



**T.C  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ İLE TAKİP EDİLEN  
ÇOCUK HASTALARDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN  
İRDELENMESİ**

**Dr. Zehra AYDIN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Habip ALMIŞ**

**ADYAMAN - 2016**



**T.C  
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**ROTAVİRÜS GASTROENTERİTİ İLE TAKİP EDİLEN  
ÇOCUK HASTALARDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN  
İRDELENMESİ**

**Dr. Zehra AYDIN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Habip ALMIŞ**

**ADYAMAN - 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan saygıdeğer hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Habip ALMIŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile mesleğimizde şekillenmemizde emeği olan, değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Mehmet TURGUT' a,

Anabilim Dalımızdaki değerli öğretim üyelerinden; Sn. Doç. Dr. Çapan KONCA ile Sn. Yrd. Doç. Dr. Mehmet TEKİN ve Sn.Yrd. Doç. Dr. Hakan BUCAK hocalarıma,

Asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaőtıđım asistan ve hemőire arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline,

Beni yetiőtirip bugünlere getiren, fedakârlık ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim, hakkını asla ödeyemeyeceğim aileme ve her güçlüğü aőmamda bana sonsuz destek veren sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Ceyda CİLASUN'a teşekkür ederim.

**Dr. Zehra AYDIN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Akut Gastroenteritler</b>	<b>3</b>
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Etyolojik Ajanlar	3
2.1.3. Viral Gastroenteritler	4
<b>2.2. Rotavirüs</b>	<b>6</b>
2.2.1. Rotavirüs Tarihçesi	6
2.2.2. Rotavirüs Yapısı ve Özellikleri	8
2.2.3. Rotavirüs Epidemiyolojisi	10
2.2.4. Rotavirüs Patogenezi	11
2.2.5. Rotavirüs Kliniği	13
2.2.6. Rotavirüs Tanısı	15
2.2.7. Rotavirüs Hematolojik ve Biyokimyasal Bulguları	17
2.2.8. Rotavirüs Tedavisi	18
2.2.8.1. İshali Bulunan Çocuklarda Beslenme	19
2.2.8.2. Oral Rehidratasyon Sıvısı	20
2.2.8.3. İntravenöz Sıvı Replasman Tedavisi	21

2.2.8.4. Çinko Takviyesi	22
2.2.8.5. Probiyotikler	22
2.2.8.6. Racecodotril	23
2.2.8.7. Diğer Tedaviler	23
2.2.9. Rotavirüs Aşılıarı	24
2.2.9.1. İnsan- Sığır Atenüe Rotavirüs WC3 Reassortant Aşı	25
2.2.9.2.İnsan Atenüe Rotavirüs Aşısı	26
2.2.9.3. Diğer Rotavirüs aşılıarı	26
2.2.9.4. Rotavirüs Aşısı Uygulamasında Genel Kurallar	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Hasta Protokolü</b>	<b>28</b>
<b>3.2. Laboratuvar Tetkiklerinin Analizi İçin</b>	<b>28</b>
<b>3.3. İstatistiksel Metod</b>	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>48</b>
<b>6.1. Sonuçlar</b>	<b>48</b>
<b>6.2. Öneriler</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>65</b>

## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo No</u></b>		<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1.	Akut gastroenteritin enfeksiyöz etkenleri.	4
Tablo 2.	Rotavirüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin yerleri ve fonksiyonları.	9
Tablo 3.	Rotavirüs pozitif ve Rotavirüs negatif olan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.	35
Tablo 4.	Hematolojik parametrelerin Receiver Operating Characteristic eğrisi aracılığı ile karşılaştırılması.	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<b><u>Şekil No</u></b>		<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1.	Viral gastroenterit etkenlerinin mikrografi görüntüleri.	5
Şekil 2.	Rotavirüs elektron mikroskopi görüntüsü.	7
Şekil 3.	Rotavirüs pozitif ve negatif grubun cinsiyet dağılımları.	30
Şekil 4.	Rotavirüs pozitif ve negatif hasta gruplarının yaş aralıklarına göre dağılımları.	31
Şekil 5.	Rotavirüs pozitif ve negatif gruplardaki olguların başvuru mevsimlerine göre dağılımları.	32
Şekil 6.	Rotavirüs pozitif ve negatif gruplardaki olguların başvuru aylarına göre dağılımları.	32
Şekil 7.	NLO, TLO, ELO ve PDW belirteçlerinin Receiver operating characteristic analizi ile değerlendirilmesi.	36
Şekil 8.	Rotavirüs pozitif ve Rotavirüs negatif grupların ortalama PDW değerleri.	37

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AGE</b>	:Akut Gastroenterit
<b>BLO</b>	:Bazofil Lenfosit Oranı
<b>CMV</b>	:Sitomegalovirus
<b>CRP</b>	:C-Reaktif Protein
<b>DSÖ</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBV</b>	:Epstein-Barr virüs
<b>ELISA</b>	:Enzime Linked Immunoabsorbant Assay
<b>ELO</b>	:Eozinofil Lenfosit Oranı
<b>GGT</b>	:Gama Glutamil Transferaz
<b>Hgb</b>	:Hemoglobin
<b>Htc</b>	:Hematokrit
<b>KF</b>	:Kompleman Fiksasyon Yöntemi
<b>LA</b>	:Lateks Aglutinasyon Yöntemi
<b>MCV</b>	:Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MLO</b>	:Monosit Lenfosit Oranı
<b>MPV</b>	:Ortalama Trombosit Hacmi
<b>NEU</b>	:Nötrofil Sayısı
<b>NLO</b>	:Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>NSP</b>	:Yapısal Olmayan Proteinler
<b>ORS</b>	:Oral Rehidratasyon Sıvısı
<b>PAGE</b>	:Poliakrilamid Jel Elektroforezi
<b>PCT</b>	:Plateletcrit
<b>PDW</b>	:Trombosit Dağılım Aralığı
<b>PLT</b>	:Trombosit Sayısı
<b>TLO</b>	:Platelet Lenfosit Oranı

<b>PT-PCR</b>	:Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
<b>RBC</b>	:Kırmızı Küre Sayısı
<b>ROC</b>	:Receiver operating characteristic
<b>RV</b>	:Rotavirüs
<b>SPSS</b>	:Statistical Package For Social Sciences
<b>VP</b>	:Viral Protein
<b>WBC</b>	:Kan Lökosit Sayısı



## ÖZET

### **Rotavirüs gastroenteriti ile takip edilen çocuk hastalarda hematolojik parametrelerin irdelenmesi**

**Amaç:** Gastroenteritler, çocukluk döneminde morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Beş yaş altı enfeksiyöz akut gastroenteritlerin en sık sebebi rotavirüslerdir. Kesin tanısı için serolojik yöntemler geliştirilmiş olsa da her zaman bu yöntemlere ulaşmak kolay olmayabilir. Çalışmamızdaki temel amacımız rotavirüs gastroenteriti tanısında serolojik testlere yardımcı olabilecek laboratuvar parametrelerinin elde edilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik, servis ve acil ünitelerine ishal yakınması nedeni ile başvuran, yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişen toplam 1539 hasta alındı. Hastalar; rotavirüs pozitif ve rotavirüs negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların demografik verileri ve hematolojik parametreleri kaydedildi. Nötrofil / Lenfosit, Platelet / Lenfosit, Bazofil / Lenfosit, Eozinofil / Lenfosit ve Monosit / Lenfosit oranları hesaplandı. Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 22.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Rotavirüs pozitif saptanan hastaların WBC, Hgb, Htc, MCV, PDW, ortalamaları, mutlak nötrofil sayısı ve mutlak lenfosit sayıları ile Nötrofil / Lenfosit oranı, Trombosit / Lenfosit oranı, Eozinofil/ Lenfosit oranları rotavirüs saptanmayan gruba göre daha düşük olarak saptandı. ROC analizinde PDW için 14,95 cutoff değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı % 61,9 özgüllüğü ise % 55,1 olarak saptandı.

**Sonuç:** Rotavirüs ishallerinde birçok hematolojik parametrenin etkilendiği görüldü. Serolojik testlerin yapılamadığı durumlarda hematolojik parametrelerden RBC, Hgb, Htc, MCV, PDW, nötrofil sayısı, Nötrofil / Lenfosit oranı, Trombosit / Lenfosit oranı ve Eozinofil / Lenfosit oranı ortalamalarında anlamlı düşüş, lenfosit sayısı ortalaması ve trombosit sayısı ortalamalarında ise anlamlı yükselik olduğu saptandı. Bu sonuçların rotavirüs gastroenteriti için destekleyici bulgular olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar sözcükler:** Rotavirüs, Gastroenterit, Çocukluk, Laboratuvar belirteçleri

## ABSTRACT

### **Evaluation of hematological parameters in pediatric patients who followed by Rotavirus Gastroenteritis**

**Objectives:** Gastroenteritis is one of the important public health problems which can cause morbidity and mortality in childhood. Rotavirus is the most frequent cause of infectious acute gastroenteritis in under the five years of age. Even though improved serological methods for definitive diagnosis, this method may not always be easy to reach. The aim of this study is to obtain the parameters to help serological laboratory tests in the diagnosis of rotavirus gastroenteritis.

**Materials and methods:** We enrolled 1539 patients whose ages were between the 4 months and 18 year, admitted to Adiyaman University School of Medicine Education and Research Hospital's pediatric outpatient clinics, pediatric service, pediatric emergency services with acute gastroenteritis. Patients were divided into two groups as rotavirus positive and negative. Demographic data and hematological parameters were recorded for all patients. Neutrophil / lymphocyte, platelet / lymphocytes, basophils / lymphocyte, eosinophil / lymphocyte and monocyte / lymphocyte ratios were calculated. Data were analyzed by using SPSS (Statistical Package For Social Sciences) program.

**Results:** WBC, Hgb, Htc, MCV, PDW averages and absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, Neutrophil / lymphocyte ratio, platelets / lymphocyte ratio and eosinophil / lymphocyte ratios were found lower in rotavirus positive group. In ROC analysis, we receive 14.95 cut-off value for PDW, calculated as 61,9 % sensitivity and 55,1 % specificity.

**Conclusion:** Several hematological parameters were influenced in rotavirus gastroenteritis. RBC, Hgb, Htc, MCV, PDW, neutrophil count, neutrophil / lymphocyte ratio, platelets / lymphocyte ratio and eosinophil / lymphocyte ratio was found significantly lower, lymphocyte counts and platelet counts averages were found significantly higher in rotavirus positive patients. These results could be supportive for rotavirus gastroenteritis.

**Keywords:** Rotavirus, Gastroenteritis, Childhood, Laboratory markers

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İshal kelimesi; olağandan daha çok, daha sık ve sulu dışkı çıkarma anlamına gelmektedir. Halk arasında sürgün, amel olarak da bilinir. Her yaşta görülebilmekle birlikte çocukluk döneminde daha sık izlenir.<sup>1</sup> Mide ve bağırsak iltihabının yol açtığı bu klinik durum ise gastroenterit olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gastroenteriti; günde üç veya daha fazla sayıda olan, normale göre daha yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlamıştır.<sup>3</sup>

Ondört günden az süren ishaller akut gastroenterit (AGE) olarak tanımlanır. Akut gastroenterite neden olan etkenler; başta virüsler olmak üzere bakteriler, protozoonlar, helmintler ve mantarlardır. Her yıl yeni enterik virüsler izole edilmekle birlikte AGE'ye neden olan viral ajanlar; rotavirüs (RV), norovirüs, adenovirüs, astrovirüs, human bocavirüs, aichi virüs olarak bildirilmiş olup bunlar içinde en sık tespit edilen ise RV'dir<sup>4</sup> (**Tablo 1**).

Her yıl yaklaşık 8,795 milyon 5 yaş altı çocuk ölümü gerçekleşmektedir. Bu ölümlerin % 68'inin (5,970 milyon) sebebi enfeksiyon hastalıklarıdır. Ölüme sebebiyet veren en sık iki enfeksiyöz hastalık pnömoni (% 18, 1,575 milyon) ve ishal (% 15, 1,336 milyon) olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>5</sup> Dünya Sağlık Örgütü 2013 verilerine göre de çocukluk dönemi ishalleri, çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biri olup 5 yaş altı çocukların ikinci en sık ölüm nedenidir.<sup>6</sup>

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması da 1993 yılında ishal prevalansını 5 yaş altı çocuklarda % 25, 2008 yılında % 23 olarak bildirmiştir.<sup>7</sup> Türkiye İstatistik Kurumu 2012 verilerine göre de 0-6 yaş grubundaki çocuklarda % 27,9 ile ishal en sık görülen hastalık olmuştur. Yine 2014 verilerine göre ishal ülkemizde % 33,7'lik sıklık ile 0-6 yaş grubunda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra izlenen ikinci en sık enfeksiyondur.<sup>8</sup>

Dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, AGE'lerde RV pozitifliği beş yaş altı AGE'li ayaktan olgularda % 4-20, yatan olgularda % 20-50 arasında bildirilmiştir.<sup>9-</sup>

<sup>12</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda ayaktan AGE'ler arasında RV pozitifliği % 16,6-36,8 arasında iken, yatan AGE'lerin ise yarıdan fazlasında pozitif olarak bildirilmiştir.<sup>13-</sup>

<sup>16</sup> Adıyaman ili Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yer almakta olup ilimizde yapılan

güncel bir çalışmada gastroenterit ile başvuran 3607 çocuk hastanın 597 (% 16,5) 'sinde RV antijeni pozitif olarak saptanmıştır.<sup>17</sup>

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı katılımı ile yapılan 2004 yılı Ulusal Hastalık Yüğü Maliyet Etkinlik Çalışmasının verilerine göre, 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin % 8,4'ünün sebebi gastroenteritlerdir. Bu ölümlerin çoğu Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir.<sup>18</sup>

Rotavirüse karşı geliştirilmiş koruyuculuğu kanıtlanmış aşilar olmasına karşın, RV aşısı ülkemizde henüz Ulusal Aşı Takviminde yer almamaktadır. Fakat Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından düzenlenen Genişletilmiş Aşı Takvimi programında uygulanması önerilen aşilar arasında yer almaktadır.<sup>19</sup>

Çalışmamızda; çocukluk dönemi ishallerinin en sık sebeplerinden biri olan RV ishallerinde görülen hematolojik değışiklikler incelenerek, RV gastroenteritinin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek serolojik testlere yardımcı parametrelerin elde edilmesine çalışıldı. Ayrıca çalışmamızda ishalleri çocuk hastaların hastane yatışlarını azaltacak, yatış süresini kısaltacak, çocuk ölümlerini önleyecek katkılar sunulması amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akut Gastroenteritler**

#### **2.1.1. Tanım**

Gastroenteritler semptomların süresine göre DSÖ tarafından 3 gruba ayrılarak incelenmektedir. Ondört güne kadar süren gastroenteritler; akut ishallere, 14-21 gün süren gastroenteritler; persistan ve 3 haftadan uzun süren gastroenteritler ise; kronik gastroenteritler olarak tanımlanmaktadır.<sup>20</sup>

Ev hijyeni ve annelerin kişisel hijyeni, dengesiz beslenme, biberon ve emzik kullanımı, mevsimsel özellikler, sosyoekonomik düzeyin kötü olması, altyapı eksiklikleri gibi çevresel faktörler ve malnütrisyon, kızamık, immunsupresyon ve yaş gibi bireysel faktörler akut gastroenterit gelişiminde rol oynayabilirler.<sup>21</sup>

Akut gastroenteritler genelde 5 yaştan küçük çocuklarda daha sık olup yaş küçüldükçe gastroenteritlere bağlı morbidite ve mortalite oranları da artmaktadır.<sup>22</sup> Tüm dünyada ishale bağlı çocuk ölümlerinin % 80'i süt çocuklarında görülmektedir.<sup>23,24</sup>

#### **2.1.2. Etyolojik Ajanlar**

**Akut gastroenteritler etyolojik nedenlerine göre 6 grupta incelenmektedir;<sup>25</sup>**

- 1-Enfeksiyonlara bağlı gelişenler
- 2-Besin zehirlenmelerine bağlı olanlar
- 3-Sistemik enfeksiyonlara sekonder gelişenler
- 4-Antibiyotik ilişkili ishallere
- 5-Beslenme hatalarına bağlı olanlar
- 6-Alerjik hastalıklar ve besin intoleransı sonucu gelişenler

Bu etyolojik ajanların görülme sıklığı, iklime, mevsimlere, gıda hijyenine, kullanılan su kaynaklarının durumuna, coğrafik lokalizasyona göre değişmektedir.<sup>26,27</sup>

Çocuklarda görülen AGE'lerin en önemli nedeni bağırsak enfeksiyonlarıdır. AGE'ye sebep olan enfeksiyöz ajanlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.<sup>28</sup>

**Tablo 1.** Akut Gastroenteritin Enfeksiyöz Etkenleri

Virüsler (% 70)	Bakteriler (% 10- 20)	Parazitler (< %10)
Rotavirüs	<i>Campylobacter Jejuni</i>	<i>Cryptosporidium</i>
Norovirüs (Norwalk-like virüs)	Non-tifoid <i>Salmonella</i> spp	<i>Giardia lamblia</i>
Enterik adenovirüs	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
Calicivirüs	<i>Shigella</i> spp	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Astrovirüs	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Enterovirüs	Shiga toxin üreten <i>E.coli</i>	
	<i>Salmonella typhi</i> ve <i>S. paratyphi</i>	

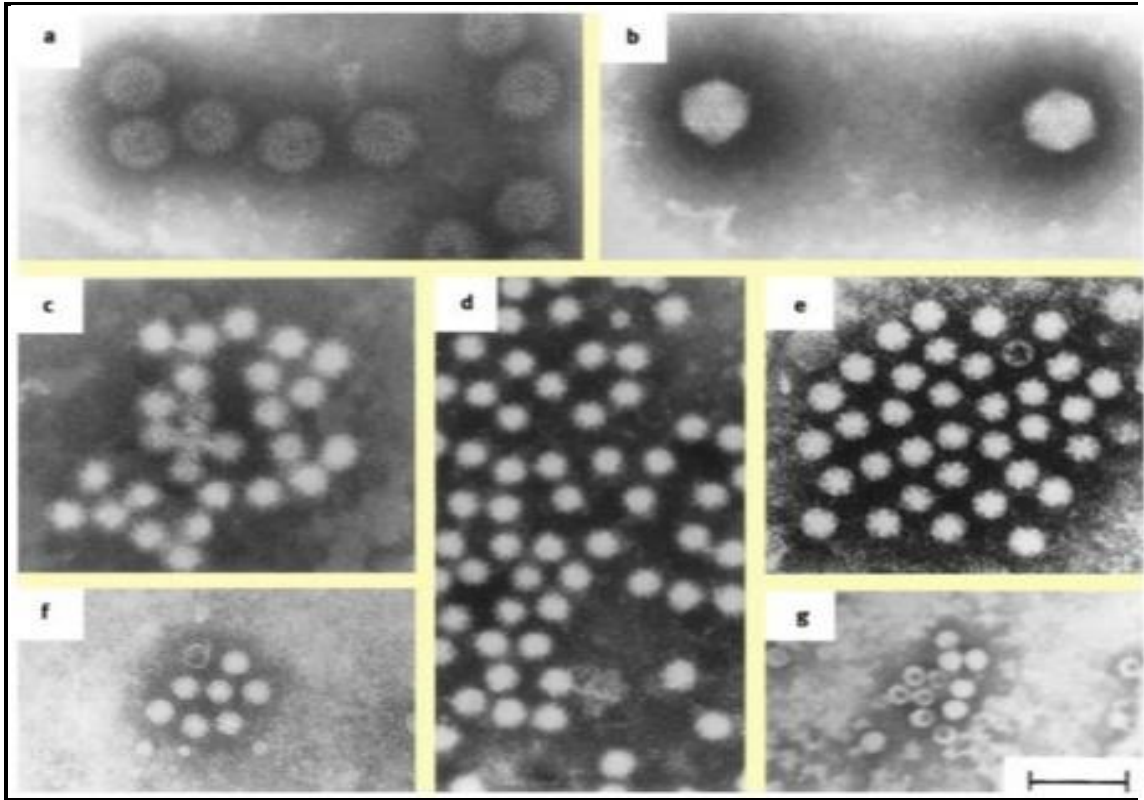
### 2.1.3. Viral Gastroenteritler

Az gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı gastroenteritlerinin önemli nedeni bakteriler iken, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı gastroenteritlerinin büyük kısmından sorumlu olan ajan-patojen virüslerdir.<sup>29</sup>

Gülen ve ark.<sup>30</sup> tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada, 2 ay- 2 yaş aralığında, tüm ishal etkenleri arasında % 60 oranında virüsler saptanmıştır. Etiyolojik ajanın belirlenemediği veya rutin ve kapsamlı viral kültür yapılamayan ishallerin büyük bir kısmından da viral ajanlar sorumludur.<sup>3</sup>

Her yıl yeni enterik virüsler izole edilmekle birlikte AGE'ye en sık neden olan viral ajanlar; RV, calicivirüsler, norovirüs, adenovirüs, astrovirüs olarak bildirilmiştir. AGE'ye yol açan pek çok sayıda virüs bulunduğu halde bulaşma şekli, oluşturdukları klinik formlar ve tedavi yaklaşımları genellikle benzer şekildedir.<sup>4</sup>

Viral gastroenterite en sık neden olan virüslerin elektron mikrografi görüntüleri **Şekil 1**'de sunulmuştur.<sup>31</sup>



a)Rotavirüs b)Enterik Adenovirüs c)Norwalk-Like virüs d)Clacivirüs e)Astrovirüs f)Enterovirüs g)Parvovirüs

**Şekil 1.** Viral gastroenterit etkenlerinin mikrografi görüntüleri

Viral gastroenteritler endemik veya epidemik salgınlar şeklinde de görülebilir. RV, astrovirus, enterik adenovirus ve sapovirus AGE'leri esas olarak endemik nitelikteyken, norovirus enfeksiyonları endemik veya salgınlar şeklinde olabilir. Ilıman iklimlerde RV, astrovirus ve sapovirus gibi viral gastroenteritler genellikle kış aylarında mevsimsel artış gösterir.<sup>32,33</sup> Norovirus kışın, adenovirus tüm mevsimlerde görülebilir.<sup>34</sup> Norwalk ve Calicivirüs enfeksiyonları her mevsim de görülebilir, büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha sıktır. Uzamış viral gastroenteritte etken genellikle enterik adenovirüstür.<sup>21</sup>

Rotavirüs gastroenteriti esas olarak endemik niteliklidir. Ilıman iklimlerde genellikle kış aylarında mevsimsel artış gösterir.<sup>35</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada; RV'nin hem kış hem de yaz aylarında sıkça görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4</sup>

## **2.2. Rotavirüs**

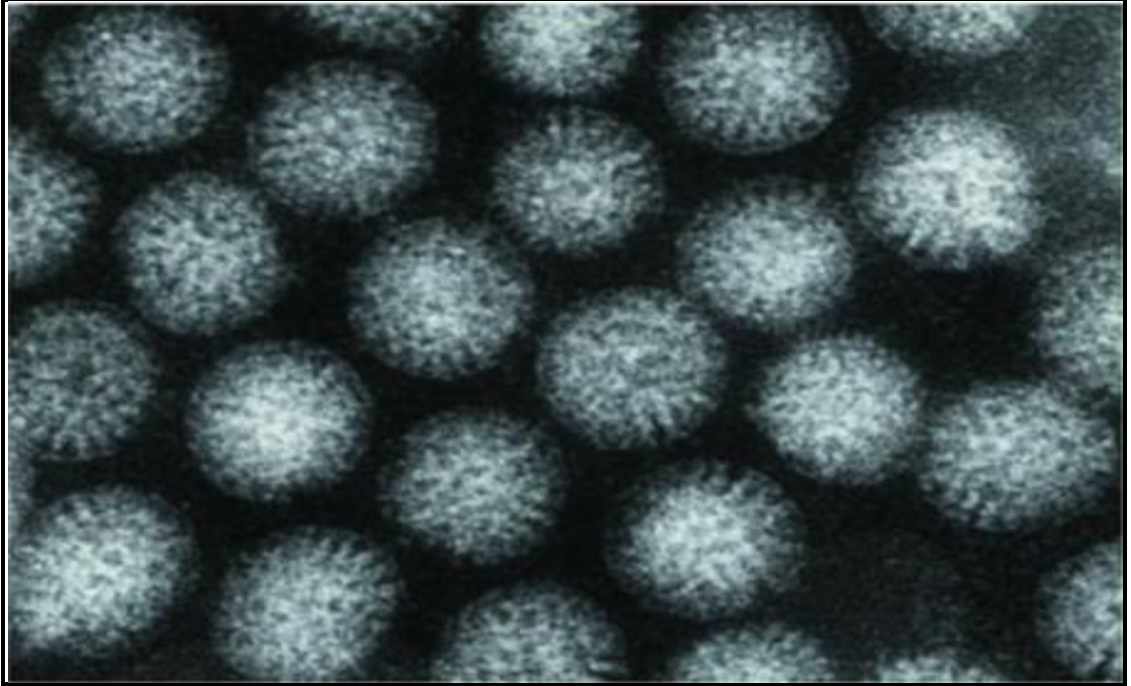
### **2.2.1. Rotavirüs Tarihçesi**

Etyolojisi açıklanamayan gastroenteritli vakalarda 1940'lardan itibaren virüslerden şüphelenilmiştir. Enterik virüsler, hücre kültürü teknolojisinin gelişmesi ile 1950 ve 1960'lı yıllarda keşfedilmeye başlanmıştır.<sup>36</sup>

Rotavirüs hayvanlarda hastalık oluşturmaya ile ilgili bilgilerin eski yıllara dayandığı bilinmektedir. Angel ve ark. 1963 yılında yavru farelerde ortaya çıkan ishal salgınında bağırsak dokularında virüs benzeri partiküllerin görüldüğünü, 1969 yılında ise benzer partiküllere, Amerika'da buzağular da ortaya çıkan ishal salgınında rastlandığını bildirmiştir.<sup>37-39</sup>

Gastroenterit etkeni olarak virüslerin önemi 1972'de Estes ve ark.<sup>36</sup> bir gastroenterit salgınına ait dışkı numunelerinde Norwalk virüsünü keşfetmeleriyle başlamıştır. Rotavirüs ise; Avustralya Melbourne Royal Children's Hospital'da akut ishalleri yeni doğan ve küçük çocukların duodenum biyopsilerinin elektron mikroskobu ile incelenmesi sırasında, 1973'te Bishop ve ark.<sup>40</sup> tarafından keşfedilmiştir.

Bishop ve ark.<sup>40</sup> çocukların dışkı örneklerinde tespit ettikleri bu partiküller buzağı ve neonatal farelerde ishal nedeni olan virüslere yakın benzerliği nedeniyle, reovirus-like virüs, orbivirus-like virüs olarak adlandırılmıştır. Virüsün duodenumda saptanması ve çift kapsidli yapıya sahip olması nedeniyle Duovirüs ve "infantile gastroenteritis virüs" gibi isimler de verilmiştir. Negatif boyalı elektron mikrograflarda tekerlek şeklinde olması sebebiyle 1978 yılında uluslararası virüsleri isimlendirme komitesince Rotavirüs ismini almıştır. Rota Latince tekerlek anlamına gelmektedir.<sup>39</sup> Rotavirüsün elektron mikroskop görüntüsü **Şekil 2**'de görülmektedir.<sup>21</sup>



**Şekil 2.** Rotavirüs Elektron Mikroskopi Görüntüsü.<sup>21</sup>

Hücre kültürlerinde kolay üreme özelliği nedeniyle, tüm dünyadaki epidemiyolojik çalışmalarla nükleik asit yapısı incelenerek RV'nin serolojisi detaylandırılmıştır. Bu bilimsel gelişmeler ışığında RV gastroenteritine karşı aşı çalışmaları yapılabilmektedir. Böylece gelişmekte olan ülkelerde RV epidemiyolojisi, tanısı ve klinik seyrinde olumlu gelişmeler sağlandığı bildirilmiştir.<sup>41</sup>

### 2.2.2. Rotavirüs Yapısı ve Özellikleri

Rotavirüs; 70 nm büyüklüğünde, ikozahedral yapıda, zarfsız, araba tekerleği benzeri görünümlü, çift sarmallı genoma sahip reoviridae ailesine üye bir RNA virüsüdür. Viral kapsidi iki tabakalı olup her bir tabaka infektiviteden ve antijenisiteden sorumlu önemli proteinleri içermektedir. Bu proteinlerin RV'nin grup, subgrup ve serotiplendirilmesinde kullanıldığı bildirilmiştir.<sup>42,43</sup>

Genom toplam 12 segmentten oluşmaktadır. Genom segmentlerinin altısı virüs partiküllerinde tespit edilen yapısal viral proteinleri ( VP1, VP2, VP3, VP4 (VP5, VP8), VP6 ve VP7), diğer altısı yapısal olmayan (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 ve NSP6) proteinleri kodlamaktadır. Viral proteinlerden VP4'ün parçalanmasıyla VP5 ve VP8'in oluştuğu bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Rotavirüslerin yapısal olan ve olmayan proteinleri **Tablo 2'**de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Rotavirüsün Yapısal ve Yapısal Olmayan Proteinlerinin Yerleri ve Fonksiyonları.<sup>45</sup>

Protein	Yeri ve Fonksiyonu
VP1	İç kor protein: RNA Polimeraz Aktivitesi
VP2	İç kor proteini: RNA' nın kapsitle kaplanması
VP3	İç kor proteini: Guanilat transferaz, metil transferaz aktivitesi
VP4	Dış kapsit proteini: Hücreye bağlanma, virulans, penetrasyon ve hemagglütinasyon
VP6	İç kapsit protein: Grup ve subgrup tiplendirilmesi
VP7	Dış kapsit protein: Yüzey glikoproteini, serotip spesifik nötralizan antijen
NSP1	Yapısal olmayan protein: İnterferon antagonisti
NSP2	Yapısal olmayan protein: Replikasyon ve paketleme
NSP3	Yapısal olmayan protein: Translokasyon
NSP4	Yapısal olmayan protein: Viral enterotoksin
NSP5	Yapısal olmayan protein: Fosfoprotein
NSP6	Yapısal olmayan protein: Replikasyon?

Rotavirüs genomunun segmentli yapısı dolaşan suşlar arasında gen değişimini kolaylaştıran bir özelliktir. Böylece hibrit virüsler oluşmakta, viral çeşitlilik ve RV yaygınlığı artmaktadır. Fakat farklı gruplar arasında böyle bir gen değişimi görülmez.<sup>46-48</sup>

Rotavirüsün dış kapsidinde yer alan VP7 (G proteini) ile VP4 (P proteini) virüs serotipini belirlemektedir. Yüksek antijenik özellik taşıyan bu iki protein sayesinde konakta antikor üretimi tetiklenmektedir. Konakta oluşan nötralizan antikorlar monoklonal antikor salınımını uyararak koruyucu bir bağışıklık oluşmasını sağlar.<sup>49</sup>

Rotavirüslerin iç kapsidi VP1, VP2, VP3 ve VP6'nın yer aldığı viral kor kısmından oluşur. Bunlardan VP6 yapısal proteini tarafından aktarılan farklılıklara göre RV'ler 8 gruba (A-H) ayrılır. İnsanlarda en sık A, B ve C grupları enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Grup A, en sık endemilere neden olan gruptur. Grup B RV; daha çok erişkinlerde hastalık yaparken, çocukların semptomatik enfeksiyonlarına nadiren sebep olabilir. Grup C RV, sporadik ishal vakalarıyla ilişkili olup nadiren salgınlara yol açmaktadır. İngiltere, Brezilya, Japonya, Asya ve Avrupa'da Grup C RV ishal salgınları bildirilmiştir. Grup D, E, F, G ve H RV enfeksiyonları insanlarda gastroenterite yol

açmaz. RV'nin subgrup tiplendirmesinde VP6 proteinin taşıdığı çeşitli epitoplardan kullanılmaktadır. En sık tespit edilen subgrupların ise subgrup I ve subgrup II olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Rotavirüs integrin, glikoprotein ve nöroaminidaz sensitif sialolidaz taşıyan enterosit reseptörlerine VP4, VP5, VP7 ve VP8 ile bağlanarak penetre olur.<sup>51,52</sup> Virüs enterosite penetre olduktan sonra intraselüler tripsin VP4'ü yıkarak, VP5 ve VP8'i açığa çıkarır. VP8 epitel hücrelerindeki sıkı bağlantı bölgelerinin gelişimini önleyerek virüsün daha derinlere invazyon yapmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir.<sup>53</sup>

Hücre içine geçen RV'ler RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi olan VP1 aktivasyonu ile transkripsiyona uğrar.<sup>54</sup> Yeni sentezlenen viral proteinlerden sitoplazma içindeki viroplazmada yeni korlar oluşturulur. Bu korları taşıyan viroplazma, yüzeyinde bulunan VP6 proteini ile endoplazmik retikulumun membranında bulunan NSP4 reseptörüne bağlanırken geçici zarf kazanır. Hücre lizise uğrarken virionların serbest kaldığı bildirilmiştir.<sup>54,55</sup>

Viral replikasyon gerçekleşirken disakkaridazların aktiviteleri azalır. Hücre yapısında değişiklikler ve sodyum solüt transferinin inhibisyonu sonucu ishal tablosu ortaya çıkar. Virüsün enterositlere invazyonu villus atrofi ve kript hiperplazisi ile sonuçlandığı bildirilmiştir.<sup>56,57</sup>

### **2.2.3. Rotavirüs Epidemiyolojisi**

Rotavirüs ishale bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir ve önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde çocukların tamamına yakını ilk 5 yaşına kadar RV ile karşılaşmakta, bunların yaklaşık % 20'si hastaneye başvurmakta, % 2'si hastaneye yatırılmakta, % 0,3'ü ise RV nedeniyle hayatını kaybetmektedir.<sup>58,59</sup> Çocuklarda ishale bağlı ağır dehidratasyonla hastaneye yatışın en sık nedeni RV'dir.<sup>60</sup>

Rotavirüs gastroenteriti geçirilme yaşı ne kadar küçükse hastaneye yatış ve ölüm riski o kadar artmaktadır.<sup>61</sup> Tüm hastane enfeksiyonlarının yaklaşık olarak dörtte biri viral nedenlidir. Bu enfeksiyonların çoğunluğu viral gastroenteritler olup bunların çoğunda neden genellikle RV olarak bildirilmiştir.<sup>62</sup>

Dünya Sağlık Örgütü 2013 verilerine göre tahminen her yıl 500.000 çocuk RV gastroenteriti nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu çocukların çoğu da düşük gelirli bölgelerde yaşayanlardan oluşmaktadır.<sup>63</sup>

Rotavirüse bağlı 2003 yılında Asya ülkelerinde yıllık ölüm sayıları yaklaşık olarak 230.000, Afrika ülkelerinde 183.000 iken, Avrupa'da 9.500 dolayındadır. Ülke bazında bakıldığında aynı yıl Malezya' da 140.000, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'da toplam 100.000, Hindistan'da 100.000, Çin'de 34.500, Pakistan'da 26.000, Latin Amerika ülkelerinde 15.000, Bangladeş'te 13.000 RV'ye bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu açıdan bakıldığında her gün yaklaşık 1.500 çocuğun RV gastroenteriti sebebiyle hayatını kaybettiği söylenebilir.<sup>63-65</sup>

Ülkemizde 1986 yılından bu yana "İshalli Hastalıkların Kontrolü" programı uygulanmaktadır. İshale bağlı 5 yaş altı ölümler 1986 yılında 30.000 iken, 1998 yılında 10.000'e kadar gerilemiştir. İshalli hastalıklar 2004 yılında 5 yaş altı ölümlerin yaklaşık % 6 kadarını oluşturmakta iken Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından 2006 yılında yapılan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği "Ulusal Hastalık Yüğü" çalışmasına göre, AGE Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıklar arasında % 8,4 ile dördüncü sırada yer almıştır.<sup>66</sup>

#### **2.2.4. Rotavirüs Patogenezi**

Çocuklarda morbidite ve mortaliteye yol açan ayrıca ekonomik kayıplara neden olan RV gastroenteritinin önlenmesi ve uygun şekilde tedavi edilebilmesi için patofizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir.<sup>67</sup>

Hijyen önlemleri çoğu gastroenterit etkeni üzerine etkili olurken, RV'nin dış çevre şartlarına dayanıklı olması ve düşük sayılarla bile (10-100 partikül) enfeksiyona yol açabilmesi RV'ye bağlı enfeksiyonların kontrolünü zorlaştırmaktadır. Rotavirüs oda ısısında çevresel yüzeylerde (metal ve plastik vb.) günlerce, dışkıda aylarca canlı kalabilir. Rotavirüsün insan elinde en az 4 saat kadar canlı kalma özelliğiyle salgınlara yol açtığı bilinmektedir. Kontamine olmuş su ve besinler enfeksiyon kaynağı olabilir. İçme sularının fekal kontaminasyonu Çin ve ABD'de büyük salgınlara yol açmıştır.<sup>65</sup>

Rotavirüs enfeksiyonu en sık fekal- oral yolla bulaşır. Ancak RV solunum yollarından da izole edilmiştir. Bu nedenle RV gastroenteritinin kliniğine solunum

sistemine ait belirtiler de eşlik edebilir. Hayvan deneylerinde aerosol yolla bulaş olabildiği de gösterilmiştir.<sup>68</sup>

Rotavirüs asit pH'da hızla inaktive olur. Bu nedenle mide pH'sının asidik özelliği RV için etkili bir fiziksel bariyerdir. Çok az sayıda virüsün asidik mide bariyerini geçmesi (1-10 adet) enfeksiyon gelişmesi için yeterli olmaktadır. Rotavirüs gastroenteriti genellikle ince bağırsak villuslarında bulunan olgun mukoza hücreleriyle sınırlıdır. Başlangıçta ince barsağın proksimal kısmını tutan virüs yaklaşık 48 saat sonra tüm ince barsağı tutmuş olur. Virüs, villus epitelindeki matür enterositleri enfekte ederek, enterosit kaybı gibi hafif lezyonlardan ince bağırsak epitelinde villöz atrofi, yaygın hücrel nekroz veya kript hiperplazisine varan patolojik değişikliklere neden olabilir.<sup>36</sup> Rotavirüs gastroenteritinde hastalığın belirtileri ile histopatolojik lezyonlar arasında çoğunlukla bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir.<sup>69</sup>

Rotavirüs gastroenteriti sonucunda oluşan enterosit kaybı emilim bozukluğu ile sonuçlanır. Bu emilim bozukluğu ise sodyum, potasyum gibi elektrolitlerin kaybı ile seyreden sulu bir ishale sebep olur. Sonuçta hasta hem iyon, hem de su kaybeder.<sup>4</sup>

Rotavirüs ishallerinde enterosit kaybına eşlik eden villüs kaybı, ishalin uzamasına sebep olmaktadır.<sup>36,70</sup> Ayrıca villüs hasarının disakkaridaz enzimlerinin de eksilmesine yol açarak, sekonder laktaz eksikliğine neden olabildiği bildirilmiştir.<sup>71</sup>

Önceleri RV'nin sadece enterosit hasarına bağlı ozmotik ishale yol açtığı kabul edilirken, günümüzde RV ishalinin birçok mekanizma ile geliştiği ortaya konulmuştur. Rotavirüs gastroenteritinin patogenezinde en ilgi çekici faktörlerden biri daha önce de bahsedilen yapısal olmayan viral proteinlerden NSP4'tür. Endoplazmik retikulumda NSP4'ün kalsiyumu mobilize etmesiyle hücre içinde kalsiyum düzeyi artar. Bu değişim su ve sodyumun hücre dışına çıkışına neden olur. Sonuçta sekretuar ishal ortaya çıkar. Ayrıca enterosit içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı disakkaridaz enzimlerinin sentezlerinin azalmasına ve fonksiyonlarının bozulmasına, hücre iskelet yapısında değişikliklere ve nihayetinde hücre ölümüne varan yelpazede sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>72</sup>

### 2.2.5. Rotavirüs Kliniği

Rotavirüs gastroenteriti kısa bir inkübasyon süresi (12 saat-birkaç gün) sonrası ateş ve kusma ile başlar. Ateş genel olarak olguların yarısında, erken bir semptom olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup> Hatta ateş, gastrointestinal belirtilerin başlamasından önce hastayı hekime getiren tek bulgu olabilir. Rotavirüs gastroenteriti febril konvülsiyonlara yol açabilmektedir. Bazen de odağı bilinmeyen ateş olarak değerlendirilip, bakteriyel enfeksiyon gibi düşünülmektedir. Dolayısıyla ateş odağının belirlenemediği hastalarda gastroenteritli hasta ile temas öyküsü sorgulanarak dışkıda RV antijen testi yapılarak gereksiz tetkik ve antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği bildirilmiştir.<sup>73</sup> Ateş ve kusmayı takiben bol sulu, mukussuz, dışkı yaymasında eritrosit ve lökositin görülmediği bir ishal tablosu gelişir. Bu belirtilerin ortalama üç-sekiz gün kadar sürebileceği bildirilmiştir.<sup>30</sup>

Bernstein ve ark.<sup>74</sup> yaptıkları bir çalışmada RV gastroenteritli hastalarda ishal, kusma ve ateş birlikteliğini % 63 oranında tespit ederken, ishal ve / veya kusma, hastaların neredeyse tamamında (% 97) bildirilmiştir. Özellikle kusmanın eşlik ettiği RV gastroenteritleri ciddi ve hayatı tehdit eden dehidratasyonlara sebep olabilmektedir.<sup>75</sup>

Rotavirüs gastroenteriti volüm kaybının derecesiyle ilişkili olarak hafif asemptomatik tipten ağır hipovolemiye hatta hipovolemik şoka varan farklı yelpazede klinik tablolarda karşımıza çıkabilir. Bu volüm kaybının neden olduğu dehidratasyon, klinik belirti ve bulgulara göre derecelendirilir. Dehidratasyon arttıkça halsizlik, kuru müköz membranlar, azalmış deri turgoru, çökük göz küresi ve fontanel, gözyaşı yokluğu belirginleşir. Ağır dehidratasyonda bu belirti ve bulgulara taşikardi ve hipotansiyon eklenir. Ortaya çıkan bu ağır dehidratasyon uygun volüm replasmanı ile tedavi edilmediği durumlarda ise bilinç kaybı, anüri, ekstremitelerde dolaşımın azalması ve hipovolemik şok gelişebilir. Şokun derinleşmesi, yeterince hızlı ve uygun şekilde tedavi edilmemesi durumunda ise mortalite ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir.<sup>74,76</sup>

Volüm kaybı, RV gastroenteritinde hastalığın seyri ve prognozu üzerinde önemli bir belirleyici olduğundan bazı araştırmacılar RV gastroenteritinde tedavi yaklaşımını belirlemek için bir skorlama sistemi geliştirmeye çalışmışlardır. Vezikari ve ark.<sup>77</sup> klinik önem puanlama sistemi adını verdiği bu sistemde, ishalin kaç gündür sürdüğü, bir

günde gerçekleşen ishal sayısı, kusmanın kaç gündür sürdüğü, bir günde gerçekleşen kusma sayısı, ateş varlığı ve tartı kaybını değerlendirmiştir.

Parashar ve ark.<sup>65</sup> da RV gastroenteritlerini üç dereceye ayırmıştır. Bunlar; hafif (evde bakılabilecek) vakalar, orta şiddetli (tekrar poliklinik kontrolü ihtiyacı olan) vakalar ve ağır (hastanede yatırılmayı gerektiren) vakalardır. Bu ayrıma göre de her sene 111 milyon vaka evde bakımla, 25 milyon vaka kliniğe başvurarak, 2 milyon vaka da hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir.

Rotavirüs gastroenteritinin en ağır geçirildiği yaş grubu; 4-24 ay yaş aralığındaki çocuklardır. Yaş küçüldükçe dehidratasyonun şiddeti de artma eğilimindedir. Bunun nedeni ekstraselüler sıvının vücudun volüm dengesinde daha büyük rol oynamasıdır. Yaş küçüldükçe RV gastroenteritine bağlı dehidratasyonun, ölüme varabilen daha ciddi sonuçlara yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>78</sup>

Rotavirüs gastroenteritine bağlı uzun süren ishaller aynı zamanda malnütrisyon da zemin hazırlayabilir. Bazen de zaten var olan malnütrisyon RV gastroenteritinin morbidite ve mortalitesinin artışına yol açabilir. Bu nedenle RV gastroenteriti ile malnütrisyon arasında bir kısır döngünün olduğunu bildiren çalışmalar da bildirilmiştir.<sup>79</sup> Rotavirüs gastroenteritinin en sık komplikasyonları sekonder laktöz intoleransı ve ishale bağlı dermatitler olarak raporlanmıştır.<sup>62</sup>

Nadir komplikasyonları ise gastrik rüptür ve elektrolit bozukluklarının uygun tedavi edilmemesine bağlı gelişen santral pontin demiyelinozistir. Ayrıca RV seyri sırasında ensefalit, aseptik menenjit ve pnömoni de gelişebileceği bildirilmiştir.<sup>68</sup> Rotavirüs gastroenteritinin; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, pankreatit, serebellit, toksik megakolon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, dissemine intravasküler koagulopati ile de sonuçlanabileceği bildirilmiştir.<sup>80,81</sup>

Hastane enfeksiyonu olarak ortaya çıkan ishallerde en sık etken RV'dir. Hastane kökenli RV gastroenteritlerinin genellikle hastaneye yatışın 2-6. günleri arasında geliştiği ve hastaların ortalama yatış süresini yaklaşık 3-4 gün kadar uzattığı da bildirilmiştir.<sup>81</sup>

Ayrıca, immün yetmezlik, hastanede uzun yatış süresi ve malnütrisyonun, hastane kökenli RV gastroenteriti riskini arttırdığı da bildirilmiştir.<sup>73</sup>

Hastane kökenli RV gastroenteriti en sık 0-11 ay arasında, toplumdan kazanılmış RV gastroenteriti ise en sık 6-23 ay arası çocuklarda görülür. Yani diğer bir deyişle

hastane kökenli RV gastroenteriti toplumdan kazanılmış RV enfeksiyonundan daha erken yaş grubunu etkilediği bildirilmiştir.<sup>78</sup>

Hastane kökenli RV gastroenteritine bağlı komplikasyonlar ile toplumdan kazanılmış RV gastroenteritine bağlı komplikasyonlar benzer olarak bildirilmiştir.<sup>80,81</sup>

Hastane kökenli RV gastroenteritlerinden korunmak için etkin önlemler almak gerekir. Daha önce de patogenez kısmında ifade edildiği gibi, RV dış etkenlere oldukça dayanıklı olup ellerde en az 4 saat canlı kalabilmektedir. Plastik ve metal malzemelerden yapılmış oyuncaklarda uzun süre yaşayabildiğinden, oyuncakların ortak kullanıldığı kreş, okul gibi toplu yaşama alanlarında salgınlar görülebilir. Ellerin sabunla yıkanmasının RV gastroenteriti gelişimini çoğunlukla önlemediği, alkol içeren el dezenfektanlarının da RV sayısını azaltsa dahi RV gastroenteriti için tam bir koruyuculuk sağlamadığı, ayrıca teması azalttığından, ellerin sıcak hava ile kurutulmasının RV gastroenteritine karşı oldukça etkin bir yöntem olduğu ve bu yöntemin ellerin kağıt ile kurulmasından daha etkili olduğu bildirilmiştir. Hastanelerde sıklıkla kullanılan amonyak içeren dezenfektanların RV gastroenteriti gelişimini önleyemediği, buna karşın yüksek dereceli alkol içeren dezenfektanların, çamaşır suyu ve fenolün RV'nin yayılımını engelleyebileceği bildirilmiştir.<sup>82</sup>

Rotavirüs gastroenteriti sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinin izlenmesi ve solunum yolu sekresyonlarında RV'nin saptanması, solunum yolu ile bulaşabileceğini düşündürmüş olsa da bu yolun hastane kökenli bulaşta fazla önemli olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>62</sup>

#### **2.2.6. Rotavirüs Tanısı**

Çocukluk döneminde önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye sebep olan RV enfeksiyonlarının tanısında birçok teknik yöntem geliştirilmiştir. Bunlar hücre kültüründe virüs izolasyonu, elektron mikroskop incelemeleri, immunolojik tetkiklerle antijen aranması, nükleik asit amplifikasyonu ve serolojik cevaptan yola çıkılarak yapılan kompleman fiksasyon (KF) testleridir.<sup>83</sup>

Besiyerine düşük miktarda tripsin eklenirse, grup A RV hücre kültüründe üretilir. Hücre kültüründe RV'nin üretilmesi, nötralizasyon yöntemiyle RV

serotiplerinin belirlenmesine de izin verir. Ancak rutin tanıda hücre kültürleri hem uzun zaman alması hem de pahalı olması nedeniyle tercih edilen yöntemlerden biri değildir.<sup>84</sup>

Elektron mikroskobu rutinde kullanılan bir yöntem olmamakla birlikte RV tanısında sadece birkaç örnek araştırılmak istenildiğinde kullanılabilen en hızlı tanı yöntemidir. Bu yöntemde gaita örnekleri direk fosfotungstik asit ile boyanarak birkaç dakika içinde incelenebilir, RV'nin direkt görülmesi tanının kesin ve hızlı olmasını sağlar.<sup>48</sup> Bu yöntemle virüsün tespit edilebilmesi için dışkı örneklerinin hastalığın ilk 4 günü içinde alınması gerekir. Belirtilerin başlamasından 8 gün sonra alınan örnekler genellikle virüs içermez. Ancak virüsün dışkı ile atılımı nadiren 3 haftaya kadar da uzayabilir.

Dışkıda virüs atılımının uzadığı bu olgularda tanı ancak daha yüksek sensitiviteye sahip moleküler yöntemlerle (reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)) konulabilir.<sup>85</sup>

Grup A RV'nin tespitinde, RT-PCR en önemli yöntem olarak karşımıza çıkar. Bu yöntem antijen tespit metotlarına göre çok daha duyarlı bir yöntem olup standart elektrofenotip yöntemlerinden 100.000 kez, hibridizasyon yönteminden ise 5.000 kez daha duyarlı olduğu ve RT-PCR yönteminin kullanıma girmesiyle virüsün immun sistemi sağlam olan çocukta, belirtilerin başlangıcından itibaren yaklaşık 2 ay pozitif kaldığı bildirilmiştir.<sup>86,87</sup>

Rotavirüs enfeksiyonunun serolojik cevabının ölçümünde kullanılan kompleman fiksasyon (KF) testi antijen antikor birleşiminin komplemanı uyarmasına dayanarak geliştirilen bir testtir. Serum örneklerine antijen eklenerek antijen antikor kompleksi oluşturulur. RV gastroenteritli 6-24 aylık hasta çocuklar arasında antikor cevabını belirlemede KF testinin kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>88</sup>

Rotavirüs gastroenteriti tanısında Lateks Aglütinasyon (LA) veya Enzime Linked Immunoabsorbant Assay (ELISA) teknikleriyle antijen aranması en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu testler hızlı sonuç vermekle beraber hem duyarlılık hem de özgüllükleri yüksektir. Diğer yöntemlerden bir diğer üstün özellikleri özel ekipmanlara gereksinim duyulmadan kolay uygulanabilmeleri olarak bildirilmiştir.<sup>89</sup>

ELISA testinde, gaitada VP6 antijenlerine karşı grup spesifik monoklonal antikorlar saptanır.<sup>48,90</sup> ELISA testine göre, LA testinin duyarlılığı daha düşüktür. ELISA testinin özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 98-100 iken, LA testinin özgüllüğü %100,

duyarlılığı % 85-90'dır. ELISA ve LA testleriyle sadece RV'nin subgruplarından grup A tespit edilebileceği bildirilmiştir.<sup>91</sup>

Lateks Aglutinasyon testi, ELISA testine kıyasla daha az duyarlılığa sahip olmakla beraber ELISA testinden daha çabuk sonuç vermesi nedeniyle daha çok tercih edilen bir yöntem olduğu bildirilmiştir.<sup>92</sup>

Rotavirüs tespiti için DOT hibridizasyon yöntemi oldukça yüksek özgüllüğe sahiptir. Membran üzerinde ısı ile denatüre olmuş ve işaretlenmiş tek zincirli RV transkriptlerinin insitu hibridizasyonu temel alınarak geliştirilmiştir. DOT hibridizasyon yönteminin duyarlılığının, ELISA yöntemine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>93</sup>

Rotavirüs genomunun poliakrilamid jel elektroforezisi (PAGE) yöntemi ile Grup A RV dışında kalan RV subgrupları tanımlanabilmektedir. Bu yöntemin duyarlılığı % 90'dan fazla, özgüllüğü ise % 100 olarak bildirilmiştir.<sup>94</sup> RNA elektroforezi yöntemi RV tanısında kullanılabilen bir diğer yöntem olup 12 segmentli genom PAGE'de özgül bant paterni oluşturur. Gümüşle veya uygun diğer bir yöntemle boyamadan sonra bu özgül bantlar görünür hale gelir. Yöntemin duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 100 olarak bildirilmiştir.<sup>95</sup> Bu testin yalancı pozitifliğinin olmaması en güçlü yönü olup, Grup A dışındaki RV'lerin saptanmasına da imkân verdiği bildirilmiştir.<sup>96</sup>

### **2.2.7. Rotavirüs Hematolojik ve Biyokimyasal Bulguları**

Rotavirüs gastroenteriti kliniğini daha çok sıvı ve elektrolit kaybına sekonder gelişen dehidratasyon oluşturur. Dehidratasyonlu hastalar içinde ise en sık izonatremik dehidratasyon tespit edilirken, bunu sırasıyla hiponatremik ve hipernatremik dehidratasyonun izlendiği bildirilmiştir.<sup>97</sup> Dehidratasyona bağlı görülen laboratuvar bulguları elektrolit düzensizlikleri, yüksek üre-kreatinin değerleri ve metabolik asidozdur. Elektrolit kaybının konsantrasyonu ve miktarı değişebilir. İshale bağlı şiddetli dehidratasyonu olan infantlarda total vücut sodyum kaybı genellikle sıvı kaybının her litresi için 70-110 mEq/lit kadardır. Potasyum ve klor kayıpları da benzer bildirilmiştir.<sup>76</sup>

Rotavirüs gastroenteritinde bazen yüksek transaminaz ve ürik asit seviyeleri tespit edilebilir. Almanya’da Wiegering ve ark.<sup>98</sup> yaptığı çalışmada RV ve diğer AGE’ye sebep olabilen virüsler ateş, ishal sıklığı, metabolik asidoz, karaciğer enzim yüksekliği bakımından karşılaştırıldığında, RV’nin diğer virüslere göre daha ağır bir klinik tabloya neden olduğu gösterilmiştir. RV'nin varlığı karaciğer transaminaz yüksekliğinin yanı sıra bilirubin ve alkalin fosfataz değerlerinde de yükselmeye neden olabileceği bildirilmiştir.

Çocuklardaki enfeksiyöz ishaller ile nötropeni arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Greenberg ve ark.<sup>99</sup> çalışmasında RV gastroenteritli çocuklarda % 10 oranında hafif derecede nötropeni saptadıklarını bildirmişlerdir.

Yapılan diğer bir çalışmada lökosit ve trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve üre düzeyi RV gastroenteritli hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, ortalama trombosit hacmi (MPV), RV gastroenteritli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ve MPV'nin RV gastroenteritinde negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.<sup>81</sup>

### **2.2.8. Rotavirüs Tedavisi**

AGE 'lerde tedavi tanıdan daha önceliklidir. Özellikle 2 yaş altındaki ishallerli çocuklar dehidratasyon bulguları yönünden detaylı olarak incelenmelidir. Tedavide ana prensip kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konmasıdır. Hastanın sıvı açığı yeterince karşılanamazsa, kendiliğinden düzelebilecek olan ishal atakları ağır dehidratasyona bağlı komplikasyonları nedeniyle öldürücü olabileceği bildirilmiştir.<sup>78</sup>

DSÖ’nün ishal tedavisinde uyulması gereken önerileri aşağıda bildirilmiştir.<sup>97</sup>

- 1-Oral alabilen çocuklarda kontrendikasyon yoksa dehidratasyonun oral rehidratasyon sıvısı (ORS ) kullanımıyla tedavi edilmesi.
- 2-Ağır dehidratasyonlu hastaların intravenöz sıvı ve elektrolit solüsyonları ile tedavi edilmesi.
- 3- Beslenmeye devam edilmesi ( kısıtlanmamış, sıklığı arttırılmış beslenme)
- 4-Antidiyareik ilaçların ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi

### 2.2.8.1. İshali Bulunan Çocuklarda Beslenme:

Aşırı karın gerginliği, sürekli kusma gibi ağızdan beslenmenin mümkün olmadığı durumlar dışında hafif ve orta dehidratasyonu bulunan hastaların sıvı açığının tümünün oral yolla takviyesi önerilmektedir.<sup>97</sup>

Gastroenteritler sırasında ateş ve enfeksiyonun şiddetiyle katabolizma hızı artar. Vücut ısısındaki her bir derecelik artış bazal metabolizmayı % 5-8 oranında arttırdığından, ateşle seyreden enfeksiyöz ishaller 0,9 g / kg / gün oranında bir negatif azot bilançosu ile sonuçlanır. Kusma sebebiyle yeterince oral alımın sağlanamaması veya tedavi amaçlı çocukların aç bırakılması negatif azot bilançosunun daha da ağırlaşması ile sonuçlanır.<sup>100</sup>

Anne sütü sağlıklı infantların beslenmesinde temel kaynaktır. Anne sütü almakta olan AGE' li bebeklerin anatomik bir problem, sürekli kusma veya karın distansiyonu olmadığı sürece anne sütü ile beslenmesine devam edilmelidir. Anne sütü enfeksiyonlara karşı koruyucu bir bileşime sahip olup içeriğindeki laktoferrin, laktadherin, sekretuar IgA gibi faktörler sayesinde anti-rotaviral özellikler taşımaktadır. Ancak rehidratasyon solüsyonlarına oranla daha az sodyum içeriğine ve daha yüksek bir osmolariteye sahiptir. Erken dönemde normal beslenmeye geçilirken yüksek şeker içerikli besinlerden sakınılmalıdır.<sup>101</sup> Özellikle 6 aydan küçük bebeklerde ve malnütrisyonlu vakalarda AGE sonrası sekonder laktoz intoleransı gelişebilir.<sup>78</sup> Ondört günden uzun süren ishale sekonder laktoz intoleransı düşünülerek gerekli tetkikler yapılmalıdır. Tedavide bu durum da göz önüne alınmalıdır. Rota virüs'e bağlı ishallerde sekonder laktoz intoleransı % 88 gibi yüksek oranlarda olabildiği bildirilmiştir.<sup>25</sup>

AGE' lerde yağ emiliminde belirgin azalma olmaz. Diyetin yağsız veya yağı azaltılmış bir şekilde düzenlenmesi alınan kalorinin azalmasına sebep olur. Bu nedenle diyetle yağ alımı kısıtlanmamalıdır. Diyetle alınan yağlar mide boşalmasını yavaşlatarak ishal sıklığını azaltabilir.<sup>100</sup>

### 2.2.8.2. Oral Rehidratasyon Sıvısı (ORS)

Günümüzde çocuklarda gastroenterit tedavisinde temel ilkeler; uygun beslenmenin devamı, devam eden sıvı kayıplarının yerine konması ve varsa dehidratasyonun tedavisidir. Bu amaçla damar yolu veya ağızdan replasman tedavileri uygulanmaktadır. Damar yolu ile sıvı replasmanı yapılması ağır dehidratasyonu olan ishallerde çocuklarda gerekli bir yöntem iken, ağızdan replasman daha çok hafif ve orta derecede dehidratasyonu olan ishallerde çocuklarda tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir.<sup>24</sup>

Orta ve hafif düzeyde dehidratasyonu bulunan ishallerde çocuklarda ağızdan replasman tedavisinde kullanılan ORS, karbonhidrat, sodyum, potasyum ve bikarbonat gibi iyonlardan oluşan iyon dengesi ayarlanmış ağızdan kullanılan replasman sıvısı olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütüne göre ideal bir ORS mutlaka karbonhidrat, sodyum, potasyum, asidozu önlemek için bikarbonat veya sitrat içermelidir.<sup>78</sup>

Oral rehidratasyon sıvısının etki mekanizması glukoz ve sodyumun bağırsak mukozasından birlikte emilmesi esasına dayanır. İlk kez 1960'lı yıllarda intravenöz tedaviye alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>100</sup>

İshallerde çocuk hastalarda ORS tedavisine erken başlanması, ishale bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Hastaneye yatışların sayısını azaltarak ülke ekonomisine katkılar sağlayabilir. Hafif ve orta düzeyde dehidratasyonu olan ishallerde çocuklarda ORS tedavisi invaziv olmaması, kolay ulaşılabilmesi, evde hazırlanabilmesi ve de damar yolu ile verilen hidrasyonla benzer düzeyde yararlar sağlaması nedeniyle ishal tedavisinde ilk tercih olarak yerini korumaktadır.<sup>102</sup>

İdeal bir ORS 75-100 mmol/L glikoz, 75-100 mEq/L sodyum, 20-30 mEq/L potasyum, 20-30 mEq/L bikarbonat içermeli ve osmolaritesi 265-360 mOsm/L arasında olmalıdır. DSÖ ise ORS içeriğinde 111 mmol/L glikoz, 90 mEq/L sodyum, 20 mEq/L potasyum, 80 mEq/L klorür, 30 mEq/L bikarbonat bulunmasını önermektedir. Bu içerik kaynatılıp soğutulmuş 5 bardak suya, 2 çorba kaşığı şeker, 1 çay kaşığı tuz, 1 çay kaşığı karbonat eklenerek evde kolayca hazırlanabilir.<sup>100</sup>

Hidrasyon durumu normal olan çocuklara ORS başlanmamalıdır. Anne sütü alan bebeğin emzirilmesine devam edilmeli ve emzirme sıklığı artırılmalıdır. Anne sütü almayan daha büyük çocukların ise günlük beslenmesine devam edilmelidir. Dehidratasyonu önlemek için her sulu dışkılamayı takiben 2 yaşın altındakilere yarım-bir çay bardağı, 2 yaştan büyüklere yarım-bir su bardağı ORS verilmelidir.<sup>103</sup>

Sıvı alımının artırılmasına rağmen dehidratasyon gelişen hastalara ORS tedavisi başlanmalıdır. Hafif derece dehidratasyonda 50 ml/kg, orta derecede dehidratasyonda 100 ml/kg ORS dört saatte verilecek şekilde başlanır. ORS sonrasında hastanın volüm durumu tekrar değerlendirilir. Dehidratasyonu ilerleyen hastalara damar yolu açılarak sıvı desteği başlanır.<sup>78,103</sup>

AGE tedavisinde probiyotikli ORS'lerin kullanımıyla ilgili Guandalini ve ark.<sup>104</sup> yaptığı bir çalışmada ORS'ye *Lactobacillus*'un katılması sonucu elde edilen bileşimler kullanılmıştır. Bu çalışmada AGE tanılı 1 ay-3 yaş arasındaki 287 çocuğa bu bileşim uygulanmış, sonuçta bu hastalarda ishal süresi ile uzamış ishallerin ve ishale bağlı hastanede yatış süresinin kısaldığı bildirilmiştir.

Çinkonun ishal süresini azaltmada oldukça etkili olduğu bilinmektedir.<sup>105</sup> Bu bilgiden yola çıkarak planlanmış bir başka çalışmada ise ORS'ye çinko eklenmesi ile elde edilmiş bileşimlerin ishal üzerine etkileri araştırılmış olup, bu çalışmada çinko içeren ORS'nin kusmayı artırmaksızın veya ORS alımını azaltmaksızın akut diyarenin ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir.<sup>106</sup> Sonuçta hafif ve orta dehidratasyonu bulunan ishallerde çocuklarda ORS ilk tedavi seçeneğidir.

### **2.2.8.3. İntravenöz Sıvı Replasman Tedavisi**

Ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı, elektrolit dengesizliği, asidoz, uzamış oligüri, anüri, devamlı ve şiddetli kusma, ileri derecede ishal, ağır dizanteri, sepsis veya ağır malnütrisyon gibi durumlarda ORS tedavisi kontrendike olup bu hastalara damar yolu ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.<sup>24</sup>

Ağır dehidrate hastalara 20 cc / kg % 0,9 NaCl 10-30 dk içinde verilmeli. Gerekirse bu işlem 3 kez tekrar edilmelidir. Sonrasında çocuğun kliniği tekrar değerlendirilmelidir. Çocuğun genel durumu düzelmişse ve oral alabiliyorsa ORS 100 ml / kg devam edilmelidir. Oral alım düzelmemişse intravenöz tedaviye devam edilmelidir. Çocuğun genel durumu düzelmemişse septik şok, metabolik hastalık, kardiyak nedenler vb. araştırılmalıdır.<sup>78,107</sup>

#### **2.2.8.4. Çinko Takviyesi**

Çinko, birçok enzimin fonksiyonunda rol alan, proteinlerin yapısına katılan, organizma için esansiyel bir mineraldir. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak, biyolojik yollarda önemli görevler üstlenir. Hücre membranlarının ve iyon kanallarının bütünlüğünü korur. Nükleik asit ve diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar.<sup>107</sup> Çinkonun % 15-30'u gastrointestinal sistemden emilirken, % 70'i dışkı ile çok az kısmı ise idrar ve ter yoluyla atılmaktadır. AGE'de oral alımın azalması ve gastrointestinal emilimin azalmasına bağlı çinko eksikliği geliştiği bilinmektedir.<sup>25</sup>

Çinko takviyesi ile çinkonun ekstraselüler alanda artışının, kolon hücrelerinde intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak ve bağırsak epitel hücrelerini hiperpolarize ederek klor sekresyonunu düzenlediği düşünölmektedir.<sup>109</sup>

Çinko desteğinin ishalin süre ve sıklığını azalttığını gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>78</sup> Bhandari ve ark.<sup>106</sup> Hindistan'da çinko desteği verilen çocuklarda, tekrarlayan, ağır ve uzamış ishal ataklarının, ishale bağlı mortalite ve malnütrisyon oranının azaldığını göstermişlerdir. DSÖ riskli bölgelerdeki akut ishallerde tüm çocuklarda ishal tedavisine ek olarak ishal esnasında ve ishal sonrasında 10-14 gün kadar oral çinko kullanılmasını önermektedir.<sup>35</sup>

#### **2.2.8.5. Probiyotikler**

Probiyotikler, ağız yoluyla yeterli miktarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalardır. Probiyotikler proenflamatuar sitokinleri azaltarak ve antiinflamatuvar sitokinlerin artışını sağlayarak konağın koruyucu immünesini güçlendirir. Faydalı gastrointestinal florayı yeniler.<sup>110</sup>

Son dönemlerde ishalin önlenmesi ve tedavisinde probiyotik kullanımının başarılı olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak özellikle antibiyotik ilişkili ishallerde ve RV ishalinde önerilen tedavi yöntemlerinden biridir.<sup>111</sup>

Etki mekanizması net açıklanamamakla beraber laktobasil içeren probiyotik tedavisinin RV gastroenteritinde ishal süresini 0,7 gün kısalttığı metaanalizlerle kanıtlanmıştır.<sup>112</sup> Probiyotiklerle ilgili 2011 senesinde yapılan 63 çalışmanın derlendiği başka bir metaanalizde probiyotiklerin ishal sıklığını azalttığı ve ishal süresini de 1 gün kısalttığı bildirilmiştir.<sup>113</sup> Bu çalışmada, probiyotiklerden laktobasillerin AGE'li hastalarda ishal sıklığını 1,6 oranında, ishal süresini ise 0,7 gün azalttığı gösterilmiştir.

#### **2.2.8.6. Racecodotril**

İshal tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olan racecodotril intestinal enkefalinazı inhibe eder. Gastrointestinal sistemde endojen opioidlerin (enkefalinler) yıkımını önleyerek etki eden antisekretuar bir ilaçtır.<sup>78</sup>

Enkefalinler gastrointestinal sistemde opiat resptörlerini aktive eder. Nörotransmitter gibi davranarak cAMP düzeyini düşürürler. Böylece bağırsak motilitesini değiştirmeden su ve elektrolit sekresyonunu azaltırlar.<sup>114</sup> Peru'da yapılan plasebo kontrollü çalışmada ORS ile kullanıldığında intestinal hipersekresyonu inhibe ettiği görülmüştür.<sup>115</sup> Bu çalışmada Racecodotril ile ORS kombinasyonunun ishal süresini sadece ORS kullanılan RV gastroenteritine göre kısalttığı gösterilmiştir. Tedavinin 5. Gününde şifa oranları plasebo grubunda % 66 iken racecodotril alan grupta % 84 olarak tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar umut verici olmakla beraber çocuklarda racecodotrilin klinik rolünü ve güvenilirliğini kanıtlayan daha fazla yayına ihtiyaç vardır.

#### **2.2.8.7. Diğer Tedaviler**

RV enfeksiyonuna yönelik kullanılabilecek antiviral bir ajan henüz mevcut değildir. Tedavinin temeli destek tedavisi yoluyla dehidratasyon, kusma ve diğer semptomların düzeltilmesidir.<sup>116</sup>

Çocuklarda A vitamini eksikliğinin diyare morbiditesini arttırabileceği bildirilmiştir. İşhal ile birlikte hastada malnütrisyon varlığı, işhale bağlı komplikasyonların artışına yol açabilir. İşhal tedavisinde genel olarak, özellikle de 3 yaşın altındaki çocuklarda, antiemetik, antidiyareik ve bağırsak antiseptiği gibi ilaçların kullanımı önerilmemektedir.<sup>76,78</sup>

Çocukluk dönemindeki ishallerin büyük bir bölümü kendi kendine düzelen çoğunlukla destek tedavisi gerektiren enfeksiyonlardır. Ancak AGE tedavisinde antibiyotik kullanımı çoğunlukla yapılan yanlış bir uygulamadır. Uygun olmayan ve kimi zaman gereksiz antibiyotik kullanımı işhale bağlı komplikasyonların, tedavi maliyetinin, mikroorganizmalarda antibiyotik direncinin artışı ile sonuçlanır.<sup>69</sup>

Anne sütündeki özellikle de kolostrumdaki spesifik immünglobulinlerin RV' ye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. RV enfeksiyonu geçiren düşük doğum ağırlıklı çocuklara oral immünglobulin uygulanmasının işhal semptomlarını azalttığı bildirilmiştir. RV gastroenteritlerinde oral immünglobulin kullanımı ile yapılan bir çalışmada RV ishali sırasında verilen oral immünglobulinin işhal süresini, semptomların ciddiyetini ve viral atılımı azalttığı gösterilmiştir. Prematür bebekler veya immün yetmezliği olan çocuklarda oral immünglobulin kullanımı ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>117,118</sup> Bir başka çalışmada HIV pozitif hastalarda RV'ye bağlı kronik ishallerin görülebildiği ve bu hastalarda tek doz 300 mg /kg serum immünglobulin oral verilmesinin faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>119</sup>

### **2.2.9. Rotavirüs Aşıları**

Aşılar, hümorale veya hücresele bağışıklığı uyararak enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan, enfeksiyon hastalıklarından korunmada ve yayılımını engellemede en etkili yöntemdir.<sup>20</sup>

Rotavirüsle ilgili ilk aşı denemeleri sığır ve maymun rotavirüs suşlarından elde edilen monovalan aşılar olmuştur. Ancak hayvan rotaviruslarından geliştirilen aşılar ile insan rotaviruslarına karşı antikor cevabı elde edilemeyince, aşılama çalışmalarında insan rotaviruslarının kullanılması konusunda fikir birliğine varılmıştır. İnsan rotaviruslarının hücre kültürlerinde kolay üretilmemesi sebebiyle rotavirusların kültür ortamında birbirlerinden rastgele gen transferi yapabilme özelliği kullanılmıştır. Farklı

rotavirüsler aynı kültür ortamında çoğalırken, birbirlerinden gen değişimi yapmakta ve ortaya her iki virüsten de farklı, yeni bir “reassortant” virüs çıkmaktadır.<sup>120</sup>

İlk reassortant aşı tetravalan maymun-insan reassortant rotavirüs aşısıdır. ABD’de 1999 senesinde rutin çocuk aşılama programına dâhil edilmiştir. Ancak 1 milyon doz aşı uygulandıktan sonra aşıya bağlı olduğu düşünülen 15 invajinasyon vakası bildirilmesi üzerine Ekim 1999’da aşı rutin aşılama uygulanmasından çıkarılmıştır.<sup>121,122</sup>

İnvajinasyon nedeniyle bir süre kullanımına ara verilen ve tüm dünyada kullanımı konusunda şüpheler oluşması nedeniyle invajinasyona neden olmayacak aşı bulunmasına çalışılmıştır. Bu amaçla iki yeni rotavirüs aşısı geliştirilmiştir. Monovalan human rotavirüs aşısı (Rotarix ®, Glaxo Smithkline Welcome), pentavalan human-bovine reassortant aşısı (RotaTeq ®, Merck) 2006 yılından itibaren yetmişden fazla ülkede kullanılmaya başlanmıştır.<sup>121,123</sup>

Tüm dünyada en sık viral gastroenterit etkeni olan, sağlık harcamalarının önemli bir kısmına neden olan RV gastroenteritini önlemeye yönelik aşılama, birçok ülkede rutin aşılama programı dâhilinde yapılmaktadır.<sup>124</sup>

#### **Rotavirüs aşılamasındaki temel amaçları arasında;**<sup>78</sup>

- 1- Enfeksiyona karşı immün cevap oluşturmak,
- 2- Hastalığın şiddetini ve süresini azaltmak,
- 3- Oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi önlemek,
- 4- RV gastroenteritine bağlı hastane yatışlarını azaltmak gelmektedir.

#### **2.2.9.1. İnsan-Sığır Atenüe Rotavirüs WC3 Reassortant Aşı (RotaTeq ®, Merck)**

RotaTeq, Merck aşısı şu anda dünyada ve ülkemizde piyasada 2 ml, oral, tek kullanımlık preparat şeklinde bulunmaktadır. Tavsiye edilen kullanım dozu 2, 4 ve 6. aylarda olmak üzere üç dozdur. Aşı 6-12. haftalardan başlayarak 4-10 hafta arayla üç doz olarak yapılmaktadır. Son dozun 32 haftadan büyük çocuklara yapılmaması önerilmektedir. İki doz arasında en az 4 hafta olmalıdır. Aşı uygulanmasından sonra virüsün bağırsakta replikasyonu zayıftır, virüsün ancak %10’u gaita ile atılır.<sup>124</sup>

RotaTeq aşısının RV gastroenteriti nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuruyu %96 oranında azalttığı bildirilmiştir. RV’ye bağlı ağır gastroenterit gelişimini %93 oranında

azalttığı gösterilmiştir. RotaTeq aşısının güvenliği ABD, Finlandiya, Orta ve Güney Amerika, Avrupa ve Asya'yı içeren 70.000'den fazla çocuğun katıldığı bir saha çalışmasında incelenmiş olup güvenilir bir aşı olduğu belirtilmektedir.<sup>125</sup>

RotaTeq aşısının invajinasyon dışındaki yan etkileri 11.722 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada 42 günlük izlemde plasebo ve aşı arasında ateş, ishal, kusma gibi olası yan etkiler yönünden fark saptanmamıştır.<sup>126</sup>

### **2.2.9.2. İnsan Atenüe Rotavirüs Aşısı (Rotarix ®, Glaxo Smithkline Welcome)**

İnsan kaynaklı monovalan canlı aşıdır. Rotarix aşısı maymun böbrek hücre kültüründe 33 kez pasajlanarak atenüe edilmiş olan ve RIX4414 kod adlı RV'yi içermektedir.<sup>127</sup>

Aşı oral olarak; 6 haftalıktan itibaren 1 ml/doz, en az 1 ay arayla toplam 2 doz olarak uygulanmaktadır. Daha öncesinde Belçika'da erişkinlerde ve Almanya'da bir yaş üstü çocuklarda denenen Rotarix Finlandiya'da 1 yaş altına uygulanmıştır. Bu çalışmada etkinliğinin % 73, koruyuculuğunun % 90 olduğu bildirilmiştir.<sup>127</sup>

OPV ve Rotarix aşıları eş zamanlı kullanıldığında, polio antijenlerine karşı geliştirilen immun cevabın etkilenmediği bildirilmiştir. Eş zamanlı yapılmayan ancak arada 2 hafta bulunan OPV-Rotarix aşı uygulamasında da Rotarix'e karşı immun yanıt etkilenmediği bildirilmiştir.<sup>124,126</sup> Rotarix aşısının RV gastroenteriti nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuruyu % 75-85, RV'ye bağlı ağır gastroenterit tablosunu % 85-93, hastaneye başvuruyu % 41 oranında azalttığı gösterilmiştir.<sup>128</sup>

Rotarix aşısının güvenilirliği 63.000 hastanın incelendiği bir çalışmada araştırılmıştır.<sup>129</sup> Aşı uygulamasından sonraki ilk 31 gün içerisinde birinci dozdan sonra aşılanelarda 1, plasebo grubunda 2 çocuk; ikinci dozdan sonra aşılanelarda 5, plasebo grubunda ise 5 çocukta invajinasyon geliştiği bildirilmiştir.

### **2.2.9.3. Diğer Rotavirüs Aşıları**

Çin'de kuzulardan elde edilen suşla hazırlanan Lanzhou-Lamb Vaccine 2001 yılında lisans almıştır.<sup>130</sup>

Ayrıca, Hindistan'da yenidoğanlardan elde edilen iki suş; 116E ve 132 suşları denenmekte, Avusturalya'da neonatal RV3 suşları ile araştırmalar yapılmaktadır. Ancak neonatal suşların immünojenitesinin iyi olmadığı bildirilmiştir.<sup>131</sup>

#### 2.2.9.4. RV Aşısı Uygulamasında Genel Kurallar

Pentavalan RV aşısının ilk dozu çocuk 6-12 haftalık iken verilmeli, sonraki dozlar 4-10 hafta ara ile verilerek üç doz aşı 32. haftaya kadar tamamlanmalıdır.<sup>20</sup> Doğal enfeksiyon sonucunda kısmi immünite geliştiğinden dolayı ilk doz RV aşıları yapılmış ancak aşılama şeması tamamlanmadan önce RV gastroenteriti geçiren bebeğe kalan aşı dozları uygun aralıklarla yapılarak tamamlanmalıdır.<sup>124</sup>

Oral olarak yapılan RV aşısının etkinliği anne sütü ile azalmamaktadır. Genel aşı uygulama kuralları çerçevesinde diğer aşılar da olduğu gibi, hafif hastalık ve yüksek olmayan ateş RV aşısı uygulanması için kontrendikasyon oluşturmaz.<sup>132</sup>

RV aşısı, aşının bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren bebeklere uygulanmaz. RV aşısı canlı aşı olduğundan immün yetmezlikli çocuklarda uygulanmamalıdır. RV aşısının immün yetmezlikli hastalara, kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu yapılmış hastalara yapılması durumunda aşıya bağlı olarak ciddi, uzamış, hatta ölümlü sonuçlanabilecek RV gastroenteriti ortaya çıkabilir.<sup>132</sup>

#### **RV aşısının kontrendikasyonları;**<sup>124</sup>

- 1- Aşı ve aşı bileşenlerine karşı anafilaksi öyküsü,
- 2- İnvajinasyon öyküsü,
- 3- Primer veya sekonder immün yetmezlik,
- 4- HIV/AIDS gibi bağışıklık sistemini baskılayan enfeksiyon hastalığı varlığı,
- 5- İnvajinasyona yol açabilecek doğuştan bağırsak sistemi ile ilgili anatomik problem varlığı,
- 6- Aşı uygulaması yapılacak dönemde ağır AGE geçirmekte olanlar.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Protokolü

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptığımız çalışmamıza Ocak 2012 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Çocuk sağlığı ve Hastalıkları poliklinik, servis ve acil ünitelerinde akut gastroenterit nedeniyle tetkik ve tedavi edilen, yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişen 1539 hasta dâhil edildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ndeki ilkelere uygun olarak tasarlandı ve bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.12.2015 tarih, 2015/ 09-2 protokol numarası ile onay alındı.

Çalışmaya alınan akut gastroenteritli hastalar öncelikle RV pozitif ve RV negatif olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sonra yaş gruplarına göre; 1-11 ay, 12-23 ay, 3-5 yaş, 5-11 yaş ve  $\geq 12$  yaş olmak üzere 5 gruba ayrıldı. *Çalışmadan dışlama kriteri olarak;* Yenidoğan dönemindeki hastalar ile önceden bilinen kronik gastroenteriti, herhangi bir kronik hastalığı, immun yetmezliği ve malnütrisyonu olan hastalar alındı ve bu hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Rotavirüs antijeni pozitif olarak saptanan 745 hasta ile RV antijeni negatif 794 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Öncelikle tüm hastaların başvuru mevsimleri ve ayları ayrı ayrı kaydedildi. Sonra hastaların demografik verileri ile birlikte hematolojik parametreleri [Lökosit sayısı (WBC), Trombosit (PLT), Hemoglobün (Hgb), Hematokrit (Htc), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Plateletcrit (PCT), Trombosit Dağılım Aralığı (PDW), Kırmızı Küre sayısı (RBC), Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Eozinofil sayısı, Bazofil sayısı ile Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO), Trombosit / Lenfosit Oranı (TLO), Eozinofil / Lenfosit Oranı (ELO), Monosit / Lenfosit Oranı (MLO) ve Bazofil / Lenfosit Oranı (BLO)] ayrı ayrı kaydedildi ve bu parametreler değerlendirildi.

#### 3.2. Laboratuvar Tetkiklerinin analizi için;

Başvuru sırasında bütün hastalardan venöz yoldan kan örnekleri alınmış idi. Tam kanlar sayımı için; mor kapaklı ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere 0,5-2 ml kan alınarak en geç 1 saat içerisinde Sysmex XT 2000i (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otomatik kan sayımı cihazında ölçüldüğü öğrenildi.

WBC için; 3,7-10,1 K/uL, RBC için; 4,06-4,69 K/uL, Hgb için; 12,9-14,2 g/dl, HCT için; % 37,7-53,7, MCV için; 81-96 fl, PLT için; 155-366 K/uL, PCT için; % 0,10-0,41 ve MPV için; 6,9-10,6 fl değerleri normal olarak kabul edildi.

**CRP için;** 0-0,82 mg/dl referans değerleri normal kabul edilmiştir. CRP için, sarı kapaklı düz biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. CRP düzeyleri; serumdan aynı gün içinde Cobas c501 module of Cobas 6000 series autoanalyzer (RocheDiagnosticsGmbH, Mannheim, Germany) cihazında immunotürbidimetrik yöntemle belirlenmiştir.

**Periferik yayma;** Giemsa ile standart olarak boyandıktan sonra 100 hücre sayılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca NLO, TLO, ELO, MLO, BLO oranlanarak kaydedildi.

**Rotavirüs antijeni;** Rotavirüs gastroenteriti tanısı dışkıda pozitif saptanan antijen varlığı ile konulmuştur. Dışkı örneklerinde rotavirüs antijen varlığı kalitatif immunokromotografik yöntem kullanılarak araştırılmıştır. Bu amaç ile RIDAQUICK marka bir kromotografi kiti kullanılmıştır.

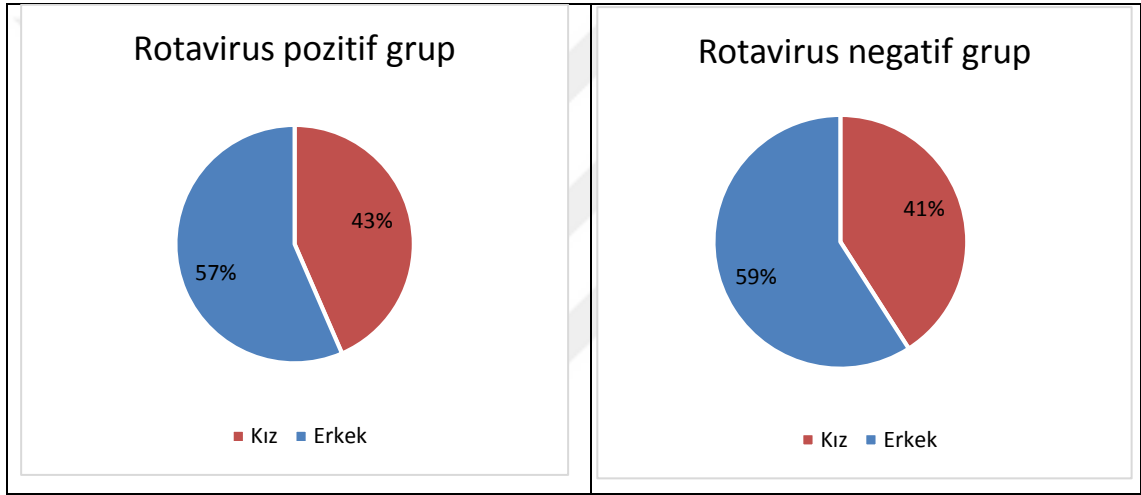
### 3.3. İstatistiksel Metod

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) programı 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin değerlendirilmesinde bağımsız Student t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi RV gastroenteritli hastalarda hematolojik parametrelerden anlamlı çıkan değerlerin optimal cut-off düzeylerinin saptanması için kullanıldı. Klinik bulgularile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon analizleri parametrik veriler için Pearson testi nonparametrik veriler için ise Spearman testi kullanılarak araştırıldı.

İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

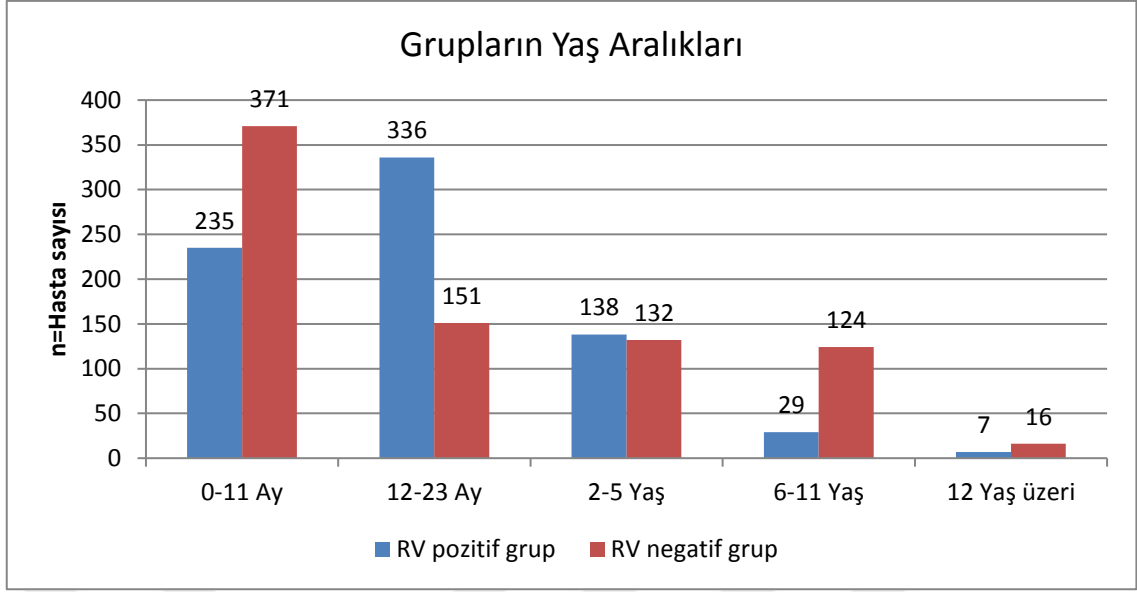
Çalışmaya Ocak 2012 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri, servisleri ve acil servisine AGE nedeniyle başvuran ve takip edilen, yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişen 1539 hasta dâhil edildi. Rotavirüs pozitif saptanan 745 hasta (grup -1) ile RV negatif saptanan 794 hasta (grup - 2) olarak tanımlandı. Rotavirüs pozitif hastaların 324(% 43)'ü kız ve 421(% 57)'i erkek idi. Rotavirüs negatif olan hastaların ise 325(% 41)'i kız ve 469(% 59)'u erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı ( $p=0,465$ ). Her iki grubun cinsiyet açısından dağılımları ise **Şekil 3**'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Rotavirüs pozitif ve negatif grubun cinsiyet dağılımları.

Bütün hastaların yaşları 1 ay ile 18 yıl arasında değişmekte idi. Rotavirüs pozitif hastaların yaş ortalaması;  $1,88\pm 1,74$  yıl olup bu hastaların, 235(% 31,5)'i; 1-11 ay arasında, 336(% 45,1)'sı; 12-23 ay arasında, 138(% 18,5)'i; 2-5 yaş arasında, 29(% 3,9)'u; 6-11 yaş arasında ve 7(% 0,9)'si; 12 yaş ve üzerinde idi.

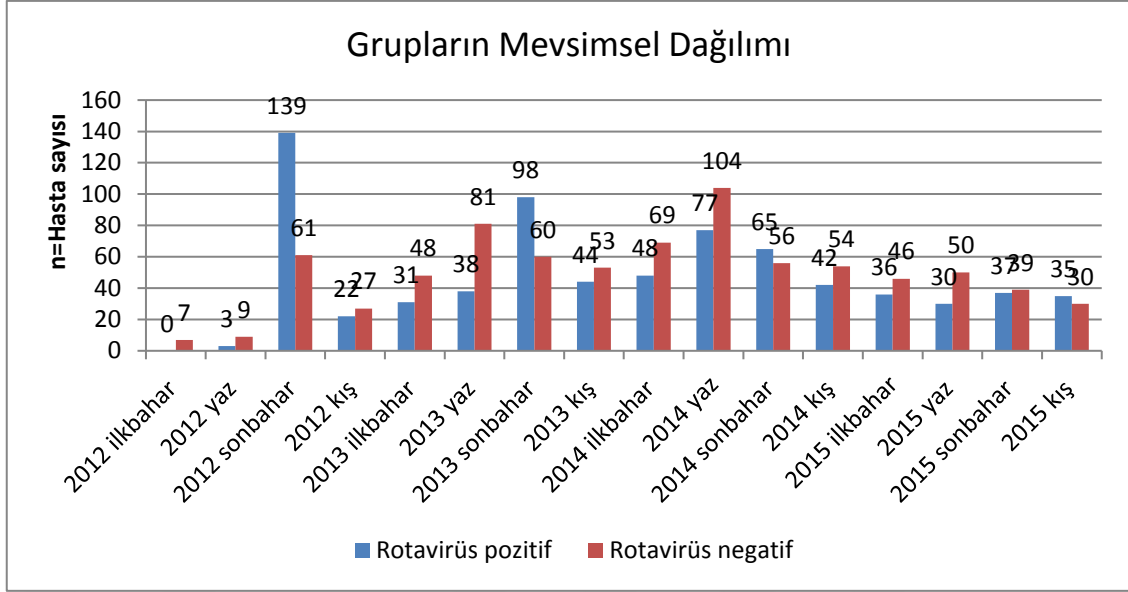
Rotavirüs negatif hastalarının yaş ortalaması;  $2,81\pm 3,03$  yıl olup bu hastaların 371(% 46,7)'i; 1-11 ay arasında, 151(% 19)'i; 12-23 ay arasında, 132(% 16,6)'si; 2-5 yaş arasında, 124(% 15,6)'ü; 6-11 yaş arasında ve 16(% 2)'sı; 12 yaş ve üzeri yaş grubunda idi. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından da fark saptanmadı ( $p=0,062$ ). (**Şekil 4**).



**Şekil 4.** Rotavirüs pozitif ve negatif hasta gruplarının yaş aralıklarına göre dağılımları.

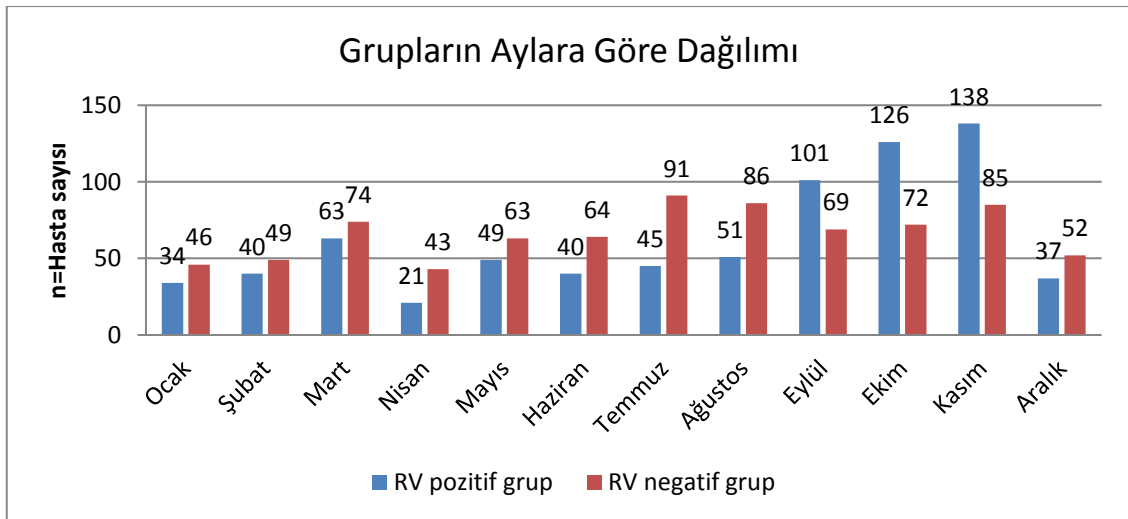
Bütün hastaların hastaneye başvuru mevsimleri incelendiğinde; 2012 ve 2013 yıllarında en fazla sonbahar, 2014 yılında en fazla yaz, 2015 yılında ise en fazla ilkbahar mevsiminde, başvuru olduğu saptandı.

Tüm RV pozitif hastaların, 339(% 45,5)'u sonbaharda, 148(% 19,9)'i yaz mevsiminde, 143(% 19,1)'ü kış mevsiminde ve 115(% 15,5)'i ise ilkbahar mevsiminde hastanemize başvurmuş olduğu görüldü. Hasta ve kontrol gruplarının başvuru mevsimlerine göre dağılımı **Şekil 5'**de sunulmuştur.



**Şekil 5.** Rotavirüs pozitif ve negatif gruplardaki olguların başvuru mevsimlerine göre dağılımları.

Hastaların hastanemize başvuru ayları incelendiğinde; Rotavirüs pozitif ishallerin özellikle Eylül, Ekim ve Kasım aylarında pik yaptığı izlendi. Rotavirüs negatif AGE'ler ise en fazla Temmuz ve Ağustos aylarında tespit edilmiştir. Bütün başvurular dikkate alındığında ise AGE nedeniyle hastanemize başvurular sırasıyla Kasım> Ekim> Eylül aylarında gerçekleşmiştir. Hastaların başvuru aylarına göre dağılımı **Şekil 6**'da sunulmuştur.



**Şekil 6.** Rotavirüs pozitif ve negatif gruplardaki olguların başvuru aylarına göre dağılımları.

Rotavirüs pozitif grubun WBC sayısı ortalama;  $10,77 \pm 4,01 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta WBC sayısı ortalaması;  $11,05 \pm 3,87 / \text{mm}^3$  idi. İki grup arasında WBC ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,239$ ).

Rotavirüs pozitif grubun CRP ortalaması;  $0,79 \pm 2,76$  mg/dl iken, RV negatif grupta CRP ortalaması;  $0,98 \pm 1,75$  mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında CRP açısından fark saptanmadı ( $p=0,116$ ).

Rotavirüs pozitif grubun RBC ortalaması;  $4,62 \pm 0,51$  K/uL iken, RV negatif grubun RBC ortalaması;  $4,68 \pm 0,52$  K/uL olarak saptandı. İki grup arasında RBC ortalaması açısından fark saptandı ( $p=0,005$ ). RBC ortalaması; RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun Hgb ortalaması;  $11,68 \pm 1,16$  g/dl iken, RV negatif grupta Hgb ortalaması;  $12,05 \pm 1,34$  g/dl idi. Hemoglobinin ortalaması açısından iki grup arasında fark saptandı ( $p<0,001$ ). Hemoglobinin ortalaması; RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun Htc ortalaması; %  $34,19 \pm 3,53$  iken, RV negatif grupta Htc ortalaması; %  $35,61 \pm 3,99$  olarak saptandı. Hematokrit ortalaması açısından iki grup arasında fark saptandı ( $p<0,001$ ). Hematokrit ortalaması; RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun MCV ortalaması;  $73,94 \pm 6,77$  fl iken, RV negatif grupta MCV ortalaması;  $75,23 \pm 6,76$  fl olarak saptandı. İki grup arasında MCV açısından fark saptandı ( $p<0,001$ ). MCV ortalaması; RV pozitif grupta daha düşük izlendi.

Rotavirüs pozitif grubun PLT ortalaması;  $346,41 \pm 117,48$  K/uL iken, RV negatif grupta PLT ortalaması;  $331,09 \pm 111,54$  K/uL olarak saptandı. İki grup arasında PLT ortalaması açısından fark saptandı ( $p=0,005$ ). PLT ortalaması; RV pozitif grupta daha yüksek izlendi.

Rotavirüs pozitif grubun PDW ortalaması; %  $13,49 \pm 3,99$  iken, RV negatif grupta PDW ortalaması; %  $15,14 \pm 4,19$  olarak saptandı. İki grup arasında PDW açısından fark gözlenmiş olup ( $p<0,001$ ). PDW ortalaması RV pozitif grupta daha düşüktü.

Rotavirüs pozitif grubun PCT ortalaması; %  $0,26 \pm 0,08$  iken, RV negatif grupta PCT ortalaması; %  $0,25 \pm 0,08$  olarak saptandı. PCT ortalaması açısından İki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0,051$ ).

Rotavirüs pozitif grubun MPV ortalaması;  $8,12 \pm 1,33$  fliken, RV negatif grupta  $8,10 \pm 1,39$  fl olarak saptandı. MPV ortalaması açısından iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0,864$ ).

Rotavirüs pozitif grubun Nötrofil ortalaması;  $4887,38 \pm 2737,97 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta Nötrofil ortalaması;  $5526,40 \pm 3315,47 / \text{mm}^3$  olarak saptandı. Rotavirüs pozitif grupta Nötrofil ortalaması daha düşük saptandı ( $p=0,001$ ).

Rotavirüs pozitif grubun Lenfosit ortalaması;  $4854,64 \pm 2546,84 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta Lenfosit ortalaması;  $4156,17 \pm 2433,37 / \text{mm}^3$  olarak saptandı. İki grup arasında lenfosit sayısı ortalaması açısından fark izlendi. Lenfosit ortalaması RV pozitif grupta daha yüksek olarak saptandı ( $p<0,001$ ).

Rotavirüs pozitif grubun Monosit sayısı ortalaması;  $892,19 \pm 718,23 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta Monosit sayısı ortalaması;  $835,55 \pm 695,02 / \text{mm}^3$  olarak saptandı. İki grup arasında monosit sayısı ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,096$ ).

Rotavirüs pozitif grubun Bazofil sayısı ortalaması;  $203,87 \pm 242,44 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta Bazofil sayısı ortalaması;  $179,60 \pm 209,45 / \text{mm}^3$  idi. İki grup arasında bazofil sayısı ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,254$ ).

Rotavirüs pozitif grubun Eozinofil sayısı ortalaması;  $133,46 \pm 166,81 / \text{mm}^3$  iken, RV negatif grupta Eozinofil sayısı ortalaması;  $151,49 \pm 182,81 / \text{mm}^3$  olarak saptandı. İki grup arasında Eozinofil sayısı ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,055$ ).

Rotavirüs pozitif grubun NLO ortalaması;  $1,65 \pm 2,04$  iken, RV negatif grupta; NLO ortalaması;  $2,12 \pm 2,49$  olarak saptandı. İki grup arasında NLO açısından fark saptandı ( $p<0,001$ ). Nötrofil / Lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun TLO ortalaması;  $0,09 \pm 0,07$  iken, RV negatif grupta; TLO ortalaması;  $0,11 \pm 0,08$  idi. İki grup arasında TLO açısından fark izlendi ( $p=0,003$ ). Trombosit / lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun ELO ortalaması;  $0,03 \pm 0,06$  iken, RV negatif grupta; ELO ortalaması;  $0,04 \pm 0,06$  olarak saptandı. İki grup arasında ELO açısından fark saptandı ( $p<0,001$ ). Eozinofil / Lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük idi.

Rotavirüs pozitif grubun MLO ortalaması;  $0,24\pm 0,25$  iken, RV negatif grupta; MLO ortalaması;  $0,25\pm 0,26$  olarak saptandı. İki grup arasında MLO açısından fark saptanmadı ( $p=0,202$ ).

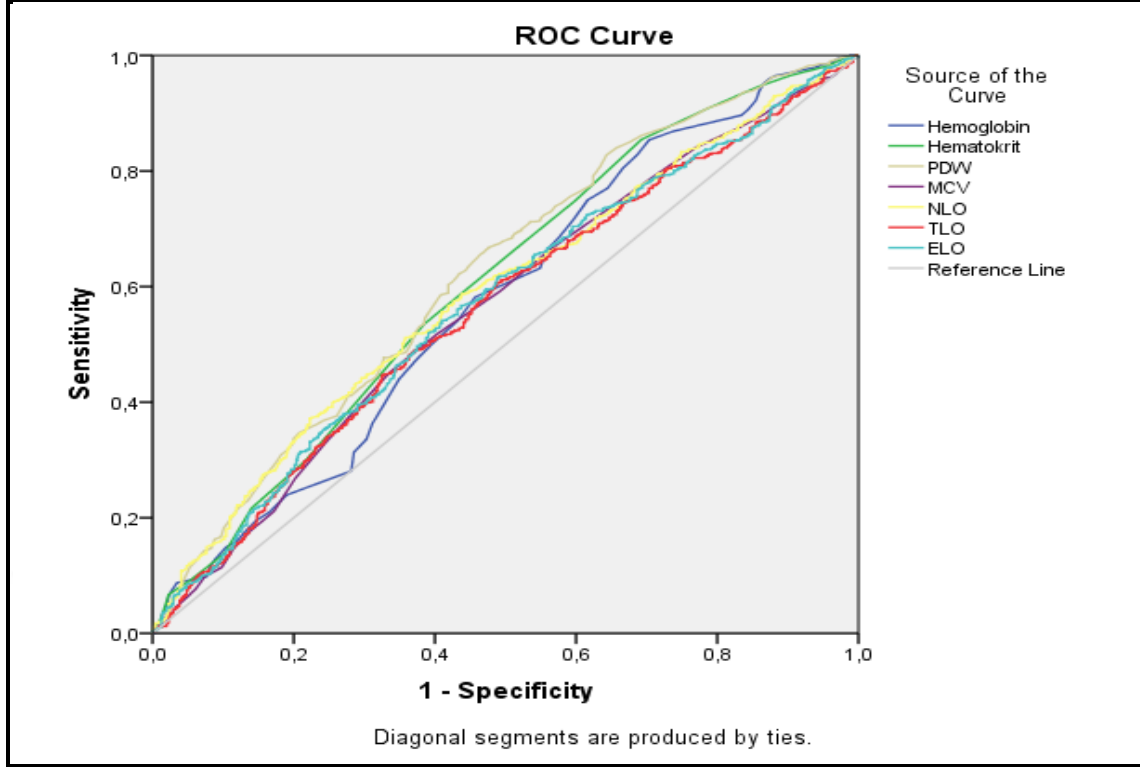
Rotavirüs pozitif grubun BLO ortalaması;  $0,05\pm 0,09$  iken, RV negatif grupta; BLO ortalaması;  $0,06\pm 0,17$  olarak saptandı. İki grup arasında BLO açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,317$ ).

**Tablo 3.** Rotavirüs pozitif ve Rotavirüs negatif olan hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Grup 1(n=745)	Grup 2(n=794)	p
Yaş (/yıl)	1,88±1,74	2,81±3,03	0,062
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	10,75±4,01	11,05±3,87	0,239
CRP (mg/dl)	0,79±2,76	0,98±1,75	0,116
RBC (K/uL)	4,62±0,51	4,68±0,52	<b>0,005*</b>
Hgb (g/dl)	12,05±1,34	12,05±1,34	<b>&lt;0,001*</b>
HCT (%)	34,19±3,53	35,61±3,99	<b>&lt;0,001*</b>
MCV (fl)	73,94±6,77	75,23±6,76	<b>&lt;0,001*</b>
PLT (K/uL)	346,41±117,48	331,09±111,54	<b>0,005*</b>
PDW (%)	13,49±3,99	15,14±4,19	<b>&lt;0,001*</b>
PCT (%)	0,26±0,08	0,25±0,08	0,051
MPV (fl)	8,12±1,33	8,10±1,39	0,864
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	4887,38±2737,97	5526,40±3315,47	<b>=0,001*</b>
Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	4854,64±2546,84	4156,17±2433,37	<b>&lt;0,001*</b>
Monosit (/mm <sup>3</sup> )	892,19±718,23	835,55±695,02	0,096
Bazofil (/mm <sup>3</sup> )	203,87±242,44	179,60±209,45	0,254
Eozinofil (/mm <sup>3</sup> )	133,46±166,81	151,49±182,81	0,055
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	1,65±2,04	2,12±2,49	<b>&lt;0,001*</b>
Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)	0,09±0,07	0,11±0,08	<b>0,003*</b>
Eozinofil / Lenfosit Oranı (ELO)	<b>0,03±0,06</b>	<b>0,04±0,06</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Monosit/Lenfosit Oranı (MLO)	0,24±0,25	0,25±0,26	0,202
Bazofil/Lenfosit Oranı	0,05±0,09	0,25±0,26	0,317

\* ( $p < 0,05$ ) = İstatistiksel olarak anlamlı değer

Hgb, Htc, MCV, NLO, TLO, ELO ve PDW değerlerinin optimal cut-off değerlerini ve RV varlığını saptamadaki tanısal etkinliklerini belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. Bu analiz sonuçları Şekil 7'de sunulmuştur.



**Şekil 7.** NLO, TLO, ELO ve PDW belirteçlerinin Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile değerlendirilmesi.

Trombosit dağılım aralığı için ROC eğrisinin altında kalan alan; 0,621 (% 95 güven aralığında 0,594-0,649;  $p<0,001$ ) olarak saptandı. Trombosit dağılım aralığı için 14,75'i cut off değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı; % 62,2 özgüllüğü; % 56,6 olarak saptandı.

Trombosit / Lenfosit oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,563 (% 95 güven aralığında 0,534-0,592;  $p<0,001$ ) olarak saptandı. Trombosit/Lenfosit oranı için 0,84'ü cut off değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı; % 56 özgüllüğü; % 54,8 olarak saptandı.

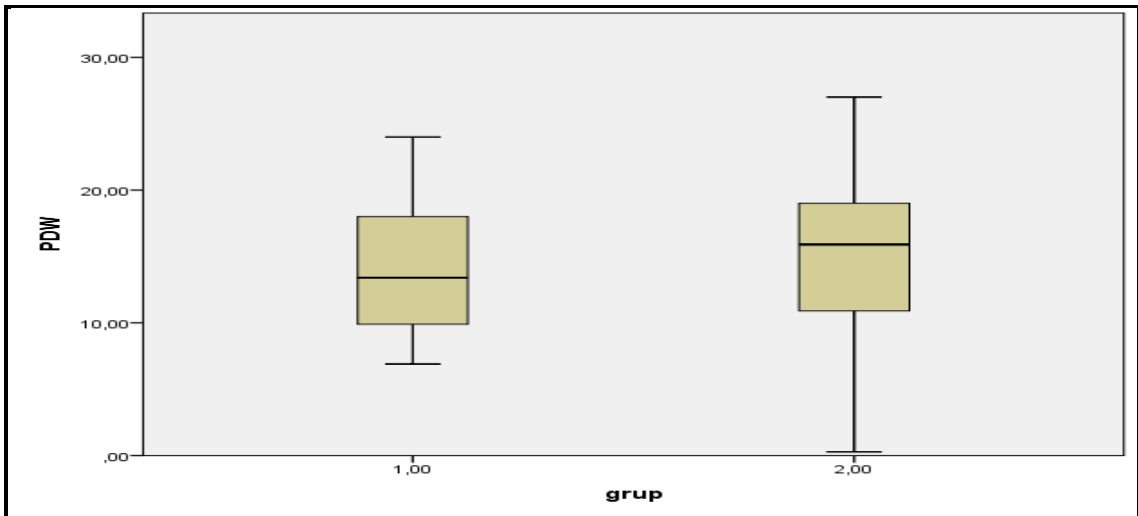
Nötrofil / Lenfosit oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,589 (% 95 güven aralığında 0,560-0,617;  $p<0,001$ ) olarak tespit edildi. Nötrofil / Lenfosit oranı için 1,15'i cut off değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı; % 59,3 özgüllüğü; % 55 olarak saptandı.

Eozinofil / Lenfosit oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan 0,572 (% 95 güven aralığında 0,544-0,601;  $p<0,001$ ) olarak tespit edildi. Eozinofil / Lenfosit oranı için 0,021'i cut off değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı; % 56,6 özgüllüğü; % 56,3 olarak saptandı. Hematolojik verilerin ROC eğrisi aracılığı ile karşılaştırılması **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Hematolojik parametrelerin Receiver Operating Characteristic eğrisi aracılığı ile karşılaştırılması.

Parametreler	AUC	p	Cut off value	Spesifite %	Sensitivite %
Eozinofil/Lenfosit Oranı (ELO)	0,572±0,015	<0,001*	0,021	56,3	56,6
Hgb (g/dl)	0,576±0,015	<0,001*	11,95	54,3	58,2
Htc (%)	0,605±0,014	<0,001*	35,50	51	64,1
MCV (fl)	0,567±0,015	<0,001*	75,50	50,8	59,1
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	0,589±0,015	<0,001*	1,15	55	59,3
PDW (%)	0,621±0,014	<0,001*	14,75	56,6	62,2
Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)	0,563±0,015	<0,001*	0,084	54,8	56

Rotavirüs pozitif grupta ortalama PDW ortalaması; RV negatif gruba göre düşük olarak saptandı ( $p<0,001$ ). İki grup arasındaki ortalama PDW değerleri **Şekil 8'**de gösterilmiştir.



**Şekil 8.** Rotavirüs pozitif ve Rotavirüs negatif grupların ortalama PDW değerleri.

## 5. TARTIŞMA

Akut gastroenteritler, çocukluk çağının en sık enfeksiyöz hastalıklarındandır. Zamanında ve uygun tedavi edilmeyen hastalarda morbidite ve bazen de mortalite kaçınılmaz bir sonuç olarak görülmektedir. Enfeksiyöz AGE'lerin bilinen en sık viral nedeni RV'lerdir. Rotavirüs gastroenteriti uygunsuz antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatışlar nedeniyle önemli bir maliyet yüküne de sebep olabilmektedir.

Kullanımda olan gelişmiş aşilar ile RV sıklığı önemli ölçüde azalmış olsa da, hastalık hala yaygın bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Çalışmamızdaki temel amacımız; RV saptanan ve saptanmayan gastroenteritli hastaların hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması ve RV gastroenteriti sırasında meydana gelen hematolojik parametre değişikliklerinin tespit edilmesi idi.

Ulaşabildiğimiz bazı literatür verilerine bakıldığında; İnci ve ark.<sup>68</sup> RV pozitif hastaları içeren çalışmalarında erkek / kız oranını; 69/63 olarak, Avustralya'da Grimwood ve ark.<sup>133</sup> tarafından RV pozitif hastalarda yapılan benzer bir çalışmada, erkek/kız oranı; 67/41 olarak bildirmişlerdir. Kılıç ve ark.<sup>134</sup> ise, 2000 yılında Gaziantep de  $\leq 5$  yaş, 112 vakalı RV gastroenteritli çocuklarda benzer bir çalışma yaptıklarını bildirmişlerdir. Son iki çalışmada da cinsiyet açısından anlamlı farkın olmadığı bildirilmiştir.<sup>133,134</sup>

Çalışmamızda ise, RV pozitif hastalarda erkek / kız oranı 421/324 olup cinsiyet açısından iki grup arasında fark olmadığı görüldü ( $p=0,465$ ). Bu sonuç ise ulaşabildiğimiz literatürdeki çalışmalar ile benzer idi.

Mete ve ark.<sup>135</sup> RV gastroenteritli hastalarda yaş ortalamasını:  $38,74 \pm 41,45$  ay, Dalgıç ve ark.<sup>97</sup> ise 353 RV gastroenteritli hasta ile yaptıkları çalışmalarında, yaş ortalamasını 15 ay olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise, RV pozitif hastaların yaş ortalaması  $1,88 \pm 1,74$  yıl ( $22,56 \pm 20,88$  ay) olarak saptadık. Yaş açısından bakıldığında olgularımızın ulaşabildiğimiz literatürdeki yaş gruplarına göre daha erken yaşlarda bu virüse yakalandıklarını saptadık. Bu durum aşının erken yaş grubunda yapılmasının gerekliliğini göstermekte idi.

Bozdayı ve ark.<sup>136</sup> çalışmalarında RV pozitif saptanan çocukların % 39'unun bir yaşın, % 70'inin ise iki yaşın altında olduğunu, Akdoğan ve ark.<sup>137</sup> RV pozitif

gastroenteriti en sık 6-12 ay yaş grubundaki çocuklarda, Velazquez ve ark.<sup>138</sup> ise RV pozitif gastroenteriti en sık 6-14 aylık çocuklarda saptadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca Velazquez ve ark.<sup>138</sup> RV pozitif gastroenteritli olgu sayısının iki yaşından sonra giderek azaldığını da bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ise RV enfeksiyon'un hemen her yaşta görüldüğü ancak ağır semptomların sıklıkla 6-24 aylık çocuklarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>139,140</sup> İlk altı aylık dönemdeki enfeksiyonların daha hafif geçirilmesi ise anneye ait antikörlerin transplasental yolla bebeğe geçmesine anne sütünün koruyucu etkisine bağlanmıştır.<sup>57</sup>

Çalışmamızda ise, tüm yaş grupları dikkate alındığında RV pozitifliğinin en fazla 12-23 ay arasındaki hastalarda görüldüğünü saptadık. Gerek ulaşılabildiğimiz ulusal ve uluslararası literatürdeki çalışmaların verileri, gerek ise çalışmamızın sonuçları aşımın erken yaş grubunda yapılmasının gerekliliğini bir kez daha göstermekte idi.

Rotavirüsün gastroenteritlerinin mevsimsel dağılımları ise; ulaşılabildiğimiz gerek ulusal gerek ise uluslararası birçok literatür eşliğinde incelendiğinde farklı sonuçlara ulaşıldı.

Şöyle ki; İspanyada ki 2006-2007 yıllarını kapsayan çok merkezli, uluslararası bir surveyans çalışmasında RV gastroenteritinin en sık görüldüğü dönem kış ayları olarak, pik döneminin ise Ocak ayı olduğu bildirilmiştir.<sup>141</sup> Tajiri ve ark.<sup>142</sup> larının yaptığı diğer bir uluslararası çalışmada ise; hem 2008 hem de 2009 yılında, RV gastroenteritinin sıklıkla Şubat -Mayıs döneminde çoğaldığı, en fazla vakanın ise Mart ayında görüldüğü bildirilmiştir.

Ayrıca, Sümer ve ark.<sup>143</sup> 6-24 aylık akut gastroenteritli çocuklarda RV ishallerini en sık Aralık-Şubat aylarında, Balcı ve ark.<sup>144</sup> en fazla vakanın Ocak-Şubat aylarında, Hacımustafaoğlu ve ark.<sup>14</sup> vakaların kış aylarında en yüksek, Haziran ve Eylül aylarında ise en düşük olduğunu, İnci ve ark.<sup>68</sup> vakaların; kış > ilkbahar > yaz > sonbahar şeklinde bir mevsimsel dağılım gösterdiğini, Tapısız ve ark.<sup>145</sup> ise bütün yıl boyunca RV pozitifliği görülmekle birlikte olguların en çok sonbahar ve kış aylarında, en az da yaz aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise RV pozitif gastroenteritli olgular en fazla sonbahar, en az olarak ise ilkbahar aylarında görüldüğü ve sonbaharda ki olgularımızın ise; Kasım > Ekim > Eylül pikleri şeklinde bir seyir gösterdiği saptanmıştır. Bununla beraber ulaşılabildiğimiz birçok literatürdeki ve çalışmamızdaki veriler, RV gastroenteritlerinin yıl boyu çeşitli pik

dönemlerinin olabileceğini bize göstermiştir. Ancak RV gastroenteritinin ülkeden ülkeye değişen farklı mevsimsel piklerinin nedeni tam olarak açıklanamaz ise de bu mevsimsel piklerin RV aşısı ile değiştirilebileceği yönünde ki görüşlerin de olduğu bilinmektedir.<sup>74</sup>

Çocuklarda lökosit değerleri yaşa bağlı değişkenlik gösterdiğinden her yaş için normal aralığın altındaki değerler lökopeni, üstündeki değerler lökositoz olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında, en sık izlenen enfeksiyöz nedenli lökopeni, viral kaynaklı olanlardır.<sup>146</sup> Viral kaynaklı lökopeni etkenleri arasında en sık görülenler ise; *Epstein-Barr virüs* (EBV), *Sitomegalovirus* (CMV), kızamık, kızamıkçık, Suçiçeği, Roseola İnfantum ve HIV enfeksiyonlarıdır.<sup>137,138</sup>

Çalışmamızda ise iki grup arasında lökosit sayısı ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,239$ ). Bu durum RV negatif gruptaki olguların da birçoğunun da viral nedenli ishaller olmasına bağlandı.

CRP; karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artan, yarı ömrü 4-6 saat olan bir akut-faz reaktandır. Enfeksiyon veya doku inflamasyonu sonrası ortaya çıkan sitokinlerden; İnterlökin-1, Tümör Nekroz Faktörü ve özellikle İnterlökin-6'ya bağlı üretimi artar ve klasik yoldan kompleman yolunun aktivasyonuna ve fagositoz artışına neden olur. Daha çok bakteriyel enfeksiyonlarda artışı beklenmekle beraber Adenovirus, İnfluenza, Kızamık ve Kabakulak gibi bazı viral enfeksiyonlarda ve kollojen doku hastalıklarında da CRP değeri artabilmekte hatta nadiren de olsa 100 mg/L üzerinde değerler saptanabilmektedir.<sup>147</sup>

Rotavirüs enfeksiyonları seyrinde CRP artışı ile ilgili olarak yapılmış sınırlı sayıda ki çalışmalardan biri Dalgıç ve ark.<sup>97</sup> nın yaptığı bir çalışmadır ve bu çalışmada RV pozitif hastalarda ki CRP ortalaması;  $18.27\pm 37.43$  mg/L (normal değer  $<5$ ) olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise CRP ortalaması  $0,79\pm 2,76$  (normal değer 0,1-0,82) olarak saptadık ve çalışmamızdaki iki grup arasında CRP değerleri açısından fark saptanmadığı da görüldü ( $p=0,116$ ). Bu durumun RV saptanmayan ishalleri olan olguların da birçoğunun viral nedenli ishaller olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hemoglobin düzeyinin o yaş ve cinsiyet için belirlenen düzeylerin altında olması anemi olarak adlandırılmakta ve enfeksiyon hastalıklarında genellikle sık görülen bir

durumdur. Birçok akut bakteriyel ve viral hastalık seyri sırasında izlenebilen hafif normositik anemi geçici bir durumdur.<sup>148</sup> Daha önce yapılan bazı çalışmalar ise; hafif viral enfeksiyonların seyri sırasında hemoglobinin % 9 sıklıkla 1 g/dl kadar, % 25 sıklıkla ise; 0,6 g/dl kadar azaldığı bildirilmiştir.<sup>149,150</sup>

Çalışmamızda da RV pozitif grubun RBC, Hgb, Htc ve MCV ortalaması RV negatif gruba göre daha düşük olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Bu durum geçirilen RV gastroenteriti ile ilişkilendirildi ve anemi belirteçleri olan RBC, Hgb, Htc ve MCV ortalamasında ki düşüklüğün virüse bağlı kemik iliğinin baskılanması ya da EBV ve CMV de olduğu gibi immun aracılı hemolitik anemi ile ilişkili olabileceği tartışıldı.

Trombositler pıhtı oluşumunda görev alan megakaryositlerden üretilen kanın en küçük hücresel elemanlarıdır ve granüllerinden salgılanan mediatörler ile trombotik, inflamatuvar komplikasyonları tetikleyebilmektedirler.<sup>151,152</sup> Ayrıca bakteriyel ve viral enfeksiyonların seyri sırasında trombositoz'un izlenebildiği de bildirilmiştir.<sup>153</sup> Trombositopeni ise; üretimin azalması, dalakta tutulum veya yıkım artışına bağlı olarak görülen trombosit sayısındaki düşüklüktür. Bakteriyel (*Salmonella*, *Brusella*, *Leptospira* ve *Sifiliz*), Paraziter (*Toksoplazmoz*, *Malaria*, *Riketsiya*) ve birçok viral (*EBV*, *CMV*, *HIV*, *Rubella*, *Kırım Kongo Kanamalı Ateşi*, *Hepatit B* ve *C* vb.) enfeksiyonlarının seyri sırasında trombositopeni olduğu bildirilmiştir.<sup>154</sup>

Ancak literatürdeki bu verilerin aksine çalışmamızda RV pozitif grubun PLT ortalaması ve RV negatif grubun PLT ortalamasına oranla daha yüksek tespit edildi ( $p=0,005$ ). Bu durum viral enfeksiyonların seyri sırasında izlenebilen trombositoz ile ilişkili olabilir. Yani viral enfeksiyonlar sırasında trombositopeni ya da trombositoz görülür diye bir genelleme yapılamayacağı görüşüne vardığımızı düşünmekteyiz ve bunu paylaşmak istedik.

Kandaki trombositlerin dağılım aralığını gösteren parametre PDW dir. Yani genç trombositler büyük olup bunlar daha reaktiftir ve daha fazla tromboksan A<sub>2</sub> ürettikleri de bildirilmiştir. Ayrıca PDW'nin büyük olması, trombositlerin kemik iliği üretiminin hızlanmış olduğunun da bir göstergesi olarak bildirilmiştir. Yaşlı trombositler ise küçük PDW değerlerine sahiptirler.<sup>151,154</sup>

Çalışmamızda PDW ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ). PDW değerlerinin RV pozitif grupta düşük saptanması viral enfeksiyonlarda trombosit yapımının da etkilendiğini ve aslında bir akut faz reaktanı olarak kabul edilen

trombositlerin viral enfeksiyonlarda azaldığını bize göstermekte idi. Oysa birçok bakteriyel enfeksiyonun seyrinde trombositopeniye rastlandığı klasik bilgilerimiz arasında hala geçerliliğini korumaktadır.

Trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesi ise MPV değerleridir. Bu değerlerin artışı; kemik iliğinde trombosit sentezinin arttığını, dolayısıyla daha büyük ve tabiidir ki daha genç ve fonksiyonel trombositlerin üretildiğinin bir göstergesidir.<sup>154</sup>

Mete ve ark.<sup>135</sup> RV gastroenteritli çocuklarda MPV düzeyinin sağlıklı kişilere oranla daha düşük olduğunu bildirmişler ve bu nedenle de RV gastroenteritlerinde MPV değerinin negatif akut faz reaktanı olarak kullanılmasını önermişlerdir.

Ancak MPV ortalamaları açısından çalışmamızda ki RV pozitif ve negatif iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0,864$ ). Bu nedenle de bu belirtecin negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceği yönünde herhangi bir görüşe ulaşamadık ve bu konuda herhangi bir öneriye katılmadık.

Trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan trombosit indekslerinden bir de PCT olup bu index kandaki trombosit yüzdesini ifade etmektedir. PCT trombosit sayısı ve MPV üzerinden ölçülür. PCT'nin % 0,1'in altında olması trombosit transfüzyonu endikasyonudur. Yani başka bir deyişle trombositopenili hastalarda trombosit sayısından çok PCT'nin kanama riskini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>155</sup> Bütün bu ifadelerle karşın çalışmamızda; PCT ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,051$ ). Zaten her iki grup hastalarımızda da herhangi bir transfüzyon endikasyonu gelişmedi.

Nötrofil kanda nötrofil sayısının fazla olmasıdır. Akut inflamatuvar yanıtta; nötrofil görülebilir ve nötrofiller damar duvarına yaklaşır ve kemik iliğinden periferik çıkışları artar. Hormonal nedenler, stres, metabolik bozukluklar, akut hemoliz, kanama, sistemik otoimmün ve inflamatuvar durumlarda nötrofil görülebilir.<sup>156,157</sup>

Periferik nötrofil sayısının yaşa göre % 95 standart sapmasının altında olmasına nötropeni denir. Bu kabaca çocuklarda  $1500/mm^3$  altındaki nötrofil sayısı olarak belirtilmektedir. Bakteriyel enfeksiyon hastalıkları sırasında, immün mekanizma ile kemik iliğinde baskılanma gelişebilir. Ayrıca Kızamık, Kızamıkçık, Suçiçeği, Roseola Infantum, EBV, CMV ve HIV gibi bazı viral enfeksiyonların seyri sırasında nötropeni izlenebilir.<sup>158, 159</sup>

Greenberg ve ark.<sup>99</sup> RV pozitif ve RV negatif gastroenteritli hastalar arasında mutlak nötrofil sayısı açısından fark olmadığını bildirmelerine karşın, Dalgıç ve ark.<sup>97</sup> ise RV pozitif gastroenteritli hastaların % 2,54'ünde nötropeni olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise RV pozitif grubun nötrofil sayısı ortalaması RV negatif gruba kıyasla daha düşük saptandı ( $p=0,001$ ). Bu tablonun viral enfeksiyonlarda lenfositözün ortaya çıkardığı rölatif nötropeni ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Lenfosit sayısının  $1.500/mm^3$  altında olması lenfopeni olarak kabul edilmektedir ve lenfopeninin çocukluk çağındaki en sık nedeni ise Protein-Enerji Malnütrisyonu (PEM) dir. Ancak bazı virusler (HIV, rubeola, poliovirus, suçiçeği) de lenfositleri infekte ederek ya da lenfosit yıkımını arttırarak lenfopeniye sebep olabilmektedir. Tüberküloz gibi ağır granülomatöz enfeksiyonlarda ise kemik iliğinde lenfosit üretimi baskılandığından lenfopeni bu hastalıkların laboratuvar bulgularından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>151</sup> Buna karşın çocuklardaki bazı viral enfeksiyonların (en sık EBV, CMV ve Viral Hepatitler vb.) seyri ise reaktif bir lenfositöz görüldüğü bildirilmiştir.<sup>160</sup>

Çalışmamızda da lenfosit ortalama sayısı RV pozitif grupta daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Bu durumun viral enfeksiyonların seyri sırasında izlenebilen reaktif bir lenfositöz olarak değerlendirildi.

Periferik kanda monositlerin çocuklarda  $800/mm^3$  üzerinde olması monositöz olarak tanımlanır. Genellikle akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkar. Semptomatik konjenital sifiliz, miliyer tüberküloz, konjenital toksoplazmoz, listerioz, malaria, varicella ve herpes zoster enfeksiyonu monositöz görülebilen klinik durumlardan başlıcalarıdır. Ayrıca hematolojik maligniteler, histiositoz ve kronik inflamatuvar hastalıklarda da monositöz bir laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>161</sup>

Çalışmamızda RV pozitif ve RV negatif gruplar arasında monosit sayısı ortalaması açısından fark saptanmadı ( $p=0,096$ ). Aslında monositozis daha çok kronik bakteriyel ve viral enfeksiyonların bir göstergesidir. Oysa hastalarımızın hepsi akut gastroenterit tablosunda başvuran olgular idi ve bunlarda monositöz olması da beklenen bir sonuç değil idi.

Bazofil ve mast hücreleri fonksiyonel olarak ortak özellikler taşırlar. Erken hipersensitivite reaksiyonu, kronik inflamatuvar ve immunolojik yanıt da rol oynarlar. Bazofil sayısının kanda  $150/ \text{mm}^3$  ün üzerinde olması bazofili olarak tanımlanır. Paraziter hastalıklar, malign miyeloproliferatif hastalıklar, Hodgkin hastalığı, hemolitik anemiler, hipotiroidi, gebelik ve nefrotik sendrom bazofili ile ilişkili durumlardır.<sup>162</sup>

Çalışmamızda bazofil sayısı açısından iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0,254$ ). Çünkü çalışma sırasında kronik ve malign hastalıkları arasında sayılan klinik tablolar dışlanma kriteri olarak kabul edilmiş ve bu tür olgular çalışmaya alınmamış idi. Dolayısı ile bazofil sayısı açısından iki grup arasında bu tablo beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmıştır.

Eozinofiller kanda 1-2 gün bulunduktan sonra dokuya yerleşir, burada 4 hafta yaşar. Atopik hastalıklar, parazitozlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonların iyileşme dönemleri ile Cushing sendromu ve bazı ilaçlar hafif eozinofiliye yol açabilirler.<sup>163</sup>

Çalışmamızda iki grup arasında eozinofil sayısı açısından fark saptanmadı ( $p=0,055$ ).

Hastalarımızın tüm değerleri hastalığın başlangıcında alınan değerler olduğundan ve iyileşme dönemi ile karşılaştırmadığımızdan, yani iyileşme dönemindeki değerler elimizde olmadığından bu konuda herhangi bir yorum yapma hakkını kendimizde bulamadık.

Son yıllarda hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir indeks olarak kullanılan NLO enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olarak kullanılmaya devam edilmektedir.<sup>164</sup> Bugün için kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, maligniteler, akut apandisit, ülseratif kolit, son dönem böbrek yetmezliği, pnömoni, iskemik kalp hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda inflamasyonun şiddetini gösteren bir parametre olarak NLO kullanılmaya başlanmıştır.<sup>165-169</sup>

Ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda NLO'nun atak geçirilen dönemlerde ataksız dönemlere göre daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.<sup>170</sup> Başka bir çalışmada ise ateşli İYE tespit edilen küçük çocuklarda DMSA'da skar tahmininde NLO'nun kullanılabilceği ifadelerine yer verilmiştir.<sup>171</sup> Ayrıca Indavapuru ve ark.<sup>172</sup> H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> tipi domuz virüsü ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmalarında grip ile başvuran

hastalarda düşük NLO'nun domuz gribi için bir tarama aracı olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda NLO ortalaması RV pozitif grupta daha düşük olarak saptandı ( $p < 0,001$ .) Bu düşüklük viral enfeksiyonlara sekonder lenfositoz ve rölatif nötropeninin bir neticesi olarak kabul edildi. Bu sonuç aşırı dehidratasyon ve kompartmanlar arasındaki akut elektrolit dağılım bozukluğuna sekonder olarak gelişen akut fizyolojik stres sonrası gelişen lenfopeniyi yansıtan bir indeks olarak NLO'nun kullanılabilceğini ve enflamatuar durumun iyi bir göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermekte idi.

Park ve ark.<sup>173</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, Henoch Schönlein Purpura'lı hastalarda NLO'nun, gastrointestinal kanamanın gelişip gelişmeyeceğinin önceden tahmini amacı ile kullanılabilceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada bu tahminin yapılması için ise optimal cut-off değeri; 2.82 olarak alındığında, duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla % 81 ve % 76 olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da NLO için 1.20 cut-off değeri olarak aldığımızda RV için duyarlılığı % 55, özgüllüğü ise; % 55 olarak saptadık. NLO değeri düşüklüğü yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasa da RV gastroenteritinde destekleyici bir bulgu olabilir. Bu değerler klinik bulgularımızı doğrular nitelikte idi ve hiçbir hastamızda gastrointestinal kanama semptomu ya da bulgusuna rastlamadık.

Trombosit / lenfosit oranı da, NLO gibi ek maliyet gerektirmeyen enflamasyonun bir göstergesidir. Trombositoz ve lenfopeni sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili bulunmuş ve TLO her iki hematolojik göstergelyi birleştiren yeni bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aktive trombositler, endotel hücrelerinden ve lökositlerden enflamatuar mediatör salınımına sebep olarak monosit adhezyonu ve transmiğrasyonunu artırarak daha güçlü inflamatuvar yanıtı sebep olurlar. Ayrıca TLO'nun kardiyak, pulmoner ve bazı onkolojik hastalıklarda mortalite öngörücüsü olarak kullanılabilceğinin de bildirildiği yayınlar mevcuttur.<sup>174-176</sup>

TLO yüksekliği SLE ve psöriatik artrit gibi bazı otoimmün hastalıklar ile de ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak polimiyozit ile TLO yüksekliği arasında da güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>177,178</sup>

Peng ve ark.<sup>179</sup> TLO'nun romatizmal hastalıklarda inflamatuvar durumu yansıtabilecek bir gösterge olabileceğini bildirmişlerdir. Meng X ve ark.<sup>180</sup> kronik

hepatit C hastalarında TLO'nun iyi bir viral enfeksiyon yanıt göstergesi olabileceğini ve TLO'nun 4. haftadaki düşüş eğiliminin kalıcı viral yanıtı yansıtabileceğini ve TLO'nun kronik hepatit C izleminde iyi bir viral enfeksiyon belirteci olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da TLO ortalaması RV pozitif grupta RV negatif gruba kıyasla daha düşük olarak saptandı ( $p=0,003$ ).

Çalışmamızda elde edilen RV pozitif gruptaki TLO düşüklüğü viral enfeksiyonu destekleyen bir diğer bulgu olarak karşımıza çıkmakta idi. Ancak daha geniş serili ve prospektif çalışmalar yapılması ve başlangıç ile salah dönemindeki TLO değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilecek sonuçların bu konuya daha geniş bir pencereden bakılmasına katkı sağlayacaktır düşüncesini taşımaktayız.

Brescia ve ark.<sup>181</sup> nazal polipli kronik sinüzitli hastalarda ELO ve BLO oranlarını sık tekrar eden grupta daha yüksek olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Yenigün ve ark.<sup>182</sup> ise Alerjik rinitli hastalardaki çalışmalarında ELO'nun deri prick testi ile ilişkili bir test olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Her iki çalışma da da sonuç olarak, ELO'nun ve BLO'nun inflamasyon birer belirteci olarak kullanılabilceği ifadelerine yer verilmiştir.

Çalışmamızda iki grup arasında BLO açısından fark saptanmadı ( $p=0,317$ ). Ancak ELO, RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ). Bu durum yine lenfositoz ile ilişkili olarak ve viral enfeksiyon sırasında gelişen inflamasyon bir belirteci olarak kabul edildi ve bu sonuç konuları farklı olsa da ulaşabildiğimiz sınırlı sayıdaki biri uluslararası, diğeri ulusal iki çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermekte idi. Elde ettiğimiz sonuç ise inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirildi.

Stabil koroner arter hastalarında artmış MLO'nun sempatik nöroendokrin aktivite, ateroskleroz gelişimi ve depresif belirtiler ile ilişkili inflamatuvar bir belirteç olabileceği bildirilmiştir.<sup>183</sup> Çalışmamızda ise iki grup arasında MLO açısından fark saptanmadı ( $p=0,202$ ). Ancak bu sonuç hakkında kendimizi yorum yapmaya yetkin olarak görmedik.

*Sonuç olarak;* tam kan sayımı testleri ve bu testler aracılığıyla elde edilen hematolojik parametreler hemen her yerde ulaşılması kolay, ekonomik ve hızlı değerlendirilebilen veriler sunmaktadır. Serolojik testler gibi daha üst düzey testlerin yapılamadığı koşullarda bu testlerin önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda rotavirüs

gastroenteriti tanısının konulmasına yardımcı olabilecek hematolojik parametre değişimlerinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu çalışma ile rotavirüs gastroenteriti sırasında hemogram yapılarak hematolojik parametreler içerisinde kabul edilen; WBC, PCT, MPV, monosit sayısı, bazofil sayısı, eozinofil sayısı ile monosit / lenfosit oranı ortalaması ve bazofil / lenfosit oranı ortalaması gibi hematolojik parametrelerde majör bir değişimin olmadığı, buna karşın RBC, Hbg, Htc, MCV, PDW, nötrofil / lenfosit oranı ortalaması, trombosit / lenfosit oranı ortalaması ve eozinofil / lenfosit ortalaması değerlerinde ise belirgin bir düşmenin olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti sırasında trombosit ve lenfosit sayıları ise artan hematolojik parametreler arasında görüldü.

*Çalışmamızda elde ettiğimiz en değerli veri ise rotavirüs pozitif gastroenteritli hastalarda PDW değerindeki düşüklük idi ve bu bulguya eşlik eden lenfosit ve trombosit sayılarının yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde rotavirüs tanısı ön planda düşünülmesi gereken tanı olarak değerlendirilmelidir.*

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1 Sonuçlar

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinikleri, servisleri ve acil servisine Ocak 2012 ile Ocak 2016 tarihleri arasında AGE nedeniyle başvuran ve takip edilen çocukların hematolojik verilerini değerlendirmek ve rotavirüs negatif hasta grubu ile karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışma sonucunda;

- 1- İki grup arasında WBC, CRP, PCT, MPV, Monosit, Eozinofil, Bazofil, MLO, BLO açısından anlamlı fark saptanmadı.
- 2- RBC ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p=0,005$ ).
- 3- Hemogloblin ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 4- Hematokrit ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 5- MCV ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 6- PDW ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 7- Rotavirüs pozitif grupta nötrofil ortalaması daha düşük saptandı ( $p=0,001$ ).
- 8- Rotavirüs pozitif grupta lenfosit ortalaması daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ).
- 9- Nötrofil lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 10- Trombosit lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p=0,003$ ).
- 11- Eozinofil lenfosit oranı ortalaması RV pozitif grupta daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ).
- 12- Trombosit sayısı ortalaması RV pozitif grupta daha yüksek saptandı ( $p=0,005$ ).

### 6.2 Öneriler

- 1-Rotavirüs enfeksiyonunun serolojik olarak tespitinin yapılamadığı durumlarda tüm viral enfeksiyonlarda olduğu gibi nötropeni ve lenfositozun RV pozitifliğine işaret edebileceği düşünülmelidir.
- 2-Beyaz küre ve CRP yüksekliğinin olmadığı gastroenteritlerin viral kaynaklı olabileceği düşünülmelidir.
- 3-İshali bulunan bir hastada Nötrofil Lenfosit Oranı ortalaması, Trombosit Lenfosit Oranı ortalaması, Eozinofil Lenfosit Oranı ortalamasının düşüklüğüne ek olarak

nötrofil sayısının düşük olması rotavirüs gastroenteritini destekleyici bulgu olarak düşünölmelidir.

4-Rotavirüs pozitif gastroenteritlerde trombosit sayısı ortalamasının arttığı görölmüştür. Bu durum viral enfeksiyonların seyri sırasında izlenen trombositoz ile ilişkili olabilir ancak RV seyrinde trombosit ilişkili parametrelerin daha net açıklanabilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılmalı.

5-Tüm dünyada en sık viral gastroenterit etkeni olarak tespit edilmeye devam edilen RV'ye karşı aşılama bilinci sağlanmalı.

6-Rotavirüs tespit edilen gastroenteritli hastalarda temel tedavinin destekleyici tedavi bununda en önemli basamağının hidrasyon olduğu unutulmamalıdır. Bu hastaların uygun hidrasyonu sağlanmalı.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Öktem S, Tokuç G, Şimşek Ş, et al.** Akut Gastroenteritli Olgularımızın Değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Derg.* **2004**; 3: 147-151.
2. **Özdemir M, Demircili ME, Feyzioğlu B, et al.** İshali hastalarda akut viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması. *Selçuk Tıp Derg.* **2013**; 29: 127-30.
3. **King CK, Glass R, Bresee J, et al.** Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, *MMWR Recomm Rep.* **2003**; 52(RR-16): 1-16.
4. **Alaşehir E, Balıkcı A, Topkaya A.** Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Antijen Pozitifliği ve Pozitifliğin Demografik Verilerle İlişkisi *ANKEM Derg.* **2014**; 28(2): 41-43.
5. **Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al.** Global, regional, and national causes of child mortality in **2008**: a systematic analysis. *Lancet.* **2010**; 375: 1969-87.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> **Erişim tarihi: 05.09.2016.**
7. **Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998.** Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, **1999.**
8. [http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT\\_ID=0&KITAP\\_ID=5](http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT_ID=0&KITAP_ID=5) **Erişim tarihi: 05.09.2016.**
9. **Fischer TK.** Incidence of hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Denmark, *Acta Paediatr.* **2001**; 90(9): 1073-5.
10. **Gil A, Carrasco P, Jimenez R, et al.** Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000, *Vaccine.* **2004**; 22(17-18): 2221-5.
11. **Nakagomi T, Nakagomi O, Takahashi Y, et al.** Incidence and burden of rotavirus gastroenteritis in Japan, as estimated from a prospective sentinel hospital study, *J Infect Dis.* **2005**; 192(Suppl 1): S106-10.
12. **Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH.** Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features, *Acta Paediatr Suppl.* **1999**; 88(426): 24-30.
13. **Bulut Y, İşleri L, Ağel E, Durmaz B.** Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği, *İnönü Üniv Tıp Derg.* **2003**; 10(3): 143-5.

- 14. Hacımustafaoglu M, Çelebi S, Ağın M, et al.** Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multicentered hospital based descriptive study, *The Turkish Journal of Pediatrics*. **2011**; 53(6): 604-13.
- 15. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al,** Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey, *Turk J Pediatr*. **2003**; 45(4): 290- 4.
- 16. Nazik H, İlktaç M, Öngen B.** Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirus sıklığının araştırılması, *ANKEM Derg.* **2006**; 20(4): 233-5.
- 17. Konca Ç, Tekin M, Akgün S, et al,** Prevalance of Rotavirüs in Children with Acute Gastroenteritis, Seasonal Distribution, and Laboratory Findings in the Southeast of Turkey, *J Pediatr Inf.* **2014**; 8: 7-11.
- 18.** <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/178> Erişim tarihi:**05.09.2016**.
- 19. Arısoy E, Çiftçi E, Hacımustafaoglu M.** Clinical Practical Recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for Previously Healthy Children, *J pediatr Inf.* **2015**; 9: 1-11.
- 20. Bishop WP, Ulshen M.** Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology. Pediatr Clin North Am.* **1988**; 35: 69-87.
- 21. Özkasap S, Yıldırım A, Yüksel S.** Akut Gastroenterit ve Tedavisi. *Klinik Pediatri.* **2004**; 3: 12-18.
- 22. Biçer S, Şahin G.T, Koncay B, et al.** Çocuk Acil Servisinde Saptanan Rotavirüs Gastroenteritli Olguların Sıklığı. *Çocuk Enf Derg.* **2008**; 3: 96-9.
- 23. Sıdal M.** Çocuklarda İshale Klinik Yaklaşım *ANKEM Derg.* **2006**. 20: 135-138.
- 24. Eroğlu C.** Akut İshalli Hastaya Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, **2008**: 171-178.
- 25. Sökücü S, Saner G, Süoğlu Ö, et al.** Sindirim Sistemi Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T(editörler), *Pediatri 3.Baskı 2.cilt* İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri; **2002**: 775-84.
- 26. İnce E.** Çocukluk Çağı Akut Gastroenteritlerinde Salmonella ve Shigella Sıklığı, Antibiyotik Direnci ve Serotiplendirme. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Kesin Raporu, Ankara, **2003**.

27. **Çaylan R.** Bakteriyel İshaller. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **2008**: 1051-1064.
28. **Elliott EJ.** Acute gastroenteritis in children *BMJ*. **2007**; 334: 35-40.
29. **Anderson EJ, Weber SG.** Rotavirüs İnfection in Adults. *Lancet Infect Dis*. **2004**; 91-9.
30. **Gülen A, Hacımustafaoğlu M.** Çocuklarda Akut İnfeksiyöz Gastoenterilere Genel Yaklaşım *ANKEM Derg.* **2013**; 27(3): 147-157.
31. **Desselberger U, Gray J.** Viral Gastroenteritis. *Medicine*. **2013**; 41 (12): 700-704.
32. **Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y, et al.** Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis, *Epidemiol Infect*. **2008**; 136(9): 1281-9.
33. **Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A, et al.** Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network, *J Infect Dis*. **2010**; 202(Suppl): 5-11.
34. **Kireççi E, Özer A.** Nörovirüs salgınları ve mücadele. *Van Tıp Derg.* **2011**; 18(1); 49-56.
35. **Bhutta AZ.** Akute gastroenteritis in children In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. **2011**: 1323-1338.
36. **Estes MK, Kapikian AZ.** Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology, 5th ed., vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2006**; 1917-74.
37. **Mukherjee A, Chawla-Sarkar M.** Rotavirus infection: a perspective on epidemiology, genomic diversity and vaccine strategies. *Indian Journal of Virology*. **2011**, 22: 11-23.
38. **Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A.** Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. **2003**; 9: 247-262.
39. **Flewett TH, Bryden AS, Davies H, et al.** Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *The Lancet*. **1974**, 2: 61-63.
40. **Hjelt K, Grauballe PC, Schiøtz PO, et al.** Intestinal and serum immune response to a naturally acquired rotavirus gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **1985**; 4: 60-6.

- 41. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al.** Rotavirus vaccines current prospects and future challenges. *Lancet*. **2006**; 368: 323-32.
- 42. Hoshino Y, Kapikian AZ.** Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *Journal of Health Population and Nutrition*. **2000**; 18:5-14.
- 43. Shoja Z, Tagliamonte M, Jalilvand S, et al.** Molecular characterization analysis of the outer protein layer (VP7) from human rotavirus A genotype G1 isolate identified in Iran: implications for vaccine development. *The New Microbiologica*. **2012**, 35: 415-427.
- 44. Pesavento JB, Crawford SE, Estes MK, et al.** Rotavirus proteins: structure and assembly. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. **2006**: 309:189-219.
- 45. Ball JM, Tian P, Zeng CQY, et al.** Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science*. **1996**; 272: 101-4.
- 46. Ibarra V, Ruiz-Palacios G, Guerrero ML, et al.** Unexpected detection of animal VP7 genes among common rotavirus strains isolated from children in Mexico. *J Clin Microbiol*. **2003**; 41: 4400-3.
- 47. Gray J, Vesikari T, Van Damme P, et al.** Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterology NU*. **2008**; 46: S24-31.
- 48. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG.** Rotavirus. *Pediatr Rev*. **2007**; 183-191
- 49. Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, et al.** Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science*. **2000**; 287: 491-495.
- 50. Kordasti S, Sjoval H, Lundgren O, et al.** Serotonin and vasoactive intestinal peptide antagonists attenuate rotavirus diarrhoea. *Gut*. **2004**; 53: 952-957.
- 51. Lopez S, Arias CF:** Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol. Immunol*. **2006**; 309: 39-66.
- 52. Zarate S, Espinosa R, Romero P, et al:** The VP5 domain of VP+ can mediate attachment of rotaviruses to cells. *J Virol*. **2000**: 74: 593-599.
- 53. Nava P, Lopez S, Arias CF, et al.** The rotavirus surface protein VP8 modulates the gate and fence function of tight junctions in epithelial cells *J Cell Sci*. **2004**; 117: 5509-19.

- 54. Libersou S, Siebert X, Ouldali M, et al.** Geometric mismatches within the concentric layers of rotavirus particles a potential regulatory switch of viral particle transcription activity. *Journal of Virology*. **2008**, 82: 2844-2852.
- 55. Yarkin F.** Gastroenterit virusları. *Moleküler Klinik Tanısal Viroloji*. **2006**; S233-262.
- 56. Hu L, Crawford SE, Hyser JM, Estes MK, Prasad V.** Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current Opinion in Virology*, **2012**, 2: 380–388
- 57. Clark HF, Offit PA, Glass RI, et al.** Rotavirus. In Plotkin SA, Orenstein WA Eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia, Elsevier, **2004**; 1327-1345.
- 58. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, et al.** Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *Journal of Medical Microbiolog*. **2003**; 52: 435–440.
- 59. Matthijnssens J, Ciarlet M, Rahman M, et al.** Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Archives of Virology*. **2008**; 153: 1621–1629.
- 60. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases.** Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. **2007**; 119(1):171-82.
- 61. Berner R, Schumacher RF, Hameister S.** Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections: a hospital based study over 10 y. *Acta Paediatr Suppl*. **1999**; 426: 48-52.
- 62. Gleizes O, Dresselberger U, Tatochenko V, et al.** Nosocomial rotavirus infection in European countries *Pediatr Infect Dis J*. **2006**; 25: 12-21.
- 63.** [http://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory\\_rotavirus\\_vaccines\\_immunization\\_programmes/en/](http://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory_rotavirus_vaccines_immunization_programmes/en/) Erişim tarihi: **05.09.2016**.
- 64. Bresee JS, Hummelman E, Nelson EA.** Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect*. **2005**; 192: 1-5.
- 65. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al.** Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children, *Emerg Infect Dis*. **2003**; 9: 565-72, 74.

- 66. Guarino A, Albano F.** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* **2008**; 46:S81-S122.
- 67. Uysal G, Doğru U, Aysev D, Karabiber N.** Campylobacter jejuni gastroenteritis in Turkish children. *Infection.* **1997**; 25: 159-62
- 68. İnci A, Kurtoğlu MG, Baysal B.** Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Rotavirus Gastroenteriti Prevalansının Araştırılması. *Turkish J Inf.* **2009**; 23 (2) : 79-82
- 69. 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 (4th ed) vol 1, W.B Saunders Cp. **1998**: 567-601
- 70. Bass DM.** Rotavirüs and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. **2004**: 1081-3.
- 71. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al.** The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden *J Infect Dis.* **1996**;174 Suppl 1:S5-11
- 72. Raming RF.** Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of Virology.* **2004**; 78: 10213-10220.
- 73. Frühwirth M, Heiniger U, Ehlken B et al.** International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J.* **2001**; 8: 784-91.
- 74. Bernstein DI.** Rotavirus Overview. *Pediatr Infect Dis J.* **2009**; 28 (3): 50-53
- 75. Toprak D, Soysal A, Türel O ve ark.** (Oral human serum immunoglobulin in rotavirüs diarrhea: Two case reports). *Cocuk Enf Derg.* **2007**; 1: 115-7.
- 76. Çakmur H.** Infectious Diarrhea and Dehydration in Childhood. *Kafkas J Med Sci.* **2013**; 3 (2) : 96-102.
- 77. 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: 259-67.

- 78. Taş E, Ardiç N.** Akut Gastroenteritli Olgularda Termofilik Campylobacter, E. coli O157:H7 ve Rotavirüs Sıklığı. *Klinik Dergisi*, 2004;17(3):186-190.
- 79. Sorinano-Gabarro M, Mrukowich MD, Vesikari T, et al.** Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J.* **2006**; 25: 7-11.
- 80. Tietelbaum JE, Daghistani R.** Rotavirus Causes Hepatic Transaminase Elevation. *Dig Dis Sci.* **2007**; 52 (12): 3396-3398.
- 81. Tanju Ç, Güler E, Atas BE, et al.** Mean Platelet Volume as a Negative Marker of Inflammation in Children with Rotavirus Gastroenteritis. *Iran J Pediatr.* **2014**; 24 (5) : 617-6220.
- 82. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI.** Rotavirus vaccines and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. *Vaccine.* **2004**; 22: 1: 49-54
- 83. Ustaçelebi Ş.** Rotaviruslar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi, **1999**: 973-975.
- 84. Goueva V, Allen JR, Glass RI, et al.** Detection of group B and C rotaviruses by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* **1991**; 29: 519-523.
- 85. Cook S, Glass R, Lebaron C.** Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Org.* **1990**; 68:171–177.
- 86. Gouvea V, Glass RI, Woods P.** Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol.* **1990**; 28: 276–82.
- 87. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, et al.** Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet.* **1998**; 351: 1844-1848.
- 88. Rahman M, Matthijnsens J, Yang X, et al.** Evolutionary history and global spread of the emerging g12 human rotaviruses. *J Virol.* **2007**; 81: 2382–2390.
- 89. Öztürk R.** Rotaviruslar. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. **2008**: 1720-1727.
- 90. Mahy BWJ, Regenmortel Van MHV.** Encyclopedia of virology. third edition Elsevier. **2008**; **511**.

- 91. Buser J, Risch L, Rutz T, et al.** Comparison of rota virus latex agglutination test with two rapid immunochromatographic test devices for detection of rotavirus in human feces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2001**; 20(4): 295-6.
- 92. Markell EK, John DT, Krotoski WA, et al.** Two rapid immunochromatographic test devices for detection of rotavirus in human feces. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2001**; 20: 295-296.
- 93. Altindis M, Yavru S, Simsek A, et al.** Rotavirus Infection in Children with Acute Diarrhea as Detected by Latex Agglutination, ELISA and Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Indian Pediatr.* **2004**; 41(6): 590-4.
- 94. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M.** Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development *J Infect Dis.* **1996**; 174(Suppl 1): S30–6.
- 95. Dearing LD.** Rotaviruses. Peter JB ed. Use and Interpretation of Laboratory Tests in Infectious Diseases. Fifth Ed. Santa Monica. Speciality Laboratories. **1998**; 219.
- 96. Christensen ML.** Rotaviruses. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical Microbiology, Seventh ed. Washington. D.C, ASM press. **1999**;999.
- 97. Dalgıç N, Haşım Ö, Pullu M, et al.** Is Rotavirus Diarrhea a Systemic Viral Infection? *Çocuk Enf Derg.* **2010**; 4: 48-55.
- 98. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, et al.** Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis.* **2011**; 15(6): 401-7.
- 99. Greenberg DE, Wilimas JA, Buckingham SC.** Hematologic findings in children with 19) rotavirus-positive and –negative diarrhea. *Pediatr Hematol Oncol.* **2003**; 20: 453-6.
- 100. Kutlu T.** İshalli Çocuğun Beslenmesi ve Oral Rehidratasyon Tedavisi Ped. Acil. Semp. 14-15 Haziran. **2001**, ist, s155-164.
- 101. Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al.** Incidence of nosocomial rotavirus infections symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect.* **2002**; 50: 13.
- 102. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L.** Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health.* **2013**; 8(4): 1123-37.

- 103. Taşar A.** Ağızdan Sıvı Tedavisi sb. Ankara Hastanesi Pediatri Kliniği. *Klinik Pediatri* **2003**; 2(2): 52-8.
- 104. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al.** Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2000**; 30: 54–60.
- 105. Dutta P, Mitra U, Datta A, et al.** Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea *J Trop Pediatr.* **2000**; 46: 259;263.
- 106. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, et al.** Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr.* **2002**; 141: 677–82.
- 107. Guerrant RL, Corneiro-Filho BA, et al.** Cholera, diarrheae and oral rehydration therapy: Triumph and indictment. *Clin Infect Dis.* **2003**; 37: 398-405.
- 108. Arcasoy A.** Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları. **2002**; 2. Baskı,1-23.
- 109. Abdulwahab Ma Telmesani.** Oral rehydration salts, zinc supplement and rota virus vaccine in the management of childhood acute diarrhea *J Family Community Med.* **2010**; 17(2): 79–82.
- 110. Kutlu T.** Pre ve Probiyotikler. *Türk Ped Arş.* **2011**; 46 özel sayı: 59-6.
- 111. Koletzko S, Osterrieder S.** Acute Infectious Diarrhea in Children. *Dtsch Arztebl Int.* **2009**; 106 (33): 539-47.
- 112. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al.** Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* **2002**; 109: 678-684.
- 113. Hom J.** Do Probiotics Reduce the Duration and Symptoms of Acute Infectious Diarrhea. *Ann Emerg Med.* **2011**; 5: 445–446.
- 114. Bergmann JF, Chaussade S, Coututier D, et al.** Effects of Acetorphan, an Antidiarrhoeal Enkephalinase Inhibitor on Oro-Caecal and Colonic Transit Times in Healthy Volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* **1992**; 6, 305-313.
- 115. Salazar-Lindo E, Santisteban –Ponce J, Chea-Woo E.** Racecadotril in the treatment of acute waterydiarrhea in children. *N Engl J Med.* **2000**; 343: 463-467.

- 116. Zarakolu P, Aktepe OC, Güvener E.** Çocukluk çağı ishallerinde etken olarak *Campylobacter jejuni* sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* **1999**; 33(3): 157-161.
- 117. Kanfer EJ, Abrahamson G, Taylor J.** Severe rotavirüs associated diarrhoea following bone marrow transplantation: treatment with oral immunoglobulin. *Bone marrow transplantation.* **1994**; 14: 651-2.
- 118. Barnes GL, Hewson PH, McLellan JA, et al.** A randomized trial of oral gammaglobulin in low birth weight infants infected with rotavirüs. *Lancet.* **1982**; 1: 1371-3119.
- 119. Guarino A, Albano F, Canani RB, Bruzesse E.** HIV, fatal rotavirüs infection, and treatment options. *Lancet.* **2002**; 67 : 613-5.
- 120.** <http://www.asicalismagrubu.org/d17.asp>. Erişim Tarihi: **05.09.2016**.
- 121. Murpy T, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al.** Intussusception among infants given an oral rotavirüs vaccine. *N Engly J Med.* **2001**; 344: 564-72.
- 122.** <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/59/5903.pdf> Erişim Tarihi: **05.09.2016**.
- 123. Breese JS, Parashar UD, Widdowson MA, et al.** Update on rotavirüs vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* **2005**; 24: 947-52.
- 124. Seçmeer G, Devrim İ.** Yeni Aşılar. *Hacettepe Tıp Derg.* **2006**; 37: 186-193.
- 125. Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, et al.** The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3)-human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J.* **2006**; 25: 577-83.
- 126. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al.** Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* **2006**; 354: 23-33.
- 127. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al.** Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J.* **2004**; 23: 937-43.
- 128. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR.** Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* **2006**; 354: 11-22.

- 129. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al.** Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect DisJ.* **2005**; 24: 481-8.
- 130. Mohan KV, Kulkarni S, Glass RI, Zhisheng B, Atreya CD.** A human vaccine strain of lamb rotavirus (Chinese) NSP4 gene: complete nucleotide sequence and phylogenetic analyses. *Virus Genes.* **2003**; 26: 185-192
- 131. Offit PA.** The future of rotavirus vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis.* **2002**; 13: 190-5.
- 132. Arvas A,** Vaccination in patients with immunosuppression *Türk Ped Arş.* **2014**; 49: 181-5.
- 133. Grimwood K, Carzino R, Barnes GL, Bishop RF.** Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol.* **1995**; 33: 131-6.
- 134. Kilic IH, Ozaslan M, Karsligil T, et al.** Investigation of diarrhea agents less than 5 years of age in summer in Gaziantep/Turkey. *Pak J Biol Sci.* **2007**; 10: 2915-9.
- 135. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, et al.** Decreased Mean Platelet Volume in Children with Acute Rotavirus Gastroenteritis. *Platelets.* **2014**; 25 (1) : 51-54.
- 136. Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, et al.** Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol.* **2008**; 80: 733-40.
- 137. Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, et al.** 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirüs araştırılması. *İnfeksiyon Derg.* **2001**; 15: 291- 4.
- 138. Velazquez FR, Matson D, Guerrero M, et al.** Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis.* **2000**; 182(6): 1602-9.
- 139. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al.** Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, **2007**; 295-306.
- 140. Conner ME, Ramig RF.** Viral enteric diseases. In: Nathanson N, ed. Viral pathogenesis. Philadelphia: Lippicott-Raven, **1997**; 713-743

- 141. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Colomina J, et al.** Aisa. Global study of viral diarrhea in hospitalized children in Spain: Results of Structural Surveillance of Viral Gastroenteritis Net Work (VIGESS-net) 2006–2008 *J Clin Virology*. **2011**; *11*: 353– 358.
- 142. Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, et al.** The Burden of Rotavirus Gastroenteritis and Hospital-acquired Rotavirus Gastroenteritis Among Children Aged Less Than 6 Years in Japan: A Retrospective, Multicenter Epidemiological Survey. *BMC Pediatrics*. **2013**, *13*: 83.
- 143. Sümer Z, Sümer H, Poyraz Ö.** Sivas il merkezindeki çocuk ishallerinde Rotavirüs pozitifliği. *İnfeksiyon Derg.* **1998**; *12*: 211-212.
- 144. Balcı Y, Polat Y, Çevüt E, et al.** Frequency of Rotavirus and Adenovirus Types 40/41 in Children with Gastroenteritis Between 0-5 Years of Age in Denizli. *Yeni Tıp Derg.* **2010**; *27*: 15-17.
- 145. Tapısız A.** Akut Gastroenteriti Olan 5 Yaş Altı Çocuklarda Rotavirüs Suşlarının PCR İle Tiplendirilmesi ve Belirlenen Tiplerin Klinik Ağırlık Derecesi İle İlişkisi, Ankara Üni Tıp Fak, Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara, **2010**.
- 146. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, et al.** Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections. *Acta Paediatr.* **2006**; *95*: 565-572.
- 147. Jaye DL, Waites KB.** Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* **1997**; *16*: 735-747.
- 148. Means RT.** The anaemia of infection. *Baillieres Clin Haematol.* **2000**; *13*: 151-162.
- 149. Ware RE.** Hemolytic Anemias. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (6th ed): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. W.B. Saunders, **2003**: 521- 721
- 150. Buchanan GR.** The mild anemia of acute infection. *Pediatr Infect DisJ.* **1985**; *4*: 225-228.
- 151. Frenkel EP.** The clinical spectrum of thrombocytosis and thrombocythemia. *Am J Med Sci.* **1991**; *301*(1): 69-80.
- 152. Yohannan MD, Higgy KE, Al-Mashhadani SA, et al.** Thrombocytosis: etiologic analysis of 663 patients. *Clin Pediatr.* **1994**; *33*(6): 340-343.
- 153. Schafer AI.** Thrombocytosis. *N Engl J Med.* **2004**; *350*(12): 1211-1219.

- 154. Kaplan RN, Bussel JB.** Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. *Pediatr Clin North Am.* **2004**; 51(4): 1109-1140.
- 155. Van der Loo B, Mattin JF.** Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillieres Clin Haematol.* **1997**; 10(1): 109-123.
- 156. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al.** Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* **1995**; 14(6): 484-490.
- 157. Shah SS, Shofer FS, Seidel JS, et al.** Significance of extreme leukocytosis in the evaluation of febrile children. *Pediatr Infect Dis J.* **2005**; 24(7): 627- 630.
- 158. Mustafa MM.** Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J.* **1994**; 13(4): 249-57; quiz 257-8.
- 159. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H.** Adenoviral diseases in children: a study of 105 hospital cases. *Pediatrics.* **1985**; 76(1): 79-83.
- 160. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L.** Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2. 2B .İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri* **1993** s:347-363.
- 161. Tsukahara T, Yaguchi A, Horiuchi Y.** Significance of monocytosis in varicella and herpes zoster. *J Dermatol.* **1992**; 19(2): 94-98.
- 162. Kaya Z,** Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Derg.* **2013**; 40 (3): 521-528.
- 163. Rothenberg ME.** Eosinophilia. *N Engl J Med.* **1998**; 338(22): 1592-600
- 164. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE.** Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* **2004**; 57(9): 950-955.
- 165. Ozturk C, Balta S, Balta I, et al.** Neutrophil/ lymphocyte ratio and carotid intima media thickness in patients with behcet disease without cardiovascular involvement. *Angiology.* **2015**; 66(3): 291-6.
- 166. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al.** Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg MedJ.* **2015**; 32: 531-534.

- 167. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL.** Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* **2010**; 105(2): 186-91.
- 168. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al.** A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* **2012**; 107(4): 695–699.
- 169. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, et al.** The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* **2012**; 34: 155–159.
- 170. Celikbilek M, Doğan S, Akyol L, et al.** Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Familial Mediterranean Fever. *J Clin Lab Anal.* **2015**; 29(1): 80-3.
- 171. Han SY, Lee IR, Park SJ, et al.** Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean J Pediatr.* **2016**; 59(3): 139–144.
- 172. Indavaparu A, Akinapelli A.** Neutrophils to lymphocyte ratio as a screening tool for swine influenza. *Indian J Med Res.* **2011**; 134: 389-91.
- 173. Park CH, Han DS, Jeong JY, et al.** The Optimal Cut-Off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Prognosis in Adult Patients with Henoch–Schönlein Purpura. *PLoS One.* **2016**; 11(4): e0153238.
- 174. Gogas J, Kouskos E, Mantas D, et al.** Pre-operative Tc-99m sestamibi scanning and intra-operative nuclear mapping: are they accurate in localizing parathyroid adenoma? *Acta Chir Belg.* **2003**; 103(6): 626-630.
- 175. Abdo A, Kowdley GC.** An intrathyroidal parathyroid: thyroid in sampling priortolobectomy. *Am Surg.* **2012**; 78(7): 818–819.
- 176. Sener A, Sivri H, Sivri S, et al.** The Prognostik value of the platelet/lymphocyte ratio in predicting short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Sakarya Med J.* **2015**; 5(4): 204-208.
- 177. Qin B, Ma N, Tang Q, et al.** Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* **2016**; 26(3): 372-376.

- 178. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al.** Assessments of Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* **2016**; 43(3): 305-310.
- 179. Peng YF, Cao L, Zeng YH, et al.** Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Open Med.* **2015**; 10: 249-253.
- 180. Meng X, Wei G, Chang Q, et al.** The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *Int J Infect Dis.* **2016**; 45: 72-7.
- 181. Brescia G, Pedruzzi B, Barion U, et al.** Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-to-lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? *Am J Otolaryngol.* **2016**; 37(4): 339-45.
- 182. Yenigun A, Sezen S, Calim OF, Ozturan O,** Evaluation of the eosinophil-to-lymphocyte ratio in pediatric patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* **2016**; 30(2): e21-5.
- 183. Serföző G, Horvath T, Földesi I, et al.** The Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Psycho-Neuro-Inflammatory Factors in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Neuroimmunomodulation.* **2016**; 23(2): 67-74.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı</b>	Zehra AYDIN
<b>Doğum Tarihi ve Yeri</b>	17.07.1987 / Batman
<b>Medeni Durumu</b>	Bekar
<b>İletişim Bilgileri</b>	
<b>Adres</b>	Belde Mah. No:3239 Merkez/Batman
<b>Tel:</b>	0546 6468648
<b>E-mail:</b>	zehraydn@hotmail.com
<b>Mezun olduğu Tıp Fakültesi</b>	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>Görev Yerleri</b>	Batman, Hasankeyf TSM, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri AD. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD.
<b>Yabancı dil</b>	İngilizce