

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR

ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ NEDENİYLE
HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUK OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN

Uzmanlık Tezi
Dr. Selin BAŞKÖY
İZMİR – 2017

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi

TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU
KARARI

Karar Tarihi : 15/03/2017

Toplantı Sayısı : 10

Karar Sayısı : 11

Kurulumuz Hastane Yöneticisi / SUAM Müdürü Prof. Dr. Gökhan AKBULUT'un başkanlığında toplanmış olup;

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanı,

Dr. Selin KOÇAR'ın

hastanemiz Etik Kurulunun 26/01/2017 tarih, 23 sayılı kararı ile onaylanmış olan

“Rotavirüs Gastroenteriti Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Çocuk Olguların

Değerlendirilmesi ” konulu çalışmasının tez çalışması olarak kabul edilmesine, tez danışmanı olarak Doç. Dr. Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN'ın görevlendirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan
Prof. Dr. Gökhan AKBULUT
Genel Cerrahi Eğitim Görevlisi
Hastane Yöneticisi/ SUAM Müdürü

Başkan Yardımcısı
Doç. Dr. Önder KALENDERER
Ortopedi ve Travmatoloji Eğitim Görevlisi
SUAM Eğitim Koordinatörü

Üye
Doç. Dr. Önder YAVASCAN
Çocuk Nefroloji
Eğitim Sorumlusu

Üye
Doç. Dr. Öner ÖZDOĞAN
Kardiyoloji
Eğitim Sorumlusu

Üye
Doç. Dr. Ayfer COLAK
Tıbbi Biyokimya
Eğitim Görevlisi

Üye
Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Eğitim Görevlisi

Üye
Doç. Dr. Deniz ÖZTEKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Eğitim Görevlisi

TEŞEKKÜR

Eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Bumin Nuri Dünder ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Dilek Yılmaz Çiftdoğan başta olmak üzere tüm hocalarıma çalışmam sırasında bana yaptıkları rehberlik ve değerli destekleri için şükranlarımı sunuyorum.

Başta Doç. Dr. Kayı Eliaçık olmak üzere çalıştığım bölümdeki uzman doktorlara ilk günden bu yana benimle deneyimlerini ve bilgilerini paylaştıkları için ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum. Bu süreçte hepinizin destekleri benim için oldukça kıymetli oldu.

Anneme babama ve canım kardeşime yoluma ışık oldukları için ve yıllardır süren bu eğitim sürecimde bana gösterdikleri sınırsız destek, koşulsuz sevgi ve ilgileri için şükran ve minnettarlığımı sunuyorum.

Arkadaşlarımın ve dostlarımın yıllar içinde bana sundukları kıymetli destekleri ve gösterdikleri sevgileri, cesaretlendirmeleri için onlara minnettarlığımı sunuyorum.

Tez sürecim boyunca desteğini her daim hissettiğim, canım eşime teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak bu çalışmamı dünyadaki tüm çocuklara adıyorum ve tüm çocuklar için mutluluk diliyorum.

Dr. Selin Başköy

İzmir-2017

ÖZET

Dr. Selin Başköy

Rotavirüs Gastroenteriti Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Çocuk Olguların

Değerlendirilmesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği / İzmir-2017

Bu tez çalışmasında akut gastroenterit tanısıyla yatırılarak rotavirüs antijen testi negatif ve pozitif saptanmış olan çocuk olguların demografik özellikleri incelenmiş olup rotavirüs saptanan akut gastroenteritli olguların bazı klinik ve laboratuvar verileri, komplikasyonları irdelenmiştir.

Çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında akut gastroenterit tanısıyla hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Kliniklerinde yatan 241 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bu tarihler arasında 1 ay ile 18 yaş arasında bu tanı ile yatırılmış tüm olguların elektronik kayıtları incelenerek öncelikle dışkıda rotavirüs antijen testi pozitif ve negatif olanlar birbirinden ayrıldı. Rotavirüs pozitif saptanan 80 olgu ile rotavirüs negatif saptanan 161 olgunun değerlendirildi.

Sonuç olarak rotavirüsün, akut gastroenterit tanısı ile hastaneye yatan çocuklarda önemli bir neden olduğu, genellikle 24 ay altında saptandığı, rotavirüs negatif saptanan olguların en sık yaz mevsiminde, rotavirüs antijen testi pozitif saptanmış olan olguların en sık ilkbahar mevsiminde hastane yatışı olduğu belirlendi. Rotavirüsün komplikasyonları değerlendirildiğinde ise rotavirüsün sadece intestinal sistemi etkilemediği, solunum sistemini gibi başka sistemleri de etkileyebileceği görüldü. Yatan rotavirus gastroenteritli olgularda Vesikari skorlama sisteminin hastanede yatış günü ve komplikasyon gelişimini öngörmeye yeterli olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, akut gastroenterit, komplikasyon, Vesikari skorlaması

ABSTRACT

Dr. Selin Başköy

Assesment of Hospitalized Children With Rotavirus Gastroenteritis

Department of pediatrics / İzmir-2017

In this thesis study demographic characteristics of children with acute gastroenteritis who were negative and positive rotavirus antigen test and especially some clinical and laboratory data and complications of rotavirus gastroenteritis were examined.

We retrospectively reviewed data of 241 patients diagnosed with pediatric infectious diseases and pediatric clinics diagnosed with acute gastroenteritis between January 2014 and December 2016 in our study. Electronic records of cases between 1 month and 18 years of age with this diagnosis were reviewed between these dates. Patients with rotavirus antigen test positive and negative in feces were separated from each other. Eighty cases with rotavirus positive and 161 cases with rotavirus negative were evaluated.

In conclusion, in our study, rotavirus was found to be an important cause of acute gastroenteritis in children hospitalized, generally less than 24 months. It was determined that rotavirus negative cases were the most frequent in the summer, and rotavirus antigen test positive cases were the most frequent hospitalizations in the spring season. When rotavirus complications are evaluated, it is seen that rotavirus can not only affect the intestinal system but also affect other systems such as the respiratory system. Vesikari scoring system was found to be inadequate for hospitalization day and complication development in patients with rotavirus gastroenteritis.

Key words: Rotavirus, acute gastroenteritis, complications, Vesikari scoring

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Gastroenterit.....	2
2.1.1. Tanımlama.....	2
2.1.2. Sınıflama.....	2
2.1.3. Patogenez.....	2
2.1.4. Etiyoloji.....	7
2.1.4.1 Enfeksiyöz Nedenler.....	7
2.1.4.2. Nonenfeksiyöz Nedenler	7
2.1.5. Epidemiyoloji.....	8
2.1.5.1. Dünya Epidemiyolojisi.....	8
2.1.5.2. Türkiye Epidemiyolojisi.....	9
2.1.6. Risk Faktörleri.....	10
2.1.7. Klinik.....	11
2.1.8. Tanı.....	12
2.1.9. Tedavi.....	14
2.2. Rotavirüs.....	16
2.2.1. Virolojik Özellikleri.....	16
2.2.1.1. Virüs Yapısı.....	16
2.2.1.2. Virüs Replikasyonu.....	17
2.2.2. Patogenez.....	17
2.2.3. Epidemiyoloji.....	19
2.2.3.1. Dünya Epidemiyolojisi.....	20
2.2.3.2. Türkiye Epidemiyolojisi.....	21
2.2.4. Klinik.....	21

2.2.5. Komplikasyonlar.....	22
2.2.6. Tanı.....	23
2.2.7. Tedavi.....	24
2.2 8. Bağışıklık ve Korunma.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	48
6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ.....	58
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
8. KAYNAKLAR	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGE: Akut gastroenterit

B. cereus: *Bacillus cereus*

BUN: Kan üre nitrojeni

Cl: Klor

C. jejuni: *Campylobacter jejuni*

C. perfringens: *Clostridium perfringens*

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E. coli: *Escherichia coli*

EIEC: Enteroinvazif *E. Coli*

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Derneği

ETEC: Enterotoksijenik *E. Coli*

IL-8: İnterlökin 8

İ.V.: İntravenöz

K: Potasyum

Na: Sodyum

Na/K-ATP'az: Sodyum potasyum adenzin trifosfataz

ORS: Oral rehidratasyon sıvısı

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

SD: Standart deviasyon

SSS: Santral sinir sistemi

V. cholera: *Vibrio cholerae*

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. 5 yaşından küçük çocuklarda Rotavirüs mortalitesi, 2013.....	20
Şekil 4.1. Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif ve negatif saptanan akut gastroenteritli olguların mevsimlere göre dağılımı.....	34



TABLÖLAR

Tablo 2.1. İnfektif Gastroenterit Etkenlerinin Kullandığı Mekanizmalar.....	6
Tablo 2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen akut ishalin enfeksiyöz nedenleri.....	8
Tablo 2.3. Çocukluk Çağında Akut Gastroenteritin Enfeksiyöz Nedenleri	8
Tablo 2.4. Akut ishalin klinik özellikleri	12
Tablo 2.5. Oral rehidratasyon sıvılarının içeriği.....	15
Tablo 2.6. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan akut gastroenteritli çocuklar için DSÖ'nün önerdiği temel tedavi prensipleri	16
Tablo 3.1. Olguların boya göre ağırlık, yaşa göre boy, yaşa göre kilo değerlendirme ölçekleri	27
Tablo 3.2. Akut gastroenteritli çocukta dehidratasyon şiddetinin değerlendirilmesi.....	28
Tablo 3.3. Rotavirüs gastroenteriti sayısal skollama sistemi	29
Tablo 4.1. Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 4.2. Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların cinsiyet dağılımı.....	32
Tablo 4.3. Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların başvurusunun mevsimlere göre dağılımı.....	33
Tablo 4.4 Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların başvurusunun mevsimlere göre dağılımı.....	33
Tablo 4.5 Rotavirüs antijeni pozitif olan ve negatif olan olguların mevsimlere göre dağılımları ve karşılaştırmaları.....	33
Tablo 4.6 Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların başvurusunun aylara göre dağılımı.....	35
Tablo 4.7 Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların başvurusunun aylara göre dağılımı.....	35
Tablo 4.8 Rotavirüs pozitif saptanan olguların laboratuvar değerleri.....	37
Tablo 4.9. Rotavirüs gastroenteritli olguların semptomları ve başvuru Vesikari skorları	38

Tablo 4.10. Rotavirüs gastroenteritli olguların Vesikari skorlarına göre orta ve ciddi olarak ayrılması.....	38
Tablo 4.11 Rotavirüs gastroenteritli olguların yaşa göre ağırlık değerlendirmesi...	39
Tablo 4.12 Rotavirüs gastroenteritli olguların yaşa göre boy değerlendirmesi.....	39
Tablo 4.13 Rotavirüs gastroenteritli olguların boya göre ağırlık değerlendirmesi.....	39
Tablo 4.14 Yaşa göre ağırlık değerlendirmesine göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.15 Yaşa göre boy değerlendirmesine göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.16. Boya göre ağırlığa göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.17. Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları.....	42
Tablo 4.18 Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs gastroenteritli olguların laboratuvar incelemeleri.....	43
Tablo 4.19. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları	44
Tablo 4.20. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenterit nedeni ile hastanede yatan olguların klinik bulguları ve başvuru Vesikari skorları ve karşılaştırmaları	45
Tablo 4.21. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların laboratuvar inceleme verileri ve karşılaştırmaları	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut gastroenteritler çocuklardaki morbidite ve mortalitenin alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en önemli sebebidir. Rotavirüsler, bebek ve 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen nedenidir (1). Dünya genelinde 5 yaş altındaki çocukların yılda ortalama 3,2 kez ishal oldukları bildirilmiştir. Her yıl 5 yaş altındaki her 1000 çocuktan 4,9'unun ishal nedeniyle kaybedildiği ileri sürülmüştür. Etkenler göz önüne alındığında infeksiyöz ishallerde virüslerin %30-70'lere varan oranlarla ilk sırayı aldıkları bilinmektedir. Viral gastroenterit olgularının ise %50-80'ine rotavirüs sebep olmaktadır (2,3).

Çocukluk çağı ishalleri, çocuklardaki en sık görülen enfeksiyonlardan olup dünya genelinde beş yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altındaki çocukların yılda üç-dokuz ishal atağı geçirdiği bildirilmektedir. Buna karşın, gelişmiş ülkelerde de ufak çocuklarda yılda ortalama iki ishal atağı görülebilmektedir (4). Gastroenterite sebep olan diğer ajanlardan farklı olarak rotavirüs olguları sosyoekonomik koşullara ve hijyen önlemlerine bağlı olmaksızın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aynı sıklıkta görülmektedir. Tedavi olanaklarının yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde mortaliteye, gelişmiş ülkelerde ise morbidite ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1,5).

Ortaya çıkan mortalite ve morbiditenin sonucu olarak, rotavirüs gastroenteriti önemli bir sağlık yükünü temsil etmektedir (6,7). Sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak yaşamın ilk beş yılında hemen her çocuk bu patojenle infekte olmaktadır (8).

Bu tez çalışmasında hastanemizde yatmış olan tüm akut gastroenteritlerin tıbbi kayıtları incelenerek rotavirüs pozitif olguların diğerlerinden farkı ve rotavirüs gastroenteriti olguların klinik ayrıntıları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu yolla tedavisini üstlendiğimiz hastaların özellikleri saptanarak bölgesel verilere katkı sağlamak bu çalışmanın ana amacıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Gastroenterit

2.1.1. Tanımlama

İshal, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dışkı kıvamının yumuşaması ve veya günlük dışkılama sayısının artması olarak tanımlanır (9). Normal bağırsak alışkanlığı kişiler arasında ve yaş ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. Süt çocukları her beslenme ile yumuşak veya şekilsiz dışkı çıkarabilmektedir. Daha büyük çocuklarda ise dışkılama sıklığı günde birkaç kere veya birkaç günde bir kere olabilecek şekilde değişebilmektedir. Ancak, 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda yumuşak ve sıklığı artmış dışkılama da akut ishalin yaygın tanımlamaları arasında kullanılmaktadır (10, 11). Ancak, yapılmış tanımlamaların çoğu yaş grupları ile kültürel ve beslenme özelliklerini irdelemeden yapılmış tanımlamalardır. Özellikle çocukluk çağında tanımlama yaparken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Akut gastroenterit (AGE) ise mide ve bağırsakların (ince veya kalın bağırsaklar) inflamasyonu ile birlikte giden akut kusma ve ishal ataklarıyla karakterize bir sendromdur (13). Özellikle yeterli rehidrasyon tedavisi alan sağlıklı bireylerde hastalık kendini sınırlar ve kendiliğinden iyileşir. Ancak, küçük çocuk ve bebeklerde morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

2.1.2. Sınıflama

Akut ishal ile kronik ishali birbirinden ayırmak önemlidir. Çünkü nedenleri ve ayırıcı tanıları çok farklıdır.

İshaller klinik sürelerine göre 3 gruba ayrılır:

- Akut ishal: 14 güne kadar devam eden ishallerdir.
- Persistan ishal: 14 gün ile 30 gün arasında süren ishallerdir.
- Kronik ishal: 30 günden daha uzun süren ishallerdir (14).

Akut başlangıçlı bir ishal daha sonra persistan hale gelebilir veya kronik ishal yapan bir hastalığın zemininde akut ishal oluşabilir (15).

2.1.3. Patogenezi

İshal, gastrointestinal sistemin sindirim, emilim veya sekreter fonksiyonlarından bir ya da daha fazlasının bozulması ile gelişmektedir (4). Gastrointestinal sistemde absorpsiyon villus hücreleri tarafından, sekresyon ise kript

hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Mikroorganizmaların hastalık oluşturmaları adherens, kolonizasyon, toksin üretimi, invazyon yeteneği ve patojen sayısı gibi faktörlere bağlıdır.

İnce barsağın daha fazla miktarlarda sıvı kontrolü yapması nedeniyle, özellikle süt çocuklarında ince barsağın etkilendiği hastalıklarda daha hızlı ve sık olarak dehidratasyon meydana gelmektedir. Süt çocuklarının dışkı yoluyla sıvı kaybetmeleri halinde, günlük sıvı dönüşümünün ekstrasellüler sıvı komponentine oranı yetişkinlerin yaklaşık iki katı olduğundan dehidratasyon riskleri de daha fazladır. Ayrıca süt çocuklarının gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin su ve elektrolitlere daha geçirgen olduğu bilinmektedir (4).

İshal osmotik, sekretuar, inflamatuvar, motilite bozukluğuna bağlı, emilim yüzeyinin azalmasına bağlı olmak üzere 5 farklı mekanizma ile oluşabilir (4, 16).

Ozmotik ishaller, bağırsak lümeninde emilmemiş maddelerin varlığı sonucu oluşan hipertonic ortamın özellikle duodenum ve jejunumdan su çekmesine bağlı gelişir. Kolonun normal ve kompansatuvar emme kapasitesi lümendeki artmış suyu emmek için yetersiz kalınca ishal meydana gelir (17).

Sekretuar ishaller, bağırsak sıvı sekresyonu iki iyonun, klor ve bikarbonatın aktif sekresyonu ile düzenlenir. En yalın şekli ile klor sekresyonu, enterositlerin vasküler yüzeyinde bulunan Na/K-ATP'az aracılığıyla Na'u hücre dışına atarak, K'u hücre içine alması, bu şekilde oluşan Na farkı nedeniyle lümen ve vasküler yüzeyden Na ve Cl' un hücre içine girmesi ve hücre içi artmış Cl' un Ca bağımlı kanal aracılığıyla lümen içine salınımı ile olur. Bikarbonat sekresyonu, jejunumda benzer şekilde meydana gelen Na farkı ile Na hücre içine girerken, hidrojen salınımı gerçekleşir. İleum ve kolonda ise klor bikarbonat değişimi ile alkalizasyon sağlanır. Bu salgılardaki değişiklikler ishal nedeni olabilir (4, 16).

İnflamatuvar ishaller, inflamasyon sonucu bağırsak mukoza hasarı ve mukozal hücre kaybı nedeniyle meydana gelir. Mikroorganizmaların kolonizasyonu, hücreye yapışması veya epitelyal invazyonundan sonra epitelyumdan ve subepitelyal miyofibroblastlardan interlökin 8 (IL-8) gibi değişik sitokinler salgılanır. Fagositlerden salınan prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktörler ve hidrojen peroksit gibi mediatörler enterositler üzerine etki ederek ve enterik sinirleri uyarak intestinal sekresyonu indüklerler. Villuslerdeki atrofik değişiklikleri

kompanse edebilmek için kriptalarda hiperplazi oluşur. Tam olgunlaşmamış hücreler villus hücrelerinin yerini aldığından dolayı emilim bozukluğu gelişir. Malabsorbsiyon sonucu ozmotik ishal ve sekretuar ishale birlikte protein kaybı ve eksudasyonun da katkıda bulunduğu bir tablo oluşur (4, 16, 17).

Bağırsak motilitesindeki bozukluklara bağlı ishaller, bağırsak motilitesinin artması besin maddelerinin bağırsak lümeninde kalma süresini, dolaylı olarak emilim süresini azalttığı için malabsorbsiyona ve ishale neden olur (17).

Anatomik veya fonksiyonel yüzey alanının azalmasına bağlı ishaller, Bağırsak rezeksiyonları, fistüller ve mukozal hastalıklar emilim yüzeyinin azalmasına ve bağırsaktan geçiş süresinin kısılmasına bağlı olarak malabsorbsiyon ve ishale neden olurlar (17).

İshalin nedeni olarak virüsün, bakterinin ya da protozoanın saptanması halinde “enfeksiyöz gastroenterit” terimi kullanılır. Virüsler arasında en sık ajan olarak görülen rotavirüs, ince barsağın villus epitelinin uç noktalarında replike olarak epitel üzerinde minimal zedelenme yaratır ve villuslerin kısılmasına sebep olur. Rotavirüs ince bağırsağın proksimal kısmını enfekte ettikten yaklaşık 48 saat sonra tüm ince barsağı etkiler. Normal şartlarda absorpsiyonun gerçekleştiği villus epitelinin kaybı uygun olmayan şekilde su ve elektrolit sekresyonuna sebep olur. Ayrıca villus hasarı disakkaridaz enzimlerinin de eksilmesine sebep olarak geçici disakkaridaz özellikle laktaz eksikliğine neden olabilir (18, 19). Bakteriler, lümen içerisinde besin maddeleri ile birlikte atılmamak için mukozaya tutunmak zorundadır. Tutunma genellikle yüzeylerinde bulunan pili veya fimbria olarak adlandırılan antijenik yapıların bağırsak epiteli üzerinde resöptörlere bağlanmasıyla meydana gelir. Örneğin enterotoksijenik *E. Coli* (ETEC) ve *V. cholerae* bu şekilde tutunurlar. Bazı durumlarda bağırsak epiteline tutunan mikroorganizmalar mukozada değişikliklere sebep olarak emilim için gerekli yüzey alanında azalmaya veya fonksiyon kaybına neden olarak ishal gelişmesine neden olurlar. (4). *Shigella* türleri, *C. jejuni*, enteroinvazif *E. Coli* (EIEC) ve *Salmonella* türleri bağırsak mukozal epitelinde invazyon ve hasara yol açarak kanlı ishale neden olabilir. *Shigella* kolonik mukozanın invazyonu ve enterotoksin oluşumuna yol açarak bağırsak hasarı oluşturur. *Campylobacter jejuni* (*C. Jejuni*) çoğunlukla jejunum ve ileumu etkiler, yaygın ülserasyonlarla ilerleyen intestinal hasara sebep olabilir. *Salmonella* türleri

intestinal epiteli invaze eder, ancak yaygın hasara neden olmadığı bilinmektedir (20) (Otkun-Tatman M, 1998). Protozoalar da bakterilere benzer bir şekilde mukozal tutunma ve invazyon ile ishal tablosunun gelişimine neden olurlar. *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium* ince bağırsak epiteline tutunarak, mukozal hasara ve villuslerin kısılmasına neden olur. *Entamoeba histolytica* kolon ve nadiren ileum epitelinde invazyon yaparak hasara neden olur ve ishal gelişimine yol açar (4). Patogenezin bilinmesi klinik tablo ile korelasyon kurulmasında ve böylelikle tedavinin planlanmasında yol gösterici olacaktır. Ayrıca gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi hayat kurtarıcı olacaktır (16). Enfeksiyöz gastroenteritlerin patogenezinde rol oynayan mekanizmalar Tablo 2.1’de özetlenmiştir (21, 22).



Tablo 2.1. İnfektif Gastroenterit Etkenlerinin Kullandığı Mekanizmalar

Toksin oluşturanlar Önceden oluşturulmuş toksin Enterotoksin Sitotoksin	<i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aeromonas</i> <i>ETEC</i> <i>Vibrio Cholera</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>E. coli (0157:H7)</i>
Bağırsak hücrelerine yapışanlar	<i>Cryptosporidium</i> <i>Enteroadheran ve EPEC</i> <i>Helmintler</i> <i>Giardia</i>
Mukozal invazyon yapanlar Hafif şiddette Değişken şiddette Şiddetli	<i>Norwalk virüsü</i> <i>Rotavirüs</i> Diğer virüsler (<i>Adenovirüs, CMV</i>) <i>Aeromonas</i> <i>Campylobakter</i> <i>Salmonella</i> <i>V. parahaemoliticus</i> <i>Shigellalar</i> <i>E. histolytica</i> <i>EIEC</i>
Sistemik enfeksiyonlar	<i>Legionella</i> Kızamık Hepatit v.b.

2.1.4. Etiyoloji

İshal nedenleri içerisinde enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenler rol oynayabilir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda akut ishalin enfeksiyöz nedenleri Tablo 2.2’de (23) ve çocukluk çağında sık görülen akut gastroenteritin enfeksiyöz nedenleri Tablo 2.3.’de (24) gösterilmiştir.

2.1.4.1. Enfeksiyöz Nedenler

Virüsler, intestinal mikrovillus harabiyeti yaparak villusların kılmasına neden olur. Villus epitel kaybı ve bu alanların immatur kript benzeri hücrelerle doldurulması intestinal yoldan uygunsuz su ve elektrolit sekresyonuna yol açar. Klor sekresyonu artar, glukoz ve sodyum Emilimi azalır. Villus hasarına bağlı geçici disakkaridaz eksikliği gelişir (*Rotavirüs, norovirüs, adenovirüs*) (23).

Bakteriler (*EPEC, enteroadheren E. coli, ETEC, Vibrio cholerae*) pili ve fimbriyalarla mukozaya tutunabilirler. Sekresyona neden olan toksinler aracılığıyla ishale neden olurlar (*ETEC, V. cholerae* toksinleri hücre membranındaki adenilat siklazı aktive ederek cAMP’i artırır, bu da sodyum Emilimini azaltıp, klor sekresyonunu artırır. *Shigella* exotoksini enterotoksiktir ve sekretuar ishale yol açar). Mukozal invazyon yaparak ishale neden olurlar (*Shigella, Salmonella, C. jejuni, Y. enterocolitica, EIEC* jejunum ileum ve kolonda invazyon yaparak kanlı ishale yol açar. İnvazyon sonucu mikro apseler ve ülserler gelişir, gaitada lökositler, eritrositler görülür).

Parazitler mukozal adhezyon ve invazyona neden olurlar (*G. lamblia, Cryptosporidium* intestinal hasara, *E. histolitica* kolonda şişe dibi benzeri ülserler açar).

Helminthler (*Ascariasis, enterobiasis*) ve Mikoizlar (*Candida albicans*) da enfeksiyöz isal etkenleri arasında yer alır (24).

2.1.4.2 Nonenfeksiyöz nedenler

Metabolik bozukluklar (çölyak hastalığı, ailesel klor ishali, disakkaridaz eksikliği), nutrisyonel nedenler (hiperosmolar süt formülleri, inek sütü proteinine karşı intolerans), antibiyotik kullanımı, neoplastik hastalıklar (ganglionöroma, lenfoma), psikolojik stres gibi nedenler ishalin nonenfeksiyöz sebepleri arasında yer almaktadır.

Tablo 2.2. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında görülen akut ishalin enfeksiyöz nedenleri

Etken	Gelişmiş ülkeler (%)	Gelişmekte olan ülkeler (%)
Virüsler		
Rotavirüs	8–50	5–45
Norwalk-like virüs	10–27	1–2
Enterik Adenovirüs (Tip 40 ve 41)	2 (<2y)	5–10 (<4y)
Bakteriler		
Enterotoksijenik <i>E.coli</i>	1–7	7–50
Entropatojenik <i>E. coli</i>	<5	4–8
<i>Campylobacter</i> türleri	1,7–1	2–14
<i>Shigella</i> türleri	1–25	5–16
<i>Salmonella</i> türleri	2–4	0–15
<i>Yersinia vilorio</i> , <i>Yersinia aeromonas</i>	1–3	1–6

Tablo 2.3. Çocukluk Çağında Akut Gastroenteritin Enfeksiyöz Nedenleri

Virüsler: %50–%70	Bakteriler: %15–%20	Parazitler: %10–%15
Norovirüs	<i>Shigella</i> türleri	Giardia
Rotavirüs	<i>Salmonella</i> türleri	Amebiasis
Enterik adenovirüs (Tip 40 ve 41)	<i>Campylobacter</i> türleri	Cryptosporidium parvum
Astrovirüs	<i>E. coli</i>	Isospora
Coronavirüs	<i>V. cholera</i>	Cyclospora
Picornavirüs	<i>Yersinia</i> türleri	Microsporidium
	<i>C difficile</i>	

2.1.5. Epidemiyoloji

2.1.5.1. Dünya Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı ishalleri, çocuklardaki en sık görülen enfeksiyonlardan olup dünya genelinde beş yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Gastroenterit salgınları gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Mortalite ve morbidite oranlarının

daha sık olduğu bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altındaki çocukların yılda üç-dokuz ishal atağı geçirdiği bildirilmektedir. Buna karşın, gelişmiş ülkelerde de özellikle küçük yaş grubu çocuklarda yılda ortalama iki ishal atağı görülebilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) beş yaşın altında ishal nedeniyle yılda yaklaşık 170.000 çocuğun hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir (25, 26).

Gelişmiş ülkelerde akut ishal ataklarının çoğu akut enfeksiyöz gastroenteritlere bağlı olarak gelişir. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyöz nedenler akut ishali en önemli bölümünü oluşturur. Viral akut gastroenteritler gelişmiş ülkelerde akut ishallerin en sık görülen nedenidir. Viral AGE, ABD'de yılda 1,5 milyondan fazla ayaktan hasta muayenesine ve yaklaşık 200.000 hastaneye yatışına neden olmuştur (9).

Virüsler AGE'lerin en sık nedenidir. Çocuklarda en sık gastroenterite yol açan virüsler arasında rotavirüs, insan kalisivirüsleri (norovirüs ve sapovirüsler), adenovirüs tip 40/41 ve astrovirüsler sayılabilir. Beş yaş altındaki çocuklarda hastaneye yatan viral AGE etkenleri; rotavirüsler (%25-50), norovirüs (%5-30), adenovirüs 40-41 (%5-12), astrovirüs (%5-10) ve sapovirüs (<%5) saptanmış olup toplum kaynaklı viral AGE etkenleri arasında ise yine rotavirüs (%5-40), norovirüs (%10-25), adenovirüs 40-41 (%5-10), astrovirüs (%5-10) ve sapovirüs (%5-10) olarak saptanmıştır. Viral AGE'ler epidemiyolojik olarak endemik veya epidemik (salgın) şeklinde hastalığa neden olabilir. Rotavirüs, astrovirüs, enterik adenovirüs ve sapovirüs AGE'leri esas olarak endemik niteliklidir, ancak norovirüs enfeksiyonları endemik veya salgınlar şeklinde olabilir. Ilıman iklimlerde rotavirüs, astrovirüs ve sapovirüs gibi viral gastroenteritler genellikle kış aylarında mevsimsel artış gösterir (27, 28), norovirüs kışın daha fazla olmakla birlikte tüm yıl görülebilir (29), adenovirüs tüm mevsimlerde görülebilir (29) ve mevsimsel özellik belirgin değildir.

2.1.5.2. Türkiye Epidemiyolojisi

Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılmış olan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasına göre, akut gastroenteritler Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıkların %8,4'ünü oluşturmakta olup, bunlar arasında dördüncü sırayı almaktadır (30). Ülkemizde enfeksiyonlar, ishal nedenlerinin başında gelir.

Viral gastroenteritler tüm yaş gruplarında meydana gelmekle birlikte iki yaşın altındaki çocuklar en sık etkilenen grubu oluşturlar (31, 32).

2.1.6. Risk Faktörleri

Beş yaşına kadar tüm çocukların en az bir kez rotavirüs ile enfekte olduğu ve enfekte olanların çoğunda da akut gastroenterit geliştiği bilinmektedir (33). Beş yaş altı çocuklarda dünya genelinde görülen ölümlerin %5 kadarının rotavirüs enfeksiyonlarına bağlı olduğu ve bunların da daha çok Sahra altı Afrika ve Güney Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü bilinmektedir (34). Ölümlerin özellikle de 6 ay - 2 yıl arası çocuklarda daha yaygın olduğu görülmektedir (35). Düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde rotavirüs kaynaklı gastroenteritlerin yol açtığı ölümler sağlık hizmetlerine sınırlı ulaşım, hastalığı daha küçük yaşta geçirmek ve kötü beslenme koşulları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, yüksek hijyen şartları sağlanmış olsa dahi rotavirüsün dışkıda yüksek konsantrasyonda bulunması ve çevrede yaşamaya devam etmesi, hastalığın yayılmasında önemli bir etkidir (36).

Çevresel faktörler arasında şunlar söylenebilir:

- 1- Evlerin hijyenik koşullardan yoksun olması ve annelerin kişisel hijyen bilgilerinin yeterli düzeyde olmaması.
- 2- Dengesiz beslenme: Karbonhidrattan zengin, proteinden fakir diyet alımına bağlı protein enerji malnutrisyonu ve bağırsak fermentasyonunun artması sonucu sulu dışkılama görülür.
- 3- İlk 4-6 ayda sadece anne sütü ile beslenmeme.
- 4- Biberon ve emzik kullanımı (çabuk kontamine olmaları nedeniyle).
- 5- Mevsimsel özellikler (yaz aylarında bakteriyel ishaller, tüm yıl ve özellikle kış aylarında rotavirüs daha sık görülmektedir).
- 6- Sosyoekonomik düzeyin kötü olması ve alt yapı yetersizliği.
- 7- Annede eğitim eksikliği.
- 8- Kreşe devam etme durumu.
- 9- Salgın bölgesine seyahat (10).

Konakçıya Ait Faktörler :

- 1- Genetik faktörler ve yaş (6-11 ay): Her ikisi de gastroenterit patogenezinde; enterik patojenlerin kolonizasyonu, gastrointestinal mukus sekresyonu, hücre yüzey

faktörleri, mikrobiyal flora, mukozal immunité gibi faktörler üzerinde büyük etkiye sahiptirler.

2- Kişisel hijyen: Hemen bütün gastroenterit etkenleri oral yolla alınırlar. Çoğunlukla da bir başka memeliden fekal oral yolla geçiş söz konusudur. Gıda ve içeceklerin kontaminasyonu ile kişisel hijyen bu bakımdan büyük öneme sahiptir.

3- Kızamık gibi enfeksiyon hastalıkları.

4- İmmunsupresyon.

5- Malnutrisyon (10).

2.1.7. Klinik

İshalde görülebilen klinik semptom ve bulgular; ateş, bulantı-kusma, kilo kaybı, abdominal kramp, tenezm ve inkontinansdır. Fizik muayenede ateş, toksisite ve dehidratasyon bulguları varlığı değerlendirilmelidir. Çocuklarda ciddi dehidratasyon açısından letarji, taşikardi ve postüral hipotansiyon, çökmüş fontaneller kuru deri, kuru gözler ve kuru mukozalar dikkatle incelenmelidir. İshalle gelen hastaya mutlaka dışkı sayısı, kıvamı (sulu-yarı katı) ve içeriği (kan-mukus) sorulmalıdır. Akut ishale başvuran hastalarda seyahat hikayesi, ilaç kullanımı (özellikle antibiyotik), çevrede ishal hikayesi, alınan yiyecekler, kilo kaybı ve yaşam bölgesi soruşturulmalıdır (20). İshal seyahat esnasında veya döndükten sonraki bir hafta, 10 gün içinde ortaya çıktı ise turist ishali olarak değerlendirilir. İshal, kusma ve karın ağrısı en sık görülen bulgulardır. Ekstraintestinal bulgular daha çok bakteriyel ajanlara bağlı gelişen gastroenteritlerde görülür. Ekstraintestinal bulgular; nörolojik bulgular, üriner enfeksiyon, pnömoni, hepatit, peritonit, korioamnionit, osteomyelit, menenjit, yumuşak doku enfeksiyonu, vulvovajinit, endokardit, septik tromboflebit'dir. Nörolojik bulgular arasında *Clostridium botilismusta* hipotoni ve desenden kas zayıflığı, balık ve kabuklu deniz ürünleri ile olan gastroenteritlerde parestezi meydana gelmesi sayılabilir. Hemolitik üremik sendrom *E. coli* veya *Shigella* türleri ile gelişir (20). Akut ishalin klinik özellikleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir (37).

Tablo 2.4. Akut ishalin klinik özellikleri

Klinik Gözlem	Anatomik Hususlar	Potansiyel Patojenler
Az, hacimli dışkı	İnce bağırsak kaynaklı ishal	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Enterotoxigenic E. coli</i> , <i>Shigella</i> (erken enfeksiyon), <i>Giardia lamblia</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i>
Çok az hacimli dışkı pasajı	Kalın bağırsak kaynaklı ishal	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>diarrhoeagenic E. coli</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Tenesmus, fekal sıkışma,	Kolit	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>enteroinvasive E. coli</i> , <i>enterohaemorrhagic dizanteri E. coli</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> (nadir)
Kusma ön planda	Gastroenterit	Viral ajanlar (<i>rotavirüs</i> , <i>kalisivirüs</i>) veya besin intoksikasyonu (<i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i>)
Ateş ön planda	Mukozal invazyon	<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>enteroinvasive E. coli</i> , viral ajanlar

2.1.8. Tanı

Rutin dışkı kültürü %2 kadar düşük bir verim ve pozitif sonuç başına yüksek maliyetle birlikte en pahalı ve en az yararlı mikrobiyolojik testlerden birisi olarak kabul edilir. AGE olan çocuklarda çeşitli nedenlerden dolayı rutin mikrobiyolojik

inceleme yapılmamalıdır. Çünkü enterik bir ajan çoğu zaman saptanamaz. İshal ile ilişki patojenlerin çoğunun etyolojisinde virüslerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenledir ki gerek poliklinik gerekse yatan hastaların çoğunda gereksiz yere gönderilen dışkı kültürlerinde bakteriyel patojen de gösterilememektedir (38, 39).

Rotavirüs ve *Clostridium difficile* toksini testlerinin sağlık hizmetleri ilişkili enfeksiyonların tanısında daha verimli olduğu gösterilmiştir (40).

Hematolojik verilerin bakteriyel ve bakteriyel olmayan AGE'i güvenilir bir şekilde ayırt edememesine rağmen, klinik uygulamada bazı belirteçlerin yol gösterici olabildiği bilinmektedir. Retrospektif çalışmalarda beyaz küre sayısının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteritin birbirinden ayrımında çok değerli olmadığına gösterilmesine rağmen, mutlak nötrofil sayısının ve çomak/nötrofil oranının bakteriyel ve bakteriyel olmayan gastroenteritin ayrımında daha güçlü oldukları saptanmıştır (41).

C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) pozitif bakteriyel kültürü öngörmeye değerli olduğu bazı prospektif olgu kontrol kohort çalışmalarında belirlenmiştir (42). ESH'nin daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir ve serum prokalsitonin, bakteriyel ve bakteriyel olmayan bir etyolojiyi ayırt etmek açısından daha özgül ama daha az duyarlı bulunmuştur (42).

Gelişmiş ülkelerde dışkıda lökosit, gizli kan ve laktoferrin orta derecede yararlı bulunmuştur ve antibiyotik tedavisinden yarar görme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirleyebilmiştir. Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelere, hızlı dışkı testleri düşük performans göstermiştir (43).

Dehidratasyonun derecesinin prediktörleri olarak geleneksel olarak uygulanan serum kan üre nitrojen (BUN), baz açığı veya pH, serum elektrolit paneli gibi laboratuvar kriterlerinin değeri ile ilgili bir konsensus yoktur (44). İntravenöz tedavi almakta olan çocuklarda serum elektrolitleri ölçülmelidir, çünkü hipernatremi veya hiponatremi intravenöz rehidratasyon sıvılarının uygulanma hızını değiştirecektir. Klinik veya laboratuvar değişkenlerden hiçbirisinin ciddi bir AGE sonucu ile anlamlı istatistiksel veya klinik ilişki göstermemiştir. Kanıtlar, dehidratasyon testlerinin doğru sonuç vermediğini göstermektedir ve incelemeyi yapan kişiler arasında genellikle iyi-orta derecede fikir birliği vardır. Anamnez özellikleri dehidratasyon için bir tarama testi olarak orta derecede duyarlılığa sahiptir.

2.1.9. Tedavi

AGE tedavisinde ana prensip kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konmasıdır. Eğer bu başarılamazsa, bağırsak rejenerasyon süresi olan 5-7 gün içerisinde kendiliğinden düzelebilecek olan ishal atakları öldürücü olabilir. İshal geliştiğinde yaşına uygun diyetle ek olarak uygun sıvı gıdalar verilmelidir. Hafif orta derece dehidratasyonların, tedavisinde oral rehidratasyon sıvısı tercih edilmelidir. İlk kez 1960'lı yıllarda glukoza bağımlı Na transportunun keşfedilmesi ile ORS, intravenöz tedaviye alternatif olmuştur. İshali olan ama dehidrate olmayan çocuklarda yaşına uygun diyetle beslenmeye devam edilmelidir. Çocuğun sıvı alımı su, çorba, ayran, pirinç suyu, elma suyu gibi içeceklerle arttırılmalıdır. Dehidrate olanlar rehidrate edilir edilmez yaşına uygun diyetle beslenmelidir. Altı aydan küçük bebeklerde emzirme sıklaştırılmalı, anne sütü almıyorsa her zamanki mamasına devam edilmeli, az ve kısa aralıklarla beslenmelidir. Hafif dehidrate çocuklarda ORS tedavisine gereksinim yoktur. Bu çocuklarda ishal bitinceye kadar sık aralarla ve bol sıvı verilerek beslenme yeterli olmaktadır. Orta dehidratasyonu olan çocuklara 4-6 saat süre ile gözlem altında ORS başlanır. Gözlem altında durumu düzelmeyen çocuklara ORS tedavisi tekrarlanır ya da damar içi sıvı tedavisi başlanır. Aşırı kusma sebebi ile ORS içemeyen çocuklara ORS yavaş bir biçimde nazogastrik sonda ile verilebilir. Bu tedavi ile 3. saatin sonunda düzelmeyen çocuklara damar içi sıvı tedavisine geçilir. Hastanın dehidratasyon durumuna göre ORS tedavisi 50-100ml/kg'dan 4-6 saat içinde 1-2 dk'da bir tatlı kaşığı olacak şekilde verilir (45).

Hastanın ağır dehidratasyonu, şiddetli ishali, tekrarlayan ağır kusmaları, ağır glukoz malabsorbsiyonu, ağır abdominal distansiyonu, ileusu varsa intravenöz sıvı tedavisi verilmelidir. Ağır dehidratasyonda acilen damar yolu açılmıyorsa nazogastrik tüp ile 20ml/kg/saat olarak ORS verilebilir. ORS tedavisinin uygun kullanıldığı takdirde hiponatremi ve hipernatremi tedavisi yanında, orta ve hatta bazı ağır metabolik asidoz olgularında bile başarılı olduğu görülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü günümüzde, ozmolaritesi azaltılarak daha etkili ve daha güvenli hale getirildiğidüşünülen ORS kullanımını önermektedir. ORS içerikleri Tablo 2.5'te belirtilmiştir (9, 45).

Tablo 2.5. Oral rehidratasyon sıvılarının içeriği

	Standart DSÖ	Hipotonik DSÖ	ESPGHAN ORS	Pirinç ORS
Sodyum (mmol/L)	90	75	60	90
Glikoz (mmol/L)	111	75	74-111	-
Pirinç unu	-	-	-	30, 50,80
Potasyum (mmol/L)	20	20	20	20
Osmolarite (mOsm/L)	311	245	225-260	240-260

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Derneği (ESPGHAN) ise Avrupada yaşayan ve altta yatan malnutrisyonu bulunmayan çocuklarda kullanılacak ORS tedavisinde sodyum içeriğinin daha da düşürülmesini önermiştir (10).

DSÖ'nün 2004 te UNİCEF le birlikte yayınladığı ortak bildirgede akut ishal epizotları sırasında 6 aydan küçük bebeklere günde 10mg, daha büyüklere ise 20 mg olacak şekilde 10-14 gün süreyle ağızdan çinko desteği uygulanması önerilmektedir (46).

Probiyotiklerin çocuklarda AGE tedavisinde ve korunmada etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda probiyotik kullanımının noninvaziv ishali olan çocuklarda üç günden uzun süren ishal riskini ve parenteral sıvı tedavisinin süresini azalttığı görülmüştür (47).

Dışkıda lökositlerin varlığı büyük olasılıkla bakteriyel orijinli bir ishali düşündürmekle birlikte kesin antibiyotik kullanım endikasyonu da değildir. Antiemetik, antimotilite ve bağırsak antiseptiği gibi ilaçların kullanımı çocuklarda rutin olarak önerilmemektedir (9, 48). Amerikan Pediatri Akademisi tarafından benimsenen DSÖ tarafından önerilen ishal tedavi yaklaşımının temel prensipleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir (49).

Tablo 2.6. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan akut gastroenteritli çocuklar için DSÖ'nün önerdiği temel tedavi prensipleri

1.Dehidratasyon tedavisi • Hafif-Orta dehidratasyonu olan çocuklar, oral yolla ya da nazogastrik sonda yardımıyla 50-100 ml/kg/4 saat hızında ORS verilerek rehidrate edilmeli. • Ağır dehidrate çocuklarda rehidratasyonun intravenöz yolla yapılması gerekebilir. • Uygun ve etkin rehidratasyon sonrası yeniden dehidratasyon gelişimini önlemek amacıyla devam eden kayıpların sağlanması için her sulu dışkılama sonrası 10ml/kg, her kusma sonrası 2ml/kg ORS içirilmeli.
2.Çinko desteği • 6 aylıktan küçükler 10mg/gün, 6 aylıktan büyükler 20 mg/gün elementer çinko 10-14 gün boyunca oral verilmeli.
3.Doğru beslenme • İlk 4 saatlik rehidratasyon sonrası yaşa uygun normal beslenmeye devam edilmeli

2.2. Rotavirüs

2.2.1. Virolojik Özellikleri

2.2.1.1 Virüs Yapısı

İlk kez 1973 yılında, Avustralya Melbourne Royal Children's Hospital'da Ruth Bishop adlı mikrobiyolojist tarafından bakteriyel nedenli olmayan gastroenteritli bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir (50). Flewett ve arkadaşları 1974 yılında elektron mikroskopisindeki tipik görünümünden dolayı Latince at arabası tekerleği anlamına gelen "rota" kelimesinden esinlenerek virüse "rotavirüs" ismini vermiştir (51).

Rotavirüs, oldukça geniş bir aile olan Reoviridae ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin genel özelliği olarak çıplak (zarfsız) ikozaedral yapıda, protein kapsitlidirler. Rotavirüs genetik materyal olarak, segmente çift sarmallı RNA'lıdır ve daha küçükleri tanımlanmış olmasına rağmen yarıçapı 65-75 nm'dir. Rotavirüs; merkezde yer alan protein ve genetik materyali çevreleyen iki kılıf katmandan olmak üzere 3 yapısal katmandan oluşur. Çekirdekte bulunan 11 segmentli RNA genomu altı yapısal proteini viral proteini VP (1-4), VP6, VP7 ve altı yapısal olmayan proteini (nonstrüktüel proteini (NSP1-6) kodlar. Rotavirüsün dış kapsidi VP4-VP7 proteinlerini içerir iç kapsidde VP6 proteini bulunmaktadır. Çekirdekte ise VP1, VP2

ve VP3 yer almaktadır. Yüzeyde olmamasına rağmen rotavirüs enfeksiyonlarında en belirgin antikorlar VP6'ya karşı oluşur (52).

Rotavirüslarda grup tayini VP6'ya göre yapılmaktadır. Buna göre A'dan G'ye kadar 7 serogruba ayrılmıştır. Sadece A, B, C serogrupları insanları enfekte eder. Dış kapsid proteinlerinden VP7 glikoprotein G proteini yapısında iken VP4 proteazlarca (P proteini) parçalanır. VP4 ve VP7 proteinleri doğal enfeksiyonsırasında nötralizan antikor yanıtını uyarırlar ve virüs serotipini belirler. En az 14 G serotipi ve 20 P serotipi mevcuttur. Rotavirüsün reassortmant (iki virüsün bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine geçmesi) özelliğinden dolayı teorik olarak 110'dan fazla farklı P ve G kombinasyonu olabilmesine rağmen klinik olarak yaygın görülen sadece birkaç PG serotipi vardır (52, 53).

Serotip dağılımı bölgesel değişim göstermekle birlikte dünyadaki rotavirüs ishallerinin %96'sından P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 ve P[8]G9 serotipleri sorumludur (54). Ülkemizde ise serotip tayininin yapıldığı bir çalışmada rotavirüs ishallerinin %91,1'inde G1-4 serotipi saptanmış ve G1 serotipi %75,1 ile en sık izole edilen serotip olmuştur (55).

2.2.1.2. Virüs Replikasyonu

Rotavirüs intestinal tripsin tarafından parçalanarak spike proteini VP4, aminoterminal kısmı olan VP8 ve karboksiterminal parçası olan VP5 ortaya çıkmaktadır. VP8 parçası hemaglutinasyon özelliği olan baş kısmını, VP5 membran etkileşimini sağlayan gövde kısmını oluşturmaktadır (56). Rotavirüs hücresinin içeriye girmesi için birçok yüzey molekülüyle etkileşimi gerekmektedir (57).

Hücreye giriş aşamasında VP5'in VP4 fragmanı kendi üstüne katlanarak apekstekki hidrofobik kısım ile sondaki molekül translokasyona uğrar. Bu olay virüs enfektivitesi için oldukça önemlidir. Çünkü çıplak çift sarmallı RNA genom segmentleri enfeksiyöz yapıda değildir. Enfeksiyöz özelliği kazanabilmesi için sitoplazmada translokasyona uğraması gerekmektedir.

2.2.2. Patogenez

Rotavirüs insandan insana fekal-oral yolla bulaşır ve çok az miktarda virüs (<100 virüs partikülü) bile enfeksiyona neden olabilmektedir. Virüs ishalden günlerce önce dışkı ile atılmaya başlar ve ishalden sonra 10 gün daha atılımı devam eder. Virüs miktarı hastalığın ilk günlerinde en yüksektir. Virüs vücut dışında uzun süre

yaşayabilir ve çokbulaşıcıdır. Dış ortamda günlerce, oda ısısında gaitada aylarca yaşayabilir. Temizlik kurallarına uyulan, temiz su ve gıdanın bulunduğu endüstrileşmiş ülkelerde bile ishale bağlı hastaneye yatışların çoğunluğu rotavirüs enfeksiyonlarınabağlı olarak görülmektedir (52, 53).

Rotavirüs oral yol ile alındıktan sonra mide asidi ile nötralize edilemez ve ince bağırsak mukozasına tutunur. 18-36 saatlik kuluçka dönemini takiben virüs epitel hücrelerine girer. Rotavirüs farklı mekanizmalar ile ishal yapabilir. Olası mekanizmalar enterosit yıkımı sonucu malabsorpsiyon, viral enterotoksin salgılanması (NSP4), bağırsak sinir sisteminin uyarılması ve villus iskemisi (58).

Rotavirüs enfeksiyonu ince barsağın proksimal kısmında başlar ve buradan distale doğru yayılır. Genellikle en belirgin değişiklikler proksimal incebağırsakta gözlenir. Rotavirüs olgun enterositlerin villus uçlarında çoğalır. Enfeksiyon sonucu gelişen hücre ölümü villus epitelinin dökülmesine ve buna yanıt olarak sekretuar kript hücrelerinin proliferasyonuna neden olur (52, 58). Lümen içine sıvı ve elektrolit kaybı artarken barsağın emilim kapasitesi düşer. Enterosit kaybı sonucu sindirim enzimlerinin salınımı azalır; sonuçta karbonhidrat malabsorpsiyonu ve ozmotik ishal gelişir. Bunlara ek olarak, yapısal olmayan viral protein 4 (NSP4), hücrel iletişim ve kalsiyum mobilizasyonunu etkileyerek sekretuar ishale neden olur. Ayrıca NSP4, bazı sitokinler ve prostaglandinlerin etkisi ile bağırsak sinir sisteminin uyarıldığı ve sıvı sekresyonunun arttığı da gösterilmiştir (52, 58). Rotavirüs ishallerinin ardından biyopsi ile gösterilen kesin düzelme 4 haftayı bulmaktadır (59).

Rotavirüsün ilk olarak ishalleri çocuklarda saptanmasından dolayı virüs tropizminin ince bağırsak ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte rotavirüs enfeksiyonunun solunum yolu hastalıkları ve nörolojik sendromlar gibi birçok sistemik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rotavirüs enfeksiyonu sırasında çocuklarda pnömoni, ekzantem, hemofagositik sendrom, dissemine damar içi koagülopatisi, ensefalit/ensefalopati, konvülsiyon, serebellit gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Rotavirüs RNA'sı ve proteinleri enfekte çocukların kanlarında ve karaciğer, kalp, akciğer ve santral sinir sistemi gibi bağırsak dışı dokularda da gösterilmiştir. Bu nedenle vireminin rotavirüs enfeksiyonunun doğal seyrinin bir parçası olduğu, rotavirüsün bağırsak dokusu ile sınırlı kalmadığı, bağırsaklardan sistemik dolaşıma oradan da dokulara yayıldığı düşünülmektedir (52).

Rotavirüs enfeksiyonları sonucu oluşan bağışıklık yanıtı tam olarak anlaşılamamakla birlikte hem serum hem de mukozadaki antikorların önemli rol oynadıkları kesindir. Dış kapsid antijenleri VP7 ve VP4'e karşı gelişen nötralizan antikorlar ile NSP4 ve iç kapsid antijeni VP6'ya karşı gelişen IgG veya IgA antikorlarının koruyucu immünite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Rotavirüs ile ilk enfeksiyon, enfekte eden virüs serotipine karşı serum antikor cevabını uyarır. Daha sonraki enfeksiyonlar ise daha geniş, çapraz reaktif cevap oluşturur. Bu ilk enfeksiyon sırasında kazanılan bağışıklık farklı serotip temasında şiddetli hastalığa karşı korunma sağlayabilir (58).

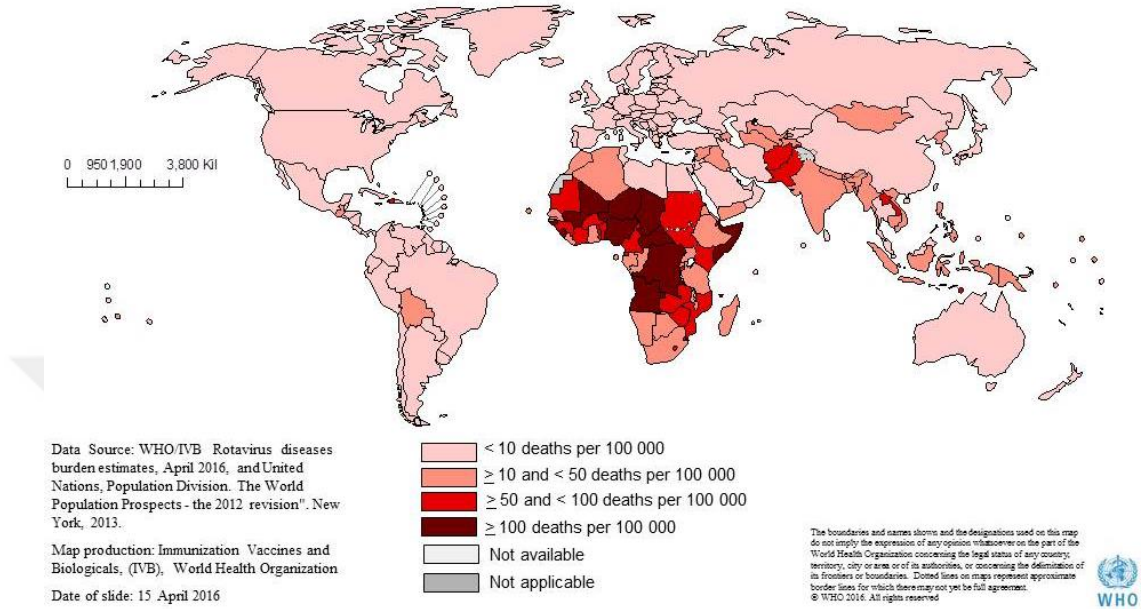
Rotavirüs enfeksiyonları daha çok çocuklarda gelişmekle birlikte erişkinlerde de görülebilmektedir. Erken sütçocukluğunda rotavirüs sıklığının artması ve daha sonraki yaşlarda rotavirüs hastalığının şiddetindeki azalma maternal antikorlardaki düşüş, anne sütünden kesilme ve enterosit üzerindeki virüs spesifik reseptörlerin kaybı gibi bağırsaktaki muhtemel yaşa bağlı görülen değişiklikler gibi farklı nedenlere bağlı olabilir (52).

Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar ağır rotavirüs ishallerine, gelişmiş ülkelerdekilerden daha fazla duyarlıdırlar. Bu duyarlılık yetersiz sağlık hizmetlerine, kötü beslenmeye ve diğer virüs ve bakterilerle eşzamanlı enfeksiyonlara bağlı olabilir. Malnütrisyonlu çocuklarda rotavirüs ishalinin şiddeti artmakta, ince bağırsak iyileşmesini gecikmekte ve ince bağırsak inflamatuvar yanıtı etkilenmektedir (59). Rotavirüs ishallerinin aile içinde yayılımı da sıktır. Enfekte çocukların temas ettiği erişkinlerin %30-50'si enfekte olur; ancak bu olguların büyük kısmı asemptomatiktir.

2.2.3. Epidemiyoloji

Rotavirüs dünyada ishal ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer alır ve çocukların çoğu yaşamlarının ilk 2-3 yılı boyunca bu virüsa karşı antikor oluştururlar. Rotavirüsa bağlı ağır gastroenteritler sıklıkla 6 ay-2 yaş arası çocukları etkilemekteyken, yaşam koşulları daha kötü olan topluluklarda enfeksiyon daha erken yaşta gelişebilmektedir. (60). Tüm dünyada çocukların %95'i 3-5 yaşına gelmeden önce enfekte olur. A.B.D de ve diğer ılıman ülkelerde hastalık, çoğunlukla kış aylarında ve 2 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir. Ne kadar erken yaşta enfeksiyon geçirilirse, klinik o kadar ağır seyreder; hospitalizasyon ve ölüm riski de o kadar artar. Doğal geçirilmiş enfeksiyonun bir sonraki atak

insidansını ve atağın ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, Nisan 2016'dan itibaren, 2013'te rotavirüs enfeksiyonu nedeniyle beş yaşın altındaki 215.000 çocuğun öldüğünü tahmin etti (61) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: 5 yaşından küçük çocuklarda Rotavirüs mortalitesi, 2013

Aynı oranda görülmesine karşılık olarak gelişmemiş ülkelerde rotavirüs enfeksiyonuna bağlı mortalite artmıştır. Gelişmiş ülkelerde olguların %65'i 9-15 ay arası iken, gelişmekte olan ülkelerde olguların %80'i 6-9 aylık çocuklardan meydana gelmektedir. Serotip açısından değerlendirildiğinde ise, gelişmekte olan ülkelerde daha çok patojen serotiplerin hakim olduğu dikkati çekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde koenfeksiyon ve komorbidite daha sık olarak gözlenmektedir (62). Bunun nedeni malnutrisyon, tedavi açısından hastaların daha az değerlendirilmesi, diğer intestinal patojen veya intestinal florayla olan sinerjidir. Dikkati çeken diğer bir faktörde oral rehidratasyon tedavisinin getirdiği faydalardır.

2.2.3.1 Dünyadaki Epidemiyoloji

Avrupa Pediatrik Rotavirüs Komitesi (Pediatric Rotavirus European Committee ,PROTECT) verilerine göre, Avrupa'da tahmini toplum kökenli rotavirüs gastroenteriti yatışı yıllık 72.000-77.000 olarak görülmekte ve yıllık hospitalizasyon insidans hızı 0,3-11,9/1000 (ortanca 3/1000) çocuk olarak hesaplanmaktadır (63).

1993-1995 yılları arası ulusal hospitalizasyon verileri analiz edildiğinde, 5 yaş altı çocuklar arasında rotavirüs nedeni ile olan yatış oranı % 16,5 olarak bulunmuştur. Bu da yılda yaklaşık 26.798 rotavirüs ilişkili hospitalizasyona denk gelmektedir. (1,37 hospitalizasyon/1000 çocuk/yıl). Veriler analiz edildiğinde rotavirüs ilişkili hastaneye yatış 0,59/1000 çocuk/yıl olarak bulunmuştur. 1979-1992 yılları arası ulusal hastaneye yatış verileri ve 1968-1991 arası ölüm ve ek olarak laboratuvar verileri kullanılarak yapılan surveyansta rotavirüs hospitalizasyon hızı tahmini 55.000/yıl olarak saptanmıştır (64).

2.2.3.2 Türkiye’deki Epidemiyolojisi

Türkiye’ de ishal ölümleri, 1986 yılından itibaren ülke genelinde yürütülen ‘İshalli Hastalıkların Kontrolü Programı’ uygulaması ile önemli ölçüde azalmıştır. Ancak günümüzde hala ishale bağlı bebek ölümleri ile karşılaşılabilir. Ancak günümüzde hala ishale bağlı bebek ölümleri ile karşılaşılabilir.

İshal mortalitesindeki önemli derecedeki azalmaya karşın ülkemizde ishal insidansında gerileme görülmemiştir. İshalli hastalıklar önceki yıllara benzer sıklıkta görülmeye devam etmektedir. Türkiye’de rotavirüs gastroenteriti epidemiyolojisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, ülkemizde 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %20-50’sinden rotavirüslerin sorumlu olduğu saptanmıştır (16, 55).

2.2.4 Klinik

Rotavirüs enfeksiyonu virüse maruz kaldıktan 12 saat ara ile 4 gün arasında başlamakta ve yaklaşık 4-8 gün sürmektedir. Çoğunlukla 1-3 günlük kuluçka süresini takiben aniden kusma ile başlar. Olguların yaklaşık yarısında yüksek ateş tabloya eşlik etmektedir. Özellikle inatçı kusma ve sık dışkılama ile karakterizedir. Diğer viral patojenler gibi hafif, orta, ağır klinik tabloya neden olabilir. Ancak diğer viral patojenlerden daha sık ağır dehidratasyona neden olmaktadır. Günde yaklaşık 20 kez dışkılama ve kusma görülmesi, doktora başvuran ebeveynlerin sıklıkla bildirdiği şikayetlerdir (65).

Hastalık genellikle hafif seyretmesine rağmen, şiddetli hastalık uygun şekilde tedavi edilmezse hızla ilerleyerek yaşamı tehdit eden dehidratasyon ile sonuçlanabilir. Aşırı sulu ishale bağlı sıvı ve elektrolit kaybı 2-7 gün sürebilmektedir ve ağır ya da ölümle sonuçlanabilen dehidratasyon, metabolik asidoz ve elektrolit dengesizliğine yol açabilmektedir (52). Sütçocukluğunda rotavirüs enfeksiyonlarının

yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Birinci enfeksiyon genellikle takip eden enfeksiyonlardan daha şiddetlidir. Semptomatik enfeksiyonlarda çocukların %62'sinde hafif, %35'inde orta, %3'ünde ağır, %7'sinde hastaneye yatış gerektiren hastalık gözlenmektedir (60).

Rotavirüs gastroenteritini diğer viral ve bakteriyel ishal etkenlerinden klinik olarak ayırt etmek zordur. Mevsim, hastanın yaşı gibi epidemiyolojik faktörler ve klinik bulgular yardımcı olabilir. Örneğin, ağır dehidratasyon varlığı rotavirüs enfeksiyonunu düşündürmelidir. Klinik tanıyı doğrulamak için laboratuvar desteği gerekmektedir.

2.2.5 Komplikasyonlar

Rotavirüsa bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında dehidratasyon ve neticesinde gelişen elektrolit bozukluğu yer almaktadır (52).

Hastalığın ciddi klinik bulgularının gelişmesi için malnutrisyon önemli bir risk faktörüdür. Özellikle bu tip hastalarda protein ve karbonhidrat intoleransı daha sık görülmekte ve önemli morbiditeye yol açmaktadır. Süt çocukluğu döneminde rotavirüs enfeksiyonunun geçici organik asidüri ve methemahlubinemiye yol açtığı ve hatta ani bebek ölümü sendromuna sebep olduğu bilinmektedir (66).

Rotavirüs gastroenteriti nedeniyle yatırılan hastaların yaklaşık 2/3 ünde karaciğer enzimlerinde, özellikle ALT seviyesinde 2 katı kadar artış görülmektedir (67). Klinik olarak önemi olmayan bu enzim artışı, hastalığın düzelmesiyle bereber kendiliğinden normale dönmektedir. Rotavirüse bağlı olarak hepatit, hepatik abse görülebileceği belirtilmiştir (68).

Komplikasyonlar ve ölümler ise çoğunlukla dehidratasyon, elektrolit uygunsuzluğu ve asidoz sebebiyledir. Ancak rotavirüs bazı durumlarda diğer organ sistemlerini de etkileyecek kadar invaziv bir klinik tablo oluşturmaktadır. Özellikle bağışıklık sisteminin zayıf olduğu durumlarda (AIDS, Ağır kombine immun yetersizlik, Di George sendromu) rotavirüsün karaciğer ve böbreklerde çoğaldığı gösterilmiştir (69). Bu tip olgularda rotavirüs enfeksiyonu sadece gastroenterite değil, aynı zamanda solunum ve diğer sistemleri de etkileyerek, daha ağır bir klinik tabloya yol açmaktadır. Santosham M ve ark yaptıkları bir çalışmada bronkopnomoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların solunum yolu sekresyonlarında rotavirüs izole edilmiştir (70).

çalışılabilmesi ve duyarlılığının yüksek (%93-100) olması nedeniyle immunokromatografik yöntem tercih edilmektedir (32).

2.2.7 Tedavi

Tedavinin ana prensibi rehidratasyonun sağlanması ve elektrolit dengesinin düzenlenmesidir. Oral rehidratasyon sıvıları dehidratasyon tedavisinde etkindir. Kusmanın eşlik ettiği orta ve ağır dehidratasyonda i.v rehidratasyon gerekli olmaktadır. Oral rehidratasyon sıvıları sodyum aracılı kotransportun devamını sağlamalı ve hasarlı barsağın işlevini devam ettirmelidir. Etkili bir sıvı çözeltisi glukoz, aminoasitler ve kısa oligopeptidleri içermelidir. 2002 yılında DSÖ oral rehidratasyon sıvılarının içeriğini tekrar düzenledi. Düşük osmolaritede kusmanın ve ishalin daha az olduğu intravenöz sıvı ihtiyacının azaldığı durumlarda oral rehidratasyon çözeltilerinin kullanılabileceğini bildirdi. Düşük osmolaritede formülünde 75 mM sodyum, 20 mM potasyum, 65 mM klor, 10 mM sitrat ve 75 mM glukoz içermelidir (48). DSÖ 6 aydan küçük çocuklarda 10 mg/gün, daha büyüklerde 20 mg/gün çinko tedavisinin 10-14 gün boyunca oral rehidratasyon tedavisiyle birlikte uygulanmasını önermektedir (78).

Randomize kontrollü çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde 10-14 gün süreyle çinko replasmanı yapıldığında 2-3 aylık sürede ishallerin gün sayısında azalma olduğu ve hastalık süresini kısalttığı görülmüştür (9).

2.2.8 Bağışıklık ve Korunma

Rotavirüs aşı çalışmalarının amacı, doğal enfeksiyonla oluşturulan koruyuculuğun artırılmasıdır. İnfantlarda doğal enfeksiyon, bir sonraki enfeksiyona karşı koruyucudur. Her yeni enfeksiyonla korumanın düzeyi artar ve bu da ishal şiddetini azaltır (60). Hafif asemptomatik enfeksiyonlar gelişebilecek daha şiddetli rotavirüs gastroenteritlerinden koruyacaktır (79).

Günümüzde iki aşı, Türkiye’de ve birçok ülkede lisans almıştır: RotaTeq® ve Rotarix®. RotaTeq® 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış, 5 insan/sığır reassortant virüs içeren canlı aşıdır, virüslerin bağırsakta çoğalması zayıftır (80). Üç doz uygulanan RotaTeq® ile herhangi şiddetteki bir rotavirüs ishallerinde %74 azalma sağlanırken, ağır ishallerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur. Ayrıca muayenelerde %86, acil servise başvuruda %94 ve hastaneye yatış oranlarında %96 azalma sağlamıştır (80). Benzer şekilde monovalan attenüe bir aşı

olan Rotarix®, Rotavirüs ishallerinde %79 azalma sağlarken, ağır ishaller %96 oranında önlenmiştir. Rotarix®, rotavirüs ishali sebebiyle hastaneye yatışları %100 azaltmış, muayene başvurularını ilk rotavirüs mevsiminde %92 oranında, hastaneye yatışları iki Rotavirüs mevsimi boyunca %96 oranında azaltmıştır (81).

Rotavirüs enfeksiyonlarında korunmada el yıkama, bebek bezi değişiminde temizlik ve genel hijyen önlemleri bulaşmayı azaltır. (4, 82). Korunmada anne sütünün de büyük rolü vardır (4). Hastalık sırasında standart korunma önlemlerinin yanı sıra, temas önlemleri de alınmalı ve iyileşme döneminde de virüsün dışkı ile atılabileceği unutulmamalıdır (82).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada öncelikle Ocak 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında akut gastroenterit tanısıyla hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Kliniklerinde yatan 241 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bu tarihler arasında 1 ay ile 18 yaş arasında bu tanı ile yatırılmış tüm olguların elektronik kayıtları incelenerek öncelikle dışkıda rotavirüs antijen testi pozitif ve negatif olanlar birbirinden ayrıldı. Yenidoğan dönemindeki hastalar, edinsel ya da konjenital immün yetmezliği, gastrointestinal anomalisi ya da hastalığı, intestinal yetmezliği ve kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Rotavirüs antijen tespiti, taze dışkıda tek basamaklı kalitatif immüno-kromotografik assay hızlı antijen testi ile yapıldı (Ameritek Inc, Everett, WA, USA). Dışkı örneği 1 mL tampon çözelti ile süspanse edildikten sonra yaklaşık 150 mikrol karışım kit içerisinde bulunan strip üzerine damlatıldı ve sıvının reaksiyon alanına doğru ilerlemesi beklenerek 10 dakika sonra değerlendirildi. Testin rotavirüs için duyarlılığı %98,9 ve özgüllüğü %99,6 idi (83).

Rotavirüs antijen test sonucu pozitif olan ve olmayan olguların yaşı, cinsiyeti, yatış gün sayısı, yatış ayı ve yatış mevsimi kaydedildi. Rotavirüs antijen testi pozitif olan olguların ise, son altı hafta içindeki antibiyotik kullanım öyküsü, ateş, huzursuzluk, ateş varsa en yüksek ateş ölçümü, günlük kusma sayısı, günlük ishal sayısı, ishal günü, kusma günü kaydedildi. Ayrıca rotavirüs antijen test sonucu pozitif olan olguların, antropometrik ölçümlerinden boya göre ağırlık, yaşa göre boy, yaşa göre kilo hesaplanarak kaydedildi. Malnütrisyon değerlendirilmesinde; boya göre ağırlık ve yaşa göre boy Waterlow sınıflamasına göre, yaşa göre ağırlık Gomez sınıflamasına göre yapıldı (84) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Olguların boya göre ağırlık, yaşa göre boy, yaşa göre kilo değerlendirme ölçekleri

Boya göre ağırlık (Waterlow)	Yaşa göre boy (Waterlow)	Yaşa göre ağırlık (Gomez sınıflaması)
>%90: normal (malnutrisyon yok)	>%95: normal (malnutrisyon yok)	>%90: normal (malnutrisyon yok)
<81-90: 1. derece malnutrisyon (hafif)	%90-95: 1. derece malnutrisyon (hafif)	%89-75: 1. derece malnutrisyon (hafif)
<70-80: 2. derece malnutrisyon (orta)	%85-90: 2. derece malnutrisyon (orta)	%74-60: 2. derece malnutrisyon (orta)
<%7: 3. Derece malnutrisyon (ciddi)	<%85: 3. derece malnutrisyon (ciddi)	<%60: 3. derece malnutrisyon (ciddi)

Laboratuvar verilerinden tam kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, ALT, sodyum, klor, potasyum, CRP, prokalsitonin, kan pH'ı, laktat, bikarbonat, dışkı mikroskopisi, kan kültürü, idrar kültürü, dışkı kültürü sonuçları, dışkıda parazit inceleme sonuçları kaydedildi.

Olguların dehidratasyon dereceleri için Dünya Sağlık Örgütü dehidratasyon sınıflaması kullanıldı (49) (Tablo 3.2). Diğer komplikasyonlar (hiponatremi, hipernatremi konvülziyon, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, bakteriyemi) ve olguların aldıkları tedaviler (sıvı, probiyotik, rasekadotril, çinko, bikarbonat) kaydedildi.

Tablo 3.2. Akut gastroenteritli çocukta dehidratasyon şiddetinin değerlendirilmesi

	HAFİF	ORTA	AĞIR
Mental durum	İyi, uyanık	Normal, bitkin, ya da huzursuz	Apatik, letarjik, bilinç kapalı
Susama hissi	Normal, sıvı almayı reddedebilir	Artmış, sıvı almaya istekli	Su içecek gücü yok, ağızdan sıvı alamıyor
Kalp hızı	Normal	Normal ya da artmış	Taşikardi ya da ağır olgularda bradikardi
Nabızlar	Normal	Normal ya da azalmış	Zayıf, filiform ya da palpe edilemiyor
Solunum	Normal	Normal, hızlı	Derin
Göz küreleri	Normal	Hafif çökük	Belirgin çökük
Gözyaşı	Var	Azalmış	Yok
Ağız mukozası ve Dil	Nemli	Kuru	Parşömen gibi
Turgor	Normal	Azalmış ancak 2 sn'den kısa sürede normale dönüyor.	Çok azalmış, normale dönmesi 2 sn'den uzun sürüyor.
Kapiller dolma zamanı	Normal	Uzamış	Uzamış ve azalmış
Ekstremiteler	Sıcak	Ilık	Soğuk, cutis marmoratus görünümünde, siyanotik
İdrar çıkışı	Normal ya da azalmış	Azalmış	Minimal

Olguların hepsi Ruuska ve Vesikari (85) tarafından tanımlanan rotavirüs gastroenteriti sayısal skora sistemine göre değerlendirilerek 0-20 puan arası olacak şekilde skorlandı. Hesaplamada bulgulardan günlük ishal sayısı, günlük kusma sayısı, kaç gündür kustuğu, ateş, dehidratasyon derecesi, tedavi gereksinimleri kullanılarak Vesikari skoru hesaplanabilmektedir (85) (Tablo 3.3). Bu skora sistemine göre <7 puan alanlar hafif, 7-10 arası puan alanlar orta, ≥11 puan alanlar ağır hastalık olarak kabul edildi.

Tablo 3.3. Rotavirüs gastroenteriti sayısal skora sistemi

Parametreler	Skor		
	1	2	3
Günlük ishal sayısı	1-3	4-5	≥6
İshal süresi (gün)	1-4	5	≥6
Günlük kusma sayısı	1-2	2-4	≥5
Kusma süresi (gün)	1	2	≥3
Ateş (°C)	37,1-38,4	38,5-38,9	≥39
Dehidratasyon	Normal-hafif	%1-5	≥%6
Tedavi	Hidrasyon sağlanmış/IV hidrasyon ihtiyacı yok	Hastanede yattı. IV almış ve düzelmiş.	Dehidratasyon bulgusu halen var.

Çalışmamızda rotavirüsa bağlı akut gastroenterit tanısı ile hastaneye yatan olgular arasında Vesikari skorlarına göre hafif dereceli olgu yoktu. Olgular Vesikari derecelerine göre orta ve ağır olarak ikiye ayrıldı. Ardından gruplar arasında demografik verileri, kan pH'ı, laktat ve bikarbonat düzeyi, üre, kreatinin, ALT, sodyum, klor, potasyum, CRP, prokalsitonin düzeyleri gibi laboratuvar verileri, antropometrik verileri açısından karşılaştırıldı. Komplikasyonlardan hiponatremi, hipernatremi konvülsiyon, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, bakteriyemi açısından karşılaştırma yapıldı.

Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olgular da değelendirildi. Gruplar arasında demografik veriler, kan pH'ı, laktat ve bikarbonat düzeyi, üre, kreatinin, ALT, sodyum, klor, potasyum, CRP, prokalsitonin düzeyleri gibi laboratuvar verileri, antropometrik verileri karşılaştırıldı.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı ile incelendi. Demografik veriler yüzdelerle, gereken yerde kategorik veriler için ki-kare testi, sayısal değer içeren veriler için gruplardaki olgu sayıları yeterli olup eşit dağılım gösterdiğinde Student t-testi, eşit dağılım göstermediği durumlarda non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanan, akut gastroenterit tanısı ile hastanemize yatan 80 olgu (%33,2) ve dışkıda rotavirüs antijeni negatif saptanmış olan 161 olgu (%66,8) değerlendirildi.

Yaş dağılımları incelendiğinde, akut gastroenterit tanısı ile yatan olguların yaş ortanca değeri 8 ay (IQR:13) (en az 1 ay-en fazla 780 ay) idi. Akut gastroenterit tanısı ile yatan bu olguların 198'i (%82,1) 24 ay altında idi. Rotavirüs antijeni negatif olan olguların ortanca yaşı 9 ay (IQR: 19,5) olup (en az 1 ay, en fazla 780 ay) idi. Rotavirüs negatif saptanan olguların 122'si (%75,7) 24 ay altında idi. Rotavirüs pozitif saptanan olguların yaş ortalamasının ortanca değeri 7,5 ay (IQR: 8,75) olup (en az 1 ay, en fazla 32 ay) idi. Rotavirüs pozitif saptanan olguların 76'sı (%95) 24 ay altında idi. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Akut gastroenteritli olguların hastanede yatış günü ortanca değeri 6 gün (IQR: 4) (en az 1 gün, en çok 55 gün) idi. Rotavirüs antijeni negatif olan olguların yatış günü ortanca değeri 6 gün (IQR: 4) (en az 1 gün, en çok 55 gün) idi. Rotavirüs antijeni pozitif saptanan olguların hastane yatış günü ortanca değeri ise 6 gün (IQR: 4) (en az 1 gün, en fazla 31 gün) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,770$).

Akut gastroenterit tanısı ile hastanemize yatan 241 olgunun 101 (%42) kadarı kız, 140 (%58) kadarı erkek idi. Akut gastroenterit tanısı ile hastaneye yatan olgulardaki bu cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,012$). Rotavirüs antijeni negatif saptanan olguların ve rotavirüs antijeni pozitif saptanan olguların cinsiyetlere göre dağılımı sırasıyla Tablo 4.1'de ve Tablo 4.2'de gösterildi. Rotavirüs antijeni negatif ve pozitif saptanan olgularda erkek cinsiyet sıklığı daha fazla idi, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,070$, $p=0,074$). Cinsiyet dağılımları bakımından her iki grup karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,670$).

Tablo 4.1. Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların cinsiyet dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)	p değeri
Erkek	92	57,1	0,070*
Kız	69	42,9	
Toplam	161	100	

* Student t testi

Tablo 4.2. Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların cinsiyet dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)	p değeri
Erkek	48	60,0	0,074*
Kız	32	40,0	

* Student t testi

Yatan akut gastroenteritli olguların mevsimsel dağılımları incelendiğinde, en sık ilkbahar mevsiminde (n=75, %31,1) hastane yatışı yapıldığı görüldü. Sonrasında sırasıyla yaz (n=60, %24,9), sonbahar (n=57, %23,7) ve en az ise kış mevsiminde (n=49, %20,3) hastane yatışı belirlendi. Bu mevsimsel dağılım farkı, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Rotavirüs negatif saptanan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında en sık yaz mevsiminde hastane yatışı saptanmış olup, ardından sonbahar mevsiminin takip ettiği görüldü (Tablo 4.3). Rotavirüs antijen testi negatif saptanmış olan olguların mevsimsel dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,123$). Rotavirüs antijen testi pozitif saptanmış olan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında en sık hastane yatışının yapıldığı mevsim ilkbahar olup bunu kış mevsimi takip etmekte idi (Tablo 4.4). Rotavirüs antijen testi pozitif saptanmış olan olguların mevsimsel dağılımları istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,001$). Rotavirüs antijen testi pozitif ve negatif olan olguların mevsimsel dağılımı bakımından her iki grup arasında istatistiksel fark saptandı ($p=0,024$). Dışkıda rotavirüs antijeni saptanan ve saptanmayan olguların mevsimlere göre dağılımları ve karşılaştırmalarına irdelendiğinde yaz ve sonbahar aylarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (Tablo 4.5) (Şekil 4.1)

Tablo 4.3. Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların başvurusunun mevsimlere göre dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
İlkbahar	36	22,4
Yaz	49	30,4
Sonbahar	46	28,6
Kış	30	18,6
Total	161	100,0

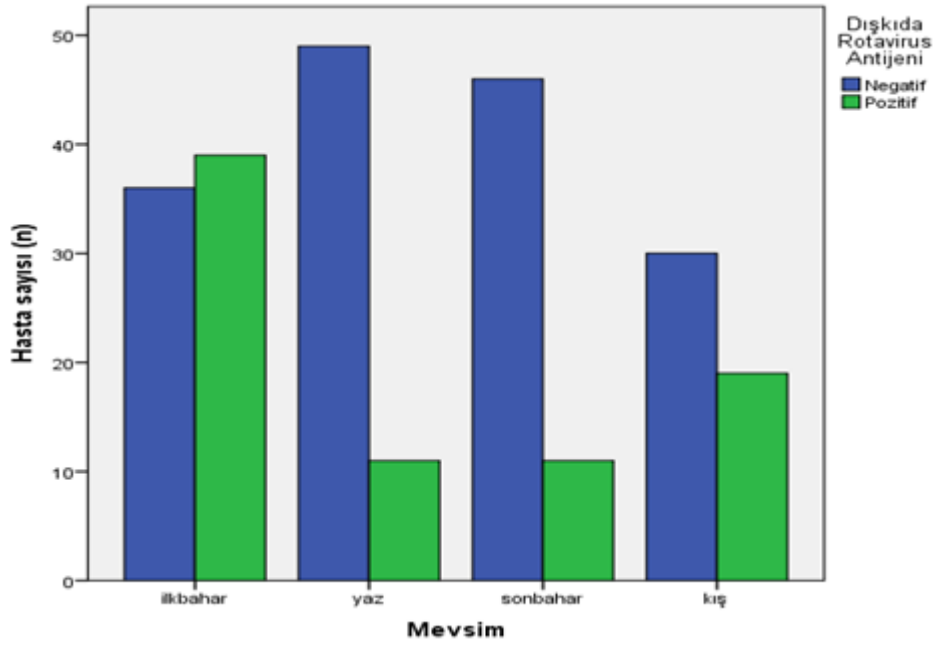
Tablo 4.4 Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların başvurusunun mevsimlere göre dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
İlkbahar	39	48,8
Yaz	11	13,8
Sonbahar	11	13,8
Kış	19	23,8
Total	80	100,0

Tablo 4.5 Rotavirüs antijeni pozitif olan ve negatif olan olguların mevsimlere göre dağılımları ve karşılaştırmaları

	Rotavirüs pozitif n=80 (%100)	Rotavirüs negatif n=161 (%100)	p değeri
İlkbahar	39(48,8)	36 (%22,4)	0,721*
Yaz	11(13,8)	49 (%30,4)	<0,001*
Sonbahar	11(13,8)	46 (%28,6)	<0,001*
Kış	19(23,8)	30 (%18,6)	0,116*

* Student t testi



Şekil 4.1. Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif ve negatif saptanan akut gastroenteritli olguların mevsimlere göre dağılımı

Akut gastroenterit nedeni ile hastaneye yatan olguların en sık Nisan ($n=33$, %13,7) ayında hastaneye yatırıldığı, bunu Ağustos ($n=29$, %12) ve Mart ($n=25$, %10,4) ayının izlediği görüldü. Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların en sık Ağustos ayında hastaneye yatırıldığı (Tablo 4.6), rotavirüs antijen testi pozitif sonuçlanan akut gastroenteritli olguların ise en sık Nisan ayında hastaneye başvurarak yatırıldığı görüldü (Tablo 4.7). Rotavirüs pozitif ve negatif saptanan akut gastroenteritli olgular arasında ay dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,065$).

Tablo 4.6 Rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların başvurusunun aylara göre dağılımı

Ay	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Ocak	12	7,5
Şubat	9	5,6
Mart	15	9,3
Nisan	12	7,5
Mayıs	9	5,6
Haziran	14	8,7
Temmuz	11	6,8
Ağustos	24	14,9
Eylül	19	11,8
Ekim	14	8,7
Kasım	13	8,1
Aralık	9	5,6
Toplam	161	100,0

Tablo 4.7 Rotavirüs pozitif saptanan akut gastroenteritli olguların başvurusunun aylara göre dağılımı

Ay	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Ocak	1	1,2
Şubat	9	11,2
Mart	10	12,5
Nisan	21	26,2
Mayıs	8	10,0
Haziran	4	5,0
Temmuz	2	2,5
Ağustos	5	6,2
Eylül	1	1,2
Ekim	7	8,8
Kasım	3	3,8
Aralık	9	11,2
Total	80	100,0

Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olguların 32'sinde (%40) başvuru sırasında ateş yüksekliğinin olmadığı, 48'inde (%60) başvuru sırasında ateş

yüksekliği olduğu saptandı. Olguların 62'sinde (%77,5) başvuru sırasında huzursuzluk yakınması mevcuttu. Olguların 57'sinde (%71,3) kusma saptandı. Olguların 24'ünde (%30) öksürük yakınmasının olduğu belirlendi. Olguların 20'sinde (%25) burun akıntısı vardı.

Olguların hastane başvurusundan önceki 6 hafta içinde antibiyotik kullanımı değerlendirildiğinde 6 olguda (%7,5) antibiyotik kullanımı öyküsü mevcuttu.

Dehidratasyon açısından değerlendirildiğinde 2 olguda (%2,5) dehidratasyon bulgusu olmadığı, 16 'sında (%20) hafif dehidratasyon, 50'sinde (%62,5) orta şiddette dehidratasyon, 12 (%15)'inde ağır dehidratasyon saptandığı not edildi.

Rotavirüs gastroenteriti olan olguların laboratuvar verilerinin ayrıntıları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 Rotavirüs pozitif saptanan olguların laboratuvar değerleri

	Ortalama $\pm$ SD veya Ortanca (IQR)	En az	En çok
Beyaz küre sayısı (/mm ³)*	11300 (IQR=8400)	5500	34500
Hemoglobin(gr/dl)	10,72 $\pm$ 1,56		
Trombosit(/mm ³)*	382500 (IQR=244500)	189000	1060000
Glukoz (mg/dl)*	105,5 (IQR=54,16)	71	294,00
Üre (mg/dl)*	50 (IQR=47,25)	15	167,00
Kreatinin (mg/dl)*	0,60 (IQR= 0,30)	0,4	1,90
ALT (U/L)*	37 (IQR=18,5)	13	175,00
Sodyum (mmol/L)	143,5 $\pm$ 8,52		
Potasyum (mmol/L)	4,53 $\pm$ 0,84		
Klor (mmol/L)	119,33 $\pm$ 11,38		
CRP (mg/L)*	5,95 (IQR=9,23)	0,5	275
Prokalsitonin (µg/L)*	0,49 (IQR=2,32)	0,06	11,00
pH	7,24 $\pm$ 0,11		
Bikarbonat (mmol/L)	14,22 $\pm$ 3,93		
Laktat (mmol/L)*	1,6 (IQR=1,35)	0,6	3,7

SD: Standart deviasyon

Olguların dışkı karakterlerine bakıldığında olguların 11'inde (%13,8) dışkıda makroskopik olarak mukus vardı. Olguların 69'unda (%86,2) mukus içermediği görüldü. Olguların hiçbirinde makroskopik kan görülmemiştir.

Olguların 62'sinde (%77,5) dışkıda mikroskopik lökosit saptanmadı. Olguların 17'sinde (%21,2) dışkı mikroskopik incelemesinde 40'lık büyütmede 1-5 lökosit saptandığı not edildi. Yalnızca bir olguda dışkıda 5-20 arası lökosit saptandı. Dışkıda mikroskopik kan hiçbir olguda saptanmadı.

Kan kültürü alınan 38 olgunun 5'inde üreme saptandı. Bu olguların tamamında koagülaz negatif stafilokok üremesi belirlendi. Ancak bu üremeler klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte irdelenip, cilt florasından bulaş olarak değerlendirildi. İdrar kültürü alınan 35 olgunun 9'unda üreme saptanmış ancak asemptomatik olan bu olgularda, idrar mikroskopik incelemelerinde lökositüri saptanmamış olması ve bazılarında da uygun teknikle idrar örneği alınmamış olması

nedeniyle bu sonuçlar enfeksiyon hastalığı lehine yorumlanmadığı ve de tedavi verilmediği belirlendi. Dışkı kültürü alınan 20 olgunun hiçbirinde üreme yoktu. Dışkıda parazit incelemesi yapılan 9 olgunun hiçbirinde dışkıda parazit saptanmadığı görüldü.

Rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olguların semptomları ve başvuru Vesikari skorlamaları Tablo 4.9’da belirtildiği gibidir.

Tablo 4.9. Rotavirüs gastroenteritli olguların semptomları ve başvuru Vesikari skorları

	Ortalama $\pm$ SD veya *Ortanca (IQR)	En az	En çok
Ateş günü*	1 (IQR=1)	0	5
En yüksek ateş	38,86 $\pm$ 0,46		
Kusma günü*	2 (IQR=2)	0	6
İshal günü*	2 (IQR=2)	1	6
Günlük ishal sayısı*	6 (IQR=3)	2	20
Başvuru Vesikari skoru*	12 (IQR=4)	7	18

Rotavirüs antijen testi pozitif saptanan olguların Vesikari skorlarına göre sınıflaması Tablo 4.10’da gösterilmiştir. Olguların çoğunun Vesikari sınıflamasına göre ciddi grupta yer aldığı görüldü (n=57, %71,2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.10. Rotavirüs gastroenteritli olguların Vesikari skorlarına göre orta ve ciddi olarak ayrılması

Vesikari sınıflaması	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Orta	23	28,8
Ciddi	57	71,2

Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanan akut gastroenteritli hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boy ağırlık, değerlendirilmesi sırasıyla Tablo 4.11, Tablo 4.12, Tablo 4.13’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Rotavirüs gastroenteritli olguların yaşa göre ağırlık değerlendirmesi

Yaşa göre ağırlık	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Normal	55	68,8
Hafif	22	27,5
Orta	2	2,5
Ciddi	1	1,2
Total	80	100

Tablo 4.12 Rotavirüs gastroenteritli olguların yaşa göre boy değerlendirmesi

Yaşa göre boy	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Normal	65	81,2
Hafif	12	15
Orta	3	3,8
Ciddi	0	0
Total	80	100

Tablo 4.13 Rotavirüs gastroenteritli olguların boya göre ağırlık değerlendirmesi

Boya göre ağırlık	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Normal	62	77,5
Hafif	12	15
Orta	5	6,2
Ciddi	1	1,2
Total	80	100

Yaşa göre ağırlık verilerine göre hafif/orta/ağır malnutrisyonu olan 25 olgu ile malnutrisyonu olmayan 55 olgu komplikasyon sıklıkları ve başvuru Vesikari dereceleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,258$, $p=0,247$). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14 Yaşa göre ağırlık değerlendirmesine göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması

	Yaşa göre ağırlığa göre malnutrisyonu olanlar (n=25, %100)	Yaşa göre ağırlığa göre malnutrisyonu olmayanlar (n=55, %100)	p değeri
Komplikasyonu olanlar	15(%60)	39 (%70,9)	0,258*
Vesikari derecesi			
Orta	5 (%20)	18 (%32,7)	0,247*
Ağır	20 (%80)	37 (%67,2)	

* Mann Whitney U testi

Yaşa göre boy verilerine göre hafif/orta/ağır malnutrisyonu olan 15 olgu ile malnutrisyonu olmayan 65 olgu komplikasyon sıklıkları ve başvuru Vesikari dereceleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,881, p=0,493). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15 Yaşa göre boy değerlendirmesine göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması

	Yaşa göre boya göre malnutrisyonu olanlar (n=15,%100)	Yaşa göre boya göre malnutrisyonu olmayanlar (n=65,%100)	p değeri
Komplikasyonu olanlar	11 (%73,3)	43(%66,1)	0,881*
Vesikari derecesi			
Orta	3 (%20)	20 (%30,7)	0,493*
Ağır	12 (%80)	45 (%69,2)	

* Mann Whitney U testi

Boya göre ağırlık verilerine göre hafif/orta/ağır malnutrisyonu olan 18 olgu ile malnutrisyonu olmayan 62 olgu komplikasyon sıklıkları ve başvuru Vesikari dereceleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,491, p=0,343). (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Boya göre ağırlığa göre malnutrisyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların komplikasyon sıklığı ve Vesikari dereceleri ile karşılaştırılması

	BGA ile malnutrisyonu olanlar (n=18,%100)	BGA ile malnutrisyonu olmayanlar (n=62,%100)	p değeri
Komplikasyonu olanlar	10(%55,5)	44(%70,9)	0,491*
Vesikari derecesi			
Orta	4(%22,2)	19(%30,6)	0,343*
Ağır	14(%77,7)	43(%69,3)	

* Mann Whitney U testi

Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs pozitif akut gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları

	Vesikari Derecesi: Orta (n=23)	Vesikari Derecesi: Ağır (n=57)	P değeri
Yaş (ay)*	*3,5 (IQR=1,75) (en az=2, en çok=6)	*6 (IQR=5) (en az=3, en çok=16)	<0,001**
Hastanede yatış günü*	*6 (IQR=6) (en az=2, en çok=14)	*5(IQR=6) (en az=3, en çok=15)	0,861**
Cinsiyet			
Erkek	13(%56,5)	35 (%61,4)	0,685**
Kadın	10(%43,5)	22(%38,6)	
Mevsim (n,%)			0,522**
İlkbahar	12 (%52,2)	27 (%47,4)	
Yaz	5 (%21,7)	6 (%10,5)	
Sonbahar	1 (%4,3)	10(%17,5)	
Kış	5 (%21,7)	14(%24,6)	

*Ortanca (IQR) (min-max), ** Mann-Whitney U testi

Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs pozitif akut gastroenteritli olguların bazı laboratuvar inceleme verileri ve karşılaştırmaları Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18 Vesikari derecesi orta ve ağır olan rotavirüs gastroenteritli olguların laboratuvar incelemeleri

	Vesikari Derecesi: Orta (n=23)	Vesikari Derecesi: Ağır (n=57)	p değeri
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	12200 (IQR=7450) (en az=7400, en çok=21300)	8300 (IQR=5500) (en az=5500, en çok=18800)	0,504*
Hemoglobin(gr/dl)	9,7 ± 1,07	10,34±1,71	0,021*
Trombosit(/mm ³)	443500(IQR=293750) (en az=230000, en çok=568000)	298000(IQR=193000) (en az=189000, en çok=1060000)	0,582*
Glukoz (mg/dl)	93,5 (IQR=77,5) (en az=71, en çok=294)	116(IQR=12) (en az=95, en çok=189)	0,934*
Üre (mg/dl)	52,5(IQR=33,75) (en az=22, en çok=82)	49(IQR=92) (en az=15, en çok=167)	0,062*
Kreatinin (mg/dl)	0,5(IQR=0,33) (en az=0,5, en çok=1,2)	0,6(IQR=0,2) (en az=0,4, en çok=1,9)	0,099*
ALT (U/L)	39,5 (IQR=138,25) (en az=27, en çok=175)	35(IQR=9) (en az=13, en çok=87)	0,111*
Sodyum (mmol/L)	144,6 (±7,68)	144,28(±10,53)	0,483*
Potasyum (mmol/L)	4,28(±0,77)	4,81 (±1,09)	0,192*
Klor (mmol/L)	121,6(±9,07)	123,14(±12,65)	0,302*
CRP (mg/L)	5,05 (IQR=6,28) (en az=1,2, en çok=10,7)	5(IQR=8,2) (en az=0,5, en çok=50)	0,281*
Prokalsitonin (µg/L)	0,38(IQR=0,38) (en az=0,14, en çok=0,62)	0,49(IQR=2,94) (en az=0,06, en çok=11)	0,012*
pH	7,29 (±0,21)	7,19(±0,12)	0,104*
Bikarbonat (mmol/L)	15,5 (±7,8)	12,92(±3,99)	0,063*
Laktat (mmol/L)	3 (IQR=1,88) (en az=2,4, en çok=3,6)	1,2(IQR=1,5) (en az=0,7, en çok=3,7)	0,462*

*Mann-Whitney U testi

Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanan 80 olgunun 28 (%35)'inde komplikasyon saptanmamakla beraber, 12 (%15) olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 7 (%8,8) olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, 16 (%20) olguda hiponatremi, 9 (%11,3) olguda hipernatremi, 1 (%1,3) olguda nöbet, 1 (%1,3) olguda hipernatremi ve nöbet, 1 (%1,3) olguda hiponatremi ve nöbet, 2 (%2,5) olguda hiponatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, 2 (%2,5) olguda hipernatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, 1 (%1,3) olguda hipernatremi ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği saptandı.

Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs pozitif akut gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların yaş ortanca değerleri, cinsiyet dağılımları, hastane yatış günleri ve mevsimsel başvuru dağılımları ve bu verilerin karşılaştırmaları

	Komplikasyon yok (n=26)	Komplikasyon var (n=54)	P değeri
Yaş (ay)	8,5 (IQR=17,75) (en az=4, en çok=26)	6 (IQR=4,75) (en az=2, en çok=16)	0,053*
Hastanede yatış günü	5,5 (IQR=1,75) (en az=5, en çok=7)	5,5 (IQR=7,25) (en az=2, en çok=18)	0,720*
Cinsiyet (n,%)			0,439*
Erkek	14(%53,8)	34(%63)	
Kadın	12 (%46,2)	20(%37)	
Mevsim (n,%)			0,755*
İlkbahar	10 (%38,5)	29 (%53,7)	
Yaz	5 (%19,2)	6 (%11,1)	
Sonbahar	3 (%11,5)	8 (%14,8)	
Kış	8 (%30,8)	11 (%20,4)	

*Mann-Whitney U testi

Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs pozitif akut gastroenterit nedeni ile hastanede yatan olguların klinik bulguları ve başvuru Vesikari skorları ve karşılaştırmaları Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenterit nedeni ile hastanede yatan olguların klinik bulguları ve başvuru Vesikari skorları ve karşılaştırmaları

	Komplikasyonu olmayan (n=26)	Komplikasyonu olan (n=54)	P değeri
İshal günü *	2,5 (IQR=1,75) (en az=1, en çok=3)	4 (IQR=3) (en az=1, en çok=6)	0,837*
Günlük dışkılama sayısı*	8 (IQR=4,75) (en az=5, en çok=10)	1 (IQR=2) (en az=2, en çok=15)	0,226*
Kusma günü*	1,5 (IQR=2,5) (en az=0, en çok=3)	2(IQR=1,75) (en az=0, en çok=4)	0,084*
Ateş günü*	0 (IQR=0,75) (en az=0, en çok=1)	1 (IQR=2) (en az=0, en çok=2)	0,172*
En yüksek ateş ölçümü	38,75 ± 0,49	38,90 ± 0,46	0,352*
Başvuru Vesikari skoru	12,61 ± 2,31	11,96 ±2,86	0,315*

*Mann-Whitney U testi

Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs pozitif akut gastroenteritli olguların bazı laboratuvar inceleme verileri ve karşılaştırmaları Tablo 4.21’de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Komplikasyonu olan ve olmayan rotavirüs gastroenteritli olguların laboratuvar inceleme verileri ve karşılaştırmaları

	Komplikasyonu olmayan (n=54)	Komplikasyonu olan (n=26)	P değeri
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	11600 (IQR=19650) (en az=8300, en çok=34500)	10700 (IQR=9125) (en az=5500, en çok=29100)	0,488*
Hemoglobin(gr/dl)	11,12 (±1,80)	10,80 (±1,43)	0,392*
Trombosit(/mm ³)	382000 (IQR=242500) (en az=298000, en çok=568000)	382500 (IQR=257750) (en az=189000, en çok=1060000)	0,720*
Glukoz (mg/dl)	98 (IQR=19) (en az=84, en çok=106)	116 (IQR=61,25) (en az=71, en çok=294)	0,495*
Üre (mg/dl)	59,5 (IQR=41,75) (en az=43, en çok=93)	49 (IQR=67) (en az=15, en çok=167)	0,903*
Kreatinin (mg/dl)	0,65 (IQR=0,48) (en az=0,5, en çok=1,1)	0,6 (IQR=0,33) (en az=0,4, en çok=1,9)	0,944*
ALT (U/L)	30,5 (IQR=11,5) (en az=25, en çok=38)	39(IQR=42,5) (en az=13, en çok=175)	0,355*
Sodyum (mmol/L)	138,76 ± 3,50	138,38 ± 8,05	0,769*
Potasyum (mmol/L)	4,32 ± 0,48	4,42 ± 0,64	0,462*
Klor (mmol/L)	110,84 ± 6,84	111,18 ± 11,50	0,870*
CRP (mg/L)	13,95 (IQR=33,53) (en az=6, en çok=50)	4,55 (IQR=17,6) (en az=0,5, en çok=275)	0,256*
Prokalsitonin (µg/L)	2,53 (IQR=8,21) (en az=0,15, en çok=11)	0,48 (IQR=0,46) (en az=0,06, en çok=8,1)	0,082*
pH	7,28 ± 0,88	7,26 ± 0,10	0,396*
Bikarbonat (mmol/L)	15,02 ± 3,21	14,55 ± 3,86	0,673*
Laktat (mmol/L)	1,15 (IQR=0,63) (en az=0,9, en çok=1,7)	2 (IQR=1,5) (en az=0,6, en çok=3,7)	0,357*

*Mann-Whitney U testi

Vesikari derecesi orta olan 23 olgunun 19'unda (%82,6), Vesikari derecesi ağır olan 57 olgunun 33'ünde (%57,9) komplikasyon saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$). Vesikari derecesi orta olan 7 (%30,4) olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 3 (%13) olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, 5 (%21,7) olguda hiponatremi, 2 (%8,7) olguda hipernatremi, 1(%4,3) olguda hiponatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, 1(%4,3) olguda hipernatremi ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği saptandı. Vesikari derecesi ağır olan 5 (%8,8) olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, 4 (%7) olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, 11 (%19,3) olguda hiponatremi, 7 (%12,3) olguda hipernatremi, 1(%1,8) olguda nöbet, 1 (%1,8) olguda hipernatremi ve nöbet, 1 (%1,8) olguda hiponatremi ve nöbet, 1(%1,8) olguda hiponatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, 2 (%3,5) olguda hipernatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği saptandı.

Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olan 80 olgudan 45'inde (%56,3) sadece sıvı tedavisi verildiği, 12'sinde (%15) sıvı ve probiyotik verildiği, 16'sında (%20) sıvı, probiyotik ve çinko tedavisi verildiği, 4'ünde (%5) sıvı ve bikarbonat tedavisi verildiği, 2'sinde (%2,5) sıvı, rasekadotril ve bikarbonat tedavisi, 1'inde (%1,3) sıvı, probiyotik, çinko ve bikarbonat tedavisi verildiği not edildi.

5. TARTIŞMA

Akut gastroenterit tanısıyla yatırılarak rotavirüs antijen testi negatif ve pozitif saptanmış olan çocuk olguların değerlendirildiği bu tez çalışmasında olguların yakınma, öykü, klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonları incelenmiş ve rotavirüs saptanan akut gastroenteritli olguların bazı klinik ve laboratuvar verileri irdelenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl hastaneye yatan 5 yaşından küçük çocukların %9'unu akut gastroenteritler oluşturmaktadır (77). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerinin büyük kısmından virüsler sorumludur. Son yıllarda teknolojik gelişmeler sayesinde giderek artan oranda viral etkenler saptanabilmektedir. Etiyolojik ajanlar göz önüne alındığında viral patojenlerin %30-40'lara varan oranlarla ilk sırayı aldıkları bilinmektedir (86). Rotavirüs, tüm dünyada özellikle beş yaş altındaki ishallerde en sık görülen etiyolojik ajandır (87). Rotavirüs, dünya çapında süt çocuğu ve erken çocukluk çağındaki şiddetli ishallerin en sık nedenidir (88). Ortalama olarak bütün dünyada bebeklik çağı ishallerinin %10-20'si rotavirüse bağlıdır Türkiye'nin farklı bölgelerinde rotavirüse bağlı gastroenterit insidansı %10-30 arasında bildirilmiştir. Ankara'nın sosyoekonomik düzeyi düşük bir bölgesinde yapılan çalışmalarda rotavirüs sıklığı sırasıyla %29 ve %22,7 olarak bulunmuştur (89, 90). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden yapılan çalışmalarda sırasıyla İzmir'de %39,8, Malatya'da %21, Kahramanmaraş'ta %25,7, Ankara'da %29,1 ve İstanbul'da %32 oranında rotavirus pozitifliği saptanmıştır (55, 86, 91, 76, 92). Dünyanın diğer bazı ülkelerinde ise, akut gastroenteritlerde rotavirüs pozitiflik oranları; ABD'de %17-69, Almanya'da %16, Hindistan'da %20-28, Pakistan'da %20, Kenya'da %11, Suudi Arabistan'da %30,1 olarak bildirilmiştir (52, 53, 93). Bu verilerin ışığında hastalığın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidans açısından anlamlı fark göstermediği söylenebilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akut gastroenterit tanısıyla yatırılan 0-18 yaş arasında 509 çocuk retrospektif olarak değerlendirilmiştir ve olguların %37,3'ünde rotavirüs saptandığı belirlenmiştir (94). Bizim çalışmamızda da benzer olarak akut gastroenterit tanısı ile yatan olguların % 33,2'sinde rotavirüs saptanmıştır.

Çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti tanısı ile yatan olguların yaşı, rotavirüs saptanmayan akut gastroenteritli olguların yaşından daha düşük saptandı. Rotavirüs

pozitif saptanan olguların %95'i 24 ay altında idi. Rotavirüs negatif saptanan olguların ise %75,7'si 24 ay altında idi. Rotavirüs enfeksiyonu her yaş grubunda görülebilmekle birlikte semptomatik enfeksiyon oranları en sık iki yaş altı çocuklarda görülmektedir (95). Literatürde rotavirüs ishallerinin en sık 6-24 ay arası çocuklarda görüldüğü ve 9-12. aylarda pik yaptığı bildirilmektedir (96, 97).

Çalışmalarda, viral gastroenterit sıklığında cinsiyet açısından bir fark olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi, cinsiyet farkının anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (98-101). Karadağ ve ark.'nın (91) Ankara'da yaptığı çalışmada rotavirüs pozitifliği erkeklerde anlamlı sık bulunmuştur. Akıncı ve ark.(102) İstanbul'da yaptığı çalışmada rotavirüs pozitifliğini kızlarda biraz daha sık bulmuştur. Bizim çalışmamızda akut gastroenterit tanısı ile yatan olguların cinsiyet dağılımları irdelendiğinde, erkekçocukların sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak bu istatistiksel anlamlı fark, rotavirüs saptanan ve saptanmayan akut ishalleri çocuklarda gözlenmedi.

Ilıman ülkelerde rotavirüs epidemileri özellikle soğuk aylarda (güz sonu, kış, ilkbahar başı) 4-5 aylık bir dönemde görülür ve kış aylarındaki pediatrik ishallerin yaklaşık %50'sinin nedeni rotavirüslerdir. Tropikal ülkelerde rotavirüs yılın her döneminde görülmekte, bazı ülkelerde ise kurak dönemlerde daha sık gözlenmektedir (103). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da çalışmanın yapıldığı bölgenin iklim koşullarına göre mevsimsel değişkenlik gözlenmekle birlikte çoğu çalışmada bu tez çalışmasında olduğu gibi kış ve ilkbahar mevsimlerinde en fazla oranda görülmektedir (104, 105). Amerika'da ve Avrupa'da benzer özellikler sergileyerek Aralık-Mart döneminde pik yapmaktadır. Hindistan ve Suudi Arabistan'da da aynı şekilde hastalık kışın pik yapmasına karşılık İran'da yapılan bir çalışmada hastalığın kış mevsiminde %7 gibi nispeten düşük oranda izlendiği, pik zamanının ise ilkbahar olduğu (Nisan-Mayıs) bildirilmiştir. Afrika'da ise hastalığın sıklıkla kurak mevsimlerde pik yaptığı izlenmiştir (91, 106). Çalışmamızda da akut gastroenterit tanılı olguların en sık ilkbahar mevsiminde hastaneye yatırıldığı görüldü. Rotavirüs negatif saptanan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında en sık yaz mevsimi görülmekte olup sonbaharın takip ettiği görüldü. Rotavirüs antijen testi pozitif saptanmış olan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında ise literatür ile uyumlu olarak en sık ilkbahar mevsiminin görüldüğü ve bunu kış mevsiminin

takip etmekte olduğu görüldü (104, 105). Ülkemizde ise Karadağ ve ark. Ankara’da yaptıkları çalışmada Kasım-Nisan döneminde rotavirüs pozitifliğinin %40’ın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (91). Kurugöl ve ark. ise İzmir’de yaptıkları çalışmada hastalığın pik döneminin Ocak-Mart ayları arasında olduğunu saptamışlardır (107). Bizim çalışmamızda rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların en sık Ağustos ayında hastaneye yatırıldığı, rotavirüs antijen testi pozitif sonuçlanan akut gastroenteritli olguların ise en sık Nisan ayında hastaneye başvurarak yatırıldığı saptandı.

Rotavirüs enfeksiyonlarının klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan dehidratasyon ile seyreden ciddi diyare ve ölüme kadar değişir. Rotavirüs gastroenteritinde genellikle önce kusma başlar sonra ishal ve dehidratasyon gelişir, ateş ve karın ağrısı da görülebilmektedir. Yapılmış çalışmalar, hastanede yatan ve yatmayan hastalarda çocuğun yaşına bağlı olarak, diyare ile birlikte görülen kusma sayısı ve ateş oranlarının farklılık gösterebileceğini belirtmiştir. Özellikle rotavirüs gastroenteritli olgularda kusma ve ishalin yaygın (>%50) olarak görülebileceğini ve sıklıkla, ishalden önce kusma görülebileceğini bildirmiştir. Rotavirüs ile enfekte olan 5 yaşından küçük çocuklar, diğer ishal hastalığı olan çocuklara göre daha sık olarak kusma ile başvururlar (108). Yapılan diğer çalışmalarda da hastaneye ishal nedeni ile yatışı yapıp ishal etkeni olarak rotavirüs saptanan hastalarda, ishal etkeni rotavirüs olmayan hastalara göre dehidratasyon, kusma ve ateşin daha ağır seyirli olduğu görülmüştür (7). Literatürde ateşin rotavirüs gastroenteritinde seyrek olarak görülen başlangıç semptomu olduğu, karın ağrısı ve huzursuzluk yakınmasının sık görüldüğü, ancak ateş ve kusmanın yedi-dokuz gün devam edebildiği (7), ishalin 21 güne kadar uzayabildiği belirtilmiştir (109). Çalışmamızda rotavirüs saptanmayan akut ishalleri olguların klinik ve laboratuvar verileri irdelenmemiştir. Bu çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörü idi. Çalışmamızda rotavirüs saptanan olguların %60’ında başvuru sırasında ateş olduğu belirlendi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olan olguların ana semptomları kusma ve huzursuzluktu.

Rotavirüs enfeksiyonunun genellikle gastrointestinal sisteme lokalize olsa da, bazı klinik durumlarla da rotavirüsün ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Virüs bağırsak dışında en sık solunum yollarını tutmakta ve olguların %30-50’sinde

solunum yolu semptomları da görülmektedir (99). Rotavirüs, diğer viral gastroenterit patojenlerine göre daha sık öksürük, burun akıntısı gibi semptomlara neden olmaktadır (110). Ancak bir diğer görüş ise, solunum yolu enfeksiyonlarına ait semptomların hastalığa eşlik eden bir diğer solunumsal virusa bağlı olabileceğidir. Bu birliktelikte ana belirleyici etkenelerin mevsimsel sıklık özelliklerini benzerliği olarak belirtilmiştir (111). Bizim çalışmamızda olguların 24'ünde (%30) öksürük yakınmasının olduğu, 56 olguda (%70) öksürük yakınması olmadığı saptandı. Olguların 20'sinde (%25) burun akıntısı yakınması olduğu görüldü.

Rotavirüse bağlı gelişen gastroenterit genellikle 4-8 günde kendini sınırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda rotavirüs ishallerinde hastalığın kliniğinin diğer ishal etkenleri ile gelişen ishallere göre daha ağır olduğu ve hastaneye yatış süresinin de buna benzer olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir (52). Chen ve ark. hastanede yatış sürelerini ortalama rotavirüse bağlı akut gastroenteritlerde 5 gün olarak saptamışlardır (112). Charles ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan 5 yaş altı çocukların hastanede yatış süreleri değerlendirilmiş, ortalama 4,8 gün olarak bulunmuş, Avrupa'da yapılan çalışmada ise 2-9,5 gün arasında bulunmuştur (113, 63). Çalışmamızda olguların hastanede yatış günleri incelendiğinde dışkıda rotavirüs antijeni negatif olan olguların yatış günlerinin ortanca değeri 6 gün idi. Rotavirüs pozitif saptanan olguların hastane yatış günlerinin ortanca değeri de literatürdeki ortalamadan fazla olarak 6 gün olarak bulundu.

Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerin süt çocukları ve daha büyük çocuklarda, ishale bağlı ağır dehidratasyonla hastaneye yatışın en sık sebebinin rotavirüs olduğu belirtilmiştir (114, 115). Çalışmaların çoğu kusma, ateş ve ishale ek olarak, rotavirüs ataklarında dehidrasyonun sulu diyare ve kusmaya bağlı olarak yaygın olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada, rotavirüs gastroenteritli olgularda dehidratasyonun rotavirüs negatif olan hastalara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (116, 117, 118). Bizim çalışmamızda Rotavirüs antijeni pozitif saptanan akut gastroenteritli olgular dehidratasyon açısından değerlendirildiğinde %2,5'unda dehidratasyon bulgusu olmadığı, %20'sinde hafif dehidratasyon, %62,5'unda orta şiddette dehidratasyon, %15'inde ağır dehidratasyon saptandığı not edildi.

Rotavirüs gastroenteritinde saptanan anormal laboratuvar bulguları arasında izotonik dehidratasyon, yüksek üre-kreatinin değerleri ve metabolik asidoz görülür. Rotavirüs gastroenteritinde genellikle lökositoz görülmez. Ancak bazen yüksek transaminaz seviyeleri görülebilir (119). Bizim çalışmamızda da lökositozun sık görülmediği, metabolik asidoz ve yüksek transaminaz düzeylerinin görülebildiği bulundu.

Rotavirüs gastroenteritinde sulu ve bol hacimli intestinal tipte ishal görülür. Genellikle kolon tutulumunda görülen kanlı ve mukuslu dışkılama ile dışkı mikroskopik incelemesinde lökosit genellikle görülmez. Ancak fekal lökosit varlığı da rotavirüs enfeksiyonunu kesin olarak ekarte ettirmez (99). Rotavirüs ishallerinde genellikle sarı-yeşil, sulu dışkılama görülmekte ve çoğunlukla makroskopik olarak kan veya mukus bulunmamaktadır . (99) Dışkıda mukus varlığı sıklıkla persistan ishale görülmektedir (10). Çalışmamızda olguların dışkılarının %86,2'sinde kan ve mukus olmadığı görüldü. Yalnızca bir olguda dışkıda 5-20 arası lökosit saptandı. Dışkıda mikroskopik kan hiçbir olguda saptanmadı. Ancak çalışmamızda olguların %13,8'inde dışkıda makroskopik olarak mukus vardı. Dışkıda mukus varlığı her ne kadar kolon tutulumu gastroenteritin bir belirtisi olarak gösterilse de, bazı rotavirüs gastroenteritli olgularda da görülebileceği unutulmamalıdır (37).

Ağır rotavirüs gastroenteriti olan çocuklarda sekonder bakteriyemi ve kandidemi komplikasyonu da gelişebileceği unutulmamalıdır (120). Bakteriyel gastroenterit sonrası bakteriyemi için yeterli çalışmalar olsa da, rotavirüs gastroenteritinde ilerleyen zamanlarda ortaya çıkan sekonder enterik Gram-negatif bakteriyemi nadiren bildirilmiştir ve genelde olgu sunumlarıyla sınırlıdır. (121, 122, 123). Yapılan bir çalışmada 891 olgunun retrospektif bir analizinde, 9 yılda % 0.22 insidans oranı için sadece 2 hastada sekonder bakteriyemi vardı (124). Çalışmamızda çalışma periyodunda kan kültürü ve idrar kültüründe üreme saptanan olguların hiçbirinde enfeksiyon hastalığı lehine yorumlanmadığı ve üremelerin kontaminasyon olarak değerlendirildiği görüldü.

Rutin dışkı kültürü %2 kadar düşük bir verim ve pozitif sonuç başına yüksek maliyetle birlikte en pahalı ve en az yararlı mikrobiyolojik testlerden birisi olarak kabul edilir. AGE olan çocuklarda rutin mikrobiyolojik inceleme yapılmamalıdır. Çok sayıda veri dışkı kültürü kullanılmasını rasyonalize etmeye yardımcı olmuştur.

Hastanede yatan hastalar ve poliklinik hastalarında yapılan 4 prospektif kohort çalışmasında uygulanan multivaryant analizler, pozitif bakteriyel kültür ve son 24 saat içinde 10'dan fazla dışkılama (125, 39), bakteriyel veya parazitik enfeksiyon riski yüksek olan ülkelere seyahat (39), ateş (39), ilerlemiş yaş (39), dışkıda kan ve müküs arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (38). Dışkı kültürü ve dışkı incelemesi ancak inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi başka etiyolojilerin dışlanması gerektiğinde ve salgın durumlarında, antimikrobiyal tedavinin planlandığı inatçı diyare vakalarında düşünülmelidir (immün sistemi baskılanmış konak veya dizanteri vakalarında). Bizim çalışmamızda hastaların %25'inde dışkı kültürü alınmıştı ve hiçbir olguda dışkı kültüründe anlamlı üreme olmadı. Viral etyoloji düşünülen gastroenteritlerde gereksiz olarak dışkı kültürü gönderilmemelidir.

Parazitler ise sağlıklı çocuklarda akut diyarenin oldukça nadir bir nedenidir. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda veya düşük gelirli ülkelerde yaşayan çocuklarda diyareye en sık neden olan parazitler *Cryptosporidium* ve *Giardia*'dır ve her iki durumda da diyare kronik olma eğilimindedir (126, 21) İshali yedi günden fazla süren hastalar parazitler (*giardia*, *cryptosporidium*, *cyclospora* ve *isospora* dahil) açısından test edilmelidir (127). Bizim çalışmamızda olguların %11,2'sinde dışkıda parazit incelemesi yapıldı ve hiçbir olguda parazit saptanmadı. Viral etyoloji düşünülen gastroenteritlerde gereksiz olarak dışkıda parazit incelemesi yapılmamalıdır.

Gastroenteritli olguların kusma, ishal, ateş ve dehidratasyon durumları göz önüne alınarak oluşturulan Vesikari skoru gastroenteritin şiddeti hakkında bize önemli ipuçları vermektedir (85). Şiddet skorları genel klinik tutulumun evrensel bir ölçüsüdür ve dehidrasyon ve diğer parametreleri içerir. Sınırlı ancak sağlam kanıtlar kullanımlarını desteklemektedir. Klasik Vesikari ölçeği, 20 puanlık bir skor (85) olup, skorları <7, 7-10 ve >11 olan, sırasıyla hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilen 7 değişkenden oluşan daha basit bir skor sistemi oluşturmaktadır. Son zamanlarda, Schnadower ve arkadaşları (128), bu puanın dehidratasyon, hastaneye kaldırılma ve takip eden gündüz bakımı ve işe devamsızlık derecesi ile anlamlı derecede korele olduğunu göstermiştir. Yazarlar, bu skorun gastroenteritin şiddetinin değerlendirilmesi için güvenilir bir araç olduğunu ve çoğu bölgedeki ayaktan klinik çalışmalarda kullanılmasını desteklediği sonucuna vardı (10). Yapılan

bir çalışmada rotavirüs gastroenteritli çocuklar, rotavirüs negatif gastroenterit nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklara göre daha yüksek Vesikari puanı ile [Ortalama (SD) = 11.7 (2.7)] ortaya çıkmış olup rotavirüs gastroenteriti nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların %71'i ağır , % 28'i orta olarak derecelendirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olan olguların Vesikari skor ortanca değeri 12 saptandı. Vesikari derecesine göre olguların %28,8'i orta, %71,2'si ağır olarak değerlendirildi.

Malnutrisyonun tipinin ve derecesinin belirlenmesinde antropometrik ölçümlerden faydalanılır. Yaşa göre boy (Çocuğun boyu / aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun boyu X 100) lineer büyümenin göstergesidir ve yetersiz beslenmenin uzun dönemdeki etkilerini göstermektedir. Yaşa göre ağırlık (Çocuğun ağırlığı / aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı X 100) kronolojik yaşla ilgili vücut kitlesini yansıtır. Hem akut hem de kronik yetersiz beslenmeyi değerlendirmektedir. Boya göre ağırlığın (Çocuğun ağırlığı / aynı boydaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı) düşük olması çocuğun kavruk-zayıf olduğu anlamına gelir. Akut malnutrisyonun göstergesidir. Yaşa göre boyun kısa olduğu ve boya göre ağırlığın düşük olduğu durumlarda kronik zeminde akut malnutrisyon düşünülmelidir (84). Epidemiyolojik çalışmalar, çocuklukta malnutrisyon ile bulaşıcı ishal riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (130). Ağır malnutrisyon ile hastaneye yatırılan 920 Kenyalı çocuğunu kapsayan prospektif bir çalışmada, sepsis, şiddetli dehidrasyon bulguları (ishale sekonder) ve hipovolemik şok sık görülen komplikasyonlar olarak saptandı ve >%20 mortalite ile ilişkili saptanmıştır (131). Aynı merkezde gerçekleştirilen bir başka ileriye dönük gözlemsel çalışmada, malnutrisyon ile ishal birlikteliğini incelediğinde bakteriyemi ve hiponatremi mortalite için anahtar risk faktörleri olarak gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda dehidratasyon dışı komplikasyonlar ile malnutrisyon arasında ilişki saptanmadı. Malnutrisyon sınıflamalarına göre Vesikari skorunun malnutrisyonu olan ve olmayanlar arasındaki karşılaştırmasında da bir ilişki saptanmadı. Kılavuzlar, ağır malnutrisyonu olan çocuklarda dehidrasyon şiddetinin değerlendirilmesine izin vermemektedir ve bu durum genellikle malnutrisyonu olan çocuklarda dehidratasyonun teşhis edilmesinin zor olduğunu göstermektedir (130). Malnutrisyonu olan çocuklarda dehidratasyon şiddeti değerlendirmesinin zor olması, olgu sayısının kısıtlı olması ve çalışmanın

doğası gereği dosya kayıtlarına bağımlı olması teorik olarak daha çok komplikasyon geliştirebilecek malnutrisyonu olan olguların diğerlerinden farklı saptanmamasına yol açmış olabilir.

Vesikari skoru orta ve ağır olan olgular karşılaştırıldığında yatış günü, cinsiyet ve mevsimsel fark olmadığı görüldü. Bu sonuca göre yatış yapılmış rotavirüs gastroenteritlerinde olguların klinik şiddetinin mevsime göre değişkenlik göstermediği ve hastanede yatış gününü etkilemediği görüldü. Ancak hastalara verilmiş olan sıvı tedavisinin şekli bu araştırmanın konusu olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Vesicari klinik skoruna göre verilebilecek sıvı tedavisi gelecekte yapılacak olan çalışmaların konusu olabilir. Yaş arttıkça Vesikari skorunun artmasının, daha küçük çocuklarda anne sütü alımının daha sık olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Anne sütünün rotavirüs ishaline karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (4). Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörü olarak çalışmanın geriye dönük dosya kayıtları üzerinden yapılması, bu nedenle dosyalarda anne sütü alımına bağlı verilerin eksik olması nedeni ile anne sütü alımı verilerimizde yer almamaktadır.

Laboratuvar verileri Vesikari derecesinin orta ve ağır olmasına göre karşılaştırıldığında hematolojik, biyokimyasal ve kan gazı parametrelerinin hiçbirinde farklılık saptanmadı. Sadece prokalsitonin ağır dereceli olgularda daha yüksekti. Ancak prokalsitonin yüksekliği olan olguların hiçbirinde ikincil bakteriyel enfeksiyon hastalığı tanısı kayıtlarda saptanmamıştı.

Rotavirüs enfeksiyonunun genellikle gastrointestinal sisteme lokalize olsa da, bazı klinik durumlarla rotavirüsün ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Virüs bağırsak dışında en sık solunum yollarını tutmakta ve vakaların %30-50'sinde solunum yolu semptomları da görülmektedir. Bu enfeksiyonların % 20'sinde komplikasyon olarak otitis media ortaya çıkabilir (99). Rotavirüs akut gastroenteritinin sık komplikasyonları dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, beslenme bozukluğu ve bez dermatitidir. Literatürde göze çarpan bağırsak dışı klinik durumlar, akut myozit, hemofagositik lenfositik lenfositik, hepatit, nekrotizan enterokolit, invazyon, biliyer atrezi ve santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonlarıdır. SSS komplikasyonları arasında ensefalit, aseptik menenjit, nöbet, santral pontin demiyelinoliz yer almaktadır (133). Birçok çalışmada rotavirüs gastroenteriti olan çocuklarda santral sinir sistemi enfeksiyon sıklığı %2-5,7 arasında

değişmektedir (71, 134). Bizim çalışmamızda rotavirüs antijeni pozitif saptanan 80 olgunun %35'inde komplikasyon saptanmamakla beraber %15 olguda alt solunum yolu enfeksiyonu, %8,8 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, %20 olguda hiponatremi, %11,3 olguda hipernatremi, %1,3 olguda nöbet, 1 %1,3 olguda hipernatremi ve nöbet, %1,3 olguda hiponatremi ve nöbet, %2,5 olguda hiponatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, %2,5 olguda hipernatremi ve alt solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, %1,3 olguda hipernatremi ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği birlikteliği saptandı.

Komplikasyonu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve mevsimsel fark olmadığı görüldü. Bu sonuca göre çalışmamızda rotavirüs gastroenteritlerinde komplikasyon gelişip gelişmeme durumunun sadece yatış süresine etki ettiği görüldü. Yine bu iki grubu ishal süresi, günlük dışkılama sayısı, kusma günü, ateş günü, maksimum ateş ve başvuru Vesikari skoru kıyaslanmasında istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Laboratuvar verileri aynı şekilde bu iki grup için karşılaştırıldığında hematolojik, biyokimyasal ve kan gazı parametrelerinin hiçbirinde farklılık saptanmadı. Bunun sebebi olguların birbirine klinik olarak yakın özellikte ve benzer yatış endikasyonu taşıyan olgulardan oluşması, sadece komplikasyonları belirten kayıtların farklı hekimler tarafından tutulmuş olması olabilir.

Vesikari derecesi orta ve ağır olan olgularda gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldığında, vesicari derecesi orta olanlarda daha sık komplikasyon saptandı. Vesikari skorları genellikle rotavirus gastroenteritinin hastalık şiddeti değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu skora sisteminin yatış endikasyonu olmayan, ayaktan hasta değerlendirmelerinde kullanılması yönünde görüşler de vardır (10, 128). Çalışmamızdaki olguların tamamı hastaneye yatan olgulardır ki, bu olguların klinik ciddiyet derecelerini yüksek olması da sürpriz değildi. Bu nedenle Vesikari derecesi hafif olan olgu saptanmadı. Beklenenin aksine Vesikari derecesi orta olan olguların yatış günü istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksekti. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, yatan rotavirus gastroenteritli olgularda Vesikari skora sisteminin hastanede yatış günü ve komplikasyon gelişimini öngörmede yeterli olmadığını düşündürmüştür.

Akut ishalle gelen çocuklarda olgunun dehidratasyon derecesi saptanarak etkin rehidratasyon tedavisi verilmesi son derece önemlidir. Oral rehidratasyon tedavisinin kullanıma girmesiyle ishal vakalarında mortalitede önemli düşüş yaşanmıştır (48). Bununla birlikte ağır dehidratasyonu olan olgular hastanede gözlem altına alınarak uygun konsantrasyonda sıvılar kullanılarak i.v hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. İnfant gastroenteritlerinde rehidrasyon tedavisine ek olarak probiyotikler etkin rol kazanmıştır (135). Hastanemizde rotavirüs gastroenteriti düşünülen olgular, orta- ağır dehidrate olmaları ve inatçı kusmaları olma durumunda hastaneye yatırılmaktadırlar. Bizim çalışmamızda yatışı yapılan tüm olgulara sıvı-elektrolit tedavisinin başlanmıştır. Dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptanmış olan 80 olgunun 45'inde (%56,3) sadece sıvı tedavisi verildiği, %15'inde sıvı ve probiyotik verildiği, %20'sinde sıvı, probiyotik ve çinko tedavisi verildiği, %5'inde sıvı ve bikarbonat tedavisi verildiği, %2,5'unda sıvı, rasekadotril ve bikarbonat tedavisi, %1,3'ünde sıvı, probiyotik, çinko ve bikarbonat tedavisi verildiği not edildi.

6. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Araştırmanın geriye dönük olarak dosya kayıtları üzerinden yapılıyor olması, bazı durumlarda kayıtların eksik tutulabileceği yönünden değerlendirildiğinde çalışmanın kısıtlı yönünü oluşturmaktadır.



7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

* Rotavirüs, akut gastroenterit tanısı ile hastaneye yatan çocuklarda önemli bir nedendir.

*Çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti ile yatan olguların yaşı, rotavirüs saptanmayan akut gastroenteritli çocuklara göre daha küçük saptandı.

* Çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti tanısı ile yatan çocukların çoğu 24 ay altında idi.

* Rotavirüs negatif saptanan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında en sık yaz mevsiminde hastane yatışı saptanmış olup, rotavirüs antijen testi pozitif saptanmış olan olguların mevsimsel dağılımına bakıldığında ise en sık hastane yatışının ilkbahar mevsiminde olduğu belirlendi.

*Çalışmamızda rotavirüs dışı akut gastroenteritli olguların en sık Ağustos ayında hastaneye yatırıldığı, rotavirüs antijen testi pozitif sonuçlanan olguların ise en sık Nisan ayında hastaneye başvurarak yatırıldığı saptandı.

* Rotavirüs gastroenteritli olguların yatış süresinin ortanca değeri 6 gün olarak saptandı.

* Çalışma sonuçlarına göre malnutrisyona sahip olguların rotavirüs gastroenteriti komplikasyonlarını daha fazla yaşamadığı görüldü.

* Malnutrisyonu olan ve olmayan olgular arasında Vesikari skorlarında anlamlı fark yoktu.

* Vesikari skoru orta ve ağır olan olgular arasında yatış günü, cinsiyet dağılımı ve mevsimsel farklılık olmadığı görüldü.

* Vesikari skoru yatış süresi için bir öngöründe bulundurmamıştır.

* Çalışmadaki komplikasyonlar değerlendirildiğinde rotavirüsün sadece intestinal sistemi etkilemediği, solunum sistemini gibi başka sistemleri de etkileyebileceği görüldü.

* Yatan rotavirus gastroenteritli olgularda Vesikari skora sisteminin hastanede yatış günü ve komplikasyon gelişimini öngörmede yeterli olmadığı düşündürmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Kurugöl Z, Salman N. Rotavirüs enfeksiyonları ve aşıları, ANKEM Derg 2008;22:160-170.
2. Biçer S, Şahin GT, Koncay B. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirus gastroenteriti olgularının sıklığı, J Pediatr Infect 2008;2:96-99.
3. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children, Brit Med J 2007;334:35-40
4. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4 th ed. vol 1, W.B. Saunders Co. 1998:567-601.
5. Bozdayı G, Doğan B, Dalgıç B. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey, J Med Virol 2008;80:733-740.
6. Caprioli A, Pezzella C, Morelli R. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. Pediatr Infect Dis J 1996;15:876-883
7. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Rotaviruses. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA (eds). Virology: Lippincott-Raven, Philadelphia. PA; 2001. p.1787-1833.
8. Midthun K, Kapikian AZ, Rotavirus vaccines. On overview. Clin Microbiol Rev 1996; 9:423-434.
9. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, MMWR Recomm Rep 2003;52:1-16.
10. 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 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:132-152.
11. Baqui AH, Black RE, Yunus M. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. Int J Epidemiol 1991;20:1057-1063.

12. Fontana M, Bianchi C, Cataldo F. Bowel frequency in healthy children. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:682–684.
13. Lopman BA, Bresee JS. Viral Gastroenteritis, “Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4.th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA 2012. p.377-381
14. Craig S, Zich DK. Gastroenteritis. In: Marx JA, editor. *Rosen’s emergency medicine*. 7th edition. 2009; p. 1200.
15. Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. *Ped Review* 1994;15:461- 472.
16. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rota viruses in infants with diarrhoea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987;29:145-149.
17. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, et al. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004;75:100-106.
18. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United states: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174:5-11.
19. Cook KA, Dobbs TE, Hlady WG, Wells JG, Barrett TJ, Puhf ND, et al. Outbreak of Salmonella serotype Hartford infections associated with unpasteurized orange juice. *JAMA* 1998;280:1504-1509.
20. Gomez HF, Cleary TG. Shigella. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th ed) Philadelphia: WB Saunders Co. 1996:791-792.
21. Guerrant RL. Principles and Syndromes of Enteric Infection, in Mandel GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 3rd ed Churchill Livingstone INC., New York, 1990:837-851.
22. Tannock GW, Savage DC. Indigenous Microorganisms prevent reduction in fecal size induced by salmonella Typhimurium in vaccinated gnotobiotic mice. *Infect human* 1976;13:172.
23. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al.. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381:1405-1416.

24. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:337–338.
25. Holman RC, Parashar UD, Clarke MJ, Kaufman SF, Glass RI. Trends in diarrhea-associated hospitalizations among American Indian and Alaska native children, 1980-1995, *Pediatrics* 1999;103:11.
26. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, Thieman C, Bernstein DI, Bresee J, et al. Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children, *Pediatrics* 2005;115:78-82.
27. Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y, Faruque AS, Hayashi T, Sack DA. Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis *Epidemiol Infect* 2008;136:1281-1289.
28. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network, *J Infect Dis* 2010;202:5-11.
29. Bates PR, Bailey AS, Wood DJ, Morris DJ, Couriel JM. Comparative epidemiology of rotavirus, subgenus F (types 40 and 41) adenovirus and astrovirus gastroenteritis in children, *J Med Virol* 1993;39:224-228.
30. <http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440>. Türkiye’de Sağlığa Bakış Kitabı 2007 web.pdf (erişim tarihi: 7.11.2017)
31. Doğan Y, Çokuğraş FÇ. İshal. Kliegman R.M, Greenbaum LA, Lye PS. Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. 2th edition. Narlı N. (Çeviri editörü) *Pediyatrik Tanı ve Tedavide Pratik Yaklaşımlar*. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2007: 271-290.
32. Nazik H, İlkaç M, Öngen B. Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerinde Rotavirüs sıklığının Araştırılması. *ANKEM Derg* 2006;20:233-235.
33. Mast TC, Walter EB, Bulotsky M. Burden of Childhood Rotavirus Disease on Health Systems in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29:19-25.
34. Tate JE, Shobha C, Esposito DH. Disease and Economic Burden of Rotavirus Diarrhoea in India. *Vaccine* 2009;27:18-24.
35. World Health Organization Rotavirus Bulletin, Western Pacific Region 2009;1:1-6.

36. Constenla D, Velazquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic Impact of a Rotavirus Vaccination Program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25:481-490.
37. Keddy K, Goldsmid JM, Freaan J. Tropical Gastrointestinal Infections. Australasian College of Tropical Medicine. Primer of tropical medicine 6.1-6.24 (Erişim Tarihi: 05.02.2014).
38. Uhnöo I, Olding-Stenkvis E, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses, and bacteria. *Arch Dis Child* 1986;61:732-738.
39. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR. Diarrhea etiology in a children's hospital emergency department: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:807-813
40. Craven D, Brick D, Morrissey A. Low yield of bacterial stool culture in children with nosocomial diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1040-1044.
41. Ashkenazi S, Amir Y, Dinari G, Tommy S, Menachem N. Differential leukocyte count in acute gastroenteritis. An aid to early diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:356-358.
42. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-173.
43. Gill CJ, Lau J, Gorbach SL. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis* 2003;37:365-375.
44. Wathen JE, MacKenzie T, Bothner JP. Usefulness of the serum electrolyte panel in the management of pediatric dehydration treated with intravenously administered fluids. *Pediatrics* 2004; 114:1227-1234.
45. Sandhu BK; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Oct;33:36-39.
46. WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhea, May 2004.

47. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Approach to the child with acute diarrhea. In Guandalini S, ed. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. London: Taylor & Francis 2004:655-674.
48. World Health Organization. Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (ORS) Formulation. WHO/FCH/CAH/01.22. Geneva, Switzerland. 2002.
49. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1995.
50. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH. Detection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 1974; 1: 149-151.
51. Flewett T, Bryden A, Davies H. Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet* 1974; 2: 61-63.
52. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5 ed. Philadelphia: Saunders 2004:2110-2133.
53. Matson DO. Rotaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2003:1105-1109.
54. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005 Jan-Feb;15(1):29-56.
55. Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erer soy S, Vardar F, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45:290-294.
56. Dormitzer PR, Nason EB, Prasad BV. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature* 2004;430:1053-1058.
57. Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;309:39-66.
58. Lundgren O, Swenson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001;3:1145-1156.

59. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213-10220.
60. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1022-1028.
61. World Health Organization, http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/rotavirus_deaths_map_b.jpg?ua=1, erişim tarihi: 30.11.2017.
62. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2000 Nov;8:305-331.
63. The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006 Oct; 134: 908–916.
64. Chang HG, Glass RI, Smith PF. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:804-814.
65. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21:221-227.
66. Kay MA, O'Brien W, Kessler B, McVie R, Ursin S, Dietrich K, McCabe ER. Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. *Pediatrics*. 1990 Apr;85:589-592.
67. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986 Nov-Dec;5:873-7.
68. Staat MA, McNeal MM, Bernstein DI. Rotavirus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2014: 2176-2195.
69. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr*. 1992;120:912-917.

70. Santosham M, Yolken RH, Quiroz E, Dillman L, Oro G, Reeves WC, et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr*. 1983 Oct;103(4):583-585.
71. Minami K, Tamura A, Komori Y, Yanagawa T, Izumi G, Kioka N, et al. Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:90-91.
72. Keidan I, Shif I, Keren G, Passwell JH. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:773-775.
73. Ioi H, Kawashima H, Nishimata S, Watanabe Y, Yamanaka G, Kashiwagi Y et al. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect*. 2006;52:124-128.
74. Yen C, Cortese MM. Rotaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:1094-1097.
75. Bass DM. Rotaviruses, Caliciviruses, and Astroviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011:1134-1137.
76. Gül M, Garipardıç M, Çıragıl P, Aral M, Karabiber H, Güler. 0-5 Yaş Arası Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Tip 40/41 Araştırılması. *ANKEM Derg* 2005;19:64-67.
77. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children. *Epidemiology, Prevention, and Treatment. Infect Dis Clin North Am* 2005;19:585-602.
78. Health Organization/United Nations Childrens Fund Joint Statement. *Clinical Management of Acute Diarrhoea*. Geneva, Switzerland. 2004.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:1-16.
80. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:198 – 208.

81. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Human Rotavirus Vaccine StudyGroup. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
82. Yalçın I, Uzel N, Salman N, Somer A, Önes Ü. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T (eds). *Pediatric (3. baskı) cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002:559-561,508-514.
83. One Step Rota-Adenovirus combo panel for feces (Revised 2011-12-08). <http://www.ameritek.org/immunoassay.php>. Erişim tarihi: 06.10.2017
84. McLaren DS, Read WW. Weight/length classification of nutritional status. *Lancet* 1975;2:219-221.
85. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-267.
86. Bulut Y, İşeri L, Ağel E, Durmaz B: Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği. *İnönü Üniv. Tıp Bült.* 2003;10:143-145.
87. Altındış M. Konya Bölgesi 0-5 Yaş Grubu Rotavirüs Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi ve 0-3 Yaş Arası İshalli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonlarının Lateks, ELISA ve Poliakrilamid Jel Elektroforez (PAGE) Teknikleri İle Araştırılması. S.Ü. SBE Veteriner Viroloji Doktora tezi, Konya, 2002.
88. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rota virus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-306.
89. Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y, Serdaroğlu A. Süt çocuklarının rotavirüs ve diğer etyolojik ajanlara bağlı gastroenteritlerde klinik ve epidemiyolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 1992;1:1-6.
90. Sıklar Z, Ünalacak M, Dallar Y, Tanyer G. Sıfır-2 yaş arası ishallerde çocuklarda rotavirüs sıklığı ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2000;9:219-224.
91. Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical

- features of rota virus-positive versus rotavirus– negative cases. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:269-275.
92. Biçer S, Bezen Ç, Sezer S, Yavuzcan D, Tekgündüz S.A, Ulucaklı Ö et al. Acil Çocuk Servisindeki Akut Gastroenterit Olgularında Rotavirüs ve Adenovirüs İnfeksiyonları. *ANKEM Derg.* 2006;20:206-209.
 93. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, Kumar R, Bhan MK, Glass RI . Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis.* 1996;174:30-36.
 94. Fatih GÜRBÜZ, Hasan TEZER , Tülin Revide ŞAYLI. Akut Gastroenterit NEedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. *Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis.* 2010;4:211-218.
 95. Ramsay M, Brown D. Epidemiology of group a rotaviruses, “Gray J, Desselberger U (eds). *Rotaviruses: Methods and Protocols.* Humana Press Inc, Totowa, NJ,2000. p.217-236.
 96. Wyllie R, Hyams JS: *Infectious Diarrhea. Pediatric Diagnosis Gastrointestinal Disease*,1993. p. 612-6129.
 97. Davidson GP: Viral causes of diarrhea during infancy and childhood. *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*, 1989. p.1107-1119.
 98. Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, Per H, Kılıç H. 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirüs araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15:291- 294.
 99. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO. Clinical features acute gastroenteritis associated with human rotavirus-like agent in infant and young children. *J Pediatr*, 1977. p. 188-193.
 100. Singh PB, Sreenivasan MA, Pavri KM. Viruses in acute gastroenteritis in children in Puna, India. *Epidem Inf* 1989;102:345- 353.
 101. Koopmans M, Asperen V. Epidemiology of rotavirus infections in the Netherlands. *Acta Pediatr Suppl* 1999;426:31-37.
 102. Akıncı N, Ercan TE, Yalman N. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs, *J N. 18 Pediatr Inf* 2007;1(3):98-101.

103. Öztürk R. Reovirüs ailesi ve diğer gastroenterit Akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirus sıklığı virüsleri, Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2.baskı., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002. p. 1226-31,
104. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs saptanması, Klimik Derg 2010;23:15-17.
105. İnci A, Kurtoğlu MG, Baysal B. Bir eğitim araştırma hastanesinde rotavirüs gastroenteriti prevalansının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2009; 23:79-82.
106. Zarnani AH, Modarres SH, Jadali F, Sabahi F, Mozzani SM, Vazirian FJ. Rotavirus infection in children with acute diarrhea in Tehran. Clin Virol 2004;29:189-193.
107. Kurugöl Z. Rotavirus Aşılı. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006;15:163-168.
108. Rivest P., Proulx, M., Lonergan, G., Lebel, MH., Bedard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. Vaccine, 2004;22:2013-2017.
109. Robert B. Rotavirus, enteric adenovirüs & other virüs causing gastroenteritis. In: Textbook of Human Virology 2nd Ed: 1990.
110. Akdoğan D, Kılıç H, Öztürk M. 0-6 yaş grubu ishalleri çocuklarda rotavirus sıklığı. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresi Kitabı, Antalya, Türkiye. 1999, p 255.
111. Koopman JS, Turkish VJ, Monto AS, et al. Patterns and etiology of diarrhea in three clinical settings. Am J Epidemiol 1984;119:114-123.
112. Chen SY, Chang YC, Lee YS, Chao HC, Tsao KC, Lin TY, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Manifestations of Viral Gastroenteritis in Hospitalized Pediatric Patients in Northern Taiwan. J Clin Microbiol. 2007;45:2045- 2057.
113. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Breese JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States., 1993- 2002. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:489-493.

114. APA Committee on Infectious Diseases Prevention of Rotavirus disease: Guidelines of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2007;119:171-182.
115. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA* 1993; 269:627–629.
116. Aloun DS, Nyambat B, Phetsouvanh R, Douangboupha V, Keonakhone P, Xoumphongphakdy B, et al. Kilgore, P.E. Rotavirus diarrhoea among children aged less than 5 years at Mahosot Hospital, Vientiane, Lao PDR. *Vaccine*, 2009; 27 Suppl 5, F85-F88.
117. Black, R. E., Merson, M. H., Huq, I., Alim, A. R., & Yunus, M. Incidence and severity of rotavirus and *Escherichia coli* diarrhoea in rural Bangladesh. Implications for vaccine development. *Lancet*, 1981;1:,141-143.
118. de Villiers FP, Sawyerr TN, de Villiers GK. The incidence and clinical presentation of infantile rotavirus diarrhoea in Sierra Leone. *S.Afr.Med.J.*, 2009; 99:249-252.
119. Tallett S, MacKenzie C, Middleton P, et al: Clinical, laboratory, and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. *Pediatrics*, 1977;60:217-222.
120. Ciftçi E, Tapisiz A, Ozdemir H, Güriz H, Kendirli T, Ince E, et al. Bacteraemia and candidaemia: a considerable and underestimated complication of severe rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 2009;41:857-861.
121. Adler A, Wollach B, Kilman A, Gottesman G. Enteric gram-negative sepsis complicating rotavirus gastroenteritis in previously healthy infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:351–354.
122. Lowenthal A, Livni G, Amir J, Samra Z, Ashkenazi S. Secondary bacteremia after rotavirus gastroenteritis in infancy. *Pediatrics*. 2006;117:224–226.
123. Cicchetti R, Iacobini M, Midulla F. Pantoea agglomerans sepsis after rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:280–281.
124. González-Carretero P, Noguera A. Rotavirus gastroenteritis leading to secondary bacteremia in previously healthy infants. *Pediatrics*. 2006;118:2255–2256.

125. Conway SP, Phillips RR, Panday S. Admission to hospital with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1990;65:579–584.
126. Ali SA, Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:453–460.
127. Nathan M, Thielman, M.D., M.P.H., Richard L. Guerrant, M.D. Acute Infectious Diarrhea. *The new england journal of medicine*. *N Engl J Med* 2004;350:38-47.
128. David Schnadower, MD, MPH, Phillip I. Tarr, MD, Marc H. Gorelick, MD, MSc, Karen O'Connell, MD, Cindy G. Roskind, MD, Elizabeth C. Powell, MD, MPH et al. Validation of the Modified Vesikari Score in Children with Gastroenteritis in 5 U.S. Emergency Departments, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Oct; 57:514–519.
129. Sowmyanarayanan TV , Ramani S , Sarkar R , Arumugam R , Warier JP , Moses PD , et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization. *Vaccine* 2012; 30: 167–172.
130. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R, *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:1174-1205.
131. Maitland K, Berkley JA, Shebbe M.: Children with severe malnutrition: can those at highest risk of death be identified with the WHO protocol, *PLoS Med*. 2006; 3(12): e500.
132. Talbert A, Thuo N, Karisa J. Diarrhoea complicating severe acute malnutrition in Kenyan children: a prospective descriptive study of risk factors and outcome. *PLoS One*. 2012; 7
133. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatrics in Review* 2007;28:183-191.
134. Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol* 2002;40: 4797-4799.
135. Guarino A. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* Jan 2009; 25:18-23.