostridium Perfringens.....	45
2.3.2.10. Bacillus cereus	45
2.3.3. Paraziter Gastroenteritler	46
2.3.3.1. Giardia İntestinalis.....	46
2.3.3.2. Entamoeba Histolytica.....	47
2.3.3.3 Cryptosporidium.....	48
2.4. AKUT GASTROENTERİTLERDE TEDAVİ.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	67
Araştırmanın kısıtlılığı.....	75
6. SONUÇLAR.....	76
ÖZET.....	81
ABSTRACT.....	83
KAYNAKLAR.....	85

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.İshallerin Patojenik Mekanizmaları

Tablo 2.2. İshale neden olan enfeksiyöz etkenler.

Tablo 2.3. Gelişmekte olan ve endüstrileşmiş ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıklar

Tablo 2.4. Rotavirüs aşıları

Tablo 2.5. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Bağışıklama Çizelgesi (Ulusal Aşı Takvimi) aşıları (0-18 yaş)

Tablo 2.6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi aşılarna ek aşılar(0-18 yaş)

Tablo 2.7. Viral infeksiyonların sebep olduğu diyare

Tablo 2.8 . Dehidratasyonun Dünya Sağlık Örgütüne göre klinik sınıflandırması

Tablo 4.1. Grupların cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 4.2. Grupların yaş ve yatış gün karşılaştırılması.

Tablo 4.3. 5 yaş altı hastaların yaş gruplarına göre RVAGE ve RVOAGE dağılımı

Tablo 4.4. Her iki grubun ateş ve kanlı ishal açısından karşılaştırılması

Tablo 4.5 . Her iki grubun dehidratasyon dereceleri karşılaştırılması

Tablo 4.6. Her iki grupta komplikasyon geçirenlerin karşılaştırması.

Tablo 4.7.Komplikasyon geçiren toplam hastanın iki grup arasındaki karşılaştırılması.

Tablo 4.8. RVAGE ve RVOAGE’li hastalarda antibiyotik kullanımının karşılaştırılması.

Tablo 4.9. Her iki grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.10. Her iki grubun CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11. Direkt tıbbi yatış maliyetlerin her iki gruptaki kişi başı ortalama ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.12. Her iki gruptaki kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyetlerin TL,\$ ve € olarak gösterilmesi.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rotavirüs yapısı.

Şekil 2.2. Rotavirüsün elektron mikroskopik görünümü.

Şekil 2.3. Rotavirüsün genom segmentleri ve segmentlerden kodlanan proteinler.

Şekil 2.4. Rotavirüs enfeksiyonun dünya çapındaki prevalansına ilişkin tahmin.

Şekil 2. 5. 2013 yılında 5 yaş altı rotavirüs çocuk ölümlerinin en fazla olduğu ülkeler (DSÖ).

Şekil 2.6. İnsan Norovirüslerinin elektron mikroskopik görünümü.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGE : Akut gastroenterit

Ca : Kalsiyum

c-AMP: Siklik adenosin monofosfat

c-GMP: Siklik guanosin monofosfat

DNA: Deoksiribo Nükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAEC: Enteroagregatif E.coli

EIA: Enzim immunoassay

EİEC: Enteroinvaziv E.coli

EHEC: Enterohemorajik E.coli

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ETEC: Enterotoksijenik E.coli

EPEC: Enteropatojenik E.coli

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi

HÜS: Hemolitik üremik sendrom

IgA: İmmünglobulin A

Na:Sodyum

NLV: Norwalk benzeri virüs

SLV: Sapporo benzeri virüs

REST: Rotavirus Efficacy and Safety Trial

RNA: Ribo Nükleik asit

RV: Rotavirüs

REVEAL : Rotavirüs Gastroenteritis Epidemiology and Viral Types in Europe

Accounting for Losses in Public Health and Society

RT-PCR: Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

ORS: Oral rehidratasyon sıvısı

STEC: Şiga toksin üreten E.coli

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund

YE: *Yersinia enterocolitica*



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İshal bütün dünyada özellikle de gelişmekte olan ÷lkelerde sık gör÷len hastalıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, dünyada enfeksiyonlara baēlı ölümler arasında ilk üç sırada yer alır. İshale baēlı ölümler dünya çapında yılda iki milyonu geçmektedir. Bu ölümlerin çoēu beş yaş altındaki çocuklarda meydana gelmektedir. Gelişmekte olan ÷lkelerde çocuklarda mortalite ve morbitidenin önemli sebeplerinden biridir (1).

Akut ishal etiyolojisinde enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etkenler rol almaktadır. Akut enfeksiyöz ishallerden ise çeşitli bakteriyel, viral ve paraziter etkenler sorumlu tutulmaktadır. Gastrointestinal enfeksiyonlar hijyen koşullarının ve saēlık sisteminin geri olduēu, alt yapının ve besin sanitasyonunun yetersiz olduēu gelişmekte olan ÷lkelerde yaygın olarak gör÷lmektedir (2). Dünya Saēlık Örgütü (DSÖ) 2008 verilerine göre, ishal 1,25 milyar vaka ile 1-59 ay grubunda en sık gör÷len hastalıktır. Tahmini 8,795 milyon olan 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %68'i enfeksiyon hastalıklarından olmakta, enfeksiyon ölüm nedenleri arasında pnömoni (%18) ve ishal (%15) ilk iki sırayı almaktadır (3).

Akut gastroenterit (AGE) sıklıkla kusma veya ateş ile birlikte dışkı kıvamının yumuşaması (sıvı veya cıvık) ya da dışkı sıklığının artış göstermesi (24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda) olarak tanımlanmaktadır. Kusma veya ateş genelde ishale eşlik etmekle birlikte, etmediēi durumlar da söz konusu olabilmektedir. İshal, tipik olarak 7 günden kısa sürmekte ve 14 günden uzun sürmemektedir. Fakat, hayatın ilk aylarında özellikle dışkılama sayısından çok, dışkı kıvamının daha önceki dışkının kıvamına göre deēiřmesi (cıvık ve sulu), ishalin daha iyi bir göstergesi olarak deēerlendirilmelidir (4).

AGE'nin %70'i vir÷slerden kaynaklanmaktadır. Yaşamın ilk 5 yılında akut ishal nedeni ile takip edilen hastalara bakıldığında; %40'ının rotavir÷sler, %30'unun ise diēer vir÷slerden (nörovir÷s, adenovir÷s) kaynaklandığı

bildirilmiştir. Etkilenen çocukların %20'sinin gaitalarına bakıldığında, bakteriyel kaynaklı enfeksiyon etkenleri (Campylobacter jejuni, Yersinia, Salmonella, Shigella, Patojen E. coli veya Clostridium difficile) tespit edilmiştir. Paraziter kaynaklı ise % 5'ten azdır (Giardia, Cryptosporidia, Entamoeba histolytica ve diğerleri) (5).

Rotavirüs (RV), 5 yaş altı çocuklar ve bebeklerde görülen ishallerin, hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritlerin en başta gelen nedenlerinden biridir. Dünyada rotavirüs enfeksiyonuna bağlı olarak her yıl 111 milyon ishal atağı evde geçirilmekte olduğu, 25 milyon hastanın hastaneye başvurduğu ve 2 milyon hastanın hastaneye yatış gerektirdiği ve 5 yaşından küçük çocuklarda 352.000 - 592.000 (ortalama 440.000) ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Diğer bir bakış açısıyla; 5 yaşına kadar hemen hemen bütün çocukların en az bir kez Rotavirüs akut gastroenterit atağı geçireceği ve bu atağı geçiren 5 çocuktan 1'inin doktora başvuruda bulunacağı, 60 çocuktan 1'inde hastaneye yatış gerekeceği ve 293 çocuktan 1'inin hayatını kaybedeceği öne sürülmüştür. Yoksul olan ülkelerde ise çocuk ölümlerinin %82'si rotavirüs enfeksiyonuna bağlıdır (6).

Avrupa'da 5 yaşın altındaki 23,6 milyon çocuğun 3.6 milyonunun RV enfeksiyonu geçirdiği tahmin edilmektedir. Her yıl 231 ölüm, 87.000 hastaneye yatış ve yaklaşık 700.000 ayakta hasta ziyareti gerçekleşmektedir. Rotavirüs, Avrupa'da büyük bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ishal nedeni ile yatan 5 yaşın altındaki çocukların yatış nedenlerine bakıldığında, neredeyse üçte birinin rotavirüse bağlı ishal kaynaklı yatış olduğu izlenmektedir. Rotavirüse bağlı ishalin direkt tıbbi masraflarının, yıllık 250 milyon dolar ve total maliyetinin ise 1 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (8).

Bu alışma ile rotavirüs pozitif gastroenterit ve rotavirüs negatif gastroenterit geçiren hastaların yatışlarındaki direkt maliyet hesaplanarak değerlendirilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ishali günde üç veya daha fazla sayıda ve normale göre daha yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlamıştır (9).

Yetişkin ve çocuklarda dışkılama sayısının normal olarak günde üç ile haftada üç arasında olduğu değerlendirilirken, süt çocuklarında dışkılama daha sık ve kıvamlı olmaktadır. Bundan ötürü çocuklarda ishal tanımında sayı ve kıvam her zaman doğru bir kriter değildir. Çocuğun normal dışkı özelliğini en iyi bilenler çocuğun ailesi olduğu için, ailelerin verdiği bilgiler ishal tanısı koymakta oldukça yardımcı olmaktadır. Çocuk ve bebeklerde dışkı miktarının >10gr/kg/gün ve adölesanlarda >200 gr /gün olduğunda ishal olarak tanımlanmaktadır. İshal, devam etme süresine göre üç gruba ayrılmaktadır. Akut bir ishal 7-10 gün sürmekteyken, ishalin 14 günden uzun sürmesi persistan veya kronik ishal olarak adlandırılmaktadır (10).

Akut gastroenterit sıklıkla kusma veya ateş ile birlikte dışkı kıvamının yumuşaması (sıvı veya cıvık) veya dışkı sıklığının artış göstermesi (24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda) olarak tanımlanmaktadır. Kusma veya ateş genelde eşlik etmekle birlikte etmediği durumlar da söz konusu olabilmektedir. İshal tipik olarak 7 günden kısa sürmekte ve 14 günden uzun sürmemektedir. Fakat, hayatın ilk aylarında özellikle dışkılama sayısından çok dışkı kıvamının daha önceki dışkının kıvamına göre değişmesi (cıvık ve sulu) ishalin daha iyi bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir (4).

Akut bir şekilde ortaya çıkan ishal atakları gelişmiş ülkelerde genellikle akut enfeksiyöz gastroenteritlere bağlı olarak gelişmektedir. Akut enfeksiyöz gastroenterite; virüsler, bakteriler, parazitler gibi enfeksiyöz etkenler neden olmaktadır. AGE akut bir şekilde gelişen ishal ve kusma ataklarıyla giden

bağırsakların ve midenin enflamasyonu ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (11).

Akut gastroenteritler farklı genişlikteki toplumlarda salgın olarak ortaya çıkabileceği gibi, farklı etkenlerle oluşan sporadik olgular olarak da görülebilmektedir. Etkenin virülansı, hastalığın meydana gelmesinde önemli olduğu gibi, hastanın beslenmesi, bağışıklık sistemi, yaşı gibi hastaya ait olan faktörler de etkilidir (12).

2.2. Patogenez

İshal ile ilişkili sıvı ve elektrolit hareketindeki değişikliklerden sorumlu olabilecek mekanizmalara bakıldığında; artmış lümen ozmolaritesi, sıvı emiliminde azalma, bağırsak salgılanmasında artış, bağırsak motilitesinde değişiklik ve enfeksiyöz etkene spesifik patojenik mekanizmalar olarak değerlendirilmektedir. Akut enfeksiyöz ishal için spesifik patojenik mekanizmalar, doku istilası, enterotoksin üretimi ve enfeksiyöz ajanların epitel hücrelerine yapışmasını içermektedir (13).

İshal, mekanizmasına göre 5 gruba ayrılır:

- 1) Ozmotik ishaller
- 2) Sekretuar ishaller
- 3) Mukozal invazyona bağlı ishaller
- 4) Motilite bozukluğuna bağlı ishaller
- 5) Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller

2.2.1. Osmotik ishaller

Osmotik ishal, besinlerin emilim ve sindiriminin bozulması sonucu ortaya çıkan ve çoğunlukla makroskopik veya mikroskopik hasarla birlikte giden durum

olarak izlenmektedir. İnce bağırsakta besin ve sıvı elektrolit emiliminin bozulması, kolonda ise tam emilememiş besin varlığı veya kolondaki su ve iyon sekresyonunun bozulması nedeniyle oluşur.

Osmotik ishalin tipik örneklerinden biri karbonhidrat malabsorbsiyonudur. Disakkaridaz eksikliği veya transport mekanizması bozukluğu sonucu iyi sindirilmeden kalın barsağa geçen laktozu oradaki bakteriler kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürürler. Kısa zincirli yağ asitlerinin ortaya çıkardığı osmotik etkiyle bağırsaktan su çekerek ishale neden olmaktadır. Villüslerde atrofiye neden olan, besin ve emilim yüzeyi arasından yeterli temas süresini azaltan çölyak hastalığı ve kısa bağırsak sendromu gibi durumlarda emilim bozularak osmotik ishal ortaya çıkabilmektedir.

Pankreas tarafından salgılanan enzimlerin az veya yok olması durumunda; yağ malabsorbsiyonu, safra asit bozuklukları ve steatoreye neden olmaktadır. Bağırsağın inflamasyonu, artmış geçirgenliği ve lenfatik staz sonucu olarak ortaya çıkan protein kaybettiren enteropatide protein kaybı aşırı oluşmaktadır. Bu durumlarda da osmotik mekanizmalarla emilmeyen solütler ishale neden olmaktadır.

2.2.2. Sekretuar ishaller

Sekretuar ishal, bağırsakta endojen maddelerin sıvı ve elektrolit sekresyonunun artırması sonucu oluşmaktadır. İnce ve kalın bağırsakta sekretuar etki klor ve sodyum absorpsiyonunu inhibe etmektedir. Kistik fibrozis de ise transmembran regulatuar aktivasyonu sonucu klor sekresyonu artar ve sekretuar ishal gelişir. Hücre içi siklik adenosin monofosfat (c-AMP), siklik guanozin monofosfat (c-GMP) ve kalsiyum (Ca^{+2}) gibi araçların uyarılması sonucu bu durumlar oluşmaktadır.

Sekretuar ishale neden olan enfektif etkenlere bakıldığında klasik olarak kolera ve Escherichia coli enterotoksinleri ile oluşan ishaller görülmektedir. Ayrıca Shigella, Clostridium difficile gibi mikroorganizmalar sekretuar ishale neden olan diğer etkenlerdir. Serotonin, asetilkolin gibi nörotransmitterler ve gastrin, sekretin, vazoaaktif intestinal peptit gibi hormonlar da sekretuar ishale neden olarak sayılabilmektedir. Sekretuar ishal çok fazla sulu ve yüksek hacimlidir. Açlıkta devam etmekle birlikte yüksek sodyum ve klor içermektedir (10).

2.2.3. Mukozal invazyona bağlı ishaller

Bağırsak duvarının farklı etkenlerle invazyonu sonucunda motilite artışı ve enflamasyon meydana gelmektedir. Dışkı kan içeren bir görünümündedir. Mikroskopik incelemeye bakıldığında lökositler görülmektedir. Bağırsak duvarına invaze olarak ishale neden olan başlıca mikroorganizmalar; Yersinia, Shigella, Campylobacter ve Salmonella gibi bakterilerdir. Parazitlerden ise Entamoeba histolytica gibi amipler bağırsak duvarını invaze etmektedir.

2.2.4. Motilite bozukluğuna bağlı ishaller

Hipomotilite, intestinal mikrofloranın proliferasyonuna yol açabilmektedir. Hipermotilite ise bağırsaktan sıvının geçiş süresini azaltarak emilimin azalmasına yol açabilmektedir. İrritable kolon, dumping sendromu, tirotoksikoz ve enfeksiyonlar motilitenin artışına neden olarak ishal meydana getirebilmektedirler.

2.2.5. Emilim yüzeyinin azalmasına bağlı ishaller

Mukozal bir hastalıkta veya cerrahi bir girişim sonrası bağırsağın emilim yüzeyinin azalmasıyla suyun enterosistemik dönüşümü azalır ve ishal ortaya çıkmaktadır (14)

2.2.6. Enfeksiyöz Gastroenteritlerin Patogenezinde Rol Oynayan Mekanizmalar

Enfeksiyona bağlı ishallerde mikroorganizmaya ve yukarıda bahsedildiği gibi konağa ait birçok faktör vardır. Patojenlere karşı midenin asidik olması konağı birçok mikroorganizmaya karşı korumaktadır. Fakat aklorhidrisi olanlar, mide ameliyatı geçirenler enfeksiyöz ishallerde eğilim yaratmaktadır. *G. lamblia*, *E. histolytica* kistleri ve Rotavirüs mide asidine karşı dayanıklıdırlar. Mikroorganizmaların yüzeylerini safra tuzları bozmaktadır. Ancak Enterobacteriaceae üyeleri safra tuzlarına karşı dayanıklıdırlar. Bağırsağın normal florası diğer potansiyel patojenlerin bağırsağa yerleşimini önlemektedir. Peristaltizmin normal olarak devam etmesi ince bağırsakları temizlemektedir. İmmünglobulin A'nın (IgA) salgılanması ve bağırsağın lenfoid olan dokusu patojenlere karşı konağı korumaktadır. Bu mekanizmaların patojenler tarafından aşılması sonucunda enfeksiyon meydana gelmektedir. Enfeksiyöz gastroenteritlerin patogenezinde rol oynayan mekanizmalar tablo 2.1'de gösterilmiştir (15).

Tablo 2.1. İshallerin patojenik mekanizmaları

Patogenez	Etki Şekli	Klinik	Örnek
Mukozal İnvazyon	Mukozaya penetrasyon ve epitelyum hücrelerinde destrüksiyon	Dizanterik Sendrom	S. dysenteriae serotip 1 S. sonnei S. flexneri EIEC Campylobacter spp. Yersinia spp.
Mukozal Tutunma	Tutunma, kolonizasyon ve intestinal mukoza hasarı	Sekretuar ishal	ETEC EPEC EAEC
Toksin üretim - Sitotoksin	Mukoza hasarı	İnflamatuvar kolit, dizaneri	Campylobacter spp. S. dysenteriae serotip 1 E.coli 0157:H7 C.difficile toksin B Salmonella spp.
- Nörotoksin	Otonom sinir sistemi	Enterik semptomlar	S.aureus B.cereus C.botulinum
- Enterotoksin	Mukozal hasar olmadan sıvı sekresyonu	Sulu ishal	Campylobacter spp. Salmonella spp. C.difficile toksinA V.cholerae ETEC C.perfringens tipA

2.3. Akut gastroenteritlerin sınıflandırılması

Akut ishaller, 6 grupta incelenir.

- 1- Enfeksiyonlar
- 2- Besin zehirlenmeleri
- 3- Sistemik enfeksiyonlar
- 4- Antibiyotiklere bağlı ishaller
- 5- Beslenmeye bağlı ishaller

6- Alerjik hastalıklar ve besin intoleransı

Çocukluk çağındaki akut ishale en fazla enfeksiyonlar neden olmaktadır. Bu yüzden bu çalışmada enfeksiyöz etkenler üzerinde durulacaktır.

Çocukluk döneminde meydana gelen akut gastroenteritlerde etken ve hastalığın şiddeti yaşa, mevsime ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir. (16). Çocuklarda oldukça sık rastlanan bu nedenlerin yanısıra akut ishallerde enfeksiyöz etkenlerin yol açtığı ishaller etiolojide önemli bir yer tutmaktadır. Bu etkenlerin önemli olanları özet olarak aşağıda anlatılmıştır ve tablo 2.2’de topluca gösterilmiştir (17).

Tablo 2.2. İshale neden olan enfeksiyöz etkenler.

Bakteriler	Virüsler	Parazitler
Salmonella	Rotavirüsler	E.histolica
Shigella	Calicivirüs	Giardia intestinalis
E. coli	Adenovirüs(serotip	C.parvum
C. jejuni	40/41)	Microsporida*
Y. enterocolitica	Astrovirüs	İsospora belli*
V. cholerae O1	Cytomegalovirüs*	C.cayetanensis
V. parahemoliticus		B.hominis
Cl. Difficile		D.fragilis
Cl. Perfringens		Helmintler
Cl. Cereus		Strongyloide stercolis
S. aureus		A.costaricensis
Aeromonas türleri		Schistosoma mansoni
Y.pseudotuberculosis		S.japonicum
V.cholerae O139 *		

***Bu etkenler artık hint altkıtasından bildirilmemektedir.**

AGE %70'i virüslerden kaynaklanmaktadır. Yaşamın ilk 5 yılında akut ishal nedeni ile takip edilen hastalara bakıldığında %40'ının Rotavirüsler, %30'unun ise diğer virüslerden (Nörovirüs, Adenovirüs) kaynaklandığı bildirilmiştir. Etkilenen çocukların %20'sinin gaitalarına bakıldığında bakteriyel kaynaklı enfeksiyon etkenleri (Campylobacter jejuni, Yersinia, Salmonella, Shigella, patojen E. coli veya Clostridium difficile) tespit edilmiştir. Paraziter kaynaklı ise % 5'ten azdır (Lambliya, Cryptosporidia, Entamoeba histolytica ve diğerleri) (5).

2.3.1. Virüsler

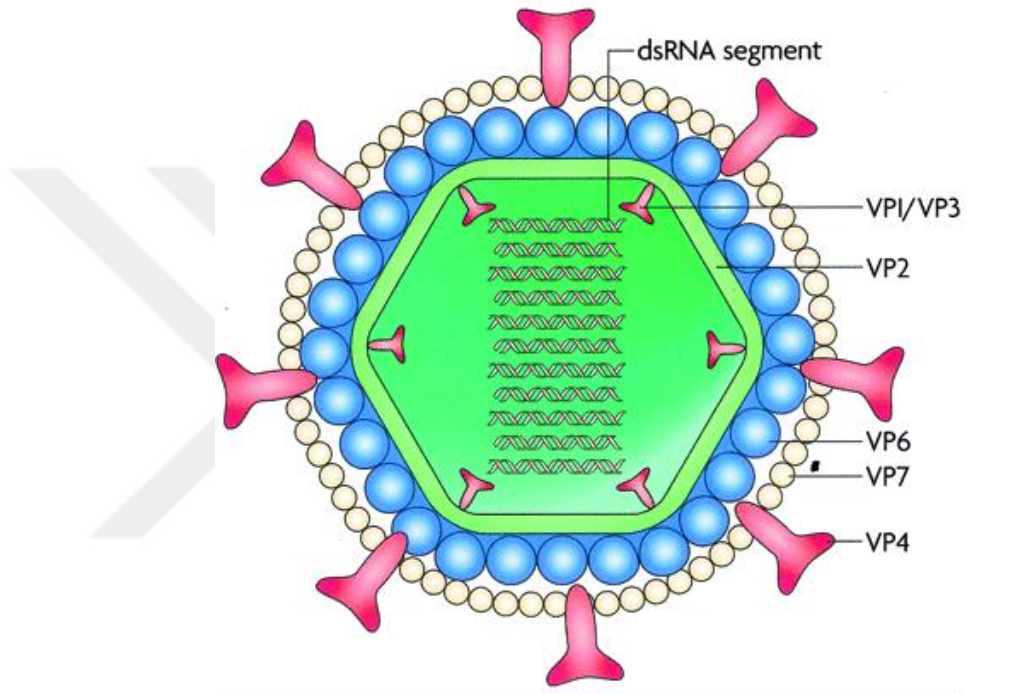
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerinin büyük bir çoğunluğundan virüsler sorumludur. Az gelişmiş ülkelerde ise çevre şartlarının bozukluğu ile beraber hijyen şartlarına dikkat edilmemesi, gıdalar ve içme suyu yoluyla bulaşmanın daha kolay olması nedeniyle bakteriler sorumludur. Teknolojinin son yıllarda gelişmesi sayesinde daha fazla viral etkenler saptanabilmektedir (18).

Etiyolojik ajanlar göz önüne alındığında viral patojenlerin %30-40'lara varan oranlarla ilk sırayı aldıkları bilinmektedir (19). Burada tezin konusu olan rotavirüs akut gastroenteritlerinden geniş bir şekilde, diğer viral AGE etkenlerinden ise daha kısaca bahsedilecektir.

2.3.1.1. Rotavirüs

Rotavirüsün insanlarda patojen olduğu, ilk kez 1973 yılında, Avustralya'da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog tarafından bakteri dışı ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında gösterilmiştir (20). Tekerleğe benzeyen yapısından dolayı 'Rotavirüs' (Latince rota: tekerlek) olarak adlandırılmıştır (21).

Rotavirus, Reoviridae ailesine ait, yaklaşık 70 nm boyutunda, zarfsız, çift sarmallı bir RNA virüsüdür. Dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek olmak üzere 3 bölümden oluşur (22). Rotavirüsün yapısı şekil 2.1’de gösterilmiştir (22).



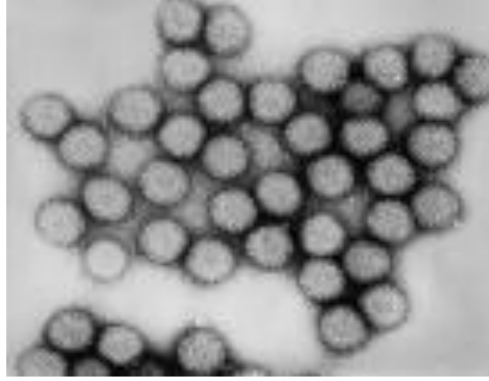
Şekil 2.1. Rotavirüs yapısı.

Rotavirüs çekirdeğinde bulunan 11 segmentli RNA genomu, 6 yapısal protein (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) ve 6 yapısal olmayan proteini (Non-strüktürel proteinler; NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6) kodlamaktadır (23). Yapısal olmayan bir protein olan NSP4’ün bir enterotoksin olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir (24).

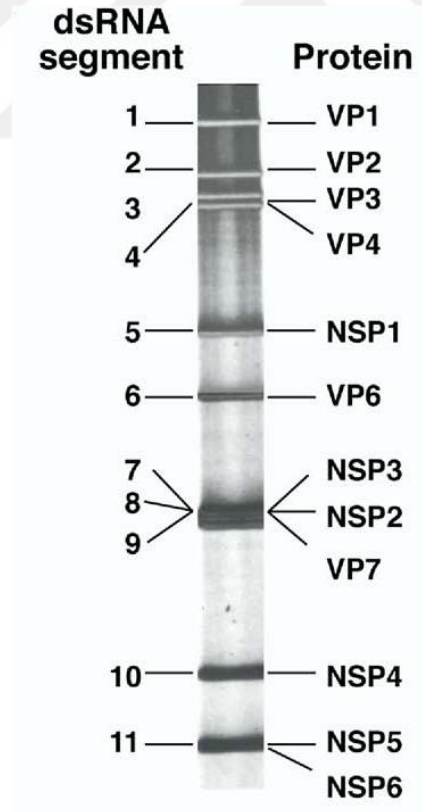
RV’ün çekirdeğinde viral genom VP1, VP3 proteinleri bulunur. VP2 proteini ise bunları çevreler. Virüs gruplaması VP6 proteinine göre yapılmakla birlikte, VP6 iç kapsidin yapısını da oluşturmaktadır. Dış kapsidin yapısını VP7

ve VP4 oluşturmaktadır. VP4; nötralizasyon, hemaglutinasyon, penetrasyon ve hücreye bağlanma gibi önemli görevleri yürütmektedir. Virüsün hücreye girme ve bağlanmasını VP7 modüle etmektedir. Virüs hücreye VP4 ile bağlanmasından sonra VP7 hücrenin yüzey molekülleri ile etkileşime girer. Bu proteinler rotavirüs serotipini belirler ve nötralizan antikolar açısından hedef olduklarından dolayı aşı çalışmalarında çok önemlidirler (23). Rotavirüsler serogrup (A, B, C, D, E, F ve G) ve subgrup (I veya II) olmak üzere sınıflandırılmaktadır (25). İnsanlarda yalnız Grup A, B ve C enfeksiyona neden olmaktadır.

Grup A rotaviruslar, infant ve küçük çocukların ağır gastroenteritlerinin en önemli nedenlerinden biridir. Grup A rotaviruslar VP7 (G tip) ve VP4 (P tip) proteinlerine göre serotiplere ayrılır. VP7 (G tip) spesifik monoklonal antikoların kullanıldığı reverz transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PCR) ve Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gibi moleküler yöntemlerle saptanabilir. Rotavirusun reassortman özelliğinden dolayı teorik olarak 110'dan fazla farklı G ve P kombinasyonu olabilmesine rağmen klinik olarak yaygın görülen sadece birkaç PG serotipi mevcuttur. Tüm dünyadaki RV ishallerinin %90'dan fazlasından P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 ve P[8]G9 serotipleri sorumlu tutulmaktadır (23). Türkiye'de yapılan bir çalışmada G1P [8] (%76) en sık görülen tür olarak saptanmış, G2, G4 ve G9 türlerinin bunu izlediği görülmüştür (26). Rotavirüsün elektron mikroskopik görüntüsü şekil 2.2'de gösterilmiştir. Rotavirüsün genom segmentleri ve segmentlerden kodlanan proteinler şekil 2.3'de gösterilmiştir (29).



Şekil 2.2. Rotavirüsün elektron mikroskopik görünümü.



Şekil 2.3. Rotavirüsün genom segmentleri ve segmentlerden kodlanan proteinler

Rotavirüs patogenezi ve bağıışıklığı; rotavirüs mideye oral yol ile ulaştıktan sonra mide asidi tarafından nötralize edilememektedir. Mide tarafından nötralize edilemeyen rotavirüs ince bağırsağı ulaştıktan sonra yaklaşık 18- 36 saatlik kuluçka döneminden sonra epitelyum hücrelerine girer. Rotavirüs birden fazla mekanizma ile ishal meydana getirebilmektedir. Viral enterotoksin olan NSP4'ün salgılanması, enterosit yıkımı sonucu oluşan malabsorpsiyon, bağırsak sinir sisteminin uyarılması ve villus iskemisi olası mekanizmalardır (27).

Rotavirüs ince barsağı villuslarının enterositlerini enfekte etmesi sonucunda, partikülleri hücre sitoplazmasında replike olur ve kansız noninflamatuvar bir ishal meydana gelir (28). İnce bağırsakta üst villus enterositlerinin birçok görevi vardır. Bunlar; glukoz ve aminoasit ko-transportu, disakkaridlerin hidrolizi gibi sindirim işlevleri ve su elektrolitin taşınması için emilim işlemleridir. Fırçamsı kenarda kript enterositleri, hidrolitik enzimleri olmayan, sıvı ve elektrolitlerin sekresyonunu yapan farklılaşmamış hücrelerdir. İntestinal villusun seçici viral enfeksiyonu bu nedenden ötürü bağırsakta sıvı emilimi ile atılımı arasında dengesizliğe ve laktoz özellikle olmak üzere bazı komplike karbonhidratların emilememesine neden olmaktadır. RV'ün yapısal olmayan NSP4 proteini enterotoksin olarak işlev görmektedir (25). RV enfeksiyonu, ince bağırsak epitel fonksiyonunu değiştirmektedir. Su absorpsiyonunu önleyerek iyon ve su kaybına yol açarak sulu ishale neden olmaktadır (28).

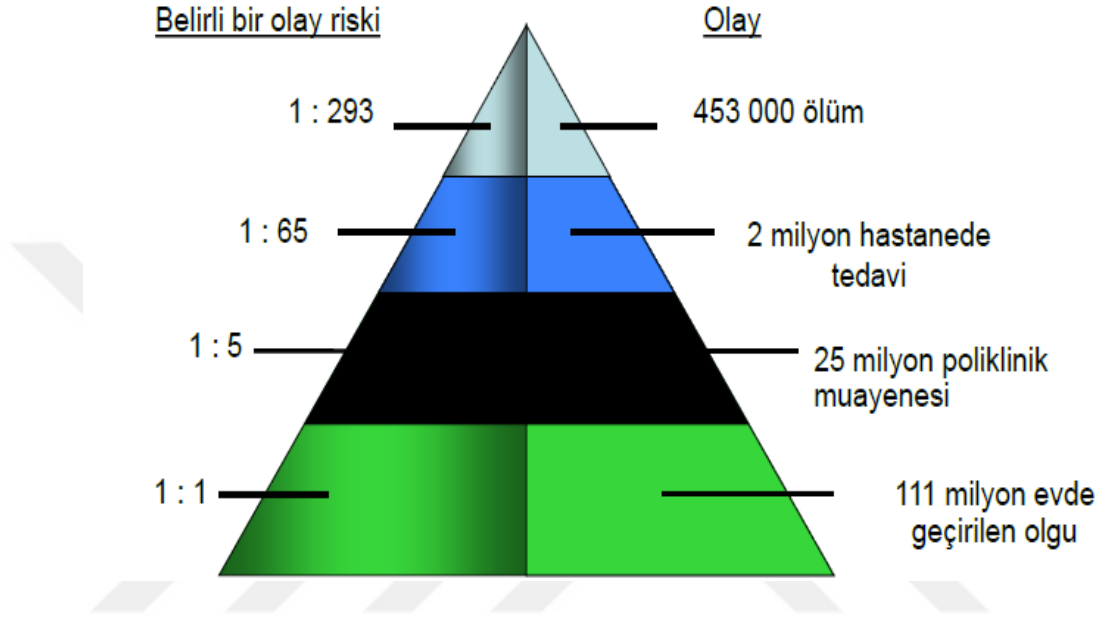
Enterosit vakualizasyonu ve kaybı meydana gelebilir. Ayrıca villus küntleşmesi ve kript hiperplazi gibi değişiklikler de meydana gelebilir. Enterosit hasarı ile sodyum (Na), su ve mukozal disakkaridlerin emilimi azalır. Sindirilmemiş monosakkarid ve disakkaridler, karbohidratlar, protein ve yağların kolona geçmesi ile malabsorpsiyon meydana gelir. Sindirilmemiş yumuşak ve çiğnenmiş yiyecekler osmotik yükü yüksektir, böylece osmotik ishal başlamaktadır (29).

Rotavirüs 6-24 ay arasında sık görülmektedir ve çoğu çocukta parsiyel bir immünite ortaya çıkar (30). Rotavirüs enfeksiyonuna karşı immunité hücresel, doğal ve humoral bağışıklık ile cevap vermektedir. Rotavirüs enfeksiyonunu ilk kez geçirenler çoğunlukla şiddetli geçirmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda sayı arttıkça hastalığın şiddetinde azalma izlenmektedir. Geçirilen ilk enfeksiyon, ciddi RV ishaline karşı koruma sağlamaktadır. Rotavirüs enfeksiyonun asemptomatik veya semptomatik geçirilmesi bir sonraki Rotavirüs enfeksiyonuna karşı %73-87 arasında koruma sağladığı bildirilmiştir.

Malnütrisyon ve yaş gibi konağa ait faktörler rotavirüs enfeksiyonun seyrini ve kliniğini değiştirmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte semptomatik rotavirüs enfeksiyonun azaldığını ve daha çok asemptomatik geçirildiği görülmektedir. Ayrıca yaş ilerledikçe hastalığın şiddeti azalmaktadır. Rotavirüs enfeksiyonu tarafından harabiyete uğratılan ince bağırsağın düzelmesini malnütrisyon olumsuz bir şekilde etkilemektedir (31). Düşük gelirli ülkelerde malnütrisyonu olan rotavirüs enfeksiyonu geçiren çocuklarda enfeksiyon ciddi bir şekilde sürmekte ve dehidratasyon hatta ölüm daha sık görülebilmektedir. Enfeksiyonun sadece ince bağırsağa sınırlı olduğu inanılıyordu fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda viremi oluşturduğu izlenmektedir (32).

Rotavirüs epidemiyoloji; 5 yaş altı çocuklar ve bebeklerde görülen ishallerin, hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritlerin en başta gelen nedenlerinden biridir. Dünyada rotavirüs enfeksiyonuna bağlı olarak her yıl 111 milyon ishal atağı evde geçirilmekte olduğu, 25 milyon hastanın hastaneye başvurduğu, 2 milyon hastanın hastaneye yatış gerektirdiği ve 5 yaşından küçük çocuklarda 352.000 - 592.000 (ortalama 440.000) ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir. Başka bir bakış açısıyla bakıldığında ise 5 yaşına kadar, hemen hemen bütün çocukların en az bir kez RV enfeksiyon atağı geçireceği ve geçiren 5 çocuktan 1'inin doktora başvuruda bulunacağı, 60 çocuğun 1'inde hastaneye yatış gerekeceği ve 293 çocuktan 1'inin

hayatını kaybedeceği öne sürülmüştür. Rotavirüs enfeksiyonun dünya çapındaki prevalansına ilişkin tahmini şekil 2.4’de gösterilmiştir (6).



Şekil 2.4. Rotavirüs enfeksiyonunun dünya çapındaki prevalansına ilişkin tahmin.

Rotavirus esas olarak fekal oral yolla bulaşır. İklimi ılıman olan bölgelerde RV enfeksiyonu kış aylarında çok sık görülmektedir. Gelişmekte olan ülkeler daha çok tropikal iklime sahiptir ve enfeksiyon tüm yıl yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkeler ve endüstrileşmiş ülkelerin serotipleri değişiklik göstermektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde belirli serotipler ve karma enfeksiyonlar az miktarda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere serotip çeşitliliği mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelere çeşitli serotiplerin görülmesinin nedeni fekal oral bulaşın etkili olduğu düşünülmektedir. Endüstrileşmiş ülkelere ise tek serotip genelde kış aylarında enfeksiyonun damlacık veya hava yoluyla bulaşın etkili olduğu düşünülmektedir (32).

Dünya çapında yapılan kapsamlı bir çalışmada 5 yaş altında ishal nedeniyle hastaneye yatan çocuklar ortalama % 38'i rotavirüs enfeksiyonu

nedeniyle yatmıştır ve bu aralık % 12 - 68 oranında değişmektedir (33). Gelişmekte olan ve endüstrileşmiş ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıklar tablo 2.3’de belirtilmiştir (32).

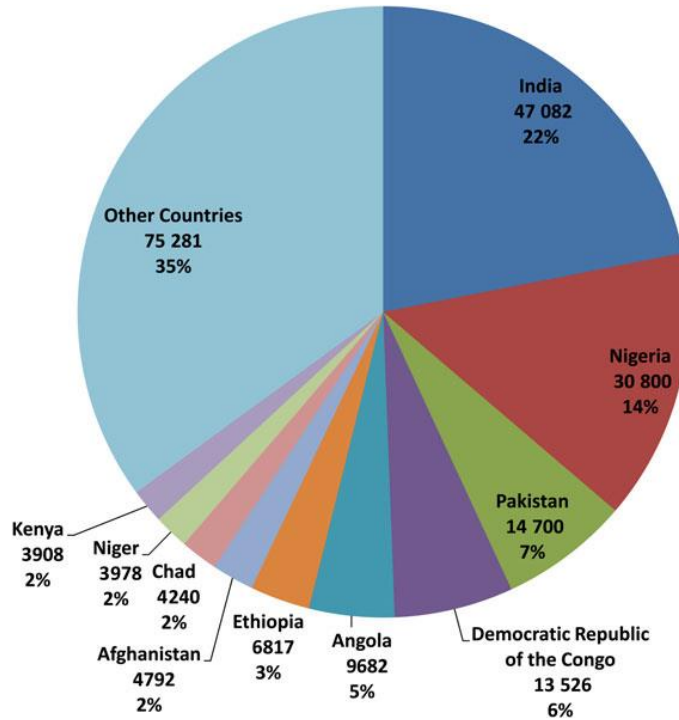
Tablo 2.3. Gelişmekte olan ve endüstrileşmiş ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıklar.

	Gelişmekte olan ülkeler	Gelişmiş ülkeler
Mevsimsellik	Tüm yıl boyunca	Kış ayında
Vaka ölüm oranı	Yüksek	Düşük
Enfeksiyon yaşı Ortalama	6-9 aylar	9-15 aylar
1 yaşa kadar	% 80	% 65
Rotavirüs suşu	Karma	Tek
Serotipler	Çeşitlilik var	4 sık tip
Bulaş yolu	Birden fazla	Tek
Bulaş miktarı	Fazla	Az

Rotavirüs enfeksiyonunun iklimi ılıman olan bölgelerde tipik olarak kış mevsiminde ve tropikal iklimlerde ise yıl boyu görüldüğüne yukarıda bahsetmiştik fakat rotavirüs enfeksiyonunun artık kış mevsiminden bahar mevsimine doğru kaydığı belirtilmektedir. Mevsimsel değişiklik nemden daha ziyade sıcaklıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir (34).

Analizlere bakıldığında 2003 yılında dünya genelinde rotavirüs enfeksiyonu yüzünden ölen çocuk sayısı 500.000 iken 2008 yılında bu sayı 453.000'e kadar gerilemiştir. Bu ölümlerin yaklaşık % 85'i Asya ve Afrika ülkelerinde meydana gelmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde çok daha az ölüm görülmektedir (32).

DSÖ'nün 2000-2013 yılı arasındaki karşılaştırmalı rotavirüs nedeniyle ölen çocukların raporuna bakıldığında; 2000 yılında 5 yaş altı rotavirüs gastroenteriti nedeniyle ölen çocukların 528.000 olarak tahmin edilirken 2013 yılında ölümlerin 215.000'e düştüğü bildirilmektedir. 2013 yılında Hindistan'da 5 yaş altı rotavirüs gastroenteriti nedeniyle ölen çocukların tahmini sayısı 47.000, yani dünya genelinde RV enfeksiyonu nedeniyle ölen çocukların %27'sini içermektedir. Dört ülke (Hindistan, Nijerya, Pakistan ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti), dünya genelinde RV nedeniyle ölen çocukların yaklaşık % 49'luk kısmını oluşturmaktadır. 2013 yılında 5 yaş altı rotavirüs çocuk ölümlerinin en fazla olduğu ülkeler şekil 2.5 de gösterilmiştir (35).



Şekil 2. 5. 2013 yılında 5 yaş altı rotavirüs çocuk ölümlerinin en fazla olduğu ülkeler (DSÖ)

Rotavirüs Gastroenteritis Epidemiology and Viral Types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society (REVEAL) tarafından Avrupa'da 2004-2005 rotavirüs sezonunda prospektif, çok merkezli, gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Beş yaşın altındaki çocuklarda akut gastroenterit ve rotavirüs enfeksiyonu insidansının hesaplanması için yapılan çalışmaya 7 Avrupa ülkesi (Belçika, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç ve İngiltere) katılmıştır. ELISA sonuçlarına göre analiz edilen 2712 çocuğun 1012'sinde (% 40,6) rotavirüs pozitif olarak saptanmıştır. RV pozitif vakaların % 86,1'i 3 aydan 3 yaşa kadar olan çocuklarda görülürken, vakaların % 1,8'i 3 aydan daha küçük olan bebeklerde görülmüştür. Olguların %3,6'sı 4 yaşından büyük çocuklarda tespit edilmiştir (36).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında; Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda RV sıklığı % 9.8 - 39.8 oranında saptanmıştır (37). 2006 yılına kadar yapılan çalışmalara bakıldığında, RV dünyada sık rastlanan, hastalığa ve hastane yatışlarına neden olan önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemiz ılıman iklim kuşağında yer almaktadır ve diğer ılıman ülkelerde olduğu gibi kış aylarında rotavirüs enfeksiyonu pik yapmaktadır. Rotavirüs enfeksiyonu geçiren olguların önemli bir kısmı iki yaş altındaki çocukları kapsamakla birlikte üç yaşına kadar neredeyse tümü rotavirüs ile enfekte olmaktadır. Rotavirüs ishalleri diğer ishallerle göre daha ciddi seyretmektedir. Hastane yatışlarında rotavirüs enfeksiyonu sıkça karşımıza çıkmaktadır. İzmir'de yapılan bir çalışmada ishal nedeniyle hastaneye başvuran 920 çocukta %39,8'inde rotavirüs enfeksiyonu tespit edilmiştir. İshal nedeniyle hastaneye yatanların rotavirüs enfeksiyonu insidansına bakıldığında %53 olarak tespit edilmiştir (38).

Son zamanlarda yapılan çalışmaların illere göre dağılımına bakıldığında; Ankara'da akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılan 0-18 yaş arasında 509 hasta çalışmaya alınan tüm ishal vakalarının %37.3'ünü RV oluşturduğu bulunmuştur (39). İstanbul'da yapılan çalışmada, toplam 1358 örnekten 348'inde (%25) viral antijenler gözlenmiştir. Pozitif sonuçlar içinde, RV insidansı % 23.7,

adenovirüs % 1.5 ve her iki virüsün birlikte bulunma insidansı % 0.4 oranlarında saptanmıştır (40). Konya’da yapılan çalışmada rotavirüs sıklığı % 17 olarak saptanmıştır (41). Kayseri’de yapılan çalışmada rotavirüs sıklığı % 25 olarak saptanmıştır (42).

Rotavirüs, cansız yüzeyler, eşyalar üzerinde on günden fazla süre çevre şartlarına karşı dirençlidir. Çocuk yuvalarında, çocukların ortak kullandığı oyuncaklar salgının oluşmasına neden olabilen bir araçtır. Rotavirüs alkali, asit, soğuğa, sıcaklığa ve kloroform, eter gibi sık kullanılan antiseptiklere karşı dirençlidir. Duyarlı olduğu dezenfektanlar etanol (% 95), glureraldehid ve povidon iyot sayılmaktadır (43).

Rotavirüs kliniği; enfeksiyonun klinik spektrumuna bakıldığında sınırlarını koruyan subklinik bir tablo ile seyir edebileceği gibi ateş, kusma ve bol ishalin sık görüldüğü ağır dehidratasyon, elektrolit dengesizliği şok ve hatta ölüm meydana gelebilmektedir. Rotavirüs enfeksiyonu genellikle akut başlayan ateş, kusma ile başlar, bir veya iki gün sonra semptomlarına sulu ishal eklenir. Yaklaşık % 30-40 kadar hastaya ılımlı bir ateş eşlik etmektedir (44).

Enfeksiyona sıklıkla ilk başta kusma ve daha sonra sulu ishal eşlik etmektedir. Bu semptomlar 3-7 gün arasında sürmektedir. Çoğu çocukta gaitada rotavirüs enfeksiyonu tespit edilmeden hafif bir şekilde gastroenterit olarak atlatılır. Hastalığın şiddeti, % 10 kadar olan hasta kısmında fazladır ve doktora gitme gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Hastaneye başvuran çocukların çoğu ORS ile tedavi edilirken, % 1-3 oranındakiler için intravenöz tedavi gereksinimi olacaktır. Özellikle ilk rotavirus enfeksiyonu, dehidratasyon, asidoz ve elektrolit dengesizliğine neden olarak ağır seyretmektedir. Daha sonraki enfeksiyonlar genellikle daha hafif seyretmektedir. Ergen ve erişkinlerde ise genellikle asemptomatik seyreder. İlk rotavirus enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde 6-9 ayda görülürken, gelişmiş ülkelerde daha ileri aylarda (9-15 ay) görülmektedir (32). Rotavirus enfeksiyonları asemptomatik seyredebildiği gibi ağır ishallerde de

neden olabilmektedir. Diğer enterik viruslara göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Enkübasyon periyodu 1 ile 5 gün arasında değişmektedir fakat genellikle sulu ishal ve kusmanın başlaması 48 saatten kısadır. Genellikle kusma hastalığının ilk iki gün içinde olur ve düşük-dereceli ateş görülebilir. Rotavirus ishali, akut bakteriyel gastroenteritlerden 5 yaş altı çocukları etkilemesi, ateş ve kusmanın erken ortaya çıkması ve daha soğuk havalarda görülmesi ile ayrılır (45-32).

Her ne kadar rotavirüs enfeksiyonu gastrointestinal sisteme sınırlı olarak gözüксе de yapılan araştırmalar aksini kanıtlamaktadır. Rotavirüs enfeksiyonların ekstraintestinal bulgular ortaya çıkabilmektedir bunlar; benign konvülziyonlar, ensefalit, ensefelopati, serebellit gibi durumlardır. Örneğin, Kanada’da yapılan çok merkezli bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonu olan % 7’lik kısımda nöbet geçirildiği belirtilmiştir (44). Ayrıca başka bir çalışmada RV beyin omurilik sıvısında tespit edilmiştir (32). Hastaneden kazanılan nazokomiyal kaynaklı ishal nedenlerine bakıldığında yaklaşık olarak %50’sinden RV enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır (46).

Tanı, hastalığın erken döneminde alınan gaita örneklerinden, lateks aglütinasyon, ELISA, elektron mikroskopisi, PCR ve immünokromotografi gibi testler ile tespit edilebilmektedir. Lateks aglütinasyon ve immünokromotografi testleri diğerlerine göre daha ucuz ve kolay testlerdendir. Bu testlerin duyarlılığına bakıldığında %70-100 arasında değişmektedir (47). ELISA RV grup A belirlemekte % 90 üzerinde sentivite ve spesifite sağlamaktadır. Latex aglütinasyon testi de grup A rotavirüslerin tespiti için kullanılmaktadır ancak ELISA’ya göre sensitivitesi daha düşüktür (25).

Rotavirüs tedavisi; ilk başta dehidratasyonun tedavisi ve önlenmesi üzerine odaklanmıştır. Klinisyen çoğu durumda tedavinin başlagıcında rotavirüs enfeksiyonu olup olmadığını tespit edememektedir. Hastanın dehidratasyon derecesini belirlemesi, izlemesi gereken yolu tespit eder. Oral veya intravenöz

rehidrasyon tedavisi rotavirüs ve diğerk akut gastroenteritler için tedavinin temel noktasıdır. Oral rehidrasyon sıvısı (ORS) ılımlı seyreden enfeksiyonlar için geçerlidir. Her yirmi beş çocuktan biri ORS tedavisine cevap vermemektedir ve intravenöz rehidrasyona ihtiyaç duymaktadır. ORS bağırsak ileusu olan ve glukoz malabsorbsiyonu olan çocuklara verilmemelidir.

DSÖ, 20 yılı aşkın bir süredir standart glukoz bazlı oral rehidrasyon solüsyonu (90mmol/ lt sodyum, 111 mmol/lt glukoz ve toplam ozmolarite 311mmol/lt) önermektedir. Ancak yapılan diğerk çalışmalarda ORS'nin ozmolaritesinin azaltılması sonucunda daha az kusma, hiponatremi ve daha az dışkı olduğu gösterilmektedir. Bu çalışmaların ışığında, 2002 yılında DSÖ standart oral rehidrasyon sıvısını (sodyum 75 mmol / lt, glukoz 75 mmol / lt ve toplam ozmolarite 224 mmol / lt) daha düşük ozmolariteye indirgenmiştir (44). DSÖ, rotavirüs gastroenteriti geçiren çocuklarda dehidrasyon belirtisi olmasa bile her ishal kaybindan sonra ekstra sıvı ve ORS verilmesini önermektedir. Önerilen hacim her ishal sonrası 2 yaşın altındaki çocuklar için 50-100 ml'dir. 2 yaşın üstündeki çocuklar için ise 100-200 ml verilmesi önerilmektedir. Dehidrasyon bulguları olan çocuklar içinse DSÖ 4 saatin üzerinde olacak şekilde 75 ml/kg ORS önermektedir (48). Emzirmeye devam edilmelidir ve beslenmeye en kısa zamanda geçilmelidir. Laktoz içeren yiyecekler hastalık süresince önerilmemektedir. Laktoz içermeyen yiyecekler ile beslenilmesi ishal süresini azaltabilmektedir (49). Randomize yapılan kontrolü bir çok çalışmada probiyotikler, çinko, ondansetron ve Nitazoksanit akut gastroenterit yönetiminde etkili olduğu bulunmuştur. Fakat bu konuda net bir fikir birliğı yoktur (44).

Sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde rotavirüs enfeksiyonun hayatın ilk dönemlerinde tüm çocukları enfekte ettiğı bilinmesi nedeniyle, enfeksiyonu önlemek için hijyen ve sanitasyon tek başına yetersiz olduğu kabul edilmektedir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda anne sütü ile bebeğın beslenmesi rotavirüs enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir fakat bir vaka kontrol çalışmasında süt kesme sonrası olguların rotavirüs ile enfekte olabileceğı

bildirilmiştir (50). Bu nedenlerden ötürü DSÖ rotavirus aşılarının tüm ülkelerde rutin aşı şemalarına eklenmesini önermektedir. İki yeni rotavirus aşısı monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTeq, Merck] 2006 yılından itibaren birçok ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir (51).

İlk kez 1970’te rotavirüse karşı güvenilir ve etkin olması için aşı geliştirme çalışmaları başlamıştır. İnsan rotavirüsleri hücre kültüründe üretilmesinin güçlüğü nedeniyle hayvan rotavirüsleri hücre kültüründe üretildikten sonra zayıflatılmış olan canlı aşı oluşturulmuştur. Yapılan güvenirlilik ve etkinlik çalışmaları sonucu 1. kuşak aşılar kullanılmamıştır.

Reassortant Rotavirus Aşıları (Modifiye Jennerian Aşılar), 1990’lı yıllarda ikinci kuşak aşılar geniş bir immunité sağlamak amacıyla birden fazla G serotipi içericek şekilde tasarlanmışlardır. İkinci kuşak aşılar rotavirüsün sağladığı doğal immüniteye benzer şekilde oluşturulan aşılardır. Oral ve canlı olarak uygulanmaktadır. Bir hücreyi iki tane rotavirüs enfekte etmesi yani karma enfeksiyon sırasında genetik materyal paylaşımında (reassortman) bulunulması üzerine reassortant aşıların üretimine olanak sağlamıştır. Virüslerin yeniden eşleşmesiyle bazı genler hayvan rotavirüslerinden bazı genler ise insan rotavirüslerinden gelmektedir (23).

Simian-Human Reassortant Rotavirus Aşısı (Rotashield®), 1998 yılı ağustos ayında ABD’de ilk ruhsatlı rotavirus aşısı, Tetravalan Rhesus based Rotavirus Vaccine (RRV-TV), ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı ile Rotashield® ticari adı ile kullanıma girmiştir. Aşı Danışma Komitesi ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 2-4-6 aylarda uygulanması şeklinde aşı çizelgesi önerilmiştir. Kasım 1998 - Temmuz 1999 tarihleri arasında 600.000 çocuğa bir doz aşı uygulanmıştır. Temmuz 1999’da Rotashield ilk dozu uygulamasından sonra invaginasyon olgularının rapor edilmesi üzerine aşının invaginasyon yaptığından şüphelenilmiştir. Aşı hakkında soruşturma başlatılarak bir dizi

epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların aşının yan etkisi olarak invaginasyona neden olduğu belirtilmesi üzerine, “Aşı Danışma Komitesi” ve “Amerikan Pediatri Akademisi” tavsiyelerini geri çekmiştir. Aşı üretici firma tarafından pazardan toplatılmıştır (52).

2006 yılında iki yeni rotavirüs aşı temel klinik araştırmalar sonrası yayınlandı. Ticari isimleri Rotateq ve Rotarix olan iki aşının da ağır rotavirüs isheline karşı yüksek etkinlik (% 85-98) belirtilmiştir (53).

Bovine-Human Reassortant Rotavirus Aşısı (RotaTeq®), Beş insan –sığır reassortan rotavirüs suşu içeren RV5 aşısı, oral ve canlı bir aşıdır. Human serotip G1, G2, G3 ve G4’ün VP7’yi ve aynı zamanda P1A[8] ile VP4’ü kodlayan genlerinin, bovin (WC3) suşu ile eşleşmesiyle oluşmuştur (23).

Rotateq aşısı 2001 yılında kullanıma girmeden önce, invaginasyon açısından ABD ve Finlandiya’da yaklaşık 70.000 infant üzerinede yapılan placebo çalışma başlatılmıştır. Haftaları 6 ve 12 arasında değişmekte olan bebeklere 3 doz aşı ve placebo uygulanmıştır. Aşı uygulandıktan sonraki 42 gün içinde placebo grubunda 5 saptanırken aşı grubunda 6 invaginasyon olgusu saptanmıştır. Aşının ilk dozunu takip eden bir yıl içinde, takip edilen olguların placebo grubunda 15 invaginasyon bulgusu bildirilirken aşı grubunda 12 invaginasyon olgusu bildirilmiştir. Bu çalışma sonrası, 3 doz aşılamayla birlikte aşı etkinliğinin gastroenteriti % 74 etkilerken, ağır gastroenteriti ve hastaneye yatışı % 95 oranında önlediği bildirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalara bakıldığında serum IgA düzeyi aşının koruma düzeyi ölçüsü olarak kullanılmıştır. Aşılamaya öncesi IgA değerlerine bakılmış ve 3 doz aşılamadan 2 hafta sonra bakılan IgA değerlerinin aşılamaya öncesine göre 3 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Rotateq aşısı buzdolabında 2 yıl saklanabilen, 2-6 derece aralığında saklanması gereken ve oral uygulamaya hazır 2 ml canlı bir aşıdır (54).

Rotateq ve Rotarix aşıları 60.000 - 70.000 infanta lisans alınmadan önce yan etkiler özellikle invaginasyon riski açısından randomize klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda aşılama sonrası 30 - 42 gün sonra herhangi bir risk tespit edilmemiştir. İki aşının da % 85-98 oranında etkili olduğu bulunması üzerine ABD ve Avrupa’da aşı kullanıma girmiştir (44).

“Rotavirus Efficacy and Safety Trial”ın (REST) diğer yan etkiler üzerine yaptığı bir çalışmada; aşı sonrası 42 günlük izlem içerisinde ani bebek ölümü, ishal, kusma, otitis media, ateş, irritabilite ve hemotokezyanın yan etkilerinin placebodan fazla olmadığını saptamıştır (54).

Zayıflatılmış Human Rotavirus Aşısı, ticari ismi Rotarix olan insan rotavirüs aşısı G1P8 suşunu içermektedir. Maymun böbrek hücrelerinde zayıflatılmış olan aşı bir suş içermektedir ve diğer suşlara da etkin olduğu gösterilmiştir. VP7 ve VP4 antijenleri insan rotavirüslerinde yaygın olarak görülmektedir. Bu antijenleri G1P1A[8] temsil etmektedir. G3, G4, G9 serotiplerinin de VP4 ve VP7 içermesinden dolayı aşı bu serotiplere de karşı nötralizan antikor yanıtı oluşturmaktadır. Aşılama sonrası, G1P1A[8] ile oluşan enfeksiyonlara karşı % 90’dan fazla serotip spesifik koruma gerçekleşirken, G3P1A[8] ve G9P1A[8] enfeksiyonlarına karşı % 85 oranında koruma gerçekleşmektedir (55-23).

Rotarix canlı, zayıflatılmış, monovalan ve oral bir insan rotavirus aşısıdır. Aşının 6 haftadan sonra oral olarak 2 doz olacak şekilde uygulanması önerilmektedir. Aşı 2-8°C’de saklamalıdır. Aşı buzdolabından çıkartılırsa eğer hemen kullanılması gerekmektedir. Aşının güvenilirliği immunojitesi ilk kez Belçika’da erişkinlerde, Almanya’da bir yaş üstü çocuklarda denenmiştir. Finlandiya’da bebeklerde yapılan pilot bir çalışmada 2 ve 4. ay aşı oral uygulandığında, aşının etkinliğinin % 73 ve ağır rotavirüs gastroenteritlerine karşı koruyuculuğu % 90 olduğu gösterilmiştir (54).

Onbir Güney Amerika ülkesinin katıldığı geniş, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada aşı 2-4 ayda uygulanarak 31 gün içinde invaginasyon olgusu izlenmiştir. İzlemde aşı grubunda üç invaginasyon olgusu mevcutken, plasebo grubunda dokuz invaginasyon bulgusu saptanmıştır. Çalışmaya 63.000'e yakın bebek katılmıştır. Aşının ilk dozundan sonraki 100 günlük izlem sürecinde plasebo grubunda 16 invaginasyon olgusu saptanırken, aşı grubunda 9 invaginasyon olgusu saptanmıştır. Bir yıllık izlem yapılan çalışmada ağır rotavirüs enfeksiyonuna karşı % 85 koruyuculuğu saptanırken, ağır dehidratasyon ile seyir eden rotavirüs gastroentritne karşı % 100 koruyuculuk saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda her iki rotavirüs aşısının da ishale özellikle ciddi ishala karşı koruyuculuğunun ve güvenilirliğinin olduğu gösterilmiştir (55). Rotarix aşısı ve Rotateq aşısının karşılaştırmalı olarak özellikleri tablo 2. 4'de gösterilmiştir (23).

	Pentavalan human-bovine zayıflatılmış insan rotavirus aşısı	Zayıflatılmış insan rotavirus aşısı
İçerdiği serotipler	G1, G2, G3, G4, P1[8]	G1P[8]
Ticari isim	RotaTeq	Rotarix
Doz	2 mL	1 mL
Uygulama	Kullanıma hazır	Sulandırılması gereklidir
Doz sayısı	3	2
Önerilen takvim	2, 4, 6 ay	2, 4 ay
İlk dozun yapılabilceği en küçük yaş	6 hafta	6 hafta
İlk dozun yapılabilceği en büyük yaş		
ABD	14 hafta, 6 gün	14 hafta, 6 gün
Avrupa	12 hafta	12 hafta
İki doz arasındaki minimum süre	4 hafta	4 hafta
Son dozun yapılabilceği en büyük yaş		
Avrupa	6 ay	6 ay
ABD	8 ay, 0 gün	8 ay, 0 gün
Tiyomersal	İçermez	İçermez
Lateks	Lateks	İçerir

Tablo 2.4. Rotavirüs aşıları

Özel Durumlarda Aşılama; hafif gastroenteritli ve hafif ateşli olgulara aşı uygulanabilir. Ancak orta-ağır gastroenteritli veya ateşli hastalığı olan infantların aşılması enfeksiyon düzelene kadar ertelenmelidir. Anne sütünün aşı etkinliğini azaltmadığı gösterilmiştir (54). Aşının kontrendike olduğu durumların başında ağır kombine immün yetmezliği olan hasta grubu yer almaktadır. Primer ve sekonder immün yetmezliklerde de rotavirüs aşılarının uygulanmaması görüşü hakimdir. Rotavirüs aşısı yapılan çocukların hastaneye yatma gereksinimi olması durumunda immün yetmezlikli hastalar ile birlikte yatırılmamaları önerilmektedir (55).

Prematüre bebeklerin, yaşamın ilk yılında diğer bebeklere göre viral gastroenterit nedeni ile daha fazla hastaneye yatışının olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Transplental antikör geçişi olmadığı için prematüre bebekler zamanında doğan bebeklere göre daha fazla risk taşımaktadırlar. Prematüre bebeğe rotavirüs aşısı yapılabilmesi için klinik olarak herhangi bir sorunu olmamalı, en az altı haftalık olmalı ve ilk dozu hastane çıkıştan sonra veya hastaneden çıkış anında uygulanması önerilmektedir. Daha önce invaginasyon öyküsü geçiren çocukların rotavirüs aşısının uygulanması önerilmemektedir (55).

Rotavirüs aşısı ulusal aşı takviminde yer almamaktadır. Fakat Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından geliştirilen Genişletilmiş Aşı Takvimi çerçevesinde önerilmektedir. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından rotavirüs aşısı hakkındaki önerilerine bakıldığında; ülkemizde rotavirüs ile ilgili yapılan çalışmaların, başka ülkelerde yapılan çalışmaların verilerine benzer şekilde izlenmektedir. Ayaktan ve yatarak izlenen akut ishalli çocuklarda önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Rotavirüs hastalık yükünün çok olması ve önemli oranda sağlık giderlerine yol açması nedeniyle rotavirüs aşısının kullanımının önerilmesi için gerekçe oluşturduğu, ailelere bu konuda bilgi verilmesi ve yapılmasının istenmesi durumlarında aşının uygulanması önerilmektedir.

Rotavirüs aşısı ağız yoluyla uygulanan canlı bir aşıdır. İki farklı üreticinin geliştirdiği 2 farklı rotavirüs aşısı ülkemizde de onay almıştır. Bir bileşenli rotavirüs aşısı; 2. ve 4. aylarda yapılması ve en az 4 hafta arayla yapılması önerilmektedir. Beş bileşenli rotavirüs aşısı; 2, 4 ve 6. aylarda yapılması ve en az 4 hafta arayla yapılması önerilmektedir. İlk rotavirüs aşısı 6-15 hafta arasında; en erken ≥ 6 haftada, en geç 15. haftanın bitiminden önce uygulanması önerilmektedir. Rotavirüs aşılarının dozları arasında 4-10 hafta süre olmalı, 8. ayın bitiminden önce dozlar tamamlanması gerektiği önerilmektedir. Rotavirüs aşıları ülkemizde çocuklara uygulanan diğer aşılarla eş zamanlı olarak verilebilir. Farklı rotavirüs aşılılarıyla aşılamanın tamamlanmasına ilişkin veri yoktur ve uygulanması önerilmemektedir. Bağışıklık yetmezliği veya bağışıklığı baskılanmış olan çocuklara canlı olmasından dolayı önerilmemektedir. Güncel aşı takvimi tablo 2.5 ve tablo 2.6’da gösterilmiştir (56).

Tablo 2. 5. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Bağışıklama Çizelgesi (Ulusal Aşı Takvimi) aşıları (0-18 yaş)

Aşılar	Doğum	1. ay	2. ay	4. ay	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay	İÖ 1. sınıf ya da 4-6 y	İÖ 8. sınıf ya da 10-12 y
B hepatiti (BHA)	I	II			III					
BCG			I							
aBDT-İPA-Hib			I	II	III		IV (P)		aBDT-İPA (P)	dT (P)
OPA					I		II (P)			
Prnömokok (KPA)			I	II	III	IV (12-18ay) (P)				
KKK						I			II (P)	
Suçiçeği (SA)						I				
A hepatiti (AHA)							I	II		

Tablo 2. 6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi aşılarına ek aşılar (0-18 yaş)

Aşılar	Doğum	1. ay	2. ay	4. ay	6. ay	9. ay	18. ay	24. ay	İÖÖ 1. sınıf ya da 4-6 y	İÖÖ 8. sınıf ya da 10-12 y
Rotavirüs (RVA)		I	II	(III)						
abdT, abdT-İPA										dT yerine yeğlenerek 1 kez
İnsan (human) Papilloma Virüsü (HPA)										9-18 yaş arasında
toplam 3 aşı										
İnfluenza (İİA)	6. aydan sonra her yıl (yaşa uygun doz ve sayıda)									
Menengokok (KMA4)	Uygulama önerileri çerçevesinde, aileye bilgi vererek 1 ya da 2 aşı									
* Çizelge ve ekindeki aşılarla ilgili uygulama önerileri ek bilgiler bölümünde belirtilmiştir. Çizelge ve ekinde yer alan aylar (1, 2, 4, 6, 12, 9, 18 ve 24. aylar) o ayın bitimini belirtmektedir; aşı aralarındaki süreler ay olarak verilmiştir.										
Kısaltmalar: abdT, aselüler ergen boğmaca- ergen/erşkin difteri -tetanoz aşısı; abdT-İPA, aselüler ergen boğmaca- ergen/erşkin difteri -tetanoz -inaktif poliovirüs aşısı; aBDT-İPA, aselüler boğmaca, difteri, tetanoz, inaktif poliovirüs aşılarını içeren dörtlü karma aşı; aBDT-İPA-Hib, aselüler boğmaca, difteri, tetanoz, inaktif poliovirüs, <i>Haemophilus influenzae</i> tip b aşılarını içeren beşli karma aşı; AHA, A hepatiti aşısı; BCG, verem aşısı; BHA, B hepatiti aşısı; dT, ergen/erşkin difteri, tetanoz aşısı; İİA, inaktif influenza aşısı; İÖÖ, ilköğretim okulu; KKK, kızamık, kızamıkçık, kabakulak karma aşısı; KMA4; 4 bileşenli konjuge menengokok aşısı, KPA, konjuge pnömokok aşısı; OPA, oral poliovirüs aşısı; RVA, rotavirüs aşısı; SA, suçiçeği aşısı; I, II, III, 1, 2 ve 3. aşılarda; P, pekiştirme (animsatma, rapel) doz/dozları.										

2.3.1.2. Adenovirüsler

Adenovirüsler zarfsız DNA'sı olan çift sarmallı virüslerdir. En az 6 cins altında 51 ayrı serotipi olan virüs, insanlarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Adenovirüslerin bazıları primer olarak üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır bazıları ise (40 - 41. Tipler ve bazen 31. Tip) primer olarak gastroenteritlere neden olmaktadır (57). Enterik adenovirüsler üzerinde durulacaktır.

Enterik adenovirüslerin neden olduğu hastalık 8-10 günlük inkubasyon sürecinden sonra ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık 10 gün kadar sürebilen sulu ishal ile karakterizedir. Adenovirüs gastroenteritlerinde mevsimsellik izlenmemektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkeler 2 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Hafif bir şekilde kusma ve ateş görülebilmektedir. İshale sekonder bir şekilde laktoz malabsorbsiyonu görülebilmektedir. Akut gastroenterit bulgularına göre semptomatik olarak tedavisi düzenlenmektedir (58).

Tanı genellikle klinik bulgulara dayanır. Enterik adenovirus antijenlerinin aranması (lateks aglütinasyonu, ELISA) yanında, elektron mikroskopi, immünelektron mikroskopi ve DNA probları tanıda kullanılabilir. Kültür de tanıda kullanılabilir, fakat uzun süre alması nedeni ile rutin kullanımda yeri yoktur (59).

2.3.1.3.Astrovirüsler

Astrovirüsler ilk defa 1975 yılında bulunmuş olup, 20-30 nm çapında, zarfsız ve tek sarmalı RNA virüsleridir. Tipik olarak beş veya altı uçlu yıldız şeklinde elektron mikroskopisinde görülebilmektedir. Yaklaşık olarak 7.2 Kb uzunluğu olan astrovirüsün tek sarmallı RNA genomu üç yapısal protein kodlamaktadır. Sekiz tane antijenik tip belirlenmiştir (60).

Kliniği ishal, kusma, bulantı, halsizlik ve ateş ile karakterize gastroenterite yol açmaktadır. Yaklaşık beş ile altı gün hastalık sürmektedir. Asemptomatik olarak geçirilmesi sık olmakla birlikte, bağışıklığı sağlam olan kişilerde hastalık kendisini sınırlamaktadır.

Karın ağrısı, ishal, kusma, bulantı, ateş ve halsizlik ile karakterize bir hastalığa yol açar. Bağışıklık sistemi sağlam olan kişilerde enfeksiyon kendini sınırlar, ortalama 5 ile 6 gün sürer. Asemptomatik enfeksiyonlar sıktır. Tüm dünyada astrovirüsler bulunmaktadır ve çok sayıda antijenik tip birlikte tespit edilebilir. Enfeksiyon mevsimsellik gösterir ve genelde kış aylarında ataklar şeklinde kendini gösterir. Fekal oral yolla insandan insana bulaşmaktadır. Daha yaşı ve gençlerin oluşturduğu kapalı topluluklarda salgınlar meydana gelebilmektedir. Ataklar gündüz kreşe giden ve hastanede yatan çocuklarda sık görülmektedir. Sağlıklı çocukların hastalıktan sonra birkaç hasta daha virüs atılımı sürmektedir. Hastalığın semptomları başladıktan sonra 5 gün süre ile virüs atılımı

dışkıda devam etmektedir (61). Astrovirüsler semptomatik enfeksiyonlarda alt villus epiteli ve lamina propiadaki makrofajlarda saptanmıştır (60).

Tanı, elektron mikroskopisi ile dışkıda virüs parçaçıkların görülmesi, dışkıda astrovirüs antijenin saptanması, serumda enzim immunoassay yöntemi ile antikor saptanması ve en duyarlı olan dışkıda ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile RNA saptanması tanıyı koydurmaktadır (61).

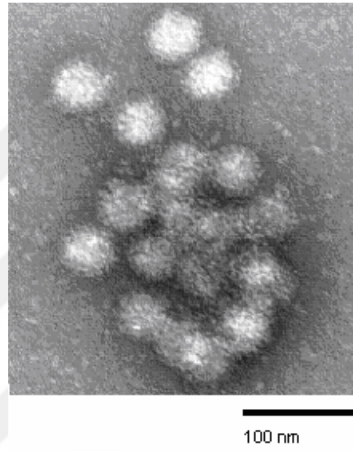
2.3.1.4.Calicivirüsler

Calicivirüsler, tek sarmallı DNA virüsleridir. Dört calicivirüs genosu; Norovirüs veya “Norwalk benzeri virüs” (NLV), “Sapporo benzeri virüs” (SLV), vesivirüs ve lagovirüs tanımlanmıştır. İnsan calicivirüsü olarak tanımlanan NLV ve SLV’ler insanlarda gastroneterite neden olmaktadır. SLV’ler tipik calicivirüs morfolojisi olan “Davut Yıldızı” şeklinde biçim göstermektedirler. NLV’ler genellikle davut yıldızı görünümü vermemektedirler ve yüzey yapıları düzgün olarak izlenmektedirler. NLV’leri, SLV’lerden ayırt edebilmek için küçük yapılı virüsler de denilebilmektedir (60).

Enfeksiyonun semptomlarına bakıldığında ishal, kusma ve nadiren de olsa konvulziyonlardır. Asemptomatik taşıyıcılar hastalığın yayılmasında rol oynadığı düşünülmektedir (62). Fekal oral bir şekilde bulaşması olan calicivirüslerin, gıda işçilerin hijyenik olmayan uygulamalarıyla ve gıdaların fekal kontaminasyonu sonucunda meydana gelebilmektedir (63).

Norovirüsler, cansız yüzeylerdeki kalıcılığı olması, enfektif dozun düşük olması (18-1000 virüs), ve geleneksel temizlik yöntemlerine dirençlidirler. Bu özelliklerinden dolayı enterik salgın patojeni olarak ideal özelliklere sahiptir (64). Gelişmiş ve gelişmekte olan her ülkede norovirüsün neden olduğu gastroenteritlere rastlanabilmektedir. Genelde epidemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazen pandemik olarak da yayılabilmektedir (65). Gelişmiş

ülkelerde beş yaşı altındaki çocuklarda norovirüsün yaklaşık 900.000 poliklinik başvurusu ve çok sayıda hastaneye yatış gerektiren akut gastroenterite neden olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, ciddi gastroenterit geçiren 5 yaş altı çocukların %12'sinden sorumlu olarak değerlendirilmektedir. Bir yılda 1.1 milyon çocuğun hastaneye yatışından sorumlu tutulmaktadır (66).



Şekil 2.6. İnsan Norovirüs'lerinin elektron mikroskopik görünümü.

ELISA, virüsün tanısında önemli bir test olup, bu teknik ile çok sayıda dışkı örneğinde ve kısa sürede virüs belirlenebilmektedir (68). İnsan Norovirüslerinin elektron mikroskopik görünümü Şekil 2.6'de gösterilmiştir (67). Viral enfeksiyonların sebep olduğu ishal tablo 2.7'de gösterilmiştir (69).

Tablo 2. 7. Viral enfeksiyonların sebep olduğu ishal.

Çocuklarda ve yetişkinlerde akut sporadik/endemik ishal etkenleri	Epidemik ishal yapan etkenler	İmmunteymezliğı olan konakta ishal yapan etkenler
Rotavirüs (çocuklarda)	Calicivirüs	Sitomegalovirüs
Calicivirüs	Astrovirüs	Epstein-Bar virüs
Astrovirüs	Rotavirüs	Adenovirüs
Adenovirüs	Adenovirüs	Astrovirüs
Torovirüs		Picornavirüs

2.3.2. Bakteriyel gastroenteritler

İshal ile ilişkili birçok bakteri insanlarda mevcuttur. Bunlar; Campylobacter türleri, E. coli suşları, Salmonella türleri, Vibrio cholera, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile ve Aeromonas türleridir. Önemlerine bakıldığında; konakçıya ait olan bağışıklık durumu gibi faktörlere, virülans mekanizmalarına, epidemiyolojik ve coğrafi özelliklere göre değişmektedirler (60).

2.3.2.1. Shigella Türleri

Shigella türleri enterobacteriaceae ailesine aittir. Escherichia coli ile yakın akrabadır. Gram negatif hareketsiz ve spesifik biyokimyasal özelliklere sahip olan basildir (69). Shigella dört ana serogruptan oluşur (60). Shigella, bakteriyel dizanterinin en fazla rastlanan ve önemli nedenlerinden biridir. Shigella dört ana

serogruba ayrılır; *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella dysenteriae* ve *Shigella boydii*. *S. Boydii* gelişmiş ülkelerde en fazla görülen türüdür.

Dünya genelinde yıllık 164 milyon şigelloz meydana gelmektedir. Pek çok ölüm gerçekleşmektedir. Doğal konak olan insanlardır. Enfeksiyon için gerekli doz 10 ile 100 kadar olan düşük miktarlarla olabilmektedir. Yetersiz su kaynağı, kötü sanitasyon ve kalabalık hane halkı gibi durumlarda özellikle görülmektedir. Şigellozda inkubasyon süresi 1 ile 5 gün arası değişebilmektedir. Inkubasyon periyodu sonrası ishal ortaya çıkmaktadır. Inkubasyon süresi *S.dysenteriae* tip 1 ile 6-8 gün kadar uzun olabilir. *S. Sonnei*, *S. Flexneri*, *S. dysenteriae*, ve *S. boydii*'ye göre daha şiddetli hastalığa neden olmaktadır. İki enterotoksinin sulu ishale ve ince bağırsak sekresyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (69).

Akut basilli dizanteri yapan mikroorganizmaların tipik bir örneği olan *Shigella* türlerinin alınması takiben, yaklaşık olarak 24- 48 saat içerisinde ortaya çıkan yüksek ateş, iştahsızlık, halsizlik, kusma ve baş ağrısı gibi semptomların ardından başlayan ishal görülmektedir. Hastalığın ilk zamanlarında sulu ve bol miktarda gaita görülebilir ancak daha sonra sulu ishali takip eden tenesmus, şiddetli karın ağrısı, kanlı mukuslu, sık ve az dışkılama ortaya çıkmaktadır. Kan miktarı dışkıda azdır. Kolondaki ülserler yüzeysel olarak lokalize olmaktadır ve inflamasyon nedeniyle mukus bulanık görünümündedir. İshal günde 7-12 defa görülebilmekle birlikte şiddetli seyreden tabloda bu sayı artabilmektedir. Küçük çocukların karın ağrısının şiddetli olmasından dolayı fazla ıkınmalarıyla rektal prolapsus gelişebilmektedir. Genel olarak hastalık 5 ile 7 günde kendi kendine iyileşmektedir (70).

Shigella enfeksiyonlarında çocuklarda nöbet ve kusma görülebilmektedir. *S. dysenteriae* tip 1, epidemilere ve hastalığın komplikasyonlarına shiga toksin aracılığıyla yol açmaktadır. Shiga toksin A:B5 subunit ekzotoksin hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve hemorajik enterokolite neden olabilmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 198 shigella gastroenteriti olan çocuk incelenmiş olup, bakılan serotiplerde en sık S. Sonnei tespit edilmiştir.

Tanı, elektron mikroskopisinde dışkı incelendiğinde kırmızı kan hücreleri ve polimorfonükleer hücreler görülmektedir. Kültür ile bakteri tespit edilebilmektedir. En uygun olan taze dışkıdır ve taze dışkının mümkün olmadığı durumlarda cary-blair veya tamponlanmış gliserol salin taşıyıcı besiyeri kullanılabilir. Kültür, Hektoen enteric agar ve Kültür ksilinlizin desoksikolat (XLD) gibi uygun olan besiyerine ekilmelidir.

Tedavisi, hastanın kliniğine göre değişim göstermektedir. Komplike olmayan ishallerde rehidratasyonu sağlamak yeterlidir. Kanlı ishal eşlik etmesi durumunda antimikrobiyal tedavi eklenmesi önerilmektedir (69).

Shigella tiplerinden S.dysenteriae ile gelişen hastalığın daha ağır tabloya neden olmaktadır. Tedavide rehidratasyonun sağlanması yanında kliniğinin iyileşme sürecini hızlandırmak uygun antibiyotik seçimi çok önemlidir. DSÖ tarafından 2001 yılında yapılan araştırma sonuçlarına göre, Shigella türlerinde antibiyotik direnci tüm dünyada artış göstermektedir (71).

2.3.2.2 Salmonella

Salmonella typhi gram negatif bir basildir ve tifoya (enterik ateş) neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sık görülmekte ve dünya çapında sağlık problemlerine neden olmaktadır. Uzamış olan ateş ilk başlarda kendiliğinden geçer daha sonra ise sürekli hale gelir. Akut komplike olmayan olgularda yorgunluk, iştahsızlık ve öksürük ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda ishal görülürken yetişkinlerde genellikle kabızlık görülmektedir. Hastaların dörtte birinde genelde gövdede lokalize olan “spot rose” görülmektedir. Gizli kan %10-20'sinde görülürken, masif kan % 3 kadar hastada görülmektedir. Hepatit, pnömoni, miyokardit, hemolitik üremik sendrom ve dissemine intravasküler koagülasyon

tifoid ateş ile birlikte görülebilir. Peritonit geçiren hastalarda intestinal perforasyon olabilmektedir. Mental durumun bozulması yüksek fatalite ile ilişkili olarak değerlendirilebilir.

Non-tifoidal salmonellalar ile oluşan gastroenteritlerde etken hayvanlarda bulunur. Hindi, tavuk, büyük baş hayvanlar ve yumurtada bulunabilmektedir. Hayvanlar kontamine besinler ve çevreden enfekte olurlar. Nazokomiyal enfeksiyonlara ve salgınlara bu mikroorganizmalar yol açmaktadır. Hastalık kontamine besin ve su alımından sonra 6-82 saat sonra ortaya çıkar. Kliniği, ani başlayan karın ağrısı, kan ve mukus içeren sulu ishal ile karakterizedir. Ateş yüksekliği yaklaşık 38-39 derece civarında seyreder. Subfebril ateş 10-14 gün sürebilir. Yaşlılarda, küçük çocuklarda ve altta yatan hastalığı olan kişilerde ciddi seyretmektedir. Bu grupta mortalite diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir.

Non-tifoidal salmonellalar lokalize abselere neden olabilir ve tüm vücuda yayılabilmektedir. Tifonun tanısı kemik iliği, kan ve spesifik anatomik bir bölgeden *S.typhi*'nin izolasyonu ile konulur. Kan kültürleri uygun olan besi yerlerine ekilmelidir (69).

2.3.2.3. Escherichia coli

Escherichia coli, sıklıkla bağırsağa yerleşen ve normalde klinik semptomlara yol açmayan gram negatif bir basildir (66). Dünya genelinde insanlarda, en çok bakteriyel gastroenterite neden olan bakteri *Escherichia coli*'dir. Klinik, biyokimyasal ve moleküler/genetik özelliklerine göre 5 farklı grup enterik *E.coli* ishal etkeni olarak belirlenmiştir (72).

- Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)
- Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)
- Enteroinvaziv *E.coli* (EIEC)
- Enterohemorajik *E.coli* (Şiga toksin üreten *E.coli*) (EHEC) (STEC)

- Enteroagregatif E.coli (EAEC)

Enterotoksijenik E.coli (ETEC), genelde seyahat ishali olarak değerlendirilir. Kısa süre içinde hastalık başlar. İshal özelliklerine bakıldığında mukus, kan ve lökosit olmayan sulu kıvamdadır. Kusma ve ateş nadir görülen semptomlardandır. Hafif ve kendini sınırlayabilen ishal meydana gelebileceği gibi kolera ishali gibi bol dışkılamada görülebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda en fazla izole edilen bakteriyel enteropatojendir. Yaklaşık olarak iki yüz milyon ishal olgusuna ve 380.000 civarında ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (69).

İnce barsağa invaze olmayan ETEC suşları bağırsağa kolonize olmaktadır. İki tane enterotoksin üretir. Isıya dayanıklı enterotoksin (LT) ve ısıya hassas enterotoksin (ST) üretir (73). ETEC bağırsak mukozasında hemen hiç yapısal değişiklik oluşturmaz.

İshal kontamine gıdaların ve suyun alımı ile meydana gelmektedir. İnkubasyon periyodu yaklaşık olarak 14- 50 saat arasında değişmektedir. Kliniği karın ağrısı, bulantı, kusma ve mukussuz, sulu, kansız, patlayıcı vasıfda ishal ile karakterizedir. Ateş nadiren eşlik etmektedir. Günde bir veya on defaya kadar olabilecek ishal meydana gelebilir. Dışkıda lökosit görülmez. Hastaların kliniğindeki farklılar, yaş ve hastanın immunitesi ile değişmektedir. Hamburger, sosis, peynir ve deniz ürünlerinde ETEC suşları belirlenmiştir. Genelde kendini sınırlayabilmekte ve hafif olarak seyretmektedir. Ancak az da olsa bazen kolera benzeri ishal nedeniyle şiddetli hastalık tablosu oluşabilmektedir (72-74).

Enteropatojenik E.coli (EPEC), gelişmekte olan ülkelerde, bebeklerde hem sporadik hem de epidemiler şeklinde ishale yol açmaktadır. EPEC enfeksiyonu insan bağırsağında bakterilerin üzerinde bulunduğu enterosit membranına pedestalleriyle tutunma yoluyla karakterize farklı bir histopatolojik lezyon oluşturup, bağırsaktaki mikrovillüs harabiyetine yol açmaktadır (60).

EPEC genellikle uzamış veya akut ishale neden olur. Kliniği; kansız, müküslü, sulu ishal, kusma ve hafif ateş semptomları sık görülmektedir. İshalin persistan olarak ilerlemesi malnutrisyona neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bebeklerdeki önemli sorunlardan biridir. EPEC'e bağlı ishalde anne sütünün koruyucu olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (72-74).

Enteroinvaziv E.coli (EIEC), bağırsak epitelyum hücreleri içinde çoğalabilme ve penetre olabilme sayesinde ishal meydana getirmektedir. Bu mikroorganizmalar Shigellaya benzemektedirler. Sulu veya dizanteri benzeri ishal yapabilmektedir. EIEC bulaşabilmesi için fazla miktarda sayılara ulaşmaları gerekmektedir. Dizanteri oluşumu için erişkinlerde yapılan deneylerde 10^8 bakteri gereklidir. EIEC gıdada çoğalarak yeterli inokulumu ulaştıktan sonra bulaşır (60).

Enterohemorajik E.coli (Şiga toksin üreten E.coli) (EHEC) (STEC), kanlı ishale neden olmaktadır. Kliniğinde ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. En önemlilerden birisi olan hemolitik üremik sendroma (HÜS) neden olabilir. ABD'de en sık rastlanan E.coli STEC serotipi O157:H7'dir.

STEC türleri ishal, HÜS, hemorajik kolit ve post ishal trombotik trombositopenik purpura (TTP) ile ilişkili bulunmuştur. En tehlikelisi Shiga toksini üreten E.coli O157:H7 bu tipin prototiptir. STEC tarafından oluşturulan ishal genellikle kansız başlar. Masif kanlı ishale ilerleyebilir. Hastalığın tipik bulgularından birisi şiddetli karın ağrısıdır. Ateş vakaların üçte birinden daha azında görülür. Ağır enfeksiyonlar hemorajik kolite neden olabilir (73). STEC'nin iki tane toksini vardır. Stx-1 veya verositotoksin-1 (VT1) ve Stx-2 veya verositotoksin-2'dir (VT 2). Stx-2, Stx -1 de immünolojik olarak farklı olmakla birlikte, genetik ve mekanistik olarak benzerdir (60). EHEC enfeksiyonlarında kolon şiddetli bir şekilde etkilenmektedir. Submukozada ödem, fibrin depolanması, nötrofil infiltrasyonu, kanama, mukozal ülserasyon ve mikrovasküler trombüslere neden olur. Psödomembranöz kolit görülebilir .

Enteroagregatif E.coli (EAEC) türleri infant ve çocuklarda sık görülmekle birlikte tüm yaş gruplarını da etkilemektedir. Uzun süreli ishallere neden olmaktadır. Asemptomatik kişilerde subklinik olarak seyir eder ve çocuklarda büyüme geriliğine neden olabilmektedir (72). Kliniğinde sulu, mukoid, sekratuvar ishal meydana gelmektedir. Ateş ve kusma daha az görülmektedir (74). Enteroagregatif E.coli, hücre kültüründe tipik olan "yığılmış tuğla" paterni ile tanımlanırlar. İntestinal mukozaya zarar veren bir veya daha fazla enterotoksin salgılamaktadır (72).

2.3.2.4. Campylobacter Jejuni

Campylobacter elektron mikroskopisinde, hareketli, mikroaerofilik, kapsülsüz, aside dirençli olmayan, sporsuz gram negatif kıvrımlı basil şeklinde görünümde olan mikroorganizmalardır. Elektoron mikroskopisinde “S” veya “martı kanadı” şeklinde görülürler. Gelişmiş ülkeler dahil tüm dünyada önemli bir gastroenterit etkenidir. En önemli bulaşma yolu kontamine süt, su ve ettir. Kanatlı ve memeli hayvanlar da enfeksiyon kaynağıdır. Kişilerin bu hayvanlarla direkt temas etmesiyle de hastalık bulaşabilmektedir (75).

İnfanlarda gelişmekte olan ülkelerde besin ve suya bağlı gelişen ishallerin sık etkenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı oldukça azdır. Kümes ve diğer hayvan barınaklarını ile ilişkili enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Çiğ besin ve pastörize edilmemiş süt önemli bulaşma yollarından biridir. Hastalık oluşabilmesi için gereken inokulum miktarı azdır. Bu miktar 50-100 inokulum arası değişmektedir. İnkubasyon süreci yaklaşık olarak üç gündür. İnkubasyon periyodu sonrası kansız, sulu ishal, karın ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı görülür. Klinik spektrumu geniştir. Beslenmesi zayıf olan, malnutrisyonlu çocuklarda sık karşımıza çıkmaktadır. Olguların dörtte birinde asemptomatik olarak seyreder. Komplikasyon enfeksiyon sonrası gelişebilmektedir. Guillain-Barre sendromu ve Reiter sendromu tanımlanan komplikasyonlardandır (69).

2.3.2.5. *Yersinia enterocolitica*

Yersinia enterocolitica (YE), gram negatif, sporsuz basildir. Fakat bazen kokoid morfolojisinde olabilen mikroorganizmalardır. Yaklaşık olarak 1-4 µm boyunda, 0.5-1.5 µm genişliğindedir. İnsan florasının normal bir üyesi değildir fakat geniş bir dağılımdadır. Doğal rezervuarları vahşi ve evcil hayvanlarda bulunmaktadır. Tavşan, kemiriciler, geyik, balıklar örnek olarak sayılabilir.

Beş yaşın altındaki çocuklarda sık görülmekle birlikte, tüm yaş gruplarında da görülebilmektedir. Dünyada sporadik insan enfeksiyonlarına en sık neden olan patojenik O:3, O:8 ve O:9 serotipleridir. Kliniği geniş bir spektrum çizmektedir. Hafif bir gastrit gibi seyiredebilceği gibi ölümcül olabilcek tablolara yol açabilmektedir. Çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Glomerulonefrit, eritema nodosum, eritema multiforme, artrit örnek olarak sayılabilir.

Tanı, kültürde akut dönemde alınan etkenin tespit edilebilmesi veya hastanın serumunda YE antikorlarının saptanmasıyla konulabilmektedir. Çoğunlukla kendini sınırlayabilen bir hastalık olmasından dolayı antimikrobiyal tedaviye gerek duyulmamaktadır ve semptomatik olarak yaklaşılmaktadır. Ancak yaşlılar, immün yetmezliği olan hastalar, üç aydan küçük infantlar, sistemik enfeksiyon, ekstraintestinal enfeksiyon ve sepsis varlığında uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Başlanmadığı takdirde önemli ölçüde morbitide ve mortalite gelişebilmektedir (76).

2.3.2.6. *Vibrio Cholerae*

Vibrio cholerae serogrubu çok miktarda olan gram negatif, virgül şeklinde, hareketli bir basildir. Enterotoksinle ilişkili klinik koleraya yol açanlar yalnızca O1,O139,O141 suşlarıdır (78). O1 ve O139 suşları içeren gram negatif basiller hızla dehidratasyon, asidoz ve ölüme doğru ilerleyen ani, şiddeti ve sulu ishale yol

açmaktadır. *V.cholerae*'nin rezervuarları insanlar ile tuzlu su ya da nehirlerin denize döküldüğü yerlerde yaşayan kafadan bacaklılar ve diğer zooplanktonlardır (60).

Kolera bol ve sık dışkılama ile karakterize bir hastalıktır. Karın ağrısı ve ateş eşlik etmez. Hipokalemi, dehidratasyon ve metabolik asidoz ortaya çıkabilmektedir. Rehidratasyon sağlanmadığı takdirde, ilk 4-12 saat içerisinde hipovolemik şok gelişebilmektedir. Çocuklarda bu durum koma, hipoglisemi, nöbet ve hatta ölümle bile sonuçlanabilir. Dışkı renksiz, mukus parçacıkları nedeniyle “pirinç suyu” görünümündedir. Yüksek konsantrasyonda klor, potasyum, sodyum ve bir karbonat içermektedir. Toksik Vibrio cholerae O1 ile enfekte olan hastaların büyük bir çoğunluğunda semptom gelişmezken, bazıları sıklıkla 3-7 günde geçen hafif veya orta derecede diare ile karşımıza çıkarlar (77).

Tanı hastanın dışkılarından *V.cholerae* izole edilmesi ile konulabilmektedir. Taze örnek uygun seçici ve seçici olmayan kültür besiyerine ekilmelidir. Ekilen kültür caryblair taşıyıcı besi yerinde taşınmalıdır. Böylece *V.cholera* haftalar boyunca taşınabilmektedir (75). Hastanın tedavisindeki en önemli yaklaşım kaybettiği sıvı ve elektrolitin yerine geri konulup rehidratasyonun sağlanmasıdır. Oral ve parenteral sıvı replase edilebilir. Klinik olarak koleradan şüphelenilmesi durumunda sıvı hemen başlanması önerilmektedir. Vibrio eradikasyonunu hızlandırmak, ishal süresini kısaltmak, sıvı kaybına azaltmak amacıyla antimikrobiyal tedavi kullanılmaktadır (69).

2.3.2.7. Diğer Vibrio Türleri

Vibrio'lar hareketli, anaerobik, yüksek tuz konsantrasyon oranlarına dayanıklı gram negatif mikroorganizmalardır. Vibrio parahaemolyticus, Vibrio cholerae non-O1, Vibrio mimikus, Vibrio hollisea, Vibrio fluvialis ve Vibrio furnissi ishal ile ilişkisi en çok bilinen nonkolera türleridir.

Nonkolera Vibrio türleri ishal, bakteriyemi ve yara yeri enfeksiyonu olmak üzere 3 önemli sendrom ile karşımıza çıkmaktadır. İshal en yaygın olarak karşılaşılan durumdur. Ani başlayan sulu dışkılama ve kramp tarzında karın ağrısıyla karakterizedir. Enteritler sıklıkla karides, istiridye, yengeç gibi deniz ürünlerinin iyi pişirilmeden yenilmesinden kaynaklanmaktadır. Gastroenteritli hastaların dışkı, mide içeriğinden ve kan örneklerinden elde edilebilir. Diare atakları genelde ciddi olmayan kendini sınırlar şeklindedir. Oral sıvı tedavi dışında çoğunlukla tedavi gerektirmemektedir. Ciddi ishal, sepsisemi durumlarında gerekli antimikrobiyal tedaviler tercih edilmelidir (77).

2.3.2.8. Clostridium difficile

Clostridium difficile, anaerop, gram pozitif, sporlu bir basildir. İlk olarak 1935 yılında sağlıklı bebeklerin dışkılarından izole edilmiş ve sitotoksin üreten bir bakteri olduğu belirlenmiştir (78).

C.difficile, klinik olarak asemptomatik taşıyıcılıktan ölümle sonlanabilen tabloya kadar çok geniş bir spektrum çizebilmektedir. Psödomembranöz kolit, toksik megakolon, hafif ishal veya sepsis ile giden klinik tablolar oluşturabilmektedir (79). C.difficile, toksin A ve toksin B şeklinde iki ekzotoksin üreten bir basildir. Hastane ortamında ve toprakta sık bulunurlar. Erişkinlerde antibiyotik ilişkili ishale neden olmaktadır. C.difficile sporları dışarıdan veya kolonize olmuş kişilerden fekal oral yol ile alınmaktadır. Kolonizasyon oranlarına bakıldığında yenidoğanlar ve bebeklerde %50'ye kadar çıkabilmektedir fakat iki yaşın üstündeki çocuklarda ve yetişkinlerde %5 'in altına kadar düşmektedir (60).

C. difficile enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı uygun örneklerden etkenin saptanması ve identifikasyonu ile hastalığa yol açan toksinlerin saptanması ile tanı konulur. C.difficile dışkıda toksinleri tanı koyabilmek için araştırılmalıdır. Tedavi olarak ishal veya kolit gelişen hastalarda antibiyotik tedavisi kesilmektedir. Antimikrobiyal tedavi kesilemesine rağmen ishali devam eden olgularda C.

difficile'ye karşı uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Suşları vankomisine ve metranidazol duyarlıdır. Kolit bulunan çoğu hastada ilk başta önerilmesi gereken metranidazoldur. Antimikrobiyal ilaçlar en az on gün kadar kullanılmalıdır (80).

2.3.2.9. Clostridium Perfringens

Clostridium Perfringens bir dizi toksin ve virulans faktör üretir. Suşları A'dan E'ye kadar isimlendirilir. Tüm suşlar tarafından üretilen alfa toksin, sfingomyelin ve lesitini hidrolize eden bir fosfolipazdır bununla birlikte tüm suşlar tarafından üretilmektedir. Bu toksin hemoliz, platelet yıkımı, kapiller geçişte artış ve hepatotoksiteye neden olmaktadır. B ve C suşları tarafından üretilen beta toksini ince bağırsakta hemorajik nekroz yapar. Clostridium Perfringens'in B ve D suşları tarafından üretilen epsilon toksini vasküler endotel hücreleri zedeleyerek ödem vasküler geçirgenlikte artış, organ disfonksiyonuna sebep olabilmektedir. E suşları tarafından üretilen loka toksini yüzeyde dermal ödem yapar. Birçok C.perfringens suşu tarafından hemolizinler ve birçok farklı enzimler üretilir. Besin zehirlenmesine ürettiği enterotoksin ile neden olmaktadır. Besin zehirlenmesi kramp tarzında karın ağrısına ve ani başlangıçlı ishale neden olmaktadır. Kontamine etler ve etlerin yağları toksin içermektedir. Tedavide sıvı ve elektrolit kaybını yerine koymak gereklidir. Hastalık, başlangıcından 24 saat içinde kendiliğinden iyileşmektedir (81).

2.3.2.10. Bacillus cereus

Bacillus cereus, fakültatif anaerobik ve aerobik, spor oluşturan gram pozitif bir basildir. Isıya dayanıklı toksin kusmaya neden olmaktadır. Emetik toksin sitotoksikdir. Kas yıkımı ve karaciğer yetmezliği ile ilişkilidir. B.cereus'a bağlı gıda zehirlenmesiyle ilişkili iki klinik sendrom mevcuttur. Birincisi, kısa inkubasyon döneminden sonra kusma, bulantı ve karın ağrıları ile ishale giden kusma sendromudur. İkincisi ise uzun inkubasyon süresi olan orta –şiddetli karın

ağrıları, sulu ishal ve hastaların kusmayla giden ishal sendromudur. Nadiren hafif kısa süreli ateş eşlik eder.

B.cereus, dış ortamda her yerde bulunabilmektedir. Sporları ısıya karşı dayanıklıdır. Kaynatma, pişirme ve pastörizasyondan sonra bile canlı kalabilir. Kontamine et ve sebzelerin yenmesi ile sporla ilişkili hastalık sık olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavisi sıvı ve elektolit replasmanı sağlayarak, rehidratasyonu sağlamak ve uygulamaktır. Antimikrobiyal tedavi endikasyonuna gerek yoktur (82).

2.3.3. Paraziter Gastroenteritler

2.3.3.1. Giardia İntestinalis

Giardia intestinalis, kist ve trofozoit formları mevcut olan flajellalı bir protozodur. Enfeksiyona neden olan formu kisttir. Enfeksiyonu safra yollarında ve ince bağırsakda enfeksiyon sınırlıdır. Giardiazis insanlar temel kaynağı olmakla birlikte dünya genelinde yaygın olan bir hastalıktır.

Köpekler, kunduzlar, kediler ve diğer hayvanları da enfekte edebilirler. İnsanlar direkt veya indirekt enfekte olabilirler. Çoğunlukla enfekte olmuş insan asemptomatik olarak enfeksiyon geçirmektedir. Eğer semptomatik enfeksiyon geçirilirse geniş bir spektrumda klinik bulgulara yol açabilmektedir. Kliniği çocuklarda ara sıra olan akut ishal, karın ağrısı, iştahsızlık, karın distansiyonu ve kötü kokulu dışkının eşlik ettiği intermitant bir hastalık tablosu ortaya çıkabilir. Bazen ise ciddi bir şekilde seyredabilmektedir. Malabsorbsiyon meydana gelmesi durumunda kilogram kaybı, büyüme geriliği ve anemiye neden olabilmektedir.

Tanı, gaitanın direkt yaymasında trofozoit veya kist görmek tanı konulabilir. Ayrıca gaita örneklerinde ve duodenal sıvıdan pozitif antikör testi tanı koydurucudur. Tedavi olarak rehidratasyon sağlanmalı ve elektrolit bozukluklar düzeltilmelidir. Metranidazol, nitroksanit veya tinidazol gibi ilaçlar kullanılabilir.

Metranidazolun beş ile yedi günlük kullanımı %80 - %95 tedavi edici başarısı vardır (83).

2.3.3.2. Entamoeba Histolytica

Entamoeba, ilk olarak Fedor Losch tarafından Rusya'nın St. Petersburg kentinde 1875'te dışkıda tanımlanmıştır (84). Dünyada yaygın olarak görülen amebiyazis, Entamoeba histolytica'nın neden olduğu, paraziter enfeksiyonlardan biridir. Kişilerin enfekte olması ile dışkılarından atılan dört çekirdekli kistler ile kontamine su ve gıdaların alınması ile bulaşmaktadır. İki farklı patoloji ile seyretmektedir. Bağırsak ve bağırsak dışı olarak konağı enfekte etmektedir (85).

Dünyada paraziter enfeksiyonlarda ikinci sıklıkta görülen bir hastalıktır. DSÖ verilerine göre üçüncü en sık ölüm nedenidir. Orta-Güney Amerika, Hindistan, Afrika'da yaygın olarak izlenmektedir. Tropik ve ılıman tüm bölgelerde endemiktir. E. histolytica'ya insanlar, kediler ve fareler konakçıdırlar. Genel olarak bulaşma yollarına bakıldığında besinlerle alınarak ortaya çıktığı görülmektedir.

Genellikle penetrasyon mukoza altında kalıp, muskuler tabakayı aşmaz. Lumene bakan yüzeyi dar ancak tabanı daha geniş ülserler gelişir. Nekroz nedeni ile kılcal damarlar açılır ve kanama meydana gelir. Kronikleşen formlarda mevcuttur. Amipli dizanterili hastada günde dışkılama sayısı yaklaşık 10-15 kadardır. Batın alt kadransında geçici ağrılar meydana gelir. Ateş nadir görülmektedir. Hastalık esnasında kilo kaybı sık görülür.

Tanısı; mikroskopi, seroloji, dışkıda antijen saptama, kültür ve moleküler biyolojik yöntemler ile etken tespit edilebilmektedir. Asemptomatik bireyler için ileride invaziv bir hastalık gelişimi önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenden ötürü etkilenmiş olan hastaların tedavileri luminal ajanlar ile olabilir. Metranidazol ve

tinidazol gibi ajanlar ile kolit, karaciğer absesi geçiren invaziv amebiazis olguları tedavi edilebilmektedir (84).

2.3.3.3. Cryptosporidium

Cryptosporidium intrasellüler, extrasitoplazmik bir protozoondur. Gastrointestinal sistemde epitelin mikrovillus sınırı enfekte edebilmektedir. İnsan ve omurgalı hayvalarda enfeksiyon görülebilmektedir. Hastanın kliniği bağışıklık sistemine, yaşına göre değişebilmektedir (86). Bağışıklık sistemi sağlıklı olanlarda semptomatik cryptosporidiosis yaklaşık iki haftada kendini sınırlayan ishal meydana gelir. Ender olarak bulantı, abdominal kramplar, ateş ve kilo kaybı gözlenmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ise kolera benzeri ishale neden olup ölüme neden olabilmektedir. Çevrede yaygın olarak görülebilmelerinden dolayı insana farklı yollardan bulaşabilmektedirler. İmmün yetmezlikli hastalar ve sağlıklı kişilerde, sudan bulaşabilen en önemli hastalıklardan biridir. Klinik olarak belirgin cryptosporidiosis hastalarında genelde dışkı ile çok sayıda ookist atıldığından boyamalar ve direkt yayma ile tanı koyulabilmektedir (92).

2.4. Akut Gastroenteritlerde Tedavi

Gastroenterit tedavisinde en önemli basamak rehidratasyon ve replasman tedavisidir. Oral rehidratasyon çoğu hastada yeterli olmaktadır. Bağırsak motilitesini azaltan ilaçlar patojen bakteri ve toksinlerin temizlenmesini inhibe edeceğinden çocukluk yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir (69).

AGE'in en önemli bulgularından biri dehidratasyon derecesidir. Kling'in ciddiyetini belirleyerek tedavi konusunda klinisyene yardımcı olur. Normal olmayan solunum şekli, kilo kaybı, kapiller dolum zamanının uzaması ve cilt turgoru dehidratasyonu gösteren önemli klinik bulgulardandır. Rehidratasyonun kısa sürede gerçekleştirilmesi tedavinin en önemli basamaklarından biridir.

Ozmolaritesi düşük olan oral replasman sıvıları kullanılmalıdır. Herhangi bir kısıtlama olmaksızın verilebilir. Beslenme hastalık boyunca kesilmemelidir. İlaçlara çoğunlukla ihtiyaç duyulmamaktadır. Probiyotikler semptomların süresini azaltabilir. Çoğu AGE vakasında antibiyotik kullanımına gerek duyulmaz. Şigellozis ve campylobacter enfeksiyonun erken döneminde antibiyotikler kullanılabilir. Dehidratasyon yok veya minimal dehidratasyon, hafif, orta ve ciddi derece dehidratasyon şeklinde gruplara sınıflandırma uygun tedavi için temeldir (87).

Dehidratasyon derecesini belirleme:

Önceki vücut ağırlığı biliniyorsa,

- Vücut ağırlığının %5'inden azının kaybı: hafif derecede dehidratasyon
- Vücut ağırlığının %5-10'unun kaybı: orta derecede dehidratasyon
- Vücut ağırlığının %10'nundan fazlasının kaybı: ağır derecede dehidratasyon
- Önceki vücut ağırlığı bilinmiyorsa hastanın fizik muayene bulgularına göre dehidratasyon derecesi belirlenir (Tablo 2.8) (88).

Tablo 2.8. Dehidratasyonun Dünya Sağlık Örgütüne göre klinik sınıflandırması

Değerlendirme	Hafif dehidratasyon (%3-5)	Orta dehidratasyon (%6-10)	Ağır dehidratasyon
Deri turgoru	Normal	Azalmış	Çok azalmış
Göz yaşı	Hafif azalmış	Yok	Yok
Ağız mukozası	Hafif kuru	Çok kuru	Çatlamış
Fontanel	Normal/hafif çökük	Çökük	Çökük
Kan basıncı	Normal	Hafif düşmüş	Azalmış
Kalp hızı	Normal/hafif artmış	Artmış	Taşikardi belirgin
İdrar çıkışı	Hafif oligüri	Oligüri	Oligüri/anüri
Bilinç düzeyi	Huzursuz	İrrite	Az cevap/cevapsız
Nabız şekli	Dolgun/normal hızda	Hızlı	Hızlı ve zayıf
Deri	Ilık, pembe	Soğuk, soluk	Soğuk, siyanotik
Ağırlık kaybı	≤%5	% 6-10	> %10

Tablo 2.8. Dehidratasyonun Dünya Sağlık Örgütüne göre klinik sınıflandırması

Yeterli rehidratasyon viral gastroenteritlerin ana tedavisini oluşturmaktadır. Viral enfeksiyonlar için spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Rotavirüsün tedavi kısmında viral enfeksiyonların tedavisi ayrıntılı olarak anlatılmıştır (60).

Oral replasman tedavisi hafif dehidratasyonda 50 ml/kg/3-4 saat, orta dehidratasyonda 100 ml/kg/3-4 s, ağır dehidratasyonda 100-150 ml/kg/3-4 s başlanmalıdır. Dört saat sonra hasta tekrar muayene edilmelidir. Hasta idrar çıkışı varsa, cilt turgoru normale döndüyse, sakinse orali açılarak beslenmeye geçilebilir. Orta derece dehidratasyon tedavisinde 100ml/kg/g ORS verilmesi önerilmektedir. Kusması aşırı olan çocuklarda intravenöz sıvıya geçilerek rehidratasyon sağlanmalıdır. Ağır dehidrate hastalarda 20 mL/kg %0,9 NaCl 10-

30 dk içinde 20 mL/kg %0,9 NaCl verilmelidir. Klinisyenin değerlendirmesine göre 3 kez verilebilir. Yeterli alışması olmayan antisekretuar ajanlar antitiletite ilaçlar, antidiareik ajanlar, antisekretuar ajanlar, kullanılması onerilmemektedir. Dünya sağlık rgt ve UNICEF ishali olan çocuklar için tedavi olarak çinko ilavesini onermektedir. Altı aydan büyük çocuklarda oral 20 mg, altı aydan küçük çocuklarda ise 10 mg çinko onerilmektedir. Özellikle malnutrisyonu olan ocuklarda DSÖ çinkoyu onermektedir (69). Bakteriye zel tedaviler yukarıda anlatılmıştır



3- GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2014 –Mayıs 2017 tarihleri arasında İntaniye servisinde ve Genel pediatri servisinde yatırılarak tedavi edilen rotavirüs pozitif gastroenterit ve rotavirüs negatif gastroenterit tanısıyla takip edilen yaşları 1 ay - 5 yaş arasında değişim gösteren, 115 hasta çalışmaya dahil edildi. AGE tanısı son bir haftada antibiyotik almayan ve gıda ile ilişkisi olmadığı düşünülen > 3/gün sulu dışkılama olarak kabul edildi. Şikayetleri 14 günden uzun süren hastalar “Kronik Gastroenterit” olarak kabul edilip çalışma dışı bırakıldı. Kronik bir hastalığa sahip olan, malnutrisyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalardan 74 tanesi rotavirüs pozitif gastroenterit ve 41 hasta ise rotavirüs negatif gastroenterit nedeniyle yatışı olan hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışma Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Onay Tarihi: 6 Temmuz 2017, Onay no: 2017/09-06) sonra başlatıldı. Yaptığımız retrospektif çalışmada Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nin bilgisayar kayıtlarından ve hasta dosya kayıtlarından inceleme yapıldı. Olguların klinik, laboratuvar ve maliyet değerlendirmeleri formlara kayıt edildi.

Her bir olgu için; ad, soyad, yaş, cinsiyet, doğum tarihi, tanı, yatış yeri, yatış tarihi, çıkış tarihi, yatış süresi, semptomlar (ateş, kusma, ishal, kilo kaybı), semptomların süresi, fizik muayene bulguları, dehidratasyon derecesi, laboratuvar (hemogram, biyokimya, CRP), rota antijeni testi, gaita kültür sonucu, gaita direkt bakı, tedavi (antibiyotik ad süre, I.V. tedavi doz süre), komplikasyonlar (metabolik asidoz, invaginasyon, konvülziyon, hiponatremik dehidratasyon, hipernatremik dehidratasyon), ishal nedeniyle hastaneye başvuru sayısı, kullanılan ilaç maliyeti, kullanılan malzeme maliyeti, radyoloji maliyeti, laboratuvar maliyeti, servis maliyeti, toplam maliyet içeren form düzenlenmiştir. Hastaların maliyet analizleri hastanelerin bilgi işlem kayıtlarından elde edildi ve her hastanın

fatura bilgi dökümleri ayrıntılarıyla çalışma formuna eklendi. Çalışmamızda hesaplanan tüm maliyetler direkt tıbbi maliyetlerden oluşmaktadır. Hesaplama zorluğu ve çalışmanın retrospektif yapılması nedeniyle sağlık personeli giderleri, ebeveynlerin iş kaybı, ulaşım, yemek ve bebek bezi giderleri gibi dolaylı maliyetler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Laboratuvar maliyeti: Hastanın hastaneye başvurusundan itibaren gönderilen hemogram, biyokimya, CRP, rota antijen testi, gaita kültürü, gaita direkt bakı, sedimentasyon ve diğer laboratuvara gönderilen tetkik maliyetlerini içermektedir.

Radyoloji maliyeti: Hastanın hastaneye başvurusundan itibaren çekilen ultrasonografi, direkt grafi ve diğer görüntüleme maliyetlerini içermektedir.

İlaç maliyeti: Hastanın yatışı sırasında kullanılan serum, antibiyotik, ateş düşürücü ve diğer ilaç maliyetlerini içermektedir.

Malzeme maliyeti: Hastanın yatışı sırasında kullanılan serum seti, enjektör ve diğer sarf malzeme maliyetlerini içermektedir.

Servis maliyeti: Hastanın yattığı süre boyunca olan yatak ücreti, genel uygulamalar ve tıbbi uygulamalar maliyetini içermektedir.

Toplam maliyet: Hastanın yatışı sırasında laboratuvar, radyoloji, ilaç, malzeme ve servis maliyetlerinin toplamını içermektedir.

Dışkıda rotavirüs antijenin saptanması; ishal nedeniyle başvuran hastaların taze dışkı örnekleri kaset kiti yöntemi ile Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Dışkıda diğer gastroenterit etkenlerinin saptanması; Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji

laboratuvarında mikroskopide örnekler; eritrosit ve lökositlerin varlığı, parazit kist trofozoit ve maya yönünden incelenmiştir. Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında kaset yöntemi ile enterik adenovirus varlığı araştırılmıştır. Bakteriyolojik olarak, Salmonella ve Shigella için uygun besiyerlerine ekimler yapılmıştır.

Laboratuvar; Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında hemogram ve biyokimya çalışılmıştır.

Hastaların maliyet analizindeki TL değerleri çalışmanın yapıldığı Ocak 2014 – Mayıs 2017 tarihleri ortasında (15 Eylül 2015) Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankasının döviz efektif alış kurlarına göre \$ ve €'ya çevrildi (buna göre 1 \$=3,04 TL, 1€=3,44 TL, 1€=1.13 \$ olarak kabul edildi). Bu çalışmada ki tüm TL ve döviz çevrimleri bu kura göre yapıldı.

İstatistiksel yöntem Çalışmada elde edilen bütün veriler SPSS (Statiscal Package for Social Scienses) 18.0 paket programına girilerek değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında Student T testi, ki-kare testi ve Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Yaş ortalamaları ay olarak verildi. Sonuçlar n (%) veya ortalama $\pm$ standart sapma (SD) (alt-üst değer) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4- BULGULAR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi İntaniye ve Süt-2 servisinde Ocak 2014 – Mayıs 2017 tarihleri arasında rotavirüs pozitif gastroenterit (RV(+)) grup) ve rotavirüs negatif gastroenterit (RV(-)) grup) nedeniyle yatırılarak izlenen 1 ay üstü ve 5 yaş altı toplam 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 74 tanesi Rotavirüs pozitif gastroenterit ve 41 tanesi Rotavirüs negatif gastroenterit nedeniyle yatarak izlenen hastalardı.

Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın 69 (% 60) tanesi erkek, 46 (% 40) tanesi kız hastalardan oluşmakta idi. RV(+) gruptaki 74 hastanın 43'ü (% 58,1) erkek ve 31'ini (% 41,9) kız hasta oluşturmaktaydı. RV(-) gruptaki 41 hastanın 26'sı (% 63,4) erkek ve 15'i (% 36,6) kız hasta oluşturmaktaydı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,578$). (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Grupların cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	RV(+) grup n :74 (%64,3)	RV(-) grup n :41 (%35,7)	Total n :115 (%)	p
Erkek	43 (%58,1)	26 (%63,4)	69(%60)	p = 0,578
Kız	31 (%41,9)	15 (%36,6)	46(%40)	

RV(+) gruptaki hastaların yaş ortalaması $15,6\pm13,56$ ay olarak saptandı. Bu hastaların en küçüğü 1 ay ve en büyüğü 60 ayındaydı. RV(-) gruptaki

hastaların yaş ortalaması $22,6 \pm 20,4$ ay saptandı. Bu hastaların en küçüğü 1 ay ve en büyüğü 60 ayındaydı. Her iki grup arasında yaş ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,054$).

Ortalama yatış gün sayısı RV(+) grup için $3,9 \pm 2,4$ gün olarak saptandı. RV(-) grupta $4,7 \pm 2,6$ gün saptandı. Gruplar arasında yatış günü karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,095$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Grupların yaş ve yatış gün karşılaştırılması.

	RV(+) grup	RV(-) grup	p
Yaş (ay) (min-maks)	$15,6 \pm 13,56$ ay (1-60ay)	$22,6 \pm 20,4$ ay (1-60ay)	$p = 0,054$
Yatış gün	$3,9 \pm 2,4$ gün	$4,7 \pm 2,6$ gün	$p = 0,095$

Hastaların yaş gruplarına göre olan dağılımı yapıldı, RV(+) grupta 1-12 ayında olan 39 (% 53), 13-24 ayında olanlar 22 (% 29) , 25-36 ayında olanlar 8 (% 11), 37-48 ayında olanlar 2 (% 3), 49-60 ayında olanlar 3 (% 4) saptandı. RV (-) grupta 1-12 ayında olan 17 (% 41), 13-24 ayında olanlar 8 (% 20), 25-36 ayında olanlar 6 (% 15), 37-48 ayında olanlar 3 (% 7), 49-60 ayında olanlar 7 (% 17) olarak saptandı. Her iki grup içinde hastaların daha çok 1-12 ay içinde olduğu saptandı.

Tablo 4.3. 5 yaş altı hastaların RV (+) ve RV (-) grupların yaş gruplarına göre dağılımı

	RV(+) grup n(%)	RV(-) grup n (%)
1-12 ay	39 (% 53)	17 (% 41)
13-24 ay	22 (% 29)	8 (% 20)
25-36 ay	8 (% 11)	6 (% 15)
37-48 ay	2 (% 3)	3 (% 7)
49-60 ay	3 (% 4)	7 (% 17)
Total	74 (% 100)	41 (% 100)

Her grup için yapılan klinik karşılaştırmada, RV (+) grupta 40 (% 54) hastada ve RV (-) grupta 24 (% 58) hastada ateş yüksekliği mevcuttu. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,643$). RV (+) grupta 1 (% 1,3) hastada kanlı ishal görülürken, RV (-) grupta 10 (% 24,3) hastada kanlı ishal saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında kanlı ishal var olması anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,000$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Her iki grubun ateş ve kanlı ishal açısından karşılaştırılması.

	RV (+) grup n = 74 (%)	RV (-) grup n =41 (%)	p
Ateş yüksekliği	40 (%54)	24 (%58)	$p=0,643$
Kanlı ishal	1(%1,3)	10 (%24,3)	$P=0,000$

Her iki grubun dehidratasyon derecelerinin karşılaştırıldığında; RV (+) gruptaki 65 (% 88) hastada hafif dehidratasyon, 9 (% 12) hastada orta dehidratasyon ve RV (-) gruptaki 38 (% 93) hastada hafif dehidratasyon, 3 (% 7) hastada orta dehidratasyon saptandı. Ağır dehidratasyon her iki grupta da saptanmadı. Dehidratasyon dereceleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,534$). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Her iki grubun dehidratasyon dereceleri karşılaştırılması

	RV (+) grup n (%)	RV (-) grup n (%)	p
Hafif dehidratasyon	65 (% 88)	38 (% 93)	$p =0,534$
Orta dehidratasyon	9 (% 12)	3 (% 7)	
Ağır dehidratasyon	0	0	
TOPLAM	74 (%100)	41(%100)	

Her iki grupta meydana gelen komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada RV (+) grupta metabolik asidoz meydana gelen hasta sayısı 10 (% 14), RV (-) grupta ise 2 (% 5) olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,208$). RV (+) grupta konvulziyon geçiren hasta sayısı 2 (% 3), RV (-) grupta ise 1 (% 2) olarak saptandı. Konvulziyon geçiren yeterli hasta sayısı olmamasından dolayı karşılaştırma yapılamadı. Her iki hasta grubunda da invaginasyon saptanmadı. RV (+) grupta 2(% 3) hasta hiponatremik dehidratasyon ön tanısı ile nedeniyle yatırılırken, 7 (% 9) hasta hipernatremik dehidratasyon nedeniyle yatırılmıştı. RV (-) grupta 1 (%2) hasta hiponatremik dehidratasyon nedeniyle, 4(%10) hasta hipernatremik dehidratasyon nedeniyle yatışı yapılmış

olarak saptandı. Yeterli hasta sayısı olmamasından dolayı p değeri hesaplanamadı.(Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Her iki grupta komplikasyon geçirenlerin karşılaştırılması.

	RV (+) grup n (%)	RV (-) grup n (%)	p
Metabolik asidoz	10 (%14)	2 (%5)	0,208
Konvulziyon	2(%3)	1 (%2)	*
İnvaginasyon	0 (%0)	0 (%0)	*
Hiponatremik dehidratasyon	2 (%3)	1(%2)	*
Hipernatremik dehidratasyon	7 (%9)	4(%10)	

Yeterli sayı olmadığı için p değeri hesaplanamadı*.

Komplikasyon geçiren hastaların toplamı gruplar arası karşılaştırıldığında; RV (+) gruptaki 13 (%17) hastada komplikasyon geçirmişken, RV (-) gruptaki 5 (% 12) hastanın komplikasyon geçirdiği saptanmıştır. Bu gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur (p=0,448).(Tablo 4.7)

Tablo 4. 7. İki grup arasında komplikasyonun karşılaştırılması.

	RV (+) grup n (%)	RV (-) grup n (%)	p
Komplikasyon var	13 (% 17)	5 (% 12)	p=0,448
Komplikasyon yok	61 (% 83)	36 (% 88)	
Toplam	74 (% 100)	41 (% 100)	

Antibiyotik kullanımı açısından iki grup arasında yapılan karşılaştırmada; RV (+) gruptaki 13 (% 18) hastada antibiyotik kullanılmış, RV (-) gruptaki 28 (% 68) hastada antibiyotik kullanılmış olarak bulundu. RV (-) grupta anbitiyotik kullanımının fazla olduğu tespit edildi. Bu gruplar arasında antibiyotik kullanımı açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulundu (p=0,000). (Tablo 4.8)

Tablo 4. 8. Gruplar arası antibiyotik kullanımının karşılaştırılması.

	RV (+) grup	RV (-) grup	p
Antibiyotik kullanımı var	13 (% 18)	28 (% 68)	p =0,000
Antibiyotik kullanımı yok	61 (% 82)	13 (% 32)	
Total	74 (% 100)	41 (% 100)	

RV (+) grup ve RV (-) grupların laboratuvar karşılaştırılmasında; hemoglobin (Hb) değerlerinin karşılaştırılmasında RV (+) grupta Hb değerinin ortalaması 11.1 g/dL ve standart sapma 1.4 g/dL olarak hesaplandı. RV (-) grupta Hb değerinin ortalaması 11,3 g/ dL, standart sapma 1,8 g/ dL olarak hesaplandı. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,624$).

Beyaz küre sayısının (BKS) karşılaştırılmasında RV (+) grupta BKS ortalaması 10149, standart sapma 4007 olarak hesaplandı. RV (-) grupta BKS ortalaması 11744, standart sapma 5983 olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,091$).

Nötrofil sayısı karşılaştırılmasında RV (+) grupta nötrofil sayısı ortalaması 4748, standart sapma 3005 olarak hesaplandı. RV (-) grupta nötrofil sayısı ortalaması 5489, standart sapma 5489 $\pm$ 4260 olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,279$).

Lenfosit sayısı karşılaştırılmasında RV (+) grupta lenfosit sayısı ortalaması 4517, standart sapma 2990 olarak hesaplandı. RV (-) grupta lenfosit sayısı ortalaması 5157, standart sapma 3625 olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,311$).

Sodyum (Na) değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) grupta Na değerinin ortalaması 140 mmol/L, standart sapma 7 mmol/L olarak hesaplandı. RV (-) grupta Na değerinin ortalaması 136 mmol/L, standart sapma 136 $\pm$ 3 mmol/L olarak hesaplandı. Sodyum değerinin ortalamasının RV (+) grupta daha yüksek olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki karşılaştırma anlamlı olarak saptandı ($p=0,007$).

Potasyum (K) değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) grupta K değerinin ortalaması 4,2 mmol/L, standart sapma 0,6 mmol/L olarak hesaplandı. RV (-)

grupta K değerinin ortalaması 4,2 mmol/L, standart sapma 0,6 mmol/L olarak hesaplandı. Her iki grup arasında potasyum değeri anlamlı olarak saptanmadı ($p=0,805$). (Tablo 4.9)

CRP değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) grupta CRP ortanca değeri 0.25 mg/dL olarak hesaplandı. RV (-) grupta hastaların CRP ortanca değeri 1.38 mg/dL olarak hesaplandı. Her iki grup arasında bu değer anlamlı olarak saptandı ($p=0,001$). (Tablo 4.10)

Tablo 4.9. Her iki grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	RV (+) grup		RV (-) grup		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Hb (g/dL)	11,1	1,4	11,3	1.8	0,624
BKS (/mm³)	10149	4007	11744	5983	0,091
Nötrofil sayısı(/mm³)	4748	3005	5489	4260	0,279
Lenfosit sayısı(/mm³)	4517	2990	5157	3625	0,311
Na (mmol/L)	140	7	136	3	0,007
K (mmol/L)	4,2	0,6	4,2	0,6	0,805

Tablo 4.10. Her iki grubun CRP değerlerinin karşılaştırılması

	RV (+) grup Ortanca Değer	RV (-) grup Ortanca Değer	P
CRP (mg/dL)	0.25	1.38	0.001

Maliyet analizinde RV (+) ve RV (-) gruptaki hastaların maliyet karşılaştırılmasında; laboratuvar maliyetinin RV (+) gruptaki ortanca değeri 59,1 TL, kişi başi ortalaması 82,2 TL, minumum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 438,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların laboratuvar maliyetinin ortanca değeri 70,2 TL, kişi başi ortalaması 111,4 TL, minumum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 578,82 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında bu fark anlamsız olarak saptandı ($p=0,161$).

Radyoloji maliyetinin RV (+) gruptaki ortanca değeri 0 TL, hastaların kişi başi ortalama değeri 15,5 TL, minumum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 123,8 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortanca değeri 26,1 TL, hastaların kişi başi ortalaması 23,1 TL, minumum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 112,2 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,06$).

İlaç kullanımının maliyeti RV (+) gruptaki ortanca değeri 36,1 TL, hastaların kişi başi ortalaması 58 TL, minumum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 385 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortanca değeri 48,2 TL, hastaların kişi başi ortalaması 87,6 TL, minumum değeri 9,8 TL, maksimum

değeri ise 324,3 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların ilaç kullanım maliyetinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptandı ($p = 0,02$).

Kullanılan malzeme maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 14 TL, hastaların kişi başı ortalaması 23,5 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 125,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 22,4 TL, hastaların kişi başı ortalaması 37,3 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 212,8 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların kullanılan malzeme maliyetinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p = 0,024$).

Servis maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 182,1 TL, hastaların kişi başı ortalaması 220,7 TL, minimum değeri 40 TL, maksimum değeri ise 653,1 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 221,9 TL, hastaların kişi başı ortalaması 285,6 TL, minimum değeri 48,4 TL, maksimum değeri ise 2171,7 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptanmamıştır ($p = 0,226$).

Toplam maliyetin RV (+) gruptaki ortalama değeri 301,7 TL, hastaların kişi başı ortalaması 400,1 TL, minimum değeri 62,8 TL, maksimum değeri ise 1316,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 443,7 TL, hastaların kişi başı ortalaması 545,2 TL, minimum değeri 115,3 TL, maksimum değeri ise 3179,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların toplam maliyetin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p = 0,035$). Kişi başı ortalama laboratuvar maliyeti, kullanılan ilaç maliyeti, radyoloji maliyeti, kullanılan malzeme maliyeti, servis maliyeti ve toplam maliyetin kişi başı ortalamaları iki grup arasındaki karşılaştırılması tablo 4.11’de gösterilmiştir. Kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyetler TL, \$ ve € olarak tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Her iki grubun direkt tıbbi yatış maliyetlerinin ortanca ve ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	RV (+) grup Kişi başı	RV (-) grup Kişi başı	p
Laboratuvar maliyeti ort	82,2 TL	111,4TL	p =0,161
Median	59,1 TL	70,2 TL	
(min-max)	(0-438,4)	(0-578,82)	
Radyoloji maliyeti ort	15,5 TL	23,1 TL	p = 0,06
Median	0 TL	26,1 TL	
(min-max)	(0-123,8)	(0-112,2)	
İlaç maliyeti ort	58 TL	87,6 TL	p =0,02
Median	36,1TL	48,2 TL	
(min-max)	(0-385)	(9,8-324,3)	
Malzeme maliyeti ort	23,5 TL	37,3 TL	p =0,024
Median	14 TL	22,4 TL	
(min-max)	(0-125,4)	(0-212,8)	
Servis maliyeti ort	220,7 TL	285,6 TL	p =0,226
Median	182,1 TL	221,9 TL	
(min-max)	(40-653,1)	(48,4-2171,7)	
Toplam maliyet ort	400,1 TL	545,2 TL	p =0,035
Median	301,7 TL	443,7 TL	
(min-max)	(62,8±1316,4 TL)	(115,3-3179,4)	

Tablo 4.12. Her iki gruptaki kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyetlerin TL,\$ ve € olarak gösterilmesi

	RV (+) grup			RV (-) grup		
	TL	\$	€	TL	\$	€
Laboratuvar maliyeti	82,2	27	23,8	111,4	36,6	32,3
Radyoloji maliyeti	15,5	5	4,5	23,1	7,5	6,7
İlaç maliyeti	58	19	16,8	87,6	28,8	25,4
Malzeme maliyeti	23,5	7,7	6,8	37,3	12,2	10,8
Servis maliyeti	220,7	72,5	64,1	285,6	93,9	82,8
Toplam maliyet	400,1	131,6	116,3	545,2	179,3	158,4

5-TARTIŞMA

İshal bütün dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Dünyada enfeksiyonlara bağlı ölümler arasında ilk üç sırada yer alır. İshale bağlı ölümler dünya çapında yılda iki milyonu geçmektedir. Bu ölümlerin çoğu beş yaş altındaki çocuklarda meydana gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda mortalite ve morbitidenin önemli sebeplerinden biridir (1). AGE % 70'i virüslerden kaynaklanmaktadır. Yaşamın ilk 5 yılında akut ishal nedeni ile takip edilen hastalara bakıldığında % 40'ının rotavirüsler, % 30'unun ise diğer virüslerden (norovirüs, adenovirüs) kaynaklandığı bildirilmiştir (5). Rotavirüsler, 5 yaş altı çocuklar ve bebeklerde görülen ishallerin, hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritlerin en başta gelen nedenlerinden biridir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde ishal nedeni ile yatan 5 yaşın altındaki çocukların yatış nedenlerine bakıldığında neredeyse üçte birine tekabül eden rotavirüs ishal kaynaklı yatışlar olduğu izlenmektedir. Rotavirüs ishalinin doğrudan tıbbi masrafları yıllık 250 milyon dolar olarak tahmin edilmekte ve total maliyetinin ise 1 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir (8). Avrupa'da 5 yaşın altındaki 23,6 milyon çocuğun 3.6 milyonunun RV enfeksiyonu geçirdiği tahmin edilmektedir. Her yıl 231 ölüm, 87.000 hastaneye yatış ve yaklaşık 700.000 ayakta hasta ziyareti oluşturmaktadır. Rotavirus enfeksiyonu, AB'de büyük bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde ishal nedeni ile yatan 5 yaşın altındaki çocukların yatış nedenlerine bakıldığında neredeyse üçte birine tekabül eden rotavirüs ishal kaynaklı yatışlar olduğu izlenmektedir. Rotavirüs ishalinin doğrudan tıbbi masrafları yıllık 250 milyon dolar olarak tahmin edilmekte ve total maliyetinin ise 1 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir (8).

Kılıç ve arkadaşlarının Gaziantep'te 5 yaşının altında akut gastroenterit nedeniyle yatan 100 hastalık çalışmasında cinsiyet dağılımına bakıldığında 62 (% 62) hasta erkek, 38 (% 38) hasta kız olarak tespit edilmiştir (89). Fatih ve arkadaşlarının akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan 0-18 yaş arasında

yaptıkları çalışmada hastaların % 41.7 kız, % 58.3 erkek ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada % 84,1 60 yaş altı oluşturmaktadır (90). Ersü ve arkadaşlarının İzmir’de yaptığı çalışmada akut gastroenterit nedeniyle yatan 1-48 ay arasındaki hastaların % 59,2’si erkek ve % 40,8’i kız olarak tespit edilmiştir (91). Çalışmamızda hastalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında akut gastroenterit nedeniyle yatan 114 hastanın 69’u (% 60) erkek , 46’sı (% 40) kız olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ve oranların benzer olduğu görülmüştür.

Borade ve arkadaşlarının Hindistan’da yaptığı bir çalışmada 5 yaş altı hastanede rotavirüs pozitif gastroenterit nedeniyle yatan hastaların % 54,5 erkek, % 45,5 kız ve rotavirüs negatif gastroenterit olan hastaların % 64,5 erkek, % 35,5 kız olarak tespit edilmiştir. Bu iki grup karşılıklı karşılaştırılmasında cinsiyet gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (92). Mete ve arkadaşlarının Ankara’da yaptıkları bir çalışmada rotavirüs pozitif gastroenterit olguların cinsiyet dağılımı % 58 erkek, % 42 kız ve rotavirüs negatif gastroenteritli olguların cinsiyet dağılımı %54 erkek, % 46 kız olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (93). Bizim çalışmamızda Rotavirüs pozitif gastroenterit nedeniyle yatan hastaların 43’ü (% 58,1) erkek, 31’i (% 41,9) kız olarak bulundu. Rotavirüs negatif gastroenterit tanılı hastaların % 63,4’ü erkek %36,6’sı kız saptanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ve oranların benzer olduğu görülmüştür.

Gil ve arkadaşları tarafından İspanya’da yapılan bir çalışmada 5 yaş altı rotavirüs pozitif gastroenterit nedeniyle yatan hastaların hastanede ortalama yatış süresi $3,8 \pm 3$ gün olarak hesaplanmıştır (94). Sancar ve arkadaşları tarafından İstanbul’da yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteriti nedeniyle hastanede ortalama yatış süresinin 3.74 ± 2.84 gün olarak saptamıştır (95). Çalışmamızda rotavirüs pozitif gastroenteriti nedeniyle yatan hastaların ortalama yatış süresi $3,9 \pm 2,4$ gün olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında rotavirüs pozitif gastroenteriti nedeniyle yatan hastaların ortalama yatış sürelerinin benzer olduğu görülmektedir.

Sancar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteriti nedeniyle hastaneye yatan 1ay-5 yaş arası 214 hastanın ortalama yaşı 14.63 ± 8.66 ay olarak bulunmuştur (95). Granados ve arkadaşlarının Meksikada yaptığı bir çalışmada rotavirüs pozitif gastroenterit nedeniyle yatan hastaların yaş ortalaması 13.9 ± 8.68 ay, rotavirüs negatif gastroenterit nedeniyle yatan hastaların ortalama yaşı 20.9 ± 15.6 ay olarak saptanmıştır ve bu fark anlamlı olarak saptanmıştır (96). RV (+) gruptaki hastaların yaş ortalaması 15.6 ± 13.56 ay, RV (-) gruptaki hastaların yaş ortalaması 22.6 ± 20.4 ay saptandı. İki çalışmaya göre kıyaslandığında yatan hastaların yaş ortalamaları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Salim ve arkadaşları tarafından Endonezya’da yapılan bir çalışmada 5 yaş altı akut gastroenteritli olgular incelenmiş olup 2 yaşın altında akut gastroenterit nedeniyle başvuran hastaların %84’ünde rotavirüs tespit edilmiştir (97). Fatih ve arkadaşlarının yaptığı akut gastroenterit nedeniyle yatan hastaların epidemiyolojik çalışmasında rotavirüs pozitif gastroenterit nedeniyle yatan olguların %71 ‘inin 2 yaş altında olduğu saptanmıştır (90). Kurugöl ve arkadaşlarının İzmir’de yaptığı çalışmada rotavirüs enfeksiyonu geçiren olguların önemli bir kısmı iki yaş altındaki çocukları kapsamakta olduğunu bildirmiştir (38). Litarütüre bakıldığında rotavirüs gastroenteriti daha çok 2 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir. Hastaneye yatan hastaların çoğu 2 yaşın altındadır. Bizim çalışmamızla benzer olarak değerlendirildi. İki yaşın altında akut gastroenterit nedeniyle başvuran hastalarda ilk önce viral etkenler düşünülmeli ve etiyolojik ajan tespit edilmelidir. Böylece gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılabilir.

Salim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yaş altında hastaneye yatan rotavirüs enfeksiyonu geçiren olgular % 91,4’ü hafif-orta dehidratasyon, %3,4’ü ise ağır dehidratasyon saptanırken, %5,2’si dehidratasyonu yok olarak değerlendirilmiştir. Rotavirüs negatif olgularda %84,5’u hafif-orta dehidratasyon,

%4'ü ağır dehidratasyon saptanırken, %11,6'sı dehidratasyon yok olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada hafif-orta dehidratasyon rotavirüs enfeksiyonu geçiren hastalarda anlamlı olarak değerlendirilmiştir (97). Albano ve arkadaşları tarafından İtalya'da yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif olan hastaların dehidratasyon derecesinin rotavirüs negatif olan gastroenteritli hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (98). Bizim çalışmamızda hastalarda ağır dehidratasyon görülmemiştir. Hafif dehidratasyon çalışmalarına bnezer şekilde daha sık tespit edilmiştir. Bunun nedeni ülkemizde sağlık hizmetlerine ulaşımın kolay olması, acil servise başvuran hastalara ORS desteğinin verilmesi olabilir. Her iki grup karşılaştırılmasında dehidratasyon açısından fark bulunamamıştır.

Rotavirüs enfeksiyonu gastrointestinal sisteme sınırlı olarak gözükse de yapılan araştırmalar aksini kanıtlamaktadır. Rotavirüs enfeksiyonların ekstraintestinal bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; benign konvülziyonlar, ensefalit, ensefelopati, serebellit gibi durumlardır. Örneğin, Kanada'da yapılan çok merkezli bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonu olan % 7'lik kısımda nöbet geçirildiği belirtilmiştir (44). Salim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteriti olan olgularda nöbet geçirme olgularda % 7, rotavirüs negatif gastroenteriti geçiren olgularda % 9,1 olarak saptanmıştır. İki grup karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunamamıştır (97). Kang ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 755 rotavirüs gastroenterit tanılı hastanın % 92,2'si nöbet geçirmezken, % 7,8'si nöbet geçirdiği tespit edilmiştir (99). Karadağ ve arkadaşları tarafından Ankara'da yapılan 1099 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada rotavirüs negatif gastroenteritli olguların konvülziyon geçirme oranı % 1,5, rotavirüs pozitif olan gastroenteritli olgular da ise % 2,5 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Bizim çalışmamızda nöbet geçiren RV (+) gruptaki hastalar % 3 olarak ve RV (-) gruptaki hastalar da % 2 olarak tespit edilmiştir. Yeterli hasta sayısı olmamasından dolayı p değeri hesaplanamamıştır. Hasta Sayısının yüksek olduğu geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Endonezya’da yapılan çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteritli olgularda ateş görülme sıklığı % 62, rotavirüs negatif olan hastalarda ise % 59 olarak bulunmuş aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (97). Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif olgularda ateş görülme sıklığı % 49,8 rotavirüs negatif olgularda ise % 41,9 olarak tespit edilmiş olup karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Bizim çalışmamız çalışmalara benzerdir ve istatistiksel anlamda fark bulunamamıştır.

Borada ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteritli hastalarda kanlı ishale rastlanmaz iken, rotavirüs negatif gastroenteritli hastaların % 8,2 sinde kanlı ishale rastlanmış olup bu fark anlamlı olarak kabul edilmiştir (92). Nokes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada rotavirüs pozitif olgularda 588 hastanın 20’sinde (% 3), rotavirüs negatif 1451 hastanın 118’sinde (% 8) kanlı ishal görülmüş olup iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir (101). Literatüre bakıldığında bakteriyel ve parazit etken nedeniyle gastroenterit geçiren hastalarda kanlı ishal daha sık görülmektedir (72-84). Rotavirüs enfeksiyonu geçiren olgularda klinik semptomlarında sulu ishal ön plandadır (44). Çalışmamızda RV(-) grupta kanlı ishal (% 24,3) daha fazla görülmekteyken RV(+) grupta kanlı ishal (% 1,3) çok daha az görülmüştür. Bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Granados ve arkadaşları tarafından Meksika’da yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif gastroenteriti olan hastalarda % 17,6 oranında antibiyotik kullanıldığını, rotavirüs negatif olan gastroenteritli olgularda ise bu oranın % 40,4’e kadar yükseldiğini bulmuşlardır. Bu iki grup arasında yapılan karşılaştırma anlamlı olarak kabul edilmiştir (96). Bizim çalışmamızda RV(-) grupta antibiyotik kullanımı (% 68), RV(+) grupta antibiyotik kullanımına (%18) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiş olup yapılan çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur. Bunun nedeni kliniğinde kanlı ishalin eşlik ettiği

rotavirüs negatif gastroenteritli olgularda genelde shigella ve diğer enteropatojenler neden olabilmektedir. Bu durumda tedavide antibiyotik ön plana çıkabilmektedir. Yeterli rehidrasyon viral gastroenteritlerin ana tedavisini oluşturmaktadır. Viral enfeksiyonlar için spesifik bir antiviral tedavi yoktur (60). Akut rotavirüs gastroenteritin tedavisi ilk başta dehidrasyonun tedavisi ve önlenmesi üzerine odaklanmıştır. Klinisyen çoğu durumda tedavinin başlangıcında rotavirüs enfeksiyonu olup olmadığını tespit edememektedir (44).

Mete ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Rotavirüs negatif 100 hasta, rotavirüs pozitif 100 hasta ve sağlıklı 100 hastadan oluşan gruplar arasında laboratuvar karşılaşmasında CRP bakılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Rotavirüs negatif gastroenteritli olgularda CRP değeri rotavirüs pozitif olan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda RV (-) gruptaki CRP değeri RV (+) gruptaki CRP değerine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Rotavirüs negatif olan hastaların etiolojisinde bakteri, parazitler ve diğer virüsleri içermektedir. Bakteri ve parazitlerin neden olduğu gastroenterit hastalarda CRP yüksek olarak seyretmektedir (102). CRP değerinin anlamlı olarak yüksek bulunmasının nedeni etkenden kaynaklanabilir. Nokes ve arkadaşları tarafından Kenya’da yapılan bir araştırmada 0-13 yaş arası grup A rotavirüs pozitif 588 ve rotavirüs negatif 1451 hasta karşılaştırılmış olup, RV pozitif olgularda elektrolit imbalansının ve hipernatreminin rotavirüs negatif olgulara göre daha fazla olduğunu saptanmıştır(101). Bizim çalışmamızda da sodyum değerleri RV(+) grupta RV(-) gruba göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Yine aynı çalışmada metabolik asidozun RV pozitif olgularda daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda oran olarak RV(+) grupta metabolik asidoz daha fazladır fakat aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bunun nedeni Nokes ve ark.nın yaptığı çalışmadaki hasta sayısının fazlalığından kaynaklanabilir.

Nakogomi ve arkadaşları tarafından Japonya’da yapılan başka bir çalışmada 5 yaşın altında hastaneye, akut gastroenterit nedeniyle yatırılan 443 hastanın 244 tanesinde rotavirüs tespit edilerek kişi başı ortalama toplam yatış maliyeti 1236 dolar olarak bulunmuştur (103). Constenla ve arkadaşları tarafından Meksika’da yapılan bir çalışmada rotavirüs gastroenteriti nedeni ile hastaneye yatan hastaların yatış maliyetleri hesaplanmış hasta başına ortalama toplam yatış maliyeti 211,2 \$ olarak hesaplanmıştır (104). Sancar ve arkadaşları tarafından İstanbul’da 1ay-5 yaş arasındaki 213 rotavirüs gastroenteriti nedeniyle yatan hastanın faturaları üzerinden incelenerek retrospektif olarak yapılan çalışmada kalış süresi ortalama 3,74 gün ve hasta başı ortalama yatış maliyeti 234,11 TL (151 \$) olarak bulunmuştur. İlaç maliyeti 51,1 TL (33 \$), tıbbi malzeme maliyeti 10,4 TL (6,7 \$), yatak maliyeti 55,2 TL (36 \$), refakatçi maliyeti 26.29 TL (17 \$), laboratuvar incelemeleri ve girişim maliyeti 101.56 TL (65 \$) olarak tespit edilmiştir (95). Bilcke ve arkadaşları tarafından Belçika’da yapılan bir araştırmada rotavirüs gastroenteriti nedeniyle hastanede yatış maliyetleri kişi başı ortalama 732 € olarak hesaplanmıştır (105). Shin ve arkadaşları tarafından Norveç’te yapılan bir çalışma 2009-2014 yılları arasında rotavirüs gastroenteriti nedeni ile hastaneye yatan hastaların hastanede yatış maliyeti ortalama kişi başı 3.017 € (2630–3576€) olarak hesaplanmıştır (106).

Giaquinto ve arkadaşları tarafından Avrupa’da 2007 'de yapılan yedi ülkenin katıldığı (Belçika, Fransa, Almanya, İtalya, İngiltere, İsviçre, İspanya) çalışmada rotavirüs enfeksiyonun direkt ve indirekt maliyetlerinin araştırıldığı bir çalışmada birinci basamakta toplam maliyetlerin (direkt tıbbi maliyet, indirekt maliyet, dolaylı maliyet) 166 € ile 473 € arasında, acil servislerde 334 ile 770 € hastane yatışında ise 1525 ile 2101 € maliyete neden olduğu gösterilmiştir. Hastaneye yatan hastaların kişi başına düşen ortalama direkt medikal maliyeti en düşük İspanya’da 1263 €, en yüksek İsviçre’de 1519 € olarak hesaplanmıştır (107).

Ito ve arkadaşları tarafından Japonya’da yapılan bir çalışmada 103 tane 5 yaşın altındaki akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan hasta değerlendirilmesinde ortalama direkt medikal maliyet ve ortalama kalış süresi hesaplanmıştır. Rotavirüs pozitif hastalarda kişi başı ortalama hastanede kalış süresi 5,4 gün, 1888 \$ direkt medikal maliyet olarak hesaplanmıştır. Rotavirüs negatif olgularda ise ortalama kalış süresi 5,8 gün, ortalama direkt medikal maliyet ise 1996 \$ bulunmuştur. İki grup arasında gün ve direkt medikal maliyet açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (gün $p = 0,410$, maliyet $p = 0,631$) (108). Garcia ve arkadaşları tarafından Meksika’da yapılan başka bir çalışmada rotavirüs pozitif hastaların hastaneye yatış maliyet ortalaması 665 \$ ortalama yatış süresi 3.2, rotavirüs negatif hastaların hastaneye yatış maliyet ortalaması 723 \$ ortalama yatış süresi 3.2 olarak bulunmuş olup ikisinin yapılan karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (gün $p = 0,3$ $p = 0,154$) (96). Çalışmamızda RV (+) gruptaki hastaların ortalama yatış süresi $3,9 \pm 2,4$ gün ve RV (-) gruptaki hastaların yatış süresi $4,7 \pm 2,6$ gün bulunmuştur. Litarütüre uygun olarak anlamlı fark bulunmamıştır. RV(-) grubun yatış süresi RV(+) gruba göre daha fazla saptanmıştır.

Mathew ve arkadaşları tarafından Hindistan’da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ve yüksek bağımlılık ünitelerinde (High Dependency Units HDU) rotavirüs pozitif ve rotavirüs negatif gastroenteritli hastalar iki zaman aralığında ve kendi aralarında karşılaştırılmaları yapılmış olup, yoğun bakım ünitesinde yatmış olan rotavirüs pozitif olguların direkt ortalama yatış maliyetleri rotavirüs negatif olguların direkt ortalama yatış maliyetlerine göre yüksek bulunmuş fakat anlamlı olarak tespit edilmemiştir (2005-2008 $p = 0,056$,2012-2014 $p = 0,1$). Yoğun bağımlılık ünitesinde yatan (HDU) rotavirüs pozitif rotavirüs negatif hastaların kişi başı düşen direkt medikal maliyetleri arasında iki zaman aralığında da fark saptanmamıştır (109).

Rotavirüs gastroenteritinin hastaneye toplam yatış maliyeti kişi başı ortalaması Avrupa'ya göre daha düşük olarak hesaplanmıştır. Bunun nedeni Avrupa'da verilen sağlık hizmetlerinin Türkiye'ye göre daha masraflı olması ve kur farkından kaynaklanabilir. Meksika'da ve Japonya'daki çalışmalarda RV(+) grup ile RV(-) grup arasında maliyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır fakat RV(-) grupta kişi başı ortalama yatış maliyeti daha yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda maliyetler karşılaştırıldığında RV(-) gruptaki hastalarda kişi başına düşen tüm ortalama maliyetlerin yüksek olduğu bulunmuştur. Malzeme maliyeti, ilaç maliyeti ve toplam yatış maliyet karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Rotavirüs negatif gastroenteritinde kişi başı ortalama toplam yatış maliyetinin yüksek olmasının sebebinin hastanede kalış süresinin uzunluğu, etken saptanamadığında ileri tetkik ve ek tedavi uygulamasından kaynaklanabildiği kanısına varılmıştır.

Araştırmanın kısıtlılığı

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı verilerin geriye yönelik incelenmesidir. Çalışmada hasta sayısının sınırlı olması, tek bir merkezin deneyimini yansıtmaması araştırmamızın diğer kısıtlayıcı yönleridir.

6- SONUÇLAR

- İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi İntaniye ve Süt-2 Kliniğinde Ocak 2014 – Mayıs 2017 tarihleri arasında rotavirüs pozitif ve rotavirüs negatif akut gastroenterit nedeniyle yatırılarak izlenen 1 ay üstü ve beş yaş altı toplam 115 olgu çalışmaya dahil edildi.
- Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın 69'u (% 60) erkek, 46'sı (% 40) kız hastalardan oluşmakta idi.
- Tüm akut gastroenterit nedeni ile yatan hastaların yaş ortalaması $18,14 \pm 16,6$ ay olarak saptandı.
- RV (+) gruptaki 74 hastanın 43'ünü (% 58,1) erkek ve 31'ini (% 41,9) kız hastalar oluşturmaktaydı. RV (-) gruptaki 41 hastanın 26'sını (% 63,4) erkek ve 15'ini (% 36,6) kız hastalar oluşturmaktaydı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0,578$).
- RV (+) gruptaki hastaların yaş ortalaması $15,6 \pm 13,56$ ay, RV (-) gruptaki hastaların yaş ortalaması $22,6 \pm 20,4$ ay saptandı. Her iki grup arasında yaş ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,054$).
- RV (+) gruptaki hastaların ortalama yatış gün sayısı için $3,9 \pm 2,4$ gün, RV (-) gruptaki hastaların ortalama yatış süresi $4,7 \pm 2,6$ gün saptandı. Gruplar arasında yatış günü karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,095$).
- Hastaların yaş gruplarına göre olan dağılımı yapıldı, RV (+) gruptaki hastaların 1-12 ayında olan 39 (% 53), 13-24 ayında olanlar 22 (% 29), 25-36 ayında olanlar 8 (% 11), 37-48 ayında olanlar 2 (% 3), 49-60 ayında

olanlar 3 (% 4) saptandı. RV (-) gruptaki hastaların 1-12 ayında olan 17 (% 41), 13-24 ayında olanlar 8 (% 20), 25-36 ayında olanlar 6 (% 15), 37-48 ayında olanlar 3 (% 7), 49-60 ayında olanlar 7 (% 17) olarak saptandı. Her iki grup içinde hastaların daha çok 1-12 ay içinde olduğu saptandı.

- Her grup için yapılan klinik karşılaştırmada, RV (+) gruptaki 40 (% 54) hastada ve RV (-) gruptaki 24 (% 58) hastada ateş mevcuttu. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,643$).
- RV (+) gruptaki 1 (% 1,3) hastada kanlı ishal görülürken, RV (-) gruptaki 10 (% 24,3) hastada kanlı ishal saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında kanlı ishal var olması anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,000$).
- Her iki grubun dehidratasyon derecelerinin karşılaştırıldığında; RV (+) gruptaki 65 (% 88) hastada hafif dehidratasyon, 9 (% 12) hastada orta dehidratasyon ve RV (-) gruptaki 38 (% 93) hastada hafif dehidratasyon, 3 (% 7) hastada orta dehidratasyon saptandı. Ağır dehidrastasyon her iki grupta da saptanmadı. Dehidratasyon dereceleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,534$).
- Her iki grubu komplikasyonlar açısından yapılan karşılaştırmada RV (+) gruptaki metabolik asidoz meydana gelen hasta sayısı 10 (% 14), RV (-) grupta ise 2 (% 5) hasta olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,208$).
- RV (+) gruptaki 13 (% 17) hasta komplikasyon geçirmişken, RV (-) gruptaki 5 (% 12) hasta komplikasyon geçirdiği saptanmıştır. Bu gruplar arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,448$).
- Antibiyotik kullanımı açısından iki grup arasında yapılan karşılaştırmada; RV (+) gruptaki 13 (% 18) hastada antibiyotik kullanılmış, RV (-) gruptaki

28 (% 68) hastada antibiyotik kullanılmış olarak bulundu. RV (-) grupta anbitiyotik kullanımının fazla olduğu tespit edildi. Bu gruplar arasında antibiyotik kullanımında anlamlı fark bulundu ($p=0,000$).

- RV (+)'li ve RV (-) grupların laboratuvar karşılaştırılmasında; hemoglobin (Hb) değerlerinin karşılaştırılmasında RV (+) grubun Hb değerinin ortalaması 11.1 g/ dL ,RV (-) grubun 11,3 g/ dL olarak hesaplandı. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,624$). Beyaz küre sayısının (BKS) karşılaştırılmasında; RV (+) grubun ortalaması 10149, RV (+) grubun BKS ortalaması 11744 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında BKS değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,091$). Nötrofil sayısı karşılaştırılmasında RV (+) grubun ortalaması 4748, RV (-) grubun ortalaması 5489 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında nötrofil sayısı anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,279$). Lenfosit sayısı karşılaştırılmasında RV (+) grubun ortalaması 4517, RV (-) grubun ortalaması 5157 olarak hesaplandı. Her iki grup arasındaki ortalama lenfosit sayısı anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,311$).
- Sodyum (Na) değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) guptaki Na değerinin ortalaması 140 mmol/L RV (-) gruptaki ortalaması 136 mmol/L, olarak hesaplandı. Her iki grup arasında sodyum değeri anlamlı olarak saptandı ($p=0,007$). Potasyum (K) değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) gruptaki K değerinin ortalaması 4,2 mmol/L, RV (-) gruptaki K değerinin ortalaması 4,2 mmol/L olarak hesaplandı. Her iki grup arasında potasyum değeri anlamlı olarak saptanmadı ($p=0,805$).
- CRP değerlerinin karşılaştırılmasında, RV (+) grupta CRP ortanca değeri 0.25 mg/dL olarak hesaplandı. RV (-) grupta hastaların CRP ortanca değeri 1.38 mg/dL olarak hesaplandı. Her iki grup arasında bu değer anlamlı olarak saptandı ($p =0,001$).

- Maliyet analizinde RV (+) ve RV (-) gruptaki hastaların maliyet karşılaştırılmasında; laboratuvar maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 59,1 TL, kişi başı ortalaması 82,2 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 438,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların laboratuvar maliyetinin ortalama değeri 70,2 TL, kişi başı ortalaması 111,4 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 578,82 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında bu fark anlamsız olarak saptandı ($p=0,161$).
- Radyoloji maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 0 TL, hastaların kişi başı ortalama değeri 15,5 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 123,8 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 26.1 TL, hastaların kişi başı ortalaması 23,1 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 112,2 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,06$).
- İlaç kullanımının maliyeti RV (+) gruptaki ortalama değeri 36,1 TL, hastaların kişi başı ortalaması 58 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 385 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 48,2 TL, hastaların kişi başı ortalaması 87,6 TL, minimum değeri 9,8 TL, maksimum değeri ise 324,3 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların ilaç kullanım maliyetinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptandı ($p = 0,02$).
- Kullanılan malzeme maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 14 TL, hastaların kişi başı ortalaması 23,5 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 125,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 22.4 TL, hastaların kişi başı ortalaması 37,3 TL, minimum değeri 0 TL, maksimum değeri ise 212,8 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların kullanılan malzeme maliyetinin daha yüksek olduğu tespit

edilmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p = 0,024$).

- Servis maliyetinin RV (+) gruptaki ortalama değeri 182,1 TL, hastaların kişi başı ortalaması 220,7 TL, minimum değeri 40 TL, maksimum değeri ise 653,1 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 221,9 TL, hastaların kişi başı ortalaması 285,6 TL, minimum değeri 48,4 TL, maksimum değeri ise 2171,7 TL olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark anlamlı olarak saptanmamıştır ($p = 0,226$).
- Toplam maliyetin RV (+) gruptaki ortalama değeri 301,7 TL, hastaların kişi başı ortalaması 400,1 TL, minimum değeri 62,8 TL, maksimum değeri ise 1316,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki ortalama değeri 443,7 TL, hastaların kişi başı ortalaması 545,2 TL, minimum değeri 115,3 TL, maksimum değeri ise 3179,4 TL olarak hesaplanmıştır. RV (-) gruptaki hastaların toplam maliyetin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p = 0,035$).

ÖZET

HASTANEMİZDE AKUT GASTROENTERİT TANISIYLA YATAN ETİYOLOJİSİNDE ROTAVİRÜS ENFEKSİYONU OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN YATIŞ MALİYETLERİNİN HESAPLANMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş-Amaç: Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda mortalite ve morbitidenin önemli sebeplerinden biridir. Bu çerçevede, mevcut çalışmada rotavirüs pozitif gastroenterit tanılı hastalar ile rotavirüs negatif gastroenterit tanılı hastaların hastaneye yatış maliyetleri hesaplanarak karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’de Ocak 2014 –Mayıs 2017 tarihleri arasında akut gastroenterit nedeniyle yatan yaşları 1ay-5 yaş arasında değişen 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 74 tanesi rotavirüs pozitif gastroenterit (RV(+) grup) ve 41 tanesi rotavirüs negatif gastroenterit(RV (-) grup) nedeniyle yatırılan hastalardı. Her iki grubun kişi başı ortalama laboratuvar maliyeti, malzeme maliyeti, servis maliyeti, radyoloji maliyeti, ilaç maliyeti ve toplam maliyet hesaplanarak karşılaştırıldı.

Bulgular: RV (+) gruptaki hastaların yaş ortalaması $15,6 \pm 13,56$ ay, RV (-) gruptaki hastaların yaş ortalaması $22,6 \pm 20,4$ ay saptandı. RV (+) gruptaki hastaların ortalama yatış gün sayısı $3,9 \pm 2,4$ gün, RV (-) gruptaki hastaların ortalama yatış süresi $4,7 \pm 2,6$ gün saptandı. Hastaların çoğunluğu erkekti ve RV (+) gruptaki hastaların çoğunluğu 2 yaş altındaydı. RV (-) gruptaki hastaların CRP değeri diğer gruba göre yüksek bulunmuştur. RV(+) gruptaki sodyum değeri diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. RV (-) gruptaki hastaların kişi başı ortalama toplam yatış maliyeti 545,2 TL (179,3\$), RV(+) gruptaki hastaların kişi başı ortalama toplam yatış maliyeti 400,1 TL(131,6 \$) olarak bulunmuştur. RV (-)

gruptaki ilaç, malzeme ve toplam maliyet RV(+) gruba göre anlamlı ve yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: Rotavirüs negatif gastroenterit nedeniyle yatan hastalarda maliyet daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun nedeni etken saptanamadığı durumlarda daha fazla ileri tetkik ve ek tedavi uygulamasından kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, gastroenterit, maliyet, analiz



ABSTRACT

CALCULATION AND COMPARISON OF HOSPITALIZATION COSTS OF PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO ACUTE GASTROENTERITIS WITH AND WITHOUT ROTAVIRUS INFECTION IN THEIR ETIOLOGY

Intruduction - Aim: Diarrhea is one of the major causes of mortality and morbidity among children in devolving countries. In this context, it was aimed to calculate and to compare the hospitalization costs of patients diagnosed with rotavirus positive gastroenteritis and those with rotavirus negative gastroenteritis in this study.

Material and Methods: 115 patients that hospitalized in Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital due to acute gastroenteritis between January 2014 and May 2017 that aged between 1 months and 5 years was included in this retrospective study. 74 of these patients were hospitalized due to rotavirus positive gastroenteritis (RV (+) group) and 41 of these patients were hospitalized due to rotavirus negative gastroenteritis (RV (-) group). The material, service, radiology, drug, total and mean laboratory costs per person of both two groups were calculated and compared with.

Results: The average age of the patients in the RV (+) group was determined as 15.6 ± 13.56 months and the average age of the patients in the RV (-) group was determined as 22.6 ± 20.4 months. The average number of hospitalization days in the RV (+) group was established as 3.9 ± 2.4 days and the average length of hospitalization in the RV (-) group was established as 4.7 ± 2.6 days. The majority of patients were male and the majority of patients in the RV (+) group were under 2 years old. The CRP levels of the patients in the RV (-) group were found higher than the other group. The sodium levels in the RV (+) group were determined higher than the other group. The mean total hospitalization cost per person in the

RV (-) group was established as 545.2 TL (179.3 \$) and the mean total hospitalization cost per person was established as 400.1 TL (131.6 \$) in the RV (+) group. The drug, material and total costs in the RV (-) group were significantly higher than the RV (+) group.

Conclusion: The hospitalization costs were found higher as regards the patients hospitalized due to rotavirus negative gastroenteritis. The reason of this result may originate from further advanced investigation and treatment in cases where the cause is unknown.

Keywords: Rotavirüs, gastroenteritis, cost, analysis.

KAYNAKLAR

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ 2003; 81: 197-204.
2. Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic Impact of a Rotavirus Vaccination Program in Mexico. Rev Panam Salud Publica 2009; 25: 481-90.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet 2010; 375: 1969-87.
4. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R and Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 Jul; 59 (1):132-52.
5. Koletzko S, Osterrieder S. Acute Infectious Diarrhea in Children. Dtsch Arztebl Int. 2009 ; 106(33): 539–548.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 565-72.

7. Soriano-Gabarró M1, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan; 25(1 Suppl): S7-S11.

8. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children; oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003 Nov; 52: 1-16.

9. World Health Organization. "The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers." 2005. (Son Erişim:15 Kasım 2017). URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>

10. Türkiye Milli Pediatri Derneği ve Yandal Dernekleri işbirlikleri ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2014 Aralık. (Son Erişim 15Kasım2017).URL:<http://millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/kilavuz-9.pdf> .

11. Lopman BA, Bresee JS. Viral Gastroenteritis, In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, "Long SS, Pickering LK, Prober CG,edt. 4.baskı" , Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA 2012.377-81

12. Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. *Ped Review* 1994; 15(12): 461-72.

13. Binder HJ. Pathophysiology of acute diarrhea. *The American Journal of Medicine*. 1990 : 88(6) ;2-4 .

14. Çokuğraş H. Çocuklarda akut ishallerin etyopatogenezi. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Yaz ishalleri - Besin Zehirlenmeleri Sempozyumu. 1998, s. 9-22.

15. Turhan Ö, Yalçın A. N. Akut İshalli Hastaya Yaklaşım. İç Hastalıkları Dergisi. 2004. Son Erişim Tarihi: 15 Kasım 2017. Bağlantı Adresi: http://www.ichastaliklaridergisi.org/fulltext.aspx?issue_id=16&ref_ind_id=76

16. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevrge B, Ercan G. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirus ve rotavirus. Çocuk Enfeksiyon Dergisi. 2007; 1(3): 98-101.

17. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Acute Diarrhea. WGO, 2012 February. Son Erişim Tarihi: Kasım 2017. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>

18. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut Gastroenterit Nedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler Ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2010;4:211-218.

19. Bulut Y, İşeri L, Ağel E, Durmaz B. Akut Gastroenterit Ön Tanılı Çocuklarda Rotavirüs Pozitifliği. İnönü Üniv. Tıp Bült. 2003; 10:143-145.

20. Bishop RF, Davidson GP, Holmes H. Virus Particules In Epithelial Cells Of Duodenal Mucosa From Children With Acute Non Bacterial Gastroenteritis. Lancet. 1973;2: 1281-1283.

21. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: Successes and challenges. J Infect. 2014; 68 Suppl 1: 9-18.

22. Penelope H. Dennehy Rotavirus Vaccines: an Overview. Clin. Microbiol. January 2008 : 21 ; 198-208 .

23. Kocabaş E, Dayar G.T. Rotavirus Aşıları. J Pediatr Inf. 2015; 9: 166-74

24. Ball JM, Tian P, Zeng CQY et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science*. 1996; 272: 101-4.

25. Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D.(et al). Rotaviruses, Caliciviruses and Astroviruses. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th Edition.

26. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, et al. Multicenter Prospective study On The Burden Of Rotavirus Gastroenteritis In Turkey, 2005-2006: A Hospital-Based Study. *J Infect Dis* 2009; 200:234-8.

27. Lundgren O, Swenson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001;3:1145-56.

28. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious Diarrhea In Developed And Developing Countries. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 39:757-73.

29. Ramig RF. Pathogenesis of Intestinal And Systemic Rotavirus Infection. *J Virol* 2004; 78(19): 10213-20.

30. Ceyhan M. Rotavirus enfeksiyonları ve korunma. *J Curr Pediatr* 2008; 6:

31. Velazquez F. R. Protective Effects of Natural Rotavirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28: S54–S56.

32. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: Successes and challenges. *J Infect* 2014; 68 Suppl 1: 9-18.

33. Rotavirus Surveillance Worldwide 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(18):174e6.

34. Ellen S, Dante A, Sharon, Humiston, Dante A, Sharon G. Rotavirus. *Pediatrics in Review* 2007; 8: 5.

35. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. World Health Organization – Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* . 2016 : 62 (2) ;96-105.

36. Giaquinto C. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the Reveal Study. *Journal Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2010; 42 (2):142-47.

37. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Sevrge B ve ark. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus. *Çocuk Enf Dergisi* 2007;1:98-101.

38. Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus Gastroenteritis Among Children Under Five Years Of Age In İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45: 290-4.

39. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut Gastroenterit Nedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2010;4:211-218.

40. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus Ve Adenovirus Saptanması. *Klinik Derg* 2010;23:15-17.

41. Özdemir M, Demircili ME, Feyzioğlu B, ve ark. İshalli Hastalarda Akut Viral Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2013;29:127-130

42. Atalay MA, Kandemir İ, Gökahmetoğlu S. Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonu Sıklığı. Dicle Tıp Derg 2013;40:212-215.

43. Farr MB. Nosocomial gastrointestinal tract infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Company, 2004:351-83.

44. Umesh D Parashar, Anthony E, Nelson S, Kang G. Diagnosis. Management, And Prevention Of Rotavirus Gastroenteritis In Children. BMJ 2013;347: 7204.

45. American Academy of Pediatrics (Rotavirus). In: Pickerling LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:p.576-9.

46. Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. Clin Microbol Rev 2001;14:528-46.

47. Berk E, Kayman T. Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Sıklığı, Ankem Derg 2011;25(2): 103-6.

48. DSÖ. The Treatment Of Diarrhoea: A Manual For Physicians And Other Senior Health Workers. 4th ed. 2005. Son Erişim Tarihi: Kasım 2017. URL: <http://whqlibdoc.DSÖ.int/publications/2005/9241593180.pdf>.

49. Dalby-Payne J, Elliott E. Gastroenteritis in children. Clin Evid 2011;07:314

50. Clemens J, Rao M, Ahmed F, Ward R, Huda S, Chakraborty J, et al. Breast-feeding and the Risk Of Life-Threatening Rotavirus Diarrhea: Prevention Or Postponement? Pediatrics 1993;92:680-5.

51. DSÖ. 5th Annual Global Immunization Meeting. February 2, 2010, Geneva, Switzerland. (Son Erişim Tarihi: Kasım 2017). URL: http://www.who.int/immunization/GIN_June_2010.pdf

52. M Lynch, WJ Shieh, JS Bresee, et al. Intussusception After Administration Of The Rhesus Tetravalent Rotavirus Vaccine (Rotashield): The Search For A Pathogenic Mechanism. Pediatrics. 2006 May;117(5):e827-32.

53. Umesh D. Parashar, M.B., B.S., M.P.H., and Roger I. Glass, M.D. Rotavirus Vaccines — Early Success, Remaining Questions. N Engl J Med 2009; 360:1063-1065.

54. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and Efficacy Of A Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 23-40

55. Kurugöl Z. Rotavirus Aşıları. Türk Ped Arş 2007; 42: 36-42.

56. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, Vardar F. Clinical Practical Recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for Previously Healthy Children (National Vaccination Schedule) and Vaccines not Included in the Schedule. J Pediatr Inf 2015; 9: 1-11.

57. American Academy of Pediatrics, (Adenovirus Infections). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p. 211-212.

58. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of Rotavirus, Adenovirus And Astrovirus Frequencies In Children With Acute Gastroenteritis and Evaluation Of Epidemiological Features. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 571-8.

59. Markell EK, John DT, Krotoski WA. In: Medical parasitology 8th ed. WB Saunders Comp; 1999:24-55.

60. Anne A. Gershon, Peter J. Hotez, Samuel L. Katz. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları. In Krugman's Infectious Diseases of Children. Güler K edt. Güneş Kitapevi 11. Baskı, 2006 ;201-227

61. American Academy of Pediatrics, (Astrovirus Infections). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p. 233.

62. Ushijima H. Molecular epidemiology of Norwalk virus. Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine 2002; 60.6: 1143-1147.

63. Becker KM, Moe CL, Southwick KL, MacCormack JN. 'Transmission of Norwalk Virus During Football Game', N Engl J Med. 2000; 343 (17): 1223-1227.

64. Koo HL, Ajami N, Atmar RL, Dupont HL. Noroviruses: the Principal Cause Of Foodborne Disease Worldwide. Discov Med 2010; 10(50): 61-70.

65. Moshe S. Is Norovirus a Foodborne or Pandemic Pathogen? An Analysis of the Transmission of Norovirus-Associated Gastroenteritis and the Roles of Food and Food Handlers Dreyfuss. Foodborne Path Dis 2009; 10:(6):1219-1228.

66. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar UD. Systematic Literature Review Of Role Of Noroviruses In Sporadic Gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8): 1224-31.

67. Koch J, Schneider T, Stark K, Schreier E. Norovirus infektionen in Deutschland. *Gesundheitsschutz* 2006; 296-309.

68. Gallimore, C. I., J. Green, D. Lewis, A. F. Richards, B. A. Lopman, A. D. Hale, R. Eglin, J. J. Gray, and D. W. Brown. 2004. Diversity of noroviruses cocirculating in the north of England from 1998 to 2001. *J. Clin. Microbiol.* 42:1396-1401.

69. Kurugöl Z, Devrim İ. Gastrointestinal Infections. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 71-81.

70. Niyogi SK. Shigellosis. *J Microbiol* 2005;43-133-43

71. SACK, David A., et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. 2001. (Son Erişim Tarihi: 15 Kasım 2017). URL: http://cdrwww.who.int/drugresistance/Antimicrobial_resistance_in_shigellosis_c holera_and_cam.pdf

72. Ochoa TJ, Cleary TG: *Escherichia coli*, “Kleiman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF edidörler. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 18.baskı. WB Saunders Co .2007 .1193-6.

73. American Academy of Pediatrics, (*Escherichia Coli* ishalleri). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p. 303.

74. Kaplan SL, Keusch GT: Diarrhea and Dysenterycausing Escherichia Coli, “Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds.)In : Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5.baskı. , WB Saunders Co. Philadelphia 2004 ; 1431- 49.

75. Kayman T, Aydın F, Abay S, Diker S.K. Akut Gastroenteritli Hastalarda Campylobacter jejuni Alt Tipleri ile Koenfeksiyon. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2015 :45(3):117-121.

76. Baylan O, Abaslı H.E. Yersinia Enterocolitica Enfeksiyonları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35:232-247.

77. American Academy of Pediatrics, (Vibria Enfeksiyonları). In: Pickering LK,Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p759.

78. Kelly CP, LeMont T. Clostridium difficile-more difficult than ever, N Engl J Med 2008;359(18):1932-40.

79. Alfa MJ, Du T, Beda G. Survey of Incidence Of Clostridium Difficile Infection In Canadian Hospitals And Diagnostics Approaches. J Clin Microbiol 1998;36(7):2076-80.

80. American Academy of Pediatrics, (Klostridium Enfeksiyonları). In: Pickering LK,Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p 467-468

81. Kleiman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF ed. Diğer Anaerobik Enfeksiyonlar. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 17.baskı , WB Saunders Co., Philadelphia 2008 :957.

82. American Academy of Pediatrics, (Bacillus Cereus Enfeksiyonları). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006: p 235-236.

83. American Academy of Pediatrics, (Giardia İntestinalis Enfeksiyonları). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics; 2006:p 314.

84. Yakut M, Özden A. Amip, Amebiasis ve İlişkili Hastalıklar. Güncel Gastroenteroloji 2008 :12 ;2.

85. Markell, E. K, John, D. T, Krotoski W. A. Lumen dwelling protozoa. Markell and Voge's medical parasitology 1999; 8: 24-89.

86. Egyed Z, Sréter T, Széll Z, Vargab I. Characterization of Cryptosporidium spp. Recent Developments And Future Needs. Vet Parasitol 2003; 13:103-114.

87. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2008. (Son Erişim Tarihi: Kasım 2017). URL: http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/ESPGHAN_ESPID_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_diarrhea_JPGN2008.pdf

88. Ashley Carmichael. DSÖ Initial Treatment Of Dehydration For Severe Acute Malnutrition. 2011 April. (Son Erişim Tarihi: 15 Kasım 2017). URL: http://www.who.int/elena/titles/bbc/dehydration_sam/en/

89. Kilic IH, Ozaslan M, Karsligil T, Karagöz ID, Zer Y. Investigation of Diarrhea Agents Less Than 5 Years Of Age In Summer In Gaziantep/Turkey. Pak J Biol Sci. 2007; 10 :2915-2919.

90. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut Gastroenterit Nedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2010; 4(4): 211-218.

91. Ersü NK, Ersü A, Öztürk YK, Helvacı M, Öngel K. Gastroenterit Tanısı ile Hastanede Yatan Çocukların Özellikleri ve Ebeveynlerin Rotavirüs Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri. Behcet Uz Çocuk Hast Derg. 2016 ;6(3):203-208

92. Borade A, Bais A.S, Bapat V, Dhongade R. Characteristics of Rotavirus Gastroenteritis in Hospitalized Children in Pune. Indian Journal of Medical Sciences 2010 :64 ;5 .

93. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D. Decreased Mean Platelet Volume In Children With Acute Rotavirus Gastroenteritis. Platelets Journal 2014 :25(1) ; 51-54.

94. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of Hospitalizations Attributable To Rotavirus Infection In Children In Spain, Period 1999–2000. Vaccine 2004; 22: 2221–5.

95. Sancar M, Dalgıç N, Haşim Ö. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Rotavirüslü Çocuklarda Yatış Maliyeti. J Pediatr Inf 2011; 5: 7-11

96. Granados-García V, et al. Cost of Treating Severe Rotavirus Diarrhea in Mexican Children. *Rev Invest Clin* 2009; 61 (1): 18-25

97. Salim, H., Karyana, I. P. G., Sanjaya-Putra, I. G. N., Budiarsa, S., & Soenarto, Y. Risk factors of rotavirus diarrhea in hospitalized children in Sanglah Hospital, Denpasar: a prospective cohort study. *BMC gastroenterology*. 2014; 14(1): 54.

98. Albano, F., Bruzzese, E., Bella, A., Cascio, A., Titone, L., Arista, S. Fontana, M. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *European journal of pediatrics*. 2007; 166(3): 241-247.

99. Kang, B., Kim, D. H., Hong, Y. J., Son, B. K., Kim, D. W., & Kwon, Y. S. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure*. 2013; 22(7): 560-564.

100. Karadag A, Acikgoz ZC, Avci Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, Uras N. Childhood Diarrhoea In Ankara, Turkey: Epidemiological And Clinical Features Of Rotaviruspositive Versus Rotavirus-Negative Cases. *Scand J Infect Dis* 2005;37:269–275.

101. Nokes, D. J., Abwao, J., Pamba, A., Peenze, I., Dewar, J., Maghenda, J. K., Williams, T. N. Incidence and clinical characteristics of group A rotavirus infections among children admitted to hospital in Kilifi, Kenya. *PLoS medicine*. 2008; 5(7): 153.

102. Wiegering, V., Kaiser, J., Tappe, D., Weißbrich, B., Morbach, H., & Girschick, H. J. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650

hospitalized pediatric patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011; 15(6): 401-407.

103. Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, Enoki M, Suzuki T, Kilgore PE. Incidence and Burden Of Rotavirus Gastroenteritis In Japan, As Estimated From A Prospective Sentinel Hospital Study. *J Infect Dis* 2005;192(1):106–10.

104. Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic Impact of a Rotavirus Vaccination Program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25: 481-90.

105. Bilcke J, Damme PV, Smet FD et al. The Health and Economic Burden of Rotavirus Disease in Belgium. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1409-19.

106. Shin, M., Salamanca, B. V., Kristiansen, I. S., & Flem, E. Healthcare Costs of Rotavirus and Other Types of Gastroenteritis in Children in Norway. *The Pediatric infectious disease journal* 2016; 35(4): 97-101.

107. Giaquinto C, Damme PV, Huet F, Gothefors L, Wielen MV. Costs of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The Reveal Study. *Jour Infect Dis*. 2007; 195 (Suppl 1): 36-44.

108. Ito, H., Otabe, O., Katsumi, Y., Matsui, F., Kidowaki, S., Mibayashi, A., Nakagomi, O. The incidence and direct medical cost of hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Kyoto, Japan, as estimated from a retrospective hospital study. *Vaccine*. 2011; 29(44): 7807-7810.

109. Mathew, A., Srinivasan, R., Venugopal, S., Kang, G. Direct medical costs in children with rotavirus and non-rotavirus diarrhea admitted to a

pediatric intensive care unit and high dependency unit in Delhi. Indian pediatrics. 2016; 53(7): 639-641

